

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

Université Saad Dahlab Blida 1

Faculté Des Sciences

Département De Chimie



Mémoire Présenté Par

Fettane Khadidja et Ait Ali Lydia

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Chimie des Produits Naturels

THEME

Analyse des différentes étapes de la libération d'un principe actif supporté par un polymère.

MEMBRES DU JURY :

Mme	O.Touafek	MCA	université de Blida 1	Présidente
Mme	Z.Zeffouni	MCB	université de Blida 1	Examinatrice
Mme	F.Benmerad	MAA	université de Blida 1	Promotrice

Promotion 2019/2020

Remerciements

En tout premier lieu, nous remercions Dieu pour être notre meilleur confident, merci de nous avoir guidés, de nous avoir donné aussi la volonté et la force pour dépasser toutes les difficultés pour la réalisation de ce modeste travail.

Nous tenons remercier tout d'abord à notre promotrice Madame Benmerad, qui nous a dirigées tout au long de ce travail, pour ses conseils, sa confiance et pour ses directives les plus précieuses, pour sa gentillesse, sa disponibilité.

Nous tenons également à remercier notre chef d'option Mme Touafek pour sa patience, compréhension ainsi que sa gentillesse.

Ainsi l'enseignement dispensé par le Master « CPN » a également su nourrir nos réflexions, merci donc aux enseignants-chercheurs.

Nos remerciements s'adressent également aux membres de jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

A mes chers parents

Sources de mes joies, secrets de ma force

Vous serez toujours le modèle

Papa, dans ta détermination, ta force et ton honnêteté

Maman dans ta bonté, ta patience et ton dévouement pour nous

Merci pour tous vos sacrifices pour que vos enfants grandissent et prospèrent

Merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie

Merci d'être tout simplement mes parents

C'est à vous que je dois ce travail Et je suis fier de vous l'offrir.

A ma sœur

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

Je vous dédie ce travail

A Mon frère

Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de Fraternité et d'amour.

A ma binôme

Fettane Khadidja

Que ce travail soit une part de ma reconnaissance envers vous.

~ LYDIA ~

Aux lumières

Qui ont toujours éclairé mon chemin, aux sources de mon énergie à ce que j'ai de plus cher au monde : Mes chers parents. Puisse Dieu me guider pour toujours apercevoir cette lueur de fierté dans vos yeux.

A mon frère

Mon éternel soutien et complice.

A ma binôme

Ait Ali Lydia

Le travail avec toi est un pur plaisir merci pour ces moments d'amitié qu'on a partagé durant périple.

~ KHADIDJA ~

Résumé

Notre travail repose sur l'analyse de la libération d'un principe actif en général en prenant exemple la Gentamicine un antibiotique utilisé dans le traitement de certaines infections par deux types bien distincts de polymères :

- Les polyméthacrylate (PMMA) polymère synthétique utilisé depuis près d'un siècle dans le domaine de la médecine orthopédique
- Le polylactate (PLA) biopolymère issu d'acide lactique faisant l'objet de plusieurs recherches afin de détrôner le PMMA

Les recherches approfondies menées lors de l'élaboration de ce travail ont permis de distinguer la différence entre ces deux polymères au niveau de l'apparence, la structure, la synthèse, la biocompatibilité et le mode de libération. Le PMMA associé à la gentamicine procure un effet thérapeutique dans la mesure où la libération de l'antibiotique est supérieure à la CMI, celle-ci dure entre 5 et 7 jours. Cependant, la formation d'un biofilm favorable à l'émergence de bactéries biorésistantes et la nécessité d'un deuxième recours à la chirurgie pour l'ablation des billes poussent à développer de nouvelles méthodes. L'étude de la libération de la gentamicine par le PLA montre que ce dernier offre une libération prolongée ainsi qu'une bonne capacité de relargage, de ce fait il décline la plupart des polymères biodégradables et fait l'objet de plusieurs études afin d'élargir son champ d'action.

Mots clés : Libération, PMMA, PLA, antibiotique, gentamicine, cinétique de relargage.

Abstract

Our work is based on the study of the release of an active ingredient which is gentamicin, an antibiotic used in the treatment of certain infections by two very distinct types of polymers:

- Synthetic polymethylmethacrylate (PMMA) polymer used for nearly a century in the field of orthopedic medicine
- Polylactate (PLA) biopolymer derived from lactic acid, which is the subject of several researches in order to dethrone PMMA.

The extensive research carried out during the development of this work made it possible to distinguish the difference between these two polymers in terms of appearance, structure, synthesis, biocompatibility and mode of release. PMMA associated with gentamicin provides a therapeutic effect as long as the release of the antibiotic is greater than the MIC, which lasts between 5 and 7 days. However, the formation of a biofilm favorable to the emergence of bio-resistant bacteria and the need for a second resort to surgery for the removal of the beads are driving the development of new methods. The study of the release of gentamicin by PLA shows that the latter offers a prolonged release as well as a good release capacity, as a result it downgrades most biodegradable polymers and is the subject of several studies in order to broaden its field of action.

Keywords : Release, PMMA, PLA, antibiotic, gentamicin, release kinetics.

الملخص

يعتمد عملنا على تحليل إطلاق مبدأ نشط بشكل عام ، مع الأخذ على سبيل المثال الجنتاميسين ، وهو مضاد حيوي يستخدم في علاج بعض أنواع العدوى بواسطة نوعين متميزين جدًا من البوليمرات

يُستخدم منذ ما يقرب من قرن في مجال طب العظام (PMMA) بوليمر ميثيل ميثاكريلات الاصطناعي

مشتق من حمض اللاكتيك ، وهو موضوع العديد من الأبحاث من أجل التخلص من (PLA) بوليمر حيوي متعدد اللاكتات PMMA

مكّن البحث المكثف الذي تم إجراؤه أثناء تطوير هذا العمل من التمييز بين هذين البوليمرين من حيث المظهر والبنية المرتبط بالجنتاميسين تأثيرًا علاجيًا طالما أن إطلاق المضاد PMMA والتوليف والتوافق الحيوي وطريقة الإطلاق. يوفر والذي يستمر ما بين 5 و 7 أيام. ومع ذلك ، فإن تكوين غشاء حيوي ملائم لظهور البكتيريا MIC الحيوي أكبر من المقاومة للحيوية والحاجة إلى اللجوء الثاني للجراحة لإزالة الحبيبات يدفعان إلى تطوير طرق جديدة. تظهر دراسة إطلاق الجنتاميسين بواسطة جيش التحرير الشعبي الصيني أن هذا الأخير يوفر إطلاقًا طويل الأمد بالإضافة إلى قدرة إطلاق جيدة ونتيجة لذلك فإنه يقلل من معظم البوليمرات القابلة للتحلل وهو موضوع العديد من الدراسات من أجل توسيع مجال عملها الكلمات المفتاحية: الإطلاق،

المضاد الحيوي ، الجنتاميسين ، حركية الإطلاق PLA ، PMMA

Liste des figures

Figure I.1: Structure de cellulose.....	9
Figure I.2: Structure d'amidon.....	10
Figure I.3: Structure d'alginate	11
Figure I.4: Structure de la chitine et de chitosane	12
Figure I.5: Structure de PVAL.....	13
Figure I.6: Synthèse de l'EVOH.....	14
Figure I.7: La PO_2 et la PH_2O en fonction du contenu d'éthylène dans l'EVOH.....	15
Figure I.8: La PO_2 de l'EVOH32 en fonction de la cristallinité.....	17
Figure I.9 : Le taux de transmission d'oxygène en fonction de l'épaisseur.....	18
Figure II.1 : Alexander Flemming dans son laboratoire.....	24
Figure II.2 : Moisissure du genre <i>Penicillium notatum</i>	24
Figure II.3 : Structure chimique de la rhéine-8-glucose.....	25
Figure II.4 : Mode d'action des antibiotiques.....	26
Figure II.5 : Echelle des pKa des différents antibiotiques.....	29
Figure III.1 : les différents profils de libération des PAs des formes solides à administration orale.....	35
Figure III.2 : Encapsulation de Doxorubicine à l'intérieur d'un liposome.....	36
Figure III.3 : Stabilité du nano-container.....	36
Figure III.4 : Libération du principe actif à partir des systèmes biodégradables.....	38
Figure III.5 : Clivage de squelette polymère.....	38
Figure III.6 : Structure en triple hélice du collagène.....	41
Figure III.7 : hémocollagène Septodont.....	41
Figure III.8 : structure du PMMA et de son monomère le méthylméthacrylate.....	43

Figure III.9: Billes de gentamicine-PMMA (Septopal) incérées au niveau du genou.....	43
Figure III.10 : taux de libération de différents ciments osseux chargés d'antibiotiques en fonction du temps.....	45
Figure III.11 : Incubation de <i>S. aureus</i> avec disque de ciment sans et avec gentamicine (en rouge).....	46
Figure III.12 : Incubation de <i>S. aureus</i> avec disque de ciment sans et avec gentamicine (à droite).....	46
Figure III.13 : Polymérisation de l'acide poly-glycolique, de l'acide poly-lactique et de leurs copolymères.....	47
Figure III.14 : Influence de la taille des particules sur le taux de relargage (charge : 15%)...50	
Figure III.15 : Influence de la taille des particules sur la vitesse de relargage.....	51
Figure III.16 : Influence du taux de charge dans la cinétique de relargage du polymère.....	52
Figure III.17 : relargage in vitro de la gentamicine en pourcentage et en fonction du temps.	52
Figure III.18 : Dosage systémique de la Gentamicine (intrapéritonéale vs MedinGenta).....	53
Figure III.19 : Comparaison des cinétiques de la gentamicine relarguée par PLA50GS et de la Gentamicine directement injectée en intramusculaire.....	54

Liste des tableaux

Tableau I.1 : propriétés particulières des polymères et les applications ciblées.....	7
Tableau I.2 : Tm et Tg de l'EVOH avec différents contenus d'éthylène.....	16
Tableau II.1 : Mode d'action et cibles de quelques familles d'antibiotiques.....	28
Tableau I.2 : Liposolubilité des antibiotiques.....	30
Tableau II.3 : Caractère acido-basique des antibiotiques.....	30
Tableau III.1 : composition de simplex® hv avec Gentamicine.....	44

Liste des Abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

ATP : Adénosine-5'-triphosphate

ASP : Aspirine (acide acétyle salicilique)

CMI : concentration minimale inhibitrice

EVA : Ethylène acétate de vinyle

EVOH : Poly (éthylène-co-vinyl alcool)

GS : sulfate de gentamicine

HR : Humidité relative

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

PBS : phosphate buffered saline

PDMS : polydiméthylsiloxane

PEGS : Méthoxy polyéthylène glycol

PEVA : poly (ethylene-vinylacetate)

PHA : Polyhydroxyalcanoate

P_{H2O} : Perméabilité à la vapeur d'eau

PGA : polyglycolate

PLA : Poly acide lactique

PLG : poly (glycolate-co-lactate)

PLGA : Poly (acide lactique-co-glycolique)

PMMA : polyméthylméthacrylate

P_{O2} : Perméabilité à l'oxygène

RPM : rotation par minute

S.aureus : Staphylococcus aureus

SVF : sérum de veau fœtal

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale.....1

CHAPITRE I : Généralités sur les polymères.....2

I.1 Définition.....3

I.2. Différents types de Polymères.....3

I.2.1. Polymères naturels.....3

I.2.2. Polymères synthétiques.....3

I.3. Utilisation.....5

I.4. Polymères Biodégradables.....6

I.4.1. Définition.....6

I.4.2. Propriétés.....6

I.4.3 Utilisation.....7

I.5. Polymères contenant la fonction Alcool (OH).....8

I.5.1 Polymères Naturels contenant la fonction -OH.....8

I.5.1.1. Cellulose.....9

I.5.1.2. Amidon.....10

I.5.1.3 Alginate.....10

I.5.1.4. Chitine et chitosane.....11

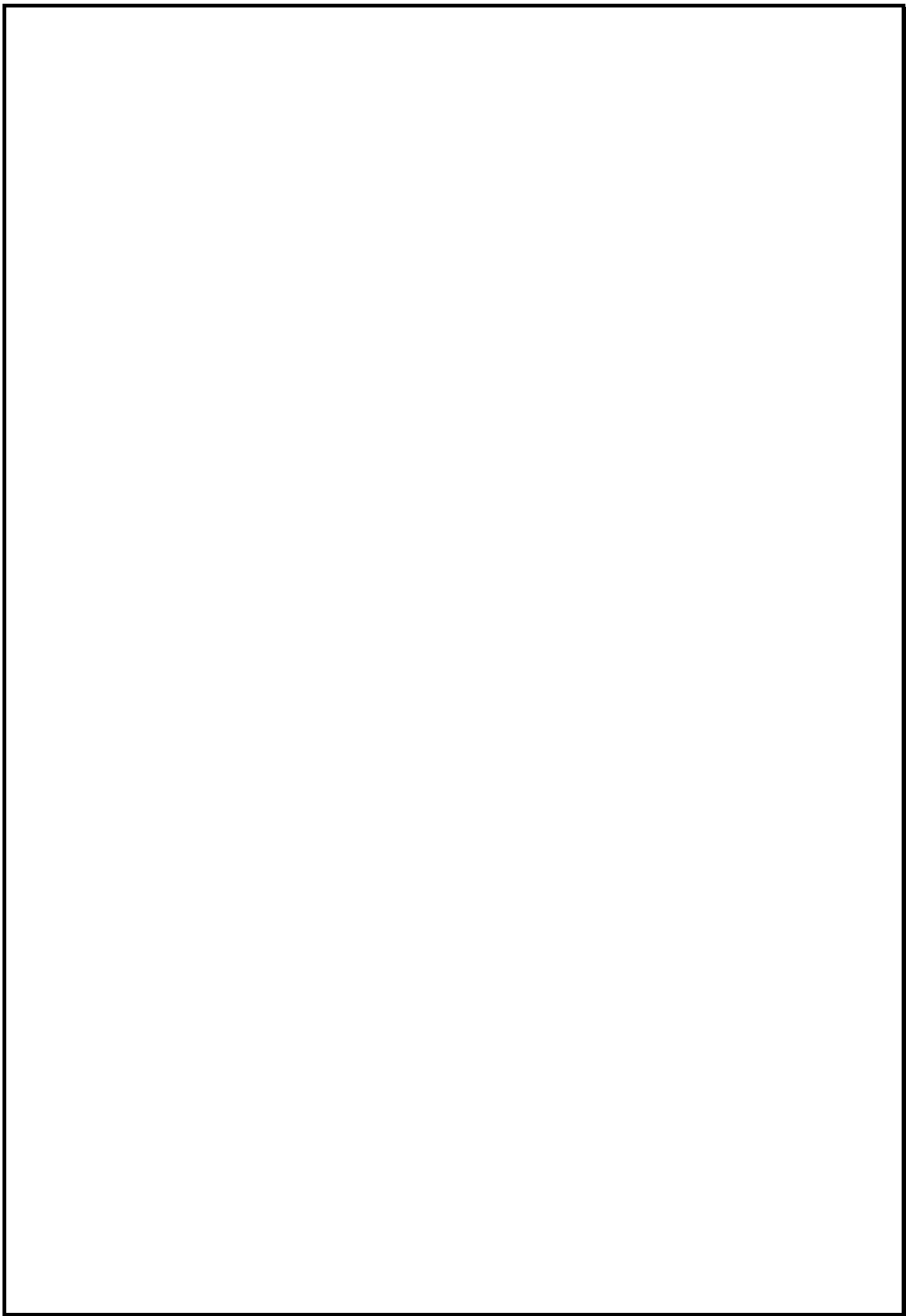
I.5.2. Polymères Synthétiques contenant la fonction -OH.....12

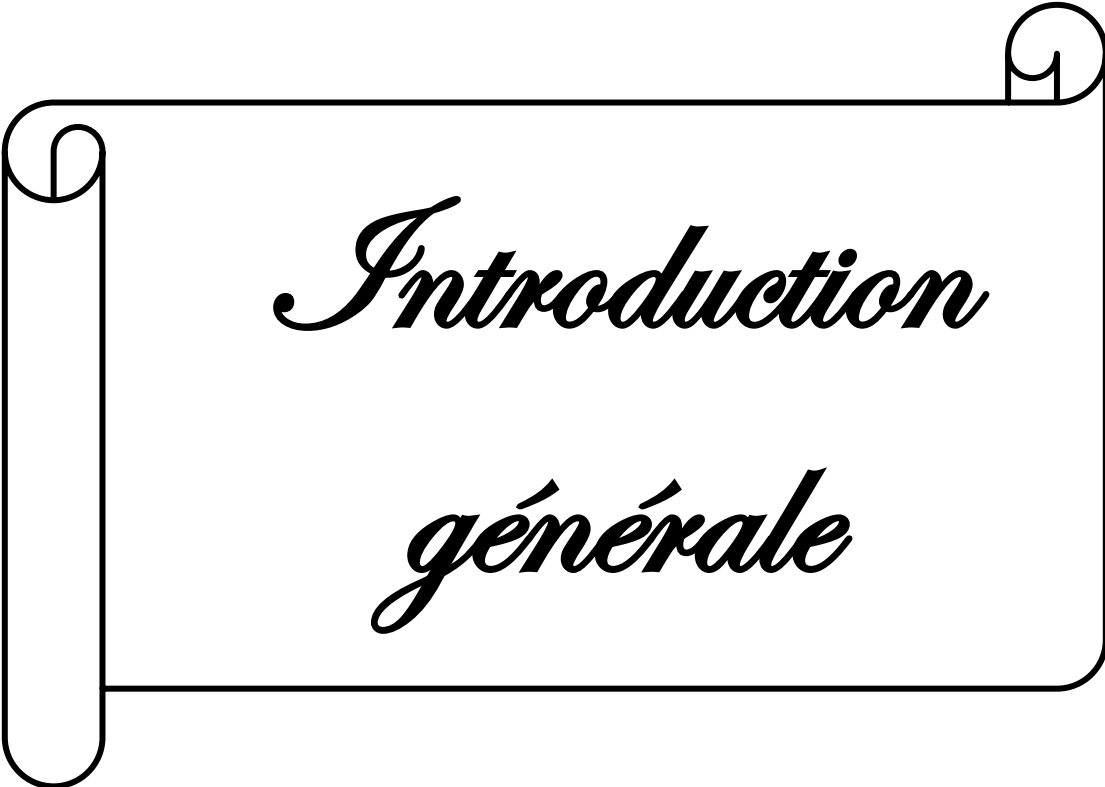
I.5.2.1. Alcool polyvinylique (PVAL).....12

I.5.2.2. Poly (éthylène-co-vinylalcool) EVOH.....	13
I.5.2.2.1. Production industrielle.....	13
I.5.2.2.2. Synthèse.....	14
I.5.2.2.3. Influence des caractéristiques du matériel.....	14
I.5.2.2.3.1. Contenu d'éthylène.....	14
I.5.2.2.3.2. Cristallinité.....	16
I.5.2.2.3.3. Épaisseur.....	17
I.5.2.2.4. Applications.....	18
CHAPITRE II : Généralités sur les antibiotiques.....	22
II.1. Définition.....	23
II.2. Découverte et historique.....	23
II.3. Source des antibiotiques.....	24
II.4. Mode d'action des antibiotiques.....	25
II.4.1. Conditions d'activité des antibiotiques.....	25
II.4.2. Modes d'action des antibiotiques.....	26
II.5. Classification des antibiotiques.....	27
II.6. Caractéristiques physico-chimiques des antibiotiques.....	28
II.7. Choix de l'antibiotique.....	30
CHAPITRE III : Elaboration des différentes formes dans la délivrance d'un principe actif.....	32
III.1. Les différents types de libération de principe actif.....	33
III.1.1 La libération accélérée.....	33
III.1.2 La libération prolongée.....	33
III.1.3. La libération retardée.....	34

III.1.4. La libération séquentielle.....	34
III.2 La libération des principes actifs par voie physique.....	35
III.2.1 Encapsulation de principes actifs dans des nanoparticules.....	35
III.3 La libération des principes actifs par voie chimique.....	37
III.3.1 Les polymères sensibles au pH.....	37
III.3.2 Systèmes bioérodibles et biodégradables.....	37
III.3.3 Systèmes à chaînes pendants.....	38
III.4. Libération des antibiotiques par les polymères.....	39
III.4.1. Systèmes non biodégradables synthétiques à libération locale d'antibiotiques.....	39
III.4.1.1. Les poly uréthanes.....	39
III.4.1.2. Le polydiméthylsiloxane.....	39
III.4.1.3. Poly (éthylène vinyle acétate) (PEVA).....	40
III.4.2. Systèmes biodégradables à libération locale.....	40
III.4.2.1. Les éponges de collagène.....	40
III.4.2.2. Les céramiques phosphocalciques.....	42
III.5. Comparaison entre un système à libération locale biodégradable et non biodégradable.....	42
III.5.1 Les ciments aux antibiotiques.....	42
III.5.2. Synthèse des ciments aux antibiotiques.....	43
III.5.1.1 Composition.....	44
III.5.1.2. Matériels et méthodes.....	44
III.5.1.3 Résultats et discussions.....	44
III.5.2 Les polymères à base d'acides lactiques ou acide polyglycolique.....	46
III.5.2.1 Caractéristiques de relargage des polymères d'acides lactiques.....	47
III.5.2.2 Méthode et matériel d'élaboration du polymère PLA50P à la Gentamicine (MedinGenta).....	48

III.5.2.3 Évaluation du relargage de MedinGenta, matériel et méthode.....	49
III.5.2.4 Résultats et discussions.....	50
III.5.2.4.1 Caractéristiques du polymère à la gentamicine.....	50
III.5.2.4.1.1 Taille des particules.....	50
III.5.2.4.1.2 Teneur en antibiotique du polymère.....	52
III.5.2.4.2 Évaluation du relargage de PLA50GS.....	53
III.5.3. Comparaison entre les deux travaux.....	55
Conclusion.....	57
Références bibliographiques.....	59





Introduction
générale

L'utilisation des polymères a toujours été une pratique courante dans notre vie, dans les domaines d'agriculture, médical et dans des applications industrielles. La chimie des biopolymères est née de la connaissance d'un biopolymère courant : la cellulose. Les biopolymères sont des polymères issus exclusivement d'organismes vivants ou de polymères synthétisés à partir de ressources renouvelables. Ces polymères connaissent depuis quelques années un réel essor du fait de leurs origines biologiques et surtout de leurs caractères biocompatibles, biodégradables, biorésorbables et perméables à la vapeur d'eau. Leurs utilisations en substitution aux polymères synthétisés à partir d'hydrocarbures offrent donc des applications intéressantes. En effet, dans un monde où les matériaux recyclables ou biodégradables prennent peu à peu plus de place, les biopolymères sont de plus en plus valorisés [1]. Ce besoin constant de toujours vouloir explorer cette chimie se heurte à la recherche de nouvelles molécules d'antibiotiques naturelles, synthétiques ou hémisynthétiques et ce dans le but de trouver de nouvelles alternatives ou combattre la résistance de certains germes aux antibiotiques.

