



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

**Département : Microbiologie**

**قسم : ميكروبيولوجيا**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Biologie Moléculaire des Microorganismes**

Intitulé :

---

**Etude théorique de l'utilisation des nanoparticules comme alternatives à  
l'antibiothérapie.**

---

**Présenté et soutenu par :** *MIMOUNI Assala*

**Le :**

*NOUCER Cheima*

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** *BOUCHELOUKH Warda* (MAA- UFM Constantine).

**Rapporteur :** *ARABET Dallel* (MCA- UFM Constantine).

**Examineurs :** *GACI Meriem* (MAA- UFM Constantine).

*Année universitaire  
2019- 2020*





الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

**Département : Microbiologie**

**قسم : ميكروبيولوجيا**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Biologie Moléculaire des Microorganismes**

Intitulé :

---

**Etude théorique de l'utilisation des nanoparticules comme alternatives à  
l'antibiothérapie.**

---

**Présenté et soutenu par :** *MIMOUNI Assala*

**Le :**

*NOUCER Cheima*

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** *BOUCHELOUKH Warda* (MAA- UFM Constantine).

**Rapporteur :** *ARABET Dallel* (MCA- UFM Constantine).

**Examineurs :** *GACI Meriem* (MAA- UFM Constantine).

*Année universitaire  
2019- 2020*



## **REMERCIEMENTS ET DEDICACES**

*Après avoir rendu grâce à Dieu le tout puissant et miséricordieux, nous tenons à remercier vivement tous ceux qui, de près ou de loin, ont participé à la rédaction de ce mémoire. Il s'agit plus particulièrement de :*

*Notre encadrante, Madame **Arabet Dallel**, Docteur de l'UFM Constantine.*

*Merci infiniment pour votre écoute, votre soutien et votre confiance. Nous sommes très reconnaissantes pour tous vos avis, vos conseils avisés et vos corrections ainsi que pour le temps que vous avez consacré à notre projet. Nous sommes ravies d'avoir partagé ce travail avec vous. Nous apprécions fortement vos hautes qualités scientifiques et valeurs humaines.*

*Mr. **Attaf Nadhir** Professeur du département de Physique, de nous avoir accepté parmi son équipe.*

*Un grand merci va également à Melle **Attaf Rayane** pour ses conseils et ses encouragements.*

*Présidente de jury, Madame **Boucheloukh Warda***

*Nous vous remercions d'avoir honoré l'invitation de présider ce mémoire, et pour le grand intérêt que vous avez porté à ce travail. Soyez assurée de notre sincère reconnaissance.*

*Examinatrice de mémoire, Madame **Gaci Meriem***

*Merci d'avoir accepté d'évaluer notre travail et de siéger parmi les membres du jury. Veuillez noter ici nos remerciements et notre reconnaissance les plus sincères.*

*Tout le personnel du département de Microbiologie au premier rang Mr. **Ferhatí Laïd**, merci énormément.*

*Madame Nadjar Sarah et Melle Chaïb Samia, nos remerciements les plus chaleureux pour votre aide, votre soutien et vos encouragements.*

*Nos collègues de la promotion de **Master 2020**, pour les moments agréables qu'on a passé ensemble.*

*Nos parents, merci d'être toujours présents à nos côtés dans les bons comme dans les durs moments. C'est en partie grâce à vous si nous en sommes là aujourd'hui, nous espérons avoir été à la hauteur de vos espérances. Avec tout notre amour et notre gratitude.*

*De la part de **Cheïma** :*

*Je tiens à remercier mon binôme **Assala**, un immense merci pour ton soutien, ta patience et ta contribution, c'était un grand plaisir de travailler avec toi. Ton amitié m'est très précieuse.*

*Je tiens aussi à remercier affectueusement mes chères tantes : **Lynda**, **Massika**, **Salima** et **Vanessa** qui ont toujours été là pour moi. Leur soutien inconditionnel et leurs perpétuels encouragements ont été d'une grande aide.*

*Je remercie également ma très chère sœur **Nesrine** et mon très cher frère **Ismail** pour leur amour et leur affection.*

*Un grand merci à mes **cousins** et **cousines** pour leur encouragement.*

*Un immense merci à **mes amis et collègues** que j'aime tant, je remercie particulièrement **Nouhed** pour son aide et son soutien inconditionnel.  
*Tu m'es très chère.**

*Mes chaleureux remerciements à tous ceux qui me sont chères.*

*Longue et respectueuse pensée à mes grands-parents, je suis certaine que vous soyez heureux de mes efforts si vous étiez parmi nous, reposez en paix éternel.*

*De la part de Assala :*

*Je dédie mes remerciements les plus sincères à **ma chère mère**, dont le soutien et la présence m'ont été très précieux pour la réalisation de mon travail.*

*Aussi un grand remerciement à **ma grand-mère** qui ne m'a pas privée de ses prières.*

*A mon binôme **Cheïma** :*

*Je remercie Dieu qui t'a mise sur mon chemin. Tes qualités morales font de toi une personne rare de nos jours. Je suis fière de t'avoir comme binôme et aussi comme amie et d'avoir réalisé notre projet dans le respect et la bonne entente. Merci infiniment.*

*Je tiens absolument à remercier mes deux sœurs : **Boutheïna** et **khaoula** qui ont été compréhensives et patientes, et dont l'aide et le soutien m'ont été utiles, sans elles, la réalisation de ce travail m'aurais été difficile.*

*Je n'oublie pas tous **mes amis** pour leurs encouragements et leur bienveillance. Que Dieu vous bénisse.*

## Résumé

Les antibiotiques sont cruciaux dans les soins de santé humains. Malheureusement, l'évolution effrénée de la résistance bactérienne aux antibiotiques génère une inquiétude dans le milieu sanitaire. L'objectif de notre étude est la mise au point sur le sujet de la résistance bactérienne et plus essentiellement à identifier l'activité antimicrobienne de deux nanoparticules d'oxydes métalliques ainsi que de leurs mélanges : ZnO, MgO et ZnO/MgO et d'évaluer leur efficacité comme alternative aux antibiotiques. Pour tirer parti de leurs propriétés antimicrobiennes à des fins biomédicales, deux études ont été rapportées et leurs résultats discutés. Par rapport à la première étude, l'efficacité de l'nMgO a été révélée contre neuf micro-organismes pathogènes répandus : *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Staphylococcus aureus* (SARM), *Candida albicans* sensibles aux médicaments (*C. albicans*), *Candida albicans* résistant au fluconazole (*C. albicans* FR), *Candida glabrata* sensible au médicament (*C. glabrata*) et *Candida glabrata* (*C. glabrata* ER). Quant à la deuxième étude, l'activité antibactérienne du ZnO, de l'MgO et leurs mixtures a été évaluée par le test de diffusion sur gélose, sous leurs formes de couches minces et de nanoparticules (NPs). Le test a été réalisé sur quatre souches de référence (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Salmonella enterica* et une souche clinique (le *Bacillus* sp.). À l'issue de ces travaux, il ressort que, pour la première étude, la concentration minimal inhibitrice (CMI) de l'nMgO variait de 0,5 à 1,2 mg/ml et la concentration létale minimale (CML) de l'nMgO à 90% de mortalité variait de 0,7 à 1,4 mg/ml contre les différentes bactéries et levures testées. Ainsi, le biofilm de *S. epidermidis* a été interrompu à 1,6 mg/ml de nMgO. En outre, pour la deuxième étude, l'activité antibactérienne est meilleure pour ZnO dopé MgO dans une plage de 15 à 25 % MgO. Ces résultats confirment l'hypothèse que les nanoparticules d'oxydes métalliques possèdent une activité antibactérienne considérable et peuvent être un sujet de choix concernant les alternatives aux antibiotiques.

Mots clés : Les antibiotiques, La résistance bactérienne, Les nanoparticules d'oxydes métalliques, ZnO, MgO.

## Abstract

Antibiotics are crucial in human health care. However, the appearance of resistant bacteria to diverse antibiotics types, presents a real danger to the public health. Our study purpose is to provide an update on the subject of bacterial resistance to antibiotics and more essentially to identify the antimicrobial activity of two metal oxide nanoparticles: ZnO and MgO which can act like potential alternative to antibiotics. To take advantage of their antimicrobial properties for biomedical purposes, two studies were reported, and the results were discussed. In the first study, the efficiency of nMgO was revealed against nine widespread pathogenic microorganisms: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *MRSA*, *C. albicans*, *C. albicans FR*, *C. glabrata*, *C. glabrata ER*. The minimum inhibitory, bactericidal and fungicidal concentrations have been determined. In the second study, the antibacterial activity of ZnO, MgO and their mixtures was evaluated by the agar diffusion test, in their forms of thin layers and NPs. The test was carried out on four reference strains (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Salmonella enterica* and a clinical strain (*Bacillus sp*). At the end of this work, it appears that, for the first study, the MIC of nMgO varied from 0.5 to 1.2 mg/ml and the minimum lethal concentration (MLC) of nMgO at 90% mortality ranged from 0.7 to 1.4 mg/ml against the different bacteria and yeasts tested. Thus, the biofilm of *S. epidermidis* was reabsorbed at 1.6 mg/ml of nMgO. In addition, for the second study, the antibacterial activity is better for MgO-doped ZnO in a range of 15 to 25% MgO. These results confirm the hypothesis that metal oxide nanoparticles have considerable antibacterial activity and that they may be a subject of choice regarding alternatives to antibiotics.

Keywords: Antibiotics, Bacterial resistance, metal oxide nanoparticules, ZnO, MgO.

## ملخص

تعتبر المضادات الحيوية ضرورية في رعاية صحة الإنسان. للأسف، لاحظنا ظهور بكتيريا مقاومة لهذه المضادات الحيوية. الهدف من دراستنا هو تسليط الضوء على موضوع المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية وبالأخص تحديد النشاط المضاد للميكروبات لجزيئين نانويين: أكسيد الزنك وأكسيد المغنيزيوم و مزجهما لتفعيلهما كبديل للمضادات الحيوية. للاستفادة من خصائصها المضادة للميكروبات لأغراض الطب الحيوي، تم التطرق لدراستين مع مناقشة نتائجهما. في الدراسة الأولى، تم الكشف عن فعالية أكسيد المغنيزيوم ضد تسع كائنات دقيقة واسعة الانتشار ومسببة للأمراض: *P. aeruginosa*، *E. coli*، *C. glabrata ER*، *C. glabrata*، *C. albicans FR*، *C. albicans*، *MRSA*، *S. aureus*، *S. epidermidis* مع تحديد الحد الأدنى من التركيزات المثبطة للجراثيم والفطريات. في الدراسة الثانية، تم تقييم النشاط المضاد للبكتيريا لأكسيد الزنك وأكسيد المغنيزيوم ومخاليطها في صورتها الجزيئية النانوية و في شكل طبقات بواسطة اختبار الأجار. تم إجراء الاختبار على أربع سلالات مرجعية (*Salmonella enterica*، *S. aureus*، *P. aeruginosa*، *E. coli*) وسلالة سريرية (*Bacillus sp.*) في نهاية هذا العمل، يبدو أنه بالنسبة للدراسة الأولى، التراكيز المثبطة لأكسيد المغنيزيوم تفاوتت من 0.5 إلى 1.2 ملغم / مل. أما التراكيز الحدية المميّنة ل 90% من المجموعات البكتيرية و الخمائر التي تم اختبارها فتراوحت من 0.7 إلى 1.4 ملغم / مل. كما تم خرق الأغشية الحيوية لبكتيريا *S. epidermidis* عند 1.6 ملغم / مل من أكسيد المغنيزيوم. بالإضافة إلى أن النشاط المضاد للبكتيريا يكون أفضل بالنسبة لمزيج أكسيد الزنك مع أكسيد المغنيزيوم في المجال الممتد من 15 إلى 25%. تؤكد هذه النتائج الفرضية القائلة بأن الجسيمات النانوية لأكسيد الزنك وأكسيد المغنيزيوم لها نشاط كبير مضاد للجراثيم وأنها قد تكون موضوع اختيار فيما يتعلق ببدائل المضادات الحيوية.

الكلمات المفتاحية: المضادات الحيوية، المقاومة البكتيرية، الجسيمات النانوية لأكسيد المعادن، ZnO, MgO.

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Lecture de l'antibiogramme réalisé par la méthode de diffusion en milieu solide....	9
<b>Figure 2</b> : Méthode de dilution en milieu liquide.....	9
<b>Figure 3</b> : Méthode de dilution en milieu solide.....	10
<b>Figure 4</b> : Le système d'efflux active.....	16
<b>Figure 5</b> : Echelle du nanomètre.....	17
<b>Figure 6</b> : Particules fines et ultrafines.....	19
<b>Figure 7</b> : Les nanoparticules (A) manufacturées, et (B) non manufacturées.....	20
<b>Figure 8</b> : Hypothèses concernant la pénétration des nanoparticules dans les bactéries.....	23
<b>Figure 9</b> : Représentation des différentes structures cristallines du ZnO : cubique (Rocksalt), blende, et hexagonale (Würtzite).....	24
<b>Figure 10</b> : Représentation de la structure Rocksalt de MgO.....	26
<b>Figure 11</b> : Unités formant colonies (UFC) quantifiées pour les bactéries et levures viables après 24 heures de culture avec 0–2,0 mg/ml de nMgO.....	30
<b>Figure 12</b> : Les images SEM montrant la perturbation d'un biofilm de <i>S. epidermis</i> (48h de culture) après l'ajout de 1.6 mg/ml de nMgO.....	35
<b>Figure 13</b> : Effet des NPs et de l'antibiotique sur la croissance de <i>Salmonella enterica</i> .....	38
<b>Figure 14</b> : Effet des NPs et de l'antibiotique sur la croissance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ...	38
<b>Figure 15</b> : Effet des NPs et de l'antibiotique sur la croissance d' <i>Escherichia coli</i> .....	39
<b>Figure 16</b> : Effet des NPs et de l'antibiotique sur la croissance de <i>Bacillus</i> .....	39
<b>Figure 17</b> : Effet des NPs et de l'antibiotique sur la croissance de <i>Staphylococcus aureus</i> .....	39

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Mécanisme d'action des grandes familles d'antibiotiques.....	4
<b>Tableau 2</b> : Quelques principales familles d'antibiotiques et leurs spectres d'activité.....	6
<b>Tableau 3</b> : Conséquences des mécanismes de résistance.....	16
<b>Tableau 4</b> : Les différents domaines d'applications des nanoparticules.....	21
<b>Tableau 5</b> : Résumé des valeurs critiques de CMI et CML de nMgO contre toutes bactéries et champignons testés.....	31
<b>Tableau 6</b> : Résultats de la diffusion des NPs testées sur gélose pour <i>Salmonella enterica</i> ..	41
<b>Tableau 7</b> : Résultats de la diffusion des NPs testées sur gélose pour <i>Escherichia coli</i> .....	41
<b>Tableau 8</b> : Résultats de la diffusion des NPs testées sur gélose pour <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> .....	42
<b>Tableau 9</b> : Résultats de la diffusion des NPs testées sur gélose pour <i>Bacillus</i> .....	42
<b>Tableau 10</b> : Résultats de la diffusion des NPs testées sur gélose pour <i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> .....	43

## Table des matières

Résume .....	I
Abstract.....	II
ملخص.....	III
Liste des figures.....	IV
Liste des tableaux.....	V
<b>Introduction</b> .....	1
<b>Synthèse bibliographique</b>	
<b>Chapitre 1 : Les antibiotiques</b>	
Introduction.....	3
1 - Définition.....	3
2 - L'origine des antibiotiques.....	4
3 - Spectre et mécanisme d'action des antibiotiques.....	4
4 - Classification.....	6
5 - L'antibiogramme.....	8
5.1 - La méthode de diffusion en milieu gélosé.....	8
5.2 - La méthode de dilution en milieu liquide.....	9
5.3 - La méthode de dilution en milieu solide.....	10
6 - Le devenir des antibiotiques.....	10
<b>Chapitre 2 : La résistance aux antibiotiques</b>	
Introduction.....	11
1 – Définition.....	12
2 - Les types de résistance.....	13
2.1 - La résistance naturelle ou intrinsèque.....	13
2.2 - La résistance acquise.....	13

3 - Les phénotypes de la résistance bactérienne.....	14
4 - Mécanismes de résistance aux antibiotiques.....	14
4.1 - Résistance par inactivation enzymatique de l'antibiotique.....	15
4.2 - Résistance par modification de la cible.....	15
4.3 - Résistance par diminution de la perméabilité.....	15
4.4 - Résistance par Systèmes d'efflux.....	15
5 - Impact de la résistance bactérienne.....	16

### **Chapitre 3 : Les nanoparticules**

Introduction.....	17
1 - Définition.....	18
2 - Les propriétés des nanoparticules.....	18
3 - L'origine des nanoparticules.....	19
4 - Application des nanoparticules.....	20
5 - Les nanoparticules en tant qu'agents antimicrobiens.....	22
5.1 - Mécanisme de pénétration des nanoparticules.....	22
5.2 - Activité antibactériennes des nanoparticules.....	23
6 - Les nanoparticules des oxydes métalliques.....	24
6.1 - L'oxyde de zinc (ZnO).....	24
6.2 - Mécanismes antibactériens du (ZnO).....	25
7 - L'oxyde de magnésium (MgO).....	25
7.1 - Mécanisme d'action de l'oxyde de (MgO).....	27

### **Chapitre 4 : Etudes sur les nanoparticules**

Introduction.....	28
1 - Dernières études menées sur le MgO.....	28
1.1 – Résultats.....	29
1.1.1 - Les effets de la concentration de nMgO sur la viabilité des principales bactéries et levures pathogènes.....	31

1.1.2 - Analyse des bouillons post culture.....	33
1.1.3 - Évaluation de l'adhésion et de la morphologie des bactéries et levures après exposition au nMgO.....	33
1.1.4 - Effet des nanoparticules de MgO sur le biofilm de <i>S. Epidermidi</i> .....	34
1.2 - Discussion : Comparaison des activités antimicrobiennes du nMgO sur les microorganismes testés.....	35
2 - Contribution à l'effet des nanoparticules ZnO et MgO sur les bactéries.....	36
2.1 - Résultats de l'absorbance des suspensions bactérienne.....	38
2.2 - Résultats des tests de diffusion sur gélose.....	41
<b>Conclusion</b> .....	45
<b>Liste des références</b> .....	47

# **Introduction**

*« Tout grand progrès scientifique est né d'une  
nouvelle audace de l'imagination. »*

John Dewey, philosophe américain (1859-1952).

