



Faculté des Sciences de la Matière
كلية علوم المادة
Département de Chimie
قسم الكيمياء

Mémoire

Présenté par :

M^{elle} Meddah Imene

M^{elle} Chekkal Wissame

Sujet :

Pour obtenir le diplôme de

Master

Filière : Chimie

Spécialité: Chimie organique

Synthèse de l'acide sulfanilique et étude de son activité antibactérienne après formulation

Soutenu le : 10/07/2023

Devant le jury:

Mr DEBDAB Mansour	Président	PROF	Univ Tiaret
Mme H.BALEH	Examinatrice	MCB	Univ Tiaret
Mme L.BENNABI	Encadrant	MCA	Univ Tiaret
Mme I.ABDELEMALEK	CO-encadrant	MCA	Univ Tiaret
Mr BEZZERROUK M.A	Représentant de l'incubateur	MCA	Univ Tiaret
Mr AMMARIAEK	Représentant du CATI	MCA	Univ Tiaret
Mme TALBI.K	Docteur en pharmacie		

Remerciements

En premier lieu, nos remerciements Allah tout puissant de nous avoir donné le courage et

Santé pour réaliser cette étude.

Nous exprimons nos profonds remerciements à notre encadreur M^{me} LAMIA BENNABI maitre de conférences A à l'université de Taret, pour l'aide compétente qu'elle nous a apportée, pour sa patience, sa confiance, son encouragement, et son œil critique qui nous a été très précieux pour structuration notre travail de fin d'études nous la remercions vivement.

Nous tenons à remercier également notre Co-promotrice Mme ILHEM ABDELMALEK maitre de conférences A de nous avoir accordé son temps et partagé ses connaissances. On tient à exprimer notre gratitude et nos vifs remerciements pour Professeur DEBDAB Mansour pour avoir voulu présider notre jury ainsi que Mme BALEH Hinane pour avoir donné de son temps afin d'évaluer notre travail .

Nos remerciements sont destinés aussi envers

- *M^r BEZZEROUK. Mohamed Amine*
- *M^r AMMARI .Abdelkader*
- *Mme TALBI Khadidja*

Qui nous fais l'honneur de présider ce jury afin d'évaluer ce projet d'étude qui rentre dans le décret 1275 des Startup

Je voudrais également exprimer mes vifs remerciements à messieurs A.Larbi et Mme SAHNOUN Nadia. L'équipe du laboratoire de chimie. Aussi, on remercie nos collègues, pour leurs supports, encouragements et pour les moments inoubliables de joie ou de tristesse qu'on a vécu ensemble durant toutes ces années d'étude.

Dédicace

Avec l'aide d'Allah, le tout puissant, ce travail est achevé: Je le dédie ce travail à ceux qui me sont chers.

A mes très chers parents

A ma mère Alia qui a œuvré à ma réussite par son amour, ses prières, son soutien, tous les Sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence

Dans ma vie. Et mon père Abed en témoignage de ses sacrifices pour mon éducation et pour mes études. Je lui dois beaucoup et je lui suis plus que reconnaissante.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé et longue vie.

A mes Chères frères et sœurs

Mohammed Abed Illah, Ibrahim, Abed el Rahman, Nebia, Widad, Bouchra, Wafaâ Je vous souhaite beaucoup de succès et un meilleur avenir.

A mes chères familles

A mes amis proches

Siham, Imene, Saliha, hafida

Je vous souhaite beaucoup de succès et un meilleur avenir.

A mon binôme chekkal

IMENE



Dédicace

Qui ont eu une grande influence dans de nombreux obstacles et difficultés, en Quant à la personne à la biographie parfumée et à la pensée éclairée, il était le premier crédit pour mes études supérieures (mon père bien-aimé), que Dieu prolonge sa vie.

Qui m'a mis sur le chemin de la vie, et s'est occupé de moi jusqu'à ce que je devienne adulte (ma chère maman), que Dieu prolonge sa vie.

À mes frères qui ont eu une grande influence dans de nombreux obstacles et difficultés, en particulier mon merveilleux frère Tahiro.

A mon ami et compagnon, Imene meddah.

À mon professeur

A mes amis et connaissances que je chéris et respecte.

WISSAME



Table des matières

Liste des illustrations.....	
Liste des figures	
Liste des tableaux.....	
Liste des abréviations.....	
Introduction générale :	- 2 -

Partie Théorique

Chapitre 1 :

Emulsions et pommades

I.1.Introduction :.....	- 6 -
I.2.Les crèmes hydratantes	- 6 -
I.3.Les différents types des crèmes cosmétique:.....	- 6 -
I.4.Les rôles des crèmes :	- 7 -
I.5.Les constituants des produits cosmétiques :	- 8 -
I.5.1.Produit actif (ou principe actif) :.....	- 8 -
I.5.2.Les humectant :.....	- 8 -
I.5.3.Occlusives :.....	- 8 -
I.5.4.Les émoullients :.....	- 8 -
I.5.5.Excipients:.....	- 9 -
I.5.6.Les additifs :.....	- 9 -
I.5.6.1.Les parfums :.....	- 9 -
I.5.6.2.Les colorants :	- 9 -
I.5.7.Les stabilisants :.....	- 9 -
I.5.8.Les conservateurs :.....	- 10 -
I.5.8.1.Les conservateurs antimicrobiens :.....	- 10 -
I.5.8.2. Les antioxydants :.....	- 10 -
I.6.Composition des crèmes dermiques	- 11 -
I.7.Comment formuler une crème cosmétique :.....	- 12 -
I.8.Les émulsions.....	- 12 -
I.8.1.Définition :.....	- 12 -
I.8.2.Phase aqueuse :	- 13 -
I.8.2.1.Composition de la phase aqueuse :.....	- 13 -

I.8.2.2.Fonctions :	- 13 -
I.8.3.Phase grasse :	- 14 -
I.8.3.1.Composition de la phase grasse :	- 14 -
I.8.3.2.Fonctions :	- 14 -
I.9.Les différents systèmes sous le terme « émulsion » :	- 15 -
I.9.1.Les macro émulsions ou émulsions :	- 15 -
I.9.2.Les nano/mini émulsions :	- 15 -
I.9.3.Les microémulsions :	- 16 -
I.10.Les différents types d'émulsions :	- 16 -
I.10.1.Les émulsions simples :	- 16 -
I.10.2.Les émulsions multiples :	- 17 -

Chapitre II :

Champignons et agents antibactériens

II.1.Introduction :	- 20 -
II.2.Champignons et les bactéries :	- 20 -
II.3.Le mécanisme d'action des champignons :	- 20 -
II.4.Mycose :	- 20 -
II.4.1.Les candidoses :	- 21 -
II.4.2.Les dermatophytes :	- 21 -
II.5.la méthode de transmission :	- 22 -
II.6.Traitement des mycoses :	- 22 -
II.8.Les conditions à prendre pour éviter la mycose :	- 25 -
II.9.Les agents antimicrobiens :	- 26 -
II.10.Les sulfamides :	- 26 -
II.11.L'acide sulfanilique :	- 27 -
II.12.Utilisation :	- 29 -

Chapitre III :

Partie Expérimentale

III.2.L'objectif de l'étude :	- 37 -
III.3.Type d'étude :	- 37 -
III.4.Cadre de l'étude :	- 37 -
III.5.Matériels et produits utilisés :	- 37 -

III.5.1.Equipements :	- 38 -
III.6.Synthèse de l'acide sulfanilique:	- 38 -
III.7.Protocole expérimentale :	- 39 -
III.8.Formulation (1) de la crème (pommade) : Sulfacrème	- 40 -
III.9.Formulation des pommades hydratantes antibactériennes :	- 46 -
III.10.Protocole de préparation de la pommade Sulfacrème:	- 47 -
III.10.1.Préparation de la phase huileuse :	- 47 -
III.10.2.Préparation de la phase aqueuse :	- 48 -
III.11. Formulation(2) Préparation du gel antibactérien :	- 48 -
III.11.1.Produits utilisés :	- 48 -
III.11.2.Préparatoin du gel :	- 49 -
III.12.Caractérisations de l'acide sulfanilique :	- 49 -
III.12.2.Analyse par diffraction des Rayons X (DRX) :	- 49 -
III.13.Contrôle qualité des crèmes préparées :	- 50 -
III.13.1.Examen physico- chimique	- 50 -
III.13.2.Mesure de pH	- 50 -
III.13.3.Contrôle qualité des crèmes préparées :	- 50 -
III.13.4.Le sens de l'émulsion :	- 50 -
III.13.4.1.Méthode par dilution :	- 50 -
III.13.4.2.Test de stabilité à la température de stockage	- 50 -
III.13.4.3.Test de stabilité à la centrifugation.....	- 51 -
III.14.Test biologique.....	- 51 -
III.14.1.Souches bactériennes.....	- 51 -
III.14.2.Milieu solide.....	- 51 -
III.14.2.1.Milieus de culture	- 51 -
III.14.2.2.Préparation de l'inoculum	- 51 -
III.14.2.3.Ensemencement :	- 52 -
III.14.2.4.Test par dépôt de l'acide sulfanilique a la surface de la gélose	- 52 -
III.14.3.Méthode des puits (pommade et les gels)	- 52 -
III.14.4.1.Lecture.....	- 53 -
III.14.4.2.Incubation.....	- 53 -
III.14.4.3.Lecture des résultats [5]	- 53 -
III.15.Etude cinétique :	- 54 -

III.15.1.Etude de la libération du principe actif l'acide sulfanilique :.....	- 54 -
III.15.2.Cinétique de la libération du principe actif (pH = 5.5)Préparation de la solution mère ..	- 55 -
III.5.3.Cinétique de la libération du principe actif	- 56 -

chapitre IV

Résultats et Discussions

IV.1.Caractérisations de l'acide sulfanilique :	- 60 -
IV.1.1.Spectroscopie FTIR :.....	- 60 -
IV.4.2.Spectroscopie de diffraction des rayons X :.....	- 61 -
IV.3.Caractéristiques organoleptiques :	- 62 -
IV.3.1.Homogénéité :	- 62 -
IV.3.2.Examen physico- chimique :.....	- 63 -
IV.3.3.Mesure de pH :.....	- 63 -
IV.3.4.Sens de l'émulsion :	- 63 -
IV.3.4.1.Stabilité à la dilution :	- 63 -
IV.3.4.2.La stabilité :.....	- 64 -
IV.3.4.3.Test de stabilité à la centrifugation :	- 65 -
IV.4.Préparation des suspensions fongiques :	- 66 -
IV.5..Activité antimicrobienne :.....	- 66 -
IV.6.Résultats des tests biologiques :	- 67 -
IV.6.1.Etude antibactérienne et antifongique de l'acide sulfanilique:	- 67 -
IV.7.Résultats obtenus pour les deux sulfacrèmes.....	- 69 -
IV.8.L'effet antifongique de la Candida albicans et non albicans des pommades :.....	- 70 -
IV.9.Conclusion	- 77 -
IV.10.Résultats de la cinétique de libération:	- 77 -
IV.11.Interprétation des résultats de la cinétique de libération de l'acide sulfanilique à partir des formulations réalisés :	- 79 -
<i>Conclusion générale</i>	26
Conclusion générale	- 83 -
<i>Références Bibliographiques</i>	Erreur ! Signet non défini.
Références Bibliographiques	Erreur ! Signet non défini.

Liste des illustrations

Liste des figures

CHAPITRE I

Figure I.1:Composition d'un produit cosmétique	- 11 -
Figure I.2:Schéma d'une émulsion [10].....	- 13 -
Figure I.3:Emulsion huile dans eau.....	- 14 -
Figure I.4:Emulsion eau dans huile.....	- 15 -
Figure I.5: les différents types d'émulsion simple [27].	- 17 -
Figure I.6:Schéma d'une émulsion multiple [27].....	- 18 -

CHAPITRE II

Figure II.1:Mycose due à Candida albicans	- 21 -
Figure II.2: Dermatophytoses des mains et des ongles.	- 22 -
Figure II.3:Représentation schématique des applications de SAA [43].....	- 28 -
Figure II.4:Synthèse de la SAA à partir de l'aniline.....	- 30 -

CHAPITRE III

Figure III.1:l'aniline distillée	- 38 -
Figure III.2:Synthèse de l'acide sulfanilique	- 40 -
Figure III.3: La gomme arabique	- 41 -
Figure III.4: La gélatine	- 42 -
Figure III.5: Le tétraborate de disodium anhydre	- 43 -
Figure III.6: Vaseline	- 44 -
Figure III.7: Dispositif expérimental de la préparation des crèmes	- 48 -
Figure III.8: Ensemencement	- 48 -
Figure III.9: Lecture de l'activité antibactérienne sur milieu solide par la méthode de diffusion sur disque	- 54 -
Figure III.10: Spectre UV-visible de l'acide sulfanilique dans une solution tampon de pH =5. ...	- 54 -
Figure III.11: Courbe étalonnage de l'acide sulfanilique à PH=5.5	- 55 -

CHAPITRE IV

Figure IV.1: Spectre IR de l'acide sulfanilique.....	- 60 -
Figure IV.2: Spectre DRX de l'acide sulfanilique	- 61 -

Figure IV.3: Spectre DRX de l'acide sulfanilique (théorique) [3].....	- 61 -
Figure IV.4: l'étalement des crèmes	- 63 -
Figure IV.5: les formulations dans l'eau et l'huile.	- 64 -
Figure IV.6: Les résultats de la stabilité à la centrifugation.....	- 65 -
Figure IV.7: Résultats des tests biologiques de l'acide sulfanilique.....	- 67 -
Figure IV.8:Histogramme de l'activité biologique de l'acide sulfanilique.....	- 68 -
Figure IV.9: les infections cutanées les plus fréquentes des staphylococcus aureus.....	- 68 -
Figure IV.10: photo de candidoses : cutanées des muqueuses et le muguet.....	- 70 -
Figure IV.11: comparaison du diamètre d'inhibition de acide sulfanilique avec les pommades a (1.5%).....	- 71 -
Figure IV.12: comparaison du diamètre d'inhibition de acide sulfanilique avec les pommades à (3%)	- 71 -
Figure IV.13: Résultats de l'activité antifongique des formulations vis-à-vis Albicans	- 72 -
Figure IV.14: Résultats de l'activité antifongique des formulations vis-à-vis Candida non albicans 1 et Candida non albicans 2.....	- 73 -
Figure IV.15: Résultats de l'activité antifongique des formulations vis-à-vis <i>Aspergillus Flavus</i> -	74 -
Figure IV.16: Résultats de l'activité antifongique des formulations vis-à-vis <i>Aspergillus niger</i> . -	75 -
Figure IV.17: Résultats de l'activité antifongique des formulations vis-à-vis F.oxy	- 76 -
Figure IV.18: Le taux de libération de l'acide sulfanilique à partir des gels en fonction du temps- 77	-
Figure IV.19: taux de libération de l'acide sulfanilique à partir des microsphères en fonction . -	78 -
Figure IV.20: Le taux de libération de l'acide sulfanilique à partir des pommades en fonction du temps	- 78 -
Figure IV.21: Comparaison du taux de libération de l'acide sulfanilique à partir des formulations en fonction du temps	- 79 -

Liste des tableaux

CHAPITRE I

Tableau I.1: quelques substances humectant.....	- 8 -
Tableau I.2: Principaux ingrédients entrant dans la formulation des crèmes dermiques . [9].....	- 12 -
Tableau I.3:Les différents types d'émulsion simple	- 16 -

CHAPITRE II

Tableau II.1: Principaux antifongiques utilisés par voie générale : orale ou injectable .[35]	- 23 -
Tableau II.2:Antifongiques topiques et mycoses superficielles .[38]	- 24 -
Tableau II.3:propriétés physiques et chimiques d'acide sulfanilique.	- 27 -

CHAPITRE III

Tableau III.1:Le Matériel et produits utilisé sont résumés sur le tableau suivant.....	- 37 -
Tableau III.2:les propriétés physiques et chimiques d'aniline.	- 38 -
Tableau III.3:les propriétés physiques et chimiques d'acide sulfurique :	- 39 -
Tableau III.4: Propriétés physiques et chimiques de Gomme arabique	- 41 -
Tableau III.5: Propriétés physiques et chimiques de la gélatine	- 42 -
Tableau III.6: Propriétés physiques et chimiques de borax	- 43 -
Tableau III.7: Propriétés physiques et chimiques de glycérine	45
Tableau III.8: les ingrédients entrant dans l'expérience n°1(sulfa crème 1)a 1.5%et 3% d' agent bactérien et antifongique :acide sulfanilique.....	- 46 -
Tableau III.9: les ingrédients entrant dans l'expérience n°2(sulfa crème 2) 1.5%et 3% d' agent bactérien et antifongique :acide sulfanilique.....	- 47 -
Tableau III.10: La valeur de λ_{max} de l'acide sulfanilique dans milieu de PH=5.5.....	- 55 -
Tableau III.11: Les valeurs des coefficients d'absorption spécifiques trouvées sont données dans les tableaux suivants	- 56 -

CHAPITRE IV

Tableau IV.1: Les bandes caractéristiques du l'acide sulfanilique	- 60 -
Tableau IV.2: Caractère organoleptique des différentes formules.....	- 62 -
Tableau IV.3: Propriétés physicochimiques des crèmes préparées.....	- 63 -
Tableau IV.4: les tests de miscibilité dans l'eau et l'huile.....	- 64 -
Tableau IV.5: Stabilité des pommades par rapport au temps.....	- 65 -
Tableau IV.6: Etude de la stabilité à la centrifugation	- 65 -
Tableau IV.7: Diamètre des zones d'inhibitions des pommades	- 69 -

Liste des abréviations

E/H :	Emulsion eau dans l'huile.
H/E :	Emulsion huile dans l'eau.
PA :	Principe actif.
DMSO :	Diméthylsulfoxyde.
UV :	Ultraviolet.
BIO :	Biologique.
h :	heure
g :	gramme
Med :	médicament
T :	Température.
Mm :	Micro mètre.
% :	Pourcentage.
M :	Masse Molaire
°C :	Degré Celsius
ml :	millilitre.
tr/min :	tour par minute
T° :	température
UV- Visible :	Ultraviolet visible.
SAA :	acide sulfanilique.
TEWL :	la perte d'eau transépidermique.
Anti UVA et UVB :	anti ultra-violet(B) très énergétique que (A).
SC:	stratum corneum.
CMC :	Carboxylethylcellulose
Ph :	potentiel hydrogène.
PARABEN :	des esters de l'acide parahydroxybenzoate.
EC :	Ethylcellulose.
λ :	La longueur d'onde.
ε :	Coefficient d'extinction molaire
My :	Mycocine
Ké :	Kétoconazole

Introduction Générale

Introduction générale :

Ces derniers temps les infections fongiques sont trop présentes et engendrent un réel un problème de santé publique en Algérie et dans le monde, du fait de leur gravité et leur fréquence importante et l'agression de la peau [1]. Ces infections sont provoquées par des agents fongiques, macroscopiques ou microscopiques, vivant dans l'organisme humain ou dans l'environnement [2].

Face à ce problème des infections cutanées de la peau très important, il existe beaucoup de crèmes contre les maladies fongiques qui contiennent des composés antimicrobiens et antifongiques, aident à maintenir une peau saine exempte de germes et de champignons nocifs.

Les bactéries et les champignons sont les principaux responsables des maladies de la peau, et leur importance a augmenté ces dernières années en raison de l'augmentation de la résistance aux antibiotiques utilisés dans les traitements. Par conséquent, des études sur des infections rencontrées en Algérie de la peau menées dans les différents services hospitaliers en témoignent elle montrent que elle est également victime des infections fongiques. Le besoin des médicaments à usage topique a pris de l'ampleur ces derniers temps vu les infections récurrentes tel que les cryptococcoses, les Candidémies, les mycétomes et mycoses superficielles et les dermatophytes qui sont très fréquentes, notamment l'onychomycose et les teignes [3].

d'où la demande du marché algérien en produits dermatologique à usage topique qui luttent contre ses agressions cutanées les produits synthétiques antifongiques qui possèdent des propriétés antibactériennes et antifongiques est un sujet vital dans le domaine médical, c'est dans ce cadre que s'inscrit notre thématique ou il sera préparée un composé actif antibactérien et antifongique qui est l'acide sulfanilique, pour le formuler dans des pommades ayant des propriétés antimicrobiennes et antifongiques contre les candidos spécialement et les infections de la peau

L'objectif de ce travail est de formuler une crème hydratante, antibactérienne et antifongique et un gel qui va être une crème à base de produits bio, utilisés en cosmétique, en utilisant un produit qu'on synthétisé Acide sulfanilique qui est connue, comme un produit organique antibactérien et intermédiaire pour certains antibiotique.

Le mémoire se structure comme suit :

La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique mettant l'accent sur deux chapitres. dans un premier chapitre des généralités sur les Emulsions et pommades. Dans un second chapitre, Champignons et agents antibactériens.

la seconde partie : comporte la partie expérimentale dans laquelle, Synthèses et Caractérisations de l'acide sulfaniliques et formulations (pommades,gel) . Ensuite des tests d'activité biologique des formulations vis-à-vis les souches sélectionnées, Les résultats obtenus sont ensuite présentées et discutés, le mémoire sera clôturé par une conclusion générale.

Références bibliographiques :

[1] Feuilhade de Chauvin, M., Bazex, J., Claudy, A., Roujeau, J.C. Infections à Dermatophytes de la peau glabre, des plis et des phanères. Ann. Dermatol Venereol ; 130 : 359-363.

[2] Guéguen, J.C. & Garon, D. (2021).Et des champignons pour le pire . From the book Biodiversité et évolution du monde fongique.

[3] Chekiri-Talbi, M., Ouldrouis-Saoudi, K., Rezekallah, L., Ammour, W., & Denning, D. (2015, October). Ethiological profil and epidemiology of tinea capitis in the region of Mitidja (BLIDA) in Algeria. In MYCOSES (Vol. 58, pp. 123-124). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY-BLACKWELL



Partie Théorique

Chapitre 1 :

Emulsions et pommades

I.1.Introduction :

Les soins de la peau sont l'une des choses les plus importantes dont une personne doit prendre soin, car la peau est l'interface externe du corps et reflète la santé et la beauté d'une personne. L'un des produits les plus importants qui aident à maintenir la santé et la beauté de la peau est la crème hydratante.

La crème hydratante contient des substances qui aident à hydrater la peau et à prévenir le dessèchement, en fournissant l'humidité nécessaire à la peau et en améliorant la production d'huiles naturelles, ce qui améliore la texture de la peau et réduit l'apparence des rides et des ridules. L'utilisation d'une crème hydratante aide à protéger la peau des dommages causés par l'exposition à des facteurs externes nocifs tels que le soleil, le vent et la pollution, et aide à soulager les infections cutanées et l'acné.

Par conséquent, l'utilisation d'une crème hydratante est nécessaire pour maintenir la santé et la beauté de la peau, et il est recommandé de l'utiliser régulièrement dans le cadre de la routine quotidienne de soins de la peau.