Ce manuscrit s'articule autour de deux chapitres, dans le premier chapitre, une analyse est menée sur une présentation générale des polymères, leurs structures, leurs différentes propriétés biologiques, ensuite on présentera leurs différentes applications pharmaceutiques. Le deuxième chapitre quant à lui comporte une analyse générale sur les antibiotiques : familles, mode d'action, cibles et résistances. Le chapitre final consacré à l'analyse de l'association polymère-antibiotique est scindé en deux parties : La première partie qui parlera de la libération des principes actifs ; une deuxième partie détaillée sur l'analyse de l'association d'un antibiotique qui est la Gentamicine avec un polymère naturel et un polymère synthétique dans le traitement d'infections ostéoarticulaires afin de nous conduire vers un terrain de comparaison entre les deux. A la fin on termine par une conclusion.

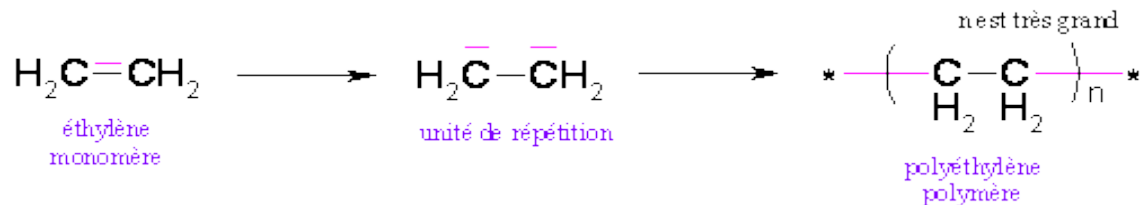
CHAPITRE I

Généralités sur les polymères

I. Généralités sur les polymères

I.1 Définition

On appelle polymère une grande molécule dite macromolécule constituée d'unités fondamentales appelées monomères (ou motifs monomères) reliées par des liaisons covalentes [2]. Par exemple :



CH₂-CH₂- est l'unité du polymère.

I.2. Différents types de Polymères

I.2.1. Polymères naturels

Ce sont des macromolécules issues de la nature (animale ou végétale) qu'on appelle biopolymères issus de la polymérisation de métabolites primaires.

Exemples :

- ✚ Polysaccharides : cellulose et hémicelluloses (bois, fibres végétales), amylose et amylopectine (amidon), glycogène, pullulane, chitine (cuticule d'arthropodes et paroi d'eumycètes), mannanes, galactanes, fructanes, etc.
- ✚ Glycosaminoglycanes
- ✚ Lignine (bois)
- ✚ Acides nucléiques : ADN et ARN
- ✚ Scléroprotéines : kératines (phanères), collagènes, élastines, conchyoline, soie, etc.
- ✚ Polyisoprénoides (caoutchouc naturel)
- ✚ Polyhydroxyalkanoates [3].

I.2.2. Polymères synthétiques

Ce sont des macromolécules obtenues à partir de la modification des polymères naturels par synthèse afin d'améliorer leurs propriétés physiques afin de pouvoir les utiliser. Exemples :

- ✚ Polyoléfines, dont les polymères de grande consommation polyéthylène (PE) et polypropylène (PP). Ce dernier est un polymère de synthèse très important.
- ✚ Vinyliques : polymère de grande consommation poly (chlorure de vinyle) (PVC), poly (chlorure de vinyle) surchloré (PVC-C) (chloropolymères), etc. ; poly (acétate de vinyle) (PVAC) ; alcool polyvinylique (PVAL)
- ✚ Styréniques : polymère de grande consommation ;
- ✚ Polyesters saturés : poly (téréphtalate d'éthylène) (PET) ; poly (téréphtalate de butylène) (PBT) ; poly (naphtalate d'éthylène) (PEN) ou insaturés (UP)
- ✚ Polyamides (PA)
- ✚ Polyuréthanes (PUR) saturés ou réticulés
- ✚ Polycarbonate (PC)
- ✚ Acryliques : poly (méthacrylate de méthyle) (PMMA) ; polyacrylonitrile (PAN)
- ✚ Aminoplastes
- ✚ Phénoplastes
- ✚ Polyacétals : polyoxyméthylène (POM)
- ✚ Silicones (SI)
- ✚ Polyimides (PI)
- ✚ Halogénés
- ✚ Chlorés : poly (chlorure de vinyle) (PVC) ; poly (chlorure de vinyle) surchloré (PVC-C) ; poly (chlorure de vinylidène) (PVDC)
- ✚ Fluorés : polytétrafluoroéthylène (PTFE), plus connu sous le nom de Téflon ; polyfluorure de vinyle (PVF) ; polyfluorure de vinylidène (PVDF) ; éthylène tétrafluoroéthylène (ETFE) ; perfluoroalkoxy (PFA)
- ✚ Polydiméthylsiloxane (PDMS)
- ✚ Époxydes (EP)
- ✚ Thermostables : polyétheréthercétone (PEEK) ; polymère à cristaux liquides (LCP)

✚ Élastomères

✚ Élastomères thermoplastiques (TPE) : copolymères séquencés styrène-butadiène-styrène (SBS), polyuréthanes thermoplastiques (TPU), etc.

✚ Polymères électroactifs (EAPs) [3].

I.3. Utilisation

- ❖ On rencontre les polymères dans les petits objets usuels de la maison, les appareils électroménagers, et aussi en tant que matériaux de construction, en revêtements et peintures, dans les emballages, les pneus, les fibres textiles, les produits médicaux, chirurgicaux, prothèses, produits d'hygiène, articles de loisirs, pièces de structures dans les véhicules de transport, les équipements électriques, les circuits électroniques, les matelas-mousses, les colles. Ils s'infiltrent aussi dans l'alimentation, les produits cosmétiques, le ciment... [4].
- ❖ Les polymères interviennent aussi dans d'autres domaines pharmaceutiques. Le glucose est utilisé comme sérum physiologique sous forme de perfusion tandis que l'agar-agar, le glucose, le fructose sont utilisés comme diluants dans la fabrication des comprimés et des sirops [5].
- ❖ Parfois aussi on utilise de l'amidon gélifié pour enrober les comprimés. Cette opération permet de protéger le comprimé contre les agents atmosphérique et mécanique, de protéger le principe actif contre l'attaque des voies gastriques et de masquer les odeurs et les saveurs désagréables [5].
- ❖ Les polymères naturels sont aussi utilisés comme excipients dans les produits pharmaceutiques. L'amidon, le PVAC, les gommes végétales, la cellulose, la silicone en émulsion comme agent anti-moussant. Leur rôle principal est de supprimer les caractères organoleptiques défavorables [5].
- ❖ Les polychlorures de vinyles (PVC) utilisés comme pièces rigides, tuyauterie, films d'étanchéité [3].
- ❖ Les polyéthylènes (PE) utilisés comme emballages transparents, pièces rigides [3].
- ❖ Les polypropylènes (PP) et les polystyrènes (PS) : pièces rigides, fibres [3].

- ❖ Les polyesters saturés : cosmétiques, revêtements de surface, peintures, vernis, plastifiants pour autres polymères ; et les polyesters insaturés : films, fibres textiles, matériaux composites [3].
- ❖ Les polyuréthanes (PU) : Citons également les élastomères, qui proviennent pour certains de ces différentes familles et ou du caoutchouc naturel, et dont la principale utilisation se trouve dans le domaine des pneumatiques [3].

I.4. Polymères Biodégradables

I.4.1. Définition

Les polymères biodégradables sont une classe spéciale de polymère qui se décompose après sa destination par processus de décomposition bactérienne pour produire des sous-produits naturels tels que les gaz (CO₂, N₂), l'eau, la biomasse et les sels inorganiques. Ces polymères se trouvent à la fois naturellement et synthétiquement, et se composent en grande partie de groupes fonctionnels ester, amide et éther [6].

I.4.2. Propriétés

Les polymères biodégradables doivent avoir trois propriétés importantes : la biocompatibilité, la biodisponibilité et la résistance mécanique [8].

Même si les polymères biodégradables ont de nombreuses applications, il existe des propriétés qui ont tendance à être communes entre eux. Tous les polymères biodégradables devraient être stables et suffisamment durables pour être utilisés dans leur application particulière, mais lors de leur élimination, ils devraient facilement se décomposer [6].

Les biopolymères ont de plus en plus d'applications industrielles (tableau I.1) dues à une tendance dans l'industrie à substituer les polymères dérivés du pétrole dont la réserve n'est pas inépuisable par des composés biodégradables. Les premières applications des biopolymères ont été développées dans les domaines pharmaceutiques et agroalimentaires mais, à ce jour, ces polymères tendent même à remplacer des composites dans des secteurs extrêmement variés (sport, transport...) [7].

Tableau II.1 : propriétés particulières des polymères et les applications ciblées [8]

⁻¹ Biopolymères	Propriétés particulières	Application ciblées
Polymères à base d'amidon	Antistatiques, anti condensation, toucher naturel	Emballages et sacs
Polymères à base de cellulose	Transparences, antistatiques	Emballages
Polymères à base de protéine	Comestibles, grandes diversités chimiques des acides aminés, perméabilité sélective aux gaz	Galénique, emballages alimentaires
Polymères à base d'huile	Siccativité	Peinture, vernis
Polymères de synthèse à base d'acide lactique	Anti condensations, brillances, antibactériens	Emballages, textiles
Polyesters bactériens (polyhydroxyalcanoates)	Propriétés piézoélectriques, antioxydants, insolubilité dans l'eau	Matériel médical, emballage rigide

I.4.3 Utilisation

- Les applications des polymères biodégradables comprennent non seulement les dispositifs pharmacologiques, comme matrices pour l'immobilisation enzymatique et les dispositifs à libération contrôlée, mais également les dispositifs thérapeutiques, comme les prothèses temporaires, la structure poreuse pour l'ingénierie tissulaire [9].
- Les polymères biodégradables sont également utilisés comme matrices implantables pour la libération contrôlée de médicaments à l'intérieur du corps ou comme sutures

résorbables. Certains produits médicaux biodégradables commerciaux et leurs applications ont été répertoriés précédemment [10].

- Polymères naturels ou bactériens :
 - Les protéines sont les principaux composants de nombreux tissus et ont donc été largement utilisées comme biomatériaux pour les sutures, agents hémostatiques, échafaudages pour l'ingénierie tissulaire et les systèmes d'administration de médicaments [11].
 - La gélatine a été utilisée pour les revêtements et la micro-encapsulation de divers médicaments pour des applications biomédicales [12].
 - La chitine et ses dérivés ont été utilisés comme porteurs de médicaments et agents anti-cholestérolémiques, anticoagulants sanguins, produits anti-tumoraux et immunoadjuvants. Plus récemment, certaines études ont montré les activités anti-oxydantes et anti-radicalaires des chitosanes [13].
 - Les gels d'alginate ont été largement utilisés dans les systèmes d'administration de médicaments à libération contrôlée [14].
- Polymères synthétiques :
 - Le PLGA est utilisé comme enveloppe polymère dans des nanoparticules utilisées comme systèmes d'administration de médicaments [15].
 - Le PCL est utilisé comme matrice dans les systèmes à libération contrôlée pour les médicaments, en particulier ceux dont la durée de vie active est plus longue [16].
 - Les polyanhydrides ont été étudiés dans des dispositifs à libération contrôlée pour les médicaments traitant les troubles oculaires. Ils ont été utilisés comme agents chimiothérapeutiques, anesthésiques locaux, anticoagulants, médicaments neuro-actifs et agents anticancéreux [17].

I.5. Polymères contenant la fonction Alcool (OH)

I.5.1 Polymères Naturels contenant la fonction -OH

• I.5.1.1. Cellulose

Elle est utilisée comme excipient, les poudres de cellulose, souvent appelées commercialement la cellulose microcristalline, sont principalement utilisées dans la fabrication de comprimés tels que des liants, adjuvants lubrifiants et désintégrateurs. Le mécanisme d'action de la désintégration implique la cellulose microcristalline provoquant l'éclatement des comprimés en gonflant au contact de l'eau à travers leur structure fibreuse qui facilite la perméabilité à l'eau. La poudre de cellulose est également utilisée comme dispersant et stabilisateur dans les émulsions et les suspensions. Les dérivés de cellulose en général peuvent modifier le comportement de solubilité / gélification des médicaments, entraînant différents mécanismes pour contrôler la libération du médicament [18]. Les applications de la cellulose et de ces dérivés dans les industries pharmaceutiques incluent les bio-adhésifs et les muco-adhésifs et aux médicaments, systèmes d'administration, processus de revêtement, formes posologiques solides à libération prolongée (ER), matrices de polymères à

Libération prolongée, systèmes d'administration de médicaments osmotiques, épaississants et stabilisants, liants en granulation, agents de désintégration et agents masquant de goût [19].

Parmi les dérivés de la cellulose, le phtalate d'acétate de cellulose qui est une poudre blanche, granulaire, inodore et faiblement acétique. Son principal intérêt est d'être insoluble en milieu acide ce qui signifie qu'elle est insoluble dans l'estomac et soluble dans l'intestin. C'est le produit le plus couramment utilisé pour fabriquer des revêtements de comprimés, le phtalate d'acétate de cellulose est appliqué en couches minces comme solutions dans un solvant volatil ; par évaporation le solvant laisse un film continu d'acétophtalate de cellulose [20]. Exemple d'application de la cellulose dans les médicaments : Amarel Comprimés de 4 mg.

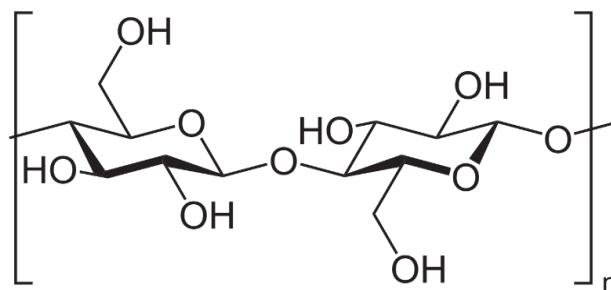


Figure I.1 : Structure de la cellulose

• I.5.1.2. Amidon

L'amidon est largement utilisé dans les aliments, les applications pharmaceutiques et biomédicales en raison de sa biocompatibilité, biodégradabilité, non toxicité et sources abondantes. Dans le domaine pharmaceutique, les amidons sont utilisés pour la libération contrôlée de drogues et autres agents bioactifs. Les amidons modifiés chimiquement sont utilisés pour transporter biologiquement les composés actifs. L'amidon peut servir d'excipient dans la composition du médicament en raison de sa faible énergie et sa non-toxicité. Il est également utilisé dans la production des capsules et dans l'obtention des comprimés [21]. Les cyclodextrines dans l'amidon augmentent la solubilité et l'absorption des médicaments tout en diminuant les effets indésirables tels que les irritations de l'estomac.

L'amidon de blé, maïs et la fécule de pomme de terre sont des très fines poudres blanches, inodores et insolubles dans l'eau froide, ces trois amidons dissolvent bien dans l'eau au-dessus de 80 °C pour créer une sorte de gelée. Cette gelée, ou pâte d'amidon, est utilisée sous forme de poudre comme excipients pour diluer les ingrédients actifs dans la fabrication de comprimés [22]. Exemples d'application d'amidon dans les médicaments comprennent Vogalene 15 mg capsules et Doliprane 500 mg comprimés.

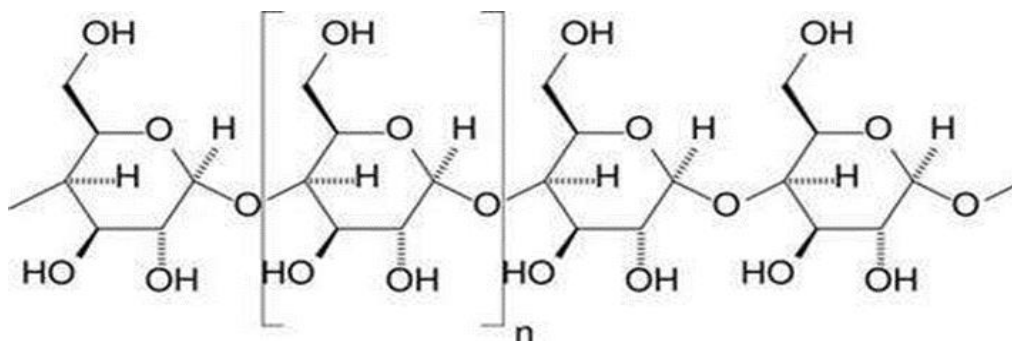


Figure I.2 : Structure de l'amidon

• I.5.1.3 Alginate

Les alginates sont vendus comme des excipients pharmaceutiques testés et certifiés. Des billes d'alginate peuvent être utilisées en médecine pour encapsuler des médicaments fragiles ou substances biologiques (enzymes, micro-organismes, cellules animales ou humaines). L'alginate de sodium est utilisé dans les médicaments pour épaissir ou maintenir les particules en suspension tandis que les alginates de propylène glycol sont utilisés pour stabiliser les suspensions acides. Ses propriétés émulsifiantes font également participer à la fabrication de

produits cosmétiques tels que crème, savon, et shampoing et elles jouent un rôle clé dans les brûlures d'estomac et dans les additifs dentaires. Les alginates entrent également dans la formule des types de dentifrice [23-24]. Exemples d'application d'alginate dans les médicaments : Arthrodon 1%, pâte gingivale, Dentifrice homéodont.

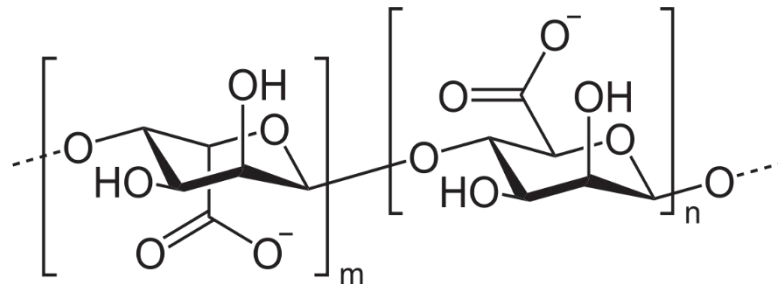


Figure I.3 : Structure de l'alginate

- **I.5.1.4. Chitine et chitosane :**

La chitine et le chitosane sont biocompatibles et biodégradables et non toxiques permettant ainsi leur utilisation dans des domaines allant de l'agriculture à la médecine [25].

Au niveau de l'agriculture, la chitine et le chitosane sont capables de déclencher chez les plantes des mécanismes de défense contre les infections et les agressions parasites à des doses très faibles. Le chitosane sert ainsi d'enrobage de semences des céréales. En plus des propriétés déjà décrites, les propriétés biologiques (biodégradabilité, bioactivité et biocompatibilité) de la chitine et du chitosane leur permettent des applications pharmaceutiques, biomédicales et cosmétiques. La biocompatibilité du chitosane se traduit par son antigénicité, sa non toxicité et son hémocompatibilité. Sa non toxicité est illustrée par une dose limite administrable par voie orale de 17 g/kg.jour. L'hémocompatibilité se manifeste par un caractère antithrombogène tout en étant un hémostatique local. Il trouve de ce fait des applications en revêtement d'objets devant être mis en contact avec le sang comme les prothèses vasculaires ou les valves cardiaques. Sa bioactivité est due principalement à son activité biostimulante qui lui donne aussi la propriété d'accélérer la cicatrisation. La chitine et le chitosane entraînent une réduction de la synthèse de collagène indésirable, une augmentation du nombre d'histiocytes, une stimulation des fibroblastes qui produisent alors une quantité abondante de collagène-3, indispensable dans les phénomènes de cicatrisation. Ces propriétés cicatrisantes sont utilisées pour fabriquer des fils de suture ou une peau

artificielle. Cette peau aux propriétés analgésiques permet une cicatrisation des brûlures et une reconstitution de l'épiderme beaucoup plus rapide et de façon moins douloureuse qu'avec les produits utilisés habituellement. Cette peau ne présente aucun risque de rejet. En outre, des lentilles de contact à base de chitine, sans propriétés optiques, sont utilisées pour la cicatrisation de cornées endommagées. Le chitosane est aussi antifongique et bactériostatique. C'est un spermicide efficace et il offre de bonnes conditions d'asepsie [25].

L'encapsulation est un domaine dans lequel le chitosane est dorénavant utilisé. De nombreux travaux ont permis d'étudier et de développer l'utilisation du chitosane comme matériau d'encapsulation de drogues ou de médicaments par exemple. Cela permettrait le relargage contrôlé du médicament ou de toute autre substance (engrais...) [25].

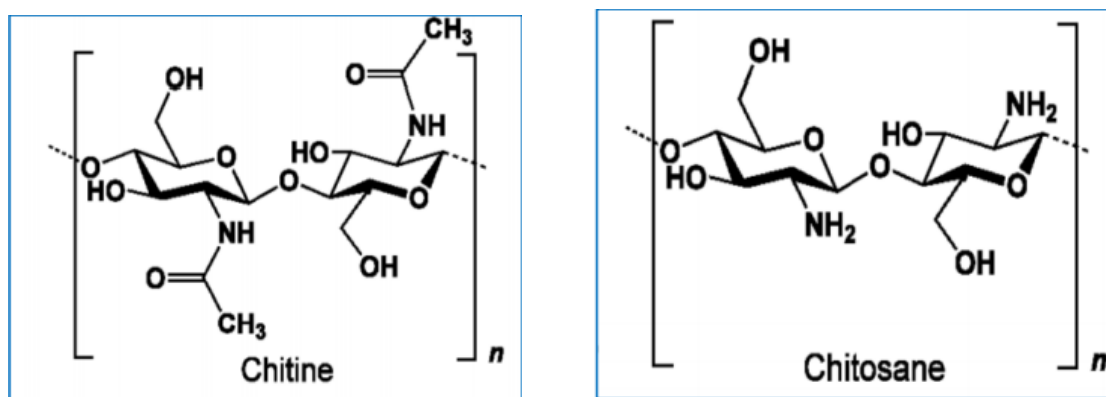


Figure I.4 : Structure chimique de la chitine et de chitosane.