La découverte des antibiotiques a fait naître l'espoir qu'il serait un jour possible de juguler l'ensemble des maladies infectieuses. Cependant, le phénomène de résistance bactérienne aux antibiotiques a mis fin à cette " belle illusion ". L'utilisation tous azimut d'antibiotiques connus jusque là, génère l'émergence de souches bactériennes résistantes : voilà le revers de la médaille **(Mangin, 2016)**.

Les antibiotiques figurent parmi les médicaments les plus prescrits. Leur utilisation a donc des incidences économiques qui pèsent énormément la médecine humaine.

L'avancée médicale extraordinaire de l'ère des antibiotiques est aujourd'hui mise en danger par la menace grandissante que constitue la résistance bactérienne aux antibiotiques. Pourrait-on un jour se retrouver désarmé pour combattre une infection ? L'adaptation rapide des bactéries et la propagation de leurs résistances, associées à une innovation thérapeutique stagnante, nous obligent à repenser les faits et à concevoir de nouveau l'augmentation de la mortalité par les infections bactériennes. On est loin de l'optimisme qui régnait à la fin des années 60, lorsque les infections semblaient pour certains un problème en voie d'extinction. En réalité, les maladies infectieuses constituent sans conteste, la plus grande menace pour la santé à l'échelle planétaire **(EL Abdani, 2016)**.

La recherche pour la conception et le développement de nouvelles substances à activité antibactérienne alternatives aux antibiotiques conventionnels constitue un enjeu scientifique très important. On observe un intérêt croissant pour l'utilisation des inhibiteurs de résistances aux antibiotiques afin de faire combinaisons thérapeutiques, ou encore l'intérêt que présentent de nombreux éléments métalliques comme les nanoparticules qui révèlent une activité antimicrobienne remarquable **(Mtimet, 2011)**.

Le terme « nanoparticule » est utilisé lorsque la particule a au moins une de ses dimensions inférieure à 100 nm, qui lui confère des propriétés uniques **(Zeyons, 2008)**.

Par définition, les particules d'oxyde de métal de nano taille possèdent une grande zone de surface, plusieurs pores et des surfaces insaturées de cations et d'anions. Par ailleurs, la taille des particules d'oxyde de métal influence les caractéristiques antimicrobiennes des nanomatériaux (**Angélique, 2008; Zhang *et al.*, 2010**).

Un grand nombre de nanoparticules a un effet antibactérien sur différentes souches bactériennes. Cet effet est plus ou moins prononcé en fonction de la nature et des caractéristiques des nanoparticules (**Angélique, 2008**).

Dans ce travail, sera présentée une synthèse bibliographique décrivant les circonstances dans lesquelles l'utilisation des nanoparticules a émergé et résumant les données accumulées au fil des années sur leur utilisation en tant qu'antibactériens. Le manuscrit sera ainsi partagé en quatre chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à la présentation des antibiotiques.
- Le deuxième chapitre est consacré à l'étude de la résistance aux antibiotiques.
- Le troisième chapitre est consacré à l'étude des propriétés des nanoparticules d'oxyde de zinc et de magnésium.
- Le quatrième chapitre est consacré à la présentation des expériences déjà faites sur la capacité antibactérienne des nanoparticules et à la discussion des résultats obtenus.

Le travail se terminera par une conclusion et quelques perspectives.

# **Synthèse bibliographique**

# **Chapitre 1 :**

# **Les antibiotiques**

## **Introduction**

De nos jours, dans la majorité des prescriptions médicales, apparaît un antibiotique. Car selon les médecins, ils sont indispensables pour éradiquer les infections bactériennes. Ce qui signifie que les bactéries sont la cible majeure des antibiotiques. Alors il est primordial de s'intéresser d'une manière approfondis à ces microorganismes. C'est quoi une bactérie ?

C'est un organisme vivant unicellulaire procaryote, qui a su coloniser efficacement et sans conteste la terre, et c'est le plus représenté en termes de biomasse sur le globe. Les bactéries sont caractérisées par une absence de noyau et d'organites, leur ADN est contenu dans un seul chromosome et elles se reproduisent par division. On distingue les bactéries à Gram positif et à Gram négatif dont la comparaison est basée sur la différence de la structure et de la composition chimique de la paroi cellulaire mise en évidence grâce à la coloration de Gram (**Whitman *et al.*, 1998; Fredrickson *et al.*, 2004; Vidic, 2013**).

Après cette brève introduction, on aborde le sujet des antibiotiques qui ont un rôle crucial dans la santé des êtres vivants.

### **1. Définition**

Du grec anti signifiant « contre » et bios signifiant « la vie ».

Un antibiotique est une substance strictement antibactérienne, naturelle ou synthétique dont la toxicité sélective résulte d'un mode d'action spécifique sur une cible bien déterminée (**Robert, 2000**).

Il exerce un effet relativement lent (de l'ordre d'une heure) et à faible dose (de l'ordre de mg/l) en interférant avec différentes fonctions physiologiques et biochimiques des cellules bactériennes afin de les tuer (effet bactéricide) ou inhiber leur croissance (effet bactériostatique), sans pour autant affecter l'hôte (homme ou animal) (**Mascaretti, 2003; Wright, 2010**).

Pour qu'il soit actif, un antibiotique doit pénétrer dans la cellule sans être détruit ni modifié. Il va se fixer sur une cible et affecter ces mécanismes vitaux (**Ogarawa, 1981**).

## 2. L'origine des antibiotiques

Les antibactériens peuvent être produits de trois façons, par fermentation (naturelle), par semi-synthèse ou par synthèse chimique.

- Les antibiotiques sont fondamentalement des substances naturelles issues du métabolisme azoté de divers micro-organismes : soit des champignons inférieurs (mycètes), soit des bactéries du genre *Streptomyces* (90 % des antibiotiques sont produits par ce genre).

Cependant, des modifications chimiques sont souvent apportées pour améliorer l'activité et/ou modifier des paramètres pharmacocinétiques essentiels par :

- Semi-Synthèse :

Les antibiotiques ainsi produits par voie fermentaire vont parfois subir certains traitements chimiques pour la préparation de dérivés artificiels voisins.

- Synthèse chimique totale :

Certains antibiotiques dont la structure est assez simple sont produits plus économiquement par synthèse que par fermentation (**Maur, 1990; Mevius *et al.*, 1999; Puyt et Guérin-Faubleé, 2006**).

Quelle que soit son origine, chaque antibiotique exerce son effet grâce à un mécanisme d'action spécifique qui détermine son spectre d'action.

## 3. Spectre et mécanisme d'action des antibiotiques

La notion du spectre d'action représente la totalité des bactéries sur les quelles l'antibiotique est actif et permet de prévoir son potentiel ainsi que ses limites. De ce fait, les antibiotiques sont de deux types (**Mangin, 2016**) :

- Antibiotiques à large spectre d'action : ils sont utilisés dans le cas où la bactérie n'est pas identifiée et que la pathologie peut être due à différents types d'agents pathogènes. Ils sont efficaces sur une grande partie de tous les bacilles et les cocci.
- Antibiotiques à spectre étroit : Ils sont efficaces sur un nombre limité de bactéries permettant de cibler une pathologie en particuliers.

Les antibiotiques agissent de manière ciblée à l'échelle moléculaire au niveau d'une ou plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie notamment sur (Demoré, *et al.*, 2012) :

- La synthèse de la paroi bactérienne.
- La membrane plasmique.
- La synthèse des protéines.
- Les acides nucléiques.
- Et autres.

Le tableau ci-dessous résume l'ensemble des mécanismes des différentes grandes familles d'antibiotiques.

**Tableau 1** : Mécanisme d'action des grandes familles d'antibiotiques  
(Mehamdia et Mouassa, 2014).

La cible	Familles d'antibiotiques	Mode d'action
<b>Paroi</b>	Bêtalactamines	Les $\beta$ -lactamines sont des inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne. Ils se comportent comme des inhibiteurs de la transpeptidase, enzyme clé dans la synthèse du peptidoglycane qui assure la forme et l'intégrité de la cellule bactérienne.
<b>La membrane</b>	Polymixines	Modifient la perméabilité de la membrane externe des bactéries Gram négatif.
<b>Le ribosome</b>	Aminosides Phénicoles Tétracyclines	Inhibiteurs de la synthèse Protéique (fonction bactéricide).
<b>L'ADN</b>	Quinolones	Inhibiteur de la gyrase

		bactérienne.
<b>Polymérase</b>	Ryfamicines	Inhibition de la transcription de l'ADN en ARN.
<b>La synthèse de l'acide folique</b>	Sulfamides Triméthoprimés	Il inhibe le fonctionnement de la dihydrofolate réductase qui catalyse la réduction du dihydrofolate en tétrahydrofolate qui intervient dans le métabolisme des acides aminés et des acides nucléiques.

Cette différence entre les mécanismes d'action et les parties cibles des bactéries est la conséquence de la grande diversité des classes d'antibiotiques existantes.

#### 4. Classification

Les antibiotiques sont classés en fonction de plusieurs critères :

- Leur origine (élaborés par des champignons, des bacilles ou des *Streptomyces*, issus du génie chimique par synthèse ou hémisynthèse).
- Leur composition chimique (dérivés d'acides aminés, hétérosidiques ou polycycliques).
- Leur mécanisme d'action qui agit sur : la paroi, la membrane cytoplasmique, la synthèse des protéines ou la synthèse des acides nucléiques.
- Leur spectre d'activité : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large).
- Leur effet (antibiotiques bactéricides, antibiotiques bactériostatiques).

De toutes ces classifications possibles, la classification la plus courante est celle par famille (tableau 2), possédant un certain nombre de caractères communs : composition chimique ou origine, spectre d'action similaire ou très rapproché, cibles bactériennes identiques, résistance bactérienne et sensibilité croisée, effets indésirables rapprochés, etc... (Duval et Soussy, 1990; Maur, 1990).

**Tableau 2** : Quelques principales familles d'antibiotiques et leurs spectres d'activité  
(Zomahoun, 2005; Euzéby, 2007).

Famille d'antibiotiques	Groupes d'antibiotiques	Spectre d'activité
Beta-lactamines	Pénicilline G. Ex : Clométocilline Pénicilline	Etroit
	Pénicilline antistaphylococciques. Ex : Oxacilline Méticilline	Etroit
	Aminopénicilline. Ex : Amoxicilline Ampicilline	Large
	Carbapénems. Ex : Imipenème	Large
	Céphalosporines de 1 ère, 2 ème et 3 ème génération.	Large
Fosfomycine	Fosfomycine	Large
Imidazolés	Ex: Métronidazole Ornidazole	Etroit (bactéries anaérobies strictes).
Macrolides	Ex : Azithromycine Erythromycine	Etroit
Phénicolés	Ex : Chloramphénicol Florphénicol	Large
Quinolones et fluoroquinolones	Quinolones de 1 ère génération Ex : Acide nalidixique	Etroit (bacilles à Gram négatif)
	Nouvelles quinolones Ex : Ciprofloxacine	Large
Rifamycines	Ex : Rifamycine SV Rifaximine.	Etroit
Sulfamides	Ex : Sulfadiazine Sulfaméthoxydiazine	Large

Tétracyclines	Ex : Chlortétracycline Minocycline	Large
---------------	---------------------------------------	-------

Pour évaluer l'effet d'un antibiotique vis-à-vis d'un germe, la méthode la plus fréquente est la réalisation d'un antibiogramme.

## 5. L'antibiogramme

L'antibiogramme est un examen médical, qui consiste à déterminer la sensibilité et la résistance aux antibiotiques d'une bactérie isolée d'un prélèvement, et supposée être à l'origine d'un processus infectieux (Jehl *et al.*, 2015).

Les antibiogrammes sont utilisés afin d'évaluer les taux de sensibilité locaux et les comparer entre instituts, pour aider à sélectionner une antibiothérapie empirique et à surveiller les tendances de la résistance au fil du temps (Joshi, 2010). Il faut néanmoins avoir à l'esprit que cet examen étudie l'effet des antibiotiques *in vitro* le plus souvent et dans des conditions de culture normalisées. Il faut donc déterminer des corrélations afin d'apprécier l'efficacité *in vivo* de l'antibiotique et donc la réussite (ou l'échec) du traitement sur la base de données *in vitro*.

C'est une méthode simplifiée qui peut être réalisée par différentes techniques manuelles ou semi-automatisées. Le résultat peut être obtenu dans un délai de 4 à 48 h selon la technique employée. Il a l'avantage de permettre de tester plusieurs antibiotiques simultanément avec un minimum de manipulations (Gouasmia et Hechachenia, 2015).

Afin de réaliser un antibiogramme, plusieurs méthodes peuvent être employées.

### 5.1. La méthode de diffusion en milieu gélosé :

Encore appelée « méthode des disques » est la méthode de référence pour les laboratoires de diagnostic.

Elle consiste à ensemencer à la surface d'un milieu solide la souche à tester. Puis à déposer des disques de papier buvard imprégnés d'antibiotiques à une certaine concentration.

Après solubilisation, l'antibiotique diffuse de manière uniforme, il s'établit donc un gradient de concentration qui est inversement proportionnel à la distance du disque.

Après incubation, les disques qui s'entourent de zones d'inhibition circulaires correspondent à une absence de culture. Les diamètres de ces zones dépendent de la sensibilité du germe (Benhamouda et Melki, 2018).

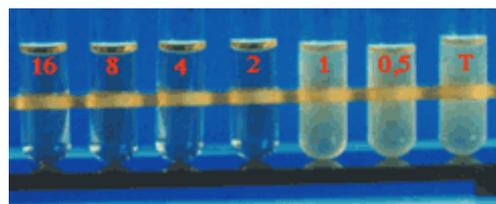


**Figure 1** : Lecture de l'antibiogramme réalisé par la méthode de diffusion en milieu solide.

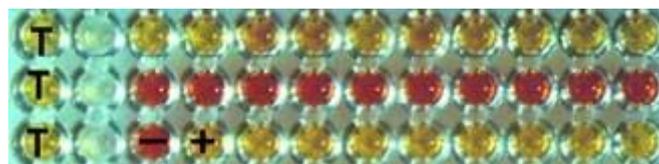
(A) : lecture manuelle / (B) : lecture automatique avec caméra (Hnich, 2017).

## 5.2. La méthode de dilution en milieu liquide :

Elle consiste à préparer une série de vue à hémolyse avec le même milieu de culture liquide contenant une gamme de concentrations de l'antibiotique à tester. Chaque tube sera administré d'une quantité d'inoculum bactérien, puis incubé. Enfin, la galerie sera examinée à l'œil nu comme dans l'exemple ci-dessous. Une variante de cette méthode consiste à utiliser des microcupules en plaque au lieu de tubes. Il s'agit d'une microméthode en milieu liquide (Benhamouda et Melki, 2018).



(A)



(B)

**Figure 2** : Méthode de dilution en milieu liquide (A) : macro-méthode en tubes. (B) : micro-méthode en plaque de microtitration (jaune : croissance + / rouge : absence de croissance)

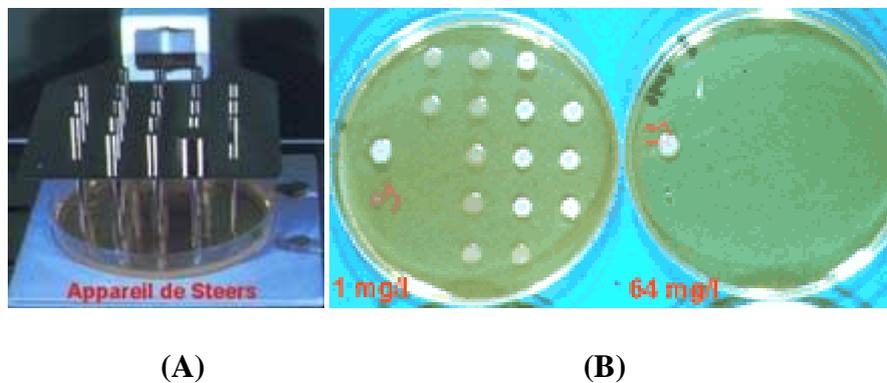
(Jehl *et al.*, 2015).

### 5.3. La méthode de dilution en milieu solide :

Une méthode semi-automatisée consiste à préparer une série de boîtes de Pétri contenant la gélose avec des concentrations d'antibiotique variant selon une progression géométrique de base de 2.

Puis sont préparées les suspensions bactériennes à examiner qui sont alors distribuées dans les microcupules métalliques.

Des tiges métalliques stériles plongent dans chaque cupule. Puis par un mouvement de translation est déposé le volume d'inoculum (de l'ordre du microlitre) à la surface du milieu gélosé.



**Figure 3** : Méthode de dilution en milieu solide.

(A) : dépôt de souches en spot par un inoculateur à peigne type Steers stérilisable à la flamme avec effet Peltier. (B) : Lecture de la boîte après incubation (Hnich, 2017).