I.2.Les crèmes hydratantes

Les crèmes hydratantes sont des produits cosmétiques qui apportent dans une certaine mesure une réponse pratique aux problèmes de la perte d'eau de la peau. Bien que l'eau soit l'ingrédient absent, dans les peaux sèches, application seule de l'eau n'est pas la solution car ceci a seulement un effet provisoire. Bien que l'huile soit également essentielle (elle sert à tenir l'eau dessus sur la surface de peau), elle ne peut pas également seul hydrater la peau.[1].

I.3.Les différents types des crèmes cosmétique:

Il existe un grand nombre de types de crèmes cosmétiques, mais toutes sont des crèmes hydratantes, auxquelles on ajoute différents additifs selon l'effet recherché:

crème hydratante pour le visage, crème de jour, crème de nuit

crème teintée donne à votre peau une tonalité uniforme et naturelle. elle harmonise, grâce à des substances végétales sélectionnées, le processus d'hydratation et de production de sébum. Grâce à son pouvoir légèrement couvrant, elle lisse les manifestations cutanées, typiques des peaux sensibles et réactives :

- crème pour le contour des yeux.
- Crème antirides ou anti-âge.
- Crème pour le corps.
- Crème pour le buste.
- Crème pour les mains
- Crème pour les pieds.
- Crème solaire, qui contient des filtres ultraviolets.
- Crème après-soleil.
- Crème amincissante ou raffermissant,
- Crème anticellulite. [2]

I.4. Les rôles des crèmes :

Comme indiqué précédemment, le film hydrolipidique qui recouvre la peau est un mélange de sébum, de substance grasse et de sueur. Une crème hydratante a une composition inspirée de celle du film hydrolipidique. Cette émulsion, ce mélange homogène d'huile et d'eau vont jouer un double rôle dans l'hydratation * d'abord amener de l'eau : hydrater (c'est d'abord éviter la déshydratation) * ensuite éviter qu'elle ne reparte trop rapidement : c'est le rôle de la phase huileuse. [3].

Bien sûr, le rôle de la crème hydratante ne s'arrête pas là. Nourrir la peau c'est lui amener des éléments extérieurs, soit qu'elle fabrique déjà, soit qu'elle ne fabrique pas. Il n'y a pas d'éléments (oligo-éléments, vitamines, acides gras essentiels qui font qu'une crème deviendrait la panacée. Le marketing agressif nous l'annonce régulièrement, mais la vérité est plus simple : il vous appartient de vous connaître, de prendre le temps de comprendre les bases du fonctionnement de votre organisme et dans ce cas de la peau, et de compléter vos besoins. Les éléments principaux ne sont pas nombreux et avec moins d'une dizaine de vitamines, d'oligo éléments et d'acides gras essentiels, vous pouvez satisfaire votre peau.

Améliorer l'hydratation de la couche cornée.

Rétablir le FHL (Film Hydrolipidique) car la sécrétion sébacée diminue avec l'âge.

Favoriser l'activité épidermique, pour corriger l'amincissement de l'épiderme.

I.5. Les constituants des produits cosmétiques :**I.5.1. Produit actif (ou principe actif) :**

Actifs : L'activité et l'efficacité ciblées des produits cosmétiques dépendent tout particulièrement du ou des principes actifs introduits. Le pourcentage en actifs est généralement de 2 à 3 %. Les activités les plus revendiquées par le secteur sont l'hydratation agents humectant, occlusifs), les effets anti-âge (antirides, antioxydants) et photo protecteurs (anti-UVA et UVB) [11].

I.5.2. Les humectant :

Sont capables d'attirer l'eau à partir de deux sources : ils améliorent l'absorption d'eau du derme dans l'épiderme, et en milieu humide conditions, ils aident également le SC à absorber l'eau de l'environnement extérieur. Beaucoup d'humectant ont également des propriétés émoullientes. (Voir tableau 1).

Tableau I.1: quelques substances humectant.

Gélatine	Glycérine	Miel	Acide hyaluronique	Panthénol	Propylène glycol	Urée
-----------------	------------------	-------------	-------------------------------	------------------	-------------------------	-------------

I.5.3. Occlusives :

Les occlusifs réduisent le TEWL en créant un hydrophobe barrière sur la peau et contribuant à la matrice entre les cornéocytes, et ont le plus prononcé effet lorsqu'il est appliqué sur une peau légèrement humide. Il existe une large gamme d'agents aux propriétés occlusives

Leurs principales limites incluent l'odeur, allergénique potentielle et sensation grasse associée avec la plupart des occlusives [13].

Ils permettent de recréer temporairement la fonction barrière d'une peau lésée jusqu'au rétablissement de son intégrité. Les différents corps gras (vaseline, lanoline, huiles minérales, silicones) ont un pouvoir occlusif variable ex : vaseline lanoline, les beurre. [14]

I.5.4. Les émoullients :

Lissent la peau en remplissant les espaces entre les flocons de peau avec des gouttelettes d'huile et ne sont généralement pas occlusifs sauf s'ils sont appliqués fortement. Lorsqu'ils sont combinés avec un émulsifiant, ils peuvent aider à retenir l'huile et l'eau dans la couche cornée. La vitamine E est un additif courant qui semble n'avoir aucun effet, sauf en tant qu'émoullient. De même, d'autres vitamines, par exemple A et D, sont également ajoutées avec un effet discutable.

Des exemples d'émollients comprennent l'huile minérale, la lanoline, les acides gras, le cholestérol, le squalène et les lipides structuraux [15].

I.5.5.Excipients:

L'excipient joue le rôle de support dans le produit.) la définit la forme finale (gel, émulsion fluide ou épaisse, émulsion huile/eau ou eau/huile... et donne une texture.) la participe en particulier à la pénétration de l'actif dans l'épiderme, au dépôt des actifs sur les fibres capillaires, sur les dents, etc... Il peut être de **nature hydrophobe** (huiles, cires, acides et alcools gras, gélifiants), hydrophile (gélifiants) ou **amphiphile (tensioactifs)**.

Par exemple, **les tensioactifs**, quasi omniprésents dans la formulation des émulsions, modulent la pénétration des molécules actives tout en ayant une capacité de pénétration propre [16].

I.5.6.Les additifs :

Regroupent les ingrédients ayant pour objectif de conserver, parfumer, colorer le produit cosmétique.

I.5.6.1.Les parfums :

sont des compositions liposolubles de substances odorantes, participant au plaisir de l'utilisation du produit. Ils apportent également une spécificité propre au produit dont l'utilisateur se souvient. De plus, certaines substances parfumées (huiles essentielles) peuvent présenter une activité.

I.5.6.2.Les colorants :

confèrent au produit une couleur adaptée et un aspect plus attractif [17].

I.5.7.Les stabilisants :

Les agents stabilisants sont habituellement utilisés dans la formulation des crèmes pour augmenter la viscosité des crèmes et donc leur stabilité, ceci à travers l'augmentation de la viscosité de leur phase aqueuse. Divers stabilisants (agar, xanthate, carboxyméthyl cellulose [CMC], gaur, alginate, etc.), sont employés dans la formulation des émulsions H/E .mais ce sont les carraghénanes qui sont les plus utilisés dans les crèmes, soit seuls soit en mélange avec d'autres hydro-colloïdes (gaur, caroube, xanthate, CMC), comme le suggèrent de

nombreux travaux de recherche .Le type d'agent stabilisant utilisé dans la formulation des crèmes végétales peut également avoir un effet sur la granulométrie des crèmes [18].

I.5.8. Les conservateurs :

Un agent conservateur est une substance ou un produit chimique naturel ou synthétique ajouté aux produits alimentaires, pharmaceutiques, cosmétiques, ou aux peintures, aux bois, ou aux échantillons biologiques, etc. pour en prévenir la décomposition due à une prolifération microbienne ou à des modifications chimiques indésirables.

Les produits aqueux nécessitent des agents conservateurs alors que les produits lipophiles nécessitent surtout l'utilisation d'agent antioxydants pour éviter au produit de rancir. Le conservateur idéal doit être incolore, inodore, hydrosoluble, non toxique, non allergène, efficace sur un large éventail de bactéries à des Ph très différents [19].

I.5.8.1. Les conservateurs antimicrobiens :

- ❖ L'acide sorbique : fongicide
- ❖ L'acide déhydroacétique : fongicide
- ❖ L'acide benzoïque : fongicide
- ❖ Les esters de l'acide parahydroxybenzoïque (PARABENS): fongicides et bactéricides
- ❖ L'acide salicylique : fongicide et bactéricide
- ❖ Le formol : fongicide et bactéricide
- ❖ Le chlorure de benzalkonium : fongicide et bactéricide
- ❖ Le triclosan : fongicide et bactéricide
- ❖ La chlorhexidine : fongicide et bactéricide
- ❖ Le glutaraldéhyde : fongicide et bactéricide

I.5.8.2. Les antioxydants :

- ❖ Le tocophérol (vitamine E)
- ❖ L'acide ascorbique (vitamine C)
- ❖ Les huiles essentielles (thym, carvi, romarin)
- ❖ Le BHA (butyl hydroxy anisol)
- ❖ Le BHT (butyl hydroxy toluène)

Les macromolécules d'origine végétale sont les gommes de caroube et de guar, les alginates, la gélose, les carraghénates, les pectines et la gomme karaya. Les macromolécules d'origine microbienne sont obtenues par fermentation du dextrose par des bactéries et donnent la gomme xanthane. Les macromolécules d'origine minérale sont les argiles. Les macromolécules d'origine semi-synthétique sont les dérivés de la cellulose [20].

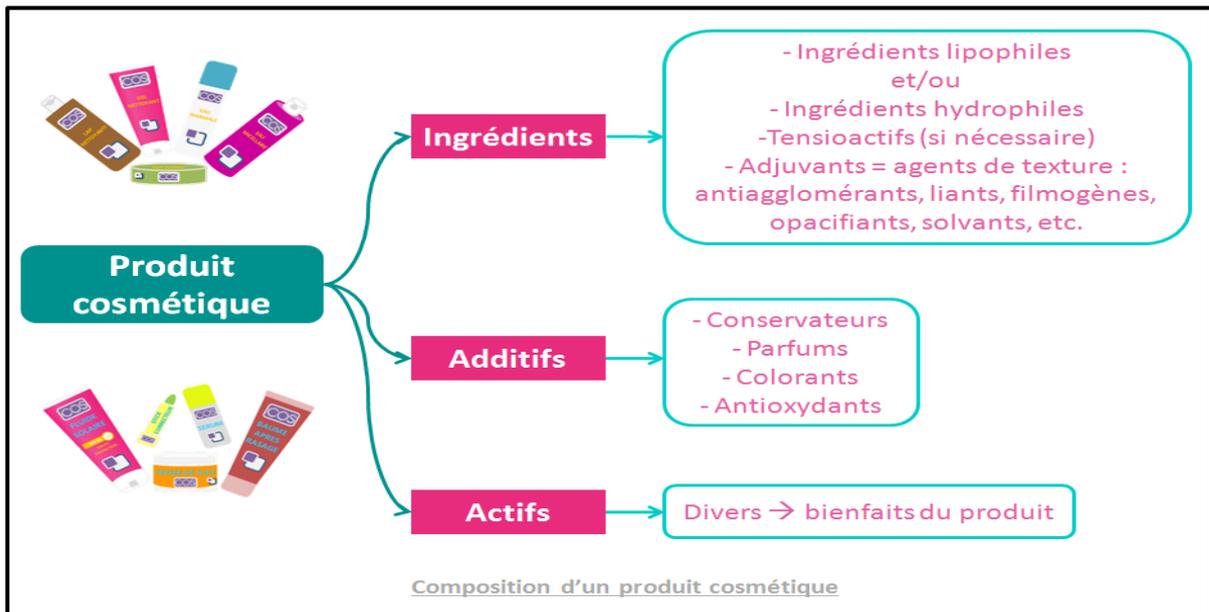


Figure I.1:Composition d'un produit cosmétique

I.6.Composition des crèmes dermiques

On en distingue 2 types :

I.6.1.Les crèmes hydrophiles :

La phase externe est la phase aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants "H/E" tels que des savons de sodium ou de trolamine, des alcools gras, des polysorbates et des esters d'acides.

I.6.2.Les crèmes hydrophobes :

La phase externe est la phase lipophile. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants E/H tels que la graisse de laine, des esters de sorbitanes et des monoglycérides [9].

De nombreux ingrédients sont utilisés pour la formulation des crèmes dermiques. Le tableau 2 en résume les principaux.

Tableau I.2:Principaux ingrédients entrant dans la formulation des crèmes dermiques . [9].

Composants de la phase hydrophile ou aqueuse	Composants de la phase lipophile ou huileuse
Eau purifiée, eaux aromatiques, alcool éthylique, solutions alcooliques, glycérine, propylène glycol, polyéthylènes glycols, tous PA hydrosolubles et thermostables.	Hydrocarbures minéraux (vaseline, huile de vaseline), hydrocarbures animaux (squalène et dérivés), cires (lanoline, cire palmitate de cétyle), corps gras d'origine animale (huile de vison), corps gars d'origine végétale (huile d'amande douce, de ricin, de germe de blé), alcools et acides gras, tous PA liposolubles et thermostables.

I.7.Comment formuler une crème cosmétique :

Une crème est avant tout une émulsion, un peu comme une mayonnaise. On mélange une phase aqueuse (eau) avec une phase huileuse, un émulsionnant faisant ensuite le lien entre les deux phases pour assurer la stabilité de l'émulsion. Suivant le type de crème que l'on veut obtenir, on peut réaliser.[4].

Une émulsion « huile dans eau » :

les gouttelettes d'huile sont en suspension dans l'eau. L'eau forme une phase continue dans laquelle sont incorporées les gouttelettes d'huile, constituant la phase discontinue. Puisque la phase continue est aqueuse, cette émulsion à un fort pouvoir nourrissant et hydratant, s'étale facilement et est absorbée rapidement. C'est une excellente crème de jour.

Une émulsion « eau dans huile » : les gouttelettes d'eau sont enfermées dans l'huile, cette dernière formant la phase continue. Un film lipidique se crée sur la peau. Une telle émulsion couvre les besoins de la peau en graisse et en eau, elle est mieux adaptée aux soins de nuit,c'est un soin plus protecteur. [4].

I.8.Les émulsions**I.8.1.Définition :**

Une émulsion est un mélange de deux liquides non miscibles et qui, en fait dans les conditions normales, ne se mélangent pas. Une émulsion se présente comme une dispersion en très fines gouttelettes de l'un des liquides dans l'autre.

Le liquide dispersé constitue la phase dispersée ou interne. [5].

Le liquide enveloppant est la phase continue ou externe

Tout liquide pris séparément a tendance à réduire autant que possible sa surface de contact avec l'air ou un autre liquide non miscible ce qui a terme entraîne une déstabilisation des émulsions[6].

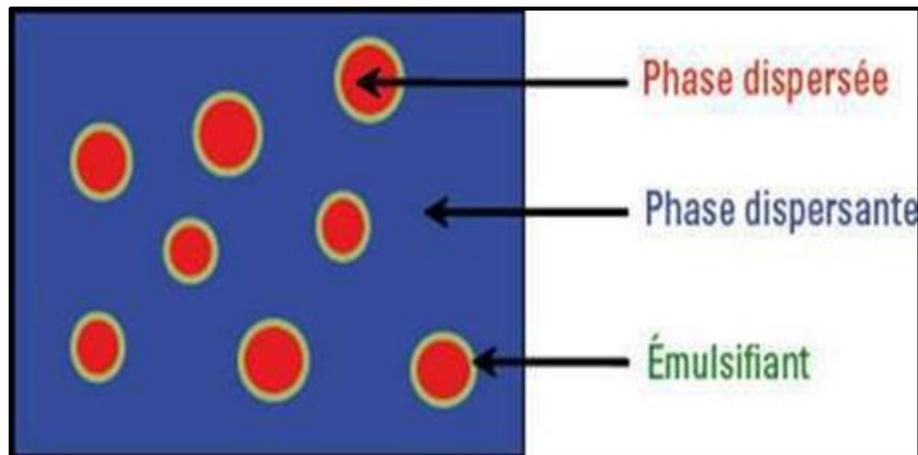


Figure I.2:Schéma d'une émulsion [10].

I.8.2.Phase aqueuse :

I.8.2.1.Composition de la phase aqueuse :

Eau déminéralisée

Agents de consistance : ce sont des polymères ayant la capacité de modifier le comportement rhéologique des formulations.

Séquestrant : molécule spécialisée dans la capture et l'immobilisation des espèces ioniques issues des eaux de rinçage pour diminuer les risques d'oxydation.

Humectant : il est ajouté afin de limiter la perte en eau du produit.

Régulateur de pH : il permet d'ajuster le pH de la formule.

Hydratant : il provoque un effet immédiat et à long terme d'hydratation cutanée. [2]

I.8.2.2.Fonctions :

- Former l'une des phases émulsionnées.

Accueillir les actifs, conservateurs et colorants qui sont hydrosolubles.

Restaurer l'hydratation de l'épiderme par apport direct d'eau et d'agents hydratants pouvant fixer l'eau dans la couche cornée.

Permettre le développement de polymères viscosants[2].

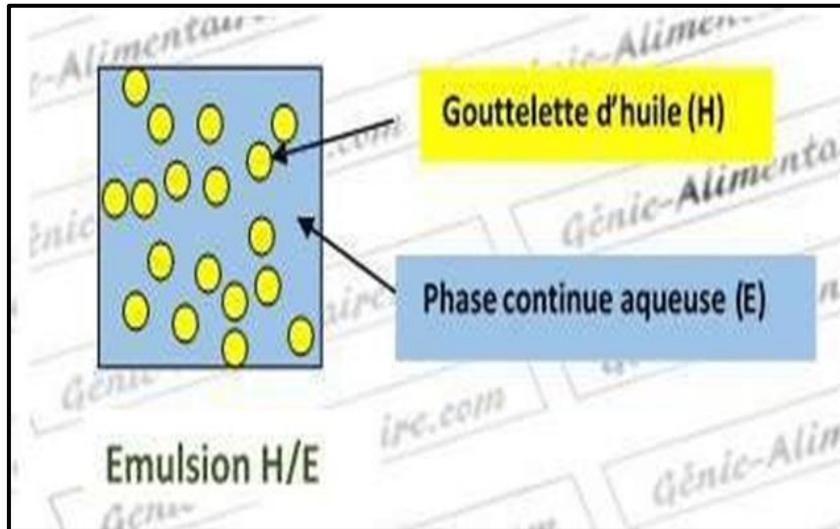


Figure I.3:Emulsion huile dans eau.

I.8.3.Phase grasse :

I.8.3.1.Composition de la phase grasse :

Emollient : il nourrit la peau et joue sur le toucher et la texture du produit fini.

Conditionneur : il forme un film sur la peau ou le cheveu pour limiter l'agression des tensioactifs.

Emulsionnant : molécule amphiphile permettent la formulation de l'émulsion[2].

Phase parfum : antioxydant, conservateur, solubilisant [7].

I.8.3.2.Fonctions :

Former l'une des phases émulsionnées.

Accueillir les actifs, conservateurs, colorants liposolubles.

Participer à la reconstruction du film hydrolipidique favorisant le maintien de l'hydratation de l'épiderme.

Donner un toucher particulier à la formule[2].

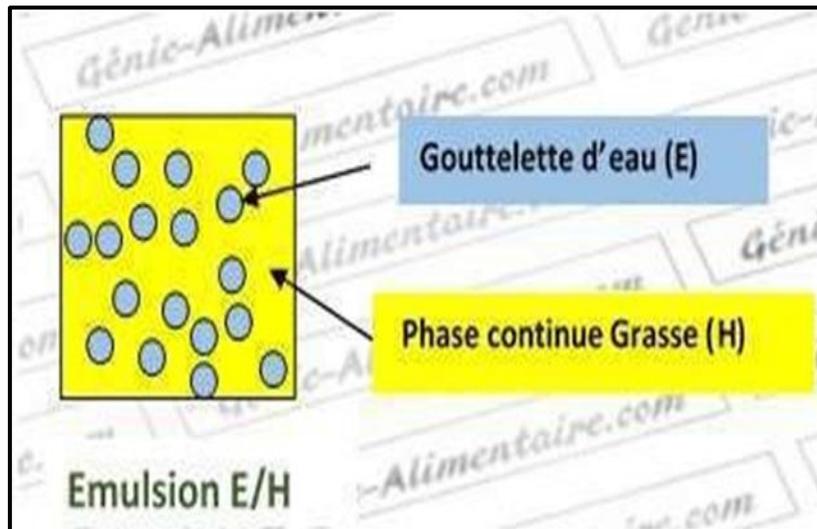


Figure I.4: Emulsion eau dans huile.

I.9. Les différents systèmes sous le terme « émulsion » :

I.9.1. Les macro émulsions ou émulsions :

Il s'agit de systèmes dispersés hors équilibre comportant deux phases liquides non miscibles. Les émulsions sont des systèmes instables du point de vue thermodynamique, car la séparation des deux phases conduit à une diminution de l'énergie libre. Cependant, la cinétique de grossissement de gouttes peut être suffisamment retardée pour que l'émulsion reste stable pendant une durée déterminée. Le diamètre moyen de ces émulsions classique est supérieur ou égal au micromètre. Compte tenu de leur taille, et en fonction de la viscosité de la phase continue, les gouttes des émulsions sédimentent (ou crément) sous l'effet de la gravité [21].

I.9.2. Les nano/mini émulsions :

Ces deux termes sont utilisés pour nommer des systèmes diphasiques, de taille de gouttes comprises entre 20 et 200 nm [22].

En raison de la taille des gouttes, les nano émulsions sont transparentes ou translucides à l'œil et sont stables à la sédimentation ou au crémage. La préparation des nano émulsions exige soit l'utilisation de méthodes hautement énergétique, comme la micro fluidisation, ou bien l'utilisation de méthodes non conventionnelles et complexes, mais de faible consommation énergétique, comme l'inversion de phase [21].

L'avantage des mini émulsions est leur extraordinaire stabilité au vieillissement et à la dilution^[23].

I.9.3. Les microémulsions :

Ce sont des émulsions simples dans lesquelles les particules dispersées sont si fines qu'elles paraissent solubilisées dans la phase aqueuse. En effet, la taille des particules, qui est comprise entre 10 et 100 nanomètres (nm), confère une transparence aux préparations et une pénétration plus favorable des substances actives à travers la couche cornée de la peau^[24].

Il convient de bien distinguer les émulsions de ces systèmes particuliers que l'on appelle microémulsions. L'une des principales caractéristiques qui différencie les émulsions des microémulsions est que ces derniers sont des systèmes dispersés thermodynamiquement stables (formation spontanée, sans apport d'énergie contrairement aux émulsions)^[25].

I.10. Les différents types d'émulsions :

Il existe plusieurs types d'émulsions. Les émulsions simples composées de deux phases (hydrophile et lipophile) et les émulsions multiples constituées de deux phases lipophiles et d'une phase hydrophile ou de deux phases hydrophiles et d'une phase lipophile. Etant donné la complexité des émulsions multiples^[26].

