

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Blida 1
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE CHIMIQUE

Thème :

**Optimisation et Évaluation d'une Formulation à Base de
N, N-diéthyl-3-méthylbenzamide**

Réalisé par :

KHELIFA KARFA Fadia

SAAD Yasmine

Encadré par :

Dr. R. MOKDAD

Co-encadré par :

Pr. A. HADJ-SADOK

Année Universitaire : 2023/2024

Remerciement

*Nous commençons ces remerciements en rendant grâce à **Allah** le Tout-Puissant pour nous avoir accordé la santé, la persévérance et l'inspiration nécessaires à l'accomplissement de ce mémoire.*

Nous exprimons nos sincères remerciements à nos parents pour leur soutien tout au long de notre parcours, qui par leurs prières et leurs encouragements, nous avons pu mener à bien ce travail.

*Nous tenons à exprimer notre plus profonde gratitude à la directrice de ce travail, **Dr.R. Mokdad**, d'avoir bien voulu accepté de diriger ce travail, et pour le temps qu'elle a consacré à nous orienter et à enrichir notre réflexion. Son engagement et son dévouement ont grandement contribué à l'élaboration de ce mémoire.*

*Nous adressons nos chaleureux remerciements à monsieur le **Pr. A. HADJ SADOK**, pour avoir généreusement partagé son savoir et son expérience avec nous. Son expertise et ses conseils avisés ont été une source d'inspiration et de motivation inestimable tout au long de ce projet.*

Nous remercions également tous les membres du laboratoire d'analyse fonctionnelle des procédés chimiques, université de Blida 1. Pour leur gentillesse, leur esprit de partage et leur collaboration.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont accordé à notre recherche et pour leur implication précieuse dans l'examen de notre travail.

On tient enfin à remercier tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

À ma mère bien-aimée,

Qui a toujours cru en moi et m'a encouragé à poursuivre mes rêves, ma source de force et mon pilier le plus solide. Ses encouragements constants et son amour infini ont guidé chacun de mes pas.

À mon cher père,

Qui m'a appris à rêver, à croire en moi-même et à viser toujours plus haut. Sa présence rassurante et ses conseils avisés ont été mes plus grands trésors.

À mon frère et ma petite sœur,

Mes meilleurs complices et amis que je pouvais espérer.

Avec cette œuvre, je souhaite exprimer l'immensité de mon amour et ma reconnaissance envers eux.

Que Dieu leur procure bonne santé et longue vie.

Yasmine.

Dédicace

Je dédie ce travail :

À mes parents adorés, Ma mère Fouzia et Mon père Toufik

Mes premiers enseignants et mes plus grands supporters qui ont été mes piliers et ma source de motivation tout au long de mon parcours académique.

À mon frère « Kheireddine » et mes sœurs « Manel, et Maram », mes complices de toujours qui ont partagé avec moi chaque étape de cette aventure.

À ma cousine « Amani », complice de nombreux moments de joie et tant de souvenirs précieux.

À mon amie « Yasmine », qui a cru en moi, dont sa confiance et son soutien m'ont donné le courage d'aller de l'avant.

À tous mes amis de promo « 2023/2024 », on a partagé les rires, les peines, et les moments de stress, je vous remercie pour votre amitié inestimable.

À vous tous, je dédie humblement ce mémoire, car grâce à votre soutien et à vos encouragements que j'ai pu atteindre ce moment tant attendu.

Fadia.

ملخص

تهدف هذه الدراسة إلى صياغة وتحسين استقرار مستحلب طارد للحشرات يعتمد على (DEET) عن طريق تقليل محتوى المادة الفعالة وإضافة البنتونيت. تم تحضير المستحلب عن طريق التجانس باستخدام نهج تصميم تجريبي لتقييم تأثير محتوى البوليساكاريد ومخلوط المادة الفعالة: البنتونيت على الخصائص الفيزيوكيميائية والريولوجية للمستحلب. كشف الفحص المجهرى أن القطرات كروية

الشكل يبلغ قطرها بين 5 و 11 ميكرومتر. أظهرت المستحضرات سَلو ُكا رقيق السيولة مع عكارة تتراوح بين 07,46 و 1000 NTU، ودرجة حموضة محايدة، وتوتر سطحي يتراوح بين 68,50 و 65,61 N/m. كشفت دراسة تأثير العوامل أن زيادة تركيز المادة الفعالة، وبالتالي محتوى البنتونيت، أدى إلى زيادة طفيفة في درجة الحموضة وانخفاض في التوتر السطحي ولكن بطريقة تدريجية ومعتمدة. كان للمادة الفعالة تأثير على زاوية الرذاذ وتأثير عكسي على شدة التكتل. من ناحية أخرى، كان للبوليساكاريد تأثير إيجابي على اللزوجة عند المال نهاية والتوتر السطحي. أظهرت دراسة الاستقرار أن بعض المستحضرات المخزنة عند 25 درجة مئوية ظل مستقرة لمدة 30 يوما.

الكلمات المفتاحية: بنتونيت، DEET، مستحلب، طارد، مادة فعالة.

ABSTRACT:

This study aimed to formulate and optimize the stability of an insect repellent emulsion based on N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) by reducing the surfactant content and adding bentonite. The emulsion was prepared by homogenization using an experimental design approach to evaluate the effect of the polysaccharide content and the surfactant:bentonite mixture on the physicochemical and rheological properties of the emulsion. Microscopic observation revealed that the droplets were spherical with a diameter between 5 and 11 μm . The formulations exhibited rheofluidifying behavior with a turbidity ranging from 46.07 to 1000 NTU, a neutral pH, and a surface tension varying between 50.68 and 61.65 N/m. The study of the effect of factors revealed that increasing the surfactant concentration, and consequently the bentonite content, led to a slight increase in pH and a decrease in surface tension but in a progressive and moderate manner. The surfactant had an effect on the spray angle and an inverse effect on the flocculation intensity. On the other hand, the polysaccharide had a positive influence on $h\%$ and surface tension. The stability study showed that some formulations stored at 25°C remained stable for 30 days.

Keywords : Bentonite, DEET, Emulsion, Repellent, Surfactant

RESUME :

Ce travail avait pour objectif de formuler et d'optimiser la stabilité d'une émulsion insectifuge à base de N,N-diéthyl-m-toluamide (DEET) en réduisant la quantité du tensioactif et en ajoutant la bentonite. L'émulsion a été formulé par homogénéisation en empruntant la méthode des plans d'expériences en vue d'évaluer l'effet de la quantité du polysaccharide et du mélange tensioactif : bentonite sur les propriétés physico-chimiques et rhéologiques de l'émulsion. L'observation microscopique a révélé que les gouttelettes sont sphériques de diamètre compris entre 5 et 11 μm . En outre, les formulations se comportaient comme un fluide rhéofluidifiant avec une turbidité comprise entre 46,07 et 1000 NTU, un pH neutre et une tension superficielle variant entre 50,68 et 61,65 N/m. L'étude d'effet des facteurs a révélé que l'augmentation de la concentration en tensioactif, et par la même la bentonite, entraîne une légère augmentation du pH et une diminution de la tension superficielle mais de manière progressive et modérée. Le tensioactif a un effet sur l'angle de pulvérisation, et un effet inverse sur l'intensité de la floculation. D'autre part, le polysaccharide influence positivement η_{∞} et la tension superficielle. L'étude de stabilité a révélé que certaines formulations stockées à 25 ° sont restées stables pendant 30 jours.

Mots clés : Bentonite, DEET, Émulsion, Répulsif, Tensioactif.

TABLE DES MATIERES

Remerciement

RESUME

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE 1 : LES MOUSTIQUES	3
1.1. Moustiques.....	3
1.2. Maladies transmises par les moustiques	4
1.3. Cycle de vie d'un moustique	4
1.4. Recherche de l'hôte	6
1.5. Les moustiques en Algérie.....	8
CHAPITRE 2 :RÉPULSIFS DES MOUSTIQUES.....	10
2.1. Répulsif	10
2.2. Caractéristiques d'un répulsif idéal	11
2.3. Origines des molécules répulsives.....	12
2.3.1. Répulsifs d'origine naturelle	12
2.3.2. Répulsifs de synthèse.....	12
2.4. Application des répulsifs.....	12
2.5. DEET	14
2.5.1. Toxicité de DEET	15
2.5.2. Mode d'action de DEET.....	16
2.6. Augmentation de la durée d'activité.....	16
CHAPITRE 3:ÉMULSIONS.....	18
3.1. Émulsions.....	18
3.2. Stabilité des émulsions.....	19
3.3. Émulsions de Pickering.....	19
3.4. Avantages des émulsions de Pickering	20
3.5. Les particules solides stabilisant les émulsions de Pickering	21

3.5.1. Particules inorganique.....	21
3.5.2. Particules organiques	22
3.6. La bentonite	22
3.7. L'utilisation de la bentonite dans les émulsions de Pickering	24
CHAPITRE 4 : MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	25
4.1. Matières premières.....	25
4.2. Démarche par orientation.....	27
4.2.1. Caractéristiques physico-chimiques du produit de référence	27
4.3. Méthode des plans d'expériences.....	29
4.3.1. Planification expérimentale	29
4.3.2. Matrice d'expériences	30
4.3.3. Analyse statistique des résultats.....	30
4.4. Formulation des émulsions	31
4.5. Caractérisation physico-chimique des émulsions	32
4.5.1. Mesure du pH	32
4.5.2. Observation de la morphologie et mesure de la taille des gouttelettes d'émulsions.....	32
4.5.3. Mesure de la tension superficielle.....	36
4.5.4. Angle de pulvérisation	36
4.5.5. Mesure de la turbidité	37
4.5.6. Étude rhéologique	37
4.6. Étude de stabilité.....	37
CHAPITRE 5: RESULTATS ET DISSCUSIONS	39
5.1. Matrice d'expérience en fonction des variables centrées réduites et des réponses.....	39
5.2. Analyse statistique des résultats de la RSM.....	40
5.3. Propriétés physico-chimiques des formulations.....	42
5.3.1. Propriétés organoleptiques.....	42
5.3.2. pH.....	43
5.3.3. Tension superficielle	43
5.3.4. Turbidité.....	43
5.3.5. Aspect microscopique des formulations d'émulsion	44
5.3.6. Distribution de taille	45
5.4. Comportement rhéologique.....	43

5.4.1.Angle de pulvérisation	47
5.5.Stabilité des formulations.....	48
5.6.Effets des facteurs sur les réponses.....	51
5.6.1Effet de tension actif sur les réponses.....	51
5.6.2.Effet du polysaccharide sur les réponses	55
CONCLUSION	60
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	62

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Listes des figures :

Figure 1.1 : Moustique culex pipiens.	3
Figure 1.2 : Cycle de vie d'un moustique	5
Figure 1.3 : Séquence de comportement de la recherche d'hôte chez un moustique.....	7
Figure 1.4 : Distribution géographique des moustique en Algérie.....	8
Figure 2.1 : Structure chimique de DEET.	14
Figure 2.2 : Mécanisme d'action de DEET contre Anophèles gambiae	16
Figure 3.1 : Schéma des émulsions classique : huile-dans-eau et eau-dans-huile.....	17
Figure 3.2 : Schéma des émulsions de Pickering : huile -dans -eau et eau-dans-huile	20
Figure 3.3 : Représentation de particules solides adsorbées a l'interface	21
Figure 3.4 : Hydratation de bentonite.	23
Figure 3.5 : Structure en "château de carte"	23
Figure 4.1: Courbes d'écoulement de produit de référence à 20 et 45 °C.....	28
Figure 4.2 : Changement de l'unité de pixel au μm	32
Figure 4.3 : Lame graduée sous microscope (10X).....	32
Figure 4.4 : Photo microscopique d'une émulsion typique avec type 8 bite.....	32
Figure 4.5 : Photo microscopique traite par basse bande	33
Figure 4.6 : Photo microscopique traite par seuillage	33
Figure 4.7: Photo microscopique des particules disperse d'une émulsion typique transforme géométriquement en ellipses équivalentes.....	34
Figure 4.8 : Détermination de la distribution de la fréquence des particules en fonction de la taille, sous forme d'histogramme.....	35
Figure 5.1: Histogramme représentant les quatre paramètres statistiques R2, Q2, validité du modèle et reproductibilité.....	40
Figure 5.2 : Aspect macroscopique des 12 formulations.....	42
Figure 5.3 : Photo microscopique d'une émulsions typique de plan d'expérience(10X) ,.....	45
Figure 5.4 : Détermination de la distribution granulométrique de la fréquence (%) des particules en fonctionne la taille	46
Figure 5.5 : Représentation d'une courbe d'écoulement typique de lune des formulations.....	47

Figure 5.6 : Photo des 12 émulsions après teste de centrifugation.	49
Figure 5.7 : Images numériques des 12 formulations après centrifugation après 30 jours de stockage à T° ambiante (5000 tours/min pendant 20 min, 25 °C).....	49
Figure 5.8 : Histogramme Représente les niveaux de viscosité a faible cisaillement des 12 formulation après 2 et 30 jours de stockage à température ambiante.....	50
Figure 5.9 : Courbes d'effet propre de tension actif sur les réponses.	52
Figure 5.10 : Courbes d'effet propre de polysaccharide sur les réponses.	56

Liste des tableaux :

Tableau 2.1: Recommandation de bonne pratique concernant l'utilisation des répulsifs cutanés.	13
Tableau 4.1 : Matrice d'expérience.....	30
Tableau 5.1 : Propriétés physico-chimique des formulations de la matrice d'expérience	39
Tableau5.2 : Valeurs de l'optimum... ..	59

INTRODUCTION GENERALE

Avec près de 3500 espèces, les moustiques constituent une très grande famille. Parfois considérées comme de simples espèces nuisances, elles peuvent être aussi responsables de la transmission de nombreuses maladies, des parasitoses et des arboviroses [1].

La lutte contre les moustiques a toujours été une préoccupation majeure pour se protéger contre l'agression de ces insectes hématophages, c'est un outil essentiel de la prévention contre les maladies vectorielles et de contrôle de ces insectes nuisibles [2].

Les répulsifs ou insectifuges sont des substances chimiques qui repoussent les insectes et les empêchent ainsi de piquer l'homme ou l'animal. L'insecte est perturbé dans son repérage de l'hôte et modifie son vol. Contrairement aux insecticides, les répulsifs ne tuent pas les moustiques mais ils les empêchent de piquer [3]. Il existe trois catégories de substances insectifuges : les substances naturelles, les substances synthétiques d'origine naturelle (ou semi-synthétiques) et les substances entièrement synthétiques [4].

Le N, N-diéthyl-3-méthylbenzamide (DEET) est une molécule synthétique qui a prouvé une efficacité remarquable dans la répulsion des moustiques, aussi bien lors d'expérimentations en laboratoire que sur le terrain [5]. Molécule stable à la chaleur, le positionnement du DEET comme leader synthétique tient à son large spectre d'action contre les moustiques et à sa durée de protection relativement élevée [6].

Les répulsifs à appliquer sur la peau humaine prennent généralement la forme d'émulsions. Les émulsions sont des systèmes composés de deux fluides non miscibles et stabilisés par des molécules amphiphiles (tensioactifs). En raison de leur impact potentiellement négatif sur l'environnement, les tensioactifs tendent à être remplacés par des particules colloïdales conduisant ainsi à l'émulsification des deux phases immiscibles. Les émulsions obtenues sont appelées : émulsions de Pickering. Ces émulsions offrent de nombreux avantages comparant aux émulsions conventionnelles, notamment leur stabilité accrue due à l'adsorption dite irréversible des particules aux interfaces [7].

La recherche du domaine de stabilité des émulsions constitue un enjeu majeur, puisqu'il conditionne la conservation et le mode d'utilisation de ces produits après leur fabrication.

Cette stabilité dépend de la composition chimique des émulsions, mais également de facteurs physiques et environnementaux tels que la température, les rayonnements UV, etc., qui sont des paramètres associés à des grandeurs mesurables [8].

Le présent travail rentre dans le cadre d'un projet de recherche entre le laboratoire d'Analyse Fonctionnelle des Procédés Chimiques et un partenaire socioéconomique. Il vise à formuler et optimiser la stabilité d'une émulsion insectifuge à base de DEET en réduisant la quantité du tensioactif et en ajoutant la bentonite. L'effet de la teneur en binôme tensioactif : bentonite et en polysaccharide sur les propriétés physico-chimique et rhéologiques, par conséquent sur la stabilité, sera étudié en se utilisant sur la méthode des plans d'expériences.

Ce manuscrit sera subdivisé en trois parties distinctes, chacune contribuera à la compréhension et à la réalisation de notre objectif global :

La partie théorique se concentre sur une revue exhaustive de la littérature, englobant des notions générales concernant les moustiques, les répulsifs et les mécanismes d'action associés, ainsi que les types d'émulsions et les ensembles de données pertinents. De plus, nous présentons en détail les deux principaux composants qui constituent notre formulation.

La partie expérimentale, nous détaillons les matériaux et méthodes employés durant la phase expérimentale. Notamment celles de caractérisation de produits de référence et de formulation. Nous explorons l'optimisation d'une émulsion stabilisée par des particules solides à l'aide de la méthode des plans d'expériences. Une variété d'analyses, incluant la rhéologie, la tension superficielle, la turbidité, et la microscopie, sont réalisées.

La partie de résultats et discussion, et la dernière partie de notre étude expérimentale est consacré à la présentation et à l'analyse détaillée de l'ensemble des résultats obtenus. Nous examinons en profondeur les implications de ces résultats et proposons des interprétations pertinentes pour mieux comprendre notre travail et ses implications.

Nous terminons par une conclusion.

CHAPITRE 1

LES MOUSTIQUES

1.1. Moustiques

Les moustiques appartiennent à la famille des culicidés (Culicidae), qui comprennent plus de 3600 espèces dans le monde, regroupées en 37 genres qui occupent une place taxonomique bien précise [9] .

Les mâles comme les femelles se nourrissent de jus sucré, nectars et autres sécrétions végétales, mais seules les femelles ont en plus un régime hématophage [10]. Ce sont donc les femelles de moustiques qui jouent le rôle de vecteur de pathogènes [11].

Les moustiques causent de graves préjudices tant à l'homme qu'aux animaux par leur rôle vecteurs potentiels de maladies infectieuses, tel que le paludisme, la fièvre jaune, la dengue, la filariose et la peste équine [12].



Figure 1.1 : Moustique culex pipiens.

1.2. Maladies transmises par les moustiques

Les maladies à transmission vectorielle représentent plus de 17 % des maladies infectieuses dans le monde. Les maladies transmises par les moustiques ont, depuis toujours, occupé une place prépondérante dans les sociétés humaines.

Le progrès de la biologie et de la médecine a permis d'identifier de nombreuses espèces de moustiques impliquées dans la transmission de pathogènes humains :

- Les moustiques du genre *Anopheles* sont responsables de la transmission de *Plasmodium* ;
- Le genre *Aedes* est vecteur de nombreux arbovirus tels que : le virus de la dengue présent dans 128 pays et menaçant 2,5 milliards de personnes, le virus *chikungunya* présent dans 60 pays où il cause régulièrement des flambées épidémiques, et le virus *Zika* responsable de plusieurs épidémies ;
- Le genre *Culex* est responsable de la transmission du virus de la fièvre du Nil occidental, ou encore l'encéphalite japonaise.