I.5.2. Polymères Synthétiques contenant la fonction –OH

I.5.2.1. Alcool polyvinylique (PVAL)

Est un excellent agent émulsifiant, adhésion et polymère filmogène. Il a la haute résistance à la traction et la flexibilité. Ces propriétés dépendent de l'humidité comme polymère absorbe l'humidité. L'eau agit sur le polymère comme plastifiant. Une humidité élevée de PVA diminue la résistance à la traction, mais augmente l'élasticité [26].

Ce produit est utilisé dans l'industrie textile, principalement dans le dimensionnement de chaîne, la matière première des fibres de vinyon ; dans les industries de la construction et de la décoration ; dans l'industrie chimique : peut être utilisé comme émulsifiant de polymérisation, dispersant et matières premières pour la production de résines de PVF et d'acétal ; dans l'industrie de fabrication de papier : peut être employé comme agent de

collage ; dans l'agriculture : utilisé comme un agent améliorant le sol, l'agent de renforcement des pesticides et PVOH film mince ; il est utilisé comme un agent bien fixant dans l'exploitation pétrolière et il peut également être employé dans le cosmétique, la médecine, l'impression, la céramique, la fabrication d'acier, l'électronique et le placage [27].

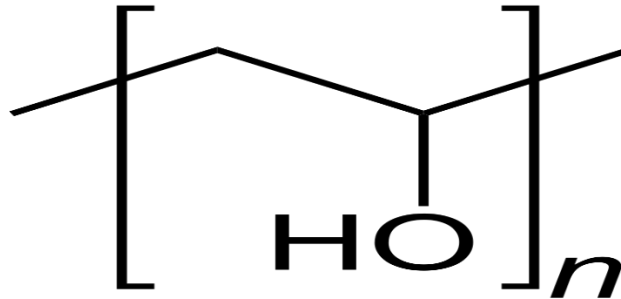


Figure I.5 : structure de PVAL

I.5.2.2. Poly (éthylène-co-vinylalcool) EVOH :

Est un copolymère synthétique, aléatoire et semi-cristallin sur toute l'étendue de sa composition, formé d'éthylène et d'alcool vinylique, en dépit de l'irrégularité et non stéréospécificité des unités d'alcool vinylique distribuée dans la chaîne de copolymère [28]. L'EVOH est défini par la teneur en moles% d'éthylène (32%, 38% et 44%...) : des grades de teneur en éthylène inférieurs ont des propriétés de barrière plus élevées. Ce copolymère non toxique est doté d'excellentes propriétés mécaniques et il est largement utilisé dans les emballages alimentaires. Cependant, il contient des motifs d'éthylène bas et sensibles à la biodégradation complète en présence d'enzymes [29-30]. La présence d'unités d'éthylène en EVOH abaisse son aptitude à gonfler, ce qui rend cette substance un bon support pour la délivrance de médicaments. Cette caractéristique est sans doute un élément clé dans le domaine de l'administration de médicaments [31].

I.5.2.2.1. Production industrielle

Le copolymère éthylène-alcool vinylique (EVOH) a été commercialisé pour la première fois par Kuraray sous la marque EVALTM en 1972. Les propriétés de barrière de l'EVOH contre l'oxygène ont été étudiées pendant quinze ans et se sont révélées précieuses. Après que Kuraray eut obtenu le brevet en 1971, ils ont commencé à produire EVOH commercialement. Plus tard, Nippon Gohsei et Chang Chun ont également commencé leur production commerciale d'EVOH [32-33]. Kuraray est le plus grand producteur d'EVOH. Depuis 2011,

ils ont plus que doublé leur capacité de production mondiale de 45 000 tonnes à 92 000 tonnes en 2016 et une nouvelle expansion de 11 000 est prévue en 2018, en raison d'une croissance continue du marché [34-35]

I.5.2.2.2. Synthèse

La synthèse d'EVOH se produit dans un processus en deux étapes, comme indiqué dans la **figure I.6** [36-37]. L'alcool vinylique est instable et il ne peut pas être isolé, par conséquent, la première étape est une réaction de copolymérisation entre l'éthylène et l'acétate de vinyle, qui se produit le copolymère aléatoire d'éthylène acétate de vinyle. Dans la deuxième étape, l'acétate de vinyle et de polyéthylène est converti en EVOH par une transestérification avec de méthanol et l'acétate de méthyle comme produit secondaire.

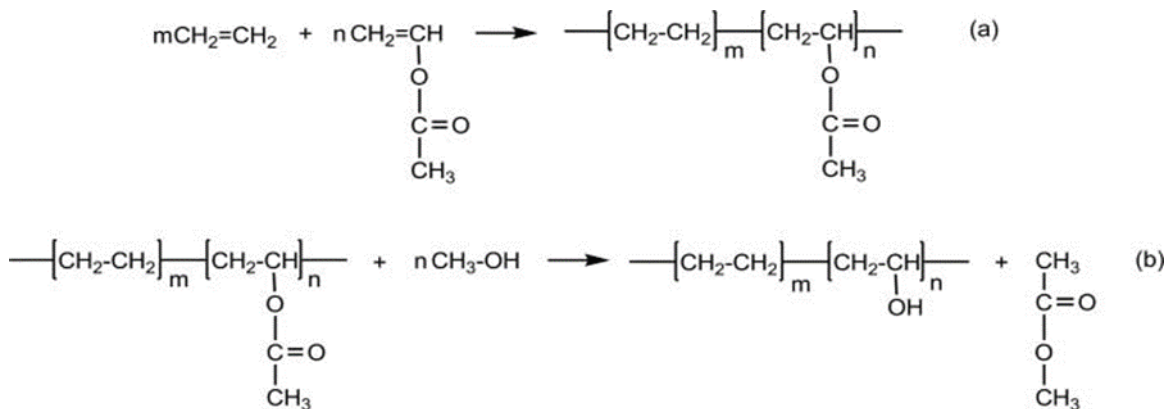


Figure I.6 : Synthèse de l'EVOH

I.5.2.2.3. Influence des caractéristiques du matériel

Premièrement, la valeur intrinsèque des caractéristiques des matériaux de l'EVOH, y compris la structure chimique, la cristallinité, épaisseur qui sont liés aux propriétés de barrière d'O₂ sont discutées.

I.5.2.3.1. Contenu d'éthylène

La structure de l'EVOH est clé pour comprendre ses propriétés barrières. L'EVOH est composé d'éthylène et d'alcool vinylique. Les unités monomères de l'alcool sont responsables des propriétés barrière de gaz en raison des liaisons Inter et intra-moléculaires provoquées par

le collage des groupes hydroxyles ; bien que ces unités soient également connues pour être solubles dans l'eau. Les unités d'éthylène, d'autre part, affichent une bonne résistance à l'eau, donc ils ont de faibles propriétés barrière de gaz. La combinaison des deux unités monomères mène à un respectable copolymère thermoplastique avec d'excellentes propriétés de barrière de gaz, mais elle reste sensible à l'eau [37-38]. La barrière à l'oxygène de l'EVOH améliore à abaisser la teneur en éthylène mol % comme indiqué en **Figure I.7** par la ligne pointillée

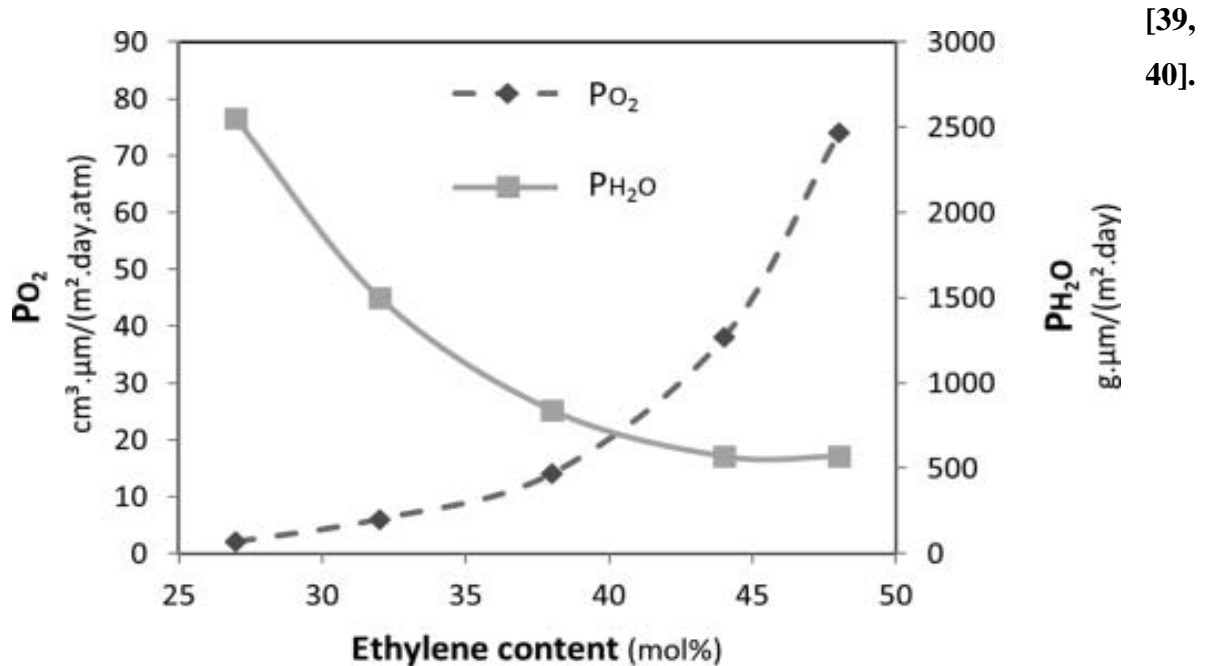


Figure I.7 La perméabilité à l'oxygène à 20°C, 65 % HR conformément à la norme ISO 14663-2 et la perméabilité à la vapeur d'eau à 40°C, 0/90 % HR selon ASTM E96-E en fonction de l'éthylène contenu dans l'EVOH. Basé sur des données de Kuraray Co. Ltd (2017)

D'autres caractéristiques des matériaux comme le point de fusion (T_m) et la température de transition vitreuse (T_g), qui sont également importantes pour la capacité de l'EVOH, dépendent de la teneur en éthylène. Les deux T_m et T_g diminuent avec une augmentation de la teneur en éthylène comme on peut le voir dans le **tableau I.2**, rendant le polymère moins fragile et plus facile à traiter. Tandis que les applications de l'EVOH avec une plus faible teneur en éthylène est flexible et utilisée dans une haute barrière ultra-applications [35].

Tableau I.2 : point de fusion (T_m) et de transition vitreuse (T_g) de l'EVOH avec différents contenus d'éthylène

Contenu de l'éthylène (mol %)	T _m (°C)	T _g (°C)
27	190	63
32	183	60
38	172	56
44	165	53
48	157	50

I.5.2.2.3.2. Cristallinité

Les propriétés de barrière EVOH sont également attribués au haut niveau de la cristallinité du polymère. La structure semi-cristalline est généralement représentée par des cristaux qui sont dispersés dans une matrice amorphe. Les propriétés de la barrière polymère sont également liés à la taille et la distribution des cristaux [40]. Lorsque le contenu d'éthylène est inférieur à 40 mol %, les cristaux sont monocliniques. À plus haute teneur en éthylène (plus de 80 mol %) les cristaux ont une structure orthorhombique comme en PE (polyéthylène).

Cependant, non seulement la composition du polymère mais également les conditions de cristallisation, telles que la vitesse de refroidissement, peuvent affecter les structures cristallines. Les échantillons à faible teneur en éthylène présentent également des cristaux orthorhombiques lorsqu'ils sont trempés, contrairement aux échantillons refroidis lentement, qui présentent un réseau monoclinique. Le degré de cristallinité varie également avec la vitesse de refroidissement. Elle diminue lorsque la vitesse de refroidissement augmente et conduit à des imperfections cristallines [41].

Armstrong (2008) [42], a démontré que l'EVOH a un taux de cristallisation rapide par opposition à d'autres polymères thermoplastiques et donc il est difficile de contrôler le degré de cristallinité pendant le refroidissement de l'état de fusion. Le meilleur taux de cristallisation de l'EVOH32 a été observée à 140°C.

Rwei et al. (2015) [43], a constaté que le degré de cristallinité diminue avec l'augmentation de contenu d'éthylène contenu. Les résultats de l'EVOH32, l'EVOH38 et l'EVOH44 sont respectivement de 46,6%, 41,8% et 40,0%. Cependant, les conditions de cristallisation de ces échantillons n'ont pas été mentionnées.

Cette diminution de la cristallinité a été précédemment confirmée par Ketels (1989) [44] et montre une corrélation entre la teneur en éthylène et le PO_2 . Il est suggéré que la perméation de molécules de faible poids telles que des gaz permanents se produit généralement à travers les régions amorphes du copolymère ; les régions cristallines dans le polymère créent un chemin de diffusion tortueux plus irrégulier, ce qui rend plus difficile le passage des gaz permanents [45-46]. **La Figure I.8** illustre la relation inverse entre le degré de cristallinité et le PO_2 de cinq échantillons d'EVOH32 mesurés à 20°C et 100% HR. Une diminution d'un facteur de 17 est notée de 27% à 70% de cristallinité. La variation de cristallinité est souvent liée aux conditions de traitement auxquelles le matériau est soumis et sera discutée plus tard [37,47,48].

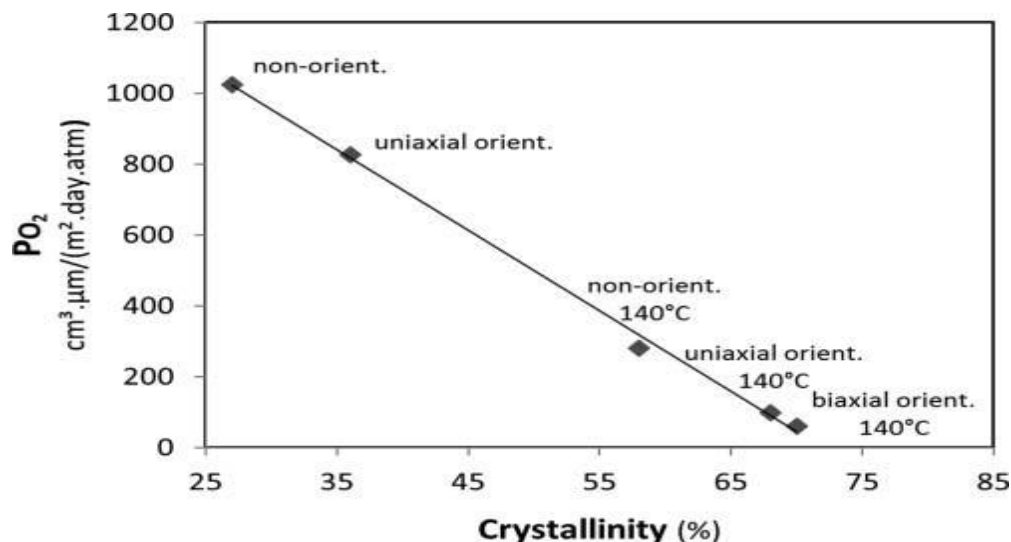


Figure I.8 : La perméabilité à l'oxygène de l'EVOH32 à 20°C 100% RH (après étirement et/ou de la réception d'un traitement thermique de 140°C en fonction de la cristallinité. Adapté avec la permission de Armstrong (2002)

I.5.2.2.3.3. Épaisseur

L'épaisseur de la couche d'EVOH est un autre facteur qui contribue à la performance de barrière. L'EVOH est généralement appliqué dans des structures multicouches comme une fine couche de barrière, son épaisseur est en fonction de l'application. Dans l'emballage alimentaire, une couche EVOH de seulement quelques micromètres, généralement moins de 10 nm, c'est suffisant comme un obstacle, alors qu'au sol les tuyaux de chauffage, la couche d'EVOH a une épaisseur d'environ 50 à 100 nm (données du laboratoire de Eval Europe nv). En général, on peut dire que l'épaisseur de la couche de barrière est inversement proportionnelle à sa O_2RTM (Figure I.9), bien que des structures très fines peuvent montrer incompatibles en raison de changements structurels ou des phénomènes de surface [49]. L'effet de l'épaisseur du matériau sur la perméabilité est particulièrement important dans l'emballage thermoformé, en raison de la non-uniformité de la distribution de matériel pendant le thermoformage.

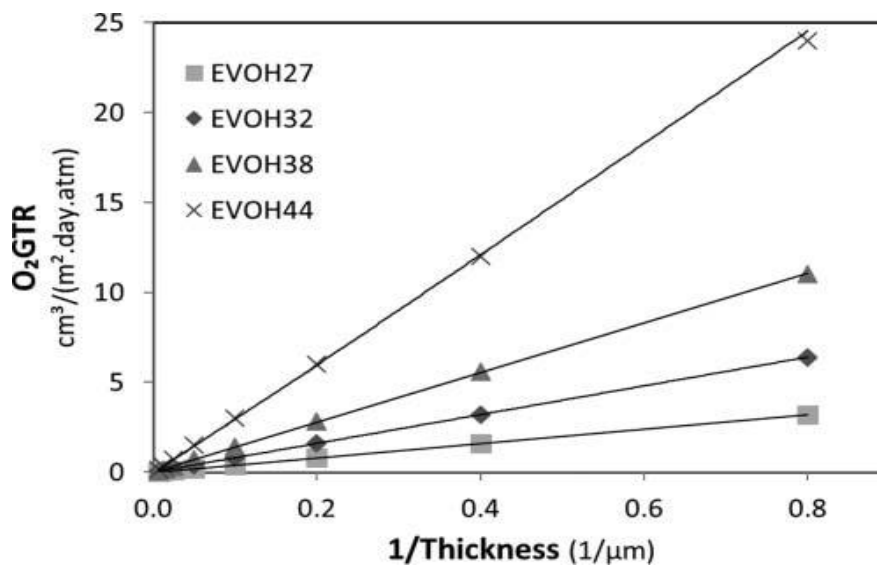


Figure I.9 : Le taux de transmission d'oxygène de l'EVOH27, l'EVOH32, l'EVOH38 et à l'EVOH44 à 20°C, 65 % HR et pression atmosphérique en fonction de l'épaisseur. Basé sur des données de Kura ray Co. Ltd (2017)

I.5.2.2.4. Applications

1. La cicatrisation des plaies cutanées est un problème urgent en traitement clinique. Bien que des progrès significatifs aient été réalisés dans le traitement des plaies cutanées, les méthodes traditionnelles sont confrontées à plusieurs défis. Pour relever ces défis, dans cette étude (2012), ils ont présenté une méthode pour fabriquer des nanofibres de poly (éthylène-co-vinylalcool) sont encapsulées avec les nano particules d'Ag, en utilisant la technique d'électro-filature. L'électro-filature est un processus qui produit des nano fibres à travers le jet électriquement chargé d'une solution de polymère. EVOH a été sélectionné pour cette étude en raison de sa biocompatibilité éprouvée et de ses bonnes propriétés mécaniques. Cette étude avait identifié les fenêtres de travail pour la fabrication de nanofibres EVOH dans une gamme de différents diamètres. La caractérisation a été effectuée par microscopie en utilisant à la fois un SEM et un TEM, également pour mesurer et calculer le diamètre de la fibre EVOH. Avec le développement d'une nouvelle génération de matériau de pansement à l'esprit, en particulier dans le cas de brûlures, la recherche a entrepris d'étudier les propriétés mécaniques et la fonctionnalité de destruction des germes du matériau nouvellement développé. Comme les pansements seront principalement utilisés sous tension, non seulement pour produire un emballage nécessaire, mais aussi pour produire une pré-tension, un effet de pression sera généré sur la surface de la plaie pour réduire le flux sanguin et pour produire une protection plus dure [51].

2. Les innovations dans les technologies de transformation des aliments (2012) offrent des possibilités d'utilisation accrue d'EVOH dans les emballages alimentaires car EVOH est l'un des matériaux thermoplastiques flexibles de barrière efficace à l'oxygène les plus connus actuellement utilisés. Il est particulièrement important pour les aliments réfrigérés et de longue conservation où l'oxygène détériore la qualité des produits emballés et réduit leur durée de conservation. Il n'y a pas de doute que les propriétés de barrière à l'oxygène d'EVOH sont compromises lorsqu'elles sont exposées à des conditions d'humidité élevées. Mais l'EVOH sert toujours de barrière efficace à l'oxygène dans les emballages rigides de cornue tels que les plateaux thermoformés et les bouteilles moulées par soufflage lorsqu'il est utilisé en combinaison avec des polymères résistants à l'eau tels que le PP. L'EVOH représente la majorité des matériaux barrières thermoplastiques utilisés pour les contenants alimentaires stériles ou semi-rigides stérilisables [52].

3. Seuls quelques travaux ont été rapportés dans le domaine pharmaceutique, comme celui étudié par Young et al (2013) [53], le copolymère EVOH utilisé comme un support pour

l'administration de médicaments et la doxorubicine en tant que médicament modèle. Les résultats obtenus ont montré que la libération de la doxorubicine à partir de ce système de support de médicament se produit en deux étapes. La première étape se caractérise par une dynamique rapide attribuée à la présence de ASP agrégées dans les pores macroscopiques sur la surface du matériau, qui se diffuse rapidement. La seconde étape est caractérisée par une libération lente et prolongée. Dans une étude publiée par Alotaibi et al. [54-55] sur la libération de l'ASP à partir d'ASP greffée, ou mélangée avec l'EVOH, il a été constaté que, bien que ce polymère a donné des résultats très encourageants en termes de la stabilité de la libération dans les milieux de pH neutre, une quantité considérable d'ASP a été libérée dans un temps très court (de 40 à 60% en poids dans 6h) en raison de son degré élevé de gonflement.

Des résultats très intéressants sont obtenus à partir de cette enquête. L'acide acétylsalicylique peut être facilement mélangé avec du EVOH. Cette méthode par rapport à celles de l'isolement permet d'obtenir un matériau caractérisé par une répartition parfaite de l'acide acétylsalicylique dans le polymère [56].

