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
نيابة مديرية الجامعة للتكوين العالي في الطور الثالث, التأهيل الجامعي, البحث العلمي
و التكوين العالي فيما بعد التدرج
Vice-rectorat de la formation de troisième cycle, l'habilitation universitaire,
la recherche scientifique et la formation supérieure de post-graduation

N° d'ordre : ……..

Université d'Oran 1
Faculté de Médecine
Département Pharmacie

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Dr. Abdelaali BELHACHEM

Maître Assistant en Chimie Minérale

ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DES NANOPARTICULES HYBRIDES « OXYDE METALLIQUE / POLYMERE » SYNTHETISEES A DES VERTUS THERAPEUTIQUES.

Soutenue publiquement le : 12 Juin 2025

Président du jury :		
	Pr. Abdelaali MERAH	**Université d'Annaba**
Membres :		
	Pr. Yahia DELLAOUI	**Université d'Oran 1**
	Pr. Fatma BOUDIA	**Université d'Oran 1**
	Pr. Lahcen BENMAHDI	**Université d'Oran 1**
Directeur de thèse :		
	Pr. Houari TOUMI	**Université d'Oran 1**
Co-directeur de thèse :		
	Pr. Rachid MEGHABAR	**Université d'Oran 1**

Année : 2025

REMERCIEMENTS :

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse.

Tout d'abord, mes sincères remerciements à mon directeur de thèse Pr **Houari TOUMI**, pour son encadrement, ses précieux conseils et son soutien constant tout au long de ce travail. Sa rigueur scientifique et son engagement ont été une source d'inspiration et m'ont guidé vers l'aboutissement de cette recherche.

Je remercie également mon codirecteur de thèse Pr **Rachid MEGHABAR**, dont l'expertise et l'accompagnement ont été essentiels à la progression et à l'amélioration de ce travail. Ses orientations et ses encouragements ont été d'un grand apport à chaque étape de cette recherche.

J'adresse ma reconnaissance à Monsieur le Président du jury Pr **MERAH Abdelaali**, ainsi qu'à tous les membres du jury Pr **Yahia DELLAOUI**, Pr **Fatma BOUDIA** et Pr **Lahcen BENMAHDI**, pour l'honneur qu'ils me font d'évaluer mon travail et pour l'intérêt qu'ils lui portent. Leurs remarques et suggestions seront précieuses pour enrichir cette recherche.

Un grand merci à Madame **AMIAR Amina**, ingénieure du Laboratoire de Recherche en Développement Pharmaceutique (LRDP), pour son soutien inestimable tout au long des différentes étapes de synthèse des nanocomposites. Son aide précieuse, sa disponibilité, son engagement et son sérieux ont été d'une grande importance dans la réalisation de ce travail.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Dr **CHERIFI Zakaria** et à l'équipe du CRAPC pour l'aide matérielle apportée à la caractérisation des échantillons, qui a été une étape cruciale de cette recherche. Mes remerciements vont également à Dr **YAHIA Youcef**, pour son aide précieuse dans l'interprétation des résultats de caractérisation, dont l'expertise a été d'une grande aide dans l'analyse et la compréhension des données obtenues.

Je remercie chaleureusement Dr **DOUAHI Omar**, pour son aide dans la réalisation des tests d'activité antibactérienne ainsi que pour son interprétation des résultats, contribuant ainsi significativement à cette partie du travail. Enfin, mes sincères remerciements à Dr **AMARA Nihed** et Dr **BELMEKKI Halima**, pour leur aide précieuse dans la mise en œuvre et l'interprétation des expériences d'activité anti-inflammatoire, apportant ainsi une dimension essentielle à cette étude.

À toutes ces personnes, je renouvelle mes remerciements les plus sincères pour leur soutien, leur bienveillance et leur précieuse contribution à l'accomplissement de ce travail.

Study of the antibacterial activity of hybrid nanoparticles "metal oxide / polymer" synthesized for therapeutic purposes

Abstract :

Introduction : Bacterial infections and inflammatory conditions pose significant health challenges, necessitating novel therapeutic approaches. The rise of antibiotic resistance due to improper antibiotic usage has driven the search for alternative antimicrobial solutions. Metal oxide nanoparticles (MO NPs) have demonstrated promising antibacterial and anti-inflammatory properties, particularly when incorporated into biocompatible matrices such as sodium alginate. This study aims to synthesize and evaluate metal oxide/alginate (MO-Alg) nanocomposites for their enhanced antibacterial and anti-inflammatory activities, with potential biomedical applications.

*Materials and Methods :*Metal oxide nanoparticles, including ZnO, Ag_2O, CuO, NiO, CoO, FeO, Fe_2O_3, and Cr_2O_3, were synthesized using a precipitation method and subsequently integrated into a sodium alginate matrix to form nanocomposites (MO-Alg). The physicochemical properties of these nanocomposites were characterized using ATR-IR spectroscopy, SEM imaging, XRD analysis, UV-visible spectroscopy, and laser granulometry.

The antibacterial activity was assessed against Gram-negative bacteria (*Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli*) and Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis*) by measuring the diameters of the inhibition zones. Additionally, anti-inflammatory activity was evaluated using an *in vivo* model with Swiss albino mice. Four experimental groups were administered different treatments : a control group receiving 0.5 mL NaCl (0.9%), a group receiving ibuprofen (82 mg/kg), a combination treatment of ibuprofen (82 mg/kg) + MO-Alg (X mg/kg), and a group receiving MO-Alg (X mg/kg) alone.

Results and Discussion : Characterization techniques confirmed the successful incorporation of metal oxide nanoparticles into the alginate matrix, revealing well-defined structures, uniform dispersion, and crystalline phases. The antibacterial tests demonstrated that Ag_2O-Alg, FeO-Alg, and Fe_2O_3-Alg exhibited the highest efficacy against *P. aeruginosa and E. coli* at concentration values of 65 µg/mL, whereas ZnO-Alg and Ag_2O-Alg were most effective against Gram-positive bacteria.

In the anti-inflammatory study, ZnO-Alg (64%) showed significant enhancement of ibuprofen’s activity, while Fe_2O_3-Alg (48%) and Cr_2O_3-Alg (55%) also exhibited strong anti-inflammatory properties. These findings suggest that MO-Alg nanocomposites could serve as effective agents for inflammation modulation.

Conclusion : The synthesized MO-Alg nanocomposites exhibited promising antibacterial and anti-inflammatory properties, demonstrating their potential for biomedical applications such as antimicrobial coatings, wound dressings, and targeted anti-inflammatory therapy. Further studies are needed to elucidate their mechanisms of action and optimize their formulations for enhanced therapeutic efficacy.

Keywords: Nanocomposites, Nanoparticles, Metal Oxides, Synthesis, Antibacterial, Anti-inflammatory, Characterization.

ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DES NANOPARTICULES HYBRIDES « OXYDE METALLIQUE / POLYMERE » SYNTHETISEES A DES VERTUS THERAPEUTIQUES

Résumé :

Introduction : Les infections bactériennes et les conditions inflammatoires représentent des défis majeurs pour la santé, nécessitant le développement de nouvelles approches thérapeutiques. L'augmentation de la résistance aux antibiotiques due à une utilisation inappropriée a conduit à la recherche de solutions antimicrobiennes alternatives. Les nanoparticules d'oxydes métalliques (MO NPs) ont démontré des propriétés antibactériennes et anti-inflammatoires prometteuses, en particulier lorsqu'elles sont intégrées dans des matrices biocompatibles telles que l'alginate de sodium. Cette étude vise à synthétiser et évaluer des nanocomposites à base d'oxydes métalliques et d'alginate (MO-Alg) pour leurs activités antibactériennes et anti-inflammatoires améliorées, avec des applications biomédicales potentielles.

Matériels et Méthodes : Des nanoparticules d'oxydes métalliques, notamment ZnO, Ag_2O, CuO, NiO, CoO, FeO, Fe_2O_3, et Cr_2O_3, ont été synthétisées par une méthode de précipitation, puis incorporées dans une matrice d'alginate de sodium pour former des nanocomposites (MO-Alg). Les propriétés physico-chimiques de ces nanocomposites ont été caractérisées par spectroscopie ATR-IR, imagerie SEM, analyse XRD, spectroscopie UV-visible et granulométrie laser. L'activité antibactérienne a été évaluée contre des bactéries Gram-négatives (*Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli*) et Gram-positives (*Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis*) en mesurant les diamètres des zones d'inhibition. Par ailleurs, l'activité anti-inflammatoire a été étudiée *in vivo* sur des souris albinos suisses réparties en quatre groupes expérimentaux recevant différents traitements : un groupe témoin recevant 0,5 mL de NaCl (0,9 %), un groupe recevant de l'ibuprofène (82 mg/kg), un groupe recevant une combinaison d'ibuprofène (82 mg/kg) + MO-Alg (X mg/kg), et un groupe recevant uniquement MO-Alg (X mg/kg).

Résultats et Discussion : Les analyses de caractérisation ont confirmé l'incorporation réussie des nanoparticules d'oxydes métalliques dans la matrice d'alginate, révélant des structures bien définies, une dispersion uniforme et des phases cristallines. Les tests antibactériens ont montré que les nanocomposites Ag_2O-Alg, FeO-Alg, et Fe_2O_3-Alg étaient les plus efficaces contre *P. aeruginosa et E. coli*, avec une concentration de 65 µg/mL. Concernant les bactéries Gram-positives, ZnO-Alg et Ag_2O-Alg ont démontré la meilleure activité inhibitrice. Dans l'étude anti-inflammatoire, ZnO-Alg (64 %) a significativement renforcé l'activité de l'ibuprofène, tandis que Fe_2O_3-Alg (48 %) et Cr_2O_3 (55 %) ont également présenté des propriétés anti-inflammatoires marquées. Ces résultats suggèrent que les nanocomposites MO-Alg pourraient être de bons candidats pour la modulation de l'inflammation.

Conclusion : Les nanocomposites MO-Alg synthétisés ont démontré des propriétés antibactériennes et anti-inflammatoires prometteuses, mettant en avant leur potentiel pour des applications biomédicales telles que les revêtements antimicrobiens, les pansements et les thérapies anti-inflammatoires ciblées. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre leurs mécanismes d'action et optimiser leurs formulations en vue d'une efficacité thérapeutique améliorée. Mots-clés : Nanocomposites, Oxydes métalliques, Antibactérien, Anti-inflammatoire, Applications biomédicales.

Mots clés : Nanocomposites, Nanoparticules, Métal Oxides, Synthèse, antibactérien, Anti-inflammatoire, Caractérisation.

TABLE DES MATIERES :

I. INTRODUCTION : 1

II. REVUE DE LA LITTERATURE : 4

II.1 GENERALITES SUR LES NANOPARTICULES : 5

II.1.1 LES NANOPARTICULES DANS LA THERAPEUTIQUE : 6

II.1.2 DELIVRANCE DE MEDICAMENTS 11

II.1.3 TOXICITE ET SECURITE : 14

II.1.4 OBSTACLES A LA TRADUCTION CLINIQUE : 16

II.2 NANOPARTICULES HYBRIDES "OXYDE METALLIQUE / POLYMERE : 18

II.2.1 PRESENTATION DES OXYDES METALLIQUES ET DE LEURS PROPRIETES ANTIBACTERIENNES : 19

II.2.2 LES NANOCOMPOSITES HYBRIDES A BASE DE POLYMERES : 33

II.2.3 SYNTHESE ET CARACTERISATION DES NANOPARTICULES HYBRIDES..... 36

II.3 PROPRIETES ANTIBACTERIENNES DES NANOCOMPOSITES HYBRIDES : 42

II.3.1 LES MECANISMES DE RESISTANCE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES 43

II.3.2 MECANISMES D'ACTION : 45

II.3.3 ÉTUDES IN VITRO : 47

II.3.4 PERSPECTIVES FUTURES ET DEFIS A RELEVER DANS LE DOMAINE DES NANOCOMPOSITES ANTIBACTERIENS : 57

III. PARTIE PRATIQUE : 61

III.1 PRESENTATION DE L'ETUDE : 62

III.1.1 OBJECTIFS : 63

III.1.2 TYPE D'ETUDE : 63

III.1.3 METHODOLOGIE : 63

III.1.4 RESULTATS ATTENDUS : 63

III.2 MATERIELS ET METHODES : 65

III.4.1 SYNTHESE ET CARACTERISATION DES NANOPARTICULES (NPS) D'OXYDE METALLIQUE : OPTIMISATION PAR ETUDE PARAMETRIQUE ET MODELISATION : 66

III.4.1 SYNTHESE ET CARACTERISATION DES NANOCOMPOSITES (NCs) HYBRIDES « OXYDE METALLIQUE / ALGINATE » MO-Alg : 76

III.4.1 ACTIVITES THERAPEUTIQUES DES NCS SYNTHETISEES : 81

III.4 RESULTATS : 90

III.3.1 SYNTHESE ET CARACTERISATION DES NANOPARTICULES (NPS) D'OXYDE METALLIQUE : OPTIMISATION PAR ETUDE PARAMETRIQUE ET MODELISATION : 91

III.3.2 SYNTHESE ET CARACTERISATION DES NANOCOMPOSITES (NCs) HYBRIDES « OXYDE METALLIQUE / ALGINATE » MO-Alg : 109

III.3.3 ACTIVITES THERAPEUTIQUES DES NCS SYNTHETISEES : 151

III.4 DISCUSSION : 177

III.4.1 SYNTHESE ET CARACTERISATION DES NANOPARTICULES (NPS) D'OXYDE METALLIQUE : OPTIMISATION PAR ETUDE PARAMETRIQUE ET MODELISATION : 178