I.10.1. Les émulsions simples :

Une émulsion simple est une émulsion composée d'une phase hydrophile, d'une phase lipophile et d'un émulsifiant (Tableau 1)^[26].

Tableau I.3: Les différents types d'émulsion simple

Sens de l'émulsion	Phase disperse	Phase dispersante	Symbole
Emulsion Huile dans Eau = émulsion de type aqueuse	Lipophile	Hydrophile	H/E, L/H, O/W,
Emulsion Eau dans huile = émulsion de type huileuse	Hydrophile	Lipophile	E/H, H/L, W/O

Les émulsions simples sont appelées eau-dans huile (E/H) quand des gouttelettes d'eau sont dispersées dans la phase huileuse, et huile-dans-eau (H/E) pour l'inverse^[21].

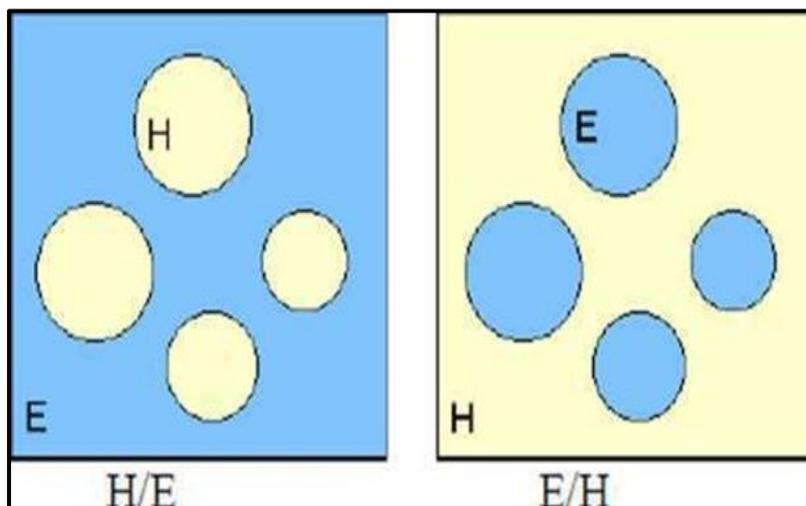


Figure I.5: les différents types d'émulsion simple [27].

I.10.2. Les émulsions multiples :

Les émulsions multiples sont des systèmes multiphasiques comprenant au moins deux liquides non miscibles, à savoir, deux émulsions H/L et L/H siègent des tensio-actifs hydrophiles et lipophiles qui sont utilisés pour stabiliser ces deux émulsions, respectivement et dont l'un est dispersé sous forme de fines gouttelettes uniformes dans l'autre, ainsi sont appelées « émulsions d'émulsions ». Le diamètre des gouttelettes dans les émulsions multiples peut varier de 0,1 à 100 μm [28].

Les gouttelettes de l'émulsion double E/H/E devraient être d'une taille comprise entre 10-60 μm , de façon à optimiser sa stabilité. Le diamètre des globules d'huile devrait atteindre préférentiellement au moins 6 fois celui du diamètre des gouttelettes aqueuses internes. Ces valeurs sont les paramètres optimaux pour obtenir une émulsion multiple stable. De façon plus générale, les gouttelettes aqueuses internes devraient être inférieures à 10 micron et les gouttelettes externes, de taille inférieure à 100 microns[29].

Ce sont des systèmes thermodynamiquement instables, leur formulation constitue un paramètre critique à leur préparation[30].

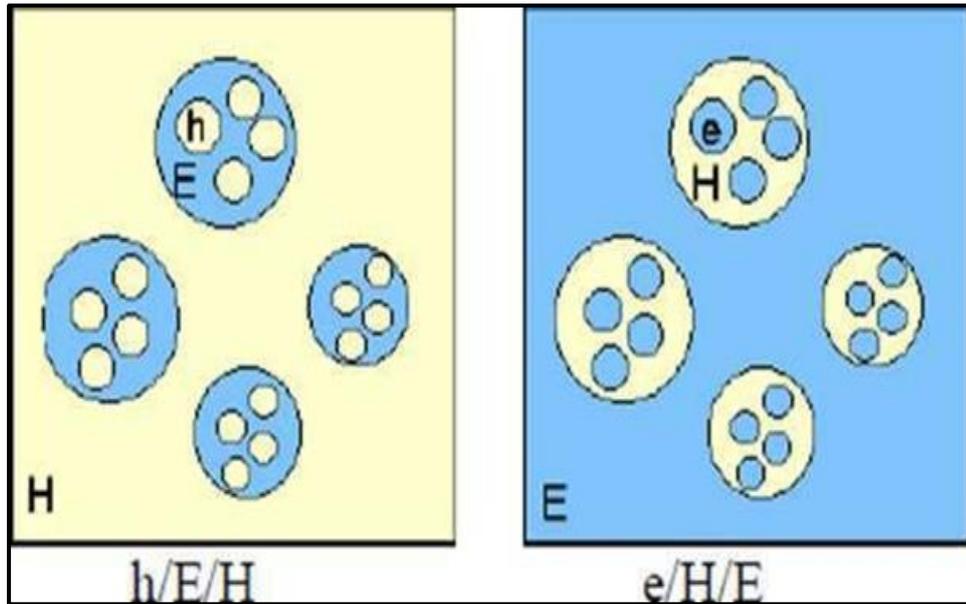


Figure I.6: Schéma d'une émulsion multiple [27].

Chapitre II :

Champignons et agents antibactériens

II.1.Introduction :

Les infections sont causées par des microorganismes pathogènes, qui appartiennent à l'un des groupes suivants : bactéries, champignons, virus, protozoaires ou parasites. Concernant les IAS, on distingue plusieurs types d'infections selon l'origine des microorganismes en cause dans l'infection. Si ces derniers proviennent de la flore bactérienne naturelle du patient et que l'infection survient suite à un acte invasif et/ou d'une fragilité, on parle d'infection d'origine endogène. Si, en revanche, les microorganismes proviennent d'une source extérieure telle que d'autres personnes (patients, personnels ou visiteurs) de l'environnement hospitalier (eau, air, équipements, surfaces, alimentation, etc.), on parle alors d'infection d'origine exogène. [41]

II.2.Champignons et les bactéries :

Les champignons sont des êtres eucaryotes, hétérotrophes, unicellulaires ou filamenteux. [31]

Le terme champignon microscopique est un terme très vaste qui regroupe des microorganismes vivants (principalement pluricellulaires) ni végétaux, ni animaux, tels que les moisissures, les rouilles, ou encore les levures. Leur taille varie de 4 à 100 microns.[32]

Les champignons microscopiques sont responsables également d'infection appelée mycoses.[42]

II.3.Le mécanisme d'action des champignons :

Les champignons transforment la matière organique afin de se développer. Ils peuvent ainsi avoir un rôle de parasite lorsqu'ils se développent au détriment de certains être vivants, comme par exemple un fruit ou certaines parties du corps humain. Mais ils permettent également la décomposition organique ou la fermentation, utilisée par exemple pour la fabrication du vin, du fromage, du pain.

II.4.Mycose :

La mycose est une infection provoquée par des champignons ou des levures parasites ou saprophytes. De très nombreuses espèces des champignons ou levures microscopiques peuvent se révéler pathogènes pour l'homme dans certaines conditions .les principaux mycoses sont : [33]

II.4.1. Les candidoses :

Les champignons du genre *Candida* peuvent provoquer des infections superficielles touchant les muqueuses et la peau, et des infections viscérales : elles peuvent se limiter à un organe ou disséminer à travers l'organisme. Parmi les 200 espèces de *Candida* connues, seule une vingtaine

est responsable d'infections humaines. Les levures *Candida* sont souvent responsables d'infections nosocomiales systémiques.

Quelques levures : *Candida albicans* est la principale levure impliquée en pathologie humaine. C'est une levure commensale du tube digestif et des cavités naturelles de l'homme. [36]



Figure II.1: Mycose due à *Candida albicans*

II.4.2. Les dermatophytes :

Une dermatophytose est une infection cutané-phanérienne superficielle, fréquente, due à des champignons filamenteux kératinophiles, toujours pathogènes. Elle guérit exceptionnellement spontanément, qui peuvent affecter la peau, les ongles et les cheveux.

A cette catégorie appartient notamment la teigne qui touche le cuir chevelu et provoque une alopecie. Les champignons peuvent également envahir les organes internes, en particulier les poumons, ou ils provoquent une infection apparentée à une pneumonie ou à une tuberculose pulmonaire. Dans la plupart des cas, ces infections sont localisées : peau, cheveux, poils, ongles, bouche. On parle de dermatophytes. [37]



Figure II.2: Dermatophytoses des mains et des ongles.

II.5.la méthode de transmission :

Elle se fait par contact avec des poils ou des squames contaminés, et une adhérence des éléments fongiques à la couche cornée. L'origine de dermatophytes peut être :

a)- Interhumaine : espèces anthropophiles (*trichophyton rubrum*), avec une prédominance de la contamination en milieu sportif (piscine), douches collectives, vestiaires des écoles...etc, Favorisée par la macération.

b) – De l'animal (mammifère) à l'homme : espèces zoophiles (*microsporium canis*...).

c) – Du sol à l'homme : espèces géophiles, dont l'animal est souvent le vecteur. [34]

Le mode d'action des mycoses :

A la différence des antibiotiques qui agissent en différents points des bactéries, les antifongiques agissent principalement au niveau de la membrane cellulaire des champignons. En la perforant, les antifongiques rompent l'intégrité de la cellule et entraînent leur mort.

II.6.Traitement des mycoses :

Il existe plusieurs formes galéniques de traitement antifongique, des formes orales et injectables bien sur, mais aussi des formes locales : des vernis pour les ongles, des champoings pour la teigne, des lotions ou des crèmes pour la peau, des ovules pour les vulvo-vaginites.

Tableau II.1: Principaux antifongiques utilisés par voie générale : orale ou injectable .[35]

Antibiotiques antifongiques		Imidazoles et triazolés		Autres produits	
P.A	Med	P.A	Med	P.A	Med
Amphotéricine B	Fungizone	Miconazole	Daktarin		
Nystatine	Mycostatine	Kétoconazole	Nizoral	Terbinafine	Lamisil
Griséofulvine	Griséfuline	Fluconazole	Triflucan	Flucytosine	Ancotil
Caspofungine	Cancidas	Itraconazole	Sporanox		
		Voriconazole	Vfend		

Mises à part quelques préparations à usage local, les antifongiques sont tous délivrés sur ordonnance et parfois seulement en milieu hospitalier. En effet, Les antibiotiques polyènes qui représentent des principes actifs pour le traitement des champignons sont :

II.6.1.L'amphotéricine :

Issue de la culture d'un champignon (*streptomyces nodosus*). Cette molécule de la famille des polymères est active sur la plupart des champignons pathogènes. Elle est utilisée en injectable ou en application local selon les cas.

II.6.2.La griséofulvine :

Cette molécule n'est active que sur les champignons dermatophytes. Elle est assez bien tolérée mais est contre indiquée pendant la grossesse et l'allaitement. De plus, elle ne doit pas être associée à l'alcool car elle provoque un effet Antabuse (bouffées de chaleur,...). Elle est peu onéreuse et fongistique sur les dermatophytes. C'est le seul antifongique per os ayant une AMM et une présentation adaptée chez l'enfant, elle peut être photosensibilisante ou elle présente de nombreuses interactions médicamenteuses.[34]

II.6.3.La flucytosine :

Par voie orale ou injectable, ce médicament est utilisé pour traiter les mycoses profondes dues à des levures (candidoses, cryptococcoses, aspergillose). Elle est le plus souvent utilisée en

association avec un autre antifongique (amphotéricine B ou azolés), car les cas de résistance sont nombreux.

II.6.4. La terbinafine :

Ce médicament, un des derniers apparus, est principalement utilisé pour traiter les mycoses superficielles : candidoses cutané-muqueuse, onychomycoses et dermatophytoses cutanées. Il est utilisé en application local par voie orale, voie par laquelle il serait susceptible d'entraîner des troubles hématologiques parfois graves. Il est contre indiqué en cas de troubles hépatiques ou rénaux graves.

Tableau II.2.: Antifongiques topiques et mycoses superficielles .[38]

Nom générique	Nom commercial	Présentations
Candidoses cutanées, buccales : topiques actifs électivement sur Candida in vivo		
Amphotéricine B	Fungizone	lotion, gélules et suspension orale
Nystatine	Mycostatine	suspension orale, comprimés
Candidoses cutanées, buccales, dermatophytoses, pityriasis versicolor : topiques à large spectre (Candida et dermatophytes)		
Dérivés azolés		
Bifonazole	Amcor	crème, solution, poudre,
	Amcor Onychoset	Pommade
Butoconazole	Gynomyk	ovules
Econazole Pévaryl	Fongéryl	crème, poudre, solution, lotion, émulsion
Gynopévaryl (+LP)		
Fenticonazole	Lomexin, Terlomexin	crème, caps. vaginales
Isoconazole	Fazol	crème, émulsion, ovules.
Kétoconazole	Kétoderm	crème, gel moussant
Miconazole	Daktarin	gel dermique, comprimés,

		solution
Ciclopiroxolamine	Mycoster	crème, poudre, solution, solution filmogène
Acide undécylénique	Mycodécyl	crème, poudre, solution
Dermatophytoses : teignes du cuir chevelu, intertrigo et onychomycose : topiques actifs électivement sur les dermatophytes		
Griséofulvine	Griséfuline	comprimés (systémique)
Amorolfine	Amorolfine	Amorolfine
Locéryl	Locéryl	Locéryl
solution filmogène	solution filmogène	solution filmogène
Amorolfine	Locéryl	solution filmogène
Terbinafine	Lamisil	crème, solution, gel, comprimés (systémique)
Tolnaftate	Sporiline	lotion.
Pityriasis versicolor		
Sulfure de sélénium	Selsun	suspension

II.7. Quand traiter une mycose et combien de temps ?

Il est important de traiter au plus tôt, car plus la mycose est importante, plus la durée de traitement est longue. Compter deux à quatre semaines pour traiter une mycose de la peau, et jusqu'à plusieurs

mois pour les ongles. Les applications doivent se poursuivre jusqu'à disparition complète des lésions, comme exemple ; les infections des ongles on utilise le vernis à base d'amorolfine.

II.8. Les conditions à prendre pour éviter la mycose :

Pour éviter d'attraper une mycose, un certain nombre de précautions sont à prendre pour limiter la macération, l'humidité : une hygiène cutanée correcte et quotidienne, mais pas excessive, un séchage soigneux entre les grands plis, entre les orteils, des chaussures ouvertes pendant l'été.

Pour éviter une mycose des pieds, on recommande d'éviter la macération : surtout en cas de chaleur, de chaussures fermés par obligation (longue marche), de transpiration. Si des mycoses se répètent malgré les traitements, le médecin propose de réaliser une prise du sang pour rechercher un éventuel diabète, ou immunodéficience.

II.9. Les agents antimicrobiens :

Les termes « antimicrobiens » ou « agents antimicrobiens » font simplement référence à tous les types de médicaments naturels et/ou synthétiques susceptibles de diminuer la multiplication de microorganismes ou de les détruire sans endommager les tissus de l'organisme.

Les moyens de lutte sont variés. L'utilisation de tel ou tel moyen dépend des microorganismes visés, de son environnement et de l'intensité de l'action souhaitée. Parmi eux, on retrouve notamment les agents physiques comme: la température, les radiations, la filtration et la centrifugation, et aussi les agents chimiques comme: les antibiotiques, les antiseptiques et les sulfamides. Les agents antimicrobiens sont couramment utilisés pour le traitement et la prévention des maladies chez l'humain et les animaux ainsi que dans l'industrie agricole pour stimuler la croissance. L'action des agents antimicrobiens peut être létale ou seulement inhibitrice.

II.10. Les sulfamides :

Aujourd'hui, ils sont souvent combinés aux diaminopyridines, autres molécules bactériostatiques, afin d'augmenter leur activité et réduire le risque d'émergence de souches résistantes. Il est à noter que l'association sulfamide-diaminopyridine est bactéricide. En effet les sulfamides ont une action bactériostatique sur les germes à Gram positif (streptocoques pneumocoques) et à Gram négatif (méningocoques, gonocoques, Escherichia coli).

Utilisés dans le traitement de diverses infections bactériennes, ils diffèrent quant à leur activité, leur degré d'absorption, leur métabolisme et leur excrétion, ainsi que dans leurs manifestations toxiques. [44] Il existe trois catégories de sulfamide ayant des indications différentes. Ces substance soufrées qui permettent de lutter contre les infections et qui dans le passé étaient classées séparément des antibiotiques (molécules) possèdent diverses propriétés :

Diurétique (augmentant la diurèse c'est-à-dire l'élimination des urines)

Antidiabétique (hypoglycémiant permettant de diminuer le taux de sucre dans le sang)

Ayant une action antibiotique. [45]

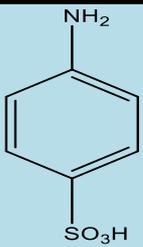
Les sulfamides comprennent :

- ✓ Mafénide
- ✓ Sulfacétamide
- ✓ Sulfadiazine
- ✓ Sulfadoxine
- ✓ Sulfaméthizole
- ✓ Sulfaméthoxazole (en association avec de la triméthoprime)
- ✓ Sulfanilamide
- ✓ Sulfasalazine
- ✓ Sulfisoxazole

II.11.L'acide sulfanilique :

Est un composé cristallin dont la molécule est formée par un cycle benzénique auquel un groupe basique ($-NH_2$) et un groupe acide ($-SO_3H$). connu sous le nom d'acide paminobenzènesulfonique., Il a le comportement d'un sel. [40]

Tableau II.3:propriétés physiques et chimiques d'acide sulfanilique.

Nom	Acide sulfanilique. Acide p-aminobenzènesulfonique. Acide 4-aminobenzènesulfonique.
Structure	
État physique	Solide cristallin blanc ou blanc cassé.
Poids moléculaire	173,19 g / mol.
Point de fusion	Il se décompose à environ 288 ° C sans fondre. Il est également signalé à > 320 °C.
Densité	1,49 g / cm³

Solubilité	Presque insoluble dans l'eau Insoluble dans l'éthanol, le benzène et l'éther. Soluble dans l'acide chlorhydrique concentré.
Propriétés chimiques	caractéristiques zwitterioniques.

L'une de ses principales utilisations est la synthèse de colorants, car il produit facilement un composé diazoïque, qui est une matière première matériel dans ce processus.

Des agents antibactériens ont été développés en utilisant SAA et ses dérivés . SAA est utilisé dans la production de composés mucolytiques, qui peuvent réduire la viscosité du mucus ou d'autres fluides biologiques très visqueux.

Il est également utilisé dans le l'industrie du papier et dans les formules de gravure et de lithographie. C'est Une partie des résines utilisées dans les mélanges de béton et de mortier les garder longtemps fluides sans affecter la prise finale temps. [43]

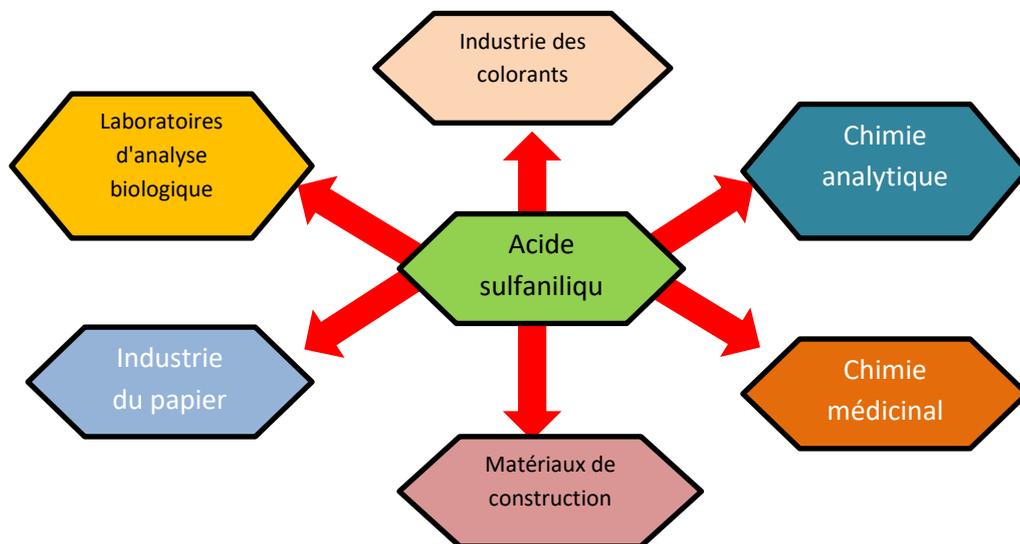


Figure II.3:Représentation schématique des applications de SAA [43].

II.12.Utilisation :**II.12.1.Dans l'industrie des colorants :**

divers colorants, tels que le méthylorange et la tartrazine, sont synthétisés ou fabriqués à l'aide d'acide sulfanilique. Il vaut la peine notant que la tartrazine était utilisée comme colorant alimentaire.

II.12.2.En chimie analytique :

il est utilisé comme réactif dans la détermination de divers composés chimiques. Le SAA est également utilisé dans la mesure quantitative des ions nitrate et nitrite.

En médecine : comme agent antibactérien le sulfanilamide, un dérivé de l'acide sulfanilique, possède des propriétés antibactériennes et est utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Les propriétés antibactériennes sont également trouvées dans un dérivé de l'acide sulfanilique, qui est créé par condensation avec d'autres composés et est basé sur sa capacité à déplacer l'acide folique (un membre du complexe (la vitamine B)).

II.12.3.Au laboratoire de bioanalyse :

L'acide sulfanilique diazoté (un dérivé préparé par la réaction de l'acide sulfanilique avec le nitrite de sodium) est utilisé dans la détermination de la bilirubine.

La bilirubine est un pigment jaune présent dans la bile. Une bilirubine élevée dans le sang est le résultat d'une maladie du foie, d'une maladie hématologique (ou du sang) ou de problèmes des voies biliaires.

Pour mesurer la quantité de bilirubine dans le sang, la réaction diazoïque de l'acide sulfanilique et de la bilirubine est effectuée pour former un complexe d'azobilirubine, qui est mesuré avec une couleur ou un spectrophotomètre. De cette manière, la teneur en bilirubine dans le sang est déterminée. [40]

II.12.4.Dans les matériaux de construction :

Des solutions aqueuses de résine mélamine-formaldéhyde contenant de la SAA ont été testées dans le béton, le mortier et la pâte de ciment. L'objectif était de réduire la teneur en eau et d'empêcher une détérioration de la capacité d'écoulement du mélange tout en maintenant le temps de prise.