Il a été trouvé que les maladies qui affectaient nos ancêtres telles que le paludisme, la dengue, ou le chikungunya, continuent encore aujourd'hui de faire des ravages. Ces maladies affectent majoritairement les pays en voie de développement, où les infrastructures et les systèmes de santé publique sont trop faibles. En plus de générer un impact dramatique sur la santé des populations, ces maladies causent également un lourd tribut économique aux pays concernés. Les conséquences directes sont les coutes exorbitant pour les populations pour l'accès aux soins, et pour les gouvernements dans les dépenses publiques pour la santé [13].

1.3. Cycle de vie d'un moustique

Les moustiques (famille des Culicidae) sont des insectes holométaboles, soit à métamorphose complète, avec de très grandes différences morphologiques entre les stades. Leur cycle de vie passe par deux phases distinctes [10, 14]:

- Un cycle pré imaginal qui se déroule en milieu aquatique et regroupe l'œuf, les quatre stades larvaires et la nymphe ;
- Une phase aérienne qui concerne l'adulte ailé ou imago larvaires et la nymphe.

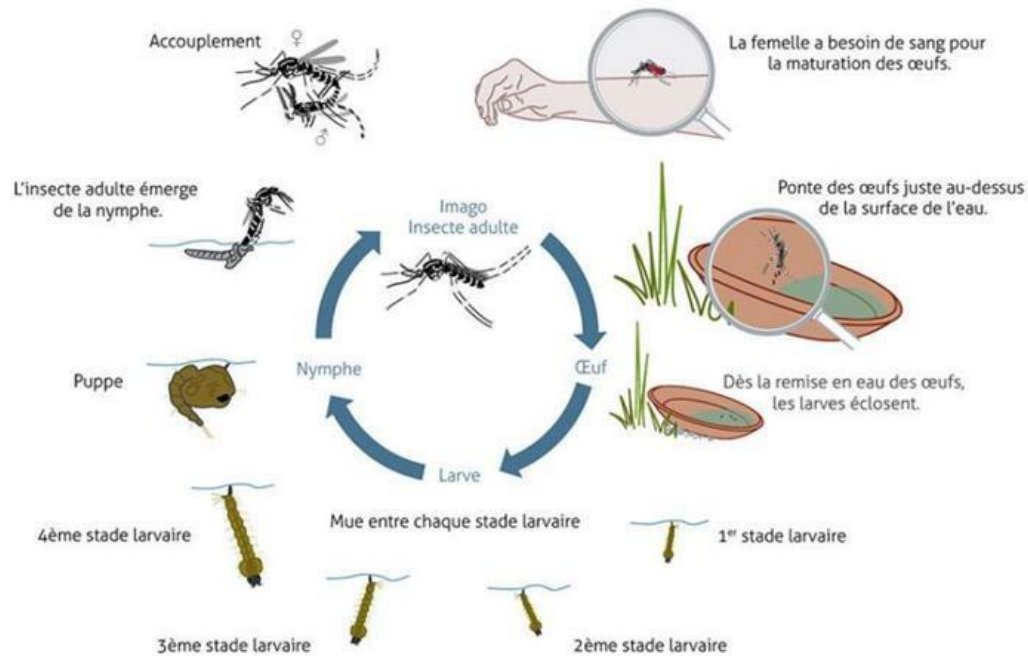


Figure 1.2 : Cycle de vie d'un moustique [15].

- Œufs :** Selon les espèces, les femelles pondent un nombre variable d'œufs tous les 3 à 6 jours, souvent entre 40 et 80 par ponte. À la ponte, ils sont blanchâtres puis s'assombrissent. Ils mesurent environ 0,5 mm.
- Larves :** Les larves sont aquatiques, nageuses. Les stades larvaires durent en général de 5 à 10 jours, mais parfois plusieurs mois. La taille des larves varie entre 1 et 15 mm, en fonction de l'espèce, du stade et de leur physiologie. Le corps est divisé en trois parties : la tête plutôt large, le thorax et un abdomen de 9 segments.
- Nymphes :** Les nymphes, issues d'une métamorphose des larves de stade 4, sont aquatiques et ne se nourrissent pas. Le stade nymphal dure en général de 1 à 3 jours.

La taille de la nymphe, de quelques millimètres, varie en fonction de l'espèce. Il existe un dimorphisme sexuel discret chez les nymphes.

d) Adultes : La taille de l'adulte des Culicidae est d'environ 5 mm, variant selon les espèces entre 3 mm pour certains *Hodgesia* et 20 mm pour certains *Anopheles* et *Toxorhynchites*.

Le corps d'un moustique adulte se compose de trois parties bien distinctes [16]:

- **La tête :** La tête porte deux gros yeux composés (avec de nombreuses ommatidies) et deux antennes (de 15 articles) avec un fort dimorphisme sexuel ;
- **Le thorax :** Le thorax porte 1 paire d'ailes et 3 paires de pattes ;
- **L'abdomen :** L'abdomen comprend 10 segments dont au moins 7 sont bien visibles.

1.4. Recherche de l'hôte

Le choix de l'hôte chez le moustique femelle est régi par des processus complexes [13]:

- **Activité spontanée**

Cette étape consiste en la détection de composés volatils émanant de l'hôte. Deux stratégies existent chez les insectes hématophages :

- Passive : l'insecte reste immobile et attend de rencontrer un signal indiquant la présence d'un hôte.
- Active : l'insecte effectue un vol de recherche, contre le vent, souvent en zigzag, dans le but de rencontrer un bouquet d'odeurs attractif.

- **Vol orienté**

La femelle change de trajectoire pour se diriger vers l'hôte. Durant cette étape, elle s'oriente grâce à des facteurs distaux : le CO₂ expiré par l'hôte, ainsi que les odeurs émises, plus précisément les composés organiques volatils (COVs) qui se dégagent dans l'environnement proche de la peau. Durant cette phase, les signaux visuels jouent également un rôle important.

- **Contact**

Après s'être rapprochée suffisamment de l'hôte, la femelle va rechercher une zone adéquate à la surface de l'hôte pour effectuer son repas de sang.

Au cours de la phase de contact, la femelle s'oriente grâce à des signaux proximaux, comme la température et l'humidité de l'hôte. Encore ici, les signaux visuels jouent également un rôle important.

- **Piqûre**

Après avoir sélectionné la zone à piquer, la femelle va se poser sur la peau de l'hôte. Elle effectue ensuite une nouvelle évaluation de la qualité de celui-ci à partir des récepteurs gustatifs se trouvant dans les pattes et au niveau du proboscis (une trompe dans le buccale du moustique). Ces derniers détectent les composés sucrés ou encore amers comme par exemple la présence de répulsif.

La piqûre de la femelle va entraîner, chez l'Homme comme chez l'animal, une lésion ronde érythémateuse de quelques mm à 2 cm de diamètre. Il est à noter que la piqûre ne provoque aucune douleur immédiate, grâce à un anesthésique local contenu dans la salive. Les lésions sont très souvent suivies d'une réaction allergique due aux allergènes présents dans la salive, injectée durant le repas sanguin [17]. La piqûre dure environ deux à trois minutes et la quantité de sang ingérée peut varier de 4 à 10 μL [18].

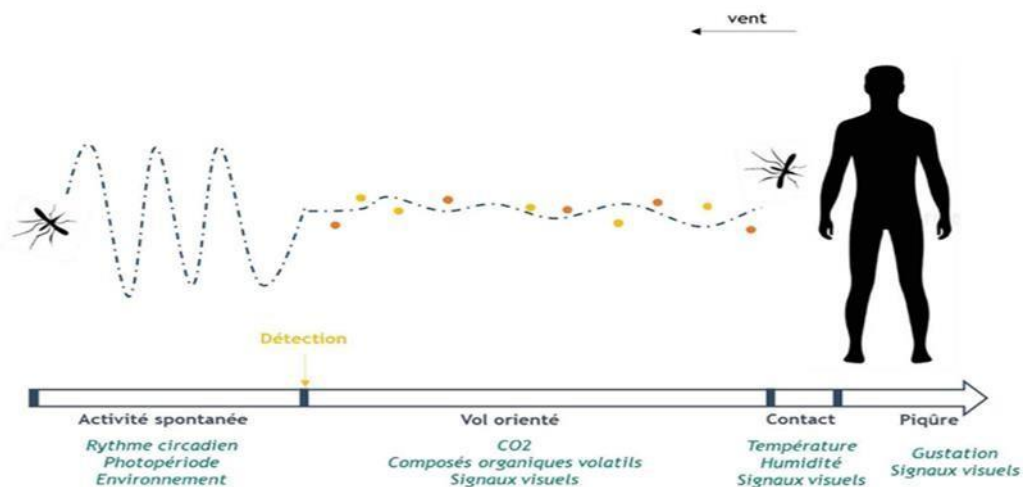


Figure 1.3 : Séquence de comportement de la recherche d'hôte chez un moustique [13].

1.5. Les moustiques en Algérie

En Algérie, les espèces de moustiques les plus courantes comprennent les deux sous-familles Culicinae et Anophelinae qui sont représentées avec six genres répartis comme suit :

- La sous famille d’Anophelinae comprend un seul genre uniquement qui est le genre Anophèles.
- Dans la sous famille du Culicinae, on compte cinq genres : Culex, Aedes, Culisieta, Orthopodomyia et Uranotaenia. Les espèces Culicidiennes connues actuellement en Algérie, sont au nombre de 49[19].

Dans le but d’avoir plus d’idées sur la distribution des moustiques en ALGERIE. La carte suivante illustre la distribution des moustiques rapportés en ALGERIE [20].

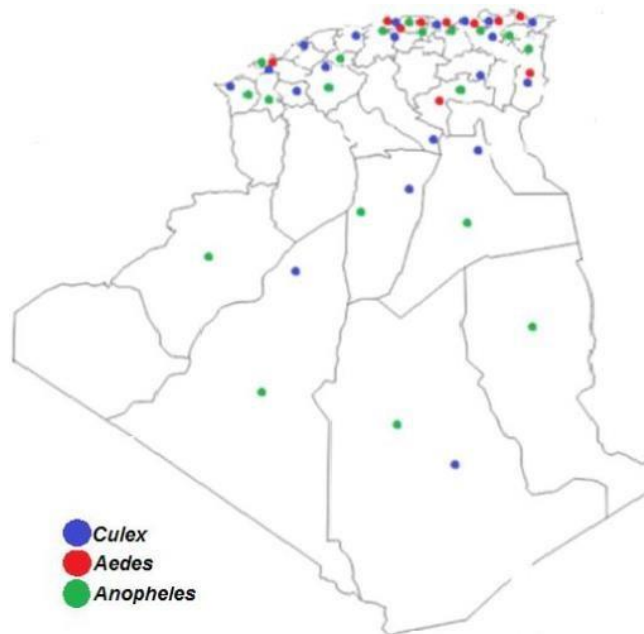


Figure 1.4 : Distribution géographique des moustique en Algérie [20].

En plus de ces espèces de moustiques établies, *Aedes albopictus* connu sous le nom de moustique tigre est une espèce qui a été signalée en Algérie depuis 2010 dans les wilayas de Tizi ouzou, Jijel, Oran, Boumerdes et depuis 2015 à Alger au niveau de la banlieue - Est (Birkhadem, Kouba...) puis dans la quasi-totalité de la capitale deux années de suite.

Espèce invasive, le moustique tigre colonise les zones urbaines et périurbaines, favorisé par le climat méditerranéen tempéré [21].

La lutte contre les moustiques en Algérie se fait généralement en utilisant des produits naturels, spécifiquement les extraits des plantes. Le basilic à petites et à grandes feuilles sont deux plantes qui, en dehors de leur utilisation comme aromates, entrent dans la liste des plantes utilisées comme insecticides en Algérie [22]. L'utilisation de ces derniers a commencé de se développer, à travers une multitude des travaux récentes.

CHAPITRE 2

RÉPULSIFS DES MOUSTIQUES

2.1. Répulsif

Un répulsif est une substance chimiquement volatile qui pousse un individu à se déplacer activement dans la direction opposée à la source du stimulus en annulant l'attraction d'un insecte pour une source d'odeur [23]. Sur la base de cette définition, les répulsifs sont classés en cinq catégories en fonction du comportement des insectes observé [24]:

- Les vrais répulsifs (également appelés expulsifs, répulsifs spatiaux) qui "repoussent" les moustiques loin d'une source d'odeur sans contact direct ;
- Les irritants de contact (également appelés inhibition de l'atterrissage ou excito-répulsifs) qui poussent les insectes à s'orienter loin d'une source après un contact direct.
- Les dissuasifs (également appelés antifaeding, suppressant, anorexigène et anti-appétant) sont des substances qui inhibent un comportement spécifique tel que l'alimentation sanguine ou l'oviposition ;
- Les masquant olfactifs (également appelés inhibiteurs d'attraction) qui bloquent l'attraction pour les humains, soit en réduisant l'attractivité de l'hôte, soit en interrompant la localisation de l'hôte par le signal odorant ;
- Les masquant visuels, qui perturbent le signal visuel et empêchent ainsi la localisation de l'hôte par un insecte.

Indépendamment de ces classifications, l'application d'insectifuges s'est avérée être un moyen pratique et économique de prévenir la transmission de maladies à l'homme en créant une barrière olfactive. Cette barrière olfactive crée une "zone de sécurité" qui réduit les rencontres entre l'insecte et l'hôte en empêchant un arthropode de pénétrer dans un espace occupé par un hôte potentiel.

Ainsi, dans le cas d'un vecteur pathogène, l'application de répulsifs réduit, voire annule, la probabilité de transmission du pathogène [25].

2.2. Caractéristiques d'un répulsif idéal

L'adéquation et l'applicabilité d'un répulsif sont déterminées par certains facteurs, tels que le type de répulsif (l'ingrédient actif, la formulation, ...), les facteurs environnementaux (la température, l'humidité, le vent, ...), le mode d'application, l'attrait des personnes pour les insectes, les pertes dues à la transpiration et à l'abrasion, la sensibilité des insectes aux répulsifs et la densité [15, 26].

Idéalement, un insectifuge devrait protéger le plus grand nombre possible d'insectes piqueurs, de préférence pendant une longue durée, sans provoquer de réactions indésirables. Un point important serait son absence de toxicité : son utilisation pourrait ainsi être généralisée à tout type de population (enfants, femmes enceintes, etc.). D'autres caractéristiques pourraient augmenter sa durée d'efficacité comme la stabilité chimique, la résistance à la transpiration, au lavage et au frottement, ainsi que l'absence d'absorption cutanée.

En outre, il doit présenter une grande stabilité chimique dans les conditions d'utilisation, de bonnes réactions esthétiques et un coût acceptable par utilisation du produit final - un critère essentiel pour le développement préliminaire d'un produit et pour rester compétitif.

Concernant la notion de volatilité, les répulsifs doivent en effet s'évaporer pour maintenir une vapeur de concentration suffisante à la surface de la peau, permettant ainsi à la substance active répulsive d'interagir avec le système olfactif de l'insecte.

Pour favoriser l'observance des applications cutanées régulières et donc garantir l'efficacité répulsive, un répulsif idéal doit avoir des caractéristiques organoleptiques rendant son application agréable (formulation adaptée) : non irritant pour la peau, non gras, peu ou pas odorant, inerte vis-à-vis des matériaux de contact (pas de dégradation des fibres de vêtements ni des plastiques par exemple), etc. Un autre point utile pour compléter cette liste serait un coût relativement faible [4].

2.3. Origines des molécules répulsives

2.3.1. Répulsifs d'origine naturelle

Les huiles essentielles (HEs), comme l'huile essentielle de la citronnelle, ont un effet répulsif quand elles sont appliquées directement sur la peau ou les vêtements.

On distingue plusieurs HEs à propriétés répulsives potentielles (citronnelle, lavande, géranium, clou de girofle, menthe, soja, neem, etc.) [4].

L'effet répulsif des HEs est rapide. On parvient quelquefois à le prolonger en ajoutant au répulsif volatil de la graisse ou de l'huile animales qui permettent de ralentir la vitesse d'évaporation. L'odeur forte des HEs semble parfois être un point désagréable.

En revanche, les répulsifs à base d'HEs sont faciles à procurés, acceptés par la plupart des gens et sont bon marché [27].

2.3.2. Répulsifs de synthèse

De nouveaux produits répulsifs d'arthropodes à base de molécules synthétiques ont été développés en tant qu'alternative aux désavantages des produits naturels (principalement leur courte durée de protection et leur spectre d'activité limité) [28]. Les répulsifs à base des produits chimiques de synthèse sont des répulsifs qui contiennent des principes actifs qui éloignent les insectes sans toutefois les tuer. Cinq molécules sont couramment employées : le DEET, l'IR3535, le KBR 3023 ou pipéridine, l'éthylhexanediol, et le DMP ou Diméthylphtalate [29].

2.4. Application des répulsifs

Pour tous les répulsifs, il convient d'éviter le contact avec les yeux, les muqueuses et les lésions cutanées étendues et d'éviter l'utilisation en cas d'antécédents d'allergie cutanée. La fréquence d'application sera fonction de la durée d'efficacité du répulsif choisi et des conditions d'utilisation (transpiration, bain, chaleur, frottement). En cas d'application simultanée avec un produit solaire, le répulsif doit être appliqué 15 à 20 minutes après le produit afin de conserver l'efficacité de la protection solaire. Le répulsif doit être appliqué sur toute la surface exposée.

Les personnes à risque sont : les nourrissons et les jeunes enfants (moins de deux ans), les femmes enceintes et les personnes allergiques. Il convient en cas d'utilisation chez les enfants d'éviter les applications sur les mains, qu'ils portent en bouche [3].

Le tableau (2.1) présente les concentrations des substances actives entrant dans la composition de répulsifs corporels en fonction des tranches d'âge et de la population [30].

Tableau 2.1: Recommandation de bonne pratique concernant l'utilisation des répulsifs cutanés [31].

Catégorie d'âge et de population	Nombre maximum d'applications par Jour	Substance active	Concentration
De 6 mois à l'âge de la marche	1	DEET(1)	10 à 30%
	1	Citrodiol (2)	20 à 30%
	1	IR3535 (2)	20%
De l'âge de la marche à 24 mois	2	DEET	10 à 30%
	2	Citrodiol	20 à 30%
	2	IR3535	20%
De 24 mois à 12 ans	2	DEET	20 à 30%
	2	Picaridine (2)	20 à 30%
	2	Citrodiol	20 à 30%
	2	IR3535	20 à 35%
Plus de 12 ans	3	DEET	20 à 50%
	3	Picaridine	20 à 30%
	3	Citrodiol	20 à 30%
	3	IR3535	20 à 35%
Femmes enceintes	3	DEET	30%
	3	Picaridine	20%
	3	Citrodiol	20%
	3	IR3535	20%

2.5. DEET

De son nom complet N, N-diéthyl-3-méthylbenzamide et de formule chimique $C_{12}H_{17}NO$, le DEET est un acide mono carboxylique de la famille chimique des amides. Il résulte de la condensation de groupe carboxyle de l'acide m-toluique avec l'azote d'une molécule de diéthylamide [32].