III.4.2 SYNTHESE ET CARACTERISATION DES NANOCOMPOSITES (NCs) HYBRIDES « OXYDE METALLIQUE / ALGINATE » MO-Alg : 178

III.4.3 ACTIVITES THERAPEUTIQUES DES NCS SYNTHETISEES : 179

IV. CONCLUSION : 184

V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES : 187

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES : 188

VI. ANNEXES : 203

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Thérapie photothermique et photodynamique (19) 10
Figure 2 : Vaccins à base de NPs (21) 10
Figure 3 : Stratégies de délivrance (22) 11
Figure 4 : Types de nanoparticules utilisées (9) 12
Figure 5 : Structure des NPs liposome (23). 12
Figure 6 : Structures de biopolymères utilisées dans les nanofibres et les nanoparticules (26). 13
Figure 7 : Nanotubes de carbone (28) 14
Figure 8 : Les nanoparticules sont principalement liées au mécanisme de toxicité induit par l'accumulation de ERO (29) 15
Figure 9 : Revêtements biocompatibles (34) 15
Figure 10 : Conductivité Électrique 21
Figure 11 : Illustration schématique des différentes voies de génération de ERO se déroulant sur une surface d'une particule métallique oxydée ou d'une surface massive et en solution (51). 22
Figure 12 : Mécanisme de génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) à la surface de nanoparticules d'oxydes de titane (73) 28
Figure 13 : Le processus de peroxydation des lipides se déroule en trois phases 33
Figure 14 : Structure cellulaire d'une bactérie (60) 43
Figure 15: Staphylococcus aureus 44
Figure 16: Enterococcus feacalis 44
Figure 17: Escherichia coli 45
Figure 18 : Pseudomonas aerigunosa 45
Figure 19 : Mécanismes d'action antibactériens des nanocomposites hybrides (109) 46
Figure 20 : Microscope électroniques à transmission (TEM) d'Escherichia coli 49
Figure 21 : Schéma présentant le protocole de préparation des trois solutions 71
Figure 22 : la synthèse proprement dite (étape 01), (a) : Sonification, (b) : maturation 72
Figure 23 : la synthèse proprement dite (étape 02), (a) : filtration, (b) : gélification, (c) : séchage, (d): broyage, (e) : calcination. 73
Figure 24 : FTIR (ATR) 73
Figure 25 : MEB 74
Figure 26 : Granulomètre Laser 75
Figure 27 : Montage de la synthèse des NCs 78
Figure 28 : Spectrophotomètre UV- visible (SHIMADZU® Modèle UV-1202) 79
Figure 29 : Diffractomètre d8 ADVANCE Bruker 80
Figure 30 : Test antibactérien (a) : préparation des échantillons, (b) : Tubes contient souches de références, (c) : boite de repiquage, (d) : disposition des disques dans la boite de pétrie 85
Figure 31 : L'activité anti-inflammatoire, (a) : induction de l'œdème, (b) : formation de l'œdème (c) : mesure de l'œdème 88
Figure 32 : Poudre noire lisse fine du CuO NPs 91
Figure 33 : Spectres FTIR des 08 échantillons de NPs CuO synthétisés 92
Figure 34 : Comparaison entre les spectres FTIR des 08 échantillons 93
Figure 35 : Images MEB des 08 échantillons de NPs CuO synthétisés (100nm) 94
Figure 36 : Répartition de la taille des NPs CuO des huis échantillons par la granulomètre laser 96
Figure 37 : Plan factoriel complet : tailles des particules en fonction de la méthode de synthèse, la température de calcination et le temps de maturation 98
Figure 38 : Graphe des coefficients : effets des facteurs sur la taille des nanoparticules d'oxyde de cuivre 100
Figure 39 : Diagrammes des effets principaux sur la taille des NPs d'oxyde de cuivre 100
Figure 40 : Diagrammes des interactions de la taille 102
Figure 41 : Digramme de Pareto des effets 104
Figure 42 : Diagramme de contour de la taille et Diagramme de surface de la taille 105
Figure 43 : La validation du modèle 107
Figure 44 : Le résultat expérimental de la répartition de la taille des NPs 108
Figure 45 : NCs MO-Alg 109
Figure 46 : Aspect de la poudre des NCs synthétisés 110
Figure 47 : Précipité insoluble dans l'eau avec les huit échantillons NCs et soluble dans l'acide concentré 111

Figure 48 : Le spectre FTIR des NCs ZnO-Alg 113
Figure 49 : Le spectre FTIR des NCs Ag_2O-Alg 114
Figure 50 : Le spectre FTIR des NCs CuO-Alg 115
Figure 51 : Le spectre FTIR des NCs NiO-Alg 116
Figure 52 : Le spectre FTIR des NCs NiO-Alg 117
Figure 53 : Le spectre FTIR des NCs FeO-Alg 118
Figure 54 : Le spectre FTIR des NCs Fe_2O_3-Alg 119
Figure 55 : Le spectre FTIR des NCs Cr_2O_3-Alg 120
Figure 56 : Comparaison des spectres FTIR des huit échantillons NCs synthétises 121
Figure 57 : Les spectres UV-Visible des NCs synthétisées 122
Figure 58 : Les images MEB des NCs ZnO-Alg (5µm, 1µm, 500nm et 100nm) 124
Figure 59 : les images MEB des NCs Ag_2O-Alg (5µm, 1µm, 500nm et 100nm) 125
Figure 60 : les images MEB des NCs CuO-Alg (5µm, 1µm, 500nm et 100nm) 126
Figure 61 : les images MEB des NCs NiO-Alg (5µm, 1µm, 500nm et 100nm) 127
Figure 62 : les images MEB des NCs CoO-Alg (5µm, 1µm, 500nm et 100nm) 128
Figure 63 : les images MEB des NCs FeO-Alg (5µm, 1µm, 500nm et 100nm) 129
Figure 64 : les images MEB des NCs FeO-Alg (5µm, 1µm, 500nm et 100nm) 130
Figure 65 : les images MEB des NCs Cr_2O_3-Alg (5µm, 1µm, 500nm et 100nm) 131
Figure 66 : Répartition de la taille des NCs ZnO-Alg 133
Figure 67 : Répartition de la taille des NCs Ag_2O-Alg 134
Figure 68 : Répartition de la taille des NCs CuO-Alg 135
Figure 69 : Répartition de la taille des NCs NiO-Alg 136
Figure 70 : Répartition de la taille des NCs CoO-Alg 137
Figure 71 : Répartition de la taille des NCs FeO-Alg 138
Figure 72 : Répartition de la taille des NCs Fe_2O_3-Alg 139
Figure 73 : Répartition de la taille des NCs Cr_2O_3-Alg 140
Figure 74 : DRX des NCs ZnO-Alg 141
Figure 75 : DRX des NCs Ag_2O-Alg 142
Figure 76 : DRX des NCs CuO-Alg 143
Figure 77 : DRX des NCs NiO-Alg 144
Figure 78 : DRX des NCs CoO-Alg 145
Figure 79 : DRX des NCs FeO-Alg 146
Figure 80 : DRX des NCs Fe_2O_3-Alg 147
Figure 81 : DRX des NCs Cr_2O_3-Alg 148
Figure 82 : La courbe d'étalonnage du spectrophotomètre pour les suspensions des NCs 152
Figure 83 : La variation du taux de dégradation en fonction du temps pour les NCs synthétisées 153
Figure 84 : Effet antibactérien des nanocomposites ZnO-Alg sur différentes souches bactériennes 154
Figure 85 : Effet antibactérien des nanocomposites Ag_2O-Alg sur différentes souches bactériennes 155
Figure 86 : Effet antibactérien des nanocomposites CuO-Alg sur différentes souches bactériennes 156
Figure 87 : Effet antibactérien des nanocomposites NiO-Alg sur différentes souches bactériennes 157
Figure 88 : Effet antibactérien des nanocomposites CoO-Alg sur différentes souches bactériennes 158
Figure 89 : Effet antibactérien des nanocomposites FeO-Alg sur différentes souches bactériennes 159
Figure 90 : Effet antibactérien des nanocomposites Fe_2O_3-Alg sur différentes souches bactériennes 160
Figure 91 : Effet antibactérien des nanocomposites Cr_2O_3-Alg sur différentes souches bactériennes 161
Figure 92 : Influence des NCs ZnO-Alg sur l'effet anti-inflammatoire dans le test d'œdème de la patte induit par la carraghénane 166
Figure 93 : Influence des NCs Ag_2O-Alg sur l'effet anti-inflammatoire dans le test d'œdème de la patte induit par la carraghénane 167
Figure 94 : Influence des NCs CuO-Alg sur l'effet anti-inflammatoire dans le test d'œdème de la patte induit par la carraghénane 168
Figure 95 : Influence des NCs CoO-Alg sur l'effet anti-inflammatoire dans le test d'œdème de la patte induit par la carraghénane 169
Figure 96 : Influence des NCs NiO-Alg sur l'effet anti-inflammatoire dans le test d'œdème de la patte induit par la carraghénane 170
Figure 97 : Influence des NCs FeO-Alg sur l'effet anti-inflammatoire dans le test d'œdème de la patte induit par la carraghénane 171

Figure 98 : Influence des NCs Fe_2O_3-Alg sur l'effet anti-inflammatoire dans le test d'œdème de la patte induit par la carraghénane 172
Figure 99 : Influence des NCs Cr_2O_3-Alg sur l'effet anti-inflammatoire dans le test d'œdème de la patte induit par la carraghénane 173

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : LES OXYDES METALLIQUES (47) 20
Tableau II : Acides et bases durs / doux (60) (61):..... 24
Tableau III : Les équations du processus de génération d'espèces réactives..... 27
Tableau IV : Résidus d'acides aminés de protéines et produits oxydés formés par des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (72)..... 32
Tableau V : Matrice d'expériences en utilisant les variables codées..... 69
Tableau VI : Matrice d'expérimentation. 69
Tableau VII : Les appareils 70
Tableau VIII : Les verreries. 70
Tableau IX : Les réactifs. 70
Tableau X : Les appareils..... 76
Tableau XI : Les verreries..... 76
Tableau XII : Les réactif 77
Tableau XIII : Les appareils et la verrerie..... 81
Tableau XIV : Les souches bactériennes utilisées..... 81
Tableau XV : Longueur d'onde des NCs..... 83
Tableau XVI : Le matériel, les appareils et la verrerie..... 86
Tableau XVII : Animal Equivalent Dose (194)..... 87
Tableau XVIII : les doses administrées de l'activité anti-inflammatoire..... 88
Tableau XIX : La taille moyenne des NPs CuO des huis échantillons..... 97
Tableau XX : La matrice des résultats..... 98
Tableau XXI : Les coefficients du modèle..... 99
Tableau XXII : Comparaison entre les résultats des points expérimentaux et les valeurs calculées à partir du modèle..... 106
Tableau XXIII : Vérification du modèle à un point du domaine expérimental 107
Tableau XXIV : Comparaison des résultats 108
Tableau XXV : Les différentes réaction de synthèses des NCs..... 109
Tableau XXVI : Le rendement de 8 échantillons de NCs synthétisés..... 110
Tableau XXVII : Les réaction d'identification spécifique..... 112
Tableau XXVIII : pourcentage des particules en fonction de leur taille 133
Tableau XXIX : pourcentage des particules en fonction de leur taille 134
Tableau XXX : pourcentage des particules en fonction de leur taille 135
Tableau XXXI : pourcentage des particules en fonction de leur taille 136
Tableau XXXII : pourcentage des particules en fonction de leur taille..... 137
Tableau XXXIII : pourcentage des particules en fonction de leur taille 138
Tableau XXXIV : pourcentage des particules en fonction de leur taille 139
Tableau XXXV : pourcentage des particules en fonction de leur taille..... 140
Tableau XXXVI : Résultats des tailles des NCs synthétisées 150
Tableau XXXVII : l'indice d'inhibition des zones d'inhibition et de la concentration minimale inhibitrice des différentes NCs 163
Tableau XXXVIII : Test de toxicité de différentes solutions pendant 06 heures et sur une période de 07 jours. 165
Tableau XXXIX : Influence des NCs synthétisées sur l'effet antiinflammatoire dans le test de l'œdème de la patte induit par la carragènine..... 174

LISTE DES EQUATIONS :

Équation 1 83
Équation 2 84
Équation 3 89
Équation 4 99
Équation 5 105
Équation 6 106
Équation 7 149

LISTE DES ABREVIATIONS :

Abréviation	Signification	Abréviation	Signification
ADN	Acide DésoxyriboNucléique	**LC50**	Concentration Létale 50
AED	Animal Equivalent Dose	**LCP**	Laboratoire de Chimie des Polymères
ASTM	American Society for Testing Materials	**LRDP**	Laboratoire de Recherche en Développement Pharmaceutique
ATCC	American Type Culture Collection	**M**	Molaire
ATG	Analyse Thermogravimétriques	**max**	Maximum
ATR	Attenuated Total Reflection	**MDA**	MalonDiAldéhyde
C	Concentration	**MEB**	Microscopie Electronique à Balayage
CB	Bande de conduction	**MET**	Microscopie Electronique à Transmission
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire	**mg**	Milligramme
cm	Centimètre	**min**	Minimum
CMB	Concentration Minimale Bactéricide	**ml**	Millilitre
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice	**mm**	Millimètre
CRAPC	Centre de Recherche d'Analyse Physique et Chimique	**Mm**	Masse Molaire
CVD	Déposition Chimique en phase de Vapeur	**MO**	Oxyde Métallique
D%	Pourcentage de Dégradation	**MO-Alg**	Oxyde Métallique – Alginate
DLS	Dynamique des Particules en Solution	**Mol**	Mole
DRX	Diffraction des Rayons X	**MO-NPs**	NanoParticules d'Oxyde Métalliques
e-	Electron	**MRSA**	Staphylococcus aureus Résistant à la Méticilline
EDS	Spectroscopie à Dispersion d'Énergie	**n**	Nombre de moles
EDX	Spectroscopie d'Emission de rayon X	**nm**	Nanomètre
Eg	Energie de Gap	**NPs**	Nanoparticules
EMA	Agence Européenne des Médicaments	**PEG**	Polyéthylène Glycol
ERO	Espèces Réactives de l'Oxygène	**pH**	Potentiel Hydrogène
FDA	Food and Drug Administration	**PLGA**	Poly Acide Lactique-co-Glycolique
Et	Ecart-type	**PZC**	Point Zéro de Charge
FTIR	Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier	**R^2**	Coefficient de Régression
g	Gramme	**T**	Température
H	Heur	**TEP**	Tomographie par Emission de Positons
h+	Trou Electronique	**UFC**	Colony-Forming Unit
HNE	4-Hydroxy-2-NonEnal	**UV**	Ultra-Violet
hν	Energie d'un Photon	**V**	Volts
ITO	Indium Tin Oxide	**VB**	Bande de Valence
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique	**XPS**	Spectroscopie Photoélectron des rayon X
j	Jour	**°C**	Degré Celsius
JCPDS	Joint Committee on Powder Diffraction Standards	**%**	Pourcentage
l	Litre		

LISTE DES SYMBOLES ET DES FORMULES CHIMIQUES :