Les complexes métal-base de Schiff dérivés de l'acide sulfanilique ont été utilisés pour la catalyse et la détection des protéines. En outre, les complexes de base de Schiff fabriqués à partir de

l'SAA ont des propriétés antibactériennes. Il est facilement disponible, bon marché, sans danger pour l'environnement, stable et incompatible avec les agents oxydants puissants.

Le SAA est un intermédiaire remarquable dans la synthèse des colorants qui peut être préparé à partir de matières premières facilement disponibles (aniline, H_2SO_4 conc). En outre, il s'agit d'un bon exemple de substitution aromatique électrophile avec un mécanisme de réaction fascinant (réarrangement de l'acide phénylsulfamique intermédiaire en acide sulfanilique). Enfin, le produit - SAA - existe en tant que sel interne en raison des interactions entre les groupes acides (SO_3H) et basiques (NH_2) dans les molécules. [43]

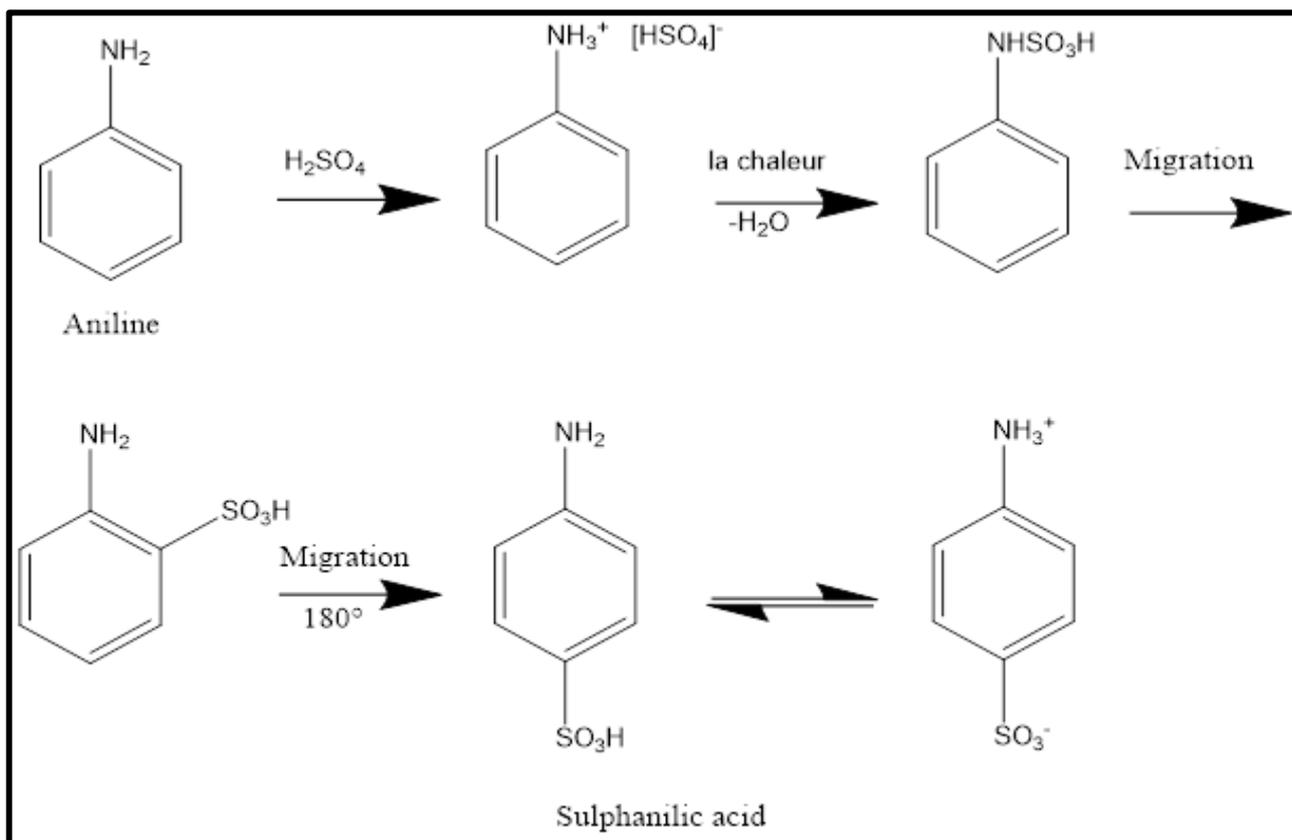


Figure II.4: Synthèse de la SAA à partir de l'aniline

Références bibliographiques :

- [1] Initiation à la cosmétologie : Marie-Claude POELMAN.
- [2] GalizraIbtisseme, formulation d'une crème hydratant à base de chitosane et l'étude de stabilité, 2013, Université SAADDAHLEB de Blida p14-24.
- [3] Marie-Claude martini Introduction à dermopharmacie et à la cosmétologie » 2e édition, LAVOISIER, 2006.Pp :41-47.73-83.
- [4] :Initiation à la cosmétologie : Marie-Claude POELMAN.
- [5] :DesprezR. ; « Etude de la diffusion d'ions traceurs 5 alpha dans les émulsions».1956, 1 Ere édition, édition Masson, pp. 33.
- [6] :Pierat N. ; «Préparations d'émulsions par inversion de phase induite par agitation». 2010, Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Henri Poincaré - Nancy 1, France.
- [7] everett (d.h.) et koopal (l.k.). – http://www.iupac.org/reports/2001/colloid_2001/manual_of_s_and_t/ [3] de gennes (p.-g.), brochard-wyart (f.)etquere (d.). – gouttes, bulles, perles et ondes. belin, paris (2005).
- [8] LAFFORGUE Christine, THIROUX Jannick. Produits dermocosmétiques : modes d'emploi. Éd. Walters Kluwer, 2008.
- [9] Wehler P. « Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique ». Edition Maloine, Paris, 2007, pp : 107-129, 190-207.
- [10] Doumeix, O. Opérations Unitaires En Génie Biologique. Tome 1: Les Émulsions. CRDP d'Aquitaine. 2011.
- [11] Lafforgue, C. (2006). Actifs anti-vieillessement. Actifs et Additifs en cosmétologie, 585- 600.
- [12] Del Rosso, J. Q.(2005). Cosmeceutical moisturizers. Procedures in cosmetic dermatologyseries: Cosmeceuticals. 1st ed. Philadelphia, PA : Elsevier, 97-102.
- [13] Kraft, J. N., & Lynde, C. W. (2005). Moisturizers : what they are and a practical approach to product selection. Skin Therapy Lett, 10(5), 1-8.
- [14] Clere, N. (2016). Prévention et traitement de la sécheresse cutanée. Actualités Pharmaceutiques, 55(554), 39-41.

- [15] Lynde, C. W. (2001). Moisturizers: what they are and how they work. *Skin Therapy Lett*, 6(13), 3-5.
- [16] Kerdudo, A. (2014). Optimisation de la conservation des cosmétiques : impact de la formulation, recherche de nouveaux conservateurs naturels, encapsulation (Doctoral dissertation).
- [17] Martini, M. C. (2003). Shampoings et savons liquides. Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie, 175-192.
- [18] Anihouvi, P. P., Danthine, S., Karamoko, G., & Blecker, C. (2012). Les crèmes végétales : une alternative aux crèmes laitières (synthèse bibliographique). *BASE*.
- [19] Vigan, M. (2011). Agents de vulcanisation et conservateurs de la batterie standard : nouvelles sources d'allergène. *Revue Française d'Allergologie*, 51(3), 310-314.
- [20] Friedrich, B. (2008). Hygiène du nourrisson : les produits cosmétiques d'hygiène et leur évolution depuis les cinquante dernières années.
- [21] Nadine PIERAT. PREPARATIONS D'EMULSIONS PAR INVERSION DE PHASE INDUITE PAR AGITATION. Thèse de Doctorat. UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1. 2010. p.7.
- [22] Solans C, Izquierdo P, Nolla J, Azemar N, Garcia-Celma MJ. Nano-emulsions. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*. 10 . 2005. 102-110.
- [23] Brochette P. Emulsification : Elaboration et étude des émulsions. *Techniques de l'ingénieur, traité Génie des procédés*. 1999. J2150 : 1-18.
- [24] Beylot C. Place de la cosmétologie et de l'esthétique en dermatologie. Dans *NouvDermatol*. 1998 ; 4 : 244-48.
- [25] Salager J.L., Anton R., Andérez J.M. Formulation des microémulsions par la méthode du HLD, *Technique de l'Ingénieur. Traité Génie des procédés*. 2001. J2, 157.
- [26] Doumeix, O. Opérations Unitaires En Génie Biologique. Tome 1: Les Émulsions. *CRDP d'Aquitaine*. 2011.
- [27] Joachim Allouche. Développement de nouvelles méthodes pour l'élaboration d'émulsions multiples eau/huile/eau. *INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE*

LORRAINE Ecole National Supérieure des Industries Chimique. Discipline : Génie des Procédés. 2003. p.8.

[28] Bhandari, B.R., Dumoulin, E. et H. Richard. Techniques de préparation d'arômes élaborés (chapitre 7) dans Les arômes alimentaires, Éd. Lavoisier, Paris, 1992. 438p.

[29] Guimberteau, F., Dagleish, D. et J.M.J. Bibette. Emulsion multiple alimentaire composée d'une emulsion primaire inverse dispersée au sein d'une phase continue aqueuse. Brevet FR 2 828 378-A1. 2001. 22p.

[30] Anisha Agrawal, Sunisha Kulkarni, Shyam Bihari Sharma. Recent advancements and applications of multiple emulsions. School of Studies in Pharmaceutical Sciences, Jiwaji University, Gwalior, Madhya Pradesh, India. International Journal of Advances in Pharmaceutics. 2015.

[31] R. CLEMENCE, M. DONGMO, Evaluation de l'activité antidermatophytique des extraits au méthanol et fractions d'acalyphamanniane (euphorbiacées et *tristemma hirtum*), 2009.

[32] Mr. Mathieu, les champignons, html, 2002.

[33] AL-SHORBAJI FN, GOZLAN RE, ROCHEB, BRITTON JR, ANDREAU D, The alternate role of direct and environmental transmission in fungal infections disease in wildlife ; threats for biodiversity conservation ; 5:10368, 20.mai.2015.

[34] J.M. Bonnet blanc. Infections cutanéomuqueuses bactériennes et mycosiques ; infections à dermatophytes de la peau glabre, des plis et des phanères .Annales de dermatologie et de vénéréologie-(139) :A47-A51.2012.France.

[35] Dr F. PEBRET, livre maladies infectieuses, toutes les pathologies des programmes officiels des études médicales ou paramédicales, édition heures de France.2003.

[36] Anne-Lorraine pierquin. (2010). Mycoses opportunistes et immunodépression le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie.65-73 P

[37] Bouche Ph Guignard .Jl Madulo –leblo nd g. et Regli P. (1989). mycologie générale et médicale .édition masson, paris milan barcelon mexico .109-137P.

[38] Bertrand Dupont. (2006). Utilisation des sujets antifongiques, 61(3), 251-254

[39] Von Nussbaum, F., Brands, M., Hinzen, B., Weigand, S. et Häbich, D. (2006). Les produits naturels antibactériens en chimie médicinale : exode ou renouveau ?. Angewandte Chemie International Edition ,

45 (31), 5072-5129.

[40] <https://fr1.warbletoncouncil.org/acido-sulfanilico-6551>

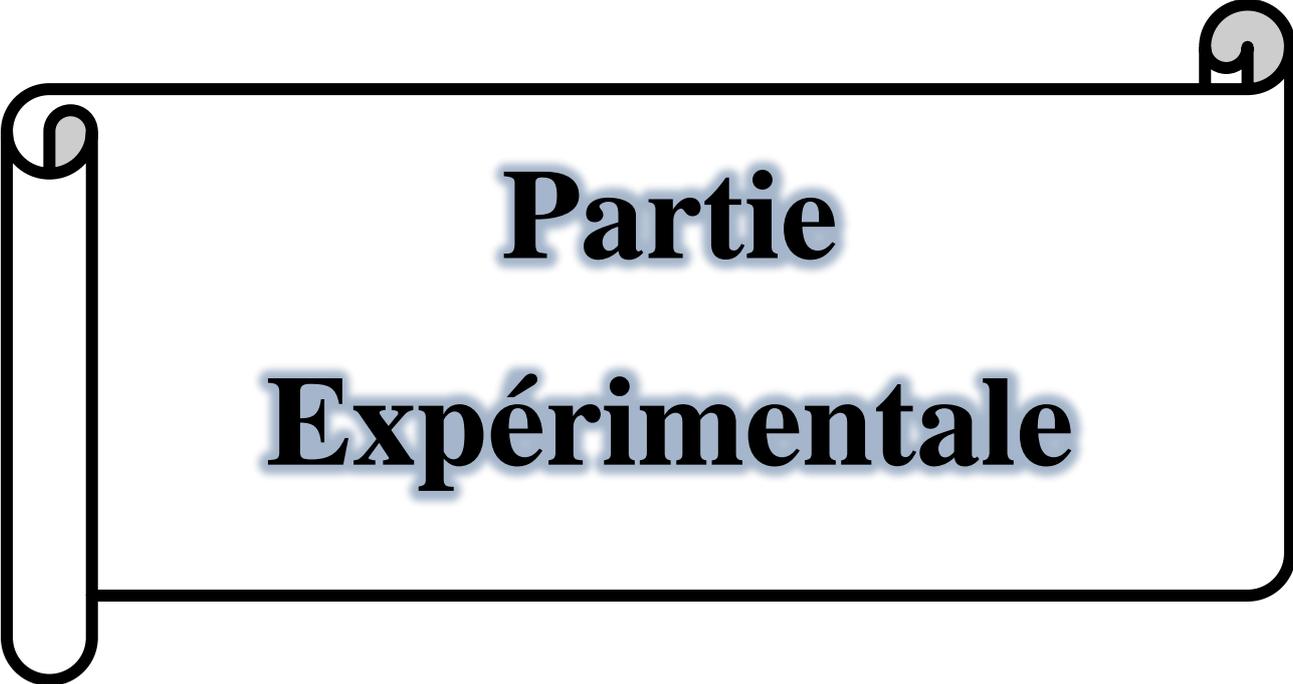
[41] Colin, M. (2019). Evaluation de l'activité antibactérienne d'éléments en alliages de cuivre dans des établissements de santé (Doctoral dissertation, Reims).

[42] http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/mst/sa_4258_antifongiques.htm.

[43] Fatima, A., Khanum, G., Savita, S., Pooja, K., Verma, I., Siddiqui, N. et Javed, S. (2022). Études informatiques quantiques, spectroscopiques, de surface de Hirshfeld, d'état électronique et d'amarrage moléculaire sur l'acide sulfanilique : un médicament antibactérien. *Tourillon des liquides moléculaires*, 346, 117150.

[44] <https://langue-francaise.tv5monde.com/decouvrir/dictionnaire/s/sulfamide>

[45] <https://www.vulgaris-medical.com/medicaments/glibenese>



Partie
Expérimentale

III.1 Introduction

Ce chapitre est subdivisé en deux parties, la première partie a été consacrée à la synthèse de l'acide sulfanilique et les formulations et la seconde, à la présentation des des différentes caractérisations utilisées (DRX et FTIR) et le contrôle de qualité des pommades.

III.2.L'objectif de l'étude :

L'objectif principal de cette recherche est de préparer une molécule organique : l'acide sulfanilique qui est connue pour ses propriétés antibactériennes. L'originalité de ce projet serésume dans l'élaboration d'une pommade et plus, dermique à la fois antibacteriennes et antifongique à la fois , en utilisant ce principe actif synthétisé, cette pommade va nous permettre de l'utiliser comme agent antibactérien et antifongique à usage externe et hydratante contre les infections de l peau tel que les candidoses .

III.3.Type d'étude :

Il s'agit d'une étude essentiellement expérimentale.

III.4.Cadre de l'étude :

Ce travail présent a été réalisé dans sa totalité, au sein de laboratoire pédagogique de Chimie de l'université Ibn Khaldoun Tiaret à la Faculté des sciences de la Matière, Département des Chimie et caractérisations au Laboratoire de recherche : Synthèse et catalyse

III.5.Matériels et produits utilisés :

Tableau III.1:Le Matériel et produits utilisé sont résumés sur le tableau suivant

Matériels	Produits
ballon- ampoule a décanté Becher – cristallisoir-spatules-erlenmeyer éprouvette graduée- boites en verre-thermomètre –tube à essai plus support-balance-pissette- verre de montre.ballon mono col-fioles jaugés- mortier-papier wattman-	Eau distillée – l'acide sulfurique –l'aniline gomme arabique - gélatine – di-sodium tétraborate - vaseline - huile de Vaseline- huilede glycérine –huile de silicone vitamine E- éthanol-DMSO-amidon.

III.5.1. Equipements :

✓ Les équipements qu'on a utilisés :

1. Bain marie.
2. Bain d'huile
3. Agitateur magnétique chauffant.
4. Agitateur mécanique

III.6. Synthèse de l'acide sulfanilique:

Les caractéristiques des produits utilisés sont décrits ci-dessous tous les produits ont été utilisés après purification

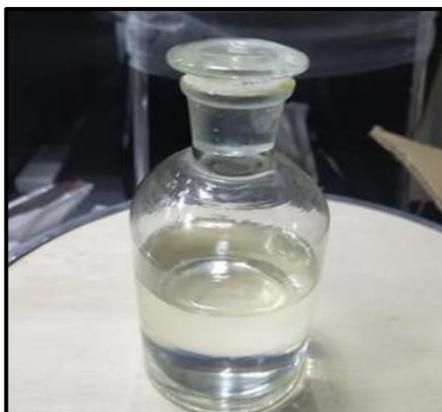


Figure III.1: l'aniline distillée

Tableau III.2: les propriétés physiques et chimiques d'aniline.

<i>Nom</i>	<i>Aniline</i>
<i>Formule</i>	<i>C₆H₇N</i>
<i>Etat physique</i>	<i>Liquide</i>
<i>Densité</i>	<i>1.02</i>
<i>Masse molaire</i>	<i>93.13</i>
<i>Solubilité</i>	<i>soluble dans l'eau (3,5 % à 25 °C) et est miscible à la plupart des solvants organiques.</i>

Tableau III.3: les propriétés physiques et chimiques d'acide sulfurique :

<i>Nom</i>	<i>Acide sulfurique</i>
<i>Formule</i>	H_2SO_4
<i>Etat physique</i>	<i>liquide visqueux</i>
<i>Masse molaire</i>	$98,078 \pm 0,006 \text{ g/mol}$
<i>Utilisations</i>	<i>Produit de base pour la fabrication de nombreux produits chimiques (alcools, sulfates minéraux, détergents...).</i>

III.7. Protocole expérimentale :

Le protocole adopté pour préparer l'acide sulfanilique est détaillé ci-dessous :

1. dans un ballon on met 20ml (0.15mole) d'aniline ensuite une masse de 75g (0.76mole ; 40ml) de H_2SO_4 concentré a été ajoutée progressivement à l'aide de ampoule à décanter.
2. Le mélange de H_2SO_4 avec l'aniline a été maintenue sous agitation, cela peut générer beaucoup de chaleur donc le ballon est refroidie constamment avec un bain d'eau glacée.
3. Le mélange a été porté sous chauffage à reflux pendant 3H à $180\text{ }^\circ\text{C}$ - $190\text{ }^\circ\text{C}$
4. la précipitation de l'acide sulfanilique a été effectuée en versant le mélange réactionnel dans 100ml d'eau froide suivie d'une filtration sous vide
5. L'acide sulfanilique a été récupéré par recristallisation dans 75ml éthanol sous agitation
6. Après plusieurs lavages à l'eau distillée suivie d'une filtration, l'acide sulfanilique a été purifiée ensuite mis sous Séchage.



Figure III.2: Synthèse de l'acide sulfanilique .

III.8.Formulation (1) de la crème (pommade) : Sulfacrème

Pour former une émulsion, il nécessaire d'avoir deux phases non miscibles naturellement, les phases : continue et phase dispersée ils sont homogénéisée grâce a L'ajout d'un tensioactif, les produits utilises sont décrits ci-dessous :

Les agents de surfaces :tensioactifs

III.8.1.La gomme arabique :

Les gommes sont des exsudats de plantes se solidifiant par dessiccation. Leur emploi comme excipient tient de leur propriété à donner avec l'eau des gels, des solutions ou des dispersions colloïdales plus ou moins visqueuses. La gomme arabique provient d'une plante de la famille des mimosacées appelée *Acacia verek* est un exsudat de sève élaborée solidifié.

La gomme acacia est un polymère hydrophile d'origine naturelle. De par ses Propriétés de surface, cette dernière s'adsorbe à l'interface phase grasse/phase aqueuse et contribue à modifier les propriétés de l'émulsion.



Figure III.3: La gomme arabique

Tableau III.4: Propriétés physiques et chimiques de Gomme arabique

<i>Nom</i>	<i>Gomme arabique</i> GOMME D'ACACIA
<i>Utilisation et sources d'émission</i>	<i>Fabrication de produits pharmaceutiques,</i> <i>additif alimentaire</i>
<i>Etat physique</i>	<i>Solide</i>
<i>Densité</i>	<i>1,425 g/ml à 20 °C</i>
<i>Solubilité dans l'eau</i>	<i>Miscible < 7,0 solution aqueuse</i>
<i>pH</i>	<i>Légèrement acides (pH= 4,5 à 5,5)</i>
<i>Stabilité</i>	<i>Ce produit est stable.</i>
<i>Incompatibilité</i>	<i>Ce produit est incompatible avec ces substances: Avec les solutions de sels ferriques, l'acétate de plomb basique, le silicate de sodium, les alcools, la gélatine, le borax, la teinture ammoniacale de guaiac, les agents oxydants forts, les alcaloïdes. Une décomposition (hydrolyse) partielle peut avoir lieu à bas pH (acide).</i>

III.8.2. Gélatine :

La gélatine est une protéine d'origine animale, obtenue par hydrolyse partielle du collagène contenu dans les os et la peau des animaux. Elle est Constituée de 84 à 90% de protéines et de 1% environ de sels minéraux, le reste étant de l'eau.