Le DEET a prouvé des propriétés répulsives d'arthropodes supérieures en termes d'efficacité et de spectre d'action. Depuis, le DEET est toujours le répulsif de moustiques le plus largement utilisé dans le monde. Il s'est avéré être une arme de choix dans la lutte contre le paludisme comparé aux molécules précédemment décrites [28].

Au tant que répulsif, le DEET fait partie de la famille des biocides. Les biocides sont des substances ou des préparations destinées à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière, par une action chimique ou biologique [2]. Il contient un minimum de 95 % de l'isomère méta, la forme la plus efficace du diéthyle toluamide, comme ingrédient actif [33].

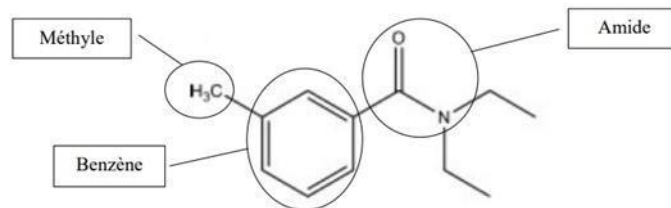


Figure 2.1 : Structure chimique de DEET [4].

2.5.1. Toxicité du DEET

Après des applications répétées, le DEET se stocke dans la peau et les graisses. Chez l'homme, 6 à 8 % d'une dose cutanée sont résorbés dans les conditions normales d'utilisation.

Lors de l'exposition au DEET des symptômes neurologiques, pulmonaires et digestifs ont été observés [34]. D'après une base de données des centres anti-poisons français, parmi 395 cas exposés au DEET, 241 cas présentaient des signes cliniques avec un lien probable avec le DEET.

Des symptômes neurologiques et des problèmes respiratoires ont été rapportés chez 14 cas et des troubles de digestion chez 24 cas.

Les manifestations de l'atteinte du système nerveux central ont compris de la léthargie, des maux de tête, de la confusion, une désorientation, une ataxie, des tremblements des convulsions et une encéphalopathie aiguë avec psychose [35].

Le DEET peut être également responsable de manifestations cutanées. Celles-ci correspondent le plus souvent à des réactions urticariennes et hémorragiques avec des érosions vésicobulleuses[36]. Lors d'une étude réalisée au centre médical naval de San diego en Californie, des volontaires ayant appliqués des concentrations de 50 à 75 % de DEET ont développé un érythème avec une nécrose cutanée et des cicatrices résiduelles [37]. Ce sont donc des topiques présentant de fortes concentrations de DEET qui sont responsables de manifestations cutanées.

Afin de minimiser ses effets indésirables, il est recommandé d'utiliser le DEET sur des surfaces de corps restreintes, en quantité modérée, selon une fréquence d'autant plus faible que la quantité appliquée a été importante [1].

2.5.2. Mode d'action du DEET

Les protocoles de test d'effet répulsif ont confirmé que le DEET inhibe l'attraction d'une peau traitée pour les parasites. Il agit en masquant l'odeur attractive de l'hôte. Ainsi, le DEET a une action à distance, toutefois, il agit également à proximité. En effet, le DEET agit également sur le « goût » de la peau humaine.

Des tests, réalisés sur des moustiques mutés (donc insensibilisés à l'effet répulsif à distance du DEET), montrent que, si les moustiques se posent sur une peau traitée, ils ne piqueront pas [38].

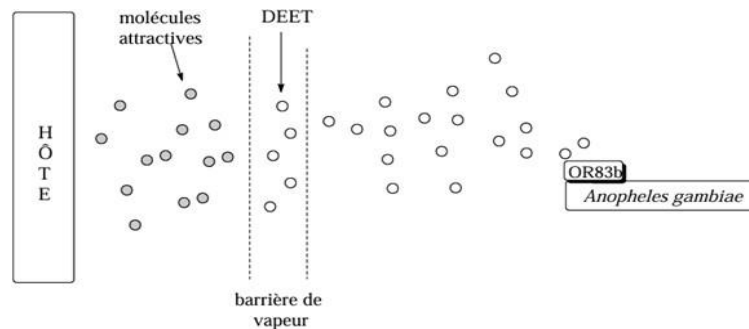


Figure 2.2 : Mécanisme d'action de DEET contre *Anopheles gambiae* [2].

2.6. Augmentation de la durée d'activité

La durée d'activité est un paramètre clé propre au domaine de la galénique [6]. Les répulsifs d'arthropodes commerciaux sont principalement formulés sous forme de solution hydroalcoolique pour une application topique.

Plusieurs phénomènes d'élimination de la formulation appliquée rentrent en compétition. Lors de l'application sur la peau, il se produit d'une part le phénomène de perméation cutanée des molécules actives, et d'autre part l'évaporation de la molécule active depuis son support jusqu'à l'air environnant.

Une approche alternative aux méthodes traditionnelle consiste en l'association de molécules actives à un véhicule submicronique dissimulant et protégeant de la dégradation la matière active.

La présence d'excipients apporte une barrière supplémentaire aux molécules actives avant leur sortie dans l'air environnant.

Outre une prolongation d'activité remarquable des principes actifs incorporés, des formes pharmaceutiques peuvent répondre à des objectifs plus ambitieux tels que le ciblage des principes actifs [28].

CHAPITRE 3

ÉMULSIONS

3.1. Émulsions

Une émulsion est généralement définie comme étant la dispersion d'un liquide en fines gouttelettes dans un autre liquide. Ces deux liquides doivent être non miscibles et avoir des solubilités différentes. Le liquide sous forme de gouttelettes est appelé phase dispersée (ou discontinue), tandis que l'autre liquide est appelé phase dispersante (ou continue) [39].

Les émulsions sont considérées comme étant des systèmes dispersés. Au niveau macroscopique, une émulsion apparaît comme homogène mais au niveau microscopique, elle reste hétérogène [5].

Lorsque la phase continue est aqueuse, l'émulsion est de type huile dans eau (H/E). Lorsque la phase continue est grasse, l'émulsion est de type eau dans huile (E/H) (Figure 3.1).

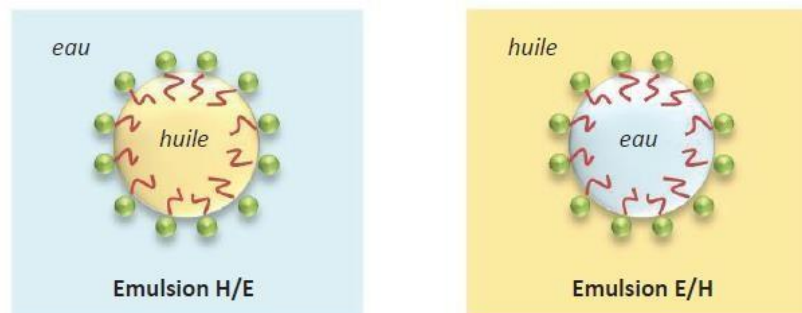


Figure 3.1 : Schéma des émulsions classiques : huile-dans-eau et eau-dans-huile [42].

Les émulsions peuvent également être multiples, de type huile dans eau dans huile (H/E/H) ou eau dans huile dans eau (E/H/E) [2]. Il existe également des cas particuliers d'émulsions composées uniquement de phase grasse (huile dans huile (H/H)) ou exclusivement de phase aqueuse (eau dans eau (E/E)).

De manière générale, la fraction volumique de la phase continue se trouve en proportion plus importante. Lorsque la phase continue est minoritaire (inférieure à 30% en volume), l'émulsion est alors dite concentrée [40].

3.2. Stabilité des émulsions

Les émulsions sont des systèmes instables qui se séparent plus ou moins rapidement. Elles peuvent être stables d'un point de vue cinétique sur une importante période de temps, ce qui détermine leur durée de vie. Néanmoins, elles sont instables du point de vue thermodynamique [41].

La stabilisation des émulsions peut être améliorée par l'ajout de stabilisants qui sont dans le cas classique des tensioactifs [39]. Ces molécules ont la particularité d'être amphiphiles (i.e. une partie apolaire et lipophile, l'autre polaire et hydrophile). Cette structure leur permet de se placer à l'interface huile-eau des gouttes d'émulsions selon leur affinité avec chacune des phases. En se plaçant à l'interface, l'énergie libre interfaciale est abaissée, ce qui permet de stabiliser l'émulsion.

La demande en tensioactifs sur le marché économique est exponentielle. Cependant, il s'avère nécessaire de réduire leur utilisation. D'une part dans un souci de respect environnemental et d'autre part pour la sécurité des consommateurs.

Une alternative serait alors de former des émulsions sans tensioactifs. Dans les dernières décennies, un regain d'intérêt a été porté sur les émulsions stabilisées par des polymères ou encore les particules [42].

3.3. Émulsions de Pickering

Les émulsions de Pickering sont des dispersions de deux liquides non miscibles stabilisées par des particules solides [43]. L'effet de stabilisation des émulsions par des particules fines est connu depuis environ un siècle. Ces émulsions sont appelées « émulsions de Pickering » du nom d'un des premiers chercheurs qui a décrit ce type de stabilisation (Pickering, 1907).

L'adsorption des particules à l'interface de deux phases est responsable de la stabilisation des émulsions de Pickering. Ces dernières peuvent être de type huile dans-eau, eau-dans-huile ou multiples [44].

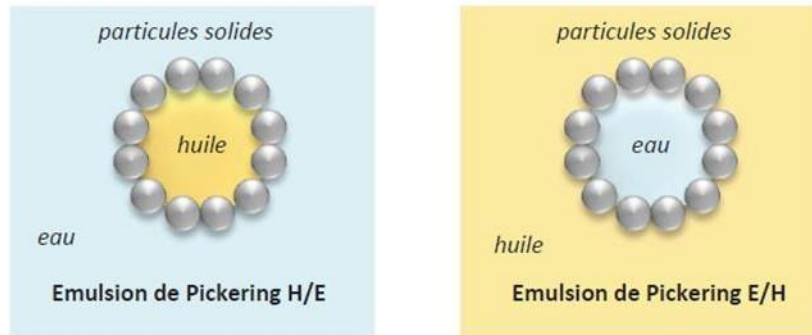


Figure 3.2 : Schéma des émulsions de Pickering : huile -dans -eau et eau-dans-huile [42].

3.4. Avantages des émulsions de Pickering

Actuellement, les émulsions de Pickering suscitent un regain d'intérêt. Leur caractère « sans tensioactifs » les rend attrayantes pour différentes applications où les tensioactifs montrent souvent des effets indésirables (irritation, comportement hémolytique...).

De plus, l'un des principaux avantages est qu'elles sont plus stables que les autres types d'émulsions. L'adsorption des particules solides à l'interface huile-eau est irréversible et forte (contrairement aux tensioactifs qui sont en équilibre thermodynamique à l'interface), ce qui conduit à la formation d'un film dense créant ainsi une barrière autour des gouttelettes leur conférant une haute résistance contre la coalescence.

La stabilité des émulsions de Pickering est influencée par plusieurs paramètres. Parmi ces facteurs [42], nous pouvons distinguer :

- Les caractéristiques des particules (la mouillabilité, la concentration, la taille, la localisation initiale, la forme).
- La polarité de l'huile.
- Les propriétés rhéologiques des phases.
- La présence d'additifs (électrolytes, tensioactifs, agents flocculant).

3.5. Les particules solides stabilisant les émulsions de Pickering

Le choix des particules solides à utiliser dans la formulation des émulsions de Pickering représente une étape clé. Pour avoir une adsorption des particules à l'interface huile-eau, chacune des deux phases liquides doit mouiller partiellement la surface du solide. Généralement, les matériaux possèdent des affinités sélectives avec l'une de deux phases [39].

Les particules sont généralement petites par rapport aux gouttes. La condition de stabilisation est liée à l'angle de mouillage d'une particule à l'interface : si la phase dispersée mouille la particule avec un angle de mouillage inférieur à 90° , la particule peut permettre le passage de la phase dispersée entre deux gouttes voisines, et provoquer ainsi leur coalescence. Au contraire, si cet angle est supérieur à 90° , les couches de particules adsorbées n'autoriseront pas le passage de la phase dispersée, et la coalescence sera inhibée [44].

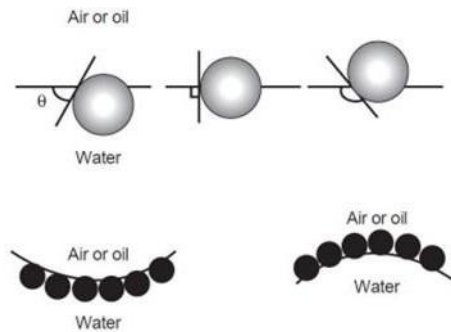


Figure 3.3 : Représentation de particules solides adsorbées à l'interface [45].

Diverses particules organiques et inorganiques peuvent être utilisées pour stabiliser les émulsions de Pickering :

3.5.1. Particules inorganique

Les particules remplissent en général les conditions de mouillage partiel de la plupart des Huiles. Elles sont utilisées pour stabiliser les interfaces (huile/eau ou air/eau). Si l'on considère le cas des particules inorganiques, certaines ont été beaucoup étudiées.

Sont utilisées par exemple : les particules de carbonate de calcium ou de sulfate de baryum, les argiles tels que la laponite ou les argiles montmorillonitiques, le noir de carbone, les nanotubes de carbone, le latex ou encore les particules magnétiques.

Plusieurs études tendent à montrer que la modification de la surface des particules afin de les rendre hydrophobes s'avère être un excellent moyen pour obtenir des émulsions très stables. En effet, il a été récemment montré que des émulsions particulièrement pérennes pouvaient être obtenues en utilisant des particules partiellement hydrophobées au lieu des tensioactifs habituels [42].

3.5.2. Particules organiques

Les particules inorganiques décrites précédemment ont une pertinence limitée vis-à-vis des applications requérant une certaine biocompatibilité ou biodégradabilité. C'est dans cette optique là que l'utilisation des particules organiques, et plus particulièrement d'origine biologique s'est démultipliée ces dernières années, les spores, les bactéries, les virus, les protéines (protéines de soja, l'albumine de sérum bovin par exemple) ou encore les polysaccharides cristallins ou semi-cristallins (amidon, chitosan, fibre de cellulose bactérienne ...) ont été très utilisés. Il faut savoir que l'utilisation des protéines est très favorable à la stabilisation d'émulsions foisonnées [42].

3.6. La bentonite

La bentonite est une argile colloïdale friable que l'on retrouve dans les cendres volcaniques. Sa teinte dépend des composés minéraux et impuretés qui lui sont étroitement associés. Les $(\text{Na,Ca})_{0.33}(\text{Al,Mg})_2\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_n$ dans lesquelles les charges négatives sont électriquement équilibrées par des charges égales de cations échangeables (Ca^{2+} , Mg^{2+} , H^+ , K^+ , NH_4^+ et Na^+) situés principalement entre les couches silicates. Ces cations ne font pas partie de la structure et gardent une certaine mobilité.

C'est la présence de la montmorillonite qui explique la capacité de rétention d'eau de la bentonite qui est un type de smectite particulièrement gonflant. Il existe deux types de bentonite : la bentonite à base de sodium, qui a un pouvoir de dispersion élevé en eau douce, et la bentonite à base de calcium (calcique), composée d'agrégats plus grands et d'une microstructure plus agrégée.

La bentonite possède des propriétés remarquables telles que : une capacité d'échange cationique élevée, des particules de petite taille, une faible perméabilité causée par l'adsorption de molécules d'eau dans les inter feuillets et à la surface des feuillets, une grande surface spécifique et une excellente stabilité physique et chimique [46].

La bentonite a une structure physique qui ressemble à de nombreux feuillets superposés (Figure 3.4).

Ces feuillets sont constitués de cristaux de dioxyde de silicium tétraédrique et d'hydroxyde d'aluminium octaédrique. Lorsqu'hydratés dans l'eau, les feuillets acquièrent des charges négatives, ce qui les fait se repousser les uns les autres. Une fois complètement hydratés, les feuillets s'orientent pour minimiser le contact avec d'autres feuillets ayant la même charge. Les extrémités plates des cristaux sont chargées positivement, ce qui donne à l'ensemble de la structure l'apparence d'un château de cartes [47].

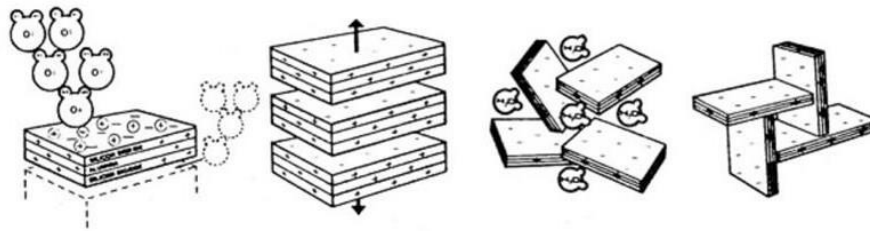


Figure 3.4 : Hydratation de bentonite [47].

À pH décroissant, la bordure d'alumine devient plus chargée positivement, ce qui entraîne une interaction "bord-face" (entre la bordure d'aluminium et la surface de silicium), conduisant à une structure en "château de cartes" (Figure 3.5) [48].

- A) Gonflement : La bentonite en contact avec l'eau.
- B) "Structure de château de cartes" à pH bas (inférieur à 7)
- C) Dispersion des plaquettes à pH supérieur à 7

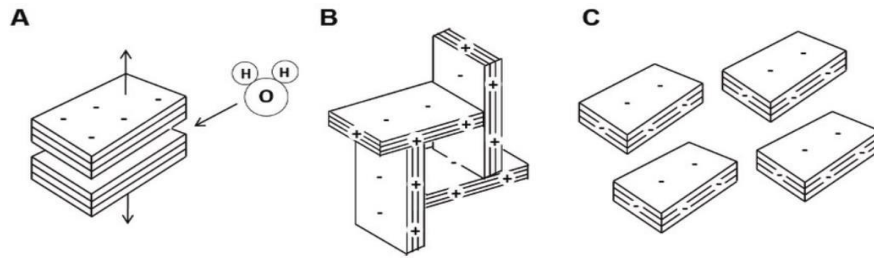


Figure 3.5 : Structure en "château de carte" [48].

3.7. L'utilisation de la bentonite dans les émulsions de Pickering

Les minéraux argileux sont de plus en plus utilisés comme porteurs de substances actives. De nos jours la bentonite est largement introduite dans les formulations pharmaceutiques pour plusieurs propriétés. On cite : la surface active, les échanges d'ions élevés, les propriétés rhéologiques, l'inertie chimique et la faible toxicité.