Formule Chimique	Nom	Formule Chimique	Nom
Ag^+	Cation Argent	K_2O	Oxyde de Potassium
$AgNO_3$	Nitrate d'Argent	La^{3+}	Cation Lanthane
Ag_2O	Oxyde Argenteux	Li^+	Cation Lithium
AgOH	Hydroxyde d'Argent	$L^{\cdot}$	Radical Lipidique
Al_2MgO_4	Tétroxyde de Dialuminium et de Magnésium	LH	Substrat Lipidique
Al_2O_3	Oxyde d'Aluminium	$LOO^{\cdot}$	Radical Peroxyl Lipidique
Au^+	Cation Or	$LOOH^{\cdot}$	Radicale HydroPeroxyde Lipidique
Ca^{++}	Cation Calcium	Mg^{++}	Cation Magnésium
CaO	Oxyde de Calcium	MgO	Oxyde de Magnésium
$Ca(OH)_2$	Hydroxyde de Calcium	$Mg(OH)_2$	Hydroxyde de Magnésium
Cd^{++}	Cation Cadmium	Mn^{++}	Cation Manganèse
Ce^{4+}	Cation Césium	MnO_2	Dioxyde de Manganèse
$C_6H_5NH_2$	Phenylamine	Na^+	Cation Sodium
Co^{++}	Cation Cobalt Cobaltique	Na_2O	Oxyde de Sodium
Co^{+++}	Cation Cobalt III	NaOH	Hydroxyde de Sodium
$CoCl_2$	Chlorure de Cobalt	$NaNO_3$	Nitrate de Sodium
CoO	Oxyde de Cobalt	NH_3	Ammoniac
Co_3O_4	Oxyde de Cobalt (II,III)	Ni^{++}	Cation Nickel
CO_2	Dioxyde de carbone	$Ni(NO_3)_2$	Nitrate de Cuivre
CO_3^{2-}	Anion Carbonate	NiO	Oxyde de Nickel
$Co(OH)_2$	Hydroxyde de cobalt	$Ni(OH)_2$	Hydroxyde de Nickel
$CrCl_3$	Chlorure de Chrome	$^{\cdot}OH$	Radical Hydroxyle
$Cr(OH)_3$	Hydroxyde de Chrome	O_2	Oxygène
Cr_2O_3	Sesquioxyde de Chrom	O_2^-	Anion Superoxyde
Cu^{++}	Cation Cuivre Cuivrique	$O_2^{\cdot -}$	Radical Superoxyde.
$CuCl_2$	Chlorure de Cuivre	OH^-	Ion Hydroxyde
$Cu(NO_3)_2$	Nitrate de Cuivre	Pd^{++}	Cation Palladium
CuO	Oxyde Cuivrique	PO_4^{3-}	Anion Phosphate
Cu_2O	Oxyde cuivreux	Pt^{++}	Cation Platine
$Cu(OH)_2$	Hydroxyde de cuivre	$R\text{-}C_6H_5$	Groupe Phényl
Fe^{++}	Cation Fer Ferreux	R-CN	Groupe Nitrile
Fe^{+++}	Cation Fer Ferrique	$R\text{-}COO^-$	Groupement Carboxylate
$FeCl_2$	Chlorure de Fer II	$R\text{-}NH_2$	Groupe Amine
$FeCl_3$	Chlorure de Fer III	R-OH	Groupe Alcool
FeO	Oxyde de Fer	R-O-R	Groupe Ether
Fe_2O_3	Sesquioxyde de Fer	R-SH	Groupe Thiol
Fe_3O_4	Tétroxyde de Trifer	SiO_2	Dioxyde de Silicium
$Fe(OH)_2$	Hydroxyde de fer II	SO_3	Trioxyde de Soufre
$Fe(OH)_3$	Hydroxyde de fer III	TiO_2	Dioxyde de Titane
H^+	Proton Hydrogène	Zn^{++}	Cation Zinc
Hg^+	Cation Mercure Mercureux	$Zn(NO_3)_2$	Nitrate de Zinc
Hg^{++}	Cation Mercure Mercurique	ZnO	Oxyde de Zinc
H_2O	Eau	$Zn(OH)_2$	Hydroxyde de Zinc
H_2O_2	Peroxyde d'Hydrogène	-COOH	Groupement Carboxylique
$^{\cdot}HO_2$	Radical Hydroperoxyl	-NH	Groupement Amino
H_2SO_4	Acide Sulfurique	-SH	Groupement Thiol
K^+	Cation Potassium		

I. INTRODUCTION :

I. INTRODUCTION

La nanotechnologie, et plus particulièrement l'étude des nanoparticules d'oxydes métalliques (NPs), a suscité un intérêt croissant au cours des dernières décennies en raison de leur vaste potentiel dans des domaines aussi variés que l'électronique, la médecine, et l'environnement (1). En médecine, ces nanomatériaux sont particulièrement prometteurs pour des applications thérapeutiques, notamment dans les traitements antimicrobiens et anti-inflammatoires. Leur efficacité repose sur des propriétés physico-chimiques uniques, telles que la taille, la morphologie, et la distribution des particules, qui peuvent être modulées en fonction des besoins spécifiques d'une application donnée (2).

Dans ce contexte, les recherches actuelles visent à optimiser la synthèse de ces NPs pour contrôler leurs propriétés à l'échelle nanométrique, tout en améliorant leur fonctionnalité à travers des approches hybrides, comme l'encapsulation dans des matrices polymériques telles que l'alginate. Les nanocomposites (NCs) hybrides, qui associent les oxydes métalliques à des biopolymères, offrent une flexibilité accrue dans le contrôle des propriétés des NPs, en améliorant notamment leur stabilité, leur biodisponibilité, et leur efficacité thérapeutique (3).

Le développement de nouvelles molécules antimicrobiennes met en avant l'utilisation de nanoparticules métalliques et d'oxydes métalliques pour combattre les infections résistantes aux antibiotiques. Les nanocomposites hybrides, combinant des propriétés des polymères et des charges inorganiques, montrent une efficacité antimicrobienne accrue. La thèse décrite vise à créer des matériaux hybrides à base de nanoparticules d'oxydes métalliques enveloppées de polymères, avec une potentielle application en antibiothérapie et l'activité antiinflammatoire. La synthèse de ces nanoparticules utilise la méthode de précipitation / coprécipitation pour obtenir une bonne morphologie et surface active. Les nanoparticules synthétisées seront caractérisées et testées pour leur activité antibactérienne et antiinflammatoire.

Cette thèse se décline en plusieurs parties, chacune visant à explorer différents aspects des nanoparticules et nanocomposites. Dans le domaine de l'antibiothérapie, le développement de nouveaux antibiotiques demeure insuffisant au regard de la progression rapide de la résistance bactérienne. En effet, selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), parmi les 32 molécules actuellement en cours de développement, seules huit ont atteint le stade des essais cliniques de phase III, ce qui témoigne du déséquilibre préoccupant entre l'émergence de résistances et la mise à disposition de nouvelles options thérapeutiques (4). Dans ce contexte, l'exploration du potentiel antibactérien des nanocomposites (NCs) apparaît comme une voie prometteuse pour enrichir l'arsenal thérapeutique anti-infectieux. Par ailleurs, les effets indésirables associés aux traitements anti-inflammatoires

conventionnels limitent leur usage clinique, ce qui renforce l'intérêt pour les nanocomposites, susceptibles d'offrir une alternative innovante, combinant activité antimicrobienne et anti-inflammatoire avec une iatrogénie réduite (5).

Dans la partie théorique, nous commencerons par établir les généralités sur les nanoparticules, en mettant l'accent sur leur rôle en thérapeutique, leur mécanisme de délivrance de médicaments, ainsi que les questions de toxicité et de sécurité qui leur sont associées. Nous aborderons ensuite les nanoparticules hybrides en présentant les propriétés antibactériennes des oxydes métalliques et en détaillant la synthèse et la caractérisation des nanoparticules hybrides à base de polymères. La discussion se poursuivra sur les propriétés antibactériennes de ces nanocomposites hybrides, y compris les mécanismes d'action et les études in vitro, tout en envisageant les défis à relever pour leur traduction clinique. La partie Pratique exposera les détails de notre étude, incluant les objectifs, la méthodologie, ainsi que les résultats attendus. Nous nous pencherons ensuite sur la synthèse et la caractérisation des nanoparticules d'oxyde métallique et des nanocomposites hybrides « oxyde métallique/alginate », en examinant leurs activités thérapeutiques. Enfin, la discussion des résultats permettra de mettre en lumière les implications de nos découvertes et d'ouvrir la voie à des recherches futures dans le domaine des nanomédicaments.

II. REVUE DE LA LITTERATURE :

II.1 GENERALITES SUR LES NANOPARTICULES :

II.1.1 LES NANOPARTICULES DANS LA THERAPEUTIQUE :

Les nanoparticules (NPs) ont émergé comme des agents prometteurs dans le domaine de la thérapeutique en raison de leur taille réduite et de leurs propriétés physico-chimiques uniques. Leur capacité à transporter des médicaments de manière ciblée vers des sites spécifiques dans le corps permet une libération contrôlée et efficace. Les nanoparticules offrent également une surface modifiable, facilitant la conjugaison de médicaments, améliorant ainsi leur biodisponibilité. Leur utilisation dans l'imagerie médicale et le diagnostic contribue à un diagnostic précoce des maladies. Cependant, des défis subsistent, tels que la stabilité, la toxicité potentielle et les obstacles à la traduction clinique, nécessitant une compréhension approfondie pour optimiser leur utilisation thérapeutique (6).

L'utilisation des nanoparticules en médecine constitue une avancée majeure, permettant la délivrance ciblée de médicaments, l'amélioration de l'imagerie médicale grâce à des agents de contraste novateurs, tout en relevant des défis tels que la toxicité potentielle et les obstacles à la traduction clinique. Ces nanotechnologies prometteuses ouvrent des perspectives significatives pour des applications diagnostiques et thérapeutiques innovantes (6).

II.1.1.1 DEFINITION DES NANOPARTICULES EN MEDECINE :

Les nanoparticules en médecine se réfèrent à des structures submicroscopiques, généralement de l'ordre de quelques nanomètres à quelques centaines de nanomètres, conçues pour des applications médicales spécifiques. Composées de divers matériaux tels que des polymères, des métaux ou des lipides, ces particules présentent des propriétés physico-chimiques uniques (7). Elles sont principalement utilisées pour la délivrance ciblée de médicaments, l'imagerie médicale avancée et d'autres applications médicales novatrices, exploitant leur taille réduite pour améliorer l'efficacité des traitements et la précision des diagnostics (8).

Les nanoparticules en médecine se distinguent par plusieurs caractéristiques physico-chimiques cruciales. Ces caractéristiques physico-chimiques confèrent aux nanoparticules en médecine une polyvalence unique, les rendant adaptées à une variété d'applications, allant de la délivrance de médicaments à plusieurs avancées thérapeutiques :

a. Taille :

Les nanoparticules ont une taille allant de quelques nanomètres à quelques centaines de nanomètres, ce qui favorise leur pénétration dans des structures biologiques spécifiques (9).

b. Surface spécifique :

En raison de leur petite taille, les nanoparticules présentent une surface spécifique élevée, facilitant la conjugaison de médicaments, d'agents de contraste ou de ligands spécifiques (10).

c. Forme :

La forme des nanoparticules peut être modulée, influençant ainsi leurs interactions avec les cellules, les tissus et les biomolécules (10).

d. Composition chimique :

Les nanoparticules peuvent être composées de divers matériaux tels que des polymères, des métaux, des lipides, ou des combinaisons de ceux-ci, influençant leurs propriétés et leur biocompatibilité (9).

e. Charge de surface :

La charge électrique de la surface des nanoparticules peut être ajustée, affectant leur stabilité en solution et leur interaction avec les cellules cibles (7).

f. Solubilité :

La solubilité des nanoparticules peut être adaptée pour optimiser leur distribution dans le système biologique et améliorer leur biodisponibilité (9).

g. Réactivité chimique :

Certaines nanoparticules peuvent être fonctionnalisées chimiquement pour permettre la conjugaison de molécules thérapeutiques ou d'agents de ciblage (6).

h. Stabilité :

La stabilité des nanoparticules est cruciale pour assurer leur intégrité structurelle lors de leur administration et circulation dans le corps (6).

II.1.1.2 IMPORTANCE DES NANOPARTICULES EN MEDECINE

a. Avantages en termes de délivrance de médicaments

Les nanoparticules présentent plusieurs avantages en termes de délivrance de médicaments en médecine :

i. Ciblage précis :

Les nanoparticules peuvent être conçues pour cibler spécifiquement des cellules ou des tissus particuliers. Cela permet une délivrance plus précise des médicaments au site

d'action souhaité, réduisant ainsi les effets secondaires associés à la diffusion non spécifique dans le corps (11).

ii. Amélioration de la biodisponibilité :

Les nanoparticules peuvent améliorer la solubilité et la stabilité des médicaments, augmentant ainsi leur biodisponibilité. Cela signifie que la quantité de médicament qui atteint la circulation sanguine après administration est plus élevée, améliorant l'efficacité du traitement (12).

iii. Protection du médicament :

Les nanoparticules peuvent protéger les médicaments contre la dégradation due à des facteurs externes tels que l'oxygène, la lumière et les enzymes. Cela contribue à maintenir la stabilité du médicament pendant son transport dans le corps (13).

iv. Contrôle de la libération :

Les nanoparticules permettent un contrôle précis de la libération des médicaments. Les techniques de conception peuvent être utilisées pour réguler la vitesse à laquelle le médicament est libéré, assurant ainsi une délivrance prolongée et une meilleure efficacité thérapeutique (13).

v. Adaptabilité aux différents médicaments :

Les nanoparticules offrent une flexibilité dans leur conception, ce qui les rend adaptables à différents types de médicaments, qu'ils soient hydrophobes (peu solubles dans l'eau) ou hydrophiles (solubles dans l'eau) (14).

vi. Surmontement des barrières biologiques :

Les nanoparticules peuvent surmonter certaines barrières biologiques, telles que la barrière hémato-encéphalique, facilitant ainsi la délivrance de médicaments dans des zones du corps qui étaient autrefois difficiles d'accès (12).

vii. Réduction des doses nécessaires :

En améliorant la spécificité de la délivrance des médicaments, les nanoparticules peuvent permettre l'utilisation de doses plus faibles tout en maintenant l'efficacité thérapeutique, réduisant ainsi le risque d'effets indésirables (15).

b. Applications diagnostiques et thérapeutiques

Les nanoparticules jouent un rôle crucial dans le domaine médical en offrant des applications diagnostiques et thérapeutiques novatrices :

i. Imagerie Médicale :

Les nanoparticules peuvent être utilisées comme agents de contraste dans diverses techniques d'imagerie médicale, telles que l'IRM, la TEP, l'échographie et la tomographie par rayons X. Elles améliorent la visibilité des structures anatomiques et permettent la détection précoce de maladies (16).

ii. Diagnostic précoce :

Les nanoparticules peuvent être fonctionnalisées pour cibler spécifiquement des biomarqueurs associés à des maladies. Cela facilite le diagnostic précoce de maladies telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires et les maladies neurologiques (17).

iii. Tests rapides et sensibles :

Les nanoparticules peuvent être intégrées dans des biosenseurs pour détecter rapidement et sensiblement des molécules spécifiques, améliorant ainsi la précision des tests diagnostiques (18).

iv. Suivi thérapeutique :

Les nanoparticules peuvent être utilisées pour suivre la distribution et l'efficacité des médicaments en temps réel, permettant un ajustement plus précis des protocoles de traitement (19).

c. Applications Thérapeutiques :

i. Délivrance de médicaments ciblée :

Les nanoparticules permettent une délivrance de médicaments ciblée, en transportant les médicaments directement vers les cellules ou les tissus spécifiques, minimisant les effets secondaires sur les tissus sains (12).

ii. Thérapie génique :

Les nanoparticules peuvent être utilisées pour transporter des acides nucléiques dans les cellules, facilitant ainsi la thérapie génique et le traitement de maladies génétiques (20).

iii. Thérapie photothermique et photodynamique :

Les nanoparticules peuvent être activées par la lumière pour générer de la chaleur (thérapie photothermique) ou des espèces réactives d'oxygène (thérapie photodynamique), conduisant à la destruction sélective de cellules cancéreuses ou d'agents pathogènes (21).