Figure III.4: La gélatine

Tableau III.5: Propriétés physiques et chimiques de la gélatine

<i>Nom</i>	<i>Gélatine</i>
<i>Spécificité organoleptique</i>	<i>Poudre blanche</i>
<i>Origine</i>	<i>Os ou peau acide d'origine porcine</i>
<i>Description Chimique</i>	<i>Protéine</i>
<i>Utilisations</i>	<i>Utilisée comme agent gélifiant, agent foisonnant ou de clarification, stabilisateur</i>
<i>Solubilité</i>	<i>Gonfle dans l'eau froide, et entièrement soluble dans l'eau chaude.</i>
<i>Viscosité (sol à 6,67 à 60°C)</i>	<i>2,5 à 4 mPa</i>
<i>pH (solution à 6,67% à 45°C)</i>	<i>4,5 à 5,5</i>

III.8.3. Tétraborate de disodium (Borax) :

Le tétraborate de disodium anhydre peut se présenter sous forme de poudre ou cristaux blancs ou d'un solide amorphe. Il est hygroscopique. Il est utilisé comme conservateur, Agent antiseptique, fabrication de cosmétiques



Figure III.5: Le tétraborate de disodium anhydre

Tableau III.6: Propriétés physiques et chimiques de borax

<i>Nom</i>	<i>Tétraborate de disodium</i>
<i>Utilisations</i>	<i>Produits d'hygiène corporelle, cosmétiques, produits pharmaceutiques.</i>
<i>Etat physique</i>	<i>Solide</i>
<i>Densité</i>	<i>1,73 g/ml à 20 °C</i>
<i>Solubilité dans l'eau</i>	<i>62,5 g/l à 20 °C</i>
<i>pH</i>	<i>9,5 (solution aqueuse saturée)</i>
<i>Point de fusion</i>	<i>75,00 °C</i>
<i>Incompatibilité</i>	<i>Ce produit est incompatible avec ces substances: Avec les acides il peut exploser s'il est chauffé en présence de zirconium.</i>

III.8.4. La Vaseline :

La vaseline est un mélange d'hydrogène dur et liquide, avec un point de fusion entre 38 et 60°C. Il peut être obtenu à partir des restes d'extrait de pétrole, car il est utilisé dans les industries pharmaceutiques et cosmétiques. Il aide à éviter les ulcérations et les craquelures de la peau et agit comme un agent apaisant. Il hydrate et protège la peau des agressions, après une exposition prolongée au soleil, utilisée aussi la vaseline comme barrière

imperméable ou comme film sur les surfaces métalliques pour protéger leur couche externe et leur donner un éclat attrayant.

La vaseline produite par le procédé de déparaffinage des huiles contient des hydrocarbures solides, à savoir les paraffines et les syrosinates, qui contiennent principalement des sérosines qui ont des points d'ébullition élevés.



Figure III.6: Vaseline

III.8.5. Glycérine :

Le glycérol, ou glycérine, est un composé chimique de formule $\text{HOH}_2\text{C}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$. C'est un liquide incolore visqueux et inodore au goût sucré et faiblement toxique, utilisé dans de nombreuses compositions pharmaceutiques. Sa molécule possède trois hydroxyles correspondant à trois fonctions alcool responsables de sa solubilité dans l'eau de sa nature hygroscopique

Tableau III.7: Propriétés physiques et chimiques de glycérine .

<i>Nom</i>	<i>Glycérine, glycérol, propane-triol</i>
<i>Description physique</i>	<i>liquide transparent, visqueux, incolore, inodore, non toxique et au goût sucré.</i>
<i>Solubilité</i>	<i>les solvants polaires Il est miscible dans l'eau et l'éthanol</i>
<i>Utilisations</i>	<i>les cosmétiques, agent hydratant, solvant et lubrifiant. le pouvoir hydratant d'une crème. C'est un excellent adoucissant.</i>

III.8.6. Vitamine E :

C'est une grosse molécule de type alcool, elle est d'origine végétal :(huile végétale, germe decéréales organe vert de végétaux...) Elle est hydrosoluble, stable, employée sous forme

d'acétate, elle contribue au bon état de tissus conjonctifs en protégeant la protéine, elle peut être un produit protecteur du derme

Effet :

- effet énergétique contre les radicaux libre qui sont la cause du procédé devieillessement des cellules et de la peau
- effet antioxydant Il joue un rôle dans l'extensibilité et la souplesse de la peau. Il est ainsi tout particulièrement l'allié des peaux sèches.

**Figure III.7:** vitamine E

III.9. Formulation des pommades hydratantes antibactériennes :

Deux formulations ont été créés pour confectionner les pommades en variantes un ingrédient ou plus et la masse du principe actif dans les formulations pour s'assurer de son efficacité

Les tableaux ci-dessous donnent les masses et les ingrédients utilisés pour la pommade, nous avons donné à nos formulations pommades l'appellation de : Sulfacrème

Tableau III.8: les ingrédients entrant dans l'expérience n°1 (sulfa crème 1) à 1.5% et 3% d'agent bactérien et antifongique : acide sulfanilique

Produit sulfacrème 1	Quantité pour 136.99g
Composition de la phase n°1 : Phase huileuse.	
Huile de Vaseline	30 g
Huile de glycérine	10 g
huile de silicone	15 g
Composition de la phase n°2 : Phase aqueuse.	
Eau distillé	114 ml
gomme arabique	1.8 g
La gelatin	5.2 g
Acide borique	2.8 g
l'acide sulfanilique	2g /4g
les additifs	
Vitamine E	30 gouttes
Huile de rose parfumée	5ml

Tableau III.9: les ingrédients entrant dans l'expérience n°2 (sulfa crème 2) 1.5% et 3% d'agent bactérien et antifongique : acide sulfanilique

Produit sulfacrème 2	Quantité pour 137.22g
Composition de la phase n°1 : Phase huileuse.	
Vaseline	45 g
Huile de glycérine	10 g
Composition de la phase n°2 : Phase aqueuse.	
Eau distillé	114 ml
gomme arabique	1.8 g
La gelatin	5.2 g
Acide borique	2.8 g
l'acide sulfanilique	2g /4g
les additifs	
Vitamine E	30 gouttes
Huile de rose parfumée	5ml

• Les deux pommades ont été préparées sous de pourcentage en masse du principe actif : 1,5% et 3%.

III.10. Protocole de préparation de la pommade Sulfacrème:

Nous avons deux phases de préparation :

III.10.1. Préparation de la phase huileuse :

On a déposé dans un bécher la quantité appropriée de Huile vaseline, Huile de

glycérine huile de silicone le tous a été chauffé à bain marie jusqu'à $T = 60^{\circ}\text{C}$ pendant 20 minutes.

III.10.2. Préparation de la phase aqueuse :

On a mélangé dans un deuxième bécher l'eau distillé, gomme arabique, La gélatine Acide borique, On a chauffé Jusqu'à $T = 60^{\circ}\text{C}$ pendant 20 minutes.

✓ Après avoir chauffé les deux phases on a incorporé la phase huileuse dans la phase aqueuse ,sous agitation mécanique à 800 rpm pendant 45 min. la crème a été refroidie après dans un bain d'eau glacé jusqu'à épaississement.



Figure III.8: Dispositif expérimental de la préparation des crèmes

III.11. Formulation(2) Préparation du gel antibactérien :

Nous avons voulu étudier l'efficacité de l'effet antibactérien dans une forme galénique qu'il a la forme gel plus fluide un gel à l'acide sulfanilique a été préparé

III.11.1. Produits utilisés :

- ✓ gélatine
- ✓ l'eau distillée
- ✓ dichlorométhane
- ✓ amidon
- ✓ acide sulfanilique

III.11.2. Préparation du gel :**• La phase aqueuse :**

6 g de gélatine a été solubilisée dans 100 ml l'eau distillée a une $T = 40^{\circ}\text{C}$.

• La phase organique :

Dans 50 ml de dichlorométhane , 1,5g Amidon et (1et 2) g de àcide sulfanilique , ont été mélangés sous agitation mécanique ensuite la phase organique a été émulsionnée dans la phase aqueuse ,en maintenant la température à $T = 40^{\circ}\text{C}$.

On ajoute goutte à goutte la phase organique après 3H de réaction, le gel a été récupéré en refroidissant le mélange dans un bain d'eau glacé .

Les gels ont été préparés à la même teneur de principe actif (1.5% et 3%)

III.12. Caractérisations de l'acide sulfanilique :

L'acide sulfanilique a été caractérisé par spectroscopie infra rouge et DRX

III.12.1. Spectroscopie FTIR

La spectrométrie infrarouge est devenue une technique d'analyse de routine dans de très nombreux laboratoires industriels. Ses possibilités d'applications se sont en effet largement développées depuis l'apparition sur le marché des spectrophotomètres à transformée de Fourier.

La spectrophotométrie infrarouge est une technique de routine d'identification des polymères. Généralement, on n'opère pas par interprétation directe des différentes bandes du spectre, mais par comparaison avec des spectres de référence de produits connus, en se basant toutefois sur quelques bandes caractéristiques que peut présenter le spectre de l'échantillon à identifier.

III.12.2. Analyse par diffraction des Rayons X (DRX) :

Dans le but d'étudier la structure cristallographique de notre échantillon ; l'analyse par diffraction des rayons X a été effectuée au sein du laboratoire de synthèse et de catalyse au département de physique à l'université Ibn Khaldoun Tiaret, à l'aide d'un diffractomètre RX de marque Mini Flex600 W.

III.13. Contrôle qualité des crèmes préparées :

Le contrôle de qualité est une opération destinée à déterminer, avec des moyens appropriés si le produit préparé est conforme ou non à des spécifications ou exigences. Propriétés organoleptiques :

L'observation macroscopique des émulsions est un des tests d'acceptabilité de l'utilisateur. L'examen est pratiqué à l'oeil nu directement sur les émulsions conservées.

Les principaux caractères observés sont : la couleur, les aspects physiques, la consistance et l'homogénéité de la préparation.

III.13.1. Examen physico- chimique

L'étude physico- chimique à prépara de température ambiante

III.13.2. Mesure de pH

La mesure du pH se fait en solubilisant 1g de la crème préparée dans 10ml d'eau distillée chaude et bien homogénéisez. Introduisez l'électrode dans cette solution et lisez le pH sur l'écran de l'appareil.

III.13.3. Contrôle qualité des crèmes préparées :

Le contrôle de qualité est une opération destinée à déterminer, avec des moyens appropriés si le produit préparé est conforme ou non à des spécifications ou exigences. Propriétés organoleptiques :

L'observation macroscopique des émulsions est un des tests d'acceptabilité de l'utilisateur. L'examen est pratiqué à l'oeil nu directement sur les émulsions conservées.

Les principaux caractères observés sont : la couleur, les aspects physiques, la consistance et l'homogénéité de la préparation.

III.13.4. Le sens de l'émulsion :

Le sens de l'émulsion est déterminé par la méthode suivante :

III.13.4.1. Méthode par dilution :

Elle consiste à introduire dans un tube à essai 1ml de la préparation et on ajoute 9 ml de l'eau distillée. Si l'émulsion forme avec l'eau une dispersion homogène, il s'agit d'une émulsion à phase continue aqueuse. Si l'émulsion ne se mélange pas, il s'agit d'une émulsion H/L.

III.13.4.2. Test de stabilité à la température de stockage

La température est un facteur principal dans l'étude de stabilité et pour cela on a choisi des conditions limites de température pour voir l'influence du changement de température sur la crème. La détermination de la température critique du changement d'état sera très utile pour préciser les

précautions éventuelles de stockage. Les températures testées sont 6, 25 et 40°C.

III.13.4.3. Test de stabilité à la centrifugation

Cette étude est utilisée comme test de stabilité, en fixant une limite d'un certain nombre de tours/mn. Ce test consiste à soumettre la crème pendant 15 minute à des vitesses de centrifugation successives 3000 tours/mn et 6000tours/mn et on note chaque fois l'apparition ou non des phénomènes de crémage sédimentation ou déphasage.

III.14. Test biologique

Pour la mise en évidence de l'activité microbienne, quatre souches bactériennes et une fongique ont été testées vis à vis de gel antibactérien et même pour les deux crèmes.

III.14.1. Souches bactériennes

- **Bactéries à gram négatif** : *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, *Escherichia coli* ATCC25922.

- **Bactéries à gram positif** : *Staphylococcus aureus* ATCC25923.

Souches fongique « levure » : *Candida albicans* ATCC10231. *Candidas non albicans* (CHU.SIDI BEL ABBES AEK.HASSNI)

III.14.2. Milieu solide

III.14.2.1. Milieux de culture

La gélose de Mueller Hinton a été formulée à l'origine comme un milieu gélose simple servant à la culture de différents types de bactéries celle-ci est aujourd'hui largement utilisé et la gélose PDA et Sabeaureaux pour l'activité antifongique [1].

III.14.2.2. Préparation de l'inoculum

A partir des cultures pures et jeunes on réalise des suspensions ayant une turbidité équivalente au standard McFarland 0.5 ce qui correspond à 10^8 unité formant colonie par millilitre (UFC/ml) [2], en prélevant une ou deux colonies de chaque souche et qu'on introduit dans des tubes contenant de l'eau physiologique puis on agite bien afin d'homogénéiser les suspensions, par la suite on réalise une première lecture de la concentration à l'aide d'un spectrophotomètre en estimant l'absorbance, qui doit être comprise entre 0.08-0.13 et cela à une longueur d'onde de 620 nm, si une des valeurs trouvée à la première lecture n'est pas comprise dans l'intervalle, on l'ajuste soit en ajoutant de l'eau physiologique si elle supérieure à la valeur maximale ou en ajoutant des colonies si elle est inférieure à la valeur minimale. L'ensemencement doit se faire au bout des 15 mn qui suivent la préparation de

l'inoculum. pour les souches fongiques après un repiquage des fongiques une suspension fongique a été préparée ensuite standardisée a une turbidité McFarland

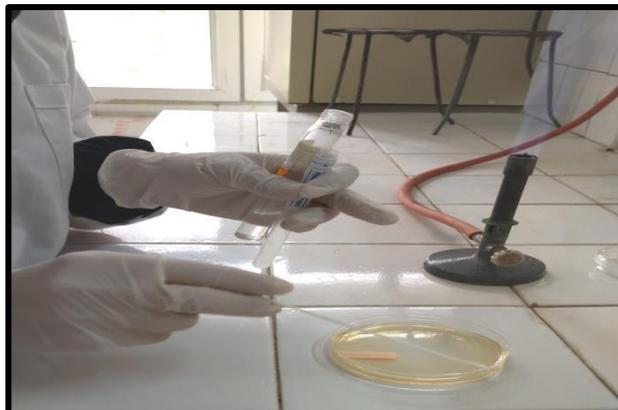


Figure III.9: Ensemencement

III.14.2.3. Ensemencement :

L'ensemencement est réalisé par écouvillonnage stériles sur boîtes pétri contenant la gélose MH ou gélose PDA. Un écouvillon est trempé dans la suspension bactérienne standardisée puis frotté sur la totalité de la surface gélosée, de haut en bas en stries serrées. L'opération est répétée trois fois en tournant la boîte de 60° à chaque fois. Les boîtes ainsi ensemencées ont été laissées pendant 15 mn.

III.14.2.4. Test par dépôt de l'acide sulfanilique a la surface de la gélose

Une fois les géloses Muller Hinton sont ensemencées, l'acide sulfanilique a été déposé sur la surface de la gélose dans des conditions stériles, à l'aide d'une pince stérilisée au bec bunsen

. Les tests ont été répétés trois fois pour chaque souche en marquant à chaque fois les noms de ces produits sur la face inférieure de la boîte. Les boîtes ont été maintenues à température ambiante pendant 20 minutes pour que les composés puissent diffuser, avant d'être incubés.

III.14.3. Méthode des puits (pommade et les gels)

La méthode des puits est la technique choisie pour déterminer l'activité antibactérienne de l'huile essentielle à tester. Cette méthode repose sur le pouvoir migratoire des pommades sur un milieu solide à l'intérieur d'une boîte de Pétri. Cette méthode nous permet de mettre en évidence l'effet antibactérien de l'huile essentielle sur les bactéries, ainsi que la

détermination de la résistance ou la sensibilité de ces bactéries vis-à-vis de ces formulations

(Sulfagel et Sulfacrème) essentielle. Cette méthode consiste à faire des puits remplis d'une quantité de l'huile essentielle à la surface de la gélose ensemencée par les germes à tester et de mesurer

les diamètres d'inhibition en millimètre (mm) après incubation.[3].

III.14.4.Mode opératoire

Couler aseptiquement le milieu de culture MH en surfusion dans les boîtes de Pétri à raison de 15 ml par boîte, on laisse refroidir et solidifier sur la paillasse. On a ajouté ensuite 10 µl de chaque suspension de culture bactérienne, puis on a ensemencé à la surface du milieu gélosé MH à l'aide d'un écouvillon. Des puits de 6 mm de diamètre ont été creusés à l'aide d'une pipette Pasteur stérile. Dans le but d'éviter la surfusion des pommades et gels sous la gélose et on remplit chaque puits

III.14.4.1.Lecture

A La sortie de l'étuve, l'absence de la croissance microbienne se traduit par un halo translucide autour du puits, identique à la gélose stérile, dont le diamètre est mesuré à l'aide d'un pied à coulisse en (mm) (y compris le diamètre du puits de 6mm). Les résultats sont exprimés par le diamètre de la zone d'inhibition et peut être symbolisé par des signes d'après la sensibilité des souches vis-à-vis des pommades préparées [3]

III.14.4.2.Incubation

Les boîtes ont été incubées à 37C° pendant 24h pour les bactéries et à 30C° pour les souches fongiques. La lecture se fait par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition ou la zone claire .[4]

III.14.4.3.Lecture des résultats [5]

L'activité antimicrobienne se manifeste par l'apparition d'un halo d'inhibitions de la croissance microbienne, Le résultat de cette activité est exprimé par le diamètre de la zone d'inhibitions. La souche ayant un diamètre :

- résistante(-) : $D < 8$ mm
- sensible(+) : $9\text{mm} \leq D \leq 14\text{mm}$
- très sensible (+ +) : $15\text{mm} \leq D \leq 19$ mm
- extrêmement sensible (+ + +) : $D > 20$ mm.

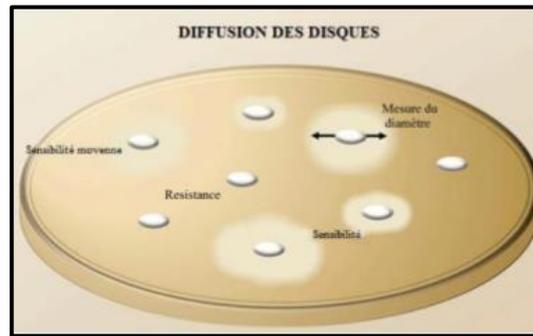


Figure III.10: Lecture de l'activité antibactérienne sur milieu solide par la méthode de diffusion sur disque

III.15. Etude cinétique :

III.15.1. Etude de la libération du principe actif l'acide sulfanilique :

La détermination de la longueur d'onde maximale de l'acide sulfanilique a pH=5.5 par UV-Vis:

Pour déterminer les valeurs de longueur d'onde, un balayage est réalisé dans les pH (5.5) en préparant des solutions diluées de principes actif (l'acide sulfanilique) en utilise une méthode spectrophotométrique UV.

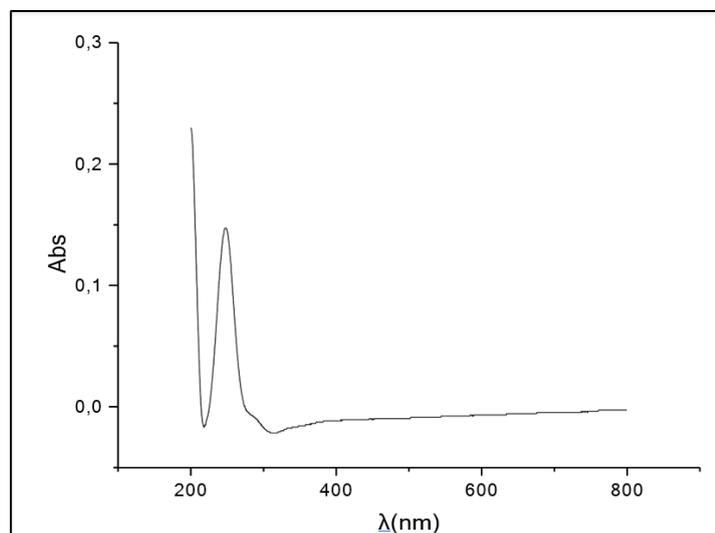


Figure III.11: Spectre UV-visible de l'acide sulfanilique dans une solution tampon de pH =5.

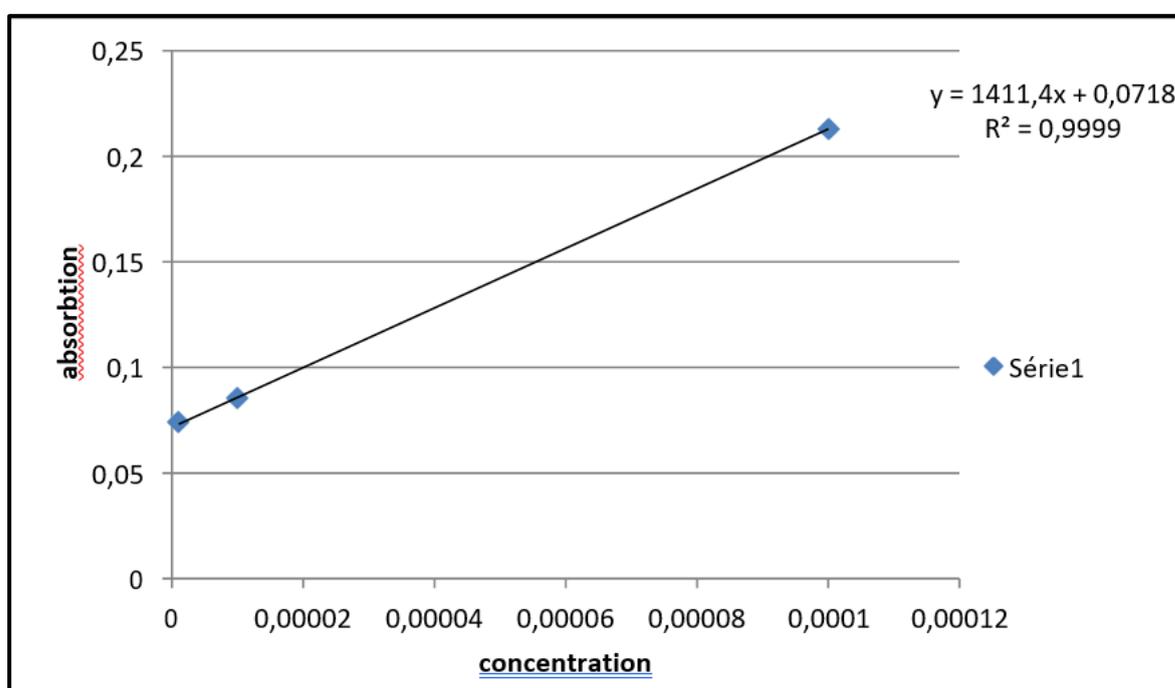
Tableau III.10: La valeur de λ_{\max} de l'acide sulfanilique dans milieu de PH=5.5

	PH DE MILIEU	λ_{\max} (nm)
l'acide sulfanilique	5.5	248

III.15.2. Cinétique de la libération du principe actif (pH = 5.5) Préparation de la solution mère

On prépare une solution mère de 100 ml ou on dissous 0.17gd' l'acide sulfanilique avec laquelle on procède aune série de dilutions afin de trace la courbe d'étalonnage

Le tracé de DO max = f (C) nous a permet d'avoir les courbes d'étalonnage correspondantes.