## 6. Le devenir des antibiotiques

Dés la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928 et la Streptomycine par Selman Waksman, les antibiotiques sont nés et depuis, ils n'ont pas cessé d'évoluer, leur usage s'est rapidement généralisé jusqu'à en devenir abusif.

Actuellement, les antibiotiques sont face à un grand problème qui a rendu leur utilisation dans le domaine médical de plus en plus inquiétante, c'est la résistance bactérienne aux antibiotiques.

# **Chapitre 2 :**

# **La résistance aux**

# **antibiotiques**

### Introduction

« [...] I would like to sound one note of warning. [...] There may be a danger, though, in underdosage. It is not difficult to make microbes resistant to penicillin in the laboratory by exposing them to concentrations not sufficient to kill them, and the same thing has occasionally happened in the body. [...] negligent use of penicillin changed the nature of the microbe. »

Alexander Fleming, 1945

L'utilisation systématique et déraisonnée des antibiotiques et leur sur-indication entraînent l'apparition des souches devenues résistantes. Ce phénomène porte le nom d'antibiorésistance. Cet abus a ainsi créé une forte pression sélective engendrant une accumulation de résistance aux antibiotiques chez les bactéries et l'apparition de souches multirésistantes (Levy, 2001; Jernberg *et al.*, 2010; Leekha *et al.*, 2011). Les bactéries résistantes partagent de manière générale certaines propriétés :

- Possèdent une information génétique leur permettant d'élaborer des mécanismes d'échappement à l'action de l'antibiotique.
- Réalisent effectivement ces mécanismes (François, 2003).
- Possèdent une très grande capacité d'adaptation, leur permettant d'être très rapide dans l'exploitation de nouvelles opportunités et ainsi de résister aux antibiotiques (Heymann et Rodier, 2001).

Il est donc indispensable à chaque prescription de traitement antibactérien de prendre en considération les données pharmacologiques de l'antibiotique et notamment la posologie, la voie d'administration, la diffusion tissulaire et son métabolisme pour prévoir son efficacité. Si l'antibiotique perd une de ses facultés, il devient alors inefficace et le terme « résistance » prend tout son sens, la bactérie détenant le pouvoir de croître en présence de l'antibiotique (Hawkey, 2008).

## 1. Définition

Il existe plusieurs approches et définitions de la résistance :

### ❖ *Définition thérapeutique :*

Une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration atteignable *in vivo* (**Haskouri, 2002**).

### ❖ *Définition épidémiologique :*

Une souche est dite « résistante » lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce (**Haskouri, 2002**).

### ❖ *Définition génétique :*

Une bactérie est dite « résistante » quand elle héberge des gènes codant pour cette résistance, ce qui se traduit par un changement dans le code génétique du micro-organisme, codant ainsi un gène altéré (**Haskouri, 2002; Weiss, 2002**).

### ❖ *Définition clinique :*

Une bactérie est dite « résistante » quand elle échappe à l'action de l'antibiotique supposé actif, prescrit au malade. C'est ce qui se manifeste par un échec clinique relatif ou absolu de l'antibiothérapie. Dans la majorité des infections, un échec clinique se traduit par l'absence d'amélioration (fièvre, état général, etc.) après environ 72 heures de traitement et la prescription d'un deuxième antibiotique (**Haskouri, 2002; Weiss, 2002**).

Pour jeter la lumière sur la problématique de l'antibiorésistance, des investigations plus approfondies s'imposent afin de déceler ses types et ses conséquences nuisibles.

## 2. Les types de résistance

### 2.1. La résistance naturelle ou intrinsèque :

La résistance naturelle ou intrinsèque fait partie du patrimoine génétique de l'espèce et est donc présente chez toutes les souches d'une même espèce. Elle est héréditaire et se transmet à la descendance de manière verticale et demeure stable en fonction du temps. Mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal (**Mehamdia et Mouassa, 2014; Mangin, 2016**).

Les bactéries peuvent être parfois naturellement résistantes à certains agents antibactériens. Cependant, les pathogènes humains généralement ne possèdent pas cette capacité ce qui implique le développement de différents mécanismes pour l'acquérir (**Mascaretti, 2003; Wright, 2010**).

### 2.2. La résistance acquise :

La résistance acquise est un phénomène qui apparaît au niveau de quelques (ou parfois de nombreuses) souches d'une espèce donnée, normalement sensible à un antibiotique. Elle est moins stable, mais elle se propage souvent de façon importante dans le monde bactérien. La résistance acquise résulte d'une modification du capital génétique de la bactérie. Ce changement peut donc se faire soit par mutation chromosomique soit par acquisition des gènes transférés d'un autre micro-organisme (**El Abdani, 2016**).

#### ❖ *Résistance par mutation chromosomique :*

La mutation chromosomique spontanée constitue un mécanisme de résistance aux antibiotiques chez environ 10 à 20 % des bactéries. Les gènes de résistance se situent alors dans le chromosome de la bactérie. Une mutation n'affecte qu'un caractère, et la résistance ne concerne généralement qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotiques ayant le même mécanisme d'action (**Sylvie, 2009**).

À noter que cet événement est stable, c'est-à-dire que cette résistance va passer aux générations suivantes de bactéries, donc à la descendance. On parle alors de transmission verticale (**Paul-Battraud, 2017**).

### ❖ *Résistance par acquisition de gènes :*

Les bactéries peuvent acquérir des gènes provenant de cellules non parentales leur conférant une résistance aux antibiotiques. Ce phénomène est très important pour l'évolution bactérienne (**Mascaretti, 2003; Brandes et Brook, 2013**).

L'acquisition de nouveau matériel génétique peut se faire soit par échange direct de matériel chromosomique, soit par échange d'éléments mobiles tels que : les plasmides, les transposons, ou les intégrons (**Sylvie, 2009**).

De plus, ce nouveau gène est transmis à la descendance qui acquiert la même résistance. Cependant, il est moins stable que la mutation chromosomique, surtout en absence de facteur de sélection (la présence de l'antibiotique qui ne pourra pas détruire la colonie de bactérie résistante par rapport aux colonies n'ayant pas cette capacité), la bactérie risque même de redevenir sensible. On parle donc de transmission horizontale (**Paul-Battraud, 2017**).

Ce mode d'acquisition de résistance peut se faire selon trois mécanismes différents qui sont la transformation, la transduction et la conjugaison (**Baudry et Brezellec, 2006**).

### **3. Les phénotypes de la résistance bactérienne**

La lecture de l'antibiogramme permet d'obtenir l'expression phénotypique, c'est-à-dire de déterminer la sensibilité de la souche vis-à-vis d'un nombre déterminé d'antibiotiques. Si la souche n'exprime que des résistances naturelles, on dit qu'elle appartient au phénotype "sauvage". Si elle exprime un phénotype acquis de résistance identifiable on doit tenter d'en déterminer le mécanisme. Ces phénotypes sont souvent désignés par les initiales des antibiotiques devenus inactifs (**El Abdani, 2016**).

Les bactéries ont su développer des mécanismes divers et variés afin d'inhiber l'action des antibiotiques conçus à leurs destructions.

### **4. Mécanismes de résistance aux antibiotiques**

Les principaux mécanismes par lesquels les micro-organismes développent de la résistance sont : l'inactivation enzymatique, la modification de la cible de l'antibiotique, la diminution de la perméabilité de la paroi bactérienne, et la mise en place ou la multiplication de systèmes d'efflux (**Davey et Parker, 2012**).

#### 4.1. Résistance par inactivation enzymatique de l'antibiotique :

L'inactivation enzymatique constitue une défense très spécifique et évoluée contre les antibiotiques. Les cellules bactériennes produisent des enzymes qui vont inactiver les antibiotiques de façon à ce qu'ils deviennent inefficaces et ne peuvent plus interagir avec leur cible. Les bactéries ayant cette capacité acquièrent ainsi la résistance contre les antibiotiques en question (**Wright, 2010; Rice et Bonomo, 2011**).

#### 4.2. Résistance par modification de la cible :

Ce type de résistance se produit lorsqu'une bactérie contourne le mode d'action de l'antibiotique. Elle peut alors posséder une version modifiée de la cible d'un antibiotique, ou acquérir une nouvelle voie métabolique pour contourner son effet. La cellule bactérienne peut par exemple synthétiser un nouveau récepteur méconnu par l'antibiotique. Ainsi, la modification de la cible de l'antibiotique provoquerait une efficacité réduite voire inexistante (**Mehamdia et Mouassa, 2014**).

#### 4.3. Résistance par diminution de la perméabilité :

La diminution de la perméabilité cellulaire se produit par diminution de l'entrée de l'antibiotique sur son site, provoquée par une modification de la perméabilité de la membrane interne ou externe de la bactérie (**Mehamdia et Mouassa, 2014**).

Le passage des antibiotiques se fait par diffusion passive à travers les canaux que forment les protéines caniculaires nommées « porines ». Une altération de ces porines dans la paroi des bactéries peut réduire ou bloquer la pénétration de l'antibiotique jusqu'à son site d'action (**Sanders et Sanders, 2012**).

#### 4.4. Résistance par Systèmes d'efflux :

Les systèmes d'efflux sont constitués de protéines transporteurs jouant le rôle de pompe capable d'expulser l'antibiotique présent dans l'espace périplasmique ou dans le cytoplasme (figure 4), en dehors de la cellule (**Mehamdia et Mouassa, 2014**).

On différencie les pompes à efflux par (**Bevilacqua, 2011**) :

- Spécificité ou non des molécules exportées
- Structure : une à trois protéines
- Type d'énergie nécessaire : ATP ou force proton-motrice
- Mode d'expression : inductible ou constitutif.

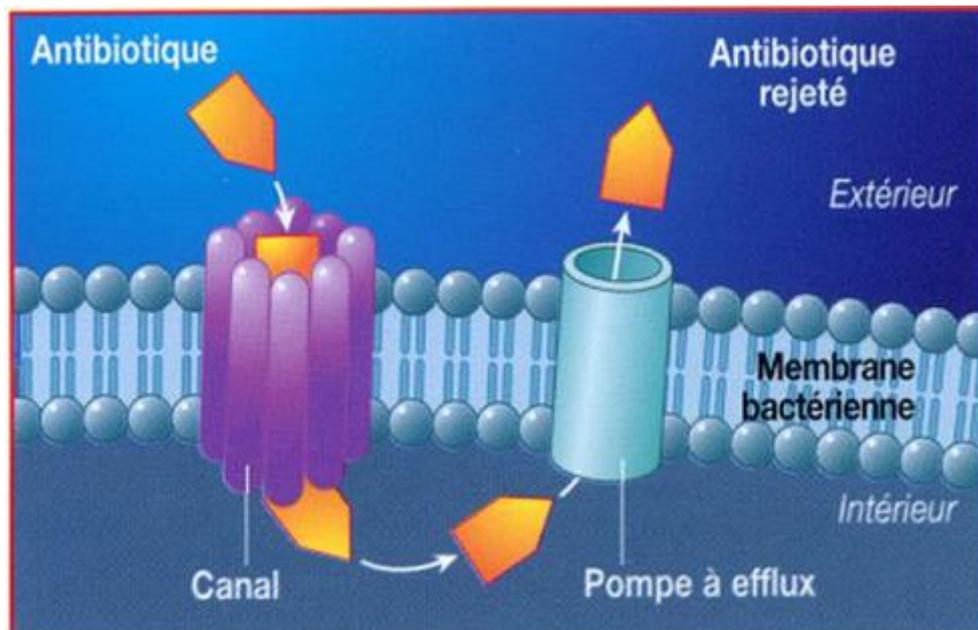


Figure 4 : Le système d'efflux actif (Archambaud, 2009).

### 5. Impact de la résistance bactérienne

L'utilité des antibiotiques n'est plus à prouver, ayant contribué fortement à l'avancement médical et ayant littéralement révolutionné la santé publique (Spellberg *et al.*, 2008).

Aujourd'hui, les progrès qu'on croyait avoir réalisé dans la lutte contre les bactéries sont anéantis par la résistance aux antibiotiques. Ce phénomène est devenu alarmant, pouvant conduire à des problèmes de prise en charge et d'impasse thérapeutique pour le traitement des patients. La croissance actuelle de la résistance aux antibiotiques a un impact majeur, augmentant considérablement les taux de morbidité et de mortalité ainsi que les coûts associés aux infections. Selon l'OMS (l'Organisation Mondiale de la Santé), ce phénomène est qualifié de « *problème de santé publique et une grave menace qui touche tous les pays* » (Cohen, 1992; Lemaoui *et al.*, 2017).

Depuis la découverte du premier cas de résistance aux antibiotiques dans les années 1940, les laboratoires pharmaceutiques n'ont pas cessé de développer des solutions et des stratégies, en particulier pharmacologiques, afin de limiter sa survenue (Lemaoui *et al.*, 2017).

Parmi les moyens les plus exploités récemment, on cite l'utilisation de la nanothérapie, qui semble être l'une des voies les plus prometteuses.

# **Chapitre 3 :**

# **Les nanoparticules**

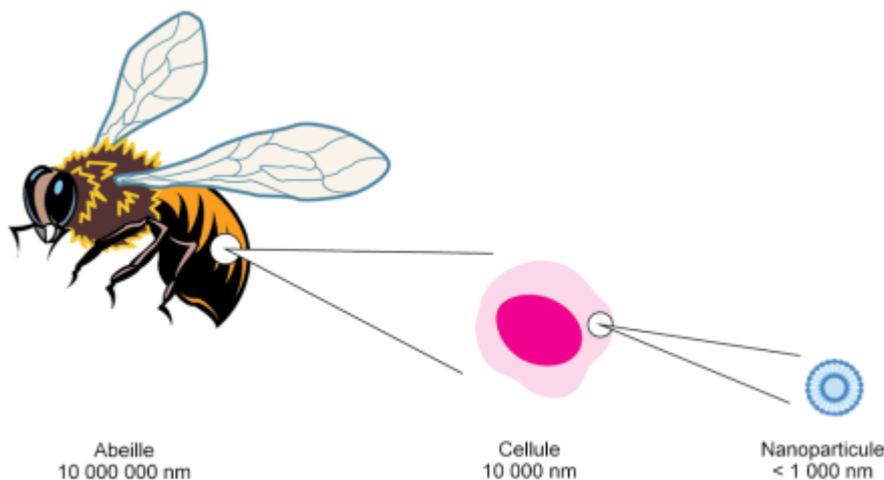
### Introduction

Le domaine de la nanotechnologie est défini comme la combinaison de la science et de l'ingénierie. Elle est apparue comme nécessaire en raison du besoin de fabriquer des matériaux avec des propriétés nouvelles et améliorées, susceptibles d'être utilisées dans tous les secteurs scientifiques : physique, chimique, biologie, santé, etc...**(Bouzar, 2017; Sahoo et al., 2017).**

Avec le problème de résistance aux antibiotiques, les nanoparticules sont devenues une stratégie prometteuse pour éliminer les bactéries. L'application de ces nanoparticules comme de nouveaux antibiotiques pourrait fournir des modes d'action et différentes cibles cellulaires comparés aux antibiotiques classiques **(Talantikit, 2014).**

Étymologiquement parlant, le mot *nano* est originaire du mot « *Nanos* » en grec ancien ou du mot « *Nanus* » en latin, qui signifie nain ou très petit **(Nanosciences, 2018).**

La figure ci-dessous donne une vision simplifiée sur l'échelle nanométrique :



**Figure 5 : Echelle du nanomètre (Académie européenne des patients, 2015).**

## 1. Définitions

### ❖ *Nanoscience* :

La nanoscience est définie selon la Société Royale et l'Académie Royale d'Ingénierie comme étant « *l'étude des phénomènes et de la manipulation des matériaux aux échelles atomique, moléculaire et macromoléculaire, où les propriétés diffèrent significativement de celles à plus grande échelle* » (**The Royal Society, 2018**).

### ❖ *Nanotechnologie* :

La nanotechnologie est une nouvelle approche à la compréhension et à la maîtrise des propriétés de la matière à l'échelle nanométrique.

La nanotechnologie comprend la manipulation, le contrôle et l'intégration d'atomes et molécules pour produire des matériaux, des structures, des composants, des appareils et des systèmes à l'aide de la nanoscience (**Bouzar, 2017**).

### ❖ *Nanoparticules* :

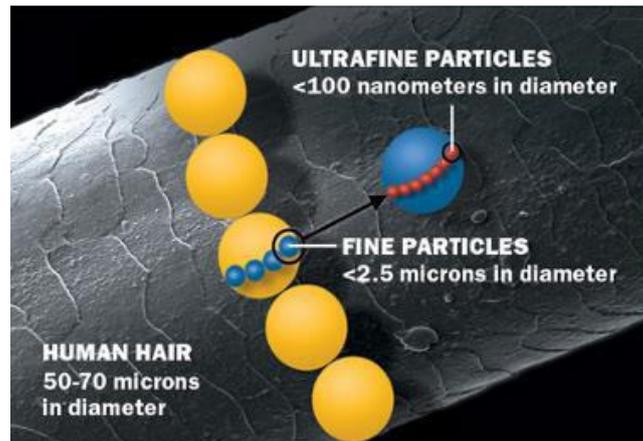
Une nanoparticule désigne un nano-objet dont les trois dimensions sont à l'échelle nanométrique. Elles sont comprises entre 1 et 100 nm, constituées de quelques dizaines à plusieurs centaines de milliers d'atomes (**Guendonzen, 2017**).

Les nanoparticules sont des assemblages supramoléculaires qui présentent deux spécificités: leurs tailles de l'ordre de nanomètre et leurs propriétés qui découlent directement de cette échelle nanométrique (**Daragnes, 2018**).