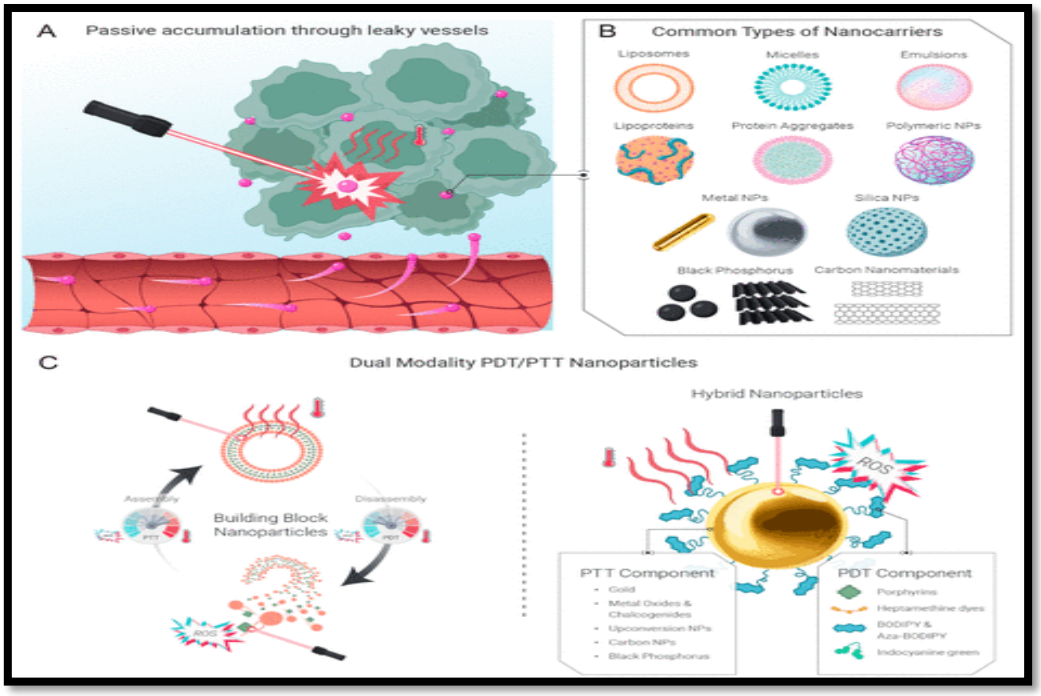


Figure 1 : Thérapie photothermique et photodynamique (21)

iv. Traitement de maladies du cerveau :

Les nanoparticules peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique, ouvrant ainsi des possibilités pour le traitement de maladies du cerveau telles que les tumeurs cérébrales et les maladies neurodégénératives (22).

v. Vaccins améliorés :

Les nanoparticules peuvent être utilisées pour améliorer l'efficacité des vaccins en fournissant une plateforme de délivrance qui stimule une réponse immunitaire plus robuste (23).

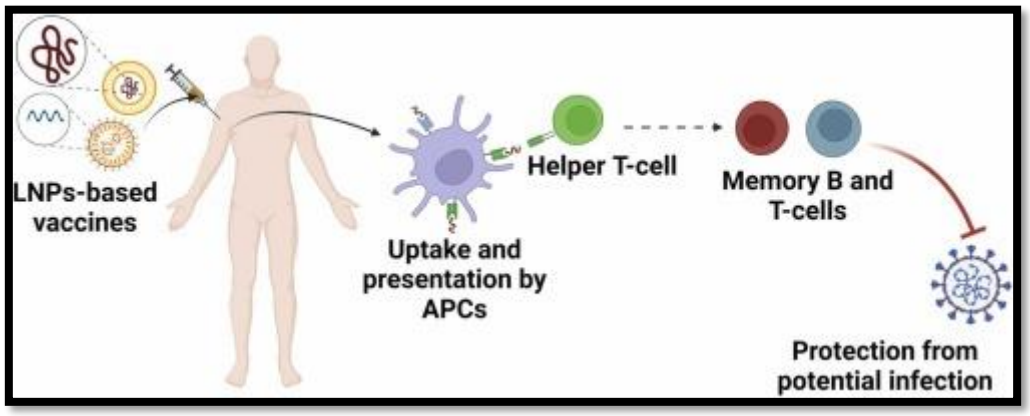


Figure 2 : Vaccins à base de NPs (23)

II.1.2 DELIVRANCE DE MEDICAMENTS

II.1.2.1 STRATEGIES DE DELIVRANCE :

Les stratégies de délivrance de médicaments basées sur les nanoparticules impliquent la conception et la fabrication de particules à l'échelle nanométrique pour optimiser la délivrance de médicaments. Ces nanoparticules peuvent être conçues pour surmonter les défis tels que la biodégradation, la solubilité limitée des médicaments, et la spécificité de la délivrance (24). Des approches courantes incluent l'encapsulation de médicaments dans des nanoparticules liposomales, des nanoparticules polymériques, ou des nanoparticules à base de métaux. La fonctionnalisation de ces nanoparticules permet le ciblage spécifique de cellules ou de tissus, tandis que la modification de leur surface peut réguler la libération contrôlée des médicaments (19). Ces stratégies visent à améliorer l'efficacité thérapeutique, à réduire les effets secondaires et à permettre une délivrance précise des médicaments à travers différentes barrières biologiques, ouvrant ainsi la voie à des traitements plus ciblés et personnalisés (18).

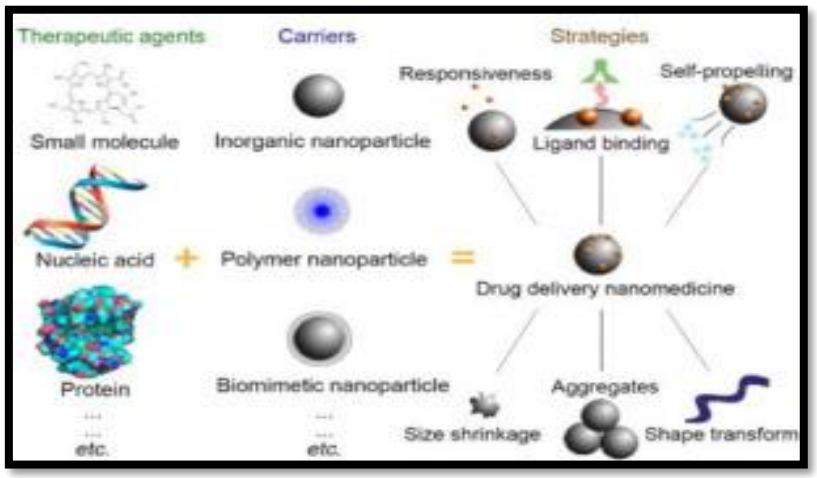


Figure 3 : Stratégies de délivrance (24)

II.1.2.2 TYPES DE NANOPARTICULES UTILISEES :

Il existe plusieurs types de nanoparticules utilisées, notamment les nanoparticules métalliques (comme l'or et l'argent), les nanoparticules de silice, et les nanoparticules polymériques. Les nanoparticules métalliques sont couramment employées en imagerie médicale et en thérapie, tandis que les nanoparticules de silice sont utilisées pour la livraison de médicaments. Les nanoparticules polymériques sont utilisées pour des applications variées, allant des biomatériaux à la nanomédecine.

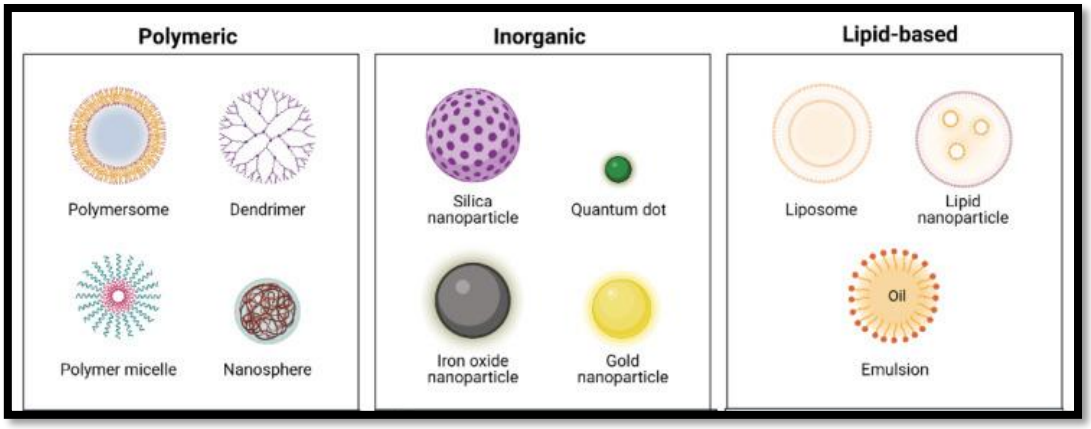


Figure 4 : Types de nanoparticules utilisées (11)

a. Liposomes :

Les liposomes, nanostructures sphériques composées de bicouches lipidiques, occupent une place prépondérante en médecine pour la délivrance de médicaments. Leur structure versatile permet l'encapsulation de médicaments hydrophobes dans la bicouche lipidique et de médicaments hydrophiles dans la cavité aqueuse, offrant ainsi une plateforme adaptée à une variété de composés (25). Ces nanovecteurs peuvent être fonctionnalisés pour cibler spécifiquement des cellules ou des tissus, favorisant une délivrance précise tout en minimisant les effets secondaires (26). La stabilité des liposomes protège les médicaments de la dégradation enzymatique, tandis que leur capacité à moduler la composition lipidique permet un contrôle précis de la libération des médicaments. En plus de leur utilisation pour la délivrance de médicaments, les liposomes servent également d'agents d'imagerie, démontrant ainsi leur polyvalence dans le domaine médical (27).

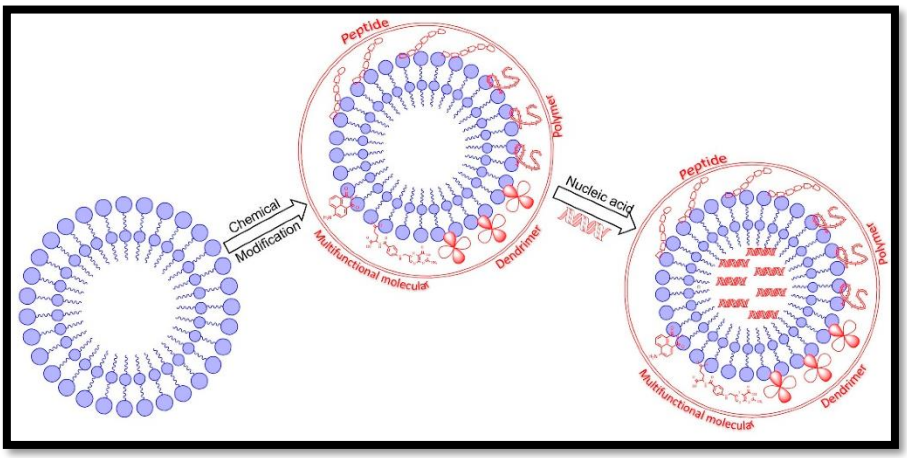


Figure 5 : Structure des NPs liposome (25).

b. 2. Nanoparticules polymériques

Les nanoparticules polymériques, conçues à partir de polymères biocompatibles tels que le PLGA ou le PEG, occupent une place centrale dans la délivrance de médicaments en médecine. Leur polyvalence de conception permet d'ajuster la taille, la charge et la surface pour répondre aux besoins spécifiques des médicaments et des applications (28). Ces nanoparticules offrent un contrôle précis de la libération des médicaments, permettant une délivrance prolongée et ciblée. La fonctionnalisation de leur surface facilite le ciblage spécifique des cellules ou des tissus, minimisant ainsi les effets secondaires (19). En protégeant les médicaments de la dégradation enzymatique, les nanoparticules polymériques améliorent leur stabilité lors de la circulation dans le corps. Leur capacité à permettre la thérapie combinée et à s'adapter à diverses charges thérapeutiques en fait une plateforme prometteuse pour optimiser l'efficacité thérapeutique tout en réduisant les inconvénients associés aux traitements médicamenteux (13).

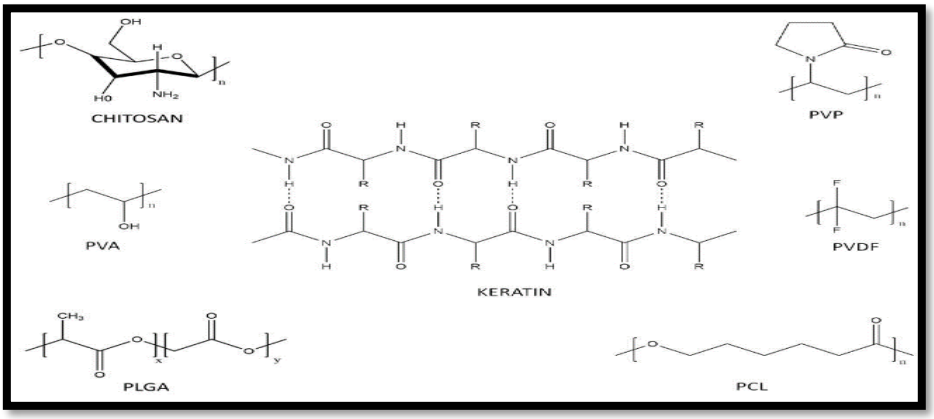


Figure 6 : Structures de biopolymères utilisées dans les nanofibres et les nanoparticules (28).

c. 3. Nanotubes de carbone

Les nanotubes de carbone, des structures cylindriques composées de feuillets de graphène enroulés, représentent une classe spécifique de nanoparticules utilisées en médecine. Leurs propriétés uniques, telles que leur grande surface spécifique, leur conductivité élevée et leur biocompatibilité, les rendent attrayants pour diverses applications (29). En médecine, les nanotubes de carbone sont explorés pour des fonctions telles que la délivrance de médicaments, l'imagerie biomédicale et la thérapie photothermique. Leur capacité à être fonctionnalisés pour cibler spécifiquement des cellules, ainsi que leur potentiel d'imagerie améliorée dans des techniques telles que l'IRM, en font des candidats prometteurs pour des applications médicales innovantes (24). Cependant, des préoccupations persistent concernant leur toxicité potentielle, ce qui souligne la nécessité d'une caractérisation approfondie et de

recherches continues pour garantir leur sécurité et leur efficacité dans des contextes cliniques (6).

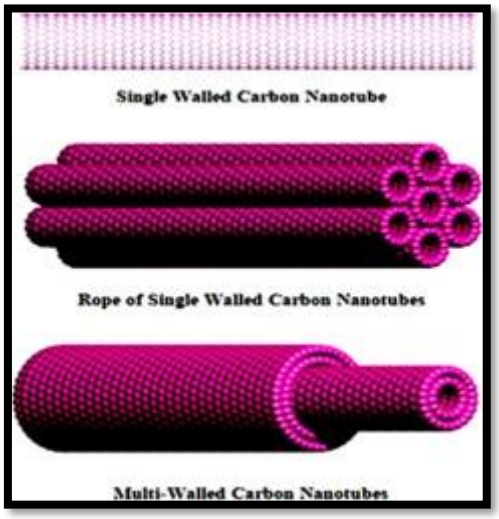


Figure 7 : Nanotubes de carbone (30)

II.1.3 TOXICITE ET SECURITE :

II.1.3.1 ÉVALUATION DES RISQUES ASSOCIES :

L'évaluation de la toxicité et de la sécurité des nanoparticules en médecine est une préoccupation majeure compte tenu de leur utilisation croissante dans diverses applications cliniques (31). Les nanoparticules peuvent interagir avec les cellules et les tissus de manière unique en raison de leur petite taille et de leurs propriétés de surface spécifiques (32). Les risques associés à leur utilisation comprennent la possibilité de réponses inflammatoires, de stress oxydatif, de perturbations cellulaires et de biodistribution non intentionnelle dans le corps. Les effets à long terme sur la santé humaine sont encore largement inconnus et nécessitent une évaluation approfondie. Les méthodes d'évaluation des risques comprennent des études in vitro et in vivo, ainsi que des évaluations toxicologiques approfondies (33). Il est essentiel de considérer la stabilité, la biodégradation, la libération des composés et la biodistribution des nanoparticules. Les recherches actuelles se concentrent sur la modification de la conception des nanoparticules pour minimiser leur toxicité, ainsi que sur la mise en place de normes de sécurité et de réglementations pour guider leur utilisation clinique (34). Une approche préventive, comprenant une surveillance continue et des études de suivi à long terme, est nécessaire pour garantir l'innocuité des nanoparticules en médecine (35).