Les résultats obtenus indiquent que le montant maximum d'ASP libéré (> 70% en poids) a atteint un pH de 7 pendant une période de 30 h avec EVOH = ASP contenant initialement une concentration en ASP inférieure à 10% en poids. L'étude de taux de libération a indiqué que la stabilité de la libération d'ASP pendant le temps dépendait du montant initial de l'ASP incorporé dans l'EVOH et le pH des milieux. L'influence de la quantité initiale d'ASP incorporée dans la matrice d'EVOH a révélée qu'à 10h du processus de libération, une quantité plus élevée d'ASP libérée (> 70% en poids) a été atteinte à pH 7 lorsque le L'ASP incorporé dans l'EVOH était inférieur à 7% en poids. Sur d'autre part, un montant inférieur d'ASP libéré a été atteint pendant le même temps à pH 5 lorsque la concentration d'ASP dans EVOH = ASP était de 7% en poids. L'augmentation de l'épaisseur du film EVOH = ASPa diminué le montant d'ASP débloquent. Ces résultats ont été jugés satisfaisants, encourageant et pourrait être appliqué dans une large gamme de médicaments contenant des groupes carboxyliques. Les matériaux obtenus ont été capable de libérer la plus grande quantité d'aspirine directement dans les intestins (pH neutre) et non dans l'estomac (pH 1) [56].

4. Les copolymères EVA, industrialisés par la polymérisation en masse à haute pression de l'éthylène et de l'acétate de vinyle, ont une large gamme d'applications pratiques dans différents domaines tels que l'isolation électrique, la gaine et la réparation des câbles, l'encapsulation et l'étanchéité des composants, la protection contre la corrosion, l'emballage

des composants et des chaussures, et ainsi de suite [57]. Des copolymères greffés EVA-g-PS ont été synthétisés via une greffe [58]. Ils ont été utilisés un bon comptabilisant pour le mélange de PS et d'EVA [59].

Dans ces travaux de recherche antérieurs (2016), une variété de copolymères fonctionnalisés à base polyéthylène ont été synthétisés et confirmés comme de bons candidats pour la fabrication de films poreux hautement ordonnés [60-61] ou des comptabilisant efficaces pour les mélanges de polyoléfine avec d'autres types de polymères [62-63]. L'observation en microscopie électronique à balayage révèle que le copolymère greffé EVAL-g-PS est un agent comptabilisant efficace pour le système de mélange de polyéthylène / polystyrène à basse densité [64].

5. Dans cette étude (2017), l'EVOH comme nouvel polymère biocompatible a été modifié en surface par succinylation pour obtenir l'EVOHS pour améliorer les propriétés structurales en utilisant succinate de méthoxypolyéthylène glycol (5000 Da) (PEGS) avec ciblage avec de l'acide rétinoïque (RA) pour (PEGS-EVOHS-RA) pour évaluer sa capacité à transporter et administrer d'épirubicine à des lignées cellulaires de carcinome hépatocellulaire en réponse à des températures variables. Alors, le conjugué PEGS-EVOHS-RA a été préparé par les réactions chimiques souhaitées. Les résultats ont révélé que, lorsque l'hydrophilie des micelles augmentait, toutes les propriétés caractéristiques s'amélioraient. Ensuite, ces micelles peuvent être considérées comme des systèmes d'administration thermosensible potentiellement efficaces pour l'administration ciblée d'agents cytotoxiques au carcinome hépatocellulaire [65].

Chapitre II

Généralités sur

les antibiotiques

II. Généralités sur les antibiotiques

II.1. Définition

Un antibiotique est une substance chimique organique naturelle produite par un micro-organisme.

(Le plus souvent les champignons) ou synthétique possédant l'aptitude à limiter voire stopper la multiplication des bactéries pathogènes.

II.2. Découverte et historique

La découverte de l'antibiotique a débuté avec celle de la pénicilline en 1928 par le bactériologiste Anglais SIR ALEXANDER FLEMING qui, en rentrant de vacances à son laboratoire a remarqué qu'un champignon le *Penicillium notatum* a envahi ses boites de pétri dans lesquelles il y avait ses cultures de Staphylocoques, il constate alors que le champignon s'est implanté aucun staphylocoque n'a poussé. Cependant, ses résultats ne seront pas suffisants afin d'introduire la pénicilline à la médecine [66].

DOMAGK découvrit la sulfanilamide dont la première utilisation remonte à 1936 [67].

Howard Florey, professeur de pathologie à Oxford, Ernst Chain, biochimiste, Norman Heatley, bactériologiste et le chimiste Edward Abraham produisent et purifient pour la première fois la pénicilline. Ils démontrent dans une publication l'effet bactériostatique de la pénicilline et soignent des infections chez les souris, les rats et les chats [68]. Cette avancée leur vaudra en 1945 le prix Nobel de physiologie-médecine pour « la découverte de la pénicilline et ses effets curatifs de nombreuses maladies infectieuses » [69].

La streptomycine première représentant des aminosides sera découverte par WAKSMAN en 1944 de *Streptomyces griseus*. Le chloramphénicol premier antibiotique à très large spectre fut découvert en 1947 à partir de *Streptomyces venezualae*. La chlorotétracycline fut isolée de *Streptomyces aureofaciens* en 1948.

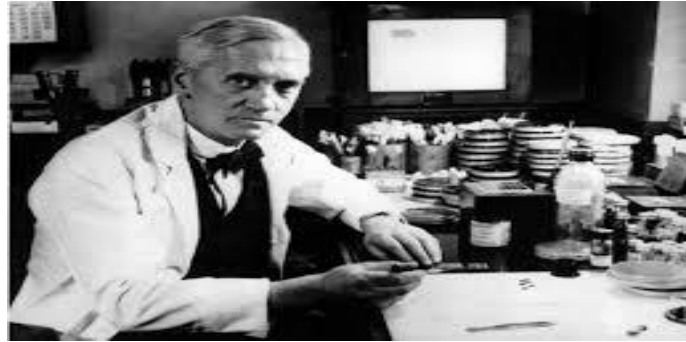


Figure II.1 : Alexander Fleming dans son laboratoire du Saint-Mary's Hospital de Londres

II.3. Source des antibiotiques

Les antibiotiques proviennent de trois sources majeures :

- Les moisissures ou champignons

Exemple : *Penicillium notatum* [70].

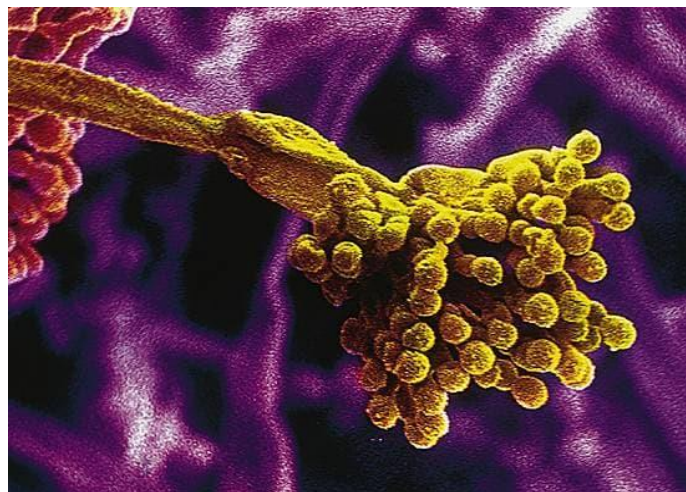


Figure II.2 : Moisissure du genre *Penicillium notatum*

- Les bactéries : certaines espèces de *Streptomyces* produisent de la fosfomycine
 - Les plantes : La Rheine issues de plusieurs espèces du genre *Cassia* [71].

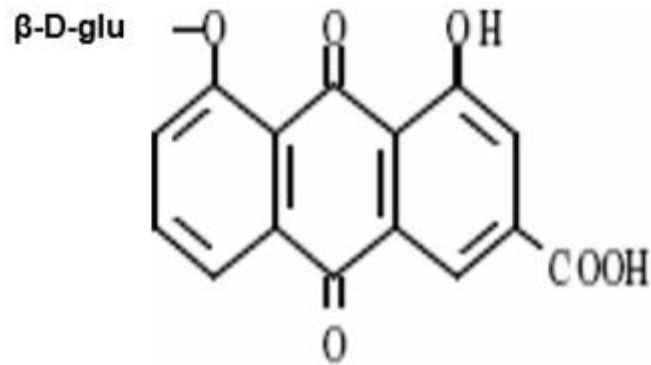


Figure II.3 : Structure chimique de la rhéine-8-glucose

- La synthèse partielle ou totale.

Les espèces de *Penicillium* et de *Streptomyces* représentent les plus importantes sources d'antibiotiques utilisées en thérapeutique. Chez les bactéries, les *Bacillus* produisent la plupart des antibiotiques usuels [72].

Les avancées dans le domaine de la chimie des substances naturelles ont néanmoins pu prouver que même les végétaux étaient capables par le procédé de biosynthèse de produire des molécules aux pouvoirs antibactériens.

II.4. Mode d'action des antibiotiques

Il est fonction du site d'action de chaque groupe d'antibiotiques et faisable que sous certaines conditions [73].

II.4.1. Conditions d'activité des antibiotiques

- Atteindre la cible :
 1. pénétrer membrane externe des grampositives,
 2. LPS
 3. paroi
 4. membrane cytoplasmique
 - Persister à des concentrations suffisantes
 - Reconnaître la cible

II.4.2. Modes d'action des antibiotiques

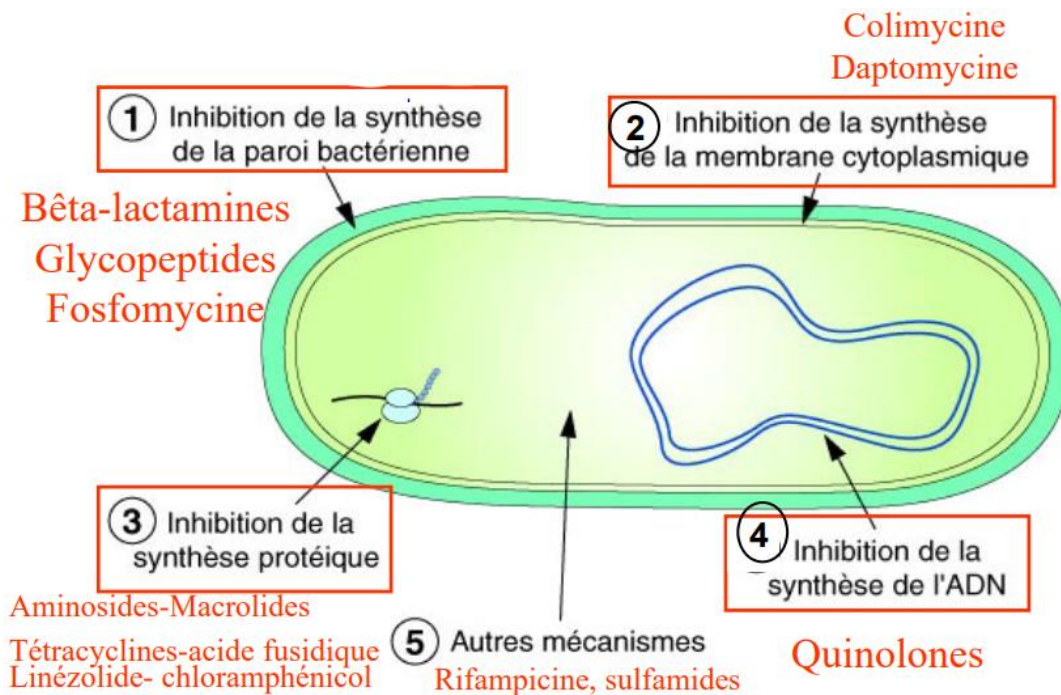


Figure II.4 : Mode d'action des antibiotiques [73].

➤ Inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne

Ils perturbent la synthèse du peptidoglycane il s'agit des β -lactamines la Vancomycine et la Bacitracine. Elles se fixent sur les enzymes de la dernière étape de la biosynthèse en particulier sur la transpeptidase. Ces antibiotiques agissent donc avec la plus grande efficacité sur des bactéries en pleine croissance ou bactéries jeunes dont la paroi est en cours d'édification. Les bactéries à gram positif dont la paroi est riche en mucopeptides sont plus sensibles que les bactéries à gram négatif [74].

➤ Modifiant la perméabilité membranaire

Les antibiotiques polypeptidiques (polymyxines, Tyrothricine ...) présentent la particularité de se fixer aux phospholipides de la membrane cytoplasmique qui se trouve ainsi désorganisée. Il en résulte une fuite des constituants cytoplasmiques qui entraîne la mort cellulaire [74].

➤ **Inhibiteurs de la synthèse des protéines**

- Les aminosides se fixent sur la fraction 30S du ribosome. Il en résulte une modification de la configuration ribosomale responsable d'erreur de traduction entraînant la formation de protéines anormales ayant perdu leurs fonctions.
- Les Tétracyclines empêchent la fixation des aminoacyl-ARNT sur le site A des ribosomes.
- Les macrolides et le chloramphénicol sont des inhibiteurs de la péptidyl transférase qui permet l'élongation de la chaîne peptidique [74].

➤ **Inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques**

- Les sulfamides et triméthoprimes sont des inhibiteurs enzymatiques de la biosynthèse de précurseur des bases puriques et pyrimidiques.
- Les quinolones, novobiocine et métronidazole inhibent la réplication de l'ADN
- Les rifamycines empêchent la biosynthèse des ARN messagers [74].

II.5. Classification des antibiotiques

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- Origine : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique)
- Mode d'action : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques
- Spectre d'activité : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)
- Nature chimique : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) sur laquelle il y a hémi synthèse [75].

Tableau II.1 : Mode d'action et cibles de quelques familles d'antibiotiques [76-77].

Familles	Mode d'action	Effets secondaires	Action sur bactéries à Gram + et/ou -
Les BETALACTAMINES	Action bactéricide	Diarrhée, allergie, toxicité digestive, rénal...	GRAM +/-
Les AMINOSIDES	Action bactéricide	Toxicité au niveau de l'audition et rénale.	GRAM +/-
Les MACROLIDES	Action bactériostatique	Allergie, troubles digestifs, toxicité hépatique...	GRAM +
Les LINCOSAMIDES	Action bactériostatique	Allergie, troubles digestifs, toxicité hépatique...	GRAM +/-
Les SYNERGESTINES	Action bactériostatique	Allergie, troubles digestifs, toxicité hépatique...	GRAM +/-
Les TETRACYCLINES	Action bactériostatique	Allergie, toxicité digestive, rénale, au niveau neuronal...	GRAM +/-
Les QUINOLONES	Action bactéricide	Réaction allergique, toxicité auditive, tendinite ...	GRAM -
Les SULFAMIDES	Action bactériostatique	Allergie, toxicité sanguine, rénale...	GRAM -
Les GLYCOPEPTIDES	Action bactéricide	Réaction allergique	GRAM +
Les CHLORAMPHENICOL	Action bactériostatique	Réaction allergique	GRAM +/-
Les IMIDAZOLES	Action bactéricide	Réaction allergique	GRAM +/-
Les POLYMYXINES	Action bactéricide	Réaction allergique	GRAM -
AUTRES	En fonction de l'antibiotique	Divers en fonction de l'antibiotique.	GRAM +/-

II.6. Caractéristiques physico-chimiques des antibiotiques

L'absorption d'un médicament et sa diffusion au sein des tissus d'un organisme sont conditionnées par le franchissement de ces membranes cellulaires, de nature lipidique. Trois processus permettent de les franchir : la diffusion passive, la filtration et le transport actif.

Chapitre II : Généralités sur les antibiotiques

La plupart des antibiotiques ont une masse moléculaire trop importante pour être filtrés à travers les pores des membranes, ils traversent donc par des mécanismes de diffusion passive [78]

L'aptitude d'un antibiotique à traverser une membrane est conditionnée par sa liposolubilité et, secondairement, sa taille. Les substances qui pénètrent le plus rapidement à travers les membranes sont les substances liposolubles, donc les molécules non polaires, non ionisées. A l'inverse, les molécules hydrosolubles diffusent très peu de part et d'autre des membranes.

Pour une molécule polaire (hydrosoluble), le degré d'ionisation dépend de son pKa et du pH du milieu (pH du plasma = 7,4)

a) un acide faible sera d'autant moins ionisé que le milieu est plus acide, d'où une pénétration à travers les membranes à pH bas

b) pour une base faible, l'influence du pH se fait en sens contraire : c'est en milieu à tendance basique que la diffusion est favorisée.

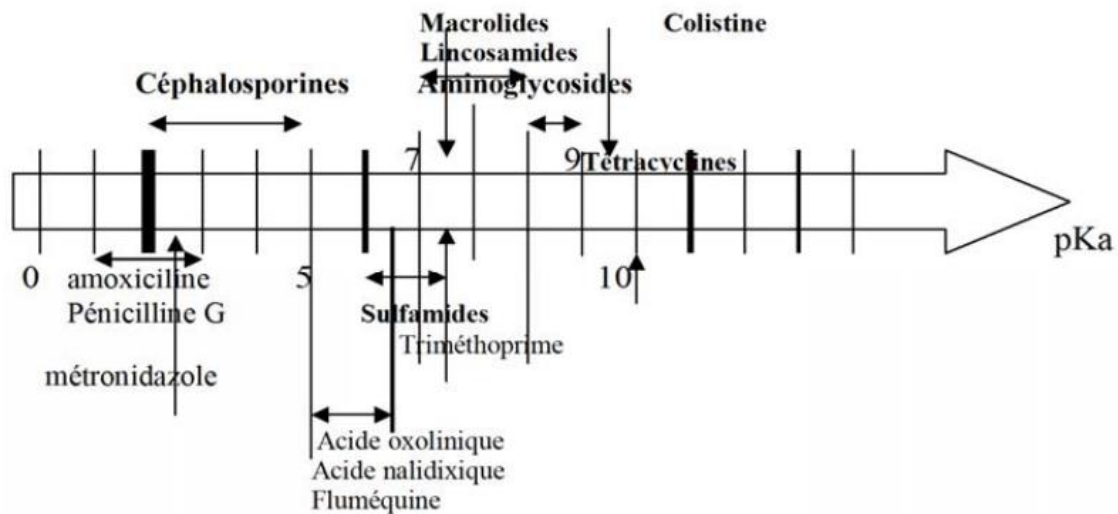


Figure II.5 : Echelle des pKa des différents antibiotiques [74]

Tableau III.2 : Liposolubilité des antibiotiques.

Elevée	Modérée	Faible/nulle
Macrolides	Oxytétracycline	Aminocyclitols (nulle)
Lincosamides	Chlortétracycline	β -lactamines
Triméthoprim	Sulfamides	Polymyxines (très faible)
Doxycycline	Quinolones	Sulfaguanidine,
Minocycline	Rifamycines	succinylsulfathiazole,
Phénicolés	Nitroimidazolés	phthalylsulfathiazole

Tableau II.3 : Caractère acido-basique des antibiotiques

Acides	Bases	Neutres	Amphotères
Forts	Fortes Polymyxines		
Pénicillines	Erythromycine	Phénicolés	
Céphalosporines			Tétracyclines
	Faibles ou fortes		Fluoroquinolones
Faibles	Aminocyclitols		
Sulfamides			
Acide oxolinique	Faibles		
Acide nalidixique	Macrolides sauf		
Rifampicine	Erythromycine		
	Lincosamides		
	Triméthoprim		
	Phénicolés		
	Tétracyclines		
	Fluoroquinolones		

II.7. Choix de l'antibiotique

Quand un antibiotique est indiqué, son choix repose sur un raisonnement probabiliste en fonction du site de l'infection, des germes en cause possibles et de l'anamnèse médicamenteuse.

Chapitre II : Généralités sur les antibiotiques

En cas d'efficacité démontrée semblable, il propose une stratégie de choix reposant sur les critères suivants :

- a) spectre d'activité (le plus étroit possible).
- b) effets indésirables.
- c) résistance locale connue.
- d) observance de traitement probable.
- e) coût.

Dans ce cadre, la préférence est de temps en temps accordée à une molécule plutôt qu'à une classe thérapeutique. Le choix est également fait afin de réserver, autant que possible, certaines molécules pour les traitements de deuxième ligne [79].

Chapitre III

Elaboration des différentes formes dans la délivrance d'un principe actif

La libération d'un principe actif par le biais des polymères a connu un immense succès ces dernières années et est devenue la méthode la plus utilisée, la plus fiable vu son efficacité et les résultats très encourageants obtenus.

Cette partie sera consacrée aux différentes formes de libérations et leurs caractéristiques.

III.1. Les différents types de libération de principe actif

III.1.1 La libération accélérée

La libération peut être accélérée en augmentant la vitesse de désagrégation. Les comprimés effervescents, solubles, dispersibles ou orodispersibles en sont de bons exemples. La courbe plasmatique est donc décalée vers la gauche, avec une libération plus précoce [80].

Intérêts : La libération accélérée permet une absorption sans délai du PA et est utile pour une action pharmacologique rapide. Ces formulations permettent également de faciliter la prise médicamenteuse (s'affranchir de problème de déglutition en gériatrie ou pédiatrie), de permettre une administration par sonde naso-gastrique avec une dissolution avant l'administration et d'augmenter la biodisponibilité notamment avec la voie sublinguale qui évite l'effet de premier passage hépatique [80].

III.1.2 La libération prolongée

La libération peut être prolongée en retenant le PA au sein d'un système contrôlant sa vitesse de libération. Le PA peut être inclus dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une matrice à partir de laquelle le PA sera libéré lentement. La libération du PA de la forme galénique peut être simplement plus lente que la libération immédiate ou elle peut être contrôlée, programmée, ou soutenue. Le profil de libération présente la forme d'une courbe croissante avec une vitesse diminuant au cours de la libération avec un maximum de PA libéré égal à celui obtenu au cours d'une libération immédiate [80].

Intérêts : Cette libération prolongée présente un profil cinétique dit « d'ordre zéro », indépendant du temps et des variables biologiques liées au milieu environnant et est basé sur des phénomènes physiques constants. Le profil de libération contrôlée correspondrait au cas du profil idéal recherché (avec une vitesse de libération qui compenserait l'élimination) et présente les avantages suivants : [80].