**Figure III.12: Courbe étalonnage de l'acide sulfanilique à PH=5.5**

En traçons ce courbe d'étalonnage, on peut déterminer la valeur de ϵ Qui correspond à la valeur de la tangente de la droite DO max = f (C). Nous établissons ainsi la droite d'étalonnage représentant la densité optique, au maximum de la bande d'absorption, en fonction de la concentration C et qui obéit à la relation De Beer-Lambert.

$$A_{\max} = \epsilon_{\max} \cdot l \cdot C \quad \text{Où:}$$

A_{\max} : absorbance maximale appelée aussi densité optique (DO) ϵ_{\max} : Coefficient d'extinction molaire ($\text{l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

l : longueur du trajet optique (cm). C : concentration (mol/l).

Tableau III.11: Les valeurs des coefficients d'absorption spécifiques trouvées sont données dans les tableaux suivants

pH de milieu	5.5
ϵ (L. mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	1411.4

III.5.3. Cinétique de la libération du principe actif

(pH = 5,5) L'étude des cinétiques de la libération de PA est réalisée avec une masse de 1g de pommades du mélange d'huiles dans 100mL de pH. Le taux de la libération de PA est déterminé par suivi cinétique des prélèvements à des Intervalles de temps déterminés. Sous agitation constante durant toute la manipulation et une température constante de 37°C. À l'aide d'une seringue ,1 ml du milieu de dissolution est prélevé du ballon. Le prélèvement est selon la méthode « non sink » : le volume utilisé est conservé tout au long de l'expérience la concentration du principe actif croit au cours du temps. On mesure l'absorbance par UV-Vis. Le même mode opératoire est refait avec " pour toutes les pommades.

Détermination de la masse et le pourcentage du PA libéré :

La masse du principe actif libérée (mt) à chaque instant t est calculée en utilisant l'équation suivante : $mt = DO.Vp.Vf. M / \epsilon.VF.l$

Avec :

Vp : volume du prélèvement (1mL) .

Vf : volume de la solution après dilution (1mL) .

VF : volume de la solution restante dans le flacon après chaque prélèvement.

M : masse molaire du PA.

Le pourcentage du PA libéré (% pa) est déterminé en appliquant cette loi :

$$\%pa = (mt/mi).100$$

Références bibliographiques

- [1] HAMMOUDI.R, Activités biologiques de quelques métabolites secondaires extraits de quelques plantes médicinales du Sahara méridional algérien, Thèse de Doctorat, Université KASDI Merbah, Ouargla ,2015.
- [2] R. Schwalbe, L. Steele-Moore and A. C. Goodwin, Antimicrobial Susceptibility Testing Protocols, CRC Press, pp. 56, 2007.
- [3] PONCE A.G., (2003). Antimicrobial activity of essential oils on the native micro ora of organic Swiss chard. Lebensmittel-Wissenschaft und Technologic, 36, 679-684
- [4] mémoire Master ‘Synthèse et caractérisations d’un Gel de polyacrylamide en vue de son utilisation dans formulation topique anti inflammatoire based’ extrait d’ortie :étude biologique et in vivo » BENZENIA Fatima Zohra, ALLAOUI Safia .F.83 page .2022
- [5] Djeddi S, Bouchenah N, Settar I- Composition and antimicrobial activity of essential oil of Rosmarinus officinalis from ALGERIA- Chemistry of Natural Compounds; vol.43: N) 4.2007.



Résultats & Discussions

chapitre IV

Résultats et Discussions

IV.1. Caractérisations de l'acide sulfanilique :

IV.1.1. Spectroscopie FTIR :

L'analyse par spectroscopie infrarouge a été effectuée en utilisant un spectrophotomètre à transformée de Fourier de type Bruker au niveau de l'université Oran entre 500-4000 cm^{-1} . Le spectre FTIR de l'acide sulfanilique a été analysé à l'état sec, est illustré par la figure III.1. Les bandes caractéristiques principales sont regroupées dans le tableau III.1. Ce spectre laisse entrevoir notamment des bandes caractéristiques des groupements contenus dans la structure de l'acide sulfanilique.

Tableau IV.1: Les bandes caractéristiques du l'acide sulfanilique .

Nombre d'onde (cm^{-1})	Attributions des d'ondes d'absorption
3472 .0336	Vibration ν OH des groupements Alcool
2570.53	Elongation $\nu =\text{CH}$ /faible
1599.84/1416.79	Vibration $\nu \text{C}=\text{C}$ des groupements aromatiques /variable
1179.83/1116.45	Elongation des groupements SO.
1318.96	Vibration $\nu \text{N-H}$ de l'amine aromatique

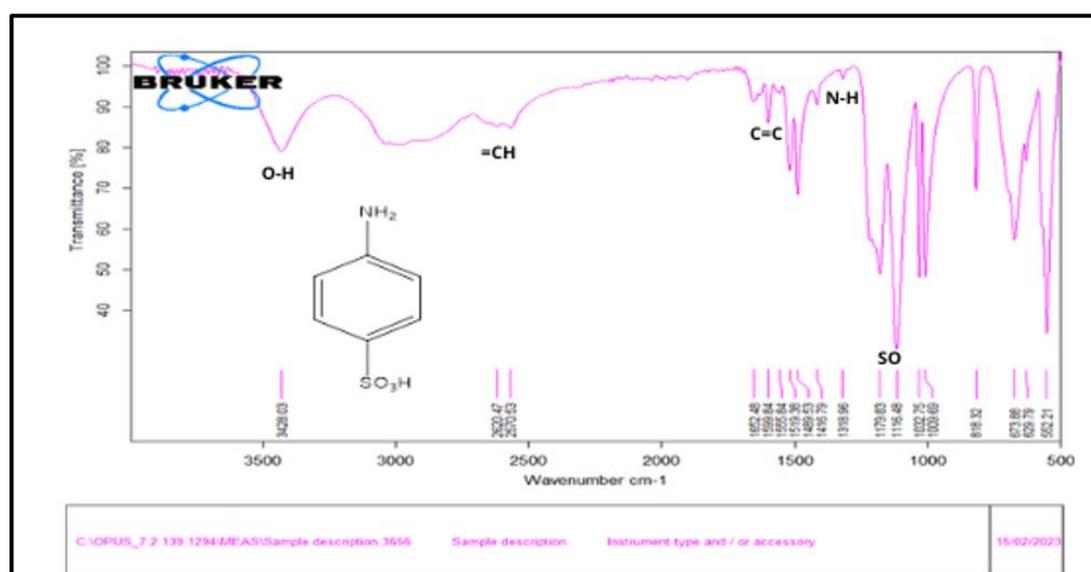


Figure IV.1: Spectre IR de l'acide sulfanilique

IV.4.2. Spectroscopie de diffraction des rayons X :

La figure ci-dessous (Fig.), représente le diffractogramme RX de l'acide sulfanilique. La gamme des angles de diffraction allant du 3 à 90°.

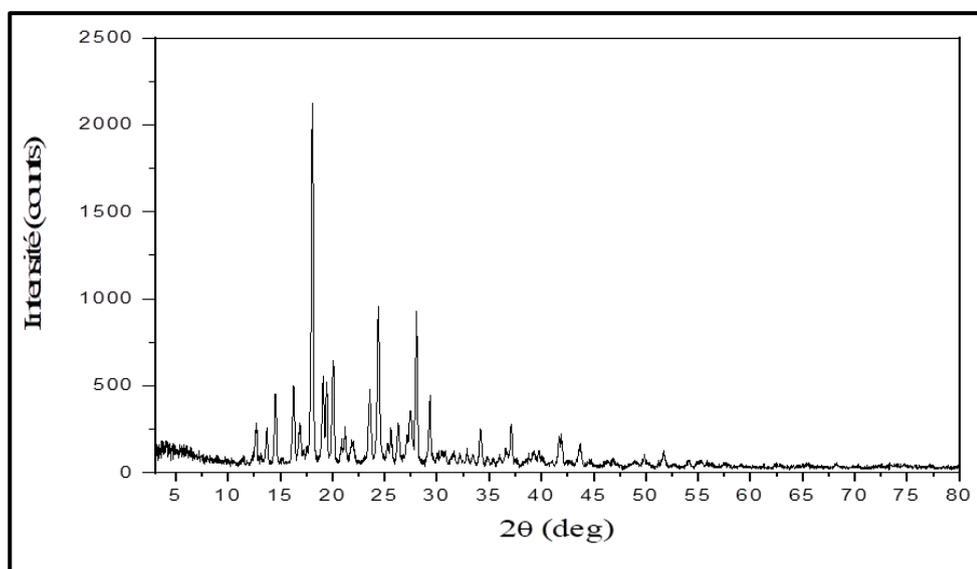


Figure IV.2: Spectre DRX de l'acide sulfanilique

A partir de ce diffractogramme nous avons constaté que notre polymère a une structure cristalline puisque on note des pics fins et intenses en comparaisant avec le diffractogramme de l'acide sulfanilique théorique on peut dire que une similitude existe entre les deux diffractogramme

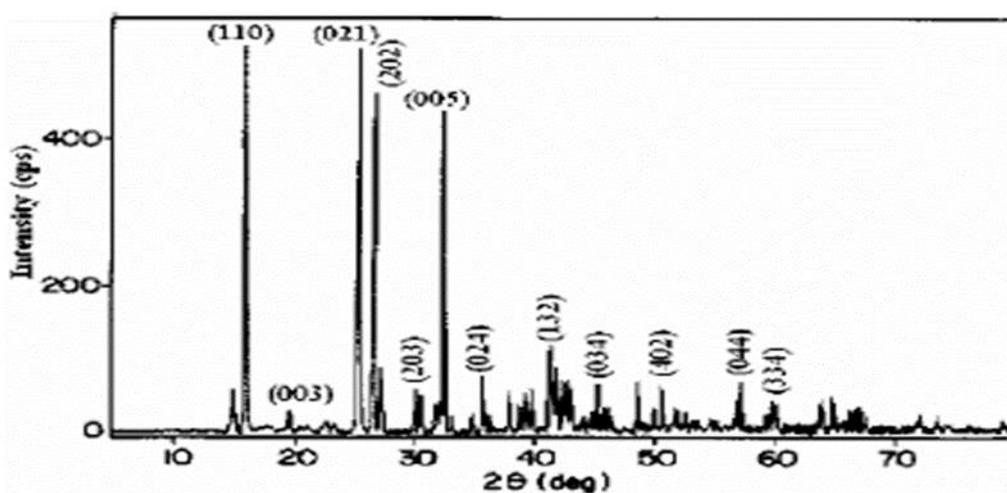


Figure IV.3: Spectre DRX de l'acide sulfanilique [3]

IV.3. Caractéristiques organoleptiques :

Chaque formule est caractérisée par ces propriétés organoleptiques telles que l'odeur, l'aspect et la couleur.

Tableau IV.2: Caractère organoleptique des différentes formules

Les différents effets	sulfa crème 1	sulfacrème 2
image		
Couleur	Blanchâtre	Blanchâtre
L'odeur	Odeur agréable (l'odeur d'Huile de rose parfumée)	Odeur agréable (l'odeur d'Huile de rose parfumée)
Homogénéité	Mauvais	Bonne
Aspect	Semi solide	Semi solide
Texture	Epaisse	Epaisse
Étalement	Facile	Facile
Fluidité	-	-

La fluidité : N.B : (-) : Non fluide, (+) : fluide, (++) : très fluide

IV.3.1. Homogénéité :

Macroscopiquement, l'homogénéité se vérifie par étalement en couche mince d'un échantillon de la préparation sur une surface plane à l'aide d'une spatule. Cet examen macroscopique est souvent complété par une observation microscopique de la pommade étalée sur une lame.



Figure IV.4: l'étalement des crèmes

IV.3.2.Examen physico- chimique :

L'étude physico- chimique à prépara de température ambiant

IV.3.3.Mesure de pH :

Les émulsions formulées dans ce travail ont des valeurs de pH situait entre 7et 5.5 à température ambiante.

Tableau IV.3: Propriétés physicochimiques des crèmes préparées

	Sulfa crème 1		Sulfa crème 2	
	1,5%	3%	1,5%	3%
% PA				
pH	7	5.5	7	6

Le pH des préparations à usage dermique doit être compris entre 5 et 6pour les soins appliqués sur la peau [9] car la surface de la peau est légèrement acide donc on peut dire que notre crème est conforme et idéal pour la peau.

IV.3.4.Sens de l'émulsion :

IV.3.4.1.Stabilité à la dilution :

Test 01 :

On introduit dans un tube à essais, 1 ml d'émulsion puis 10 ml d'eau distillée.

Test 02 :

On introduit dans un tube à essais, 1 ml d'émulsion puis 5 ml huile

□ On agite pour essayer d'homogénéiser le mélange et on laisse reposer 24h et on observe les préparations qui sont illustrées sur la figure

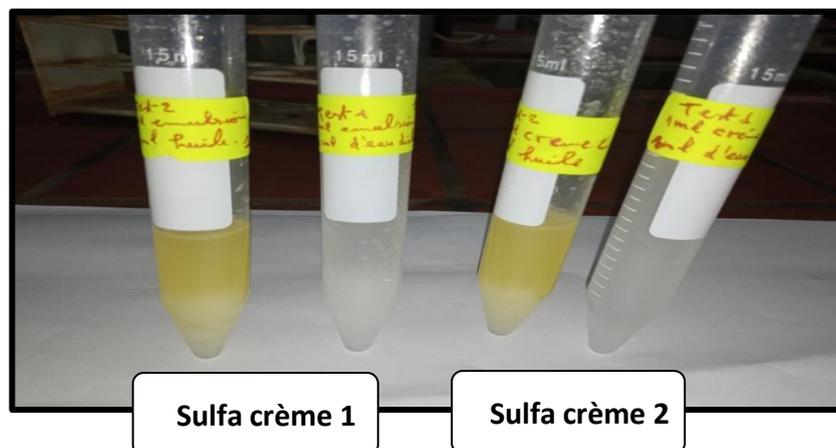


Figure IV.5: les formulations dans l'eau et l'huile.

Tableau IV.4: les tests de miscibilité dans l'eau et l'huile

Les formules	Sulfa crème 1	Sulfa crème 2
Dans l'eau	-	-
Dans l'huile	-	-

(+) séparation de phase, (-) pas de séparation de phase.

IV.3.4.2.La stabilité :**Avec la Température :**

Les pommades ont été chauffées à une température dépasse la température 27°C les pommades commencent fondre à cette température.

Avec le temps

Tableau IV.5: Stabilité des pommades par rapport au temps

Stabilité avec le temps (semaine)	Sulfa crème 1	sulfacrème 2
1(21 fév 2023)	+	+
2	+	+
3	+	+
4	+	+

Les pommades ont été suivies avec le temps pour déduire de la stabilité de sa texture on remarque que les crèmes elle garde la même texture.

IV.3.4.3. Test de stabilité à la centrifugation :

Ce test consiste à mettre la préparation sous l'effet d'une centrifugation. Les résultats Sont résumés dans le tableau.

Tableau IV.6: Etude de la stabilité à la centrifugation

	2000(rpm)/t=15min	3000(rpm)/t=15min	6000(rpm)/t=15min
Sulfa crème 1	Stable	Stable	Stable
Sulfa crème 2	Stable	Stable	Stable



Figure IV.6: Les résultats de la stabilité à la centrifugation.

Afin d'évaluer l'activité biologique et l'effet synergique, du principe actif ; acide sulfanilique seul et une fois formulé sous pommade et gel à des concentrations de 1,5% et 2%, nous avons réalisé une étude antibactérienne et antifongique ,avec des souches bactériennes standardisées qu'on va présenter dans cette partie.

IV.4.Préparation des suspensions fongiques :

Pour la préparation de la suspension fongique, des cultures de champignons de 72h ont été utilisées. En premier lieu les cultures fongiques ont été émergées par l'eau physiologique stérile, ensuite les mycéliums sont raclés de la surface du milieu de culture, le tout est mis dans un bécher stérile. Cette solution a été centrifugée, le surnageant a été récupéré. Ensuite des suspensions diluées de spores sont préparées à partir de cette solution. La suspension fongique choisie doit être d'une concentration de 10^6 spores/ml, qui correspond à une densité optique de 0.06 à 0.13 à une longueur d'onde de 630nm (saadi, 2008).

IV.5..Activité antimicrobienne :

L'activité antimicrobienne de l'acide sulfanilique a été évaluée par la méthode de dépôt à la surface, une masse d'environ de 0,1g a été déposée à la surface de la gélose MHensemencée par la suspension bactérienne pour les pommades et les gels on a utilisé la méthode des puits par diffusion sur milieu Hinton les boîtes de Pétri ont été ensemencées avec des suspensions microbiennes standardisées à $0,5 \text{ Mc Farland}$ pour les bactéries et 10^6 spores/ml pour les champignons (les souches étudiées sont : *Aspergillus niger* , *Fusarium Oxysporum* *Aspergillus flavus*, *candida albicans* *candida non albicans*).

La gélose Mueller Hinton ensemencée par des suspensions bactériennes et milieu PDA et Saburraux ensemencée par des suspensions de spores fongiques. Puis les boîtes sont incubées à 37 °C pendant 24h (bactéries) et à 30 °C pendant 3 jours à 7 jours pour les (champignons).

✓ La lecture se fait en déposant la boîte sur un fond noir et en utilisant une lumière Réfléchie.

✓ Le diamètre des zones d'inhibition est mesuré à l'aide d'un pied à coulisse (système de lecture automatisé) appliqué sur le fond de la boîte de Pétri fermée

✓ mentionner le diamètre de la zone d'inhibition pour chaque souche.

✓ Pour les champignons une évaluation de l'envahissement de la surface gélosée testée.

IV.6. Résultats des tests biologiques :

Les tests biologiques que nous avons réalisés incluent l'étude de l'activité bactérienne et fongique de l'acide sulfanilique et de nos formulations.

L'acide sulfanilique est connue comme agent antibactérien les résultats obtenues le démontrent bien.

IV.6.1. Etude antibactérienne et antifongique de l'acide sulfanilique:

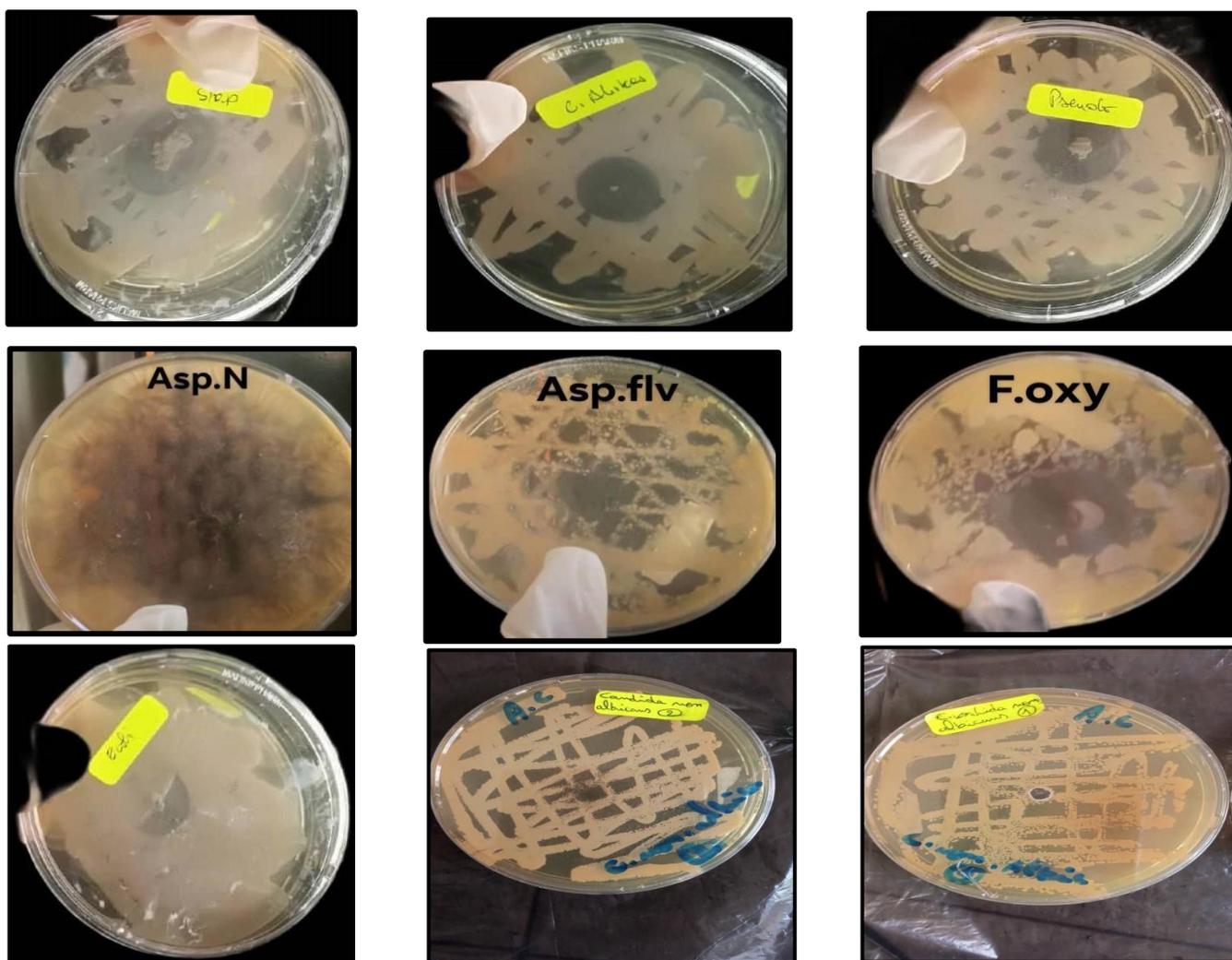


Figure IV.7: Résultats des tests biologiques de l'acide sulfanilique

Après la mesure des diamètres d'inhibitions nous avons constaté que l'acide sulfanilique a une très bonne activité biologique sauf pour l'aspergillus Niger .

Les résultats obtenus sont prometteurs montrant que le composé à l'étude peut être utilisé comme agent antibactérien et antifongique .