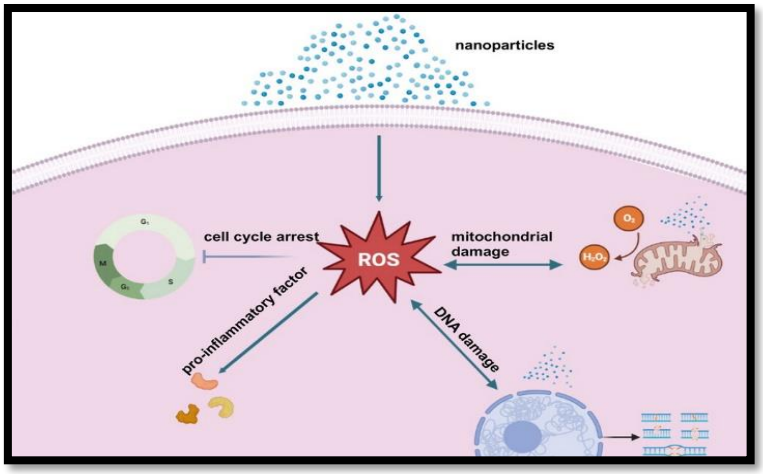


Figure 8 : Les nanoparticules sont principalement liées au mécanisme de toxicité induit par l'accumulation de ERO (31)

II.1.3.2 STRATEGIES D'ATTENUATION DES RISQUES :

Pour atténuer les risques de toxicité des nanoparticules en médecine, plusieurs stratégies sont mises en œuvre, dont deux importantes sont les revêtements biocompatibles et le suivi régulier des effets secondaires.

a. Revêtements biocompatibles :

L'utilisation de revêtements biocompatibles sur les nanoparticules est une stratégie clé pour améliorer leur tolérance biologique. Ces revêtements, souvent composés de polymères ou de substances biocompatibles telles que le polyéthylène glycol (PEG), créent une interface protectrice entre les nanoparticules et les cellules, minimisant ainsi les réponses immunitaires indésirables (36). Les revêtements biocompatibles peuvent également améliorer la stabilité des nanoparticules dans le corps, réduisant le risque de libération non contrôlée de médicaments et diminuant la probabilité d'effets secondaires toxiques (37).

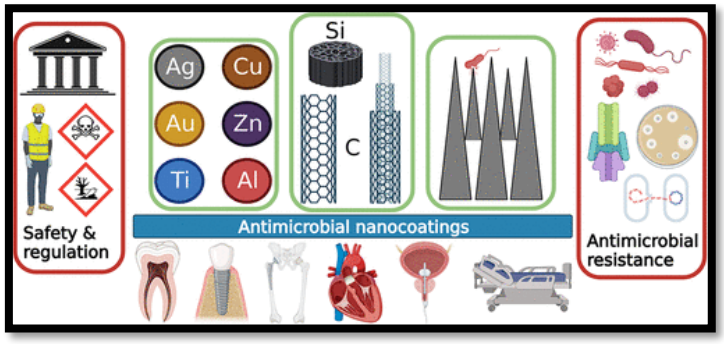


Figure 9 : Revêtements biocompatibles (36)

b. Suivi régulier des effets secondaires :

La mise en place d'un suivi régulier des effets secondaires après l'administration de nanoparticules permet de détecter rapidement toute réaction indésirable (37). Des techniques

d'imagerie, des analyses sanguines et d'autres méthodes de surveillance peuvent être utilisées pour évaluer la distribution des nanoparticules, les réponses inflammatoires et d'autres paramètres de santé. Cette approche permet une intervention précoce en cas de problèmes potentiels et contribue à assurer la sécurité à long terme des patients (36).

II.1.4 OBSTACLES A LA TRADUCTION CLINIQUE :

II.1.4.1 LES OBSTACLES A LA TRADUCTION CLINIQUE EN MEDECINE :

En particulier dans le domaine des nanoparticules, comprennent des complexités réglementaires majeures. Deux aspects cruciaux de ces défis sont les normes de sécurité et d'efficacité ainsi que l'approbation des organismes de réglementation.

a. Normes de sécurité et d'efficacité :

Établir des normes claires de sécurité et d'efficacité pour les nanoparticules en médecine est essentiel mais complexe (38). Les nanoparticules présentent des caractéristiques uniques qui peuvent nécessiter des critères d'évaluation spécifiques. Les régulateurs doivent développer des directives précises pour la conception, la fabrication et les essais cliniques de nanoparticules afin de garantir leur sécurité et leur efficacité (39). L'absence de normes uniformes peut entraîner des variations dans les pratiques, compliquant ainsi la comparabilité des résultats entre différentes études et entravant la progression vers la traduction clinique (38).

b. Approbation des organismes de réglementation :

L'obtention de l'approbation des organismes de réglementation, tels que la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis ou l'Agence européenne des médicaments (EMA), est une étape cruciale pour la traduction clinique des nanoparticules (40). Les processus d'approbation exigent des données détaillées sur la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits, ainsi que des preuves solides de leur bénéfice clinique. Les exigences réglementaires peuvent varier d'une région à l'autre, ajoutant une complexité supplémentaire (41). Le manque de clarté ou de convergence entre les exigences réglementaires peut prolonger les délais d'approbation et représenter un obstacle majeur pour le passage des nanoparticules de la recherche fondamentale à la pratique clinique (42).

II.1.4.2 DEFIS TECHNIQUES ET FINANCIERS :

Les obstacles à la traduction clinique des innovations médicales, y compris les nanoparticules, comprennent des défis techniques et financiers substantiels. Deux aspects majeurs de ces défis sont les coûts de production élevés et l'adaptation à grande échelle.

a. Coûts de production :

La fabrication de nanoparticules à des normes de qualité clinique peut être coûteuse en raison de la complexité des processus de production, de la nécessité d'utiliser des matériaux de haute qualité, et des exigences de conformité aux normes réglementaires strictes (43). Les coûts liés à la recherche, au développement et à la fabrication peuvent représenter des barrières financières substantielles pour les chercheurs et les entreprises qui cherchent à traduire leurs découvertes en applications cliniques (44). Les investissements importants nécessaires pour mettre en place des infrastructures de production conformes aux normes peuvent décourager certaines innovations prometteuses (43).

b. Adaptation à grande échelle :

Une fois les nanoparticules développées avec succès en laboratoire, leur adaptation à une production à grande échelle peut poser des défis techniques et financiers considérables (45). Les méthodes de fabrication à l'échelle du laboratoire peuvent nécessiter des ajustements importants pour assurer la reproductibilité, la stabilité et la conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) dans des installations de production à grande échelle (45). Ces adaptations peuvent entraîner des coûts supplémentaires et des retards dans le processus de traduction clinique (46).

II.2 NANOPARTICULES HYBRIDES "OXYDE METALLIQUE / POLYMERE :

Les nanoparticules hybrides composées d'oxydes métalliques et de polymères représentent une classe innovante de matériaux aux propriétés uniques et diversifiées. Ces structures hybrides résultent de la combinaison synergique des caractéristiques spécifiques des oxydes métalliques, souvent reconnus pour leurs propriétés catalytiques, magnétiques ou optiques, avec les avantages des polymères, tels que leur légèreté, leur flexibilité et leur facilité de traitement (47). La combinaison de ces deux composants offre des opportunités considérables pour des applications variées, allant des domaines de la catalyse, de l'électrochimie et de la photonique à ceux de la médecine et de l'électronique (48). La synergie entre les propriétés distinctes des oxydes métalliques et des polymères dans ces nanoparticules hybrides ouvre la voie à de nouvelles avancées technologiques et à des solutions novatrices dans différents secteurs de la recherche et de l'industrie.

II.2.1 PRESENTATION DES OXYDES METALLIQUES ET DE LEURS PROPRIETES ANTIBACTERIENNES :

II.2.1.1 LES OXYDES METALLIQUES :

Les oxydes métalliques, composés formés par la liaison d'un métal avec l'oxygène, représentent une classe fascinante de matériaux aux propriétés diversifiées et aux applications étendues. Ce chapitre se penche sur les caractéristiques intrinsèques de ces composés, mettant en lumière leurs propriétés physiques, chimiques et électroniques.

Tableau I : LES OXYDES METALLIQUES (49)

LES OXYDES METALLIQUES	DEFINITION	EXEMPLE
Oxydes Basiques :	Ils réagissent avec des acides pour former des sels et de l'eau.	Oxyde de sodium (Na_2O).
Oxydes Acides :	Ils réagissent avec des bases pour former des sels et de l'eau.	Oxyde de soufre (SO_3).
Oxydes Neutres :	Ils ne réagissent pas de manière significative avec des acides ou des bases.	Dioxyde de carbone (CO_2).
Oxydes de Métal de Transition :	Composés d'un métal de transition lié à l'oxygène.	Oxyde de fer (Fe_2O_3).
Oxydes de Métaux Alcalins :	Composés d'un métal alcalin lié à l'oxygène.	Oxyde de potassium (K_2O).
Oxydes de Métaux Alcalino-terreux :	Composés d'un métal alcalino-terreux lié à l'oxygène.	Oxyde de magnésium (MgO).
Oxydes Métalliques Binaires :	Composés de deux éléments, un métal et l'oxygène.	Oxyde de cuivre (CuO).
Oxydes Mixtes :	Composés contenant plusieurs métaux liés à l'oxygène.	Spinelle : l'oxyde d'aluminium et de magnésium (Al_2MgO_4).
Oxydes Non-Stœchiométriques :	Le rapport entre les métaux et l'oxygène n'est pas un rapport simple.	Oxyde de cuivre non-stœchiométrique (Cu_2O).
Oxydes Semi-conducteurs :	Certains oxydes métalliques peuvent afficher des propriétés semi-conductrices.	Oxyde de zinc (ZnO).
Oxydes de Métaux de Transition Supérieurs :	Composés d'oxydes de métaux de transition dans des états d'oxydation supérieurs.	Dioxyde de manganèse (MnO_2).

Ces catégories illustrent la diversité des oxydes métalliques en termes de structure, de réactivité et de propriétés, reflétant la variété des métaux et de leurs combinaisons avec l'oxygène dans la nature (49).

Les propriétés des oxydes métalliques sont vastes et variées en raison de la diversité des métaux et de leurs interactions avec l'oxygène.

a. Conductivité Électrique :

Certains oxydes métalliques, tels que l'oxyde de zinc (ZnO) ou l'oxyde d'indium-étain (ITO), présentent des propriétés de semi-conducteurs ou de conducteurs, les rendant utiles dans les dispositifs électroniques, tels que les écrans d'affichage et les cellules solaires (50).

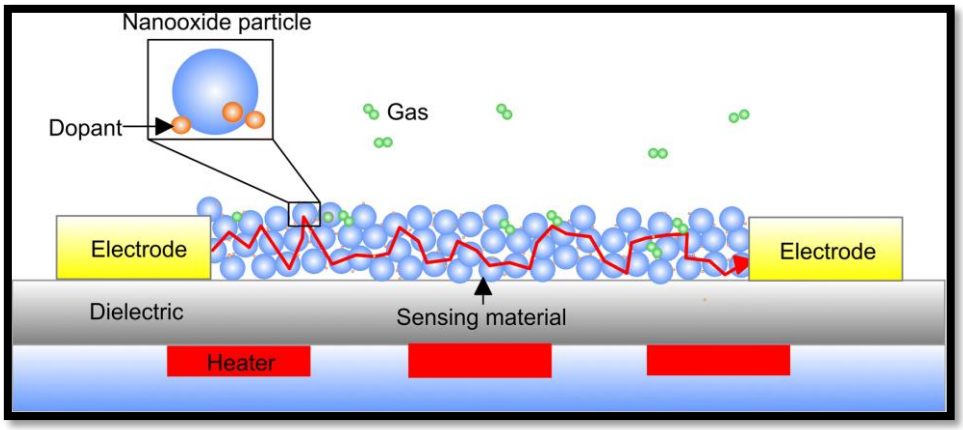


Figure 10 : Conductivité Électrique

La figure 10 sur le dispositif de détection de gaz conductométrique et principe de détection. L'interaction avec l'atmosphère environnante modifie la conductivité de l'oxyde métallique et, grâce à sa fonction de transducteur, un signal électrique est transmis à l'électrode. Le chauffage indirect du dispositif est utilisé pour modifier sa conductivité électrique (50) .

b. Magnétisme :

Certains oxydes métalliques, comme l'oxyde de fer (Fe_2O_3 ou Fe_3O_4), présentent des propriétés magnétiques. Ces matériaux sont utilisés dans la fabrication de dispositifs magnétiques, tels que les bandes magnétiques et les aimants permanents (51).

c. Propriétés Optiques :

Certains oxydes métalliques montrent des propriétés optiques intéressantes. Par exemple, l'oxyde de titane (TiO_2) est largement utilisé dans les crèmes solaires en raison de ses propriétés d'absorption des UV (52).

d. Réactivité Chimique :

Les oxydes métalliques peuvent réagir avec d'autres composés chimiques. Certains oxydes réagissent avec des acides pour former des sels, tandis que d'autres peuvent participer à des réactions redox, ce qui les rend utiles en catalyse (53).

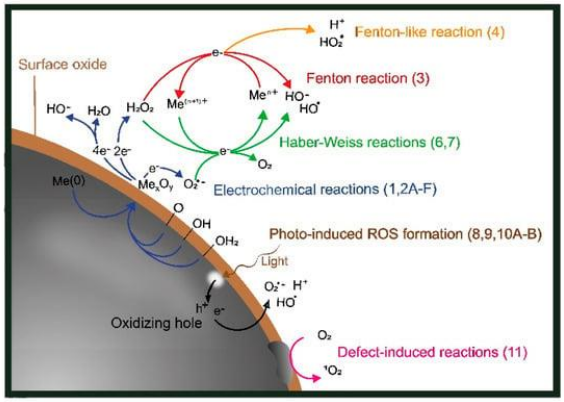


Figure 11 : Illustration schématique des différentes voies de génération de ERO se déroulant sur une surface d'une particule métallique oxydée ou d'une surface massive et en solution (53).

e. Stabilité Thermique :

Certains oxydes métalliques présentent une stabilité thermique élevée, ce qui les rend adaptés à des applications à haute température, telles que les revêtements résistants à la chaleur (54).

f. Capacité d'Adsorption :

Certains oxydes métalliques, tels que l'oxyde d'aluminium (Al_2O_3), sont utilisés pour leur capacité à adsorber des gaz et des composés organiques, les rendant utiles dans des applications comme la purification de l'air et le traitement des eaux usées (55).

g. Propriétés Catalytiques :

Certains oxydes métalliques agissent comme catalyseurs dans des réactions chimiques. Par exemple, l'oxyde de cuivre (CuO) est utilisé dans la catalyse hétérogène pour favoriser certaines réactions chimiques (56).

h. Biodisponibilité :

Certains oxydes métalliques, tels que l'oxyde de fer, peuvent être utilisés à des fins médicales en raison de leur biodisponibilité. Des nanoparticules d'oxyde de fer, par exemple, sont étudiées pour des applications d'imagerie médicale et de traitement ciblé.