- la réduction des prises journalières,
- l'accroissement du confort du malade,
- l'amélioration de l'observance du traitement,
- la diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques.

III.1.3. La libération retardée

La libération du PA peut être retardée dans le temps ou l'espace par rapport à la libération immédiate. Ces formulations sont appelées « formes retard ». Le profil plasmatique conventionnel est déplacé vers la droite [80].

Intérêts : Ces « formes retard » permettent de protéger le PA de certains paramètres du milieu environnant tels que le pH ou les enzymes du haut tractus gastro-intestinal ou de protéger les muqueuses intestinales du PA. Elles peuvent également différer la libération pour réduire le nombre de prise médicamenteuse hebdomadaire ou d'augmenter la concentration du PA dans la seconde partie du tube digestif [80].

III.1.4. La libération séquentielle

La libération du PA peut être séquentielle ou répétée. Le profil plasmatique présente plusieurs courbes de concentration plasmatique conventionnelle qui se superposent le plus souvent pour obtenir un effet prolongé. Les systèmes à libération séquentielle ou systèmes complexes comprennent les comprimés multi-couches et les comprimés matriciels et réservoirs. Les comprimés multi-couches sont des comprimés comprenant plusieurs phases de désagrégation ou dissolution du PA. Le système complexe matriciel ou réservoir représente un comprimé contenant des minigranules enrobés par exemple [80].

Intérêt : Ces formulations permettent de maintenir des concentrations plasmatiques à l'intérieur de la marge thérapeutique en libérant de manière séquentielle une quantité déterminée de PA [80].

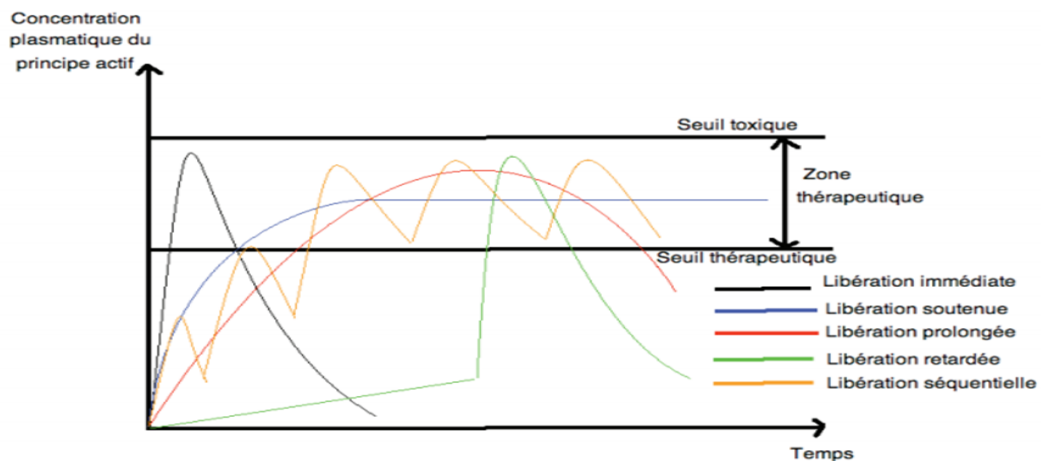


Figure III.1 : les différents profils de libération des PAs des formes solides à administration orale

III.2 La libération des principes actifs par voie physique

Une particule se caractérise par plusieurs propriétés ces mêmes propriétés sont gouverné par des paramètres tels que la température le pH l'humidité la solubilité la cristallinité l'épaisseur ainsi que la porosité de la membrane. C'est dans ce cadre-là que le procédé de l'encapsulation prend toute son importance car elle définit la morphologie de la particule qui elle a son tour détermine le type de libération possible.

III.2.1 Encapsulation de principes actifs dans des nanoparticules

Les nanoparticules ou les nanofibres présentent de nombreux avantages par rapport à d'autres types de vecteurs de principe actif. Leur faible taille permet d'envisager une administration intraveineuse. Leur grande surface spécifique permet de charger une quantité importante de principe actif et donc d'améliorer leur encapsulation [81].

- L'équipe de Xiaohu Gao a pensé combiner deux systèmes classiquement utilisés : les liposomes (des vésicules formées par une bicouche lipidique) et les nanoparticules métalliques [82].

Gao a emprisonné un médicament anticancéreux (la Doxorubicine) à l'intérieur d'un liposome. Le liposome se voit ensuite recouvert d'une couche de poly-L-histidine (un acide aminé polymérique) qui a la propriété de pouvoir complexer des ions métalliques [82].

Ainsi lorsque l'on ajoute des ions or Au^{3+} , il se forme une nanoparticule d'or.

Le principe actif est donc emprisonné dans un liposome, lui-même protégé par une couche d'or ; La particule peut donc résister à de nombreuses agressions [82].

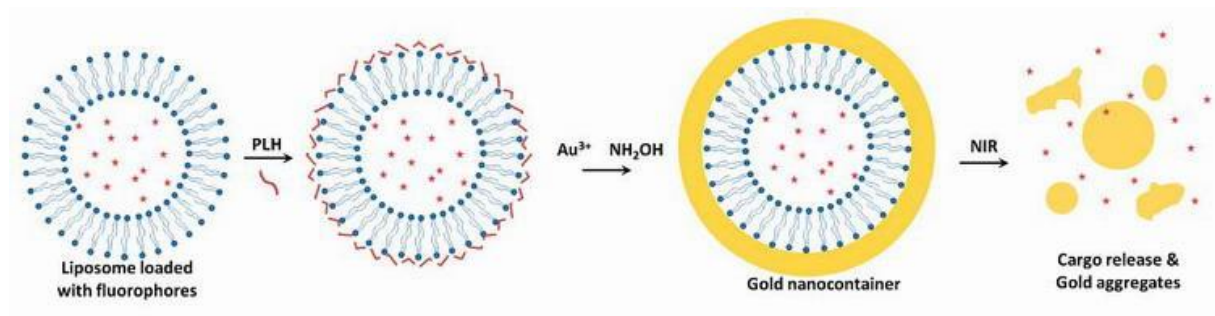


Figure III.2 : Encapsulation de Doxorubicine à l'intérieur d'un liposome

La question est ensuite de se demander s'il est possible de casser la nanoparticule pour libérer le principe actif sur son lieu d'action dans le corps [82].

Lorsque l'on irradie la nanoparticule d'or à l'aide d'un laser à lumière pulsée, on crée une surchauffe locale de la paroi métallique qui n'est alors plus étanche et libère le principe actif [82].

Il a de plus été montré qu'en variant la puissance d'irradiation laser, il était possible de faire varier la quantité de principe actif libéré (la puissance d'irradiation restant dans les limites tolérées par le corps humain) [82].

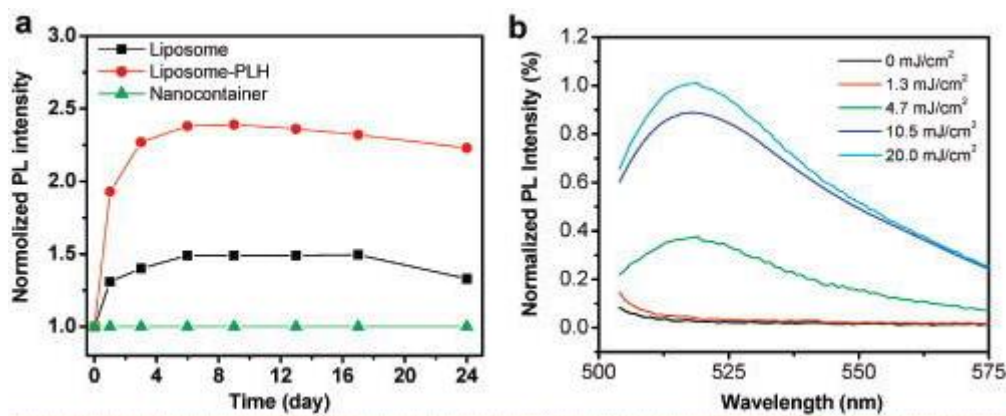


Figure III.3 : Stabilité du nano-container. a) Relargage du colorant contenu dans un liposome seul, liposome recouvert de poly-histidine et de la nanoparticule d'or. b) Relargage du colorant lors de l'irradiation laser à différentes puissances.

III.3 La libération des principes actifs par voie chimique

Dans ce type de systèmes, la libération du principe actif s'effectue, en général, dans un milieu aqueux par un ou plus des mécanismes suivants :

- Biodégradation progressive du système polymère contenant le principe actif ;
- Biodégradation de la liaison instable qui lie le principe actif au polymère ;
- Diffusion du principe actif à partir du système polymère. [83]

III.3.1 Les polymères sensibles au pH

Les différents compartiments du tractus gastro-intestinal possèdent différents pH. Les enrobages composés de polymères sensibles au pH ont été largement utilisés pour cibler la libération au niveau du côlon. Ils sont en particulier basés sur les polyméthacrylates ayant une solubilité entérique [84] mais également les dérivés d'hydroxypropylmethylcellulose [85] ou la gomme laque [86].

Cependant, il existe une importante variabilité inter- et intra-individuelle des valeurs de pH au niveau du tractus gastro-intestinal influencée par la maladie [87].

Les polymères pH dépendants ne représentent donc pas le meilleur moyen pour obtenir une libération spécifique [88].

III.3.2 Systèmes bioérodibles et biodégradables

Dans ce cas, le principe actif est incorporé dans une matrice polymère biodégradable. La libération du principe actif implique la décomposition hydrolytique ou enzymatique progressive du polymère de telle sorte que cette décomposition peut être superficielle ou volumique [89]

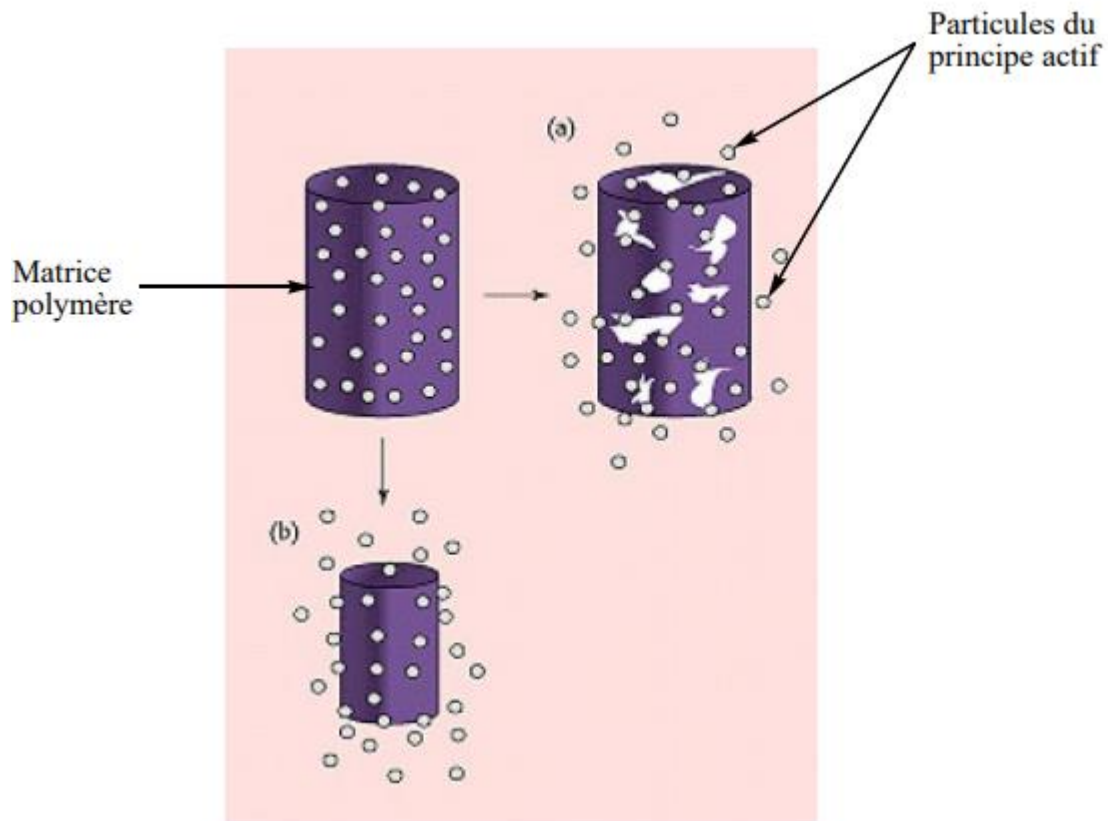


Figure III.4 : Libération du principe actif à partir des systèmes biodégradables : (a) érosion volumique, (b) érosion superficielle [90]

III.3.3 Systèmes à chaînes pendantes

Dans ce type de systèmes, les molécules du principe actif sont liées au squelette du polymère par des liaisons chimiques soit directement ou par l'intermédiaire d'une autre molécule qui serve de lien (**figure III.5**). La décomposition enzymatique ou hydrolytique de ces liaisons provoque la libération du principe actif avec une vitesse contrôlée. Les systèmes à chaînes pendantes sont utilisés pour une libération contrôlée et ciblée [89-91].

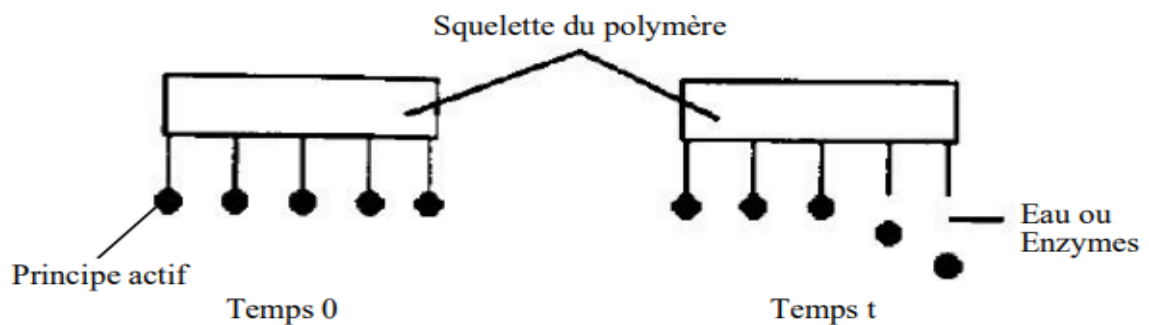


Figure III.5 : Clivage de squelette polymère [92]

III.4. Libération des antibiotiques par les polymères

Il est maintenant possible d'accompagner et de faire parvenir différents types de principes actifs aux différents points du corps humain infectés en utilisant les polymères comme support. Ainsi, plusieurs recherches ont été établies afin d'améliorer le système de libération d'un principe actif.

Cette partie sera consacrée à la libération des antibiotiques par les polymères.

III.4.1. Systèmes non biodégradables synthétiques à libération locale d'antibiotiques

III.4.1.1. Les poly uréthanes

En tant que classe de polymère pour les dispositifs d'administration de médicaments, les polyuréthanes de base sont considérés comme non dégradables en raison de la longue durée de dégradation complète [93]. Cependant, ils ont bien fonctionné et se sont avérés biocompatibles et stables *in vivo* et ont donc été utilisés en biomédecine en tant qu'isolateurs pour sondes de stimulation cardiaque, des dispositifs d'assistance ventriculaire, prothèses vasculaires, implants d'administration de médicaments, adhésifs tissulaires, pansements cutanés [94-97].

Par contre, la «non-dégradabilité» semble limiter l'application des polyuréthanes dans l'administration contrôlée de médicaments, car des interventions sont parfois nécessaires pour retirer l'appareil après le traitement. Récemment, les dérivés de polyuréthane biodégradables font l'objet de plusieurs études sur le terrain de l'administration contrôlée de médicaments [98-100].

III.4.1.2. Le polydiméthylsiloxane

Le polydiméthylsiloxane (PDMS) est différent de la plupart des autres polymères biomédicaux car le squelette est constitué d'unités inorganiques Si-O-Si au lieu de chaînes hydrocarbonées, les médicaments hydrophobes sont généralement chargés dans des dispositifs de distribution basés sur PDMS pour obtenir des profils de libération prolongés [93].

III.4.1.3. Poly (éthylène vinyle acétate) (PEVA)

PEVA est le copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle.

En biomédical, PEVA a été utilisé dans le développement de l'administration de médicaments et dispositifs à libération contrôlés en employant des méthodes de coulée et de lyophilisation. Les dispositifs à base de PEVA sont conçus pour libérer lentement des composés médicamenteux sur une période de temps relativement longue [101].

III.4.2. Systèmes biodégradables à libération locale

La pratique actuelle de l'implantologie et l'utilisation de nouveaux matériaux augmentent continuellement. Il a fallu du temps et des recherches pour arriver, aujourd'hui, à l'utilisation de produits biorésorbables. Pour la fixation osseuse chirurgicale, les appareils biorésorbables ont été explorés dans les années 1960. Les échecs encourus ont obligé à des changements quant à la rigidité et la biocompatibilité des polymères [102].

III.4.2.1. Les éponges de collagène

Le collagène est la protéine structurale par excellence chez les vertébrés. Chez les mammifères, il s'agit même de la protéine la plus abondante puisqu'on la retrouve dans toutes les matrices extracellulaires [103-104]. Les collagènes sont utilisés pour de nombreuses applications : applications médicales [105], pharmaceutiques [106], cosmétiques [107] et même agroalimentaires [108] de fait que ce dernier offre une bonne biocompatibilité.

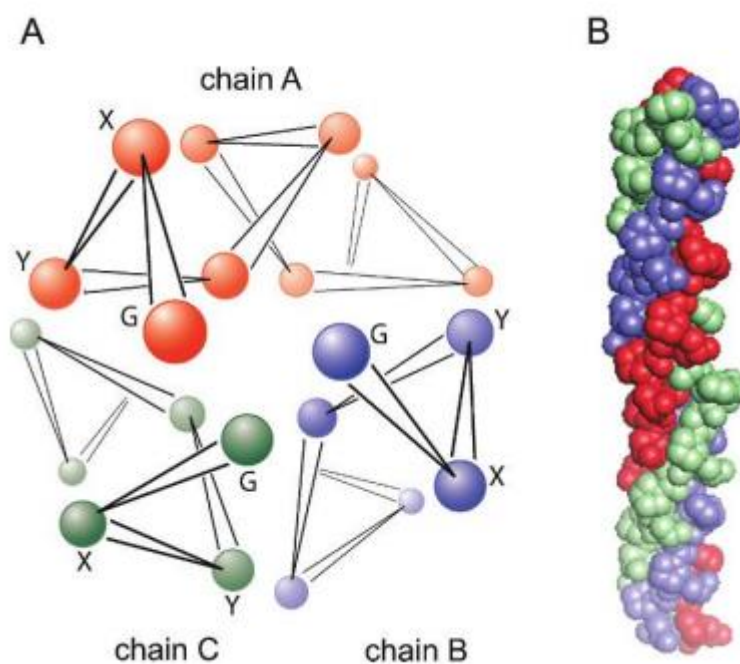


Figure III.6 : Structure en triple hélice du collagène [109].

Ce traitement avait pour objectif de constituer le support idéal pour une minéralisation aboutissant à une reconstruction osseuse locale. La Gentamicine incorporée dans ces éponges de collagène est libérée dans un premier temps (de 3 à 4 jours) par diffusion puis par destruction par les collagénases sécrétées par les macrophages [110].



Figure III.7 : hémocollagène Septodont (éponge de collagène hémostatique avec collagène d'origine bovine)

Cependant les résultats expérimentaux sont décevants avec une efficacité sur le traitement de l'infection très inférieure à celle des traitements courants ce qui nous mène à conclure que le collagène semble ainsi être plus efficace dans la prévention du risque infectieux que dans le traitement d'une infection ostéo-articulaire [111-112].

III.4.2.2. Les céramiques phosphocalciques

Il s'agit de biomatériaux de synthèse, ostéoconducteurs, biocompatibles et partiellement résorbables. Ces céramiques présentent une composition chimique similaire à la phase minérale du tissu calcifié. Elles présentent des caractéristiques d'ostéoconduction et servent donc de charpente à la repousse osseuse.

Des procédés d'enrobage ont été testés expérimentalement pour fixer à la surface des implants métalliques des antibiotiques mélangés à la couche de poudre de la céramique. Cette technique permettrait d'avoir une action d'antibioprophylaxie locale [113].

III.5. Comparaison entre un système à libération locale biodégradable et non biodégradable

Afin d'étudier les caractéristiques et différences entre chaque système de libération cette partie concernera le traitement antibiotique des infections osseuses ou la Gentamicine est l'antibiotique le plus souvent prescrit.

III.5.1 Les ciments aux antibiotiques

L'utilisation du polyméthylmétacrylate (PMMA) comme agent local antiinfectieux remonte aux années 70 [114]. C'est un polymère du méthylméthacrylate chargé à la gentamicine dans un contexte de prévention des infections ostéo-articulaires.

Les billes de ciments appelées gentabilles sont commercialisées sous forme de billes de 6 à 7 mm de diamètre, liées entre elles par un fil d'acier inoxydable, formant des chaînettes de 30 ou 60 billes (Septopal®) [115-116].

Les ciments aux antibiotiques sont commercialisés sous deux formes :

- les ciments aux antibiotiques utilisés lors de la mise en place des arthroplasties
- les spacers aux antibiotiques utilisés pour le traitement des infections après arthroplasties.

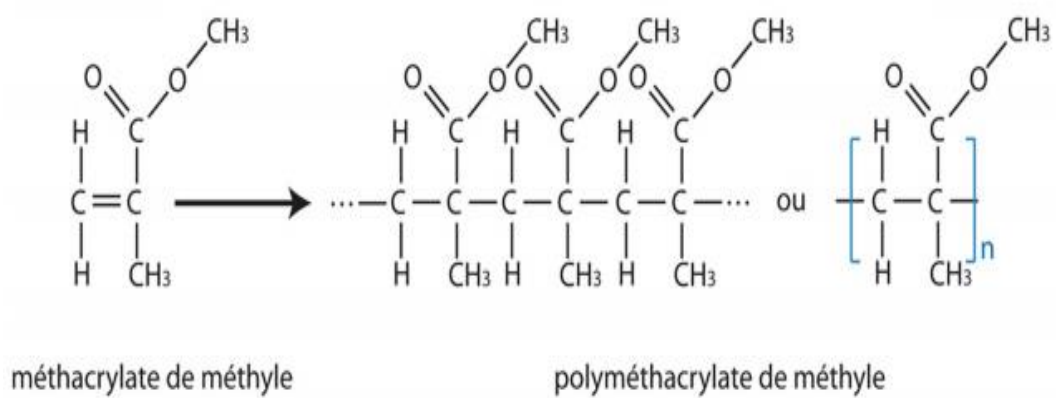


Figure III.8 : structure du PMMA et de son monomère le méthylméthacrylate [117].