La production d'émulsions à base d'argile est un domaine de recherche important. Ces minéraux présentent généralement une surface spécifique élevée, une densité de charge de surface importante (capacité d'échange de cations) et une faible conductivité hydraulique. L'argile est le plus souvent utilisée sous forme de poudre, de suspension, d'émulsion ou de gel. Les propriétés électromagnétiques, suivies des propriétés d'échange d'ions, d'adsorption et d'émulsification doivent être soulignées [49].

Les couches de minéraux argileux ressemblent à des lames de rasoir. L'argile montmorillonite, par exemple, a une taille de 0,3 μm et une épaisseur de 2 nm. En dispersant les particules dans l'eau, celles-ci portent une charge négative dans une large gamme de pH. Cela est dû à la charge négative des particules créée par le remplacement des cations de charge inférieure par des cations de charge supérieure dans le réseau de l'argile. Les molécules de médicaments organiques sont incorporées dans les espaces d'argile modifiés par des lamelles, ce qui les stabilise et les rend biodisponibles pour l'utilisation. Entre autres avantages, les minéraux argileux améliorent la fonctionnalité des produits, qu'il s'agisse d'émulsions ou de suspensions [50].

CHAPITRE 4

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Ce travail vise à formuler une émulsion pulvérisable contenant une molécule à effet répulsif des moustiques. On vise à réduire la teneur en tensio-actif dans la formulation de l'émulsion par l'ajout de la bentonite.

Dans ce chapitre, nous commencerons par énumérer le matériel employé dans notre travail. Ensuite, nous détaillerons la méthode de formulation, depuis l'utilisation de la méthode des plans d'expériences, et en passant par la caractérisation de nos émulsions. La stabilité physique des formulations sera étudiée.

4.1. Matières premières

Les matières premières utilisées dans ce travail ont été fournies généreusement par des partenaires socio-économiques du laboratoire d'analyse fonctionnelle des procédés chimiques, université de Blida 1. L'éthanol et le méthanol sont achetés de chez Sigma Aldrich et ..., respectivement. L'eau distillée a été utilisée dans les 72 h après sa distillation (pH entre 4 et 6), (conductivité entre 2 $\mu\text{s}/\text{cm}$ et 4 $\mu\text{s}/\text{cm}$).

- **DEET**

Le DEET représente la matière active de notre formulation répulsive. C'est un liquide huileux clair, non volatil, peu soluble dans l'eau (environ 10 g/L), soluble dans les alcools, l'éther et le chloroforme. Le DEET n'est pas une substance facilement inflammable et ne présente pas de propriétés comburantes ou explosible [51].

- **Tensioactif cationique**

Le tensioactif utilisé dans la préparation des formulations est de type cationique. Il joue le rôle de tensioactif et d'agent conditionneur.

C'est un liquide jaunâtre, biodégradable, généralement utilisé dans la formulation des shampoings pour bébés. La concentration typique de ce tensioactif dans les formulation cosmétique varie de 0,5 à 1 % (p/p) [52].

- **Polysaccharide**

Le polysaccharide utilisé dans ce travail est un polysaccharide naturel de type hétéropolysaccharide anionique, hydrophile et hydrosoluble, d'origine bactérienne. Il est utilisé dans la formulation de répulsif comme agent viscosifiant épaississant. Son rôle texturant aide à stabiliser les émulsions [53].

- **Hydroxyéthylcellulose**

L'hydroxyéthyl cellulose (HEC) est une macromolécule renouvelable, obtenue à partir de la cellulose. C'est un polymère non ionique d'une charge électrolyte nulle. Le HEC est une poudre blanche, légère, inodore, et surtout non toxique. Il a la capacité de se dissoudre dans l'eau (chaude ou froide) et formé une solution claire visqueuse. Cette solubilité offre diverses propriétés fonctionnelles avec une excellente performance comme agent filmogène, agent d'épaississement, de liaison, de dispersion, de stabilisant, et de suspension [54].

- **Bentonite**

La bentonite utilisée dans ce travail est de la famille des Smectites. Elle se disperse facilement dans l'eau et s'hydrate rapidement. Elle est utilisée comme stabilisateur de suspension pur et naturel optimiseur d'émulsion et modificateur de rhéologie pour tous les produits topiques commercialisés comme biologiques ou naturels.

Cette bentonite réduit également la sensation glissante ou collante des gommages et des polymères, tout en offrant une sensation soyeuse et non collante dans les préparations topiques. Elle est synergique avec les épaississants courants tels que la gomme xanthane et la CMC. Ces combinaisons permettent d'obtenir des propriétés épaississantes, stabilisantes et suspensives plus importantes que celles développées par les composants individuels du mélange. Sa teneur dans les produits cosmétiques varie entre 0.5 et 3 % (p/p).

4.2. Démarche par orientation

Le produit de référence sélectionné pour ce travail est une lotion répulsive à base de DEET (30 %), conditionnée dans un flacon spray de 100 ml. Il est mentionné sur l'étiquette du produit que son efficacité dure 8 heures, et que le produit peut être appliqué pour les enfants âgés de 24 mois et plus.

Bien que la concentration de 30% en DEET soit généralement considérée comme offrant une protection prolongée contre les piqûres de moustiques, elle présente également un risque accru d'irritation cutanée chez certaines personnes [55]. Par conséquent, il est déconseillé aux femmes enceintes et aux enfants de moins de 2 ans.

Dans le but de proposer une alternative moins concentrée mais tout aussi efficace, dans des travaux ultérieurs, notre équipe a formulé une émulsion insectifuge contenant 10 % de DEET, stabilisée par des particules de bentonite.

Notre objectif principal est désormais d'améliorer la stabilité de l'émulsion insectifuge contenant 10 % de DEET afin de garantir une efficacité à long terme.

4.2.1. Caractéristiques physico-chimiques du produit de référence

Comme mentionné ci-dessus, le produit de référence est une lotion insectifuge commercialisée en Algérie. L'étude des propriétés physico-chimique et rhéologique de ce produit établira les caractéristiques physico-chimiques nécessaires pour déterminer les réponses pertinentes.

Le comportement du spray au moment de pulvérisation a été étudié en déduisant la viscosité à fort cisaillement (η_{∞}) et l'angle de pulvérisation. La viscosité à faible cisaillement (η_0), associée aux conditions de repos, a été investiguée.

Les courbes d'écoulement du produit de référence à 20 et 45 °C sont représentées sur la figure (4.1). Le produit présente un comportement réofluidifiant avec deux régions Newtoniennes. La viscosité apparente associée aux faibles valeurs du cisaillement est $\eta_0 = 11,19 \text{ Pa.s}$ à 20°C et $\eta_0 = 7,18 \text{ Pa.s}$ à 45 °C. Ceci démontre à quel point le produit est faiblement visqueux.

D'autre part, la viscosité apparente associée aux forts cisaillements est $\eta_\infty = 0,011 \text{ Pa.s}$ à 20°C et $\eta_\infty = 0,012 \text{ Pa.s}$ à 45 °C. D'autre part, la viscosité apparente associée aux forts cisaillements est $\eta_\infty = 0,011 \text{ Pa.s}$ à 20°C et $\eta_\infty = 0,012 \text{ Pa.s}$ à 45 °C. Au moment de la pulvérisation, le produit est soumis à des forts cisaillements. La viscosité à fort cisaillement nous informe sur le comportement du produit lors de la pulvérisation.

Un produit qui a une viscosité de l'ordre de mPa.s à fort cisaillement est un produit qui se pulvérise bien. Ceci est en relation avec l'angle de pulvérisation du produit de référence estimé à $\alpha = 36,86^\circ$. Il est possible de supposer que l'angle de pulvérisation varie de manière inversement proportionnelle à la viscosité du liquide.

Les courbes d'écoulement du produit de référence à 20 °C et à 45 °C (étudié 5 minutes après la fin de l'étude à 20 °C) ont la même allure. Ceci explique que le produit de référence retrouve rapidement sa structure initiale d'où le rétablissement rapide de la viscosité.

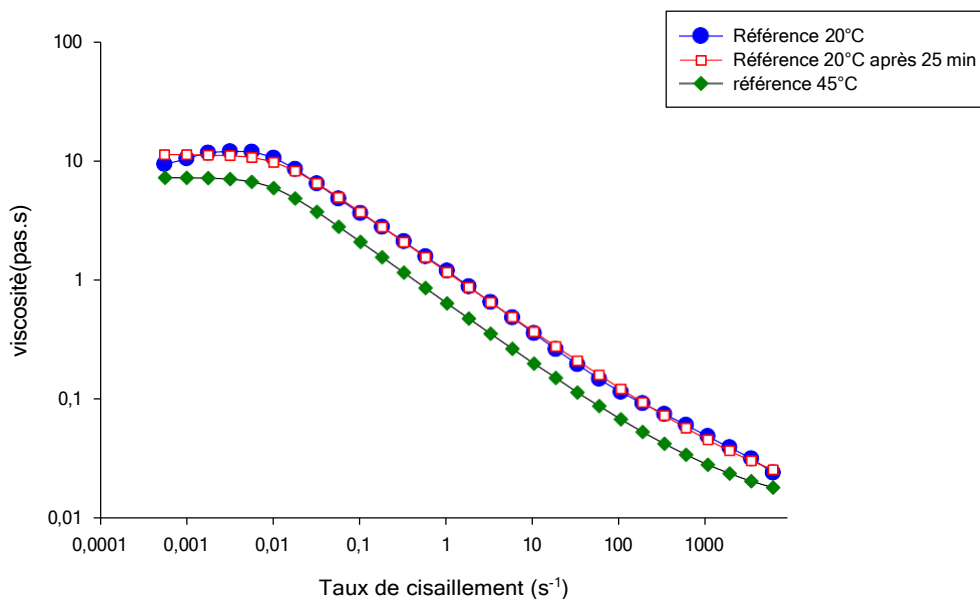


Figure 4.1: Courbes d'écoulement de produit de référence à 20 et 45 °C.

4.3. Méthode des plans d'expériences

Dans cette étape, nous allons suivre une approche méthodologique. La démarche adoptée dans ce travail est basée sur la méthode des plans d'expériences [56], en faisant appel au logiciel MODDE6. Le recours à cette méthode permet d'obtenir des modèles prévisionnels des réponses étudiées, ainsi que les conditions optimales, et ce avec un minimum d'essais et un maximum de crédibilité.

Nous avons exploré l'effet de deux paramètres qui influent significativement les propriétés rhéologiques et la stabilité d'émulsion, en l'occurrence : le rapport tensioactif/bentonite et la teneur en polysaccharide. Les teneurs des autres composants (DEET et HEC) sont maintenus constants.

Le domaine d'intérêt des facteurs de contrôle est [55] :

- Tensioactif : (0,1 % - 0,3 %).
- Polysaccharide : (0 – 0,3%).
- DEET : 10 %.
- HEC : 0,1 %.

4.3.1. Planification expérimentale

La stratégie de planification expérimentale adéquate repose sur la modélisation en surface de réponses (RSM), qui s'appuie sur l'utilisation d'un modèle de réponse d'ordre 2, Ceci permet de tenir compte de toutes les interactions simples entre facteurs et leurs effets potentiellement non linéaire [57].

La matrice d'expériences qui répond à l'objectif du RSM est un plan de Box Benhken. La matrice contient 12 essais.

Le modèle polynomial s'écrit comme suit :

$$Y = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_{11} X_1^2 + a_{22} X_2^2 + a_{12} X_1 X_2$$

Où : X_1, X_2 : sont des variables centrées réduites comprises entre -1 et 1.

X_1 : est associé à la concentration massique de tensioactif.

X_2 : est associé à la concentration massique de polysaccharide.

4.3.2. Matrice d'expériences

La matrice d'expériences de Box Benhken générée par le logiciel des plans d'expériences, MODDE 6.0 est présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4.1 : Matrice d'expérience

Essai	X1	X2
1	-1	-1
2	1	-1
3	-1	1
4	1	1
5	-1	-0,333
6	1	0,333
7	-0,333	-1
8	0,333	1
9	0	0
10	0	0
11	0	0
12	0	0

4.3.3. Analyse statistique des résultats

Avant d'entamer l'évaluation au sens statistique du plan d'expériences, on estime les corrélations éventuelles réponse-réponse, afin de ne laisser dans l'étude que les réponses indépendantes. Suite à cette phase, on procède au calcul de quatre paramètres statistiques à partir desquels on évalue la qualité des modèles de surface de réponses :

- **Le coefficient de détermination (R^2)** : mesure le pourcentage de la variation de la réponse expliquée par le modèle.
- **Le coefficient de prédiction (Q^2)**: mesure le pourcentage de la puissance prédictive du modèle ; lorsque $Q^2 \geq 0,7$, le modèle aurait une bonne capacité de prédiction et les erreurs de prédiction seront faibles.

- Le troisième paramètre est caractéristique de **la validité du modèle** PLS. Lorsque sa valeur est supérieure à 25 %, l'erreur du modèle est dans la même plage que l'erreur pure et donc le modèle est intéressant et exploitable.
- Le dernier paramètre, « **Reproductibilité** », mesure la variation de la réponse dans les mêmes conditions (erreur pure) par rapport à la variation totale de la réponse.

4.4. Formulation des émulsions

- Dans un bécher, mélanger à vitesse modérée le DEET et le tensioactif.
- Dans un autre bécher, disperser la quantité nécessaire de bentonite dans l'eau distillée.
- Incorporer la suspension de bentonite dans la phase huileuse et agiter.
- Diluer dans un autre bécher la quantité de polysaccharide et de HEC dans l'eau distillée.
- Incorporer la suspension des polymères dans le mélange et rajouter l'eau distillée jusqu'à atteindre le volume final souhaité.
- Homogenizer pendant 15 minutes.

4.5. Caractérisation physico-chimique des émulsions

4.5.1. Mesure du pH

Le pH des émulsions a été déterminé en incorporant la sonde de type WTW® reliée à un pH-mètre (HANNA HI 8424) directement dans les émulsions (sans dilution préalable).

4.5.2. Observation de la morphologie et mesure de la taille des gouttelettes d'émulsions

La morphologie des gouttelettes des formulations d'émulsion a été observée sous microscope optique (OPTIKA-DM 25) utilisant un grossissement 10 fois (10 X). Les images enregistrées montreront la forme et la répartition des gouttelettes ainsi que la présence ou non de certains phénomènes de déstabilisation d'émulsions tels que la floculation [53, 58].

Afin de déterminer la taille des gouttelettes, un mélange émulsion : gel de Carbopol (1:2 m/m) a été préparé pour diminuer la concentration en gouttelettes et faciliter la mesure de leur taille. Les images enregistrées (10 X) sont par la suite traitées avec le logiciel **ImageJ** pour déterminer le diamètre moyen en surface. Les données obtenues sont analysées à l'aide du logiciel **Statistica** [53]. Le traitement des images microscopiques par le logiciel **ImageJ** se fait comme suit :

- Une photo microscopique (x10) d'une lame gradée (figure 4.2) est d'abord chargée sur le logiciel **ImageJ**. Ceci permet de modifier l'échelle du logiciel de traitement d'image du pixel au micromètre (μm), par l'instruction « set Scale », (figure 4.3).

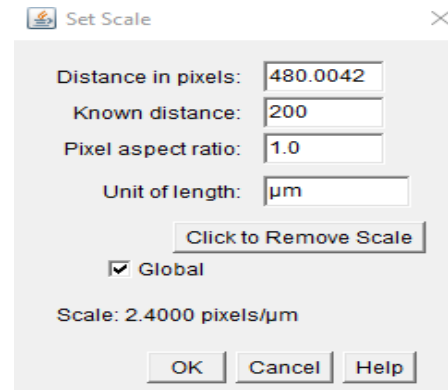
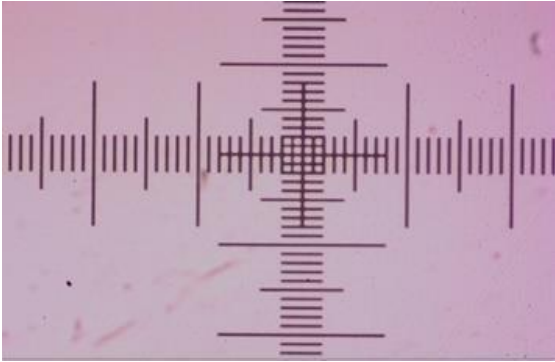


Figure 4.2 : Lame graduée sous microscope (X10). **Figure 4.3 :** Changement de l'unité de pixel au μm .

- La photo microscopique de l'essai à analyser (x10) est ensuite chargée sur le logiciel.
- Appauvrissement de la qualité de l'image en monochrome, de taille 8bit. Le but est de ne faire apparaître que des niveaux de gris nuancés qui expriment la présence ou absence des particules ou les défauts présents dans l'image.
- Une bande filtrante est ensuite appliquée pour limiter l'intervalle de fréquence des niveaux des gris et réduire les nuances (des spectres très larges). Cette étape accentue la distinction entre les objets dispersés et la phase continue (figure 4.5).

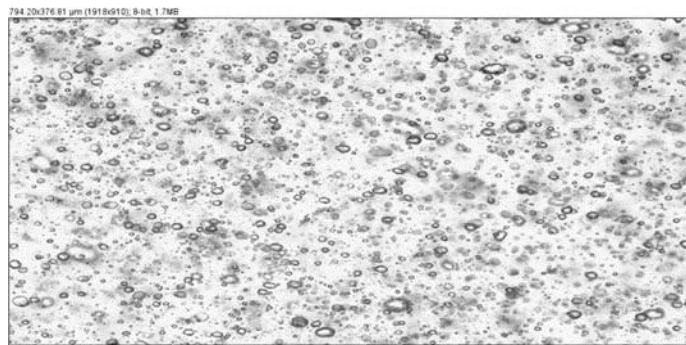


Figure 4.4 : Photo microscopique d'une émulsion typique avec type 8 bit.

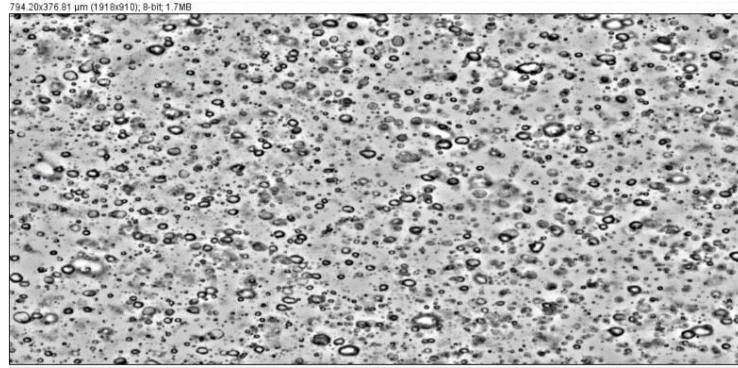


Figure 4.5 : Photo microscopique traite par basse bande.