II.2.1.2 LES PROPRIETES ANTIBACTERIENNES :

Les infections bactériennes posent un grave problème en raison de leur contribution aux infections chroniques et à la mortalité élevée. L'utilisation inappropriée des antibiotiques

entraîne une résistance bactérienne, notamment chez les superbactéries (57). Les antibiotiques agissent principalement par la synthèse de la paroi cellulaire, le mécanisme translatoire ou la réplication de l'ADN (58). La recherche constante de nouveaux agents antimicrobiens est motivée par cette résistance. Les nanoparticules sont de plus en plus utilisées comme alternative aux antibiotiques, montrant des avantages tels que la prévention des biofilms et la lutte contre les microbes à mécanismes combinés (59). Les infections liées à la formation de biofilms sont chroniques et difficiles à traiter, soulignant la nécessité de thérapies alternatives (58). Certains oxydes métalliques nanométriques, tels que Ag_2O, CaO, MgO, ZnO, NiO, CoO, CuO, Cu_2O, TiO_2, SiO_2 et Fe_xO_y, sont proposés comme agents antibactériens avec des propriétés dépendantes de facteurs physicochimiques (60). Ces avancées pourraient combler les lacunes là où les antibiotiques échouent face à la résistance bactérienne croissante.

Les propriétés physicochimiques efficaces des nanoparticules métalliques (MO-NPs) sur l'activité antibactérienne :

a. Composition chimique des nanoparticules d'oxydes métalliques :

L'activité antibactérienne des oxydes métalliques dépend fortement de leur composition chimique, en particulier du type d'ions métalliques (61). Des ions métalliques tels que Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Co^{2+}, Fe^{2+} , et Ni^{2+} sont essentiels en petites quantités pour divers processus métaboliques dans la plupart des souches bactériennes, tandis qu'en grandes quantités, ils peuvent être potentiellement toxiques. Des ions métalliques non essentiels tels que Ag^{1+} et Hg^{2+} ont montré un effet antibactérien beaucoup plus fort à des concentrations exceptionnellement faibles (62). L'activité antibactérienne des ions métalliques est liée en partie à leur affinité de liaison avec certains atomes ligands des biomolécules et des composants cellulaires. L'argent présente l'effet antimicrobien le plus fort dans une séquence particulière (63). La série d'affinité de ligand selon la série d'Irving-Williams pour les ions métalliques divalents essentiels de la première rangée de transition démontre clairement l'affinité des molécules biologiques comme suit : Ca^{2+}, Mg^{2+}, Mn^{2+}, Fe^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}. Le cuivre divalent a une forte affinité pour les molécules biologiques, suggérant qu'il peut avoir l'effet toxique le plus élevé à des concentrations plus élevées (63).

Tableau II : Acides et bases durs / doux (62) (63):

	Fort	Moyen	Faible
Acide	H^+, Li^+, Na^+ et K^+ , Mg^{2+} et Ca^{2+} Fe^{3+} et Co^{3+} La^{3+} et Ce^{4+}	Fe^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+} et Zn^{2+}	Ag^{1+}, Au^{1+}, Hg^{1+}, Hg^{2+}, Cd^{2+}, Pt^{2+} et Pd^{2+}
Bases	$R\text{-}COO^-$, $R\text{-}NH_2$, R-OH, R-O-R, OH^-, CO_3^{2-}, PO_4^{3-}, NH_3 et H_2O.	$C_6H_5NH_2$, imidazole et pyridine	R-SH, $R\text{-}C_6H_5$, éthylène et R-CN

b. Taille des particules et propriétés de surface des nanoparticules d'oxyde métallique :

La taille des particules de nanoparticules d'oxydes métalliques (MO-NPs) joue un rôle crucial dans leur interaction avec les cellules bactériennes et autres systèmes biologiques. Les MO-NPs présentent une activité antimicrobienne plus élevée que les particules à l'échelle microscopique en raison de leur plus grand rapport surface/volume et du nombre de particules plus élevé par masse donnée (64). La réduction de la taille à l'échelle nanométrique augmente significativement le nombre d'atomes à la surface, influençant les propriétés globales du cristal. Les ions métalliques à la surface des nanoparticules, considérés comme des "centres actifs", sont très réactifs et peuvent être facilement libérés dans l'environnement lors du contact avec des biomolécules. La charge de surface des MO-NPs, caractérisée par le potentiel zêta et le point de charge nulle (PZC), est cruciale pour prédire leur activité antimicrobienne en fonction du pH de l'environnement (65). Les MO-NPs à charge positive ont montré la plus forte activité antimicrobienne, soulignant l'importance de la taille et de la charge dans leur efficacité contre les bactéries.

c. Concentration de nanoparticules d'oxyde métallique :

L'activité antibactérienne des nanoparticules d'oxydes métalliques (MO-NPs) augmente avec leur concentration dans le milieu (66). Cette augmentation peut être attribuée au fait que des concentrations plus élevées de MO-NPs entraînent une plus grande surface, favorisant un contact intensif avec les cellules bactériennes et conduisant ainsi à une activité antimicrobienne accrue (67). La concentration minimale inhibitrice (CMI) est l'indicateur le plus courant en microbiologie pour l'évaluation quantitative de l'activité antibactérienne in vitro des MO-NPs. La CMI représente la concentration la plus basse d'un agent antimicrobien qui inhibe la croissance visible des micro-organismes après une incubation nocturne (66) (67).

d. Les propriétés antimicrobiennes dépendant de la forme de l'oxyde métallique nanoparticules :

La forme des nanoparticules d'oxydes métalliques (MO-NPs) peut également influencer l'activité antibactérienne, bien que le mode exact d'action ne soit pas entièrement clair. La forme différente des MO-NPs peut être contrôlée par la méthode de synthèse, le type et la concentration des précurseurs, les solvants, la présence de diverses molécules telles que des tensioactifs, des polymères, des biomolécules et de petites molécules organiques, ainsi que les conditions de préparation telles que la température, le pH et le temps (68). Chaque morphologie de nanoparticules présente des propriétés physicochimiques spécifiques, telles que la surface spécifique, la cristallinité, la solubilité, et dans certains oxydes métalliques, la possibilité de créer des espèces réactives de l'oxygène (ERO), qui se reflètent dans l'activité antibactérienne. Plusieurs études suggèrent que différentes formes de MO-NP présentent des degrés différents d'activité antibactérienne (69). Par exemple, des nanopyramides de ZnO ont montré une activité antibactérienne beaucoup plus importante contre le Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (MRSA) par rapport aux nanoplaques et aux nanosphères (70). Une autre étude a montré que les nanoparticules de ZnO en forme de tige étaient moins antibactériennes que les nanoparticules sphériques (70).

e. La solubilité des nanoparticules d'oxyde métallique :

La solubilité des nanoparticules d'oxyde métallique (MO-NPs) peut avoir un impact majeur sur leur activité antimicrobienne. La solubilité des MO-NPs dépend de leurs propriétés physico-chimiques, telles que la taille, la forme, la surface spécifique, la phase cristalline, la cristallinité, les types et les quantités d'ions étrangers présents dans leur structure, ainsi que des conditions du milieu, telles que le type de solution, le pH, la température, etc (71).

La taille des particules est une propriété clé qui influence la solubilité des MO-NPs. En général, la solubilité a tendance à augmenter avec la diminution de la taille des particules et l'augmentation de la surface spécifique. L'agrégation des nanoparticules peut réduire leur solubilité (71). Le pH du milieu est un facteur très important qui affecte la solubilité des oxydes métalliques. La présence d'autres molécules et d'ions métalliques dans la solution peut également influencer la solubilité des oxydes métalliques (72).

f. La génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) :

Tous les organismes aérobies peuvent générer des espèces réactives de l'oxygène (ERO) en tant qu'intermédiaires dans divers états physiologiques, jouant des rôles importants dans la modulation de la survie cellulaire, la mort cellulaire, la différenciation, la signalisation

cellulaire et la production de facteurs liés à l'inflammation. Leurs niveaux cellulaires sont fortement régulés par diverses enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase, la catalase et les peroxydases, ou liées à différents types d'antioxydants, y compris les flavonoïdes, l'acide ascorbique, la vitamine E et le glutathion (73). Certains oxydes métalliques tels que TiO2, ZnO, CuO, SiO2, MgO et Fe2O3 sont des semi-conducteurs photocatalytiques pouvant produire des ERO à la surface des particules sous irradiation lumineuse. Les ERO sont des facteurs d'efficacité importants pour l'activité antibactérienne des nanoparticules d'oxyde métallique. Les semi-conducteurs photocatalytiques sont caractérisés par le niveau de valence rempli et les niveaux conducteurs vides (74). Après irradiation/exposition à des photons lumineux ayant une énergie égale ou supérieure à l'énergie de bande interdite (Eg) du semi-conducteur, les électrons sont excités de la bande de valence (VB) à la bande de conduction (CB), produisant ainsi un électron photoexcité (e-) et un trou électronique (h+) dans la CB et la VB, respectivement (71). La durée de vie des paires e-/h+ est de quelques nanosecondes, mais suffisamment longue pour initier des réactions redox avec le matériau semi-conducteur en solution ou en phase gazeuse. Les électrons et les trous peuvent migrer vers la surface de l'oxyde métallique, où ils peuvent participer à des réactions d'oxydoréduction avec des molécules chimisorbées. Pour obtenir l'oxydation des ions ou des molécules à la surface du semi-conducteur, le potentiel de ces espèces doit être moins positif que le potentiel des trous électroniques photo-générés de la VB. Les trous électroniques peuvent réagir avec des espèces donneuses d'électrons telles que l'eau adsorbée ou les ions hydroxydes, formant un agent oxydant puissant, le radical libre hydroxyle ($^{\bullet}OH$) et le peroxyde d'hydrogène. Les électrons dans la CB peuvent réduire les molécules adsorbées lorsque leur potentiel est moins négatif. Les électrons peuvent également réagir avec l'oxygène moléculaire adsorbé pour produire un anion superoxyde ($O2^{\bullet-}$) (74).

Les processus sont décrits par les équations suivantes : (74)

Tableau III : Les équations du processus de génération d'espèces réactives

$TiO_2 + h\nu \rightarrow TiO_2 (e^- + h^+)$

Réactions de surface impliquant les trous :
$TiO_2 (h^+) + 2H_2O \rightarrow TiO_2 + \cdot OH + H^+$
$TiO_2 (h^+) + 2H_2O \rightarrow TiO_2 + 2H^+ + 2H_2O_2$
$TiO_2 (h^+) + OH^- \rightarrow TiO_2 + \cdot OH^-$
Réactions de surface impliquant les électrons :
$TiO_2(e^-) + O_2 \rightarrow TiO_2 + \cdot O_2^-$
$TiO_2(e^-) + \cdot O_2^- \rightarrow TiO_2 + 2H_2O_2$
$TiO_2(e^-) + 2H_2O_2 \rightarrow \cdot OH + OH^- + O_2$
$\cdot O_2^- + 2H_2O_2 \rightarrow \cdot OH + OH^- + O_2$
$\cdot O_2^- + H^+ \rightarrow \cdot HO_2$
$TiO_2(e^-) + \cdot HO_2 \rightarrow TiO_2 + \cdot HO2$
$\cdot HO_2 + H^+ \rightarrow 2H_2O_2$
$2\cdot HO_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O_2$

L'activité antibactérienne des nanoparticules d'oxyde métallique (MO-NPs) dépend du type et de la quantité des espèces réactives de l'oxygène (ERO) générées. Des ERO tels que le radical hydroxyle ($^{\bullet}OH$), l'anion superoxyde ($^{\cdot}O_2^-$) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) sont hautement toxiques pour les cellules bactériennes (74). Les radicaux hydroxyles ont un potentiel d'oxydation très fort de 2,8 V et peuvent endommager différents types de biomolécules, y compris les lipides, les protéines, les acides nucléiques et les glucides. Le radical hydroxyle et le peroxyde d'hydrogène peuvent pénétrer les parois cellulaires bactériennes, tandis que l'anion superoxyde ne peut pas pénétrer en raison de sa charge négative (31). Les MO-NPs montrent une capacité plus importante à créer différents types de ERO par rapport à leurs matériaux en vrac. Les caractéristiques structurales, électroniques et de surface des nanoparticules jouent un rôle important dans l'absorption de la lumière (74). Les nanoparticules génèrent des quantités plus importantes de ERO par rapport à leurs homologues en vrac, en raison de leurs surfaces plus grandes offrant davantage de sites de réaction pour l'absorption des ultraviolets (UV). En plus de la taille des particules, plusieurs autres facteurs influent sur la quantité de ERO créés, tels que la concentration des nanoparticules, l'intensité du rayonnement UV, le pH de l'environnement, la température, ainsi

que divers ions organiques et inorganiques et des molécules qui peuvent être adsorbés à la surface des nanoparticules.

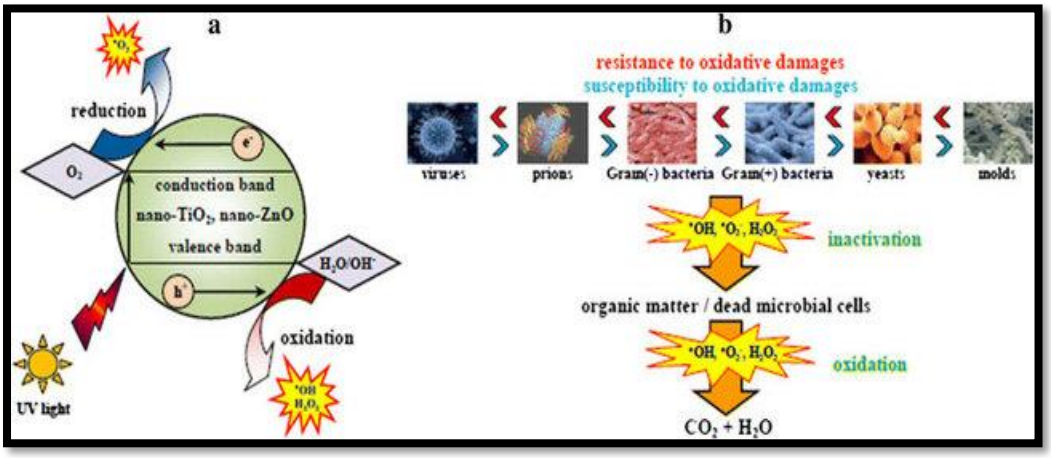


Figure 12 : Mécanisme de génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) à la surface de nanoparticules d'oxydes de titane (75)

g. Mécanismes d'activité antimicrobienne des nanoparticules d'oxyde métallique :

Les nanoparticules d'oxyde métallique peuvent présenter un effet bactériostatique ou bactéricide. L'activité bactériostatique signifie que les bactéries traitées cessent de croître ou de se multiplier. Lorsque les cellules bactériennes traitées sont retirées d'une solution contenant des NP, elles recommencent à se développer. En cas d'effet bactéricide, la mort d'une colonie bactérienne résulte de l'action des MO-NPs. Les oxydes métalliques sont des inhibiteurs très efficaces contre un large éventail de bactéries lorsqu'ils sont administrés dans des propriétés physico-chimiques bien définies de NPs et des conditions environnementales (71).