Figure III.9: Billes de gentamicine-PMMA (Septopal) incérées au niveau du genou [118].

III.5.2. Synthèse des ciments aux antibiotiques

Nous prendrons comme exemple ici le simplex® hv avec Gentamicine

III.5.1.1 Composition

Tableau III.1 : composition de simplex® hv avec Gentamicine [119]

La poudre de ciment contient :

	40,8 g
Poly (acrylate de méthyle/ méthacrylate de méthyle)	33,7 g
Dioxyde de zirconium	6 g
Peroxyde de benzoyle	0,3 g
Gentamicine exprimée en base (ajoutée sous forme de sulfate de gentamicine)	0,5 g (0,8 g)

Le liquide contient :

	20 ml
Méthacrylate de méthyle (stabilisé avec 60 ppm d'hydroquinone)	18,4 g
N,N-diméthyl-p-toluidine	0,4 g

III.5.1 2. Matériels et méthodes

Zone de travail stérile, bols en porcelaine stérile, bols en inox stériles pouvant être utilisés pour les monomères, cuillères ou spatules stériles pouvant être en porcelaine ou en acier fin, ou système de mélange stérile pour ciments osseux. Pour les techniques de cimentations modernes, il est recommandé d'utiliser un système de mélange sous vides [119].

Pour diminuer la porosité, le ciment doit être mélangé dans un système de mélange sous vide pour une manipulation entre 17°C et 25°C toutefois une réfrigération au préalable est recommandée. Le temps de mélange de doit pas dépasser 30 secondes [119].

III.5.1.3 Résultats et discussions

En 2003, Mohanty obtenait 87% de guérison dans la prise en charge d'ostéomyélites chroniques avec des billes laissées en place 3 semaines [120]. Pour Walenkamp, 92% des patients étaient guéris à la suite d'un traitement d'une ostéomyélite par débridement + billes à la gentamicine [121].

Dans un contexte de lutte contre une infection établie, les études in vitro et in vivo mettent en évidence une libération de l'antibiotique par le PMMA sous une forme bimodale [122].

Les études d'éluion in vitro de gentamicine à partir du PMMA ont montré un relargage limité de la quantité d'antibiotique mise initialement dans le PMMA. Ainsi seulement 5% ont été élués au bout de 8 semaines d'observation du ciment Palacos® à la gentamicine et 67% (de ces 5%) sont relargués dès les 24 premières heures [123].

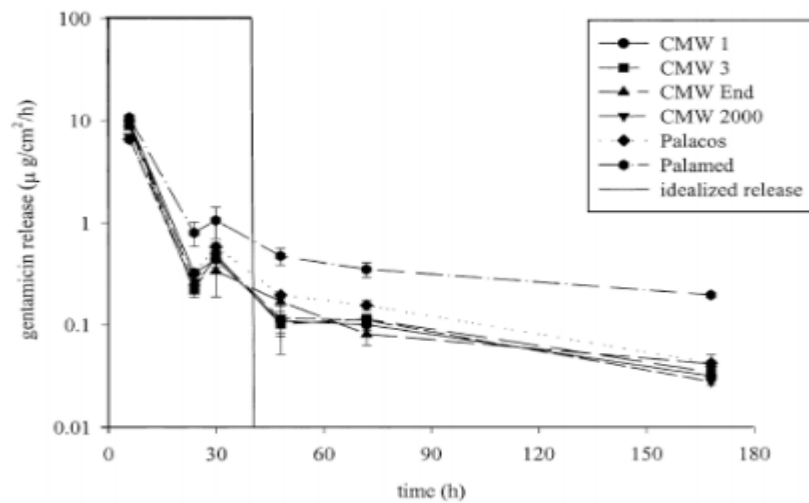


Figure III.10 : taux de libération de différents ciments osseux chargés d'antibiotiques en fonction du temps [124].

La libération de l'antibiotique ne s'observe que sur une période de 5 à 7 jours. Cependant, malgré cet effet trapping et une période de relargage très courte, nous pouvons observer une libération d'antibiotique bien supérieure à la CMI des germes visés grâce au PMMA permettant d'obtenir un effet thérapeutique [125].

Cependant, cette faible libération d'antibiotique associée à la formation d'un biofilm au contact du polymère peut aboutir à l'émergence de bactéries résistantes [126-127].

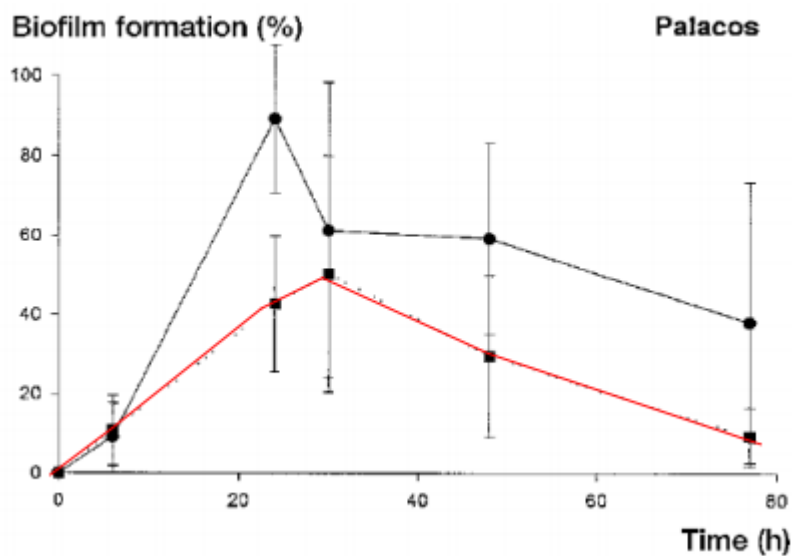


Figure III.11 : Incubation de *S. aureus* avec disque de ciment sans et avec gentamicine (en rouge) [128].

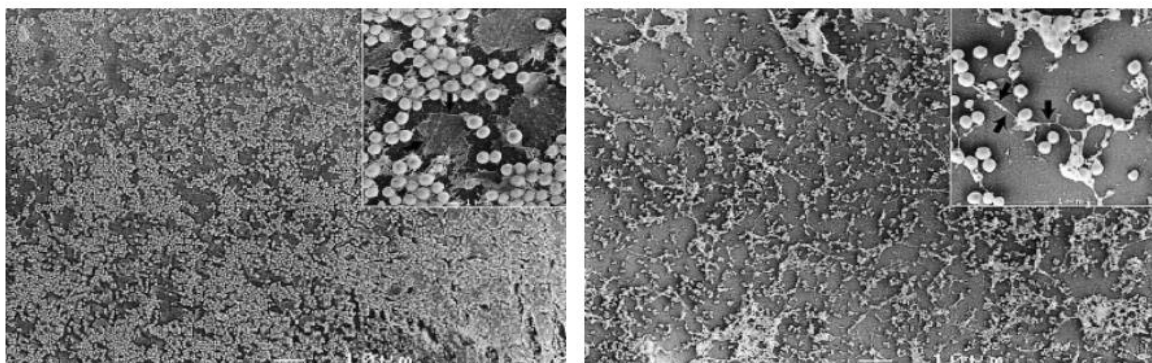


Figure III.12 : Incubation de *S. aureus* avec disque de ciment sans et avec gentamicine (à droite) [128].

III.5.2 Les polymères à base d'acides lactiques ou acide polyglycolique

Le polyglycolate (ou PGA) et le polylactate (ou PLA) sont des polyesters linéaires biodégradables. Le PGA résulte de la polymérisation du monomère glycolide tandis que le

PLA résulte de la polymérisation du monomère lactide (**Figure III.13**) [129]. Les copolymères de ces produits portent le nom de poly (lactate-co-glycolate) ou PLG ou poly (glycolate-co-lactate) ou PGL.

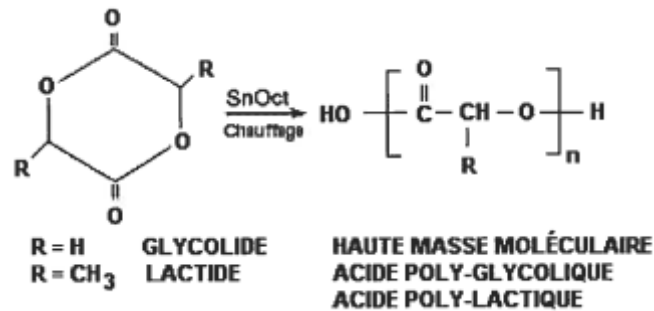


Figure III.13 : Polymérisation de l'acide poly-glycolique, de l'acide poly-lactique et de leurs copolymères.

Les polymères à base d'acide lactique ou d'acide polyglycolique et leur association en copolymères, sont les plus utilisés comme vecteurs d'antibiotiques dans le cadre d'un traitement expérimental d'une infection ostéo-articulaire [111, 112, 130,131].

Ces polymères ont pour avantage de pouvoir maîtriser le relargage de l'antibiotique en fonction de leur poids moléculaire [132-134].

Pour traiter une ostéite expérimentale, ces polymères chargés aux antibiotiques ont permis de baisser la charge bactérienne sans éradiquer l'infection [135-136].

Ce vecteur d'antibiotique permet de baisser la charge bactérienne de 1,5 Log [111].

Cependant, on remarque des baisses de charge bactérienne mais sans jamais aboutir à la guérison de l'infection [137-138].

Ces polymères ont pour avantage d'être complètement biodégradables et biocompatibles [137], par contre ils ne sont ni bioactifs vis à vis du tissu osseux ni ostéoconducteurs [139].

III.5.2.1 Caractéristiques de relargage des polymères d'acides lactiques

Dans le but d'apercevoir un effet thérapeutiques, certains paramètres doivent être présents dont la présence d'un effet «burst» initial majeur, une bonne vitesse de libération ainsi qu'une bonne capacité de relargage [140].

Le PLGA (Poly acide lactique-co-glycolique) est le polymère biodégradable le plus souvent utilisé dans la littérature médicale actuelle. Sa dégradation par hydrolyse conduit à la formation de deux métabolites (acide lactique et acide glycolique). Ces métabolites sont reconnus par l'organisme et sont dégradés par l'intermédiaire du cycle de Krebs. Ces polymères sont donc pourvoyeurs d'une toxicité systémique quasi nulle [140].

Le PLA (poly acide lactique) est, quant à lui, moins utilisé dans la littérature médicale en raison d'une vitesse de dégradation plus lente que le PLGA [140].

Les systèmes à base de PLA50P présentent plusieurs caractéristiques intéressantes dont une vitesse de libération contrôlée [140].

III.5.2.2 Méthode et matériel d'élaboration du polymère PLA50P à la Gentamicine (MedinGenta)

Le cahier des charges établi pour l'élaboration de ce polymère était le suivant : « Le traitement local et per-opératoire visant à libérer un antibiotique a été défini comme nécessitant un système matriciel offrant une libération de gentamicine à une dose de 1 à 2 mg/jour/g de mélange sur une période de plus de 10 jours. Ce système matriciel devait avoir des caractéristiques physiques appropriées et un taux de relargage suffisant pour permettre un traitement le plus sécuritaire possible tout en permettant une mise en place simple. De plus, le polymère devait être bio-résorbable, c'est-à-dire qu'il devait pouvoir être dégradé jusqu'à obtenir des fragments pouvant être éliminés naturellement par l'organisme » [141].

Afin d'incorporer la gentamicine à ce polymère, les étapes suivantes ont été réalisées : [142]

1. production du PLA50 P Poly (D,L-acide lactique) de haut poids moléculaire :

Pour ce faire, 100 g de DL-lactique ont été introduits dans un ballon à fond rond en présence de 0,05 g de poudre de zinc afin d'initier la polymérisation. Le mélange a ensuite été fondu à 140°C avant le dégazage. Le flacon était ensuite scellé sous vide puis chauffé dans un bain

d'huile à 140°C pendant 3 semaines. La polymérisation était ensuite arrêtée par refroidissement et la masse de polymère était dissoute dans de l'acétone et reprecipitée par addition de méthanol.

Le polymère récupéré était ensuite séché sous vide à 40°C et maintenu dans un dessiccateur jusqu'à utilisation.

2. Association de la gentamicine au polymère obtenu :

La Gentamicine utilisée était sous forme de sulfate de gentamicine (GS). Afin d'obtenir le mélange gentamicine-PLA, une technique de compression des poudres des deux composants a été mise en œuvre.

3. Une fois le polymère élaboré, le travail suivant consiste en la formation de particules par broyage puis tamassage des particules.

III.5.2.3 Évaluation du relargage de MedinGenta, matériel et méthode

Afin de préciser les caractéristiques de notre polymère, l'étude s'est basée sur :

- La cinétique de relargage de la gentamicine par PLA50GS in vitro. Pour ce faire, 1,6 mg de gentamicine (soit 8 mg de PLA50GS) sont incubés à 37°C sous agitation (150 rpm) dans 5 ml de PBS ou 5 ml de sérum de veau fœtal (SVF). Ensuite, dosé la gentamicine relarguée à 1 heure puis à J1, J3, J6, J9, J12.

- Le dosage sanguin de gentamicine libérée par PLA50GS placé dans la patte d'un rat (20 mg). Ce dosage a été comparé au dosage sanguin de gentamicine circulante après injection de gentamicine intrapéritonéale (4 mg). Les dosages ont été faits à 30 min, 1 h, 3 h, 6 h, 24 h et 48 h

- Le dosage sanguin de gentamicine (20 mg) libérée par PLA50GS placé dans la patte d'un rat. Ce dosage a été comparé au dosage sanguin de gentamicine circulante après injection de gentamicine intramusculaire (4 mg) chez le rat. Les dosages ont été faits à 30 min, 1 h, 3 h, 6 h, 24 h et 48h [140].

III.5.2.4 Résultats et discussions

III.5.2.4.1 Caractéristiques du polymère à la gentamicine

III.5.2.4.1.1 Taille des particules

Le PLA50P est un poly (α -hydroxy acide) obtenu par polymérisation du DL-lactique. Ses chaînes macromoléculaires renferment en moyenne 50% d'unités L-lactique et 50% D-lactique. Il s'agit d'un polymère de masse moléculaire de 100 000 g/mol, amorphe, biodégradable, biocompatible possédant une bonne tolérance initiale et à long terme dans le corps humain.

Les particules sont de petites tailles (0,125 à 0,25mm) ce qui leur confère un effet «Burst» initial important, selon Mauduit [142] 25% de la gentamicine sont relargués dans les 6 premières heures pour les particules de grosses tailles (0,5 à 1mm) contre 60% pour les particules de petites tailles.

Cette différence est liée à la libération immédiate du principe actif présent à la surface des particules. La libération est ensuite « constante et linéaire ». Après 60 jours, il reste encore 20 à 25% de principe actif dans la matrice macromoléculaire.

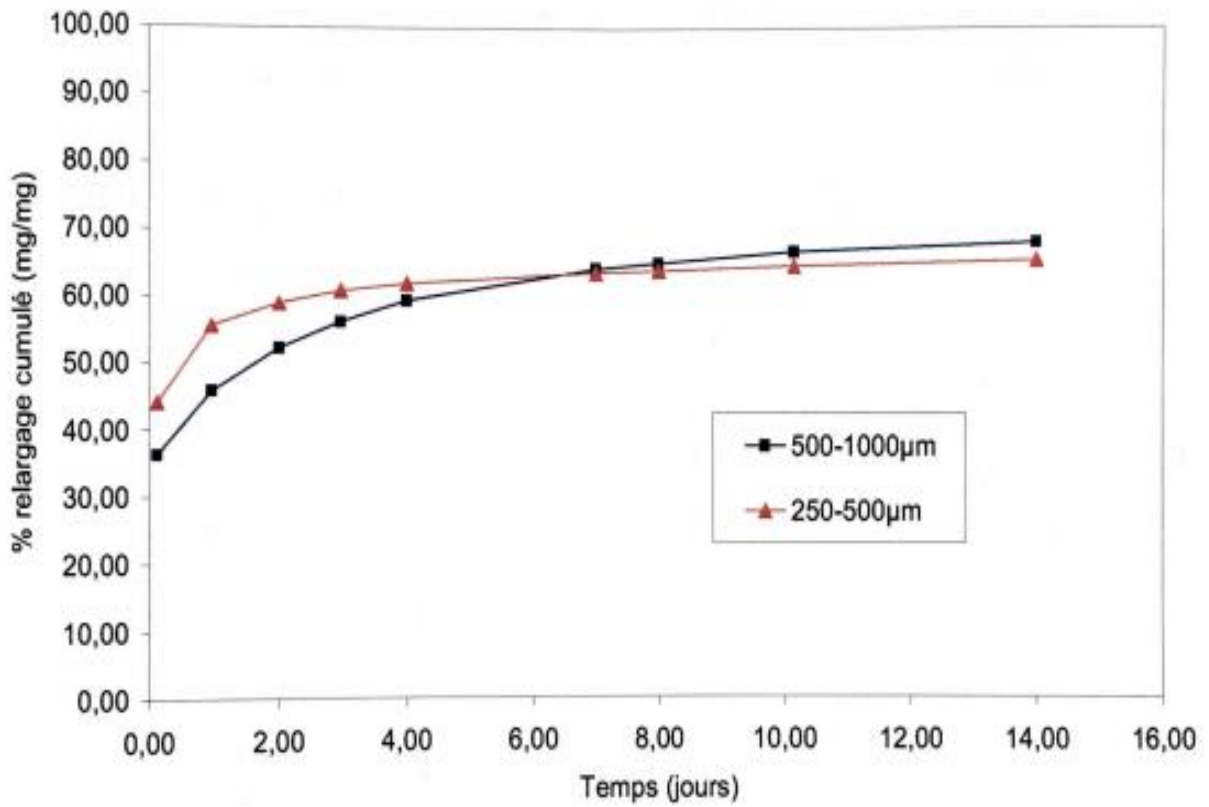


Figure III.14 : Influence de la taille des particules sur le taux de relargage (charge : 15%)
[142].

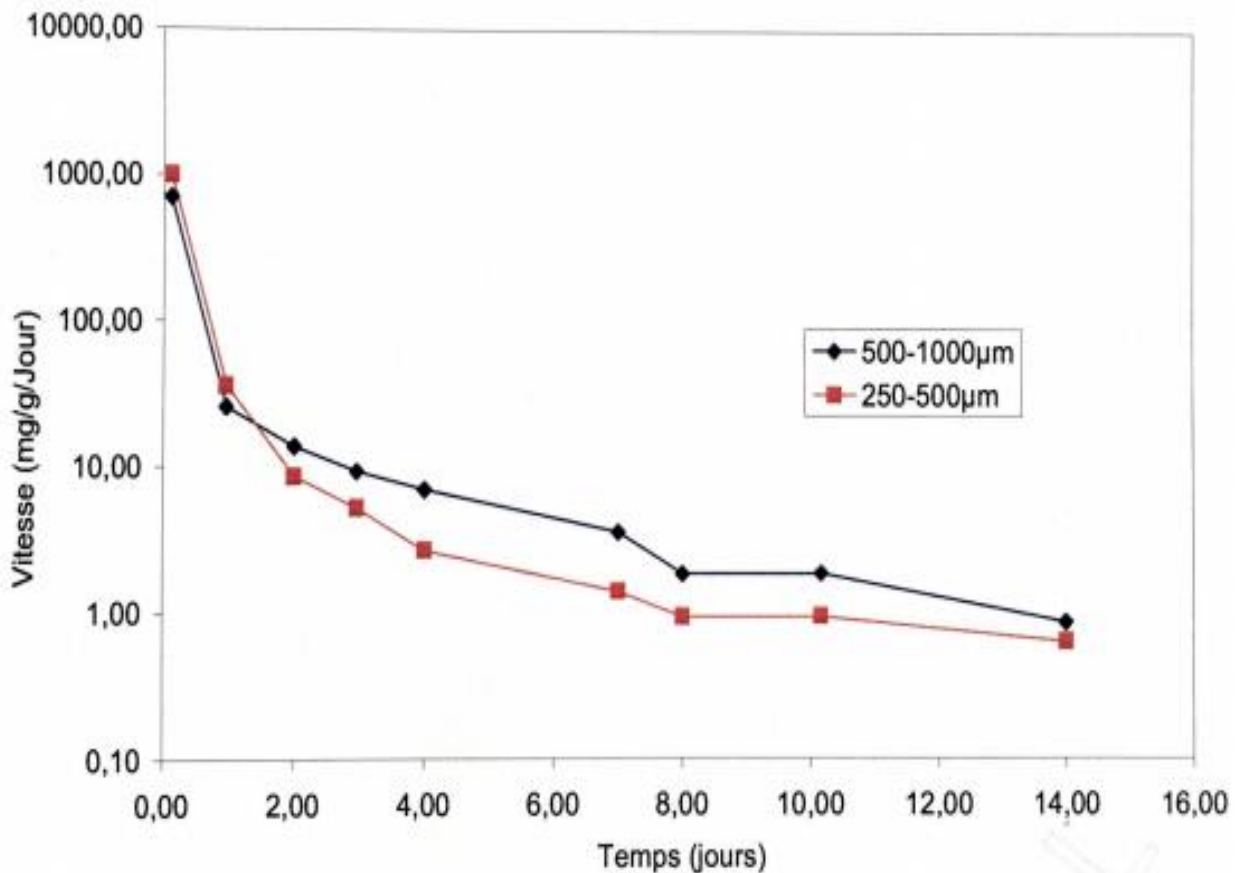


Figure III.15 : Influence de la taille des particules sur la vitesse de relargage [142].

III.5.2.4.1.2 Teneur en antibiotique du polymère

Pour obtenir une libération prolongée de l'antibiotique, le taux de charge doit être assez élevé pour permettre une diffusion contrôlée et continue. Cependant un taux trop important pourra s'accompagner d'un « burst » initial majeur pouvant être toxique.