## 2. Les propriétés des nanoparticules

Les nanoparticules ont des particularités structurales très spécifiques. En effet, contrairement aux matériaux classiques, les nanoparticules voient leurs propriétés changer en fonction de leur taille. On a deux catégories (figure 6) (**Daragnes, 2018**) :

- Les particules fines : qui ont un diamètre compris entre 100 et 2500 nm.
- Les particules ultrafines (PUF) : dont le diamètre est compris entre 1 et 100nm.



**Figure 6:** Particules fines et ultrafines (Levin, 2012).

Les principales propriétés des nanoparticules sont : optiques, électriques, catalytiques, thermiques, magnétiques, mécaniques ou encore biologiques, ces dernières seront le centre d'intérêt de notre travail. Certaines nanoparticules d'oxydes métalliques ont également la particularité d'absorber les Ultraviolets (UV) (Zeyons, 2008).

Bien que, la dimension de ces particules est mesurée à l'échelle nanométrique, leur obtention reste possible à travers leurs diverses origines.

### 3. L'origine des nanoparticules

Les sources de nanoparticules sont diverses, mais il existe trois grandes sources d'émission (Canivet, 2016) :

- Les nanoparticules d'origine naturelle : qui sont émises par la nature lors des accidents et catastrophes naturels, tels que les fumées des volcans, ou les poussières émises lors de l'érosion des sols par le vent ou l'eau...
- Il existe un deuxième type de nanoparticules, issues des activités humaines, mais pas de façon intentionnelle, c'est ce qu'on appelle « des nanoparticules d'origine anthropogénique non-intentionnelle » (figure 7), telles que les particules émises des gaz d'échappement des transports et des industries, la fumée des cigarettes...
- Un troisième type de nanoparticules existe : Ce sont des particules fabriquées par l'homme d'une façon intentionnelle appelées aussi « les nanoparticules d'origine anthropogénique intentionnelle ou manufacturées » (figure 7), elles sont présentes

dans les carbones (noir de carbone, fullerène, nanoparticules de carbone), les oxydes, les céramiques et les polymères.



**Figure 7 :** Les nanoparticules (A) manufacturées, et (B) non manufacturées

(Carles, 2011).

La diversité des sources des nanoparticules et la particularité de leurs propriétés ont rendu leur usage de plus en plus considérable dans plusieurs domaines.

#### 4. Application des nanoparticules

Aujourd'hui, les domaines d'utilisation des nanoparticules sont nombreux et extrêmement divers, grâce à leurs propriétés particulières. On a classé les plus grands domaines dans le tableau suivant (Afsset, 2006) :

**Tableau 3 :** Les différents domaines d'application des nanoparticules (Afsset, 2006).

Domaine	Application
<b>Pharmacie et secteur biomédical</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transport des médicaments et des agents actifs au sein de l'organisme.</li> <li>- la biodétection des pathogènes.</li> <li>- Des cathéters urinaires, vasculaires et péritonéaux.</li> <li>- l'analyse d'ADN.</li> <li>- Traitement des tumeurs cérébrales.</li> <li>- Traitement efficace contre les affections bactériennes chroniques.</li> </ul>

<p><b>Environnement</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Filtration de l'eau de mer.</li> <li>-Pesticides et fertilisants plus efficace.</li> <li>-Transformation des huiles en composés biodégradables grâce à leur capacité photocatalytiques.</li> </ul>
<p><b>Cosmétologie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Les crèmes antisolaires minéraux qui limitent l'aspect blanchâtre de la peau.</li> <li>-Le maquillage comme dans les rouges à lèvres pour un effet « longue durée ».</li> <li>-Également dans certains dentifrices.</li> </ul>
<p><b>Textile</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Des nanoparticules intégrés aux textiles qui leurs donnent des propriétés antimicrobiennes.</li> <li>-Le textile résistant aux flammes : une bonne protection contre la flamme et les incendies pour les travailleurs industriels et les pompiers.</li> </ul>
<p><b>Automobile et aéronautique</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Matériaux plus légers et plus résistants.</li> <li>- Peintures anti-rayures et anticorrosion.</li> </ul>
<p><b>Autres secteurs d'application</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hygiène des personnes : Spray pour chaussures, Sièges des toilettes publiques.</li> <li>- Technologies : Ordinateurs, Combines téléphoniques, calculatrice, clavier d'ordinateurs.</li> <li>- Désinfection des Surfaces, Peintures murales, revêtements de sol, revêtement de surfaces d'acier inoxydable pour équipements médicaux.</li> <li>-Fabrication des matelas, des chaussettes, tenue de sport, baskets, Serviettes de toilette, sac de couchage.</li> </ul>

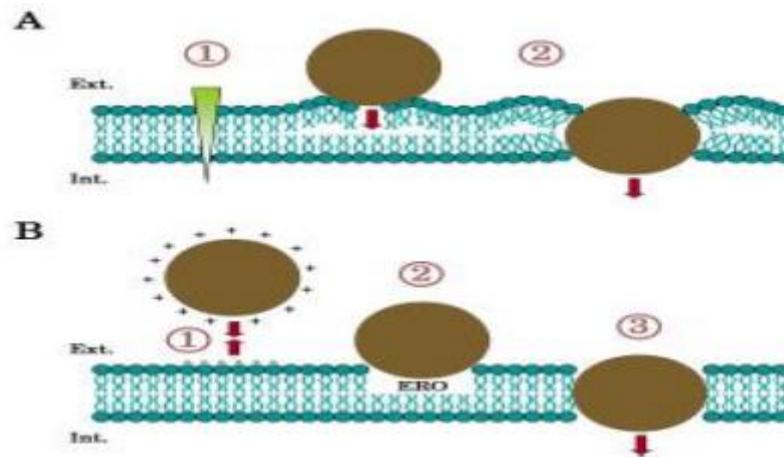
## 5. Les nanoparticules en tant qu'agents antimicrobiens

Les agents antimicrobiens sont des composés naturels ou synthétiques qui inhibent la croissance microbienne. Les chercheurs ont un réel engouement pour les nanoparticules en grande partie pour leur toxicité envers les bactéries (**Belhaou et Maaizia, 2013; Talantikit, 2014**). Cette toxicité s'exerce grâce à divers mécanismes qui restent jusqu'à nos jours pas bien détaillés :

### 5.1.Mécanisme de pénétration des nanoparticules :

Les nanoparticules possèdent un mécanisme de pénétration qui est peu élucidé, donc les chercheurs ont su mettre à l'œuvre plusieurs hypothèses :

- La première serait un passage par des porines non spécifiques de la paroi, mais les plus grosses porines ayant un diamètre de 2 nm, cette explication semble donc peu probable (**Belhaou et Maaizia, 2013**).
- La deuxième hypothèse la plus probable est que les nanoparticules sont capables d'exercer une pression mécanique sur la paroi, en raison d'une différence de concentration en osmolytes de part et d'autre de la membrane, et donc de traverser celle-ci en forçant le passage (figure 8) (**Belhaou et Maaizia, 2013**).
- La troisième hypothèse serait qu'une particule en contact avec la membrane pourrait produire des espèces réactives d'oxygène et ainsi provoquer des dommages membranaires, des trous dans la membrane seraient formés et permettraient la pénétration des nanoparticules dans le périplasme ou le cytoplasme. D'autres chercheurs suggèrent l'importance de la charge de la particule pour qu'elle puisse s'approcher de la paroi et libérer les ERO (espèces réactives d'oxygène) à son voisinage (figure 8), les nanoparticules chargées positivement pénètrent dans la paroi bactérienne. Ainsi, c'est peut-être la charge des particules, en complément ou en substitution de leur taille, qui conditionne la pénétration des nanoparticules. De plus, cela conforte la troisième hypothèse de mécanisme de pénétration (**Angélique, 2008**).



**Figure 8 :** Hypothèses concernant la pénétration des nanoparticules dans les bactéries  
(Angélique, 2008).

Hypothèse du passage mécanique (A) : En imaginant une différence de concentration en nanoparticules exerçant une pression (1), les nanoparticules forcent le passage pour aller du compartiment le plus concentré au moins concentré. Hypothèse du passage par détérioration de la membrane externe (B) : Une particule chargée positivement peut se coller sur la bactérie chargée négativement (1), en imaginant que ces particules sont capables de produire des ERO (2) l'une des conséquences possibles est une détérioration de la membrane externe et une formation de puits permettant le passage des nanoparticules (3).

### 5.2. Activité antibactériennes des nanoparticules :

Beaucoup de métaux lourds et des oxydes de métaux, soit dans leur état libre, ou dans des composés à très faible concentrations, sont toxiques pour les microorganismes (Singh *et al.*, 2012).

En ce qui concerne les nanoparticules, ces dernières agissent en se liant aux protéines intracellulaires, elles causent des dommages au niveau de la paroi et rendent ainsi les bactéries inactives. Dans la littérature, l'oxyde de zinc (ZnO) et l'oxyde de magnésium (MgO), sont les plus couramment utilisés comme des matériaux inorganiques antimicrobiens (Singh *et al.*, 2012).

## 6. Les nanoparticules des oxydes métalliques

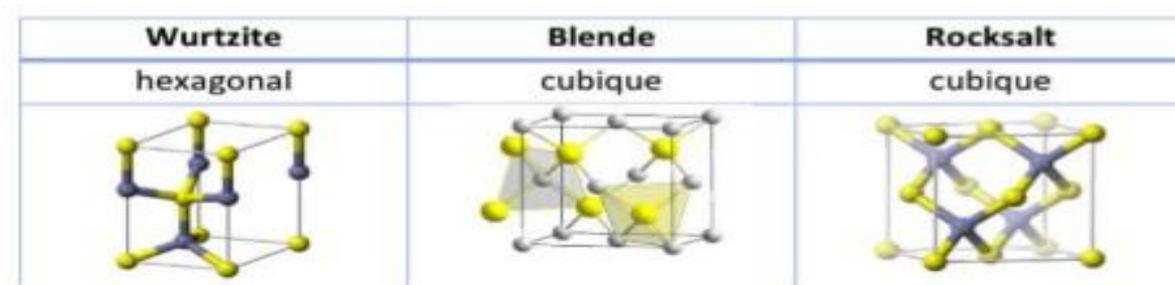
### 6.1.L'oxyde de zinc (ZnO) :

Le zinc est un élément chimique, de symbole Zn et de numéro atomique 30. C'est un métal de couleur bleu gris, moyennement réactif, qui se combine avec l'oxygène et d'autres non-métaux, et qui réagit avec des acides dilués en dégageant de l'hydrogène. Il appartient à la famille des métaux de transition, au groupe (II), son état d'oxydation unique est +2 (appelé ion zincique). Ainsi, la géochimie du zinc est relativement peu complexe et l'on note un comportement chalcophile (**Mahan, 1987**).

Sur le plan biologique, le zinc est également un élément essentiel, impliqué dans de nombreux processus tels que le métabolisme, la prolifération cellulaire, le contrôle de l'expression génique. Ainsi, il rentre dans la composition de nombreuses enzymes où il joue un rôle catalytique, régulateur ou structural (**Muller et al., 2010**).

Sous la forme d'oxyde de zinc (ZnO), certaines de ces propriétés sont augmentées, et des propriétés nouvelles sont acquises. Ce composé binaire est réalisé à partir de 80,36% de zinc et de 9,66% d'oxygène, il a une masse molaire de 81,38 g/mol avec une température de diffusion égale à 1975°C (**The Project on Emerging Nanotechnologies, 2012; Benhamouda et Melki, 2018**).

À l'état solide, il est sous forme de poudre inodore, inerte vis-à-vis de l'organisme humain et présente un avantage d'être ni combustible ni explosif (**Benhamouda et Melki, 2018**). Le ZnO peut avoir trois structures cristallines démontrées dans la figure 9 : la forme cubique (blende et rocksalt) et la forme hexagonale (wurtzite) (**Ngo Van, 2011**).



**Figure 9** : Représentation des différentes structures cristallines du ZnO : cubique (Rocksalt), blende, et hexagonale (Würtzite) (**Ngo Van, 2011**) : (Les atomes de couleur grise sont les atomes d'oxygène).

L'oxyde de zinc est un matériau semi-conducteur II-VI (c'est-à-dire composé d'éléments appartenant au groupe 12 (Zn, Cd et Hg) et aux chalcogènes (O, S, Se, Te, ...)). Il est transparent dans le visible et dans le proche infrarouge, présentant d'excellentes propriétés structurales, optiques, électriques et électroniques rendant ainsi son utilisation plus large, à titre d'exemple : les crèmes solaires, les additifs alimentaires, les peintures, dans l'industrie pharmaceutique voir dans le domaine biomédicale (**Benhamouda et Melki, 2018**).

L'oxyde de zinc existe dans la nature sous forme de zincite, comme il peut être élaboré par plusieurs méthodes chimiques décrites dans la littérature, à savoir : la méthode gel-sol, la microémulsion et la précipitation (**Berkane et Chenti, 2017**).

### 6.2. Mécanismes antibactériens du (ZnO) :

Le mécanisme exact de cette activité n'est pas encore entièrement compris. Quoiqu'il en soit, une hypothèse propose le développement d'un oxydant solide, le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). Les superoxydes et les radicaux hydroxyles ne peuvent pas pénétrer dans la membrane en raison de leurs charges négatives. En conséquence, ces espèces se trouvent à la surface externe des bactéries, et par différenciation, les particules de  $H_2O_2$  peuvent traverser la paroi cellulaire bactérienne, provoquant ainsi des blessures activant la mort cellulaire. Certains autres mécanismes possibles incluent la perturbation de la membrane cellulaire, la génération de ROS (espèces réactives de l'oxygène) à la surface de la nanoparticule, l'afflux de particules de zinc dans la cellule, le dysfonctionnement de la membrane ou l'internalisation des nanoparticules, ce qui pourrait contribuer à son activité antimicrobienne (**Sawai et al., 1996; Zhang et al., 2007; Xie et al., 2011; Li et al., 2012**).

### 7. L'oxyde de magnésium (MgO)

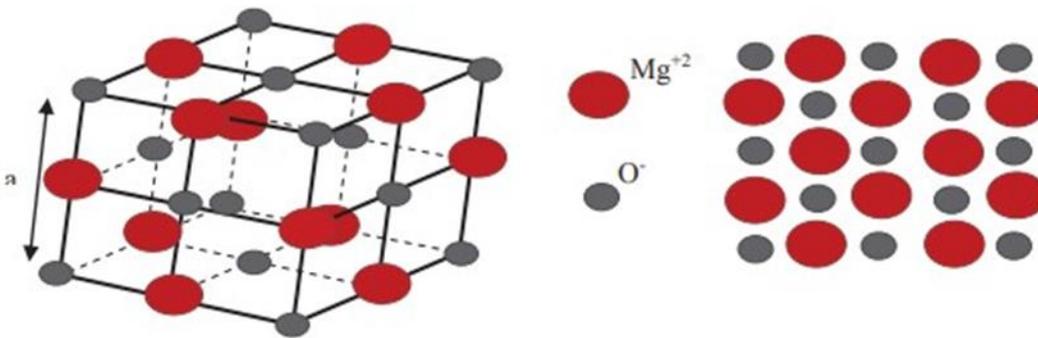
Le magnésium est un métal alcalino-terreux, c'est le huitième élément le plus abondant de la croûte terrestre, d'aspect blanc argenté, malléable quand il est pur. Il possède à la fois une forte conductivité thermique et électrique (**Brandes et Brook, 2013**).

L'Oxyde de Magnésium connu par le nom de « Périclase » (mélangé souvent avec des traces de fer) se trouve en grande quantité dans la nature et généralement, il est dilué dans les eaux minérales. Le MgO est caractérisé par sa couleur grise brillante et parfois jaune aussi. Sa

dureté est de 6 mohs et sa masse volumique estimée de  $3.56 \text{ g/cm}^3$ . Le MgO est découvert par le savant Italien Greek en 1840 (**Jackson, 2000**).

Le MgO est un oxyde à plusieurs valences selon ses larges applications, telles que: le traitement des déchets dangereux, matériaux anti-microbiens, matériaux réfractaires, matériaux super conducteurs (**Berkane et Chenti, 2017**).

Le composé binaire II-VI MgO, cristallise dans la structure Rocksalt de type B1, dans les conditions normales qui est sa structure la plus stable thermodynamiquement. Il est constitué de deux réseaux cubiques à faces centrées interpénétrés, décalé d'un quart de diagonale, formé d'atomes d'oxygènes et de magnésium (figure 10), tels que chaque atome de magnésium est entouré de 6 atomes d'oxygène et *visé versa*, en coordination octaédrique (**Zhu et al., 2008; Yang et al., 2009; Ait Adi, 2012**).



**Figure 10 :** Représentation de la structure Rocksalt de MgO (**Ait Adi, 2012**).

Les nanoparticules de MgO peuvent être synthétisées à partir de la décomposition thermique de plusieurs sels de magnésium qui est la méthode la plus classique. Cependant, les particules de MgO résultants possèdent inévitablement des tailles relativement grandes et non uniformes et une faible surface spécifique. Mais aussi par procédé sol-gel, l'agent structurant étant le Chlorohydrate Laurylamine. L'oxyde présente une phase cristalline ultra pure et une surface spécifique de l'ordre de  $94 \text{ m}^2/\text{g}$ . Alors que, Bhagiyalakshmi *et al*, ont réussi à immobiliser le magnésium à différentes teneurs sur le carbone mésoporeux par synthèse directe, le matériau était testé dans l'adsorption de dioxyde de carbone (**Nagappa et Chandrappa, 2007; Ouraipryvan et al., 2009; Bhagiyalakshmi, 2011; Jeon et al., 2013**).