Le mécanisme exact de la toxicité bactérienne des nanoparticules d'oxyde métallique n'est pas encore entièrement défini, bien qu'il y ait plusieurs suggestions : (1) libération d'ions métalliques antibactériens à partir de particules d'oxyde (2) ; (3) destruction mécanique directe de la paroi cellulaire des bactéries et/ou de sa membrane, et (4) stress oxydatif par la génération de ERO à la surface des nanoparticules, génération de ERO à partir de MO-NPs (74). Chacun des mécanismes proposés peut être indépendant, bien que dans la plupart des cas, il soit simultané et dépende du type d'oxyde métallique.

Les activités antibactériennes des MO-NPs dépendent du type d'organismes bactériens et sont principalement liées à la structure de l'enveloppe cellulaire bactérienne. De nombreuses études ont montré que les MO-NPs ont une activité plus importante envers les bactéries à Gram positif qu'envers celles à Gram négatif en raison de la différence de structure de leur membrane. Les bactéries à Gram négatif ont une paroi composée de lipoprotéines et

de phospholipides, ce qui rend la paroi pénétrable uniquement pour les macromolécules (72). Contrairement à cela, la paroi cellulaire des bactéries à Gram positif est composée d'une fine couche de peptidoglycane et d'acide téichoïque, ce qui permet la pénétration de molécules inconnues à travers les pores, provoquant des dommages à la membrane et conduisant à la mort cellulaire efficace. En plus de tout cela, ces bactéries ont une charge négative élevée à la surface de la membrane, ce qui attire également les NPs (29).

La libération d'ions métalliques antibactériens à partir de MO-NPs dans un milieu liquide contenant des bactéries est un facteur important dans l'augmentation des effets bactéricides. Certains des MO-NPs les plus notés et étudiés, tels que Ag_2O, CuO et ZnO, peuvent tuer les bactéries probablement par la libération d'ions métalliques. La quantité d'ions métalliques libérés dépend des propriétés physico-chimiques des MO-NPs et des propriétés du milieu bactérien. Le mécanisme antibactérien de l'action des ions métalliques sur les cellules bactériennes est très complexe (68). Une explication possible de l'action de l'ion métallique sur l'enveloppe cellulaire des bactéries est la réaction avec les groupes thiol (—SH), amino (—NH) et carboxylique (—COOH) des protéines présentes dans la paroi cellulaire des bactéries, ce qui conduit à leur dénaturation. Toutes les interactions des protéines membranaires et de l'ion métallique entraînent un changement drastique de la perméabilité de la membrane par dégradation du lipopolysaccharide et dénaturation des protéines, provoquant ainsi l'extinction du gradient de protons (66). La destruction des lipides dans les membranes cellulaires est la cause d'une fuite intracellulaire, et l'on pense que cela conduit à la mort d'une cellule bactérienne. Les ions intracellulaires des métaux peuvent se lier aux protéines de la chaîne respiratoire, entraînant une séparation du processus de respiration, ou au transport des électrons à travers les protéines membranaires, du trajet de la phosphorylation oxydative. Les ions métalliques peuvent inhiber diverses protéines présentes dans le cytoplasme et les ribosomes, et interagir avec les acides nucléiques en empêchant les processus de réplication et de traduction, provoquant la mort cellulaire (33).

Tout comme les ions métalliques, les MO-NPs peuvent perturber l'intégrité de l'enveloppe bactérienne et le potentiel membranaire cellulaire par des interactions électrostatiques. Les MO-NPs avec une surface chargée positivement interagissent par force électrostatique avec la surface négative de la cellule bactérienne (74). La plupart des bactéries à Gram positif et à Gram négatif, dans des conditions physiologiques, ont une charge négative à la surface cellulaire en raison de la présence de groupes carboxyle, phosphate et amino. La charge opposée des bactéries et des nanoparticules révèle une raison de l'activité antibactérienne des MO-NPs. La même charge (négative) sur la cellule bactérienne et la

surface des nanoparticules entraîne une répulsion et interfère ainsi avec le contact mutuel (60). Les ions métalliques à la surface des MO-NPs sont coordonnés insaturés et responsables de l'activité antibactérienne. Ils sont très réactifs et peuvent être facilement libérés au contact de l'enveloppe cellulaire, contribuant ainsi à un effet bactéricide plus fort. En raison de la rupture de la barrière cellulaire, une quantité abondante de cytosol est libérée de la cellule, entraînant la mort des bactéries (57).

L'adhérence des structures de MO-NPs sur les bactéries peut induire des dommages mécaniques et une rupture osmotique de leurs cellules. Le degré des dommages cellulaires dépend des propriétés physiques et des quantités de MO-NPs adsorbées ainsi que du type de bactéries (76). Le contact avec des MO hautement cristallins peut causer davantage de dommages mécaniques aux cellules bactériennes. Les cellules Gram négatif sont généralement plus sensibles à la lyse mécanique et à la rupture osmotique que les cellules Gram positives en raison de l'épaisseur de leur paroi cellulaire peptidoglycanes, qui est 4 à 5 fois plus mince que celle des bactéries Gram positives (77).

Les effets bactéricides de certains MO peuvent également survenir en raison de la formation de ERO à la surface des nanoparticules. Les ERO peuvent attaquer des composants cellulaires vitaux tels que les acides gras polyinsaturés, les protéines, les acides nucléiques et, dans une moindre mesure, les glucides. L'effet antibactérien dépend de la quantité d'espèces créées (78). Ces réactions entraînent un stress oxydatif grave et peuvent altérer les propriétés intrinsèques de la membrane, telles que la fluidité et la lyse des cellules. Les ERO peuvent attaquer directement les acides gras polyinsaturés dans les membranes et initier des dommages oxydatifs aux lipides (peroxydation lipidique). Les phospholipides jouent un rôle crucial dans la structure et la fonction de toutes les membranes biologiques. Les phospholipides non saturés de l'enveloppe cellulaire bactérienne sont sensibles à la peroxydation car ils contiennent de multiples doubles liaisons et le groupe méthylène qui s'y trouve est propice à l'abstraction d'atome d'hydrogène. La peroxydation lipidique comprend trois phases : initiation, propagation et terminaison (76). La phase d'initiation de la peroxydation lipidique commence par l'abstraction d'un atome d'hydrogène d'un carbone méthylène dans le substrat lipidique (LH) par des ERO tels que le radical hydroxyle, formant le radical lipidique centré sur le carbone (L·). Dans la phase de propagation, le radical lipidique (L·) réagit rapidement avec l'oxygène pour former un radical peroxyle lipidique (LOO·). Le radical peroxyle peut abstraire un atome d'hydrogène d'une autre molécule lipidique, générant un nouveau L· (qui continue la réaction en chaîne) ou abstraire un atome d'hydrogène d'autres biomolécules, comme l'ADN et les protéines, pour former le produit

d'oxydation primaire, un hydroperoxyde lipidique (LOOH). L'hydroperoxyde lipidique (ROOH) est instable en présence d'ions métalliques tels que le Fe^{2+}, conduisant à la formation de radicaux alcoxy réactifs. Dans la réaction de terminaison, des antioxydants comme les enzymes (superoxyde dismutase, catalase et peroxydases) cèdent un atome d'hydrogène à l'espèce radicalaire lipidique peroxy, aboutissant à la formation de produits non radicaux. La conséquence principale de l'oxydation lipidique est une augmentation de la fluidité membranaire et la perturbation de l'intégrité cellulaire (77). Les aldéhydes sont un produit secondaire de l'oxydation lipidique. Certains d'entre eux, tels que le 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) et le malondialdéhyde (MDA), sont très réactifs et peuvent diffuser depuis le site de leur origine vers l'intérieur de la cellule bactérienne. Ils peuvent se lier de manière covalente aux résidus de lysine des protéines, enzymes, acides nucléiques et phospholipides, entraînant une perte de leur fonction. La quantité de MDA créée est considérée comme un indicateur fiable de la peroxydation lipidique et des dommages oxydatifs à la cellule (78).

Les protéines jouent un rôle crucial dans toutes les fonctions cellulaires, notamment dans les processus cellulaires polyvalents, le rôle structural des membranes cellulaires bactériennes, la fonction catalytique, ainsi que dans plusieurs fonctions métaboliques, et ainsi de suite. Les dommages oxydatifs causés par les ERO aux protéines cellulaires se manifestent par l'oxydation des chaînes latérales de presque tous les types d'acides aminés, la fragmentation des chaînes, la formation d'agrégats protéiques réticulés et le désordre de la structure secondaire et tertiaire (77). Ces modifications entraînent des changements fonctionnels qui perturbent le métabolisme cellulaire, altèrent la perméabilité des membranes cellulaires et peuvent conduire à la mort cellulaire. L'oxydation de certaines chaînes latérales d'acides aminés conduit à la formation de groupes aldéhyde et cétone, appelés dérivés carbonyles (Tableau).

Tableau IV : Résidus d'acides aminés de protéines et produits oxydés formés par des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (74)

Acide Aminé	Produits d'Oxydation
Arginine	Glutamiques semialdehyde
Cystéine	Disulfures et acide cystiques
Histidine	2-Oxohistidine, asparagine, et acide aspartique
Lysine	2-Aminoadipic semialdehyde
Proline	2-Pyrrolidone, 4- et 5-hydroxyproline, acide pyroglutamique, et acide glutamique semialdehyde
Thréonine	2-Amino-3-ketobutyric acide
Leucine	3-,4-,5-hydroxyleucine
Glutamyl	Acide oxalique et acide pyruvique
Méthionine	Méthionine sulfoxide et méthionine sulfone
Phénylalanine	2,3-Dihydroxyphenylalanine, 2-, 3-, et 4-hydroxyphenylalanine
Tryptophane	2-, 4-, 5-, 6-, et 7-hydroxytryptophane, nitrotryptophane, kynurénine, 3-hydroxykynurénine, et formylkynurénine
Tyrosine	3,4-Dihydroxyphenylalanine, liaisons croisées Tyr-Tyr, Tyr-O-Tyr, et nitrotyine croisée

Les groupes carbonyles peuvent également être introduits dans la protéine par des alcènes α,β-insaturés tels que le MDA et le 4-hydroxynonénal produits lors de la peroxydation lipidique. Les niveaux de carbonyle à l'intérieur de la molécule protéique servent de marqueur pour les dommages oxydatifs aux protéines. Les dérivés carbonyles sont nocifs car ils modifient la conformation de la protéine, ce qui a inévitablement des répercussions sur leur fonction. Les conséquences des modifications des chaînes latérales d'acides aminés comprennent la formation de nouvelles espèces liées et de liaisons croisées entre les protéines, qui peuvent donner des produits inertes. Les groupes fonctionnels des protéines peuvent réagir avec les produits d'oxydation des acides gras polyinsaturés et avec les dérivés de glucides pour produire des dérivés inactifs (76).

Les ERO peuvent causer des dommages oxydatifs aux acides nucléiques des bactéries, agissant sur leurs bases et motifs sucrés. Les dommages oxydatifs peuvent entraîner plusieurs effets, notamment (1) des coupures simples et doubles brins dans le squelette, (2) l'adduction des groupes de bases et de sucres, (3) la liaison croisée entre l'ADN et les protéines, et (4) la formation de lésions de bases (79). L'attaque des ERO sur les sucres conduit finalement à la

fragmentation des sucres, à la perte de bases, et à une rupture de brin avec un résidu de sucre fragmenté terminal (80). Les ERO peuvent réagir avec les bases nucléiques par l'abstraction d'un atome d'hydrogène à partir de groupes méthyle, entraînant la formation de radicaux allyles ou en créant des radicaux adduits nucléiques-OH. Plus de 20 bases azotées oxydées et fragmentées en anneaux sont formées par les ERO. Les dommages à l'acide nucléique bactérien peuvent perturber le fonctionnement normal de la cellule et conduire à sa mort (79).

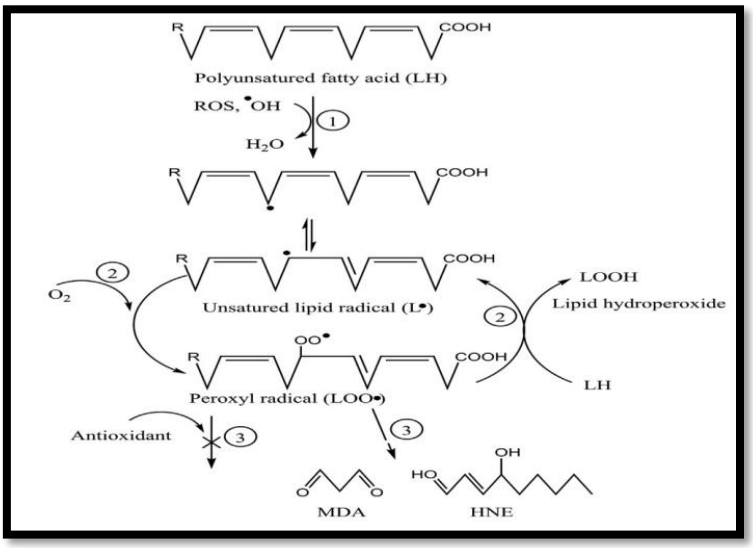


Figure 13 : Le processus de peroxydation des lipides se déroule en trois phases

L'initiation (1), la propagation (2) et la phase de terminaison (3). Dans la réaction de terminaison, divers aldéhydes peuvent apparaître [malondialdéhyde (MDA) ou 4-hydroxy-2-nonenal (HNE)], ou bien des antioxydants peuvent neutraliser les espèces radicalaires peroxylipidiques pour produire des produits neutres (74).

II.2.2 LES NANOCOMPOSITES HYBRIDES A BASE DE POLYMERES :

II.2.2.1 LES NANOCOMPOSITES HYBRIDES POLYMERE-OXYDE METALLIQUE :

Les nanocomposites hybrides polymère-oxyde métallique sont des matériaux avancés résultant de la combinaison de polymères et d'oxydes métalliques à l'échelle nanométrique. Ces matériaux hybrides présentent des propriétés synergiques qui tirent parti des caractéristiques distinctes des deux composants.

a. Préparation :

La fabrication de nanocomposites hybrides polymère-oxyde métallique peut se faire par différentes méthodes, telles que la polymérisation *in situ*, la stratification, ou l'incorporation de nanoparticules dans la matrice polymère lors de sa fabrication (81).

b. Propriétés Mécaniques :

Les nanocomposites hybrides peuvent améliorer les propriétés mécaniques des polymères en renforçant leur résistance, leur rigidité et leur ténacité. Les nanoparticules d'oxyde métallique agissent comme des renforts, réduisant la déformation et l'usure du matériau polymère (82).

c. Conductivité Électrique :

L'incorporation d'oxydes métalliques, tels que l'oxyde de graphène ou l'oxyde de zinc, dans les polymères peut améliorer leur conductivité électrique. Ces nanocomposites trouvent des applications dans les dispositifs électroniques flexibles, les capteurs et les dispositifs optoélectroniques (83).

d. Propriétés Thermiques :

Les nanocomposites hybrides peuvent également améliorer la stabilité thermique des polymères. Les nanoparticules d'oxyde métallique agissent comme des agents de barrière thermique, réduisant la conductivité thermique du matériau (84).

e. Propriétés Optiques :

Certains nanocomposites polymère-oxyde métallique présentent des propriétés optiques uniques, pouvant être utilisées dans des applications telles que les filtres optiques, les revêtements antireflets ou les dispositifs d'imagerie (85).

f. Applications Antimicrobiennes :

Certains oxydes métalliques, tels que l'oxyde de zinc ou l'oxyde d'argent, intégrés dans des nanocomposites polymère-oxyde métallique, peuvent conférer des propriétés antimicrobiennes aux matériaux. Cela les rend adaptés à des applications médicales, notamment pour la fabrication de surfaces antibactériennes (86).

g. Bioapplications :

Certains nanocomposites peuvent être utilisés dans des applications biomédicales, tels que des supports pour la délivrance contrôlée de médicaments, des agents d'imagerie, ou des biomatériaux pour la régénération tissulaire (87).