Ainsi, pour un polymère contenant 30% de principe actif, 75% de la gentamycine étaient libérés pendant les 6 premières heures contre 28% pour un polymère ne contenant que 10% du principe actif. Ainsi plus la teneur initiale en principe actif était importante plus l'effet « burst » était majeur. Après 60 jours, il ne restait que 10% de drogue dans les particules chargées à 30% contre 30% pour celles chargées à 10%. Un juste équilibre semble avoir été trouvé avec le PLA50PGS20% [142].

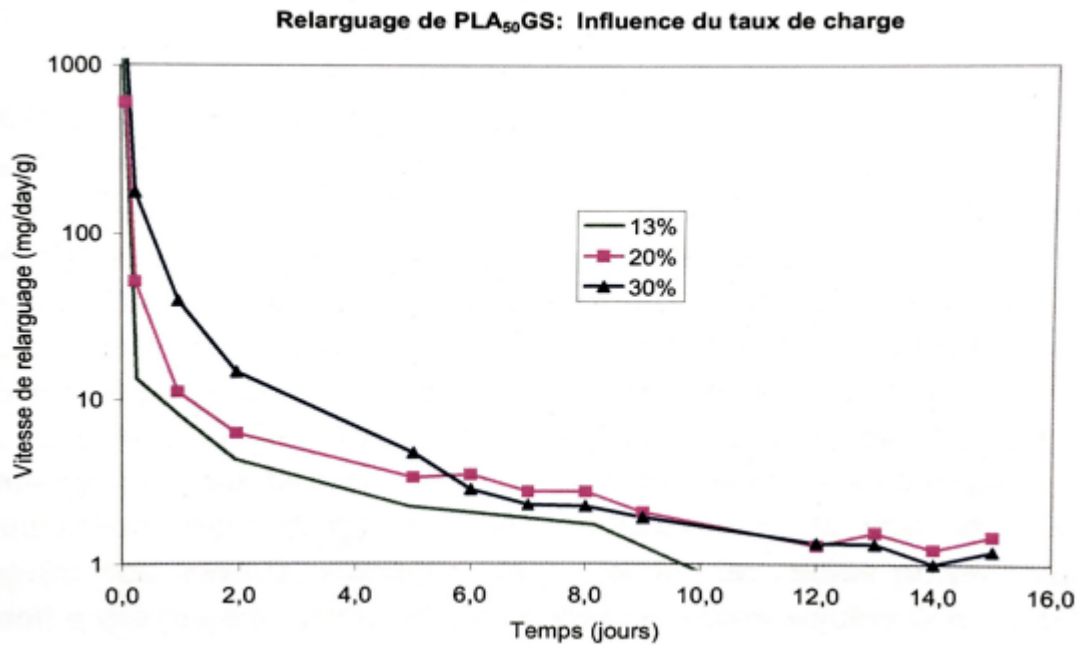


Figure III.16 : Influence du taux de charge dans la cinétique de relargage du polymère [142].

III.5.2.4.2 Évaluation du relargage de PLA50GS

La cinétique in vitro de la gentamicine relarguée par le PLA50GS est schématisée sur la Figure III.17 montrant ainsi un pic maximum de gentamicine libérée obtenu à 12 jours et une stabilisation ensuite jusqu'à 63 jours de la quantité relarguée. La quantité cumulée de gentamicine relarguée à 3 semaines in vitro est de 54 % de la quantité contenue initialement dans PLA50GS [140].

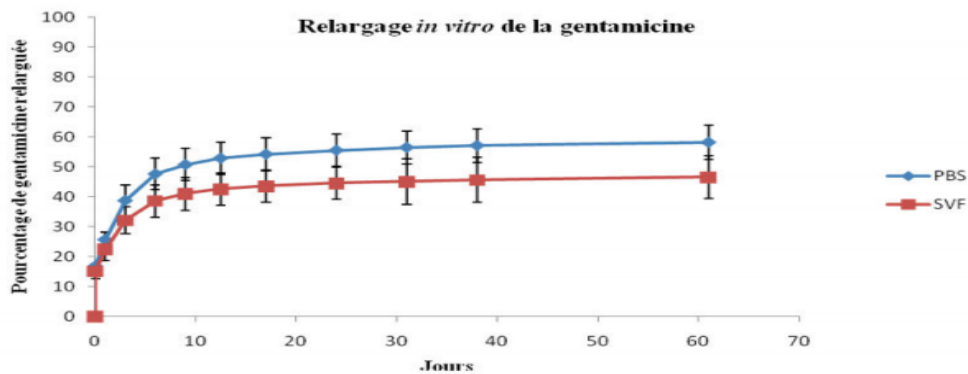


Figure III.17 : relargage in vitro de la gentamicine en pourcentage et en fonction du temps.

La cinétique de la gentamicine relarguée par PLA50GS a été comparée à celle de la gentamicine injectée en intrapéritonéal (IP) (Figure 13). La gentamicine IP a une cinétique en une phase.

(cf. courbe de gauche) avec une demi-vie de 26 min et un volume de distribution de 120 mL.

La gentamicine issue de PLA50GS est relarguée en deux temps (cf. courbe de droite) avec une demi-vie de 32 min le volume de distribution est de 980 mL [140].

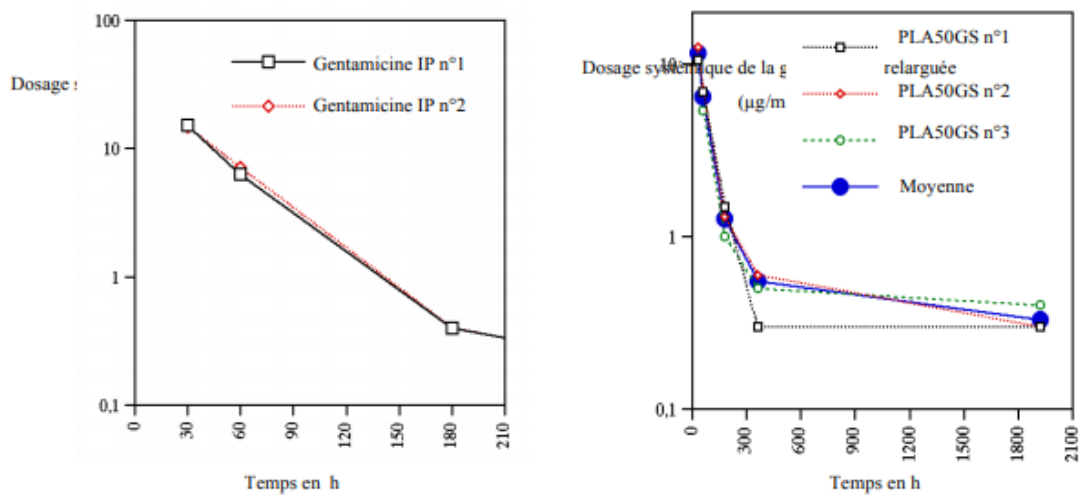


Figure III.18 : Dosage systémique de la Gentamicine (intrapéritonéale vs MedinGenta).

Lorsque l'on compare le PLA50GS avec une injection de Gentamicine intramusculaire, on constate l'apparition d'un pic sérique plus important obtenu avec la gentamicine intramusculaire (IM), avec une concentration presque doublée par rapport à la gentamicine relarguée par le biopolymère étudié [140].

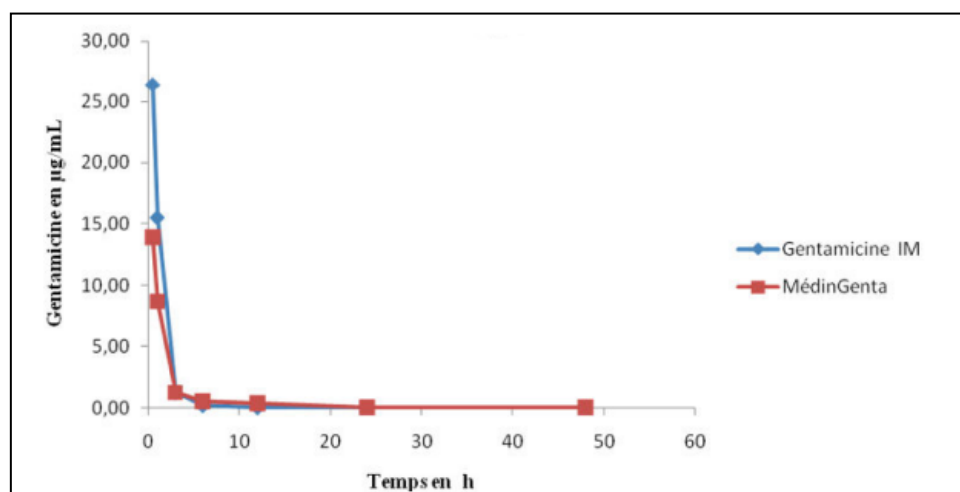


Figure III.19 : Comparaison des cinétiques de la gentamicine relarguée par PLA50GS et de la Gentamicine directement injectée en intramusculaire [140].

Sachant qu'une libération locale d'antibiotique doit se faire sur une durée courte. Après cette période, la libération d'antibiotique doit cesser complètement afin d'éviter des concentrations de Gentamicine sub-inhibitrices pouvant faire émerger des bactéries résistantes aussi, l'intérêt d'un « burst » initial modéré afin d'éradiquer les bactéries contaminantes du site opératoire ; cette association polymère-antibiotique semble être supérieure aux traitements de conception comparables et répond donc aux exigences [143].

III.5.3. Comparaison entre les deux travaux

Les polymères à l'acide lactique permettent une libération prolongée de l'antibiotique. Les capacités de relargage de l'antibiotique par ces polymères semblent supérieures à tous les autres systèmes biodégradables [144]. Ils sont de plus en plus utilisés car ils permettent, en fonction de leurs caractéristiques biochimiques tel que :

- Stabilité de la Gentamicine au sein du polymère
- Polymère sous forme de poudre stable
- Relargage prolongé de la Gentamicine pendant plusieurs semaines
- Effet « burst » présent mais limité.

- Très bonne biotolérance.
- Efficacité supérieure aux traitements antimicrobiens classiques.

Même si ces résultats ne sont pas concluant sur la supériorité des polymères naturels comparés au PMMA dans le cadre du traitement des infections osseuses, il est à noter que le PMMA possède plusieurs désavantages dont : [145]

- Tous les antibiotiques ne peuvent être utilisés avec le PMMA
- La nécessité de retirer par une chirurgie secondaire le PMMA
- Le risque de colonisation du PMMA par le biofilm pouvant provoquer une récurrence de l'infection
- La libération de l'antibiotique se fait avec un effet « burst » initial très important suivi d'une libération de l'antibiotique qui s'épuise très progressivement avec le temps favorisant la survenue de bactéries résistantes au contact de ces billes.



CONCLUSION

Les polymères ont des propriétés intéressantes notamment la biodégradabilité, biocompatibilité, perméabilité sélective. Ces propriétés trouvent des applications ciblées dans divers domaines, notamment dans le domaine pharmaceutique.

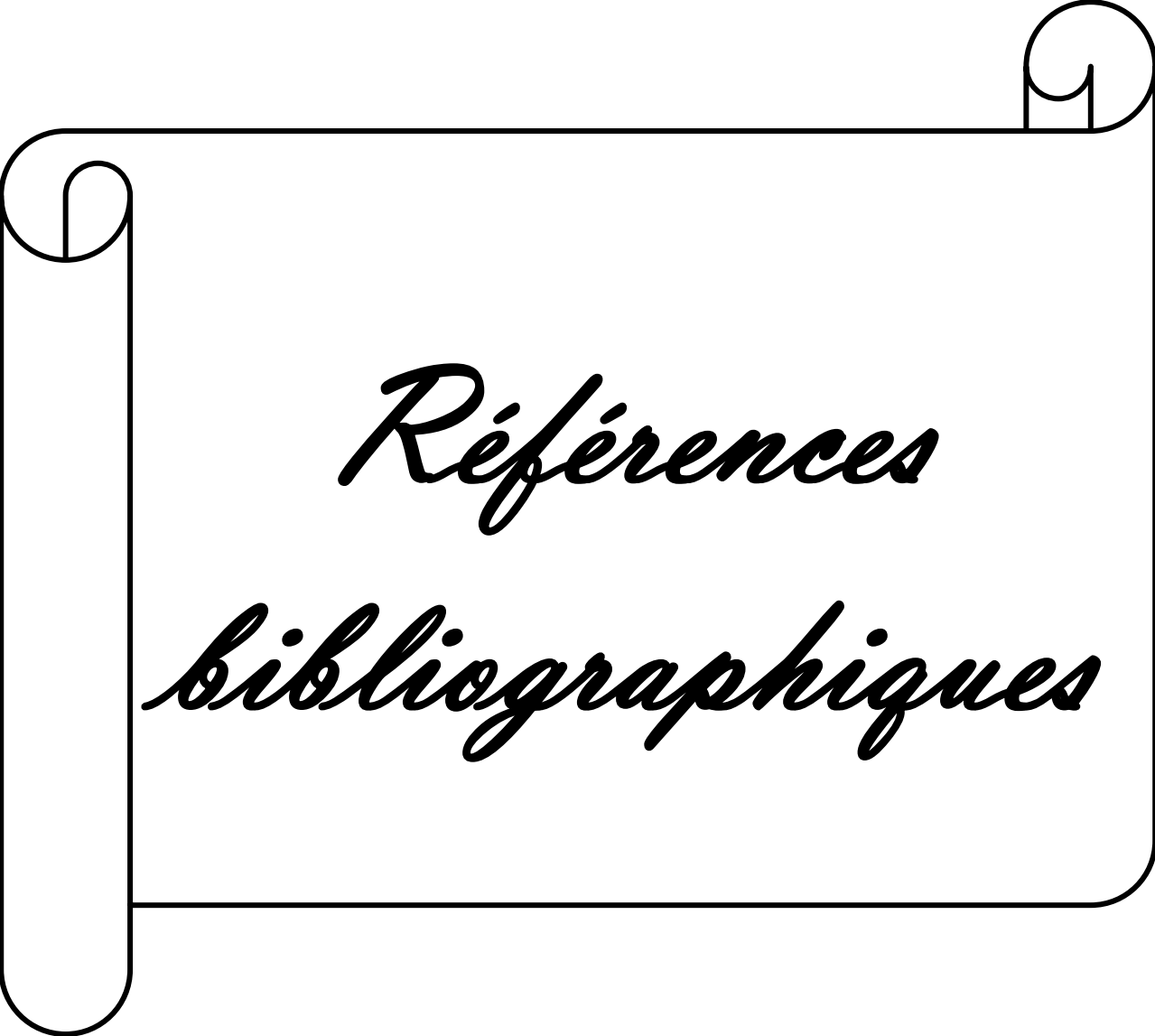
L'utilisation de biopolymères naturels permet de créer et d'établir des systèmes à libération prolongée des principes actifs afin de diminuer les effets indésirables et permet de diminuer le nombre de doses quotidiennes des médicaments.

Dans un premier temps, la majorité des polymères utilisés pour la vectorisation de principes actifs sont de nature hydrophobe et non biodégradable comme le poly (diméthylsiloxane), polystyrène, polyuréthane...etc. Mais l'application de tels polymères comme vecteurs de principes actifs est limité par la nécessité d'une deuxième intervention chirurgicale pour les extraire du corps. Pour y remédier, des polymères biodégradables naturels et synthétiques sont devenus des candidats très attractifs pour la vectorisation de médicaments [146].

Durant des décennies le succès de l'antibiothérapie par Gentamicine contre les infections osseuses a freiné le processus de développement d'autres alternatives aux traditionnel PMMA comme support pour l'antibiotique ; cependant l'avancée accrue dans le domaine de la chimie des biopolymères et la nécessité de remédier aux désagréments dus à la greffe de billes en ciment notamment le recours à une deuxième chirurgie ont engendré des recherches afin de les atténuer.

L'association Gentamicine- PLA n'a pas seulement paré aux inconvénients causés par le traitement traditionnel mais a en plus prouvé qu'il présentait plusieurs avantages non négligeables dont : une bonne biodisponibilité, biocompatibilité, une libération prolongée, un relargage maximal du principe actif...

Différents systèmes de porteurs de médicaments ont été développés à partir de biopolymères pour améliorer l'efficacité du système d'administration des médicaments, ainsi plusieurs résultats, on arrive à conclure que l'incorporation des excipients de polymère dans une formulation à libération prolongée fournissent plus des résultats intéressants et approuve l'efficacité de l'utilisation des polymères porteurs d'un ou plusieurs principes actifs.



*Références
bibliographiques*

1. Adhikari, B. Majumdar, S. Polymers in sensor applications. Progress in Polymer Science, (2004) 29, 699– 766.
2. WEISS,P. La chimie des polymères. Université Médicale Virtuelle Francophone. (2009).
3. Vroman,I.,Tighzert.L., Polymères biodégradables. ESIEC. (2009) 307-344.
4. Boudet,A., Les polymères (Leurs structures et leurs propriétés). Voyage au cœur de la matière plastique, CNRS Éditions, (2003).
5. Nkongo,J. Les polymères dans l'industrie. Université de Douala – Cameroun. (2005).
6. Bastioli,C., Handbook of biodegradable polymers. Shawbury, Shrewsbury, Shropshire, U.K.: Rapra Technology (2005).
7. Jarroux, N. Les biopolymères : différentes familles, propriétés et applications. Techniques de l'ingénieur, (2012) Traité AM 3580.
8. Jarroux, N., « les biopolymères : différentes familles propriétés et applications », université d'Evry Val d'Essonne,(2008).
9. Catro, G.; Panilaitis, B.; Kaplan, D. Emulsan tailorable biopolymer for controlled release. Bioresour. Technol. (2008), 99, 4566–4571.
10. Middleton, JC; Tipton, AJ Polymères synthétiques biodégradables en tant que dispositifs médicaux. Med. Biomater plastiques. (2009).
11. Malafaya; Silva; Reis, RL Polymères d'origine naturelle comme supports et échafaudages pour les biomolécules et l'administration de cellules dans les applications d'ingénierie tissulaire. (2007),59, 207-233.
12. Yamaoka, T; Tabata Y .; Ikada, Y. Distribution corporelle de gélatine administrée par voie intraveineuse avec différents poids moléculaires. (1994), 31 , 1–8.
13. Muzzarelli, RAA Chitin et ses dérivés: Nouvelles tendances de la recherche appliquée. Carbohyd. Polym. (1983), 3 , 53–75.
14. Augst, AD; Kong, HJ; Mooney, DJ Alginate hydrogels comme biomatériaux. Macromol. Biosci. (2006),6, 623–633.

15. Tiainen, J ; Veiranto, M. Vis bioabsorbables en poly (lactide-polyglycolide) contenant de la ciprofloxacine bioabsorbable: propriétés de résistance à l'arrachement dans les os pariétaux de cadavres humains. *J. Craniofac. Surg.* (2002), 13, 427–433.
16. Pitt, CG Poly (ϵ -caprolactone) et ses copolymères. *Drugs Pharm. Sci.* (1990), 45, 71-120.
17. Ibim, SE; Urich, KE et al. Rapport préliminaire in vivo sur l'ostéocompatibilité des poly (anhydride-co-imides) évaluée dans un modèle tibial. *J. Biomed. Mater. Res.* (1998),43, 374–379.
18. Sun B., Zhang M., Shen J. et al. Applications of cellulose-based Materials in sustained drug delivery systems. *Current medicinal chemistry.* (2017).
19. Shokri J. & Adibkia K. Application of cellulose and cellulose derivatives in pharmaceutical industries. *Cellulosemedical. Pharmaceutical and Electronic Applications,* Intech. (2013).
20. Chaumeil J.C., & Piton Y. Entericresistent coatings with cellulose acetophtalate. 2. Relationship between film thickness and coating resistance in vivo. In *Annales pharmaceutiques française.* (1973); 31(11): pp. 691.
21. Hartesi B., SriwidodoA.M. & Chaerunisaa A.Y. Starch as Pharmaceutical Excipient. *Int J Pharm. SciRev Res.* (2016); 41(2): pp. 59-64.
22. Tiwari G. Tiwari R. & Awani K.R. Cyclodextrins in delivery systems: Applications. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences.* (2010).
23. Goujon I. Les Alginates: excipients d'origine marine utilisés dans l'industrie pharmaceutique Application à la synthèse d'un gel chimique, (2004).
24. Tønnesen H.H. Karlsen Alginate in drug delivery systems. *Drug development and industrial Pharmacy.* (2002); 28(6): pp. 621-630.
25. Desbrières.,J , Chitine et chitosane. *l'actualité chimique* - novembre-décembre (2002)
26. Kompani Plazma. Alcool polyvinylique, WSP marque Chine 17-99. *all.biz.* (2019).
27. China Hali Trade Co., Ltd. Alcool polyvinylique. *Solostocks* (2018).
28. Keskin, S.; Elliot, J. R. Binary interactions of poly(ethylene- co-vinylalcohol) with poly(4-vinylpyridine) and poly(n-butyl- methacrylate). *Ind. Eng. Chem. Res.* (2003), 42, 6331.