### 7.1.Mécanisme d'action de MgO :

Les nanoparticules d'oxyde de magnésium MgO sont extrêmement fixes, biocompatibles et exceptionnellement efficaces en tant qu'agent antibactérien malgré que jusqu'à présent le mécanisme d'action n'est pas exactement connu. L'explication de leur effet se limite à quelques hypothèses.

La formation d'un mécanisme d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) a été proposée. L'interaction des nanoparticules avec les bactéries, conduit par la suite à endommager la cellule bactérienne. De plus, Il a été décrit que le développement de la surface spécifique des particules de MgO provoque une augmentation des concentrations d'O<sup>2-</sup> en solution et entraîne ainsi un endommagement plus efficace de la paroi cellulaire de la bactérie (**Sawai *et al.*, 2000 ; Yamamoto *et al.*, 2000; Tang, 2014**).

À l'inverse, une toxicité bactérienne non intercalée par ROS a également été trouvée dans les nanoparticules de MgO, suggérant que le stress oxydatif ne serait pas le mode d'action pour la mort cellulaire. L'effet alcalin a été considéré comme un autre facteur principal de l'action antibactérienne des nanoparticules de MgO. Le mode d'action antibactérien possible était la préservation de l'humidité de l'eau sur les surfaces des nanoparticules de MgO, qui pourrait encadrer une fine couche d'eau autour des nanoparticules. Le pH local de cette mince couche d'eau formée autour des nanoparticules pourrait être beaucoup plus élevé que sa valeur d'équilibre dans la solution. Au moment où les nanoparticules sont en contact avec les bactéries, le pH élevé dans cette mince couche superficielle d'eau pourrait endommager la membrane cellulaire, entraînant la mort des cellules. (**Yamamoto *et al.*, 2000; Sawai *et al.*, 2001; Leung *et al.*, 2014**).

Quelle que soit la nature des nanoparticules, leur emploi croissant, en particulier dans le domaine biomédical en tant qu'alternative aux antibiotiques, nécessite un approfondissement quant à leur effet bactéricide vis-à-vis des bactéries pathogènes et bien précisément celles qui possèdent un pouvoir de résistance.

**Chapitre 4 :**  
**Exemples d'études**  
**sur certaines**  
**nanoparticules**

### Introduction

C'est en 1985, avec la découverte des nanoparticules de carbone que le terme «nanoparticules» est né (Nachet, 2015). Récemment, les nanosciences et la nanotechnologie ont ouvert une toute nouvelle voie qui a révolutionné les technologies dans le monde. Bien évidemment, la recherche pour la conception et le développement de nouvelles substances à activité antibactérienne alternatives aux antibiotiques n'y a pas échappé ! En effet, ce passage de manipuler la matière dans ses dimensions nanométriques a dévoilé de nouvelles propriétés physiques, chimiques et biologiques qui permettraient l'amélioration de l'activité antimicrobienne.

Afin de définir complètement et précisément les mécanismes de toxicité que les nanomatériaux présentent dans un environnement cellulaire, les chercheurs à la pointe de ce domaine ont adopté plusieurs approches pour étayer leurs affirmations. Le présent chapitre résumera quelques progrès récents vers une compréhension des mécanismes antimicrobiens des nanostructures, en mettant l'accent sur deux études fournissant des preuves de l'induction du stress oxydatif, de la perturbation des membranes et de la génotoxicité.

#### 1. Dernière étude menée sur le MgO

Une étude a été menée au niveau de l'Université de Californie, Riverside, CA, 92521, USA par Nhu-Y Thi Nguyen, Nathaniel Grelling, Cheyann Lee Wetteland, Romeo Rosario, et Huinan Liu.

- Le premier objectif de cette étude était d'utiliser la méthode cohérente (c'est-à-dire le même nMgO en taille et en forme, et la même densité de semis initiale pour chaque micro-organisme d'intérêt) pour examiner, quantifier et comparer les effets de concentration du nMgO par rapport à certains micro-organismes. Plus précisément, deux bactéries à Gram négatif : *E. coli* et *P. aeruginosa*; trois bactéries à Gram positif : *S. epidermidis*, *S. aureus* et SARM; et quatre levures infectieuses : *C. albicans*, *C. albicans* FR, *C. glabrata* et *C. glabrata* ER.

Les neuf micro-organismes ci-dessus ont été choisis par ce groupe de chercheurs, car ce sont des espèces pathogènes répandues isolées de dispositifs médicaux infectés et représentent une variété de bactéries et de levures, y compris des souches résistantes aux antibiotiques et aux antifongiques connus (Campoccia *et al.*, 2006; Lynch et Robertson, 2008; Nicolle, 2012).

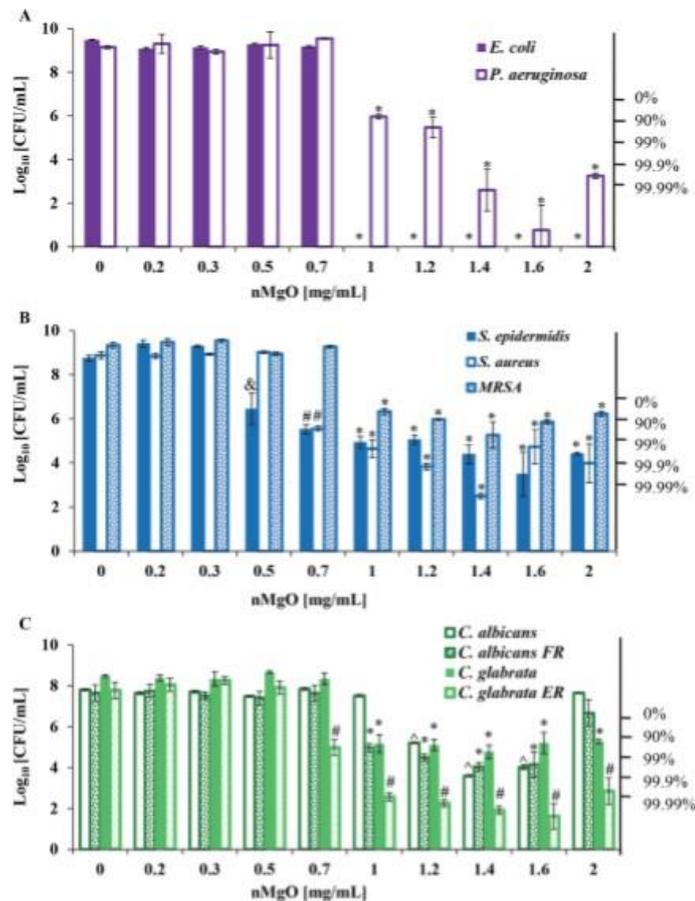
- Le deuxième objectif était d'évaluer l'adhésion et la morphologie de différents microorganismes après leur culture avec 0 à 2,0 mg/ml de nMgO. Ces microorganismes étant capables de former des biofilms, la structure de ces derniers est étudiée en présence de nMgO.
- Le troisième objectif était de déterminer si le nMgO peut perturber un biofilm modèle de *S. epidermidis* à la concentration de nMgO qui a montré le plus grand effet antibactérien vis-à-vis de cette espèce.

En premiers lieu, les nMgOs préparés ont été caractérisés et stérilisés à 200 °C pendant une heure. Ensuite, les souches d'intérêt ont été mises en culture chacune dans ses conditions optimales. Les cultures ont été maintenues jusqu'à l'obtention d'une densité cellulaire de 6 à 8x 10<sup>6</sup> cellules/ml, densité à laquelle une infection des voies urinaires peut être provoquée. En effet, cette infection a été prise pour repère car elle est l'une des infections les plus fréquentes dans les implants et les appareils médicaux (Coulthard, 2010; Francolini et Donelli, 2010).

Les cultures ont été par la suite testées avec des concentrations de nMgO paillant l'intervalle de 0.2 à 2 mg/ml. Ce test a été réalisé sous agitation à 37 °C.

### 1.1. Résultats :

Après 24 heures de culture avec nMgO, la concentration et la viabilité des bactéries et levures respectives ont été déterminées par étalement et comptage des Unités Formant Colonies (UFC) sur leurs plaques d'agars respectifs et le pH du bouillon après la culture et les concentrations en ions Mg<sup>2+</sup> ont été analysées. Les résultats sont représentés dans la figure 11 et le tableau 5.



**Figure 11** : UFC quantifiées pour les bactéries et levures viables après 24 heures de culture avec 0–2,0 mg/ml de nMgO (Nguyen *et al.*, 2018).

(A) UFC de bactéries Gram négatif, y compris *E. coli* et *P. aeruginosa*.

(B) UFC de bactéries à Gram positif, y compris *S. epidermidis*, *S. aureus* et *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM).

(C) UFC de levures sensibles aux médicaments et résistants aux médicaments, y compris *C. albicans*, *C. albicans* FR, *C. glabrata* et *C. glabrata* ER.

Les données sont la moyenne  $\pm$  l'écart type (N = 9). FR = résistant au fluconazole et ER = résistant à l'échinocandine. \*  $p \leq 0,05$ : significativement plus faible que les groupes à 0–0,7 mg/ml de nMgO pour la bactérie ou la levure respective. ^  $p \leq 0,05$ : significativement inférieur aux groupes à 0–1 mg/ml de nMgO pour le micro-organisme respectif. #  $p \leq 0,05$ : significativement plus faible que les groupes à 0–0,5 mg /ml de nMgO pour le micro-organisme respectif. &  $p \leq 0,05$ : significativement inférieur aux groupes à 0–0,3 mg/ml de nMgO pour le micro-organisme respectif.

**Tableau 4 :** Résumé des valeurs critiques de CMI et CML de nMgO contre toutes bactéries et levures testées selon Taylor *et al.* en 1983.

Microorganisms		MIC, MLC and MPC of nMgO [mg/mL]					
		MIC	MLC <sub>90</sub>	MLC <sub>99</sub>	MLC <sub>99,9</sub>	MLC <sub>99,99</sub>	MPC
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0-2
	<i>P. aeruginosa</i>	1.0	1.2	1.4	1.4	1.6	1.6
Gram-positive bacteria	<i>S. epidermidis</i>	0.5	0.7	1.0	1.6	N/A*	1.6
	<i>S. aureus</i>	0.7	0.7	1.0	1.2	1.4	1.4
	MRSA	1.0	1.4	N/A	N/A	N/A*	1.4
Drug-sensitive and resistant yeasts	<i>C. albicans</i>	1.2	1.2	1.4	N/A	N/A*	1.4
	<i>C. albicans FR</i>	1.0	1.0	1.4	N/A	N/A*	1.4;1.6
	<i>C. glabrata</i>	1.0	1.0	1.4	N/A	N/A*	1.4
	<i>C. glabrata ER</i>	0.7	0.7	1.0	1.0	1.2	1.4;1.6

MIC (ou CMI) : Est la plus faible concentration requise pour inhiber la croissance visible d'un micro-organisme en culture.

MLC (ou CML) : La concentration létale minimale est la concentration la plus faible de tous les antibiotiques ou antifongiques nécessaires pour tuer un micro-organisme en culture.

MBC / MFC (ou CMB /CMF) : La concentration bactéricide ou fongicide minimale est la CML pour les bactéries ou les levures respectivement, c'est-à-dire la concentration à laquelle 99,9% des bactéries ou des levures sont tuées (**Barry, 1999**).

En comparaison avec les résultats de Taylor *et al.*, la CMI de nMgO variait de 0,5 mg/ml à 1,2 mg/ml et la concentration létale minimale (CML) de nMgO à 90% de mortalité variait de 0,7 mg/ml à 1,4 mg/ml pour tous les micro-organismes testés, alors que la concentration la plus puissante de nMgO dans la plage testée de 0 à 2 mg/ml était de 1,4 et/ou 1,6 mg/ml. En plus, *E. coli* a été complètement tué à raison de 1 à 2 mg/ml de nMgO.

### 1.1.1. Les effets de la concentration de nMgO sur la viabilité des principales bactéries et levures pathogènes :

La quantification des UFC sur la figure 11 a montré que la viabilité des bactéries et levures respectives dépendait des concentrations de nMgO.

- Les nanoparticules de MgO ont présenté des effets bactéricides contre *E.coli* et *P. aeruginosa*, comme le montre la figure 11A.

Cependant, les CMB étaient différentes pour les deux bactéries. Plus précisément, 1,0 mg/ml était la CMB de nMgO qui a tué 99,99% de *E. coli* alors que la concentration 1,2 mg/ml tuait seulement 90% de *P. aeruginosa*. Il est intéressant de noter qu'à mesure que la concentration de nMgO augmentait, *E. coli* passait rapidement de la prolifération à 0–0,7 mg/ml de nMgO à la mort complète de 1,0–2,0 mg/ml de nMgO.

En revanche, plus la concentration de nMgO augmentait, *P. aeruginosa* passait progressivement de la prolifération à 0–0,7 mg/ml de nMgO à la réduction (inhibition) des UFC à 1,0–2,0 mg/ml de nMgO, puis à la mort dans la plage entre 1,4–2,0 mg/ml de nMgO.

- Les nanoparticules de MgO ont également montré différents effets inhibiteurs et bactéricides pour les trois bactéries Gram positif, comme le montre la figure 11B.

En général, plus la concentration de nMgO augmentait, l'UFC de *S. epidermidis* diminuait. Sa croissance a été inhibée à partir de 0,5 mg/ml de nMgO. Malgré que 0,7 mg/ml de nMgO était la concentration minimale bactéricide pour *S. epidermidis*, mais à 1,6 mg/ml de nMgO, son taux de mortalité était plus élevé et supérieur à 99,9%.

En revanche, des concentrations plus élevées de nMgO étaient nécessaires pour inhiber la croissance de *S. aureus* et MRSA, bien que la densité d'ensemencement bactérienne soit similaire. La croissance de *S. aureus* a été inhibée à 0,7 mg/ml de nMgO, et la CMB de nMgO qui tuait 90% de *S. aureus* était également à 0,7 mg/ml. À 1,4 mg/ml de nMgO, l'UFC de *S. aureus* a atteint le plus bas niveau et a montré un taux de mortalité supérieur à 99,99%. Pour le *S. aureus* résistant à la méthicilline, des concentrations beaucoup plus élevées de nMgO égales à 1,0 mg/ml étaient nécessaires pour inhiber sa croissance. La CMB 90% du nMgO pour cette espèce était de 1,4 mg/ml, beaucoup plus élevé que celui de *S. epidermidis* et *S. aureus*.

- *C. albicans* et *C. glabrata* sont deux espèces de levures différentes ayant des caractéristiques différentes, donc il n'est pas surprenant que ces deux espèces se comportent différemment lorsqu'elles sont exposées à l'nMgO, comme le montre la figure 11C.

En général, entre les deux souches de *C. albicans* sensible et résistante, la souche FR semblait être plus sensible à l'nMgO que *C. albicans*. À 1,0 mg/ml de nMgO, *C. albicans* FR présentait au moins 90% du taux de mortalité, tandis que la croissance de *C. albicans* n'était pas inhibée à la même concentration (figure 11C). Ainsi, à la concentration de 1,2 mg/ml de nMgO, plus de 90% de *C. albicans* et plus de 99% de *C. albicans* FR étaient éliminés. Cependant, à 2,0 mg/ml de nMgO, *C. albicans* et *C.*

*albicans* FR n'ont montré aucune réduction des UFC par rapport à leur densité de semis initiale. Les plus grandes UFC de *C. albicans* et *C. albicans* FR à 2,0 mg/ml de nMgO a suggéré un effet paradoxal possible de nMgO sur les deux souches de *C. albicans* (Figure 11C). Une tendance similaire a été observée chez *C. glabrata* ou les nanoparticules de MgO ont montré une puissance fongicide plus élevée contre *C. glabrata* résistant aux médicaments, comme le montre la figure 11C.

La concentration fongicide minimale de nMgO était de 0,7 mg/ml pour *C. glabrata* ER et de 1,0 mg/ml pour *C. glabrata*. À 1,0 mg/ml de nMgO, *C. glabrata* ER a montré plus de 99,9% de mortalité, tandis- que *C. glabrata* à montrée plus de 90% de mortalité et 99,99% de taux de mortalité à 1,2-1,6. Pour *C. glabrata*, les pourcentages de décès fongiques sont restés à 90–99% entre 1,2–2 mg/ml de MgO (Nguyen *et al.*, 2018).

### 1.1.2. Analyse des bouillons post culture :

Les concentrations de nMgO ont augmenté, le pH de tous les bouillons ainsi que les concentrations d'ions  $Mg^{2+}$  ont montré alors une tendance à la hausse pour toutes les cultures en raison de la dissociation du nMgO.

Cette augmentation a été repérée aux concentrations ou les CMI ou CMB ont été observées, suggérant que la hausse du pH peut être l'un des mécanismes antibactériens de la nanoparticule de l'MgO. De manière surprenante, à 2,0 mg/ml de nMgO, la croissance de *C. albicans* a également augmenté.

### 1.1.3. Évaluation de l'adhésion et de la morphologie des bactéries et levures après exposition aux nMgO :

De manière générale, les résultats obtenus montrent qu'au fur et à mesure que la concentration en nMgO augmentait, les densités d'adhésion des microorganismes testés, diminuait.