- Appliquer un seuillage à l'image filtrée par la bande passante, pour obtenir une image ne contenant que les deux couleurs extrêmes, le noir et le blanc, (figure.4.6).
- La dernière étape de traitement d'image consiste à substituer géométriquement la forme des particules détectée de couleur noire en des ellipses pour permettre de les dénombrer et de calculer leur surface équivalente (figure 4.7) :

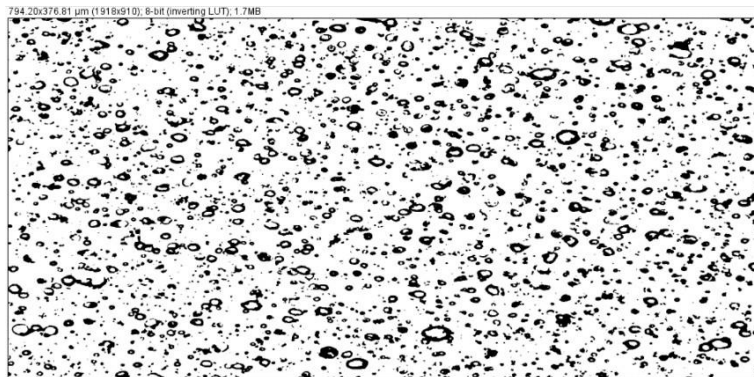


Figure 4.6 : Photo microscopique traite par seuillage.

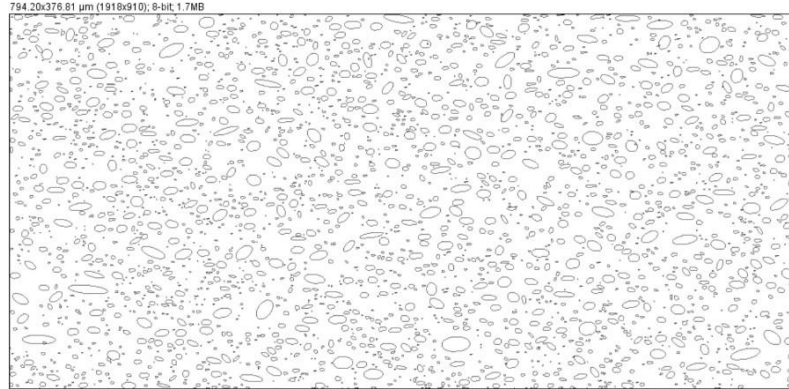


Figure 4.7 : Photo microscopique des particules disperse d'une émulsion typique transforme géométriquement en ellipses équivalentes.

- La distribution granulométrique obtenue par le logiciel **ImageJ** est par la suite tracée par le logiciel **STATISTICA** en utilisant le module « descriptive statistics » qui offre la possibilité de traiter les résultats par la loi normale de distribution.
- La distribution statistique de nombre de gouttelettes en fonction de la taille de diamètre sous forme d'un histogramme est ainsi déterminée (figure 4.8).

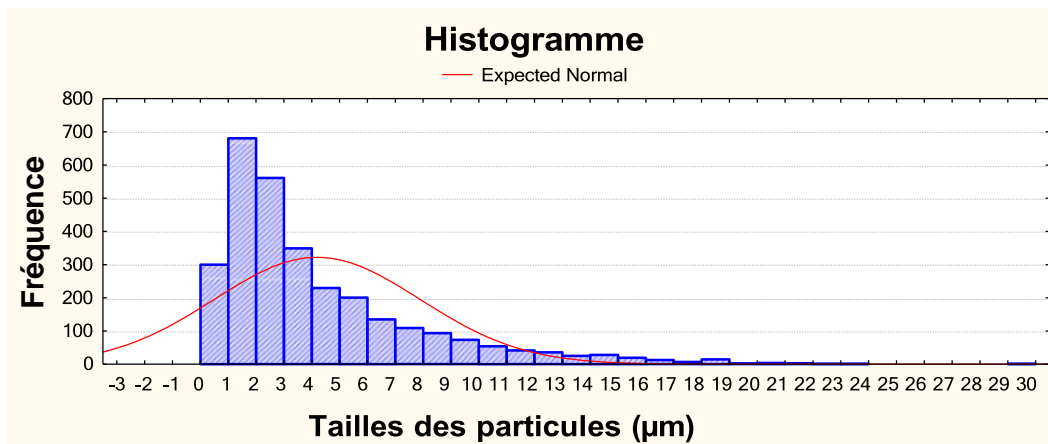


Figure 4.8 : Détermination de la distribution de la fréquence des particules en fonction de la taille, sous forme d'histogramme.

En parallèle, le pourcentage des fréquences cumulées est déterminé, duquel on fait ressortir les trois paramètres caractéristiques qui sont : le D_{10} , le D_{50} et le D_{90} . Ces paramètres traduisent le pourcentage de diamètres qui représentent moins de 10 % (D_{10}), moins de 50 % (D_{50}) et moins de 90 % (D_{90}) de la population.

Dans la dernière partie, on représentera on mode « ligne » (courbe continue), par utilisation du logiciel **Sigma Plot**, les distributions granulométriques des différentes préparations pour permettre de dégager un comparatif illustratif [59].

La floculation des gouttelettes dans chaque formulation a été déterminée en calculant la surface des aires intercellulaire qui sont dépourvues en gouttelettes en utilisant le logiciel **ImageJ**.

4.5.3. Mesure de la tension superficielle

La mesure s'effectue à l'aide d'un tensiomètre numérique (GIBERTINI TSD Digital tensiomètre). Le liquide est amené au contact d'une lame, elle-même reliée au tensiomètre. Une fois la lame en contact avec le liquide, le tensiomètre mesure la force requise pour détacher le liquide de la lame.

La mesure de la tension de surface de la phase aqueuse permet de déterminer la présence de molécules non adsorbées à l'interface des gouttelettes.

Ces molécules peuvent se présenter individuellement ou sous forme de micelles, et elles sont responsables de la diminution de la tension superficielle. Il existe une corrélation entre la quantité de tensioactif adsorbé nécessaire pour couvrir toute l'interface et la réduction de la tension de surface. Les mesures de la tension superficielle ont été effectuées au moins deux fois pour chaque essai, à une température de 22 °C affichée sur la console du tensiomètre.

4.5.4. Angle de pulvérisation

Le but de cette évaluation est de mesurer la capacité de pulvérisation des systèmes. Cette dernière est directement liée à l'angle de pulvérisation.

Cette mesure se fait à l'aide d'un pulvérisateur simple des produits cosmétique. Le produit à tester est pulvérisé sur une feuille blanche placée verticalement, à une distance de 10 cm correspondante à la distance moyenne entre la main et le bras lors d'une pulvérisation.

L'angle α est déterminé en calculant la tangente du rapport entre le diamètre de la pulvérisation et la distance de 10 cm.

4.5.5. Mesure de la turbidité

Pendant cette étape, nous utilisons un turbidimètre (HANNA instruments) pour évaluer la turbidité de la phase aqueuse continue de chaque essai, afin d'estimer sa concentration en éléments constitutifs tels que des tensioactifs non adsorbés et des particules lamellaires de bentonite.

Il est possible que ces deux éléments développent des interactions électrostatiques pour former des agrégats complexes.

4.5.6. Étude rhéologique

Les mesures rhéologiques sont réalisées à 20 °C à l'aide d'un rhéomètre à contrainte ou à vitesse de cisaillement imposée (MCR 302, Anton Paar Physica, GmbH, Allemagne), utilisant une géométrie de plaque conique (Écart de 0,121 mm, Diamètre de 60 mm et Angle de cône de 1°) équipée d'un piège à solvant.

Pour déterminer les propriétés d'écoulement des émulsions formulées, la viscosité apparente des échantillons est enregistrée en fonction du taux de cisaillement appliqué allant de 10^{-3} à 10^3 s⁻¹. Les courbes d'écoulement sont ajustées par le modèle structurel de Carreau (Équation (4.1)) [60].

$$\frac{\eta - \eta_{\infty}}{\eta_0 - \eta_{\infty}} = \frac{1}{(1 + (C\dot{\gamma})^2)^n} \quad (4.1)$$

η représente la viscosité apparente à un taux de cisaillement donné (Pa.s), η_0 est la viscosité à taux de cisaillement nul (Pa.s), η_{∞} est la viscosité à un taux cisaillement infini (Pa.s), $\dot{\gamma}$ est le taux de cisaillement (s⁻¹), C est un paramètre multiplicatif (s) et n est un exposant sans dimension.

4.6. Étude de stabilité

La stabilité des formulations d'émulsion a été suivie sur trois niveaux :

- La stabilité des émulsions a été exprimée par indice de crémage (IC).

Les formulations préparées ont été versées dans des flacons d'observation en plastique, et laissées à température ambiante pendant différentes périodes (1, 7, 15 et 30 jours). L'IC a été calculé à l'aide de l'équation suivante [61]:

$$IC (\%) = \frac{H_s}{H_e} \times 100$$

Où **H_s** est la hauteur de la couche de sérum et **H_e** la hauteur totale de l'émulsion.

- La stabilité des émulsions a été aussi investiguée en centrifugeant les émulsions à 4500 tour/min pendant 20 min à différentes périodes (1 et 30 jours). L'IC des émulsions a été calculé après centrifugation.
- Le comportement rhéologique (courbe d'écoulement) des formulations d'émulsions a été réétudié après 30 jours de stockage et comparé à celui fait quelques jours après la formulation des formulations.

CHAPITRE 5

RESULTATS ET DISSCUSIONS

Les résultats obtenus au cours de ce travail de recherche sont présentés dans ce chapitre et discutés en regard à la littérature. Nous commençons tout d'abord par présenter les propriétés physico-chimiques et rhéologiques des formulations de la matrice. Nous présentons par la suite les résultats du suivi de la stabilité des formulations d'émulsion. Nous terminons ce chapitre par la discussion d'effet de chaque facteur sur les réponses.

5.1. Matrice d'expériences en fonction des variables centrées réduites et des réponses

Le tableau 5.1 représente la matrice d'expériences régie par le plan de BOX BENHKEN, où X_1 et X_2 sont les variables centrées réduites représentatives du tensioactif et polysaccharide.

Le pH, la tension superficielle, la turbidité, η_0 et η_∞ , distribution de la taille à d10 et d50 et d90, angle de pulvérisation, la floculation, et le module de stockage G' sont pris comme réponses, en raison de leur sensibilité aux facteurs et de la finesse des résultats qui sont relativement satisfaisants.

Tableau 5.1 : Valeurs des différentes grandeurs physico-chimiques des formulations de la matrice d'expérience.

Essai	pH	η_0 (Pa.s)	η_∞ (Pa.s)	TS	Turbid ité (NTU)	D10	D50	D90	α °	Floculation
1	6,69	8,42	0,0019	61,65	404	0,5	3,5	7,5	49	106,6
2	7,93	55,85	0,0035	31,94	1000	0,5	2,4	7,5	43,53	100,7
3	7,41	30,64	0,0056	50,66	37,68	0,5	3,5	9,5	42,9	168,8
4	7,23	22,74	0,0054	47,81	47,18	0,5	2,25	9,5	28,81	114,4
5	6,99	12,43	0,0047	51,51	68	0,5	3,5	10,5	40,36	89,8
6	7,56	29,57	0,004	53,31	49,5	0,5	2,5	8,5	37,23	125,1
7	6,76	43,89	0,002	45,57	1000	0,5	3,5	9,5	42,9	404,9
8	7,11	11,41	0,005	51,27	58	0,6	3,3	11,7	33,4	192,5
9	7	2,14	0,0024	52,9	98	0,5	2,4	11,5	40,36	220
10	7,14	1,69	0,002	43,74	48,36	0,5	2,3	9,6	30,96	270,3
11	7,03	2,46	0,001	49,85	64	0,5	3,5	11,7	33,02	203
12	7	3,67	0,003	50,86	46,07	0,5	2,4	10,5	27,47	417,3

5.2. Analyse statistique des résultats de la RSM

Avant d'entreprendre la phase d'optimisation, on se propose d'analyser les valeurs des coefficients de détermination R^2 et de prédiction Q^2 , et du modèle de validité qui est synonyme de la validité du modèle mathématique et enfin de la reproductibilité des résultats. Ces quatre paramètres conditionnent la qualité au sens statistique de la Méthodologie de Surface de Réponses, RSM.

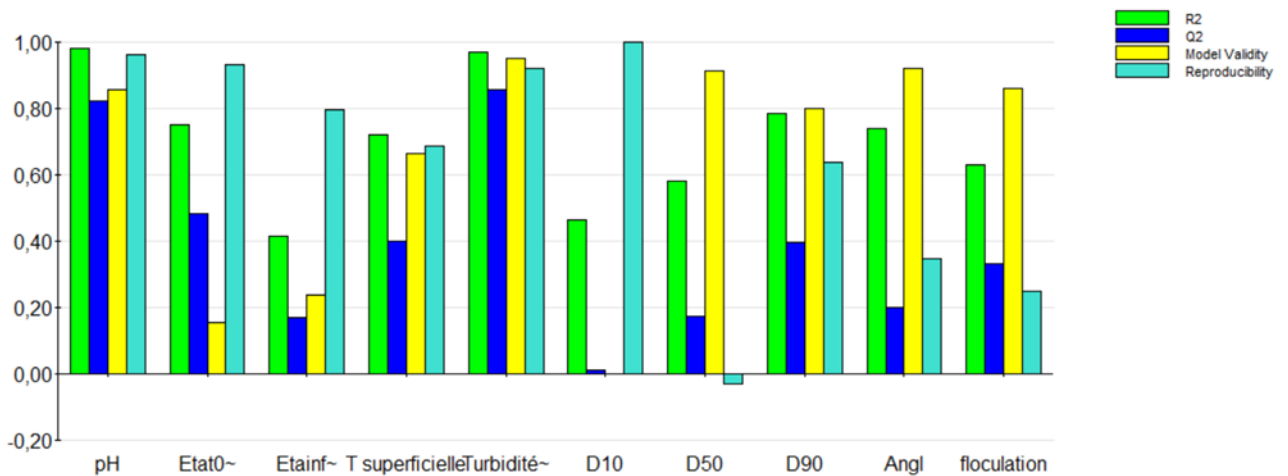


Figure 5.1 : Histogramme représentant les quatre paramètres statistiques R^2 , Q^2 , validité du modèle et reproductibilité.

En examinant les valeurs des quatre paramètres indicateurs de qualité selon les modèles en surface de réponses, telles qu'illustrées dans l'histogramme de la figure (5.1), nous pouvons conclure que les résultats de la modélisation sont globalement satisfaisants.

Ainsi, les modèles des réponses retenues pour la phase de simulation et d'optimisation s'écrivent de la manière suivante :

- $\eta_0 (\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2) = 0,505381 + 0,118526 X_1 - 0,0603173X_2 + 0,270482 X_1^2 + 0,313174X_2^2 - 0,0807912 X_1X_2$
- $\eta_{\infty} (\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2) = 0,432065 - 0,100692 X_1 + 0,0986511 X_2 + 0,28017 X_1^2 - 0,117147X_2^2 + 0,00768947 X_1X_2$
- **Tension superficielle** $(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2) = 49,2212 - 3,95948 X_1 + 2,19966 X_2 + 0,885522 X_1^2 - 1,65018 X_2^2 + 3,74815 X_1X_2$
- **Turbidité** $(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2) = 93,6419 + 96,1397 X_1 - 294,658 X_2 - 60,3951 X_1^2 + 238,855X_2^2 - 70,4098 X_1X_2$
- **pH** $(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2) = 7,05059 + 0,206084 X_1 + 0,0235286 X_2 - 0,185825 X_1^2 - 0,030539 X_2^2 - 0,197375 X_1X_2$
- **D₁₀** $(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2) = 0,50687 + 0,00150819 X_1 + 0,0117642 X_2 - 0,0154233 X_1^2 + 0,0163949 X_2^2 + 0,00291463 X_1X_2$
- **D₅₀** $(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2) = 2,75038 - 0,397267 X_1 + 0,105274 X_2 - 0,0671984 X_1^2 + 0,0671988 X_2^2 + 0,00723253 X_1X_2$
- **D₉₀** $(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2) = 11,3538 - 0,334223 X_1 + 0,732393 X_2 - 1,08862 X_1^2 + 0,452257X_2^2 + 0,044043 X_1X_2$
- **Angle de pulvérisation** $(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2) = 33,4291 - 2,42435 X_1 - 3,27149 X_2 + 2,53195 X_1^2 + 2,1215 X_2^2 - 1,01681 X_1X_2$
- **Floculation** $(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2) = 281,935 - 8,75064 X_1 - 13,2018 X_2 - 104,395 X_1^2 + 17,3097 X_2^2 + 5,04085 X_1X_2$

5.3. Propriétés physico-chimiques des formulations

5.3.1. Propriétés organoleptiques

L'évaluation organoleptique comprenait l'évaluation de la couleur, l'odeur et la texture des 12 formulations. Il a été constaté que les formulations contenant le polysaccharide sont blanchâtres et d'une texture laiteuse Figure (5.2). Les essais 1,2 et 7, qui ne contenaient pas de polysaccharide, sont troubles d'une texture aqueuse. Il est intéressant de noter que toutes les formulations sont de type huile dans l'eau (H/E). En outre, les 12 essais sont jugés faciles à étaler sans laisser un film blanc sur la peau. D'autre part, les 12 essais sont sans odeur spécifique et ne sentaient pas le DEET.

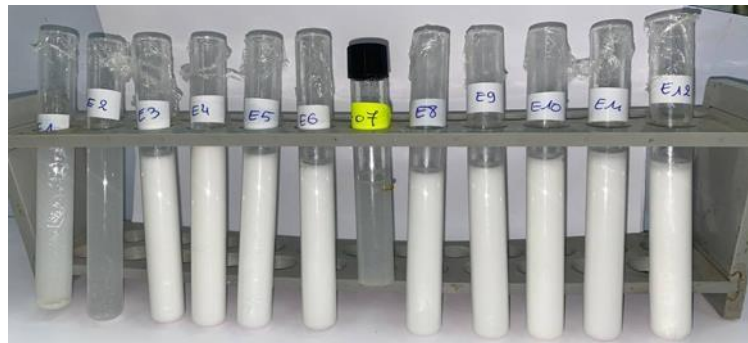


Figure 5.2 : Aspect macroscopique des 12 formulations.

Parmi les 12 formulations, neuf (à l'exception des formulations 1, 2 et 7) ne présentent aucun signe de séparation de phase. Cette observation remarquable indique que ces formulations maintiennent leurs propriétés physiques et chimiques désirées sur une période prolongée. Cette stabilité est essentielle pour la viabilité et l'efficacité à long terme de ces formulations dans des applications pratiques.

5.3.2. pH

Le pH de la peau est compris entre 5 et 6. 5,5 est considéré comme le pH moyen de la peau. Par conséquent, les formulations destinées à être appliquées sur la peau devraient avoir un pH plus proche de cette fourchette [62].

Les valeurs du pH des 12 formulations d'émulsion sont comprises entre 6,69 et 7,93 (tableau 5.1). Ces valeurs neutres sont considérées comme acceptables pour une application topique, car un pH trop acide ou basique pourrait provoquer une irritation cutanée.

5.3.3. Tension superficielle

La sélection adéquate d'agent de surface pourrait conduire à la stabilisation maximale des émulsions. Un bon agent de surface ajouté à une bonne teneur devrait réduire la tension superficielle du mélange hétérogène [63].