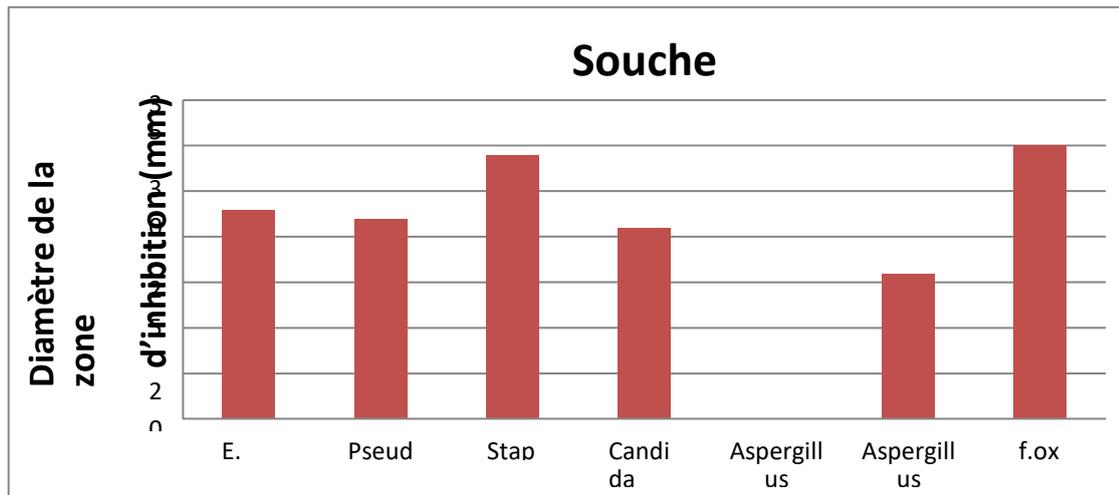


Figure IV.8: Histogramme de l'activité biologique de l'acide sulfanilique.

D'après les résultats obtenus de la figure 31 on constate que le principe actif synthétisé a une bonne inhibition fongique et une inhibition prononcée pour la bactérie à gram positif ce qui est un bon résultat puisque le *Staphylococcus aureus* qui est extrêmement sensible à l'agent actif, généralement responsables des infections cutanées (figure) qui se manifestent par l'apparition des cloques, d'abcès, de rougeurs et des gonflements de la zone infectée, la totalité des souches et champignons sont extrêmement sensibles parce que le diamètre est supérieur à 20mm sauf pour *Aspergillus Flavis*, et aucune sensibilité pour *Aspergillus Niger*.



Figure IV.9: les infections cutanées les plus fréquentes des *staphylococcus aureus*

L'effet de l'acide sulfanilique sur l'inhibition de la prolifération du *Staphylococcus aureus*, est due au fonctions porté , de l'acide sulfaniliquequi provoquent un effet sur la parois protéiques de la bactérie.

Cette partie va montrer l'effet de nos formulations sur l'effet biologique de l'acide sulfanilique.

IV.7.Résultats obtenus pour les deux sulfacrèmes.

Pouvoir antibactérien des pommades :

Tableau IV.7: Diamètre des zones d'inhibitions des pommades

Souches bactériennes testées		Diamètre des zones d'inhibition (mm)			
		Crème1		Crème2	
		1.5%	3%	1.5%	3%
Gram-	<i>E. coli</i>	15	16	-	19
	<i>Pseudo</i>	11	-	-	13
Gram+	<i>Staph.a</i>	-	22	11	-

Les résultats obtenus ont montré que les pommades ont donné un résultat positif pour l'activité antibactérienne vis-à-vis , de la souche à gram positif et négatif. Mais la crème 1 à 3% a une bonne inhibition, en la comparant avec d'autres formulations.

d' après les résultats l'acide sulfanilique formulés n' a pas perdu son pouvoir antibactérien , même si il a diminué un peu , néanmoins il reste actif vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* qui peut être la cause de plusieurs infections de la peau **figure 32**.

Pouvoir antifongique des sulfacrèmes :

Afin d'évaluer l'activité antifongique de la molécule active une fois formulée sous forme de pommades(sulfacrème) et le sulfagel,nous avons utilisé des pommades antifongiques commerciales à des pourcentages différents assez proches de ceux utilisés pour nos pommades, afin de comparer l'effet antifongique.

Des zones d'inhibition ont été observées autour, des crèmes formulées et disponibles dans le commerce (MYCOCINE®) et (Kétoconazole) après ,une incubation de 48 heures à 30°C pour *Candida Albicans* et 5 à 7 jours pour les autres souches fongiques.

IV.8.L'effet antifongique de la Candida albicans et non albicans des pommades :

Les levures sont responsables des levuroses qui sont des mycoses (affections cutanées, muqueuses, viscérales et septicémiques). Ces levures sont essentiellement représentées par le genre *Candida* avec comme principale espèce *Candida albicans*. Les infections causées par le genre *Candida* sont connues sous le nom de candidoses, *Candida albicans* est l'espèce la plus souvent incriminée (60 % des cas). Les autres espèces fréquemment rencontrées sont des *Candida* non *albicans* : *C. glabrata*, *C. tropicalis*,

C. parapsilosis et *C. krusei*, Ces levures sont susceptibles de devenir pathogènes et d'envahir les tissus superficiels ou profonds sur certains terrains immunodéprimés comme chez les individus âgés, ou encore ceux traités par chimiothérapie, ou souffrant de désordre hématologique (HIV-positif, leucémie), ou chez les sujets ayant un traitement antibiotique à large spectre ou un déséquilibre endocrinien (diabète, grossesse). Cette levure peut également affecter les nouveau-nés, les patients ayant subi une chirurgie profonde viscérale, ayant une alimentation parentérale ou bien ayant subi une radiothérapie. Le passage de l'état commensal à l'état pathogène est donc le plus souvent lié à une défaillance des systèmes de défense de l'hôte [1].

Ces dernières années, l'arsenal des médicaments antifongiques s'est considérablement étoffé. Cependant, il n'existe encore que quatre grandes classes d'agents antifongiques disponibles de manière systémique, agissant sur trois cibles fongiques [2] :

- a) Inhibition de la synthèse protéique: les pyrimidines fluorées
- b) Altération des stérols de la membrane cellulaire fongique: les polyènes et les azolés
- c) Altération de la paroi fongique: les échinocandines ou lipopeptides

Candida albicans est la cause, dans 70 à 80 % des cas de candidoses humaines. C'est l'agent des mycoses cutanées (impétigo) et unguéales (intertrigos), des mycoses digestives (muguet et buccal) (Figure 2), intestinales, biliaires et génitales, des mycoses bronchopulmonaires, viscérales (abcès cérébraux).



Figure IV.10: photo de candidoses : cutanées des muqueuses et le muguet

Les résultats de l'étude fongique des *Candida Albicans* et *Candida sp* est résumé dans ce qui suit (figure 34)

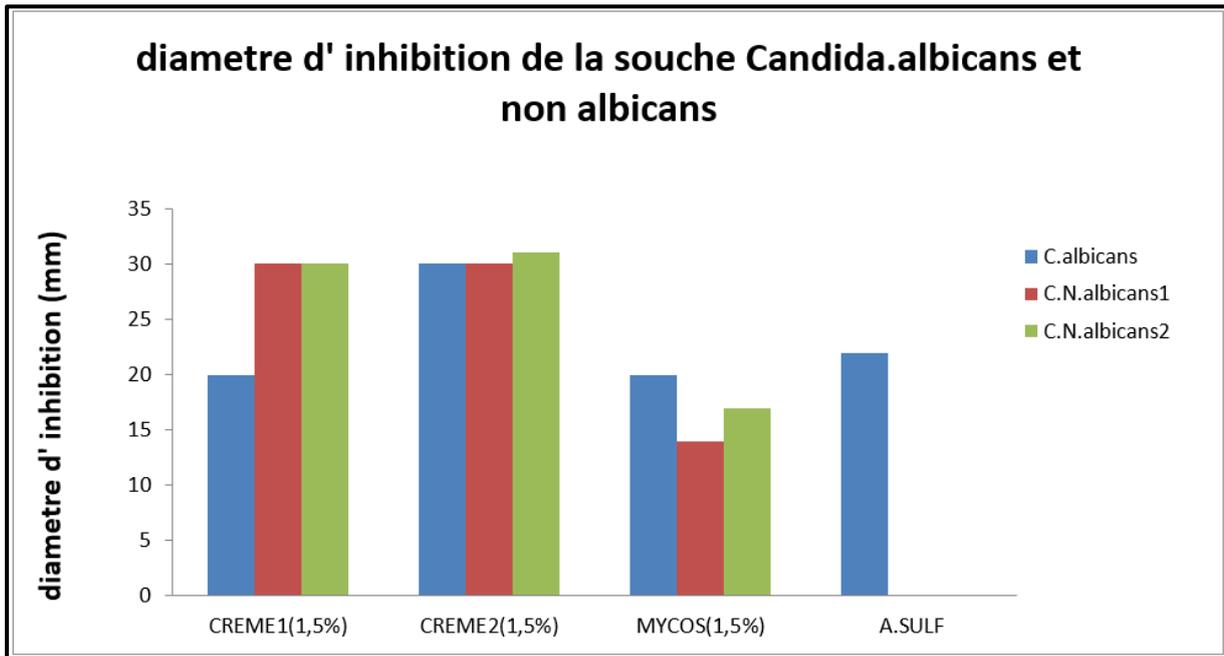


Figure IV.11: comparaison du diamètre d'inhibition de acide sulfanilique avec les pommades a (1 .5%)

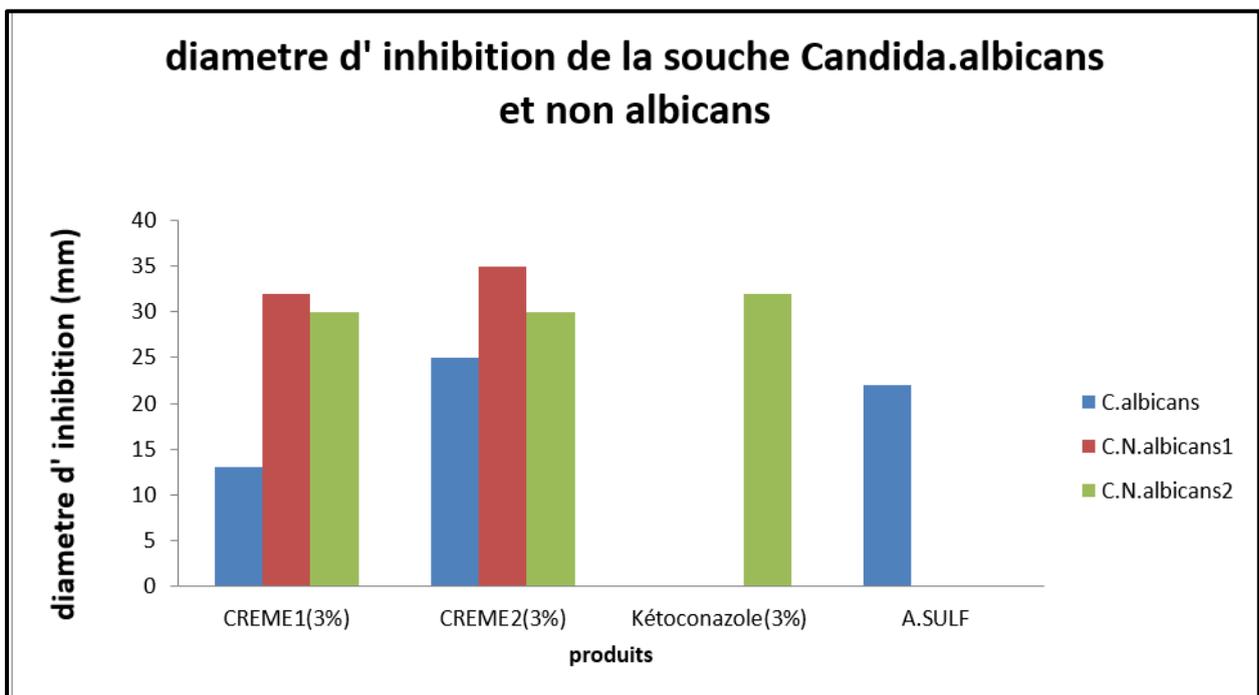


Figure IV.12: comparaison du diamètre d'inhibition de acide sulfanilique avec les pommades à (3%)

D'après les deux figures (34-35) on peut conclure que l'acide sulfanilique n'a pas perdu sa capacité à inhiber la souche *Candida albicans*, en formulations dans les sulfacrèmes 1 et 2 par rapport à l'activité antifongique des pommades commerciales. L'absence de l'activité antifongique de l'agent antifongique utilisé n'a pas affecté celle de la pommade 1 et 2 qui ont une très bonne inhibition fongique, et cela pour les deux concentrations 1,5% et 3%, ce qui nous conduit à conclure que les formulations ont un effet synergique avec l'acide sulfanilique.

À la lumière de ces résultats on peut affirmer que la meilleure formulation et par comparaison à celle des pommades commercialisables, est la pommade 2a 3% d'acide sulfanilique, pour les trois souches : *Candida albicans* et non *albicans*. Même les autres formulations ont des activités antifongiques considérables par rapport aux pommades du commerce à des concentrations comparables.

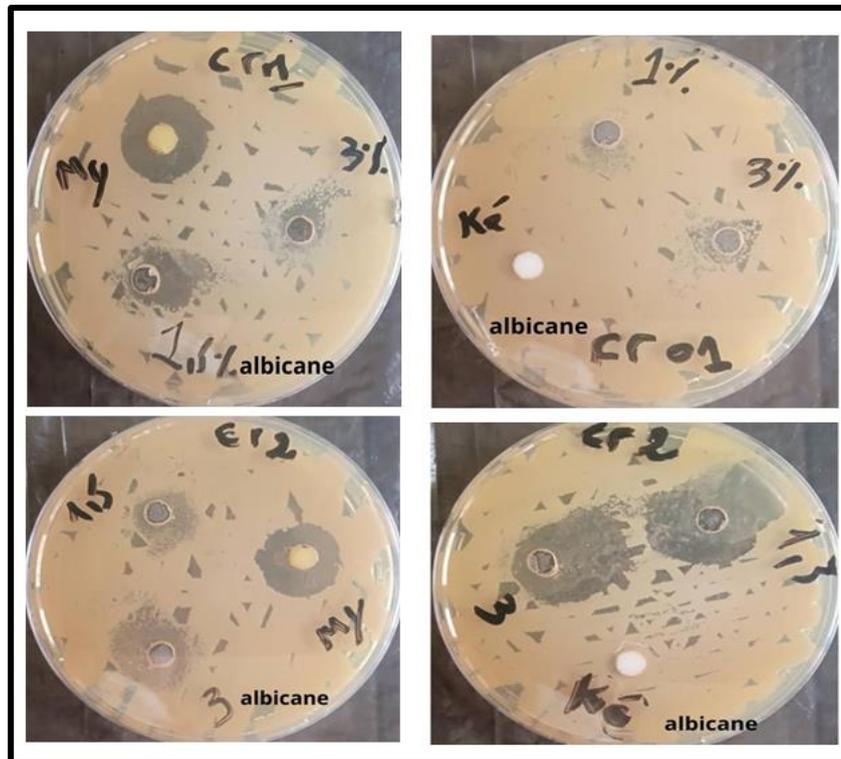
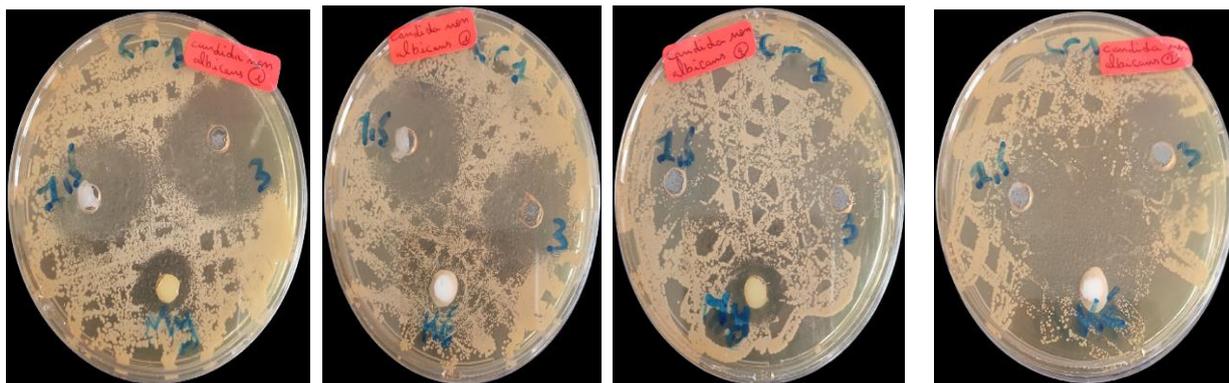


Figure IV.13: Résultats de l'activité antifongique des formulations vis-à-vis *Albicans*



Crème 1 (1.5%),(3%),My,Ké vis -à- vis candida non albicans 1 et candida non albicans 2



crème 2 (1.5%),(3%) ,My ,Ké vis-à-vis Candida non albicans 1 et Candida non albicans 2

Figure IV.14: Résultats de l'activité antifongique des formulations vis-à-vis Candida non albicans 1 et Candida non albicans 2

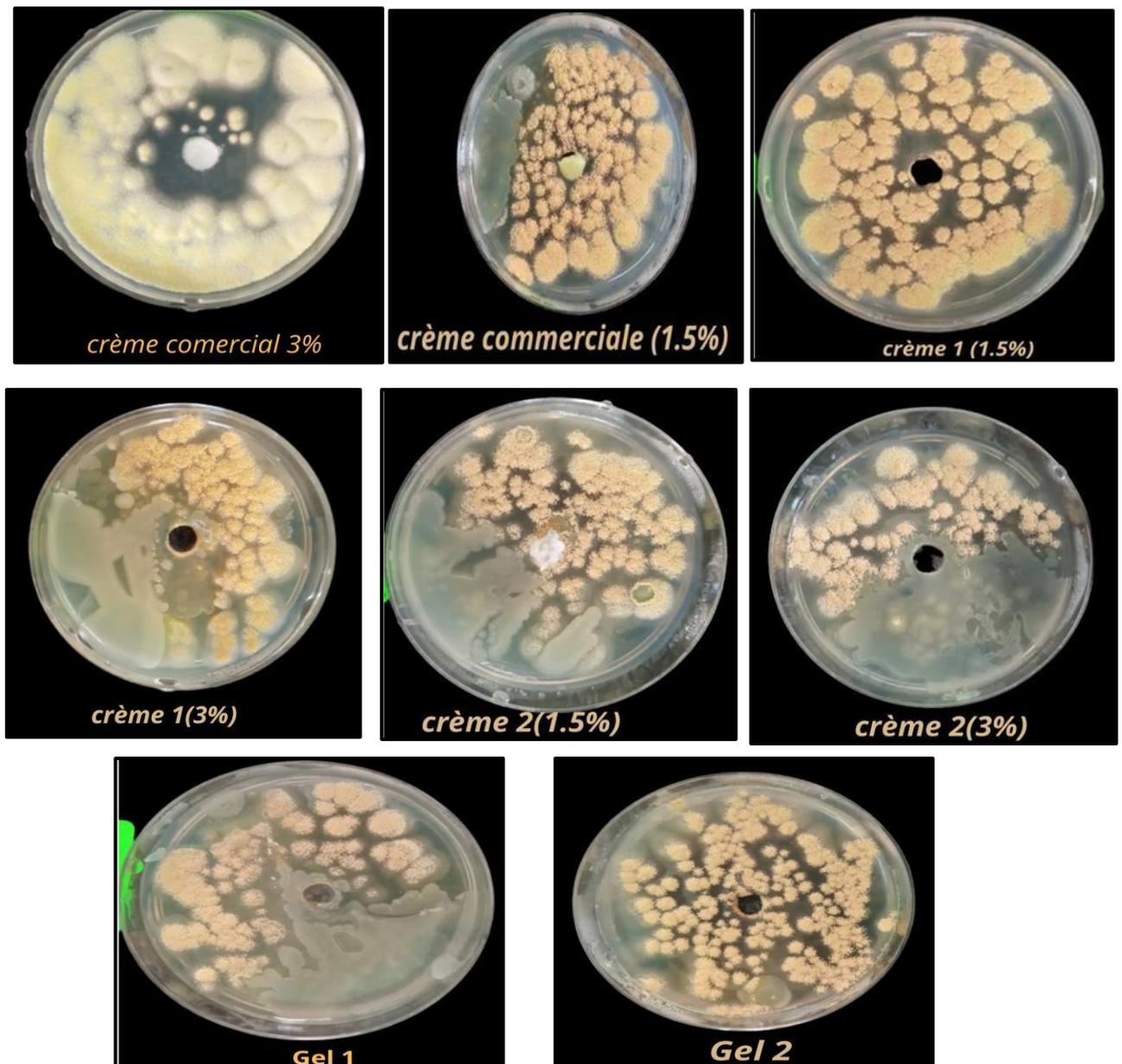


Figure IV.15: Résultats de l'activité antifongique des formulations vis-à-vis *Aspergillus Flavus*

D'après ces résultats de la figure on peut dire que les pommades et le gel à une n'ont pas une bonne inhibition du champignon *Aspergillus. F*, néanmoins la crème 2 à 3% à une meilleure inhibition comparant à la pommade commerciale puisque on peut ,noté une surface de plus de 45% non envahie.

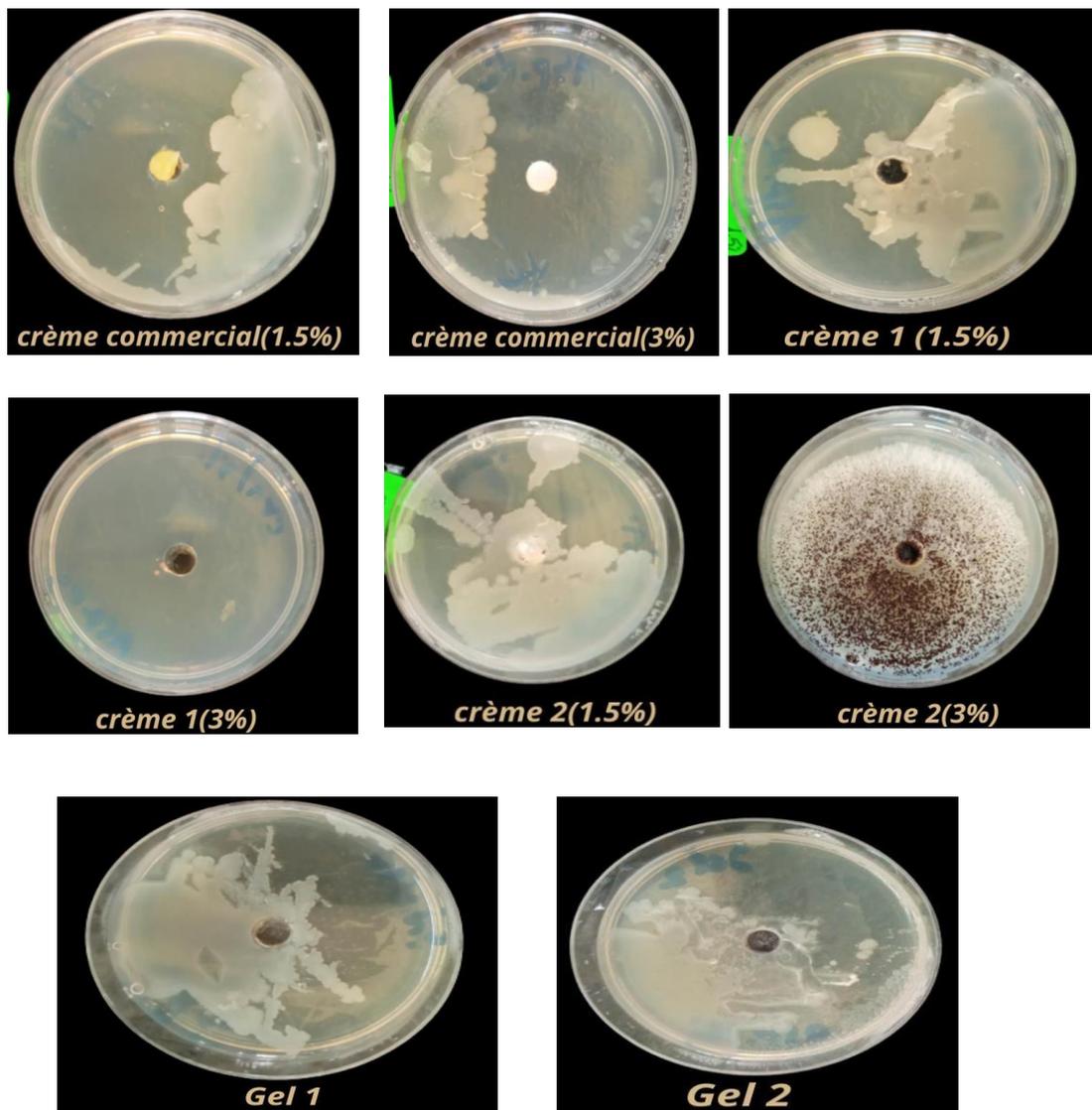


Figure IV.16: Résultats de l'activité antifongique des formulations vis-à-vis *Aspergillus niger*.