Sur une échelle plus individuelle, l'nMgO a montré différents effets sur la morphologie de chaque micro-organisme :

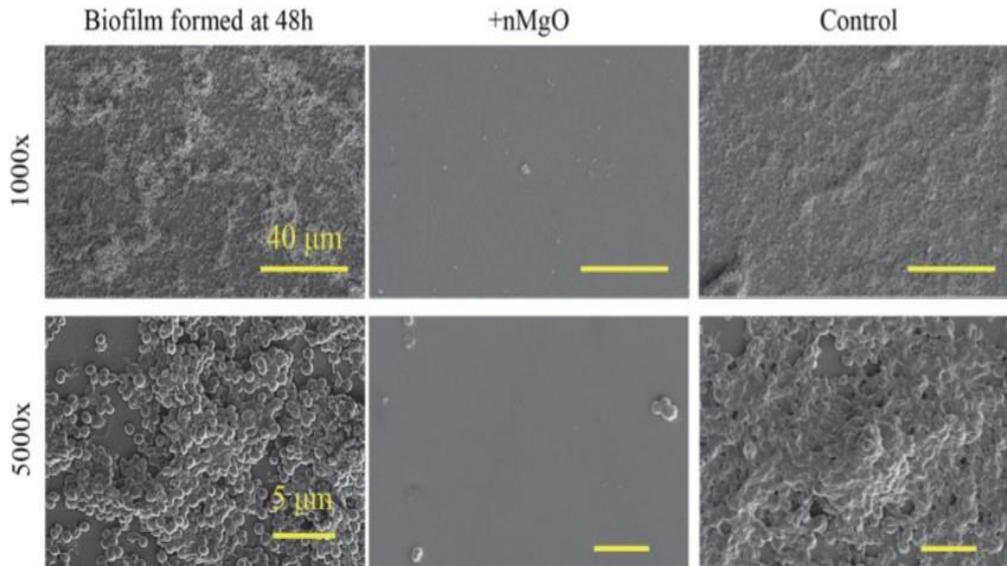
- Les particules d'nMgO ont perturbé la morphologie d'*E.coli* de manière plus évidente que les autres bactéries. À 0,7 mg/ml de nMgO et plus, la forme d'*E.coli* a été déformée avec des dommages sur la paroi cellulaire et la membrane cytoplasmique. En comparaison

avec *E.coli*, aucun dommage membranaire évident n'a été observé chez *P. aeruginosa*, bien qu'il s'agisse également d'une bactérie Gram négatif. Néanmoins, les bactéries attachées ont été dispersées.

- Pour les bactéries Gram positif, aucun dommage apparent n'a été observé sur la paroi cellulaire ou la membrane cytoplasmique lorsqu'elle est cultivée avec nMgO. À 0 mg/ml et 0,2 mg/ml de nMgO, *S. epidermidis* s'est seulement agrégé et a montré une morphologie similaire à un biofilm.
- Généralement, pour toutes les souches de levure testées à faible concentration d'nMgO, les cellules de levure paraissent de plus en plus attachées à la surface du substrat avec des agrégats de plus en plus importants. Inversement, la forme individuelle a été caractéristique des levures soumises à haute concentration d'nMgO (Nguyen *et al.*, 2018).

#### 1.1.4. Effet des nanoparticules de MgO sur le biofilm de *S. epidermidis* :

Les nanoparticules d'oxyde de magnésium ont perturbé le biofilm de *S. epidermidis*. Vingt-quatre heures après l'ajout de 1,6 mg/ml de nMgO dans la culture, aucun biofilm n'a été trouvé à la fois à 1000x et 5000x, indiquant que le nMgO a perturbé le biofilm (figure 11). De plus, très peu de cellules se sont fixées sur le substrat et les quelques cellules trouvées étaient sous la forme de cellules individuelles ou de petits groupes de plusieurs cellules. En revanche, pour le groupe témoin où aucun nMgO n'a été ajouté, le biofilm est non seulement resté, mais a également augmenté et sécrété plus de matrice extracellulaire.



**Figure 12** : Les images MEB (Microscopie Electronique à Balayage) montrant la perturbation d'un biofilm de *S. epidermidis* (48h de culture) après l'ajout de 1.6 mg/ml de nMgO

(Nguyen *et al.*, 2018).

Le grossissement d'origine était de 1000x avec une barre d'échelle de 40  $\mu\text{m}$  et de 5000x avec une barre d'échelle de 5  $\mu\text{m}$ .

## 1.2. Discussion : Comparaison des activités antimicrobiennes du nMgO sur les microorganismes testés :

La CMB de nMgO variait pour différentes bactéries Gram positif et Gram négatif testées. Les bactéries à Gram positif et à Gram négatif diffèrent principalement par leur structure de paroi cellulaire. Les bactéries à Gram négatif ont une fine couche de peptidoglycane avec une membrane externe contenant des lipopolysaccharides (LPS), tandis que, les bactéries à Gram positif ont une couche épaisse de peptidoglycane sans membrane externe et contiennent des acides téichoïques. En raison de ces différences majeures, chaque type de bactérie peut présenter diverses sensibilités aux agents antimicrobiens.

Contrairement aux bactéries, les levures sont des cellules eucaryotes. Les levures ont à la fois une paroi cellulaire fongique et une membrane cellulaire. En effet, non seulement *C. albicans* mais aussi *C. albicans* FR étaient sensible aux activités antifongiques du nMgO. Cependant, un effet paradoxal a été observé sur *C. albicans* et *C. albicans* FR. En effet, à 2,0

mg/ml de nMgO, le nombre de *C. albicans* et *C. albicans* FR viables (UFC) étaient similaires à celles du groupe témoin sans nMgO, ce qui indique qu'il n'y avait aucun effet de l'oxyde de magnésium. La raison de cet effet est encore inconnue et ce phénomène mérite d'être plus profondément étudié dans l'avenir.

La même remarque est constatée pour *C. glabrata*, sauf que *C. albicans* était plus résistante à l'nMgO que *C. glabrata*, ce qui pourrait être dû à la capacité de *C. albicans* à former des pseudohyphes et des hyphes pendant leur phase de croissance. *C. glabrata* est la seule parmi toutes les espèces de *Candida* à ne pas produire de pseudohyphe au-dessus de 37 °C (Fidel *et al.*, 1999). Lorsque *C. albicans* forme des pseudohyphes au cours de sa croissance, plus de nMgO serait nécessaire pour les tuer (Sudbery *et al.*, 2004).

La caractérisation de la viabilité, de l'adhésion et de la morphologie des cellules après exposition à l'nMgO suggère que ce dernier pourrait avoir différents mécanismes antimicrobiens contre différents types de bactéries et de levures. L'augmentation du pH du bouillon et des concentrations d'ions  $Mg^{2+}$  induites par la dissociation du nMgO n'était pas le principal mécanisme de destruction. Les interactions du nMgO avec la paroi cellulaire et/ou la membrane cytoplasmique pourraient être le mécanisme clé des effets létaux du nMgO contre les bactéries planctoniques. L'nMgO a été en mesure d'éliminer les bactéries Gram négatif plus efficacement que les bactéries Gram positif, probablement en raison des différences dans les structures de la paroi cellulaire bactérienne et de la membrane. Cette étude a démontré pour la première fois que le nMgO a perturbé la formation du biofilm chez *S. epidermidis*, suggérant qu'il pourrait y avoir d'autres mécanismes pour que les nanoparticules de MgO soient antimicrobiennes. Elles pourraient éventuellement chélater avec des protéines et des enzymes pour perturber la matrice extracellulaire, ou agir comme un catalyseur pour la dégrader, voir même diffuser à travers les canaux d'eau dans la matrice du biofilm. La production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) a été proposée comme l'une des principales théories de l'action antimicrobienne du nMgO (Sawai *et al.*, 2000; Krishnamoorthy *et al.*, 2012).

## 2. Contribution à l'effet des nanoparticules ZnO et MgO sur les bactéries

En 2017, une étude a été réalisée au niveau du Laboratoire N° 11 (Laboratoire de Microbiologie) de notre faculté : la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, département de Microbiologie à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1 par Berkane F. et Chenti A.

Ce travail a eu pour objectif d'étudier l'activité antibactérienne de deux oxydes métalliques : le ZnO et le MgO et leurs mixtures. Ces matériaux, libres ou en adhésion sur couches minces ont été testés sur quatre souches bactériennes à savoir : *E. coli* (ATCC 8739), *Salmonella enterica* (NCTC 8017), *S. aureus* (ATCC 6538P), *P. aeruginosa* (ATCC 9027) et une souche clinique du genre *Bacillus*, ces souches ont été fournies par le Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Benbadis de Constantine.

Pour entretenir le sujet, les couches minces du ZnO pur et MgO pur ainsi que leurs différents mélanges ont été synthétisés par la technique de la pyrolyse de pulvérisation en atmosphère d'air, les nanoparticules de ZnO et MgO ainsi que leurs mixtures ont également été préparés. Les mixtures des deux oxydes de métaux ont été appelés dans ce travail « Dopage » en guise de chercher une augmentation de l'effet antibactérien par l'ajout progressif de l'une des nanoparticules.

Ensuite, une charge bactérienne de  $10^5$ – $10^6$  UFC/ml et 0,2 ml de chaque solution des NPs (nanoparticules) (avec différents pourcentages de dopage) à une concentration de 1 mg/ml sont inoculés dans un bouillon nutritif. Un tube témoin sans NPs est inoculé par chacune des cinq souches testées.

L'incubation a été réalisée à 37 °C pendant 24 h sous agitation de 200 rpm. Enfin, la densité optique (DO) a été mesurée par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 600 nm de chaque tube à T0, T2h, T4h, T20h et T24h.

En parallèle, des disques stériles en papier Wattman de 5 mm de diamètre, imbibés avec la solution des NPs à différentes concentrations, sont déposés à la surface des milieux Muller-Hinton et la gélose nutritive, préalablementensemencés par les bactéries tests. Les boîtes sont laissées deux heures à 4 °C pour permettre une pré-diffusion du contenu de chaque disque, puis, incubées à 37 °C pendant 18 à 24 h. Pour les couches minces, les disques sont remplacés par les lames en verre recouverte de la couche mince des NPs.

Une évaluation de l'activité antibactérienne de l'antibiotique (Amoxicilline) a été effectuée (par détermination de la zone d'inhibition) afin de la comparer avec l'effet antibactérien du ZnO et MgO (Berkane et Chenti, 2017).

2.1. Résultats de l'absorbance des suspensions bactérienne :

Ils sont représentés par les graphes des figures 13, 14, 15, 16, 17.

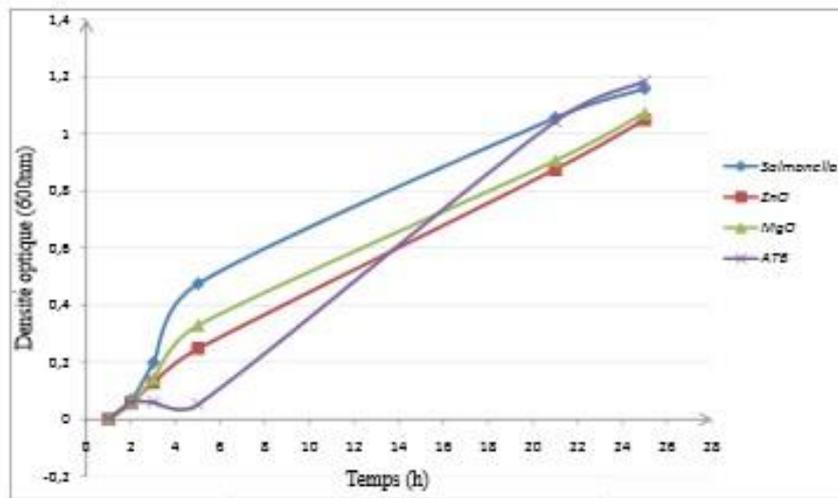


Figure 13 : Effet des NPs et de l'antibiotique sur la croissance de *Salmonella enterica* (Berkane et Chenti, 2017).

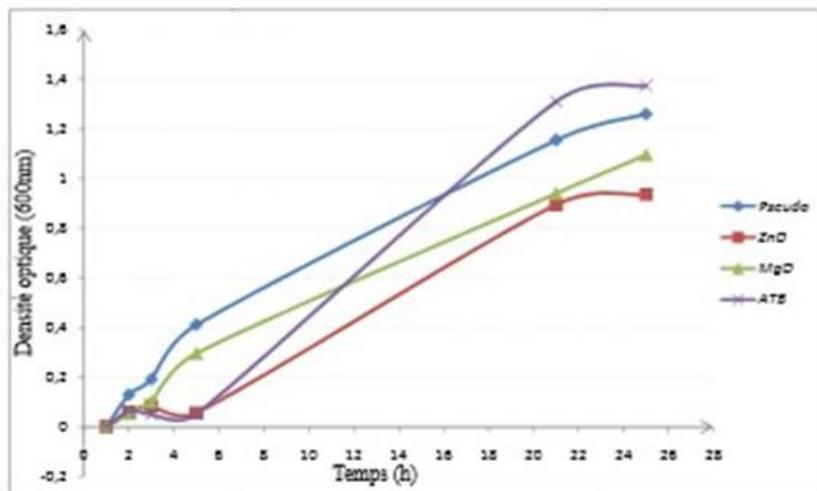
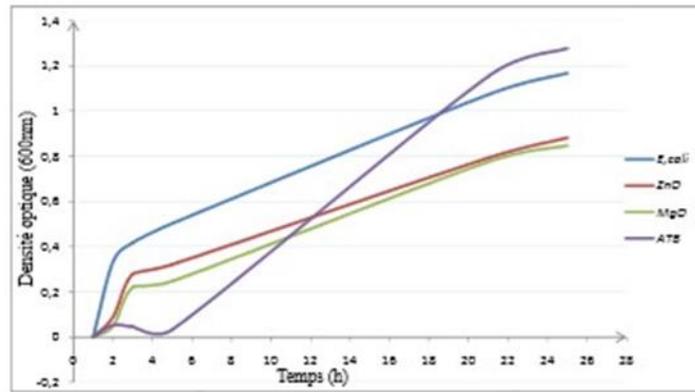
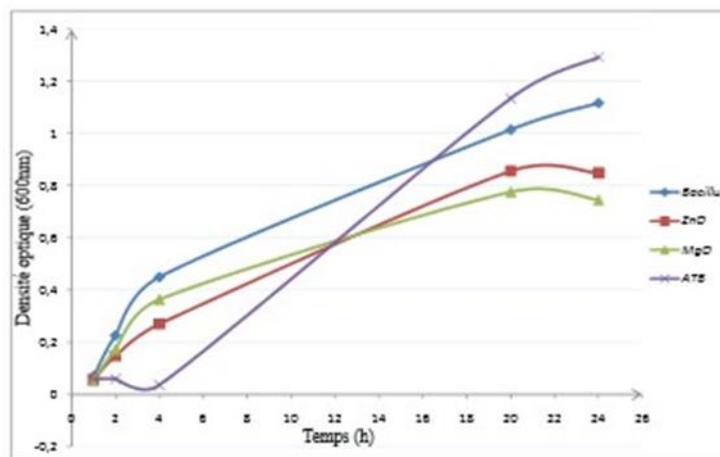


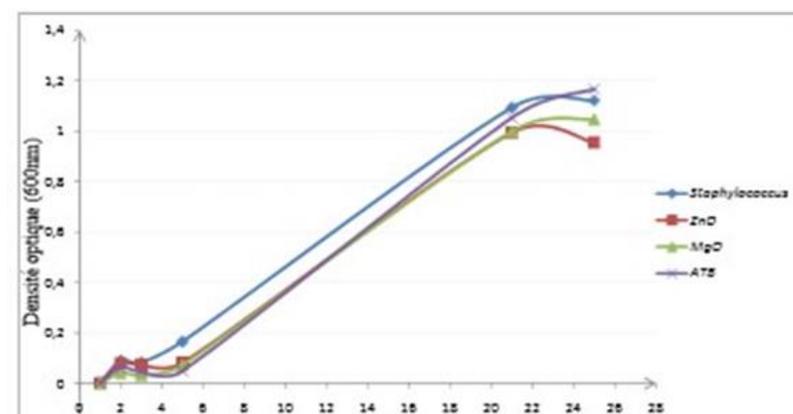
Figure 14 : Effet des NPs et de l'antibiotique sur la croissance de *Pseudomonas aeruginosa* (Berkane et Chenti, 2017).



**Figure 15 :** Effet des NPs et de l'antibiotique sur la croissance d'*Escherichia coli* (Berkane et Chenti, 2017).



**Figure 16 :** Effet des NPs et de l'antibiotique sur la croissance de *Bacillus* (Berkane et Chenti, 2017).



**Figure 17 :** Effet des NPs et de l'antibiotique sur la croissance de *Staphylococcus aureus* (Berkane et Chenti, 2017).

La comparaison de la D.O des suspensions traitées par les NPs avec celle du témoin montre une diminution de la charge bactérienne d'une moyenne de 20% pour le ZnO et de 15% pour le MgO pour les bactéries à Gram négatif; tandis que la diminution de la charge des bactéries à Gram positif dépendait de chaque souche, pour la souche de *Bacillus* c'est le MgO qui a donné un meilleur effet avec une baisse de la charge bactérienne de presque 34% devant 25% pour le ZnO pourtant le ZnO avait un meilleur effet au douze première heures du test; alors que pour *Staphylococcus aureus* c'est 15% pour le ZnO et 7% pour le MgO malgré que ce dernier avait le même effet que le ZnO jusqu'à t=20h cette diminution d'effet peut être expliqué par la production de catalase.

La comparaison de l'activité antibactérienne des NPs avec celle de l'antibiotique dévoile que l'effet d'inhibitions des NPs a duré tout au long de l'expérience (24h) contrairement à l'antibiotique qui a donné un effet bactéricide dans les cinq premières heures puis l'effet a disparu laissant place à une croissance bactérienne qui a dépassé celle du témoin à T=24h!

Bien que l'antibiotique utilisé doit son effet à une action sur la paroi bactérienne car il est de la classe des  $\beta$ -lactamine; l'explication de l'action antibactérienne des nanoparticules d'oxyde métallique reste controversée et incomplète jusqu'à nos jours (**Berkane et Chenti, 2017**).