En raison de ce qui précède, la tension superficielle des 12 formulations a été déterminée afin d'évaluer la capacité du mélange tensioactif/bentonite à réduire la tension superficielle de l'eau. Les valeurs sont représentées dans le tableau (5.1). Il a été remarqué qu'à des teneurs faibles en tensioactif-bentonite la valeur moyenne de la tension superficielle est de $54,60 \pm 6,11$ N/m. En revanche, à une teneur élevée en rapport tensioactif/bentonite la tension superficielle a une moyenne de $44,35 \pm 11,10$ N/m. Bien que la concentration du tensioactif n'ait augmenté que de 0,2 % (p/p), sa capacité à réduire la tension superficielle a été significative (-10 N/m).

5.3.4. Turbidité

La turbidité des émulsions était différente. Il a été noté que la turbidité des émulsions laiteuses contenant le polysaccharide varie entre 37,68 et 68 NTU (Nephelometric Turbidity Units), tandis que la turbidité du sérum des émulsions sans polysaccharide (1, 2 et 7) varie entre 400 et 1000 NTU.

Il semble que la différence significative entre la turbidité des émulsions laiteuses et celles quasi-transparentes dépende de la taille des gouttelettes et de la présence ou de l'absence du polysaccharide.

Les particules de polysaccharide dispersées dans la phase aqueuse des émulsions conduisent à la formation d'amas maintenus ensemble par des forces d'attraction interparticulaires. Ces amas aident à stabiliser la taille des gouttelettes. En outre, ces amas ont un rayon supérieur à la taille réelle d'une particule, ce qui se traduit par des valeurs de turbidité élevées par rapport à celle de l'eau (0,5 – 1 NTU) [64].

En revanche, en absence de polysaccharide (formulations 1, 2 et 7), les gouttelettes huileuses ont subi une floculation d'où l'aspect quasi-transparent instable. Il est connu que plus le degré de floculation des gouttelettes est élevé, plus la phase sérique devient transparente mais la turbidité se montre élevée [65]. De plus, la turbidité donne une indication du degré de floculation des gouttelettes ce qui explique les valeurs élevées.

5.3.5. Aspect microscopique des formulations d'émulsion

L'image de microscopie optique de l'un des essais de la matrice est représentée dans la figure (5.3).

L'observation microscopique a montré que les gouttelettes ont une forme sphérique. L'interface épaisse des gouttelettes représente la superposition du tensioactif et bentonite. Cette couche est cruciale pour la stabilisation de l'émulsion contre la coalescence.

Deux populations de tailles différentes sont clairement distinguées dans toutes les formulations : petites gouttelettes et grandes gouttelettes. Cette différence de taille pourrait être liée aux conditions de formulation (temps et vitesse d'homogénéisation).

D'autres part, des zones vides en gouttelettes pourraient être distinguées (cercles rouges dans la figure 5.3). La formation de ces zones pourrait être induite par le phénomène de floculation des gouttelettes. Cette floculation peut être le résultat de l'excès de bentonite et de tensioactif qui, après avoir couvert toute les interfaces des gouttelettes de DEET, forme des complexes.

Le complexe bentonite : tensioactif non adsorbé quitte l'espace inter-gouttelettes étroites ce qui crée une différence osmotique et provoque le rapprochement des gouttelettes, appelée floculation (figure 5.3) [66, 67]. La floculation est plus intense lorsque la quantité inadsorbée du complexe bentonite : tensioactif augmente d'où certaines formulations étaient moins floculées et d'autres plus floculées.

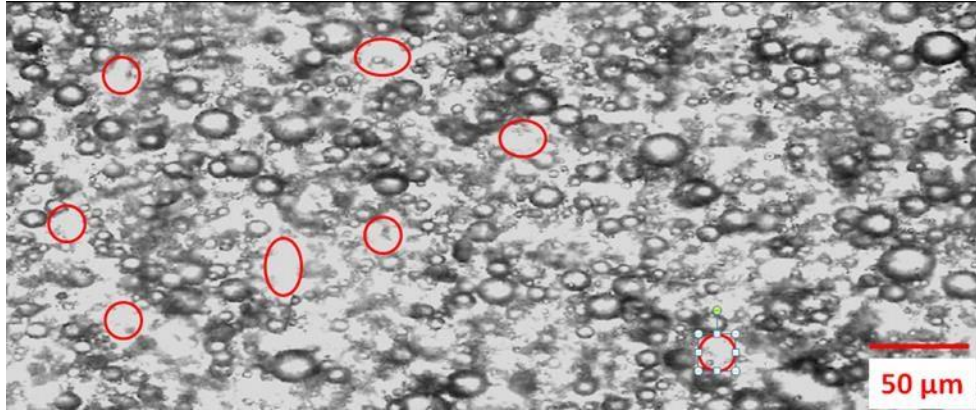


Figure 5.3 : Photo microscopique d'une émulsion typique du plan d'expérience (10X).

5.3.6. Distribution de taille

Dans ce travail, la distribution de taille est représentée par le pourcentage de diamètres des gouttelettes. Le nombre de diamètres (petits ou grands) qui ne représentent que moins de 10 % de la population totale est représenté par l'abréviation D_{10} . Ainsi, D_{50} et D_{90} représentent le pourcentage de diamètres (petits ou grands) qui représentent, respectivement, moins de 50 % et 90 % de la population totale. Les résultats sont représentés dans le tableau (5.1).

Il a été constaté que dans la quasi-totalité des formulations, les gouttelettes qui représentent moins de 10 % de la population totale ont un diamètre de 0,5 µm.

D'autre part, les gouttelettes qui représentent moins de la 50 % de la population totale dans les 12 formulations ont un diamètre compris entre 2,25 à 3,5 µm. Par ailleurs, et dans les 12 formulations, 90 % des gouttelettes avait un diamètre qui ne dépasse pas le 11,7 µm. La figure (5.4) représente une distribution de la taille des gouttelettes de l'un des essais de la matrice.

Le D_{90} est un paramètre clé pour caractériser la distribution de taille des émulsions Pickering et évaluer leur qualité et leur comportement potentiel. La finesse des émulsions est une caractéristique importante puisqu'une émulsion possédant des tailles de gouttelettes les plus petites à une meilleure stabilité physique face au déphasage.

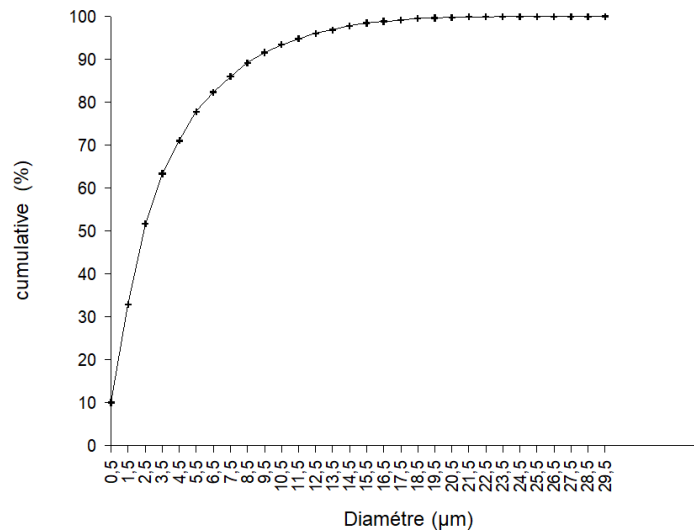


Figure 5.4 : Distribution de taille de gouttelettes.

5.4. Comportement rhéologique

La Figure (5.5) représente une courbe d'écoulement typique de l'une des formulations de la matrice d'expérience. Toutes les formulations présentent un comportement d'écoulement non-Newtonien [68]. Les rhéogrammes sont ajustés avec le modèle de Carreau avec de bonnes valeurs de coefficient de corrélation ($R^2 > 0,997$).

Une viscosité constante (η_0) est obtenue à des très faibles taux de cisaillement. Ceci indique que les émulsions résistent aux forces externes avant de s'écouler [69].

Les valeurs de η_0 des formulations sont comprises entre 2,14 Pa.s et 55,85 Pa.s (Tableau 5.1). Des valeurs de viscosité à l'état initial η_0 similaires sont rapportés dans un travail intérieur pour des émulsions H/E contenant un épaississant polymère et un émulsifiant à base de silicone [70].

À partir d'un certain taux de cisaillement, tout dépend la formulation, la viscosité diminue pour atteindre une valeur avoisinant $\eta_{\infty} = 0,004 Pa.s$. Ceci pourrait être expliquer par la perte successive de l'enchevêtrement de polysaccharide avec l'augmentation de taux de cisaillement [71].

Il est souhaitable que les formulations topiques possèdent une limite d'élasticité, car ces formulations présentent une faible résistance à l'écoulement lorsqu'elles sont appliquées dans des conditions de cisaillement élevé, alors qu'au repos, l'écoulement est nul [72]. De plus, ces résultats indiquent que les formulations sont plutôt des systèmes liquides qui favorisent un bon étalement et une bonne pulvérisation pour une application topique.

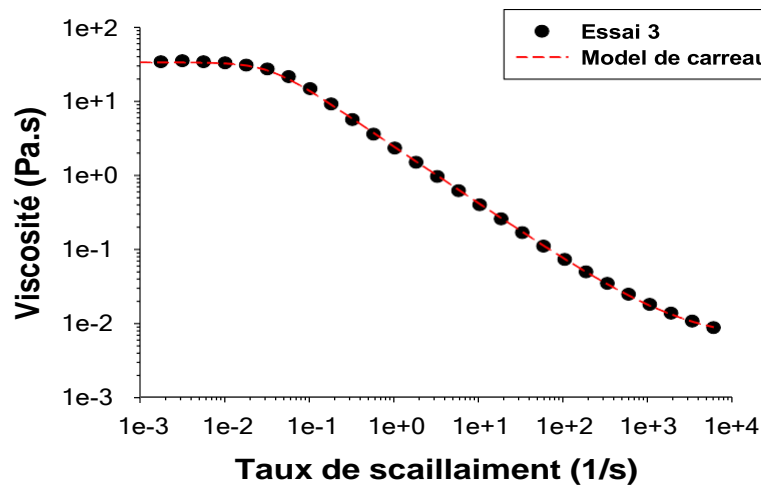


Figure 5.5: Courbe d'écoulement typique des formulations.

5.4.1. Angle de pulvérisation :

La mesure de l'angle de pulvérisation (α°) permet de se renseigner sur le comportement des formulations d'émulsions au moment de l'application et de la dose du produit appliquée sur la peau [73].

La pulvérisation des formulations sur un papier blanc a formé des disques de fines gouttelettes. L'angle de pulvérisation des essais de la matrice varie de $27,47^\circ$ à 49° (Tableau 5.1).

Dans un travail antérieur, les chercheurs ont conclu que les émulsions de Pickering qui possèdent un angle de pulvérisation compris entre 30° et 60° peuvent être des formulations adéquates pour une application via pulvérisation [74].

La différence de valeurs d'angle de pulvérisation entre les formulations peut être négligeable du moment que toutes les valeurs sont quasi-comprises dans l'intervalle 30°-60°.

D'autre part, l'angle de pulvérisation a une relation directe avec la viscosité à fort cisaillement. Durant la pulvérisation, le produit est aspiré par une pompe puis refoulé vers un orifice où la veine liquide, soumise à une brusque accélération, se divise en gouttes qui sont d'autant plus fines que l'orifice sera petit et la pression élevée. Afin de passer par ces compartiments et se disperser en fines gouttelettes, le produit devrait avoir des viscosités très faibles à fort cisaillement, et c'est le cas des formulations de ce travail (Tableau 5.1).

5.5. Stabilité des formulations :

Dans cette étude, l'homogénéisation à 20000 tours/min a été utilisée pour former des gouttelettes de DEET de taille qui ne dépasse pas 11 µm dispersées dans une phase aqueuse.

Les émulsions obtenues sont centrifugées (max deux jours après formulation) à 5000 tour/min pendant 20 minute (25 °C) afin de déterminer l'indice de crémage. L'inspection des tubes (figure 5.6) a révélé que toutes les formulations (à part les essais 1, 2 et 7) restent stables et ne se séparent pas. Les essais 1, 2 et 7, formes deux phases : un sérum et une émulsion. En revanche, la séparation d'une phase huileuse et une phase aqueuse n'a pas été distinguée malgré la séparation.

L'augmentation de la concentration en polysaccharide induit une diminution de la vitesse de crémage et même une inhibition totale du crémage pour les plus hautes concentrations, sur l'échelle de temps étudié. Cette amélioration de la stabilité de l'émulsion résulte de l'augmentation de la viscosité de la phase continue [75]. Pour des concentrations plus élevées, le crémage est ralenti, car même si les gouttelettes sont agrégées, elles sont incapables de se déplacer en raison de la viscosité élevée induite par les polysaccharides.

D'autre part, les formulations d'émulsion semblent stables grâce à l'action efficace des lamelles des particules de bentonite, qui se lient à la fois à la phase huileuse et à la phase aqueuse, renforçant

ainsi l'interface entre les deux phases et empêchant la fusion des gouttelettes. La présence de particules de bentonite adsorbées à la surface des gouttelettes d'huile forme une couche dense et compacte, essentielle pour la stabilisation de l'émulsion.



Figure 5.6 : Images numériques des 12 formulations après centrifugation (de gauche à droite essai 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12) (5000 tours/min pendant 20 min, 25 °C)

Après 30 jours de stockage à température ambiante, il a été remarqué que dans les essais 6 et 9, un précipité blanc commence à se former malgré que les formulations sont restées émulsifiées (figure 5.7). Après centrifugation (5000 tours/min, 20 min, 25 °C), la séparation ne s'est bien apparue dans ces deux essais (6 et 9). En parallèle, aucune instabilité n'a paru dans les essais 3, 4, 5, 8, 10, 11 et 12. Ceci pourrait confirmer leur stabilité.



Figure 5.7 : Images numériques des 12 formulations après centrifugation après 30 jours de stockage à T° ambiante (de gauche à droite essai 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12) (5000 tours/min pendant 20 min, 25 °C).

Le comportement rhéologique des 12 formulations a été re-étudié après 30 jours de stockage à température ambiante. Avec des légères variations, le comportement rhéologique des essais, stables et instables, est resté presque stable. En revanche, des modifications dans les niveaux de viscosité, surtout à faible cisaillement ont été remarquablement constatées dans les formulations suivantes : 2 et 7 (figure 5.8)

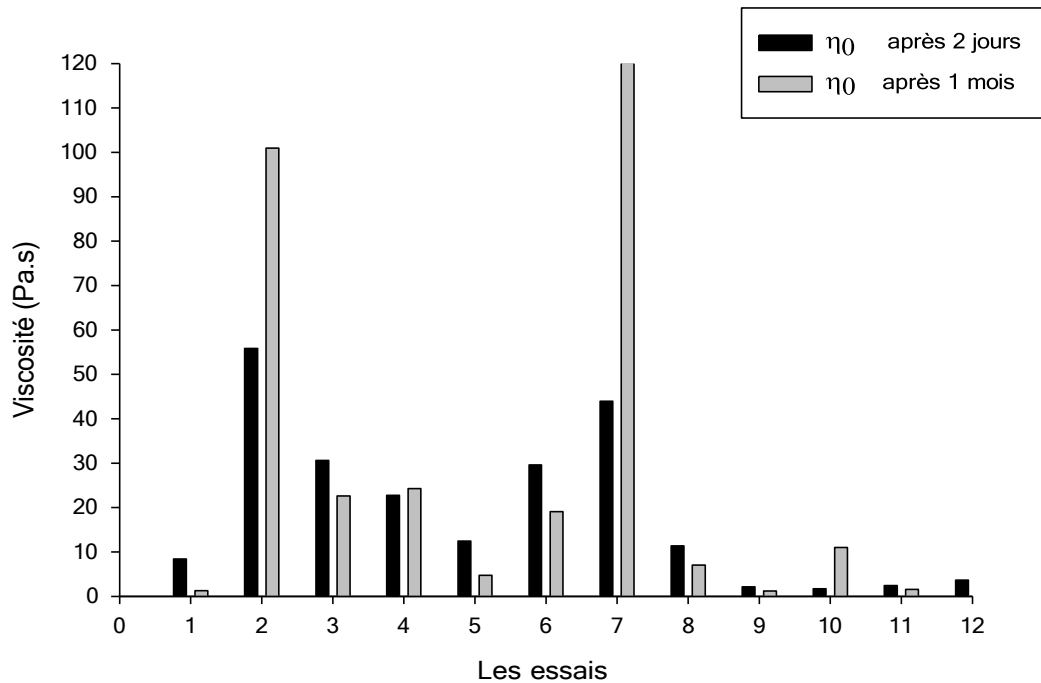


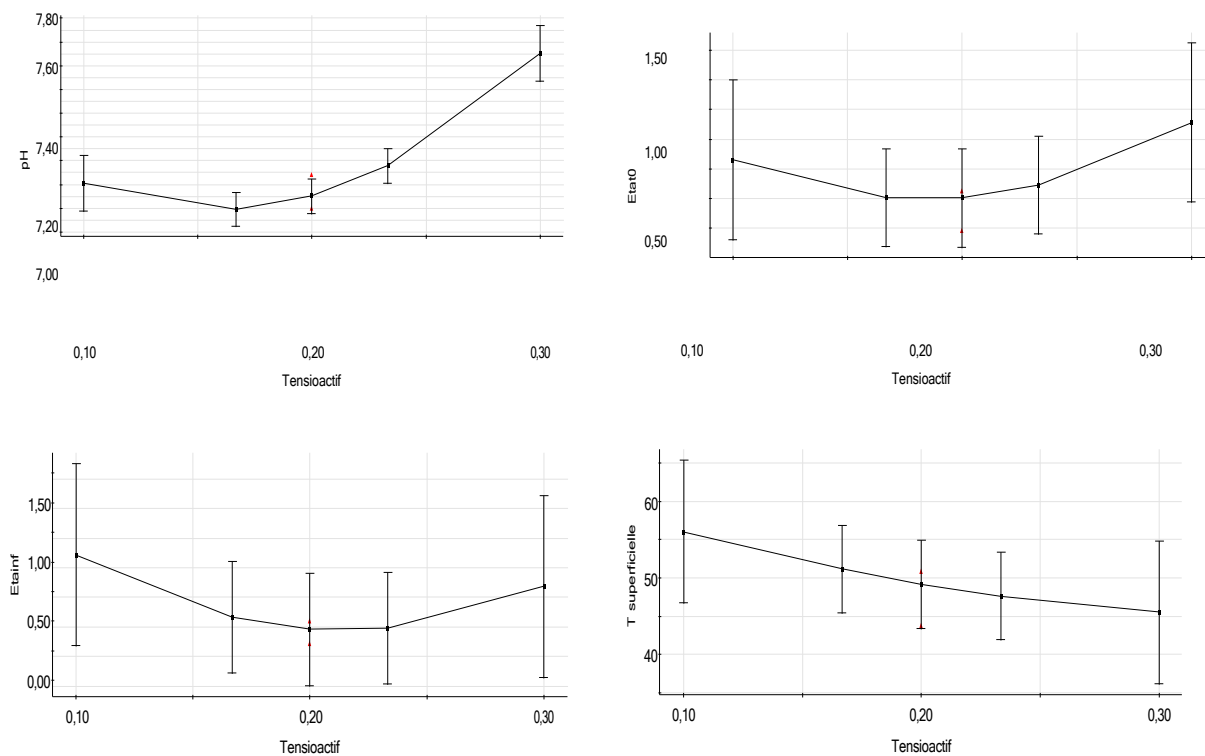
Figure 5.8 : histogrammes représente les niveaux de viscosité à faible cisaillement des 12 formulations après 2 et 30 jours de stockage à température ambiante.