Les tests ont montré que la pommade 1 à 3% à inhiber complètement *l'Aspergillus Niger*, par contre la pommade 2 à 3% a donné un envahissement totale après une semaine d'incubation, elle est pas efficace pour irradiier ce champignon qui peut aussi contaminer l'être humain par contact du sol ou une surface contaminée par ce champignon.

On peut conclure que plus la concentration est augmentée dans la pommade plus ceci est efficace contre *l'Aspergillus Niger* ce qui n'est pas le cas pour la pommade commerciale.

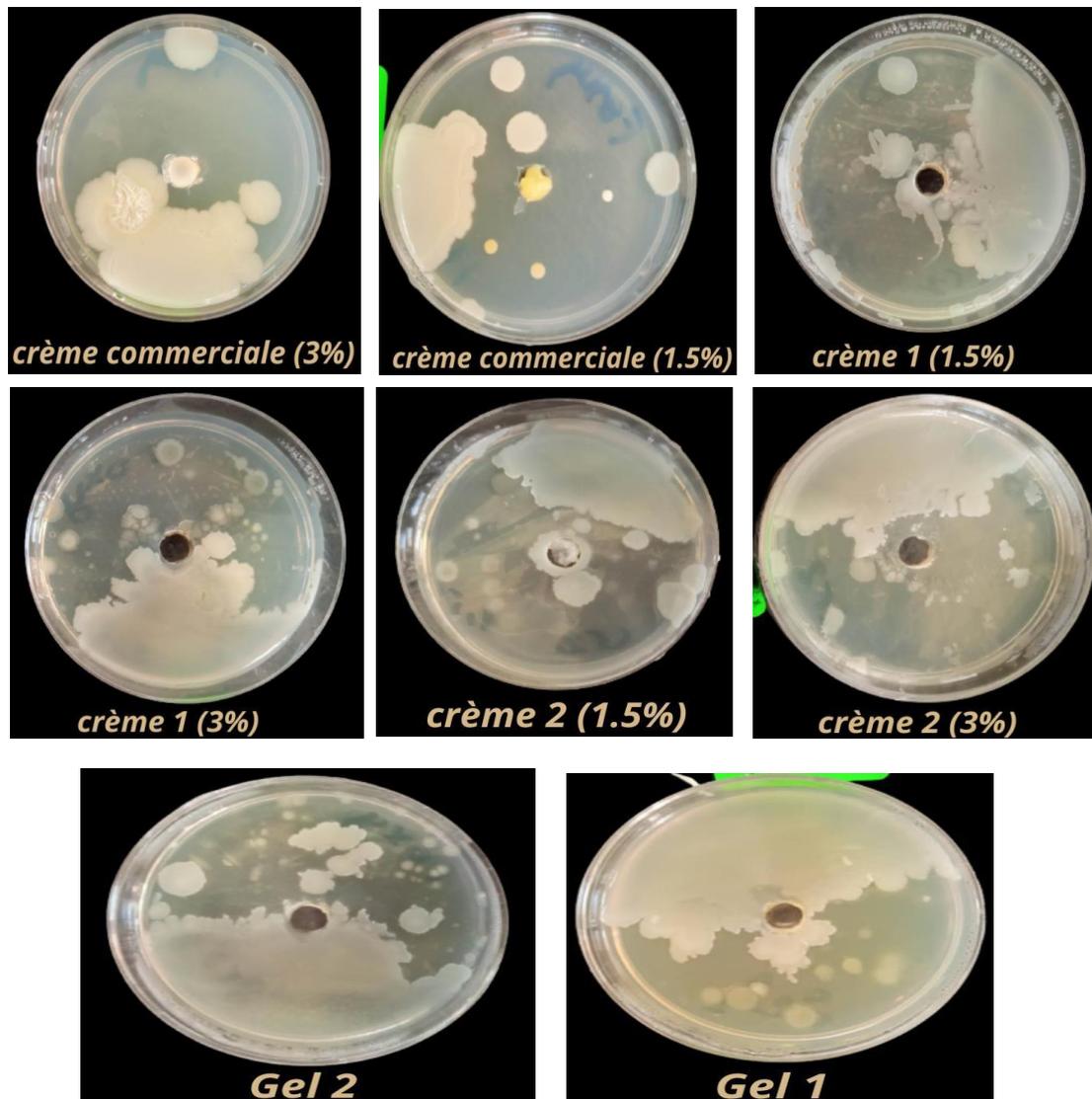


Figure IV.17: Résultats de l'activité antifongique des formulations vis-à-vis *F.oxys*

La figure, montre une inhibition comparable pour le champignon *Fusarium .O*, le taux de l'acide sulfanilique n'affecte en rien l'inhibition du champignon si on compare aux tests avec la pommade commerciale une surface non envahie variant de 30 à 40% pour nos pommades et les gels et de plus 60% pour la pommade Myco .

Les gels ne sont pas très efficace vis-à-vis des fongiques et même les souches bactériennes testés

IV.9. Conclusion

L'étude biologique de l'acide sulfanilique montre que cette molécule est très active vis-à-vis des bactéries testées et des champignons et des souches candida, les formulations réalisées ont montré que le gel n'a pas une bonne activité en générale fongique et bactérienne, si on le compare à la formulation pommade, ce résultat nous a mené à cibler l'utilisation de la crème 2 à 3% et crème 1 à 1.5% à base d'acide sulfanilique pour le traitement des candidoses dû aux *Candidas* et plus pour les *Candidas non albicans*.

IV.10. Résultats de la cinétique de libération:

Les résultats obtenus sont exposés dans les courbes cinétiques, représentant la quantité de PA libérée en fonction du temps exprimé en (min), sont tracées sur les figures suivantes.

Le taux de PA libéré est donc calculé par rapport à la masse réelle en agent actif contenu dans les pommades selon la relation suivante : $mt = DO.Vp.Vf. M / \epsilon.VF.I$

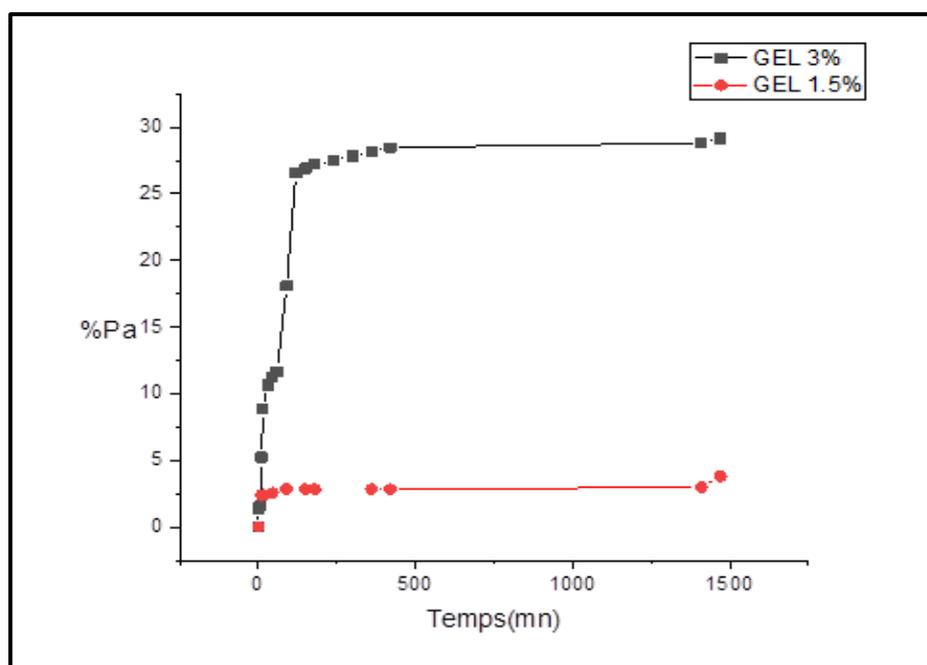


Figure IV.18: Le taux de libération de l'acide sulfanilique à partir des gels en fonction du temps

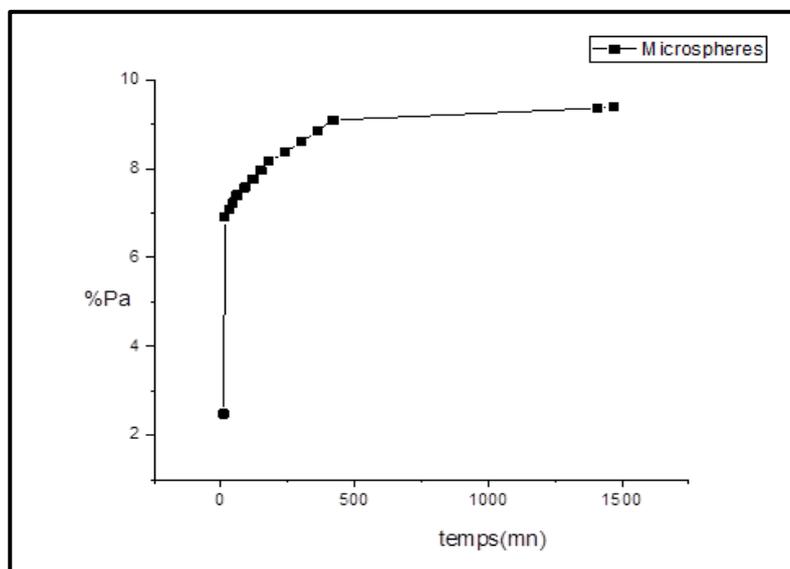


Figure IV.19: taux de libération de l'acide sulfanilique à partir des microsphères en fonction du temps

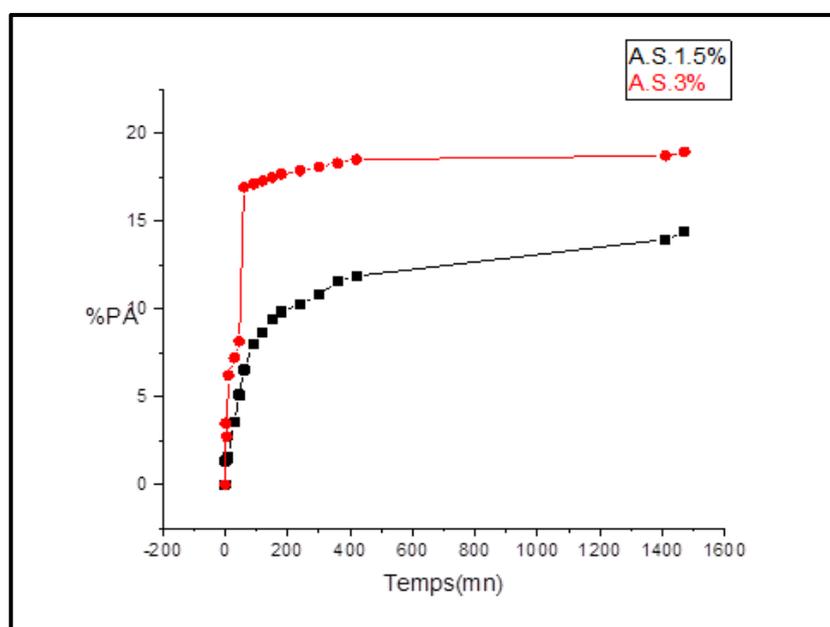


Figure IV.20: Le taux de libération de l'acide sulfanilique à partir des pommades en fonction du temps

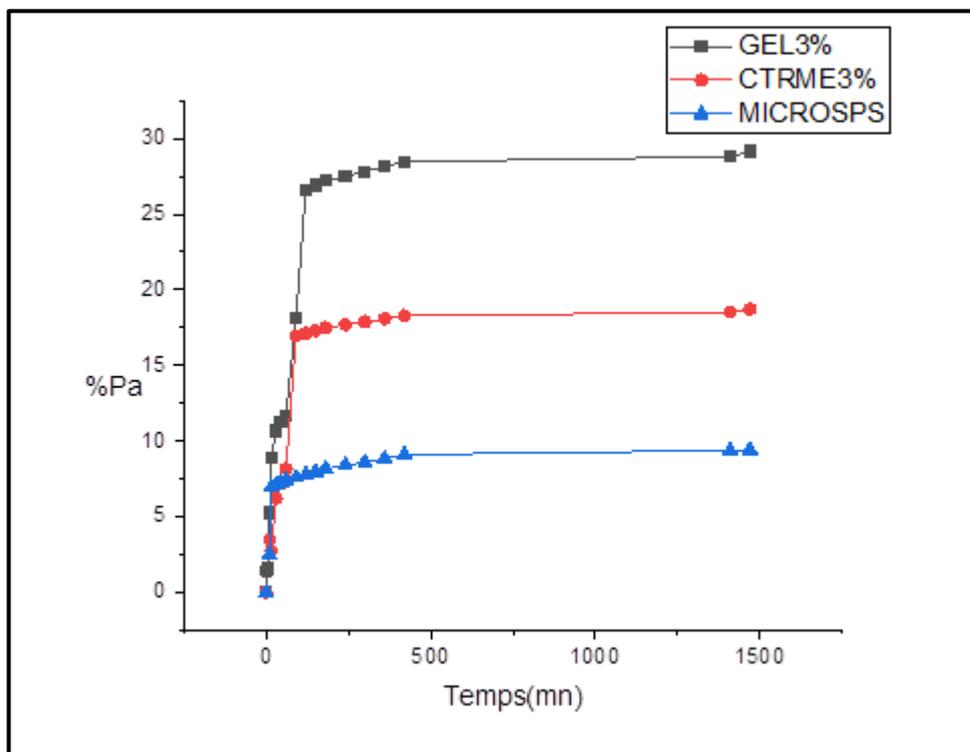


Figure IV.21: Comparaison du taux de libération de l'acide sulfanilique à partir des formulations en fonction du temps

IV.11. Interprétation des résultats de la cinétique de libération de l'acide sulfanilique à partir des formulations réalisés :

Le contrôle de la diffusion d'un principe actif à partir de tels systèmes est assuré par une émulsion dans lequel le PA est dispersé ou dissous (pommade). Donc, selon nos résultats expérimentaux on remarque une augmentation de la libération du PA en fonction du temps dans le milieu d'étude, nous remarquons %Pa en fonction Temps (min) adopte le même profil pour les trois formulations microsphères, gel et pommade

D'après la figure 1, on remarque que le taux de libération du principe actif augmente, à partir des formulations à 3% ceci est dû à la quantité importante de l'acide sulfanilique contenue dans les formulations

D'après la figure de la comparaison du relargage du principe actif à partir des trois formulations, nous remarquons que la forme gel est la plus efficace pour la libération de l'acide sulfanilique puisque le gel est hydrophile, ce qui permet la pénétration du milieu à l'intérieur pour la libération du principe actif

Le taux le plus important est de 30% c'est le plus élevé .

Le taux de libération reste relativement faible puisque l'acide sulfanilique est peu soluble dans l'eau, ceci influe beaucoup sur le pourcentage ,de dissolution du principe actif.

En prenant compte aussi la viscosité de la phase organique, tous ces facteurs peuvent influés sur la libération du principe actif. A partir des formulations et la libération de l'acide sulfanilique on peut dire que l'acide sulfanilique a été bien dispersé dans les pommades.

Références bibliographiques :

[1] :Bouchet, P., Guignard J.L., Pouchus Y.V.et al. (2005) les champignons, mycologie fondamentale et appliquée. Paris: masson 2 ème edition, 109-111p.

[2] Ayman, S., 2013. Caractérisation moléculaire et phénotypique d'un mutant $dpp3\Delta$ déféctif pour un pyrophosphate phosphatase chez la levure opportuniste *Candida lusitaniae* ; Etude de l'interaction des levures avec l'hôte. Thèse de doctorat :Microbiologie – Immunologie. UNIVERSITÉ BORDEAUX 2, 167p

[3] Mythili, P., Kanagasekaran, T., & Gopalakrishnan, R. (2007). Investigations on nucleation kinetics, growth and characterization of sulphanilic acid single crystals. *Crystal Research and Technology: Journal of Experimental and Industrial Crystallography*, 42(8), 791-799.

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans ce projet , on a préparé une molécule organique qui est l'acide sulfanilique , un produit antibactérien , la synthèse de ce principe actif a été effectuée par condensation de l'aniline sur l'acide sulfurique, les caractérisations par spectroscopie infra rouge et par DRX sont en accord avec la structure de l'acide SA .

L'acide sulfanilique à notre connaissance n'a jamais été formulé sous forme de pommade Antibactérienne et Antifongique et hydratante en même temps , la seconde partie de ce travail est de réaliser plusieurs formulations tel que : pommade , gel ou microsphères de l'acide sulfanilique

Une étude antibactérienne et antifongique de l'acide sulfanilique seul a démontré son pouvoir antibactérien et antifongique par l'évaluation du diamètre d'inhibition dans la gélose M.H et envasement ,dans le milieu de croissance des fongiques dans le PDA

Différentes pommades à 1.5% et 3% ;en masse d'acide sulfanilique cette concentration est en accord avec les pommades antifongiques existant dans le commerce , at après un étude antibactérienne et antifongique avec les mêmes souches bactériennes référenciés et les champignons a été réalisée ou n' a pu montrer le coté associative du principe actif :AS et les pommades puisque l'activité biologique a été conservée sinon augmenté , donc on peut dire que le but a été atteint puisque on a pu élaborer une pommade notée sulfacreme 2 a 3% d'acide sulfanilique et une pommade notée 1sulfacreme a 1.5% d'acide sulfanilique très efficaces qui peut être commercialisée parce que nos formulations ont une activité biologique ,très comparable à deux pommades dermiques ,antifongiques à des concentrations du principe actif antifongiques similaires déjà vendu dans le commerce Algerien

Les autres formulations gel et microsphères n'ont pas eu une très bonne activité biologique autant que les pommades

A la lumière de ces résultats le but qu'on s' est fixé au début du projet a été atteint , nous envisageons à l'avenir d'effectuer une étude in vivo même si on a pris le soin de choisir des produits qui n'on pas beaucoup d'effets secondaires sur la peaux

Résumé

Ce travail consiste à préparer l'acide sulfanilique qui est un agent antibactérien, pour le formuler sous forme de pommade et de gel, afin d'étudier son effet antibactérien, et antifongique seule et une fois intégré dans les pommades et les gels préparés pour une utilisation ultérieure contre les candidoses.

Les pommades antibactériennes et antifongiques ont été préparées par émulsion de la phase organique qui contient des huiles cosmétiques dans la phase aqueuse contenant le tensioactif, l'agent antibactérien antifongique, a été ajouté à deux concentrations différentes 1.5% et 3% dans les formes gels et dans la pommade et pour donner un aspect consistant à la pommade et une couleur blanche. L'activité antifongique et antibactérienne a été menée avec des souches à gram positif et négatif et des souches fongiques *Candida* et *Aspergillus*, en utilisant la méthode de diffusion par des puits.

Les résultats retrouvés nous mènent à conclure que seules deux formulations ont été retenues pour inhiber la croissance de la bactérie *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans* et non *albicans* pour lutter contre les infections des peaux et les candidoses qui était le but recherché par ce projet.

L'acide sulfanilique a été caractérisé par spectroscopie infra rouge et DRX.

Mots clés : Acide sulfanilique, *Aspergillus*, *Candida*, pommade.

Abstract

This work consists of preparing sulfanilic acid which is an antibacterial agent, to formulate it in the form of ointment and gel, in order to study its antibacterial effect, and antifungal alone and once integrated into ointments and prepared gels. The antibacterial and antifungal ointments were prepared by emulsion of the organic phase which contains cosmetic oils in the aqueous phase containing the surfactant, the antibacterial agent was added in two different concentrations 1.5% and 3% in the ointment to give a consistent appearance of the ointment and a white color.

Antifungal and antibacterial activity was conducted with gram-positive and gram-negative strains and fungal strains *Candida* and *Aspergillus*, using the well diffusion method. The results found lead us to conclude that two formulations have been selected to inhibit the growth of the bacterium *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* and non-*albicans* to fight against skin infections and candidiasis. Sulphanilic acid has been characterized by infrared spectroscopy and XRD.

Key words : Sulphanilic acid, *Aspergillus*, *Candida*, ointment.

ملخص

يتكون هذا العمل من تحضير حمض السلفانيليك وهو عامل مضاد للبكتيريا، لصياغته على شكل مرهم وجل، من أجل دراسة تأثيره المضاد للبكتيريا، ومضاد للفطريات وحده وبمجرد دمجها في المراهم والمواد الهلامية المحضرة تم تحضير المراهم المضادة للبكتيريا والفطريات عن طريق تشتيت المرحلة العضوية التي تحتوي على زيوت التجميل في المرحلة المائية التي تحتوي على مادة سطحية، تمت إضافة العامل المضاد للبكتيريا بتركيزين مختلفين 1.5% و 3% في المرهم لإعطاء مظهر متناسق للمرهم ولون أبيض.

تم إجراء نشاط مضاد للفطريات ومضاد للبكتيريا مع سلالات إيجابية الجرام وسالبة الجرام وسلالات فطرية المبيضات والرشاشيات، باستخدام طريقة انتشار البثر.

النتائج التي تم العثور عليها تقودنا إلى استنتاج أنه تم اختيار تركيبتين لمنع نمو بكتيريا المكورات العنقودية الذهبية والمبيضات البيض وغير البيض لمكافحة الالتهابات الجلدية وداء المبيضات.

تم توصيف حمض السلفانيليك بالتحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء وتحليل الأشعة السينية.

الكلمات المفتاحية : حمض السلفانيليك، الرشاشيات، المبيضات، المرهم.