La littérature existante propose que le ZnO et le MgO exerce leurs effets grâce à quelques mécanismes qui comprennent les espèces réactives de l'oxygène (ROS) ou le stress oxydatif, la formation d'ions métalliques et la destruction mécanique directe de la paroi cellulaire bactérienne et/ou la membrane cytoplasmique.

D'autres études déploient que la toxicité des NPs est la conséquence d'une perturbation de la membrane. En effet, il a été montré que les nanoparticules d'Ag adhèrent à la paroi, ce qui provoquerait la formation de puits et perméabiliserait la membrane, entraînant ainsi une expulsion du cytosol de la bactérie (**Sondi et Salopek-Sondi, 2004**).

Une autre étude décrivant un changement de la composition lipidique de la membrane en présence de fullerènes, ce qui est la preuve d'une déstabilisation des bactéries (**Fang, 2007**), qui pourraient être dû à une peroxydation des lipides de la membrane cytoplasmique.

Les résultats obtenus montrent que les nanoparticules ZnO dopé de 15% MgO ont la meilleure activité pour les Gram négatif avec 28% de diminution de nombre de bactérie (43% pour *E. coli*, 12% pour *Pseudomonas aeruginosa*, 20% pour *Salmonella enterica*); mais pour les bactéries à Gram positif l'activité est presque la même pour tous les pourcentages de dopage.

2.2. Résultats des tests de diffusion sur gélose :

- En appliquant les disques imbibés des NPs. Les résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

**Tableau 5 :** Résultats de la diffusion des NPs testées sur gélose pour *Salmonella enterica* (Berkane et Chenti, 2017).

<i>Salmonella enterica</i>	Diamètre de la zone de lyse	Photo
ZnO pure	6 mm	
MgO pure	6.8 mm	
5% MgO	5.5 mm	
15% MgO	6 mm	
50% MgO	5.6 mm	
75% MgO	6.5 mm	

**Tableau 6 :** Résultats de la diffusion des NPs testées sur gélose pour *Escherichia coli* (Berkane et Chenti, 2017).

<i>E. coli</i>	Diamètre de la zone de lyse	Photo
ZnO	7 mm	
MgO	6.5 mm	
5% MgO	5.6 mm	
15% MgO	6 mm	
50% MgO	5.8 mm	
75% MgO	6.8 mm	

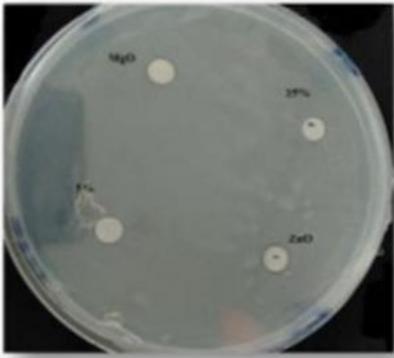
**Tableau 7 :** Résultats de la diffusion des NPs testées sur gélose pour *Pseudomonas aeruginosa* (Berkane et Chenti, 2017).

<i>P. aeruginosa</i>	Diamètre de la zone de lyse	Photo
ZnO	5.6 mm	
MgO	5.8 mm	
5% MgO	6 mm	
15% MgO	6 mm	
50% MgO	6.8 mm	
75% MgO	7 mm	

**Tableau 8 :** Résultats de la diffusion des NPs testées sur gélose pour *Bacillus* (Berkane et Chenti, 2017).

<i>Bacillus</i>	Diamètre de la zone de lyse	Photos
ZnO	6 mm	
MgO	6 mm	
5% MgO	6 mm	
15% MgO	6.5 mm	
50% MgO	5.5 mm	
75% MgO	6 mm	

**Tableau 9** : Résultats de la diffusion des NPs testées sur gélose pour *Staphylococcus aureus* (Berkane et Chenti, 2017).

<i>Staphylococcus aureus</i>	Diamètre de la zone de lyse	Photos
ZnO	6 mm	
MgO	5.6 mm	
5% MgO	5.4 mm	
15% MgO	6.2 mm	
50% MgO	5.8 mm	
75% MgO	6 mm	

En général, les diamètres des zones d'inhibition dépendent seulement de la sensibilité du germe. Or, dans ce cas, ces zones sont très proches entre elles et ne révèle pas une activité antimicrobienne bien nette, malgré la disparité entre les bactéries Gram positif et les bactéries Gram négatif et leurs mécanismes de résistances. Ceci peut être dû au diamètre des pores du papier wattman utilisé qui sont de l'ordre de microns alors que les NPs utilisés sont de taille inférieur à 100 nm.

A l'opposé, un seul effet antibactérien a donné une des zones de lyse intéressante chez les Gram négatif, c'était celui du MgO pur sous sa forme amorphe. Ce résultat peut être expliqué par la faible énergie de liaison des molécules de MgO dans le matériau amorphe, ce qui leur permet d'avoir une amplitude d'oscillation et un degré de liberté plus grands. Par conséquent, les molécules de MgO peuvent interagir avec un nombre de bactéries plus important et provoquer un effet antibactérien plus intense (Berkane et Chenti, 2017).

En effet, Il a été montré que les effets antibactériens dépendent non seulement de la nature mais aussi des autres caractéristiques des nanoparticules comme la forme, (**Huang et al., 2005; Makhluif, 2005**) et la taille ou l'état d'agglomération (**Pal et al., 2007**). Des études antérieures portant sur des nanoparticules de même forme et taille, et sur les mêmes modèles apparaissent contradictoires, ce qui laisse penser que ce sont des variations d'autres caractéristiques qui sont à l'origine de ces différences d'effets. Ainsi, la différence la plus flagrante est constatée pour les nanoparticules de ZnO de l'ordre de 10-20 nm de diamètre pour lesquels un effet a été observé dès 1,7 mM sur la souche *E. coli* dans l'étude de **Brayner et al. 2006** alors qu'aucun effet antibactérien n'est observé jusqu'à 2 mM sur la même souche dans l'étude de **Reddy et al. 2007**.

- En appliquant des lames de verre couvertes de couches minces de NPs :

Cette technique a donné des résultats plus clairs et significatifs que le précédent.

Une inhibition des bactéries Gram négatif a été constaté, le ZnO pur a donné le meilleur effet avec une zone d'inhibition de 16.5 mm et 18 mm pour le grand carré de verre, 6 mm et 7.5 mm pour le petit carré respectivement pour *E. coli* et *Salmonella enterica* (les dimensions du grand et petit carré n'ont pas été mentionné).

Par ailleurs, une excellente activité antibactérienne a été remarqué contre les bactéries à Gram positif surtout pour les lames du ZnO dopé 25% MgO avec des zones de lyse de 26.5 mm pour le grand carré, 14 mm pour le petit carré pour le *Bacillus* et 21 mm et 8 mm pour *Staphylococcus aureus*. Ce résultat peut être expliqué par l'épaisseur de la couche mince de ce pourcentage qui est de 404,037 nm ce qui augmente systématiquement la surface de contact de ses NPs avec les bactéries (**Berkane et Chenti, 2017**).

Une tendance similaire a été apporté dans la littérature, l'activité antibactérienne apparait généralement beaucoup plus intense pour des souches à Gram positif que pour les souches à Gram négatif et ceci quelle que soit la nanoparticule (**Tsao et al., 2002; Sondi et Salopek Sondi, 2004; Makhluif et al., 2005; Huang et al., 2005; Adams et al., 2006; Reddy et al., 2007; Yoon et al., 2007**), suggérant que l'interaction avec la paroi joue un rôle important dans la toxicité.

# **Conclusion**

## *Conclusion*

---

Les antibiotiques ont permis de faire baisser la mortalité liée aux maladies infectieuses au cours du 20<sup>ème</sup> siècle. Désastreusement, comme nous avons vu précédemment, certaines bactéries sont de véritables challenges thérapeutiques à cause de leur antibiorésistance, avec parfois des situations où aucun antibiotique n'est efficace. Il s'agit d'un constat alarmant mais en réponse à cette inquiétude les chercheurs se sont mobilisés pour faire face et lutter contre ce phénomène en essayant plusieurs tentatives en vue de trouver de nouvelles entités moléculaires plus efficaces. Les nanoparticules d'oxydes métalliques semblent être une de ces alternatives.

Les nanoparticules d'oxyde de magnésium ont présenté des effets inhibiteurs et bactéricides/fongicides sur les bactéries et levures pathogènes répandues. L'altération de la viabilité, de l'adhésion et le changement de la morphologie des cellules après exposition à l'nMgO suppose que ce nanomatériau pourrait avoir différents mécanismes antimicrobiens contre différents types de bactéries et de levures.

L'activité antibactérienne des NPs : ZnO et MgO ainsi que leurs mixtures sous deux formes nano-fluide et couche mince ont été étudiés et comparés à ceux des NPs pures et à celui d'un antibiotique (Amoxicilline). Deux méthodes ont été effectuées dans le but de tester cette activité sur les souches à deux types de Gram. Ces deux méthodes ont donné de bons résultats pour la majorité des souches tests. Les NPs mixtes ont révélés des effets de synergie avec un meilleur effet et une activité supérieure à celle du ZnO pur surtout pour la plage de dopage de 15 à 25% MgO avec une sélectivité aux bactéries Gram positif.

Ces résultats nous ouvrent la perspective d'aller plus loin dans des études élargies afin de déterminer le mécanisme d'action de ces NPs dopés sur les bactéries.

Des recherches supplémentaires sont encore nécessaires pour déterminer les mécanismes exacts des effets bactéricides/fongicides de l'nMgO contre les bactéries pathogènes et les levures, afin de tirer pleinement parti de l'nMgO pour une large gamme d'applications.

D'autres oxydes de métaux tel que le CaO pourrait être testés avec de nouvelles concentrations sur de nouvelles souches ayant des niveaux de résistance plus élevés.

À propos que ces substances présentant une certaine utilité thérapeutique, il s'avère être nécessaire que ces recherches soient suivis et accomplis d'études cliniques dans le but d'avoir un apport scientifique bien cadré.

## *Conclusion*

---

L'utilisation des nanoparticules semble alors une piste très intéressante dans l'optique de trouver une alternative aux antibiotiques et lutter contre la propagation des souches multirésistantes.

# **Références bibliographiques**

**A**

**Académie européenne des patients – EUPATI : Nanoparticules. (2015).** Disponible sur :

<https://www.eupati.eu/fr/types-de-medicaments/nanoparticules/> (Consulté en Mars 2020).

**Adams, L.K., Lyon, D.Y., et Alvarez, P.J.J. (2006).** Comparative eco-toxicity of nanoscale TiO<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub>, and ZnO water suspensions. *Water Res*, 40 (19), 3527-3532.

**Afsset, (2006) :** Les nanomatériaux : Effets sur la santé de l'homme et l'environnement. 14 - 17.

**Ait Adi, S. (2012).** Etude des cellules solaires nanostructurées à base de ZnO/MgO. Thèse de Magister : sciences physiques. Oran : Université d'Oran, 81 p.

**Angélique, S.D. (2008).** Effets biologiques des nanoparticules manufacturées : influence de leur caractéristique. Thèse de Doctorat. France : Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement (Agro Paris Tech). 7-24.

**Archambaud, M. (2009).** Antibiotiques : Médicaments. Cours de Bactériologie Hygiène. CHU Ranguel Toulouse. p 38.

**B**

**Barry, A.L. et al. (1999).** Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents: approved guide line. NCCLS document, 19 (18).

**Baudry, C. et Brézellec H. (2006).** Microbiologie-immunologie. Groupe Liaisons. 126 p.

**Belhaous, F. Maaizia. (2013).** Activité antibactérienne des nanoparticules métalliques (AgNO<sub>3</sub>, ZnO, CuO) vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Mémoire de Master : Santé, eau et environnement / Microbiologie de l'environnement. Guelma : Université de 8 Mai 1945 Guelma, 71 p.

**Benhamouda, K. et Melki, N. (2018).** Contribution à l'effet antibactérien de certains oxydes de métaux (ZnO, MgO). Mémoire de Master : Biologie Moléculaire des Microorganismes. Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine, 48 p.

**Berkane, F. et Chenti, R. (2017).** Contribution à l'étude de l'effet des nanomatériaux sur les bactéries. Mémoire de Master : Microbiologie Générale et Biologie Moléculaire des Microorganismes. Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine, 69 p.

**Bevilacqua, S. (2011).** Evaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie sur la consommation et le cout des antibiotiques au CHU de Nancy [en ligne]. Thèse de Doctorat : Science de la vie et de la sante. Nancy : Université Henri Poincare, 140 p. Disponible sur :

[http://docnum.univlorraine.fr/public/SCD\\_T\\_2011\\_0076\\_BEVILACQUA.PF](http://docnum.univlorraine.fr/public/SCD_T_2011_0076_BEVILACQUA.PF).

**Bouzar, A. (2017).** Synthèse de nanoparticules d'or et leur caractérisation par granulométrie laser [en ligne]. Mémoire de Master : Chimie Bioorganique et Thérapeutique. Tlemcen: Université de Tlemcen, 44p. Disponible sur:

<http://dspace.univtlemcen.dz/bitstream/112/12136/1/SYNTHESE-DE-NANOPARTICULE-DOR-ET-LEUR-CARACTERISATION-PAR-GRANULOMETRIE-LASER.pdf>

**Brandes, E.A. et Brook, G.B. (2013).** Smithells Light Metals Handbook. 1800 p.

**Brayner, R., Ferrari-Iliou, R., Brivois, N., Djediat, S., Benedetti, M.F. et Fiévet, F. (2006).** Toxicological impact studies based on *Escherichia coli* bacteria in ultrafine ZnO nanoparticles colloidal medium. Nano Lett, 6 (4), 866-870.

## C

**Campoccia, D., Montanaro, L. et Arciola, C.R. (2006).** The significance of infection related to orthopedic devices and issues of antibiotic resistance. Biomaterials, 27, 2331-2339.

**Canivet, L.** Les nanoparticules et les nanotechnologies [Cours], 2015 – 2016.

**Carles, C. (2011) :** Nanotechnologies et Nanoparticules : Leurs effets sur la santé. 1 ,7-8

**Cohen, M.L. (1992).** Epidemiology of drug resistance: implications for a post antimicrobial era. Science, 257(5073), 1050-1055.

**Coulthard, M.G. et al. (2010).** Redefining urinary tract infections by bacterial colony counts. Pediatrics, 125, 335-341.

**D**

**Daragnes, L. (2018).** Les nanoparticules de dioxyde de titane, leur place dans l'industrie cosmétique et ses dangers [en ligne]. Thèse de Doctorat : Pharmacie. Bordeaux : Université de BORDEAUX, U.F.R Des sciences pharmaceutiques, 107 p. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01906388/document>

**Davey, P. et Parker, S., (2012).** Cost effectiveness of once daily oral antimicrobial therapy. J clin Pharmacol, 32, 706-10.

**Demoré, B., Grare, M., Duval, R. (2012).** Pharmacie clinique et thérapeutique 4ème édition. Chapitre 40 : Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation. Elsevier Masson.

**Duval, J. et Soussy, C.J. (1990).** Antibiothérapie. Masson, 4ème édition.

**E**

**El Abdani, S. (2016).** Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques et conseils en antibiothérapie [en ligne]. Thèse de Doctorat : Pharmacie. Rabat : Université Mohammed V-Rabat, 192 p. Disponible sur :

<http://ao.um5.ac.ma/jspui/bitstream/123456789/14953/1/p-27-2016.pdf>

**Euzèby, P. (2007).** Abrégé de bactériologie générale et médicale. Disponible sur :

<http://www.bactériologie.net/générale/résistancenaturelle.html>.

**F**

**Fang, J. (2007).** Effect of a fullerene water suspension on bacterial phospholipids and membrane phase behavior. Environ. Sci. Technol. 41, 2636-2642.

**Fidel, P.L., Vazquez, J.A. et Sobel, J.D. (1999).** *Candida glabrata* : review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. Clinical microbiology reviews, 12, 80-96.

**Fleming, A. (1945).** Penicillin. Nobel Lecture, December 11, 1945.

**Francolini, I. et Donelli, G. (2010).** Prevention and control of biofilm based medical device related infections. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 59, 227-238.

**Françoise, P. (2003).** *Microbes, mi-démons*. 228 p.

**Fredrickson, J., Zachara, J. et Balk-Will, D. (2004).** Geomicrobiology of high level nuclear waste contaminated vadose sediments at the hanford site, Washington state. *Appl Environ Microbiol*, 70 (7), 4230-4241.

## G

**Gouasmia, R. et Hechachenia, M. (2015).** Usage des antibiotiques en élevage et risque sur la santé humaine. Mémoire de Master : Qualité des Produits et Sécurité Alimentaire. Guelma : Université 8 Mai Guelma. 55p.

**Guendonzen, N. (2017).** Synthèse et caractérisation de nanoparticules semi-conductrice de CuS : effet de l'EDTA. Mémoire de Master : Matériaux et nano-composites. Bejaia : Université A. Mira-Bejaia, 75 p.

## H

**Haskouri, S. (2002).** Résistance aux antibiotiques : mécanismes et évolution. Thèse de Doctorat : Pharmacie. Rabat : Université Mohammed V faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, 104 p.

**Hawkey, P.M. (2008).** The growing burden of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*, 62 (1), 1-9.

**Heymann, D.L. et Rodier, G.R. (2001).** Hot spots in a wired world: WHO surveillance of emerging and reemerging infectious diseases. *Lancet Infect Dis*, 1(5), 345-353.

**Hnich, H. (2017).** La résistance bactérienne : mécanismes et méthodes de détection au laboratoire [en ligne] .Thèse de Doctorat : Médecine. Royaume du Maroc : Université de Sidi Mohamed Ben Abdellah, 148 p. Disponible sur :

[http://intranet.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e\\_theses/272-17.pdf](http://intranet.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/272-17.pdf).