5.6. Effets des facteurs sur les réponses

Les effets des facteurs sur les réponses sont déterminés en faisant varier un facteur à la fois, tout en maintenant l'autre, constants, à leur niveau médian. Cette démarche est effectuée par simulation mathématique, grâce aux modèles de surface de réponses.

5.6.1. Effet de tension actif sur les réponses

Sur la figure 5.9 sont représentées les courbes d'effet de tension actif sur le pH, η_0 , η_∞ , la tension superficielle, la turbidité, D10, D50, D90, Angle α° , floculation :



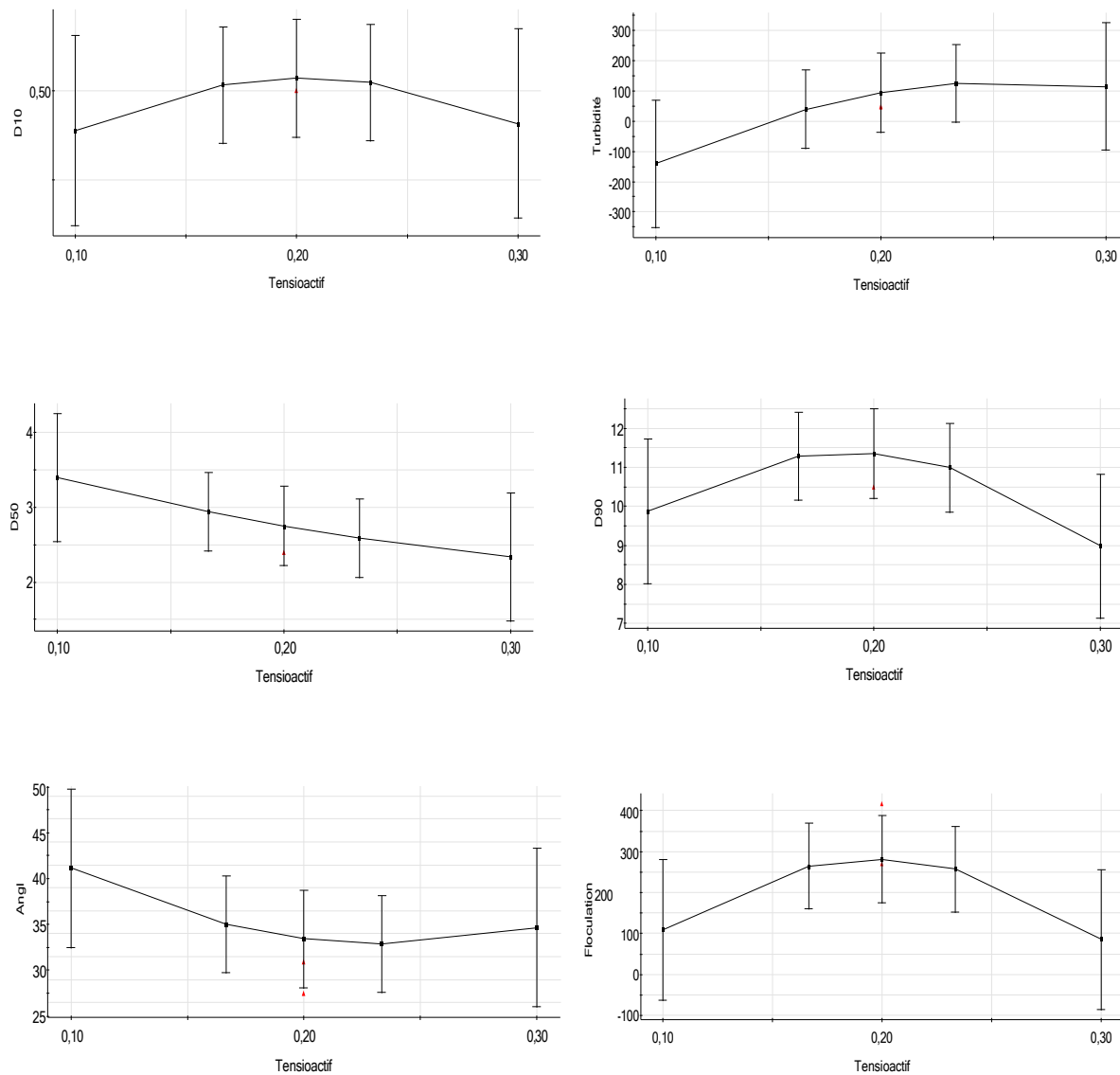


Figure 5.9 : Courbes d'effet propre du tensioactif sur les réponses

a. Effet de tension actif sur le pH

L'augmentation de la teneur du tensioactif et par la même la bentonite, semble ne pas affecter les valeurs du pH, que si elle dépassait les 0,2%. En dépassant cette valeur, le pH augmente de 7,2 à 7,6. Lorsque la teneur en tensioactif et donc en bentonite augmente dans l'émulsion, les interactions électrostatiques entre les protons libres et les sites anioniques des lamelles de la bentonite peuvent se produire. Ces interactions peuvent entraîner une diminution des protons libres disponibles dans la solution, ce qui peut légèrement augmenter le pH de l'émulsion.

b. Effet de tension actif sur la viscosité à l'état 0

Le tensioactif et par la même la bentonite semble n'avoir aucun effet sur la viscosité au repos, η_0 . Ceci est plausible, dans le sens où cette grandeur est beaucoup plus potentiellement influencée par l'agent viscosifiant, le polysaccharide ou la taille des gouttelettes, lorsqu'elles deviennent fines.

c. Effet de tension actif sur la viscosité à l'état infini

Le même constat est observé pour la viscosité au taux de cisaillement extrême. On remarque l'absence d'effet du tensioactif, pour les mêmes raisons citées plus haut.

d. Effet de tension actif sur les trois diamètre d10, d50 et d90

Pour ce qui est des trois diamètres, d10, d50 et d90, globalement, l'augmentation de la teneur en tensioactif et donc de la bentonite, semble n'avoir aucun impact, car les valeurs extrêmes de ces diamètres sont du même ordre de grandeur et leur écart est relativement étroit. En effet, le d10 varie entre 0,25 et 0,5 μm , le d50 entre 2,5 et 3,5 μm et le d90 entre 9 et 11 μm . Cette absence d'effet est certainement dû à la robustesse du procédé d'émulsification et probablement le viscosifiant qui permet de préserver la finesse de la taille des gouttelettes grasse de deet.

e. Effet de tension actif sur la tension superficielle

La tension superficielle chute, mais pas trop et de manière monotone, lorsque la teneur du tensioactif augmente. Ceci est tout à fait prévisible, du fait que la matière est douée d'activité de surface est donc c'est son rôle principal.

f. Effet de tension actif sur la turbidité

La turbidité de l'émulsion semble être affectée par la variation de la concentration du tensioactif (et donc de la bentonite), surtout dans la plage de 0,1 à 0,2 %. Les mécanismes physico-chimiques impliqués dans ce changement sont complexes. Bien que l'on puisse supposer que des gouttelettes de taille plus fine favorisent une augmentation de la turbidité, cette hypothèse est peu plausible car la concentration du tensioactif n'affecte pas la taille des gouttelettes. Cependant, toutes les émulsions qui ont subi un déphasage ont montré une turbidité plus élevée. Cela pourrait être dû à la méthode de prélèvement de l'échantillon d'analyse, qui a été réalisée en prélevant l'échantillon depuis le haut de l'émulsion. Si l'émulsion a subi un déphasage par crémage sans être remarqué visuellement, alors l'échantillon d'analyse contiendra une proportion plus élevée de gouttelettes d'huile, entraînant ainsi une augmentation de la turbidité.

g. Effet de tension actif sur l'angle de pulvérisation

Pour ce qui est de l'angle de pulvérisation, il est clair qu'une variation entre 42° et 35° est relativement faible pour conclure que le tensioactif a un impact sur celui-ci.

h. Effet de tension actif sur la floculation

La dernière réponse, à savoir l'intensité de la floculation, quantifiée par la somme des aires des espaces vides inoccupées par les gouttelettes de deet et calculées à partir des photos microscopiques, cette grandeur semble être sensible à la teneur du tensioactif et donc à la bentonite. Lorsque la concentration passe de 0.1% à 0.2%, la floculation devient plus importante et lorsqu'on augmente davantage de 0.2% à 0.3%, on obtient l'effet inverse, une diminution de la floculation.

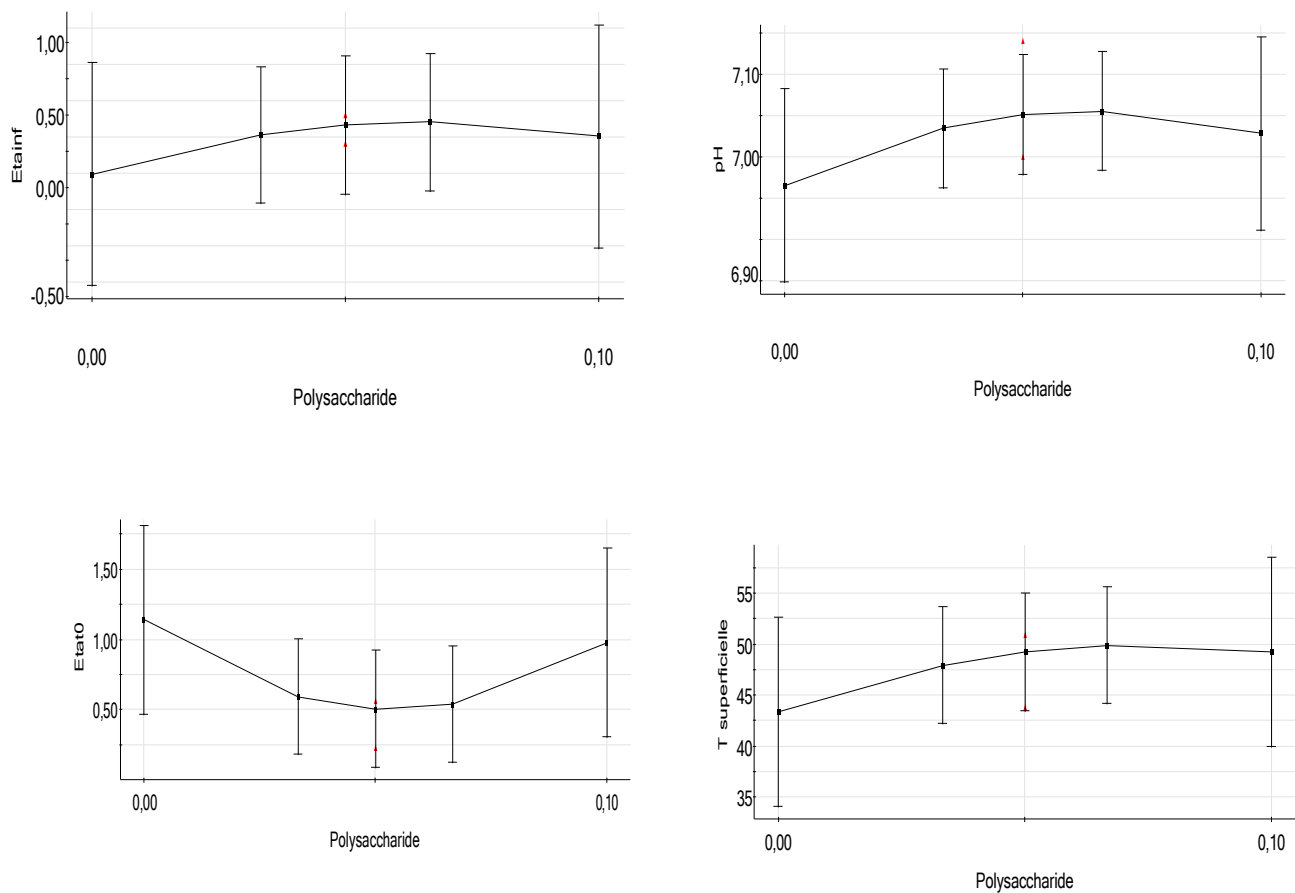
Ces observations peuvent être expliquées par les interactions complexes entre les différents composants de l'émulsion, en particulier le tensioactif et la bentonite. Lorsque la concentration de tensioactif (de la bentonite aussi) augmente de 0,1 % à 0,2 %, cela peut favoriser la formation de complexes tensioactif-bentonite par les interactions électrostatiques. Ces complexes résiduels et inadsorbés peuvent agir comme des agents de floculation par déplétion, en provoquant l'agrégation des gouttelettes d'huile.

Cependant, lorsque la concentration de tensioactif et de bentonite devient trop élevée, les complexes formés peuvent être de taille plus importante et perdre leur capacité à flocculer les gouttelettes d'huile par déplétion, du fait de manque de leur mobilité hydrodynamique et de leur agitation thermique, spécifique aux colloïdes.

Ces complexes restent alors dans la phase continue de l'émulsion, probablement sous forme de particules très fines qui ne sont pas observables au microscope optique.

5.6.2. Effet du polysaccharide sur les réponses

Sur la figure 5.10 sont représentées les courbes d'effet de tension actif sur le pH , η_0 , η_∞ , la tension superficielle, la turbidité, D10, D50, D90, Angle α° , flocculation :



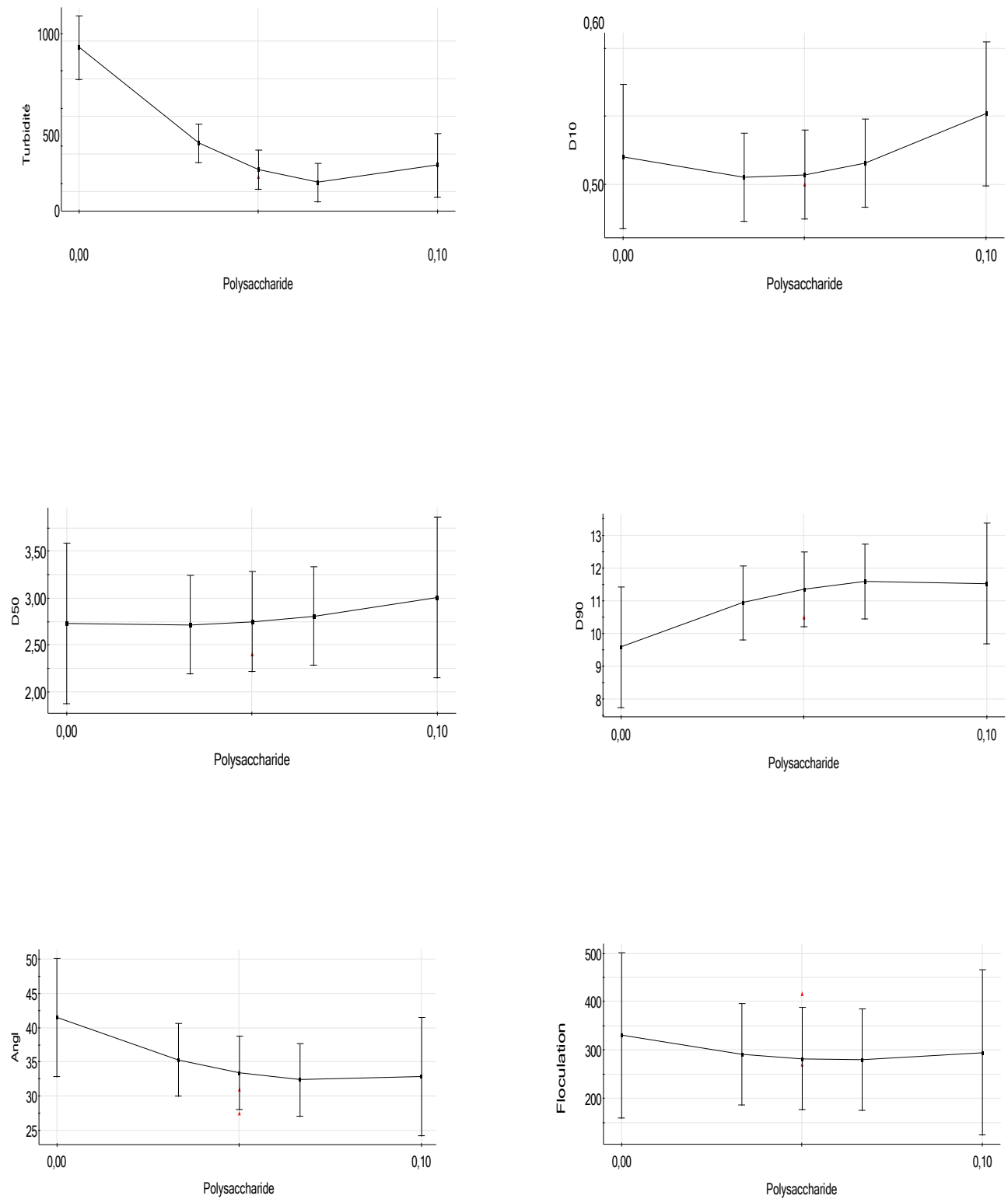


Figure 5.10: Courbes d'effet propre du polysaccharide sur les réponses.

Nous remarquons que :

a. Effet du polysaccharide sur le pH

Le pH n'est pas du tout sensible à la concentration du polysaccharide. Ceci est tout à fait vraisemblable du fait de son caractère polyélectrolyte. En effet, les polysaccharides sont des macromolécules chargées électriquement dans les solutions aqueuses en raison des groupes fonctionnels ionisables présents dans leur structure.