29. Tomita, K.; Kojoh, K.; Suzuki, A. Isolation of thermophile degrading poly(butylenes succinate-co-butylene adipate). *J. Ferment. Bioeng.* (1997), 84, 400–402.
30. Mejia, A. I.; Lopez, B. L.; Muler, A. Biodegradation of poly(vinylalcohol) with enzymatic extracts of phanerochaete chysosporium. *Macromol. Chem. Phys. Symposia* (1999), 148, 131–147.
31. Young, T. H.; Chuang, W. Y.; Wei, C. W.; Tang, C. Y. Investigation of the drug distribution and release characteristics from particulate membranes. *J. Membr. Sci.*(2001), 191,199–205.
32. Wagner, J. R. *Multilayer Flexible Packaging*; Elsevier Science: Oxford, United Kingdom and Cambridge, MA, USA, (2016).
33. Finch, C. A. *Polyvinyl Alcohol Developments*; John Wiley & Sons Ltd.: Hoboken, NJ, USA, (1992).
34. ICIS Chemical Business. Eval to Build EVOH Plant to Meet Global Demand eval-to-build-evoh-plant-to-meet-global-demand/ (last accessed 13 March 2017)
35. Kuraray Co. Ltd. Kuraray – EVALTM (last accessed 28 February 2017)
36. Iwanami, T.; Hirai, Y. Ethylene vinyl alcohol Resins for Gas-Barrier Material. *Tappi J.* (1983), 66, 85–90.
37. Mokwena, K. K.; Tang, J. Ethylene vinyl alcohol: A Review of Barrier Properties for Packaging Shelf Stable Foods. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* (2012), 52, 640–650.
38. Robertson, G. L. *Food Packaging: Principles and Practice*; Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, USA, (2012).
39. Zhang, Z. B.; Britt, I. J.; Tung, M. A. Permeation of Oxygen and Water Vapor Through EVOH Films as Influenced by Relative Humidity. *J. Appl. Polym. Sci.* (2001), 82, 1866–1872.
40. Ezquerro, T. A.; Sics, I.; Nogales, A.; Denchev, Z.; Balta-Calleja, F. J. Simultaneous CrystallineAmorphous Phase Evolution During Crystallization of Polymer Systems. *Europhys. Lett.* (2002), 59, 417–422.
41. Cabedo, L.; Lagaron, J. M.; Cava, D.; Saura, J. J.; Gimenez, E. The Effect of Ethylene Content on the Interaction Between ethylene-vinyl alcohol Copolymers and Water—II:

- Influence of Water Sorption on the Mechanical Properties of EVOH Copolymers. *Polym. Test.*(2006), 25, 860–867.
42. Armstrong, R. B. Crystallization Kinetics of Semi-Crystalline Thermoplastic: Ethylene Vinyl Alcohol; Topcon;(2008).
43. Rwei, S.-P.; Jue, Z.-F.; Chiang, W.-Y.; Chen, J.-H.; Chen, Y.-H. Characterization of melt spinnability of ethylene vinyl alcohol copolymers. *Text. Res. J.* (2015) 86, 1191–1201.
44. Ketels, H. H. T. M. Synthesis, Characterization and Applications of ethylene vinylalcohol Copolymers. Technische Universiteit Eindhoven Eindhoven, (1989).
45. Lagaron, J. M.; Catala, R.; Gavara, R. Structural Characteristics Defining High Barrier Properties in Polymeric Materials. *Mater.Sci. Technol.*(2004), 20,1–7.
46. Michaels, A. S.; Barrie, J. A.; Vieth, W. R. Diffusion of Gases in Polyethylene Terphthalate. *J. Appl. Phys.* (1963), 34, 13–&.
47. Mokwena, K. K.; Tang, J.; Laborie, M. P. Water Absorption and Oxygen Barrier Characteristics of ethylene vinyl alcohol Films. *J. Food Eng.* (2011), 105, 436–443.
48. Peter, Z.; Kenyo, C.; Renner, K.; Krohnke, C.; Pukanszky, B. Decreased Oxygen Permeability of EVOH Through Molecular Interactions. *Express Polym. Lett.* (2014), 8, 756–766.
49. Stevens, M. Permeation Basics. 14th International MOCON Conference: Permeation Measurement Today: Montabour, (2015).
50. Armstrong, R. B. Effects of Polymer Structure on Gas Barrier of ethylene vinyl alcohol (EVOH) and Considerations for Package Development. PLACE;TAPPI, (2002)
51. Chao Xu, Electro-spinning of Poly (ethylene-co-vinyl alcohol) (EVOH) Nanofibres for Medical Applications and its Mechanical Properties, School of Engineering and Design, Brunel University, London September (2012).
52. Mokwena, K., Tang, J. Ethylene Vinyl Alcohol: A Review of Barrier Properties for Packaging Shelf Stable Foods, Washington State University (2012).
53. Gonzalez, M.; Rieumont, J.; Dupeyron, D.; Perdomo, I.; Fernandez, E.; Abdon, L.; Castano, V. M. Nanoencapsulation of acetyl salicylic acid within enteric polymer nanoparticles. *Rev. Adv. Mater. Sci.* (2008), 17, 71–75.

- 54.** Hazneder, S.; Dortunc, B. Preparation and in vitro evaluation of eudragit microspheres containing acetazolamide. *Int. J. Pharm.* (2004), 269, 131–140.
- 55.** Rao, V. M.; Engh, K.; Qiu, Y. Design of pH-independent controlled release matrix tablets for acidic drugs. *Int. J. Pharm.* (2003), 252, 81–86.
- 56.** Alotaibi, N., Aouak, T. Synthesis, Characterization, and Release Dynamic of Acetylsalicylic Acid From Acetylsalicylic Acid/Poly(vinylalcohol-co-ethylene) Membrane, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia (2013).
- 57.** Barbosa, R. Soares, B. Gomes, A. *Macromol. Chem. Phys.* (1994). 195, 3149–3157.
- 58.** Bhowmick, A. Stephens, H. *Handbook of Elastomers*, 2nd ed. Marcel Dekker: New York, (2001).
- 59.** Soares, B. Barbosa, R. Covas, J. *J. Appl. Polym. Sci.* (1997), 65, 2141–2149.
- 60.** Chen, J. Z. Zhao, Q. L. Lv, H. C. Huang, J. Cao, S. K. Ma, Z. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* (2010), 48, 1894–1900.
- 61.** Xue, Y. Zhang, S. S. Cui, K. Huang, J. Zhao, Q. L. Lan, P. Cao, S. K. Ma, Z. *RSC Adv.* (2015), 5, 7090–7097.
- 62.** Chen, J. Z. Zhao, Q. L. Shi, L. P. Huang, J. Li, G. Y. Zhang, S. Y. Ma, Z. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* (2009), 47, 5671–5681.
- 63.** Li, Q. Z. Zhang, G. Y. Chen, J. Z. Zhao, Q. L. Lv, H. C. Huang, J. Wei, L. H. D'Agosto, F. Boisson, C. Ma, Z. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* (2011), 49, 511–517.
- 64.** Wu, H. Jiang, T. Zhu, J. et al. Synthesis of Poly (ethylene-co-Vinyl alcohol)-g-Polystyrene Graft Copolymer and Their Applications for Ordered Porous Film and Compatibilizer. *Journal of polymer science, part a: polymer chemistry* (2016), 54, 516–524.
- 65.** Hassanzadeh, F. Farzan, M. Verzosa, J. et al. Poly (ethylene-co-vinyl alcohol)-based polymeric thermo-responsive nanocarriers for controlled delivery of epirubicin to hepatocellular carcinoma, *Research in Pharmaceutical Sciences journal*, (April 2017) ; 12(2): 107-118

66. Fleming, A. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to Their Use in the Isolation of *B.influenzae*. *Brit. J. Exp. Path.* (1929), 10 (3), 226–236.
67. Boultif, L. Mémoire de magistère, Université de Constantine, (2009).
68. Chain, E.; Florey, H. W.; Gardner, A. D.; Heatley, N. G.; Jennings, M. A.; Orr-Ewing, J.; Sanders, A. G. Penicillin as a Chemotherapeutic Agent. *Lancet* (1940), 226–228.
69. Bentley, R. Different Roads to Discovery; Prontosil (hence Sulfa Drugs) and Penicillin (hence Beta-Lactams). *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* (2009), 36 (6), 775–786.
70. Wainsten, J.P. *Le Larousse Médical* ,(2012).
71. Bruneton, J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Lavoisier, Paris, (1999). p. 1120.
72. Nicolle, C. *Destin des maladies infectieuses*, (1939), 16.
73. Mainardi, J.L. *Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques*, Faculté et Université Paris René Descartes.
74. Mazri, R. *Nouvelle approche des relations structures activités dans des molécules antibiotiques*, UNIVERSITE MOHAMED KHIDER BISKRA , (2015).
75. Boissier, Z. Asselimean, J. Zalta, J. *Les antibiotiques, Structures et exemples de Mode d'action*, Herman, Paris, (1993).
76. Gherib, A. *Chimie Thérapeutique*, Office de Publication Universitaire, Alger, (1983).
77. *Magazine trimestriel de l'institut pasteur*, №5,(2008).
78. M. Neuman, *Vade-Mecum des antibiotiques et agents chimiothérapeutiques Antiinfectieux*, Maloine S. A. Editeur, Paris, (1979).
79. *I guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire ; édition* (2008).
80. Dekyndt, B. *La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches. Médecine humaine et pathologie*. Université du Droit et de la Santé - Lille II, (2015).
81. MARCHNER N. *ENCAPSULATION D'UN PRINCIPE ACTIF DANS DES NANOFIBRES PRODUITES PAR ELECTROFILAGE COAXIAL.* UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1. (2018).

- 82.** Jin, Y.; Gao, X. J. *Am. Chem. Soc.*, 2009, DOI : 10.1021/ja9076765
- 83.** AZOUZ, L. Étude des interactions de mélanges (polymères biodégradables/principe actif) obtenus par différentes méthodes de préparations, Université Abderrahmane MIRA-Bejaïa, (2011)
- 84.** Hu ; M. Y. , Peppercorn, M. A. « MMX mesalamine: a novel high-dose, once-daily 5-aminosalicylate formulation for the treatment of ulcerative colitis », *Expert Opin. Pharmacother.*, vol. 9, no 6, p. 1049-1058, avr. (2008).
- 85.** Marvola, M. Nykänen, P. Rautio, S. Isonen, N. Autere, A.-M. « Enteric polymers as binders and coating materials in multiple-unit site-specific drug delivery systems », *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 7, no 3, p. 259-267, févr. (1999).
- 86.** Sinha, V. R. , Kumria, R. « Coating polymers for colon specific drug delivery: A comparative in vitro evaluation », *Acta Pharm.*, vol. 53, no 1, p. 41-47, (2003).
- 87.** Fallingborg, J. Christensen, L. A. Jacobsen, B. A. , Rasmussen, S. N. « Very low intraluminal colonic pH in patients with active ulcerative colitis », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 38, no 11, p. 1989-1993, nov. (1993).
- 88.** Karrouf, Y. , Neut, C. , Wils, D. , Siepmann, F. , Deremaux, L. , Flament, M.-P. , Dubreuil, L. , Desreumaux, P. , Siepmann, J. « Novel polymeric film coatings for colon targeting: Drug release from coated pellets », *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 37, no 3-4, p. 427-433, juin (2009).
- 89.** Ranade, V. V. , Hollinger, M. A. *Drug delivery systems*. 2nd edition, by CRC Press LLC (2004).
- 90.** Brannon-Preppas. L. *Biomaterials: Polymers in controlled drug delivery*. Medical Plastics and Biomaterials Magazine (1997).
- 91.** Bajpai, A. K. , Shukla, S. K. , Bhanu, S. , Kankane, S., *Responsive polymers in controlled drug delivery*. *Progress in Polymer Science* 33 (2008) 1088-1118.
- 92.** Kreeger, T. J. , *Overview of delivery systems for the administration of contraceptives to wildlife*. University of Nebraska-Lincoln (1993).
- 93.** Yao F. , Weiyuan J.K. , *Drug Release Kinetics and Transport Mechanisms of Nondegradable and Degradable Polymeric Delivery Systems* *Expert Opin Drug Deliv.* (2010) ; 7(4): 429–444.
- 94.** Shah PN, Manthe RL, Lopina ST, Yun YH. *Electrospinning of L-tyrosine polyurethanes for potential biomedical applications*. *Polymer* (2009) ;50:2281–2289.
- 95.** Grzybowski J, Janiak MK, Oidak E, et al. *New cytokine dressings. II. Stimulation of oxidative burst in leucocytes in vitro and reduction of viable bacteria within an infected*

- wound. *Int J Pharm* (1999) ;184:179–187. [PubMed: 10387947]
- 96.** Donelli G, Francolini I, Ruggeri V, et al. Pore formers promoted release of an antifungal drug from functionalized polyurethanes to inhibit *Candida* colonization. *J Applied Microbiol* (2006) ;100:615– 622. [PubMed: 16478501]
- 97.** Simmons A, Padsalgikar AD, Ferris LM, Poole-Warren LA. Biostability and biological performance of a PDMS-based polyurethane for controlled drug release. *Biomaterials* (2008) ;29:2987–2995. [PubMed: 18436300].
- 98.** Caracciolo PC, Buffa F, Abraham GA. Effect of the hard segment chemistry and structure on the thermal and mechanical properties of novel biomedical segmented poly(esterurethanes). *J Mater Sci Mater Med* (2009) ;20:145–155. [PubMed: 18704646].
- 99.** Li B, Yoshii T, Hafeman AE, et al. The effects of rhBMP-2 released from biodegradable polyurethane/ microsphere composite scaffolds on new bone formation in rat femora. *Biomaterials* (2009) ;30 6789-79.
- 100.** Li Z, Yang X, Wu L, et al. Synthesis, characterization and biocompatibility of biodegradable elastomeric poly(ether-ester urethane)s based on poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) and poly(ethylene glycol) via melting polymerization. *J Biomater Sci Polym Ed* (2009) ;20:1179–1202. [PubMed: 19520007].
- 101.** Biondi M, Ungaro F, Quaglia F, Netti PA. Controlled drug delivery in tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev* (2008) ;60:229–242. [PubMed: 18031864].
- 102.** Lera, D. , Haddad, A.J. Sandor, G.K.B. , Ashmmakhi, N. Les matériels d'ostéosynthèse résorbables Bioabsorbable Osteofixation Devices. *Annales de chirurgie plastique esthétique*.(2005), 50 (6), p 723-732.
- 103.** FRATZL P. Collagen : Structure and Mechanics, an Introduction. In : FRATZL P. (dir.). *Collagen – Structure and Mechanics*. New York : Springer US, (2008).
- 104.** IZQUIERDO E. Caractérisation des effets de la chaleur sur des cuirs de tannage végétal et développement d'une stratégie de restauration par voie enzymatique. Thèse de doctorat : Science de la vie et de la santé, spécialité Biochimie. Université de Cergy-Pontoise : (2016).
- 105.** ABOU NEEL E.A., BOZEC L., KNOWLES J.C., SYED O., MUDERA V., DAY R., HYUN J.K. Collagen — Emerging collagen based therapies hit the patient. *Advanced Drug Delivery Reviews*, (2013), vol 65, p. 429-456.
- 106.** RESORBA Medical GmbH (en ligne).
- 107.** LE JOLIF J.C., HUC A. Le collagène. In : *L'observatoire des Cosmétiques*. (2016).

- 108.** Japon. La bière au collagène qui nous rend plus beaux. In : Ouest France (2015).
- 109.** Papineau LJ. [Excision-graft with deliberately delayed closing in chronic osteomyelitis]. *La Nouvelle presse medicale*. (1973);2(41):2753-5.
- 110.** Alt V, Bitschnau A, Osterling J, Sewing A, Meyer C, Kraus R, et al. The effects of combined gentamicin-hydroxyapatite coating for cementless joint prostheses on the reduction of infection rates in a rabbit infection prophylaxis model. *Biomaterials*. (2006); 27(26):4627-34.
- 111.** Mader JT, Stevens CM, Stevens JH, Ruble R, Lathrop JT, Calhoun JH. Treatment of experimental osteomyelitis with a fibrin sealant antibiotic implant. *Clin Orthop Relat Res*. (2002) (403):58-72.
- 112.** Mendel V, Simanowski HJ, Scholz HC, Heymann H. Therapy with gentamicin-PMMA beads, gentamicin-collagen sponge, and cefazolin for experimental osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in rats. *Arch Orthop Trauma Surg*. (2005) ;125(6):363- 8.
- 113.** Radin S, Ducheyne P, Rothman B, Conti A. The effect of in vitro modeling conditions on the surface reactions of bioactive glass. *J Biomed Mater Res*. (1997); 37(3):363-75.
- 114.** Oner M, Kafadar I, Guney A, Halici M, Deniz K, Turk Y, et al. Effect of intraarticular propolis in an experimental septic arthritis model. *J Pediatr Orthop B*. (2011).
- 115.** Salter RB, Bell RS, Keeley FW. The protective effect of continuous passive motion in living articular cartilage in acute septic arthritis: an experimental investigation in the rabbit. *Clin Orthop Relat Res*. (1981) 159:223-47.
- 116.** Sartoris DJ, Guerra J, Jr., Mattrey RF, Resnick D, Haghghi P, Mitten R, et al. Perfluorooctylbromide as a contrast agent for computed tomographic imaging of septic and aseptic arthritis. *Invest Radiol*. (1986);21(1):49-55.
- 117.** Weiss, P. La chimie des polymères , Université Médicale Virtuelle Francophone. (2009-2010).
- 118.** Geurts,J. Janssen,D. , Kessels, A.G.H. Walenkampf;G. Good results in postoperative and hematogenous deep infections of 89 stable total hip and knee replacements with retention of prosthesis and local antibiotics *Acta Orthopaedica* , October (2013).
- 119.** IFU simplex hv genta CA final.
- 120.** Smith RL, Kajiyama G, Schurman DJ. Staphylococcal septic arthritis: antibiotic and nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in a rabbit model. *J Orthop Res*. (1997);15(6):919-26.

121. Schurman DJ, Mirra J, Ding A, Nagel DA. Experimental E. coli arthritis in the rabbit. A model of infectious and post-infectious inflammatory synovitis. *J Rheumatol.* (1977) ;4(2):118-28.
122. Frimodt-Moller N, Riegels-Nielsen P. Antibiotic penetration into the infected knee. A rabbit experiment. *Acta Orthop Scand.* (1987);58(3):256-9.
123. Ambrose CG, Gogola GR, Clyburn TA, Raymond AK, Peng AS, Mikos AG. Antibiotic microspheres: preliminary testing for potential treatment of osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.* (2003) 415:279-85.
124. Van de Belt, *Biomaterials* (2000).
125. Stallmann HP, Faber C, Bronckers AL, Nieuw Amerongen AV, Wuisman PI. In vitro gentamicin release from commercially available calcium-phosphate bone substitutes influence of carrier type on duration of the release profile. *BMC Musculoskelet Disord.* (2006);7:18.
126. Calhoun JH, Mader JT. Treatment of osteomyelitis with a biodegradable antibiotic implant. *Clin Orthop Relat Res.* (1997). 341:206-14.
127. Overstreet D, McLaren A, Calara F, Vernon B, McLemore R. Local gentamicin delivery from resorbable viscous hydrogels is therapeutically effective. *Clin Orthop Relat Res.* (2015); 473(1):337-47.
128. Van de Belt, *Acta Orthop Scand* (2000).
129. Perrin, D. E. and English, J. P. Polyglycolide and polylactide. *Handbook of biodegradable polymers*, vol. 7, first cd., Domb, A. J., Kost, J. and Wiseman, D. M., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, The Netherlands (1997).
130. Ambrose CG, Clyburn TA, Loudon K, Joseph J, Wright J, Gulati P, et al. Effective treatment of osteomyelitis with biodegradable microspheres in a rabbit model. *Clin Orthop Relat Res.* (2004) (421):293-9
131. Naraharisetti PK, Guan Lee HC, Fu YC, Lee DJ, Wang CH. In vitro and in vivo release of gentamicin from biodegradable discs. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* (2006); 77(2):329-37.
132. Ambrose CG, Gogola GR, Clyburn TA, Raymond AK, Peng AS, Mikos AG. Antibiotic microspheres: preliminary testing for potential treatment of osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.* (2003) (415):279-85.
133. Benoit MA, Mousset B, Delloye C, Bouillet R, Gillard J. Antibiotic-loaded plaster of Paris implants coated with poly lactide-co-glycolide as a controlled release delivery system for the treatment of bone infections. *Int Orthop.* (1997) ;21(6):403-8.

- 134.** Baro M, Sanchez E, Delgado A, Perera A, Evora C. In vitro-in vivo characterization of gentamicin bone implants. *J Control Release.* (2002) ;83(3):353-64.
- 135.** Calhoun JH, Mader JT. Treatment of osteomyelitis with a biodegradable antibiotic implant. *Clin Orthop Relat Res.* (1997)(341):206-14.
- 136.** Korkusuz F, Korkusuz P, Eksioglu F, Gursel I, Hasirci V. In vivo response to biodegradable controlled antibiotic release systems. *J Biomed Mater Res.* (2001) ; 55(2):217-28.
- 137.** Wang F, Ni B, Zhu Z, Liu F, Zhu YZ, Liu J. Intra-discal vancomycin-loaded PLGA microsphere injection for MRSA discitis: an experimental study. *Arch Orthop Trauma Surg.* (2011) ;131(1):111-9.
- 138.** Kanellakopoulou K, Galanakis N, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rifiotis C, Papakostas K, Andreopoulos A, et al. Treatment of experimental osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a biodegradable system of lactic acid polymer releasing pefloxacin. *J Antimicrob Chemother.* (2000);46(2):311-4.
- 139.** Zayane S. Evaluation des granules de phosphate dicalcique di-hydraté-phosphate tricalcique B-gentamicine dans le traitement local de l'ostéite expérimentale à *Staphylococcus aureus*: Tours; (2010)
- 140.** Marcheix,P-S. Evaluation in vitro et in vivo d'un polymère biorésorbable à la Gentamycine dans le traitement expérimental d'infections ostéo-articulaires. *Médecine humaine et pathologie.* Université de Limoges, (2016).
- 141.** Mauduit J, Bukh N, Vert M. Gentamycin/poly (lactic acid) blends aimed at sustained release local antibiotic therapy administered per-operatively. I. The case of gentamycin base and gentamycin sulfate in poly (dl-lactic acid) oligomers. *Journal of controlled release.* (1993) ;23(3):209-20.
- 142.** Mauduit J. Nouveaux systèmes antibiotiques à libération contrôlée à base de gentamycine et de polymères biorésorbables: Rouen; (1991).
- 143.** Stallmann HP, Faber C, Bronckers AL, Amerongen AVN, Wuisman PI. In vitro gentamicin release from commercially available calcium-phosphate bone substitutes influence of carrier type on duration of the release profile. *BMC Musculoskelet Disord.* (2006) ;7(1):1
- 144.** Nandi SK, Mukherjee P, Roy S, Kundu B, De DK, Basu D. Local antibiotic delivery systems for the treatment of osteomyelitis—A review. *Materials Science and Engineering: C.* (2009) ;29(8):2478-85.

Références bibliographiques

- 145.** Inzana JA, Schwarz EM, Kates SL, Awad HA. Biomaterials approaches to treating implant-associated osteomyelitis. *Biomaterials*. (2016) ;81:58-71.
- 146.** T.Allen, P. Cillis. Drug delivery systems : entering the mainstream, *Science*, 303 (2004) 1818-1822.