**Huang, L., Li, D.Q., Lin, Y.J., Wei, M., Evans, D.G. et Duan, X. (2005).** Controllable preparation of Nano-MgO and investigation of its bactericidal properties. *J Inorg Biochem*, 99(5), 986-993.

## **J**

**Jackson, I. (2000).** *The Earth's mantle: composition, structure, and evolution*: Cambridge University Press.

**Jehl, F., Chabaud, A., Grillon, A. (2015).** L'antibiogramme : diamètres ou CMI ? *Journal des Anti-infectieux* .17, 125-139.

**Jeon, H., Kim, D.J., Kim, S.J. et Kim, J.H. (2013).** *Fuel Processing Technology*, 116, 325-331.

**Jernberg, C., Lofmark, S., Edlund, C. et Jansson, J.K. (2010).** Long term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*, 156 (11), 3216-3223.

**Joshi, S. (2010).** Hospital Antibigram: A necessity. *Indian J Med Microbial* [en ligne], 28 (4). Disponible sur :

<https://pubmed.ncbi.nlm.gov/20966554/> . (Consultée le 11/05/2020).

## **K**

**Krishnamoorthy, K., Manivannan, G., Kim, S.J., Jeyasubramanian, K. et Premanathan, M. (2012).** Antibacterial activity of MgO nanoparticles based on lipid peroxidation by oxygen vacancy. *Journal of Nanoparticle Research*, 14, 1063.

L

**Leekha, S., Terrell, C.L. et Edson, R.S. (2011).** General principles of antimicrobial therapy. In Mayo Clinic Proceedings, 86 (2), 156-167.

**Lemaoui, C.E. et al. (2017).** Stratégies actuelles de lutte contre la résistance aux antibiotiques [en ligne]. Journal des Anti-infectieux. Disponible sur :

<http://dx.doi.org/10.1016/j.antinf.2017.01.003>

**Leung, Y.H., Ng, A.M.C., Xu, X., Shen, Z., Gethings, L.A., Wong, M.T., Chan, C.M., Guo, M.Y., Ng, Y.H., Djurišić, A.B. et Lee, P.K. (2014).** Mechanisms of antibacterial activity of MgO: non ROS mediated toxicity of MgO nanoparticles to wards *Escherichia coli*. Small, 10, 1171-1183.

**Levin, D. (2012).** Big Road Blues. Tufts Now [en ligne]. Disponible sur :

<http://now.tufts.edu/articles/big-road-blues-pollution-highways> .

**Levy, S.B. (2001).** Antibiotic resistance: consequences of inaction. Clin Infect Dis, 33 (3), 124-129.

**Li, Y., Zhang, W., Niu, J. et Chen, Y. (2012).** Mechanism of photogenerated reactive oxygen species and correlation with the antibacterial properties of engineered metal oxide nanoparticles. ACS Nano, 6, 5164-5173.

**Lynch, A.S. et Robertson, G.T. (2008).** Bacterial and fungal biofilm infections. Annu. Rev. Med, 59, 415-428.

M

**Mahan, B.H. (1987).** Química. Curso Universitario. Fondo Educativo Interamericano S. A.

**Makhluf, S. et al. (2005).** Microwave-Assisted Synthesis of Nanocrystalline MgO and Its Use as a Bactericide. Advanced Functional Materials, 15, 1708-1715.

**Mangin, L. (2016).** Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public [en ligne]. Thèse de Doctorat : Pharmacie. France : Université de Lorraine, 104 p. disponible sur :

[http://docnum.univlorraine.fr/public/BUPHA\\_T\\_2016\\_MANGIN\\_LUCIE.pdf](http://docnum.univlorraine.fr/public/BUPHA_T_2016_MANGIN_LUCIE.pdf).

**Mascaretti, O.A. (2003).** Mechanisms of Bacterial Resistance to the Action of Antibacterial Agents. *Bacteria versus Antibacterial Agents: an Integrated Approach*. ASM press, 87-95.

**Maur, N. (1990).** *Vade mecum des antibiotiques*, 5<sup>ème</sup> édition, 13-73.

**Mehamdia, N. et Mouassa, S. (2014).** Mécanisme de la résistance aux antibiotiques [en ligne]. Mémoire de Master : Biologie Moléculaire et Cellulaire/Biologie Moléculaire Des Procaryotes. Guelma : Université 8 Mai 1945, 76 p. Disponible sur :

<http://dspace.univguelma.dz:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1602/M570.476%20ECOLOGIE.pdf?sequence=1>

**Mevius, D.J., Rutter, J.M., Hart, C.A., Imberechts, H., Kempf, G., Lafont, J.P., Luthman, J., Moreno, M.A., Pantosti, A., Pohl, P. et Willadsen, C.M. (1999).** Antibiotic resistance in the European Union associated with therapeutic use of veterinary medicines: Report and qualitative risk assessment by the committee for veterinary medicinal products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 1-57.

**Mtimet, M.I. (2011).** Élaboration de surfaces biocides contenant des nanoparticules d'argent. Thèse de Doctorat de l'INSA : Chimie Macromoléculaire. Rouen : École Doctorale Normande de Chimie, 135p.

**Müller, K.H., Kulkarni, J., Motskin, M., Goode, A., Winship, P., Skepper, J.N., Ryan, M.P. et Porter, A.E. (2010).** pH dependent toxicity of high aspect ratio ZnO nanowires in macrophages due to intracellular dissolution. *ACS Nano*, 4 (11), 6767-6779.

## N

**Nachet, N. (2015).** Synthèse de nanoparticules d'oxyde de magnésium application en oxydation en phase liquide. Mémoire Master : Chimie. Tlemcen. Université de Tlemcen, 36 p.

**Nagappa, B. et Chandrappa, G.T. (2007).** *Microporous and Mesoporous Materials*, 106, 212-218.

**Nanosciences.** Nano pour tous, Origine de « Nano » [en ligne]. Disponible sur : [https://www.cnano-paca.fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=62](https://www.cnano-paca.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=62).

**Ngo Van, G. (2011).** Nanoparticules hybrides oxydes métalliques/polymères : Synthèse et caractérisation. Thèse de doctorat : Chimie et Physico-Chimie des Polymères. Université du Sud Toulon-Var. 273p.

**Nguyen, N., Grelling, N., Wettelan, C.L., Rosario, R. et Liu, H. (2018).** Antimicrobial Activities and Mechanisms of Magnesium Oxide Nanoparticles (nMgO) against pathogenic bacteria, yeasts, and biofilms. Scientific Reports [en ligne], 8 (16260). <https://www.nature.com/articles/s41598-018-34567-5> .

**Nicolle, L.E. (2012).** Urinary catheter associated infections. Infectious disease clinics of North America, 26, 13-27.

## O

**Ogarawa, H. (1981).** Antibiotic resistance in Pathogenic and producing bacteria with special reference to betalactam antibiotics. Microbial Rev, 45 (4), 591-619.

**Ouraipryvan, P., Sreethawong, T. et Chavadej, S. (2009).** Materials Letters, 63 (21), 1862-1865.

## P

**Pal, S., Tak, Y.K. et Song, J.M. (2007).** Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the Gram negative bacterium *Escherichia coli*. Appl Environ Microbiol, 73 (6), 1712-1720.

**Paul- Battraud, M. (2017).** La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité ? [En ligne]. Thèse de Doctorat : Pharmacie. Lille : Université de Lille 2, 128 p. Disponible sur : <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/3a01af17-98b2-4311-80ff-2e8cea6a7371> .

**Puyt, J.D. et Guérin-Faublée, V., (2006).** Médicaments anti-infectieux en médecine vétérinaire. Bases de l'antibiothérapie. Edition 2006, page 1-27.

**R**

**Reddy, K.M., Feris, K., Bell, J., Wingett, D.G., Hanley, C. et Punnoose, A. (2007).** Selective toxicity of zinc oxide nanoparticles to prokaryotic and eukaryotic systems. *Appl Phys Lett*, 90 (213902), 2139021-2139023.

**Rice, L.B., et Bonomo, R.A. (2011).** Mechanisms of resistance to antibacterial agents. *Manual of Clinical Microbiology*, 1, 1082-1114.

**Robert, O. (2000).** Résistance aux antibiotiques. Fondation pour la recherche médicale.

**S**

**Sahoo, S.K., Parveen, S. et Panda, J.J. (2017).** The present and future of nanotechnology in human health care. *Nanomedicine*, 3 (1), 20-31.

**Sanders, C.C. et Sanders, W.E.J. (2012).** B-lactam resistance in Gram negative bacteria: global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis*, 15, 824-39.

**Sawai, JE., Kawada, F., Kanou, H., Igarashi, A., Hashimoto, T., Kokugan, M. et Shimizu. (1996).** Detection of active oxygen generated from ceramic powder shaving antibacterial activity. *J Chem Eng Jpn*, 29, 627-633.

**Sawai, J., Kojima, H., Igarashi, H., Hasimoto, A., Shoji, S., Sawaki, T., Hakoda A., Kawada, E., Kokugan T. et Shimizu, M. (2000).** Antibacterial characteristics of magnesium oxide powder. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 16,187-194.

**Sawai, J., Shuga, S. et Kojima, H. (2001).** Kinetic analysis of death of bacteria in CaO powder slurry. *Int Bioterror Biodegradation*, 47, 23-26.

**Singh, G.D., Joyce, E.M., Beddow, J.B. et Mason, T.J. (2012).** Evaluation of antibacterial activity of ZnO nanoparticles coated sonochemically onto textile fabrics. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 107-113.

**Sondi, I. et Salopek-Sondi, B. (2004).** Silver nanoparticles as antimicrobial agent : a case study on E. coli as a model for Gram negative bacteria. *J Colloid Interface Sci*, 275, 177-182.

**Spellberg, B., Guidos, R., Gilbert, D., Bradley, J., Boucher, H.W., Scheld, W.M., Bartlett, J.G., et Edwards, J. (2008).** The epidemic of antibiotic resistant infections : a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 46 (2), 155-164.

**Sudbery, P., Gow, N. et Berman, J. (2004).** The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. Trends in microbiology, 12, 317-324.

**Sylvie, C. (2009).** La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important ! Le parrainage des antimicrobiens [en ligne], 42. Disponible sur :

<https://pdfs.semanticscholar.org/5568/da80d272b95356147bd6b75aa1aa6dd9cb4c.pdf> .

## T

**Talantikit, M., (2014).** Effet antibactérien des nanoparticules de cuivre, oxyde de cuivre et oxyde de fer [en ligne]. Mémoire de Master : Génie Biomédical. Montréal : Université de Montréal, 98 p. Disponible sur :

[https://publications.polymtl.ca/1608/1/2014\\_MyriamTalantikit.pdf](https://publications.polymtl.ca/1608/1/2014_MyriamTalantikit.pdf).

**Tang, Z.X. (2014).** MgO nanoparticles as antibacterial agent: preparation and activity. Brazilian Journal of Chemical Engineering, 31 (3), 591-601.

**Taylor, P., Schoenknecht, F., Sherris, J. et Linner, E. (1983).** Determination of minimum bactericidal concentrations of oxacillin for *Staphylococcus aureus*: influence and significance of technical factors. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 23, 142-150.

**The Project on Emerging Nanotechnologies (PEN), (2012).** The Woodrow Wilson International Center for Scholars and The PEW Charitable Trusts. Disponible sur : <http://www.nanotechproject.org/> .

**The Royal Society.** Nanoscience and nanotechnologies : opportunities and uncertainties [En ligne]. Disponible sur :

<https://www.raeng.org.uk/publications/reports/nanoscience-and-nanotechnologies-opportunities>.

**Tsao, N., Luh, T.Y., Chou, C.K., Chang, T.Y., Wu, J.J., Liu, C.C., et Lei, H.Y. (2002).** *In vitro* action of carboxy fullerene. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 49 (4), 641-649.

V

**Vidic, J. (2013).** Nanoparticules pour des applications antibactériennes, antifongiques et antivirales. *Technique de l'ingénieur* [en ligne]. Réf : NM4060 vl. Disponible sur : <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharma-th15/mise-en-forme-des-medicaments-42611210/nanoparticules-pour-des-applications-antibacteriennes-antifongiques-et-antivirales-nm4060/>.

W

**Weiss, K. (2002).** La résistance bactérienne la nouvelle guerre froide. *Le médecin du Québec*, 37, (3), 41-49.

**Wetteland, C.L., Nguyen, N.Y. et Liu, H. (2016).** Concentration dependent behaviors of bonemarrow derived mesenchymal stem cells and infectious bacteria toward magnesium oxide nanoparticles. *Acta biomaterialia*, 35, 341-356.

**Whitman, W.B., Coleman, D.C. et Wiebe, W.J. (1998).** Perspective Prokaryotes : The unseen majority. *PNAS*, 95, 6578-6583.

**Wright, G.D. (2010).** Antibiotic resistance : where does it come from and what can we do about it? *BMC Biol*, 8, 123.

X

**Xie, Y., He, Y., Irwin, P.L., Jin, T. et Shi, X. (2011).** Antibacterial activity and mode of action of ZnO. *Appl Environ Microbiol*, 77, 2325-2331.

**Y**

**Yamamoto, O., Sawai, J. et Sasamoto, T. (2000).** Change in antibacterial characteristics with doping amount of ZnO in MgO-ZnO solid solution. *Int J Inorg Mater*, 2, 451-459.

**Yang, A.L., Song, H.P., Liu, X.L., Wei, H.Y., Guo, Y., Zheng, G.L., Jiao, C.M., Yang, S.Y., Zhu, Q.S. et Wang, Z.G. (2009).** *Applied physics letters*, 94, 52-101.

**Yoon, K.Y., Byeon, J.H., Park, J.H., et Hwang, J. (2007).** Susceptibility constants of *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* to silver and copper nanoparticles. *Sci Total Environ*, 373 (2-3), 572-575.

**Z**

**Zeyons, O. (2008).** Etudes des interactions physicochimiques et biologiques entre des nanoparticules manufacturées et des bactéries de l'environnement. Thèse de Doctorat. Paris : l'université Paris VI - Pierre et Marie Curie. 331 p.

**Zhang, L., Jiang, Y., Ding, Y., Povey, M. et York, D. (2007).** Investigation into the antibacterial behaviour of suspensions of ZnO nanoparticles (ZnO nanofluids). *J Nanopart Res*, 9, 479-489.

**Zhang, L., Jiang, Y., Ding, Y., Daskalakis, N., Jeuken, L., Povey, M., O'neilla, A. et York, D., (2010).** Mechanistic Investigation into Antibacterial Behaviour of Suspensions of ZnO Nanoparticles Against *E. Coli*. Springer Netherlands, 2336-2337.

**Zhu, Y.Z., Chen, G.D. et Honggang, Y. (2008).** *Physical Review B*, 77, (245209), 1-7.

**Zoumahoun, C.I.N.P. (2005).** Evaluation de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées des infections urinaires au Laboratoire de Bactériologie du Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Maga C.N.H.U.H.K.M. Thèse de Doctorat : Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomalogie. Cotonou : Université du Mali, 107 p.



**ETUDE THÉORIQUE DE L'UTILISATION DES NANOPARTICULES COMME  
ALTERNATIVE À L'ANTIBIOTHÉRAPIE.**

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie Moléculaire des Microorganismes.

Les antibiotiques sont cruciaux dans les soins de santé humains. Malheureusement l'évolution effrénée de la résistance bactérienne aux antibiotiques génère une inquiétude dans le milieu sanitaire. L'objectif de notre étude est la mise au point sur le sujet de la résistance bactérienne et plus essentiellement à identifier l'activité antimicrobienne de deux nanoparticules d'oxydes métalliques ainsi que de leurs mélanges : ZnO, MgO et ZnO/MgO et d'évaluer leur efficacité comme alternative aux antibiotiques. Pour tirer parti de leurs propriétés antimicrobiennes à des fins biomédicales, deux études ont été rapportées et leurs résultats discutés. Par apport à la première étude, l'efficacité de l'nMgO a été révélée contre neuf micro-organismes pathogènes répandus : *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *SARM*, *C. albicans*, *C. albicans FR*, *C. glabrata*, *C. glabrata ER*. Quant à la deuxième étude, l'activité antibactérienne du ZnO, de l'MgO et leurs mixtures a été évaluée par le test de diffusion sur gélose, sous leurs formes de couches minces et de NPs. Le test a été réalisé sur quatre souches de référence (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Salmonella enterica*) et une souche clinique (*Bacillus sp*). À l'issue de ces travaux, il ressort que, pour la première étude, la CMI de l'nMgO variait de 0,5 à 1,2 mg/ml et la concentration létale minimale (CML) de l'nMgO à 90% de mortalité variait de 0,7 à 1,4 mg/ml contre les différentes bactéries et levures testées. Ainsi, le biofilm de *S. epidermidis* a été interrompu à 1,6 mg/ml de nMgO. En outre, pour la deuxième étude, l'activité antibactérienne est meilleure pour ZnO dopé MgO dans une plage de 15 à 25 % MgO. Ces résultats confirment l'hypothèse que les nanoparticules d'oxydes métalliques possèdent une activité antibactérienne considérable et peuvent être un sujet de choix concernant les alternatives aux antibiotiques.

**Mots clés :** Les antibiotiques, La résistance bactérienne, Les nanoparticules d'oxydes métalliques, ZnO, MgO.

**Laboratoire :** Laboratoire de Zoologie.

**Jury d'évaluation:**

**Président :** BOUCHELOUKH Warda (MAA – UFM Constantine).

**Examineur :** GACI Meriem (MAA – UFM Constantine).

**Encadrant :** ARABET Dallel (MCA - UFM Constantine).

**Défense date: .../.../2019**