Lorsqu'ils sont dissous dans l'eau, ces groupes fonctionnels ionisables peuvent libérer des ions qui influencent la conductivité électrique de la solution et, par conséquent, la force ionique, mais pas le pH.

b. Effet du polysaccharide sur la viscosité à l'état 0

L'effet du polysaccharide sur la viscosité au repos, c'est-à-dire la viscosité mesurée lorsque l'est soumis à un cisaillement nul, est inattendu. Bien que des variations aient été observées, le biopolymère semble ne pas avoir d'effet significatif sur la viscosité au repos, comme en témoigne la courbe non monotone affichée. De plus, cette variation se situe dans un domaine de viscosité très étroit. Cette observation peut être expliquée par le choix du domaine de variation de la concentration de polysaccharide, qui était compris entre 0 et 0,3 %. En conséquence, il est possible de conclure que c'est la finesse de la taille des gouttelettes qui a principalement influencé l'augmentation de la viscosité et son comportement non newtonien, malgré la présence du polysaccharide, dont l'effet semble masqué dans cette gamme de concentrations.

c. Effet du polysaccharide sur la viscosité à l'état infini

Concernant la viscosité au cisaillement extrême, il semble que le polysaccharide ait un effet positif. Cela peut s'expliquer par le fait que l'augmentation de la concentration du biopolymère entraîne une augmentation du nombre de macromolécules dans la solution. En conséquence, il y a plus d'éléments résistants à l'écoulement, ce qui se traduit par une élévation de la viscosité.

d. Effet du polysaccharide sur la tension superficielle

La tension superficielle semble augmenter avec l'augmentation du polysaccharide. Toutefois, cette augmentation ne peut être attribuée à un mécanisme lié à la structure du système, mais plutôt à un artefact de mesure qui s'appuie sur l'élévation de la lame du tensiomètre, nécessitant ainsi plus de contrainte en raison de la viscosité induite par le polysaccharide. Cette augmentation apparente de la tension superficielle peut donc être attribuée à des conditions de mesure modifiées plutôt qu'à un changement réel dans la tension superficielle du système.

e. Effet du polysaccharide sur la turbidité

Pour la grandeur turbidité, il a été bien établi qu'elle était étroitement liée à la stabilité de l'émulsion. Le polysaccharide, en agissant comme un agent de stabilité, a naturellement influencé négativement la turbidité. En effet, son augmentation a entraîné sa diminution.

f. Effet du polysaccharide sur les trois diamètres d_{10} , d_{50} et d_{90}

Tous les diamètres caractéristiques de la distribution granulométrique, d_{10} , d_{50} et d_{90} , semblent ne pas être influencés par la teneur en polysaccharide. Ce résultat était attendu, étant donné que la concentration de polysaccharide est relativement basse et donc insuffisante pour empêcher la formation de gouttelettes d'huile plus fines, avec une bonne polydispersité monomodale.

g. Effet du polysaccharide sur l'angle de pulvérisation

Concernant l'angle de pulvérisation, il est observé que la présence de polysaccharide entraîne une diminution de sa valeur, ce qui est tout à fait attendu en raison de l'augmentation de la viscosité du liquide sous un fort écoulement. Cependant, cette diminution n'est pas très significative, ce qui souligne la qualité de l'ajout du biopolymère malgré cet effet.

h. Effet du polysaccharide sur la floculation

Dans la dernière analyse, portant sur l'intensité de la floculation, il semble que le polysaccharide n'ait aucun effet, malgré sa nature polyélectrolyte. Cette observation peut être plausible, car il a été observé que la floculation était causée par la formation de complexes non adsorbés entre le tensioactif et la bentonite. Ainsi, même si le biopolymère a un effet, ce dernier reste masqué par le premier mécanisme.

CONCLUSION

Cette étude s'est concentrée sur le développement d'une émulsion laiteuse insectifuge à base de DEET, avec pour objectif principal d'optimiser sa stabilité en réduisant la teneur en matière active. Pour atteindre cet objectif, une approche distinctive impliquant l'incorporation de particules solides colloïdales a été adoptée dans la formulation.

Dans un premier temps, nous avons entrepris une analyse détaillée du produit de référence. Cette phase initiale, intitulée "orientation", a joué un rôle crucial en nous permettant de mieux comprendre les paramètres clés du produit, guidant ainsi nos choix méthodologiques pour la formulation ultérieure. L'examen de la rhéologie, de la microscopie et de la granulométrie du produit de référence nous a fourni des informations essentielles pour évaluer la qualité des émulsions formulées.

Pour structurer nos essais de formulation et d'optimisation, nous avons adopté une approche basée sur la méthodologie des plans d'expériences, en utilisant la matrice de Box Benhken comprenant 12 essais.

La rhéologie est apparue comme un aspect déterminant de notre étude, avec notamment l'utilisation du test d'écoulement pour déterminer que le modèle de carreau était le plus approprié pour nos résultats.

La modélisation en surface de réponses a ensuite permis de quantifier l'effet de chaque facteur sur les différents ingrédients des émulsions formulés. Des interactions complexes entre le tensioactif, la bentonite et le polysaccharide ont été observées, soulignant la nécessité de prendre en compte ces dynamiques pour une formulation efficace et stable. Bien que certains paramètres, tels que le pH, la viscosité au repos et les diamètres granulométriques, n'aient montré que peu de variation, des effets significatifs ont été notés sur la viscosité au cisaillement extrême et la tension superficielle, notamment attribués au polysaccharide.

Il convient cependant de noter que certaines variations, notamment en ce qui concerne la turbidité, peuvent être attribuées à des facteurs expérimentaux, ce qui souligne l'importance d'une interprétation prudente des résultats. De plus, les effets de la floculation, bien que potentiellement influencés par le polysaccharide, peuvent être masqués par d'autres mécanismes, comme la formation de complexes non adsorbés entre le tensioactif et la bentonite.

En conclusion, cette étude offre des perspectives prometteuses pour le développement de produits insectifuges sûrs et performants, en mettant en lumière l'importance d'une approche méthodologique rigoureuse et de la prise en compte des interactions intercomposants dans la formulation des émulsions.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Léa, B., « Piqûres de moustiques, un risque sanitaire à ne pas négliger ». Sciences pharmaceutiques. 2017.
2. Bouabida, H., F. Djebbar, and N.J.E.f.-F.e. Soltani, « Etude systématique et écologique des Moustiques (Diptera : Culicidae) » dans la région de Tébessa (Algérie). 2012.
3. Boulanger, N.J.M.e.m.i., « Quelles mesures de prévention primaire peut-on proposer pour éviter une borréliose de Lyme ? » 2007. **37**(7-8) : p. 456-462.
4. Goislard, C., « Les répulsifs anti-moustiques à l'officine ». 2012.
5. Ramsden, W.J.P.o.t.r.S.o.L., Separation of solids in the surface-layers of solutions and 'suspensions' « observations on surface-membranes, bubbles, emulsions, and mechanical coagulation ». —Preliminary account. 1904. **72**(477-486) : p. 156-164.
6. Ansari, M., N. Kapoor, and V.J.J.o.t.A.M.C.A. Sharma, « Relative efficacy of synthetic pyrethroid-impregnated fabrics against mosquitoes » under laboratory conditions. 1998. **14**(4) : p. 406-409.
7. DOUYÈRE, G., Émulsions de Pickering stimulables stabilisées par des polymères : « Élaborations, caractérisations et applications catalytiques et pharmaceutiques.Faculté des Sciences et Technologies ».Université de Lille . 2021.
8. Davina Desplan. « Caractérisation rhéologique multi-échelle des émulsions cosmétiques pour leur stabilité et leur conservation. Génie chimique ». Université de Cergy Pontoise, 2018. Français.
9. Barré-Cardi, H.J.C.C.d.h.e.d.d., «Corse, Les Risques Sanitaires Liés Aux Moustiques En Corse ». 2014. **5**: p. 13-26.
10. De maladies, n.e.v., « la lutte contre les moustiques nuisants et vecteurs de maladies ».
11. Darriet, F., Des moustiques et des hommes : «Chronique d'une pullulation annoncée ». 2017 : IRD Éditions.

12. DJELLALI, S., « Impact des huiles essentielles de *Petroselinum sativum* sur la biochimie, la morphométrie chez une espèce de moustique *Culiseta longiareolata* ». 2018, Université laarbi tebessi tebessa.
13. Mulatier, M., « Interactions entre l'état physiologique du moustique et le mode d'action des répulsifs chez les vecteurs de pathogènes ». 2018, Université Montpellier.
14. Lecollinet, S., D. Fontenille, and A.-B. Failloux, *Le moustique, ennemi public n° 1 ? 2022* : éditions Quae.
15. Mélissa Lelarge. *Les répulsifs anti-moustiques : « stratégies de formulation pour optimiser leur efficacité chez l'homme et chez l'animal en métropole »*. Sciences pharmaceutiques. 2023.
16. Carnevale, P. and V. Robert, *Les anophèles : biologie, « transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle »*. 2017 : IRD éditions.
17. BALLOUT, R. and B. CHEGROUCHE, « Etude bibliographique de l'effet larvicide de l'huile essentielle d'*Artemisia campestris* à l'égard de *Culiseta longiareolata* » : Aspect toxicologique. 2020, Université laarbi tebessi tebessa.
18. Coutin, C., « Utilisation des répulsifs cutanés dans la lutte contre les arboviroses : applications au cours des récentes épidémies de dengue et zika en Polynésie française ». 2014.
19. Chikh, S. and K. Djema, « Synthèse bibliographique sur les moustiques (Diptera: Culicidae) en Algérie et lutte employée ». 2020, Université Mouloud Mammeri.
20. SARRA, H. and A. HANA, « Importance des Arthropodes comme vecteurs de maladies émergentes », cas des Culicidae (Diptera, Nematocera). 2020.
21. D.Hammadi, D., Sous la direction du Pr Lyes Rahal, Directeur Général de l'INSP.MOUSTIQUE TIGRE (*Aedes albopictus*).
22. BOUHMARA Dounia, K.N., « Inventaire des moustiques (Diptera: Culicidae) de la région de Laghouat ». Université de Laghouat, 2021.
23. Islam, J., et al., *Mosquito repellents: « An insight into the chronological perspectives and novel discoveries »*. 2017. **167** : p. 216-230.
24. Deletre, E., et al., « Prospects for repellent in pest control: current developments and future challenges ». 2016. **26** : p. 127-142.
25. Achee, N.L., et al., « Spatial repellents: from discovery and development to evidence-based validation ». 2012. **11** : p. 1-9.

26. Phasomkusolsil, S. and M.J.S.A.J.o.T.M.P.H. « Soonwera, Efficacy of herbal essential oils as insecticide against *Aedes aegypti* (Linn.), *Culex quinquefasciatus* (Say) and *Anopheles dirus* (Peyton and Harrison) ». 2011. **42**(5) : p. 1083.
27. Organisation mondiale de la Santé, O., « La lutte antivectorielle-Méthodes à usage individuel et communautaire ». Genève : Organisation mondiale de la Santé.
28. Ladj-Minost, A., Répulsifs d'arthropodes à durée d'action prolongée : « étude pharmacotechnique, devenir in situ et efficacité ». 2012, Université Claude Bernard-Lyon I.
29. Traoré, Y.T., (Inventaire des répulsifs anti moustiques dans le district de Bamako), MALI. 2012.
30. Aubry, P. and D.B.-A.J.D.d.m.t.d.p.d.l.O.I. Gaüzère, « La lutte antivectorielle ». 2013.
31. Aubry, P. and B.J.M.T. Gaüzère, « La lutte antivectorielle ». 2013 : p. 1-7.
32. Margaux Mulatier. « Interactions entre l'état physiologique du moustique et le mode d'action des répulsifs chez les vecteurs de pathogènes ». Parasitologie. Université Montpellier, 2018. Français.
33. Belhadji, L., et al., « Design and characterization of calcium-free in-situ gel formulation based on sodium alginate and chitosan ». 2018. **44**(4) : p. 662-669.
34. Clem, J.R., D.F. Havemann, and M.A.J.A.o.P. Raebel, « Insect repellent (N, N-diethyl-m-toluamide) cardiovascular toxicity » in an adult. 1993. **27**(3): p. 289-293.
35. Sorge, F.J.A.d.p., « Prévention par insectifuge chez l'enfant ». 2009. **16** : p. S115-S122.
36. Feuillet-Dassonval, C., et al., « Réactions allergiques aux piqûres de moustiques », quelle prévention ? 2006. **13**(1) : p. 93-99.
37. McKinlay, J., V. Ross, and T.J.C. Barrett, « Vesiculobullous reaction to diethyltoluamide revisited ». 1998. **62**(1) : p. 44.
38. Martin, B., « Étude expérimentale sur la répulsivité des huiles essentielles sur les tiques ». 2023.
39. Fessi, N., « Intensification de la dégradation de polluants organiques par photocatalyse dans des émulsions de Pickering ». 2018, Université de Lyon ; Université de Gabès (Tunisie).
40. Simovic, S. and C.A.J.L. Prestidge, « Adsorption of hydrophobic silica nanoparticles at the PDMS droplet- water interface ». 2003. **19**(20): p. 8364-8370.
41. Thiam, A.R., « Émulsions adhésives et non adhésives : Stabilité et propriétés des interfaces étudiées par la microfluidique ». 2010, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI.
42. Ridet, L., « Émulsions de Pickering : approche théorique et applications : analyse physico- chimique des phénomènes interfaciaux : obtention d'émulsions de Pickering nanométriques de manière spontanée et d'émulsions foisonnées de Pickering ». 2015, Université Claude Bernard- Lyon I.

43. Pascaud, K., et al., « Pickering emulsion as template for porous bioceramics in the perspective of bone regeneration ». 2022. **643** : p. 128748.
44. Limani, C. and F. Oukaci, « Etude de la stabilité des émulsions de Pickering ». 2014, UMMTO.
45. Tsabet, E., De la particule au procédé : «modélisation de la production d'émulsions de Pickering ». 2014, École Polytechnique de Montréal.
46. El Ouardi, Y., Bentonite et diatomite modifiées versus polymères à empreintes ioniques : « vers de nouveaux matériaux pour l'extraction du nickel et de l'argent d'effluents contaminés ». 2020, Université de Toulon ; Université Sidi Mohamed ben Abdellah (Fès, Maroc
47. Ting, J., Protein Stability and Fining Trials.
48. Shamsuddin, R.M., C.J. Verbeek, and M.C.J.P.e. Lay, « Settling of bentonite particles in gelatin solutions for stickwater treatment ». 2016. **148** : p. 194-200.
49. Milena, Ž. and S.J.E.N. Staniša, « Emulsion Properties of Bentonite Clay for Human Use ». 2023. **18** : p. 01-10.
50. Milena, Ž. and S. Staniša, « Emulsion Properties of Bentonite Clay for Human Use ». EC Nutrition, 2023. **18** : p. 01-10.
51. D. Jargot, M. Falcy, S. Robert avec la participation de l'ANSES « Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail » : S. Charles, A. Fastier, M.O.Rambourg.Fiche toxicologique de deet n°304 edition 2014.
52. sabrina, b.n.c.H., « Formulation d'un savon liquide antibactérien pour les mains à base de tensioactifs végétaux et de l'huile essentielle de l'arbre »a thèse.universitee de blida 1 2016.
53. Abou Dib, M., « Synthèse et caractérisation des propriétés de dérivés amphiphiles de xanthane obtenus par voie verte de greffage ». 2022, Normandie Université.
54. BELMIMOUN, D.Z.R., « Réticulation d'un mélange Chitosane-hydroxyéthyl cellulose ». 2021, 13-06-2022.
55. Ladjal, S. and C.F. Hamici, « Contribution à la formulation d'une émulsion insectifuge stabilisée par des particules de bentonite » Département de Génie des Procédés 2022, UNIVERSITÉ BLIDA 1

56. BESSAFA, I. A. BOUKABOUS, « mise au point d'un gel a visee therapeutique a base d'eau thermo minerale de hammam guergour et de hammam melouane » in département de génie des procédés. 2015, université de blida 1
57. BELHADJI, L. : « Etude et mise au point de suspension buvables médicamenteuses à libération prolongée par gélification in situ ». Thèse de doctorat 2018, Université Blida1-Saad Dahlab .
58. Velado, F.V., « Emulsions de Pickering stabilisées par des particules de bois ». 2019, Institut National Polytechnique de Toulouse-INPT.
59. Driss, R. and B. Selma, « Elaboratin et caracterisation d'un nano composite application a la formulation d'émulsion simples », in Département de génie des procédés. 2017, université de blida 1.
60. Belhadji, L., A. HadjSadok, and N. Moulai-Mostefa, « Design and characterization of calcium-free in-situ gel formulation based on sodium alginate and chitosan. Drug development and industrial pharmacy », 2018. **44**(4) : p. 662-669.
61. Bu, X., et al., « The combination of starch nanoparticles and Tween 80 results in enhanced emulsion stability. International Journal of Biological Macromolecules », 2020. **163** : p. 2048-2059.
62. Akhtar, N., et al., « Formulation and in vitro evaluation of a cosmetic emulsion from almond oil. Pakistan journal of pharmaceutical sciences », 2008. **21**(4).
63. Agredo, P., et al., « An evaluation of the physicochemical properties of stabilized oil-in-water emulsions using different cationic surfactant blends for potential use in the cosmetic industry ». Cosmetics, 2019. **6**(1): p. 12.
64. Cunha, R.L., K.G. Maialle, and F.C. Menegalli, « Evaluation of the drying process in spouted bed and spout fluidized bed of xanthan gum: focus on product quality. Powder Technology », 2000. **107**(3): p. 234-242.
65. Sriprablom, J. and M. Suphantharika, « Influence of xanthan gum on properties and stability of oil-in-water Pickering emulsions stabilized by zein colloidal particles ». Journal of Food Measurement and Characterization, 2022. **16**(4): p. 2772-2781.
66. Wooster, T.J. and M.A. Augustin, « The emulsion flocculation stability of protein–carbohydrate diblock copolymers ». Journal of colloid and interface science, 2007. **313**(2): p. 665-675.

67. Dickinson, E., et al., « Analysis of light scattering data on the calcium ion sensitivity of caseinate solution thermodynamics: relationship to emulsion flocculation. *Journal of colloid and interface science* », 2001. **239**(1) : p. 87-97.
68. Mokdad, R., et al., « Formulation and rheological evaluation of liposomes-loaded carbopol hydrogels based on thermal waters ». *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2022. **48**(11) : p. 635-645.
69. Jain, S., et al., « Formulation and rheological evaluation of ethosome-loaded carbopol hydrogel for transdermal application. *Drug development and industrial pharmacy* », 2016. **42**(8) : p. 1315- 1324.
70. Kettler, E., et al. « Polymer-stabilized emulsions: influence of emulsion components on rheological properties and droplet size ». in *Surface and Interfacial Forces—From Fundamentals to Applications*. 2008. Springer.
71. Dragicevic, N., et al., « Development of hydrophilic gels containing coenzyme Q10-loaded liposomes: characterization, stability and rheology measurements. *Drug development and industrial pharmacy* », 2019. **45**(1) : p. 43-54.
72. Dragicevic-Curic, N., et al., « Temoporfin-loaded liposomal gels: viscoelastic properties and in vitro skin penetration ». *International journal of pharmaceutics*, 2009. **373**(1-2): p. 77-84.
73. Zhang, N., et al., « The interfacial destabilization of bile salt-emulsified oil droplets, essential for lipase function, is mediated by *Lycium barbarum* L. leaf polysaccharides ». *Food Hydrocolloids*, 2023. **136** : p. 108303.
74. Zheng, Y., et al., « Sprayable cellulose nanofibrils stabilized phase change material Pickering emulsion for spray coating application. *Carbohydrate Polymers* », 2022. **291** : p. 119583.
75. Fantou, C., « Synthèse et caractérisation de dérivés amphiphiles du xanthane : application à la stabilisation d'émulsions ». 2018, Normandie.