II.2.2.2 ROLE DES POLYMERES DANS LA MODULATION DES PROPRIETES DES NANOPARTICULES :

Les polymères jouent un rôle essentiel dans la modulation des propriétés des nanoparticules, notamment en les stabilisant, en améliorant leur dispersion, en influençant leur taille et leur morphologie, et en permettant des fonctionnalités spécifiques.

a. Stabilisation et Dispersion :

Les polymères peuvent agir comme agents stabilisants, empêchant l'agrégation des nanoparticules. Environnés par des chaînes polymères, les nanoparticules restent bien dispersées dans la matrice polymère, améliorant ainsi leur stabilité colloïdale et empêchant leur agglomération (88).

b. Contrôle de la Taille et de la Morphologie :

Les polymères peuvent influencer la taille et la morphologie des nanoparticules lors de leur synthèse. Les polymères stabilisants ou modificateurs de phase peuvent contrôler la croissance des nanoparticules, favorisant des tailles spécifiques et des formes particulières (89).

c. Contrôle de la Libération de Médicaments :

Dans le cas des nanoparticules à des fins médicales, les polymères peuvent être utilisés pour contrôler la libération de médicaments. Des polymères biodégradables peuvent être associés aux nanoparticules pour permettre une libération contrôlée et prolongée des agents thérapeutiques (90).

d. Fonctionnalisation de Surface :

Les polymères peuvent être utilisés pour fonctionnaliser la surface des nanoparticules en introduisant des groupes chimiques spécifiques. Cela permet d'ajouter des propriétés spécifiques, comme la liaison à des cibles biologiques, l'amélioration de la biodisponibilité, ou la facilitation de réactions chimiques ultérieures (91).

e. Modulation des Propriétés Optiques :

Les polymères peuvent être utilisés pour modifier les propriétés optiques des nanoparticules, telles que l'absorption et l'émission de lumière. Par exemple, des polymères conjugués peuvent être combinés avec des nanoparticules métalliques pour améliorer les propriétés plasmoniques (92).

f. Amélioration des Propriétés Mécaniques :

L'intégration de nanoparticules dans des matrices polymères peut améliorer les propriétés mécaniques du matériau composite résultant. Cela peut conduire à une résistance accrue, une rigidité améliorée, ou d'autres caractéristiques mécaniques améliorées (93).

g. Applications dans la Catalyse :

Les nanoparticules métalliques supportées par des polymères peuvent être utilisées comme catalyseurs. Les polymères peuvent jouer un rôle dans la dispersion des nanoparticules, l'amélioration de leur stabilité et la régulation des réactions catalytiques (94).

h. Applications dans l'Électronique :

Les polymères conducteurs, tels que le polypyrole ou le polythiophène, peuvent être utilisés pour moduler les propriétés électriques des nanoparticules. Cette combinaison est souvent utilisée dans la fabrication de dispositifs électroniques organiques (95).

II.2.3 SYNTHESE ET CARACTERISATION DES NANOPARTICULES HYBRIDES

II.2.3.1 SYNTHESE :

La synthèse des nanoparticules hybrides, composées à la fois de matériaux polymères et d'oxydes métalliques, est un domaine de recherche en constante évolution. Plusieurs méthodes sont utilisées pour obtenir ces nanocomposites, permettant de contrôler leur taille, leur morphologie et leurs propriétés.

a. Méthode de Précipitation : (96) :

i. Principe :

Elle implique la précipitation de l'oxyde métallique à partir d'une solution contenant des précurseurs métalliques en présence de polymères.

ii. Étapes typiques :

Dissolution des précurseurs métalliques dans un solvant, ajout de polymères dans la solution, formation de précipités, puis isolation des nanoparticules hybrides par centrifugation ou filtration.

b. Méthode de Coprécipitation (97) :

i. Principe :

Elle implique la précipitation simultanée des oxydes métalliques et de polymères à partir d'une solution contenant les précurseurs appropriés.

ii. Étapes typiques :

Mélange des précurseurs métalliques et des polymères dans un solvant, ajout d'un agent précipitant, formation simultanée des nanoparticules hybrides, suivi de l'isolation des nanoparticules par filtration ou centrifugation.

c. Méthode d'Émulsion (98) :

i. Principe :

Elle repose sur la formation d'une émulsion dans laquelle les précurseurs métalliques et les polymères sont distribués.

ii. Étapes typiques :

Formation d'une émulsion contenant les précurseurs métalliques et les polymères, ajout d'un agent de réticulation ou de polymérisation, formation des nanoparticules hybrides, suivi de la purification et du séchage.

d. 4. Méthode de Polymérisation en Phase Inverse (99) :

i. Principe :

Elle implique la polymérisation des monomères dans une phase aqueuse contenant des précurseurs métalliques.

ii. Étapes typiques :

Formation d'une émulsion inverse, polymérisation des monomères pour former les polymères en présence des précurseurs métalliques, suivi de l'isolation des nanoparticules hybrides.

e. Méthode de Déposition Chimique en Phase Vapeur (CVD) (100) :

i. Principe :

Elle repose sur la croissance des nanoparticules à partir de précurseurs gazeux.

ii. Étapes typiques :

Introduction de précurseurs métalliques et polymères volatils dans une chambre de réaction, chauffage pour favoriser la réaction chimique et la croissance des nanoparticules hybrides, suivi de la récupération des nanoparticules.

f. 6. Méthode de Polymérisation In Situ (96):

i. Principe :

Elle consiste à synthétiser les polymères directement sur les nanoparticules métalliques.

ii. Étapes typiques :

Initiation de la polymérisation en présence des nanoparticules métalliques, croissance des polymères autour des nanoparticules pour former les nanoparticules hybrides.

II.2.3.2 CARACTERISATION :

La caractérisation des nanoparticules hybrides polymère-oxyde métallique est une étape cruciale pour évaluer leurs propriétés, leur structure et leur performance.

a. Caractérisation Morphologique :

i. Microscopie Électronique à Transmission (TEM) :

La microscopie électronique à transmission est une technique de pointe pour l'analyse des nanocomposites, offrant une résolution nanométrique permettant d'étudier la morphologie, la taille des particules, la structure cristalline et la composition. Grâce à la MET, il est possible d'observer la distribution et la dispersion des nanoparticules dans la matrice, ainsi que d'identifier les phases cristallines et les défauts de structure. Les spectromètres d'énergie dispersive des rayons X (EDS) intégrés permettent également une analyse précise de la composition chimique. Ainsi, la MET joue un rôle crucial dans la compréhension et l'optimisation des propriétés des nanocomposites pour diverses applications (2).

ii. 1.2. Microscopie Électronique à Balayage (MEB) :

La microscopie électronique à balayage est une autre technique de caractérisation importante pour les nanocomposites. Elle offre une résolution élevée et une profondeur de champ étendue, permettant l'observation de la surface des échantillons à l'échelle nanométrique. Dans l'étude des nanocomposites, le MEB est utilisé pour examiner la morphologie des surfaces, la distribution des nanoparticules et les interactions entre les phases constitutives. Il permet également d'effectuer des analyses chimiques qualitatives à l'aide de spectromètres d'énergie dispersive des rayons X (EDS), fournissant ainsi des informations complémentaires sur la composition des nanocomposites (101).

b. 2. Caractérisation Chimique :

i. Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (FTIR) :

C’est une technique analytique largement utilisée dans l'étude des nanocomposites. Elle permet d'identifier les groupes fonctionnels présents dans les matériaux, fournissant ainsi des informations sur leur structure et leur composition chimique. Dans le contexte des nanocomposites, la FTIR est utilisée pour étudier les interactions entre les nanoparticules et la matrice, ainsi que pour surveiller les modifications chimiques survenant pendant la synthèse ou le traitement des nanocomposites. Cette technique fournit également des informations sur la distribution des charges ou des agents de renforcement dans la matrice, ce qui est crucial pour comprendre et optimiser les propriétés des nanocomposites pour diverses applications (102).

ii. Spectroscopie Raman :

La spectroscopie Raman est une technique de caractérisation puissante pour étudier les nanocomposites. Elle permet d'analyser la structure moléculaire et la composition des matériaux en mesurant les vibrations moléculaires induites par l'interaction avec un laser. Dans le domaine des nanocomposites, la spectroscopie Raman est utilisée pour étudier les interactions entre les nanoparticules et la matrice, ainsi que pour détecter les changements de structure ou de composition résultant de processus de fabrication ou de modifications chimiques. Cette technique fournit des informations précieuses sur la distribution spatiale des phases constitutives et sur les effets de confinement à l'échelle nanométrique. En fournissant des informations détaillées sur la structure et la composition des nanocomposites (103).

c. Analyse de la Composition :

i. Spectroscopie d'Émission de Rayons X à Dispersion d'Énergie (EDX) :

C’est une technique analytique essentielle dans l'étude des nanocomposites. Elle permet d'analyser la composition chimique des matériaux en mesurant les énergies des rayons X émis lors de l'interaction avec un faisceau d'électrons. Dans le contexte des nanocomposites, l'EDX est utilisée pour caractériser la distribution des éléments chimiques à l'échelle nanométrique, ce qui est crucial pour comprendre la répartition des nanoparticules dans la matrice et les interactions entre les phases constitutives (104).

ii. X-ray Photoelectron Spectroscopie (XPS) :

Elle permet d'analyser la composition chimique de la surface des matériaux en mesurant les énergies des photoélectrons émis suite à l'interaction avec un rayonnement X. Dans le domaine des nanocomposites, la XPS est utilisée pour étudier les interfaces entre les nanoparticules et la matrice, ainsi que pour détecter les éventuels changements chimiques résultant de processus de fabrication ou de modifications de surface (105).

d. Caractérisation de la Taille des Particules :

i. Diffraction des Rayons X (DRX) :

C’est une méthode de caractérisation clé pour étudier la structure cristalline des nanocomposites. En utilisant un faisceau de rayons X pour interagir avec l'échantillon, la DRX permet d'analyser la disposition spatiale des atomes dans les nanoparticules et la matrice. Dans le domaine des nanocomposites, la DRX est précieuse pour déterminer la cristallinité des nanoparticules, ainsi que pour évaluer les éventuelles phases cristallines présentes dans la matrice (105).

ii. Dynamique des Particules en Solution (DLS) :

Les techniques telles que la diffusion dynamique de la lumière (DLS) et la spectroscopie de corrélation de photons (PCS) permettent de mesurer la taille, la forme et la stabilité des nanoparticules en suspension. Dans le contexte des nanocomposites, ces méthodes sont utilisées pour évaluer la distribution de taille des nanoparticules et surveiller les processus d'agrégation ou de dissociation dans les suspensions de précurseurs (106).

e. Propriétés Optiques :

i. Spectroscopie d'Absorption UV-Vis :

C'une technique largement utilisée dans l'étude des nanocomposites pour caractériser leurs propriétés optiques. Cette méthode permet de mesurer l'absorption de la lumière dans la plage des ultraviolets et du visible, offrant des informations sur la structure électronique et la bande interdite des matériaux. Dans le contexte des nanocomposites, la spectroscopies UV-Vis est utilisée pour évaluer la présence et la concentration des nanoparticules dispersées dans la matrice, ainsi que pour suivre les changements structuraux et électroniques résultant de leur incorporation (107).

f. Propriétés Thermiques :

i. Analyse Thermogravimétrique (ATG) :

C'est une technique importante pour étudier les propriétés thermiques des nanocomposites. Elle permet de mesurer les variations de masse d'un échantillon en fonction de la température, offrant ainsi des informations sur sa stabilité thermique, sa composition et ses processus de dégradation. Dans le domaine des nanocomposites, l'ATG est utilisée pour évaluer la décomposition thermique des matériaux constitutifs, la stabilité des interfaces entre les nanoparticules et la matrice, ainsi que pour déterminer les températures de transition thermique et les propriétés d'ignifugation (108).

g. Caractérisation Magnétique :

i. Mesure de Susceptibilité Magnétique :

C'est une technique utilisée pour évaluer les propriétés magnétiques des nanocomposites. Cette méthode permet de quantifier la réponse magnétique des matériaux en fonction de l'application d'un champ magnétique externe. Dans le contexte des nanocomposites, elle est utile pour étudier la dispersion et l'interaction des nanoparticules magnétiques dans la matrice, ainsi que pour caractériser les propriétés magnétiques résultantes. Cette technique fournit des informations précieuses sur la structure et la

distribution des nanoparticules magnétiques, ainsi que sur leur potentiel d'application dans des domaines tels que la magnéto-optique, la résonance magnétique et les dispositifs de stockage d'informations (109).

II.3 PROPRIETES ANTIBACTERIENNES DES NANOCOMPOSITES HYBRIDES :

Les nanoparticules hybrides présentent un fort potentiel dans le domaine des propriétés antibactériennes. Grâce à leur structure combinant différentes fonctionnalités, telles que des matériaux antimicrobiens et des agents de surface, ces nanoparticules peuvent agir de manière synergique pour inhiber la croissance des bactéries. Leur petite taille et leur grande surface spécifique leur permettent de pénétrer efficacement les membranes cellulaires des micro-organismes, entraînant une perturbation de leurs fonctions vitales. De plus, les nanoparticules hybrides peuvent être fonctionnalisées pour cibler spécifiquement certains types de bactéries ou pour améliorer leur stabilité et leur biodisponibilité dans divers environnements. Ainsi, les recherches sur les propriétés antibactériennes des nanoparticules hybrides offrent des perspectives prometteuses pour le développement de nouvelles stratégies de lutte contre les infections bactériennes et la résistance aux antibiotiques.

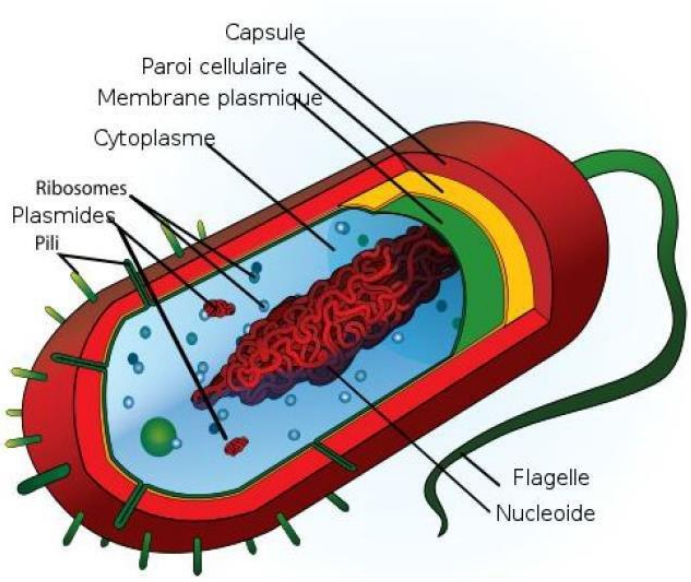


Figure 14 : Structure cellulaire d'une bactérie (62)

II.3.1 LES MECANISMES DE RESISTANCE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES

La résistance des bactéries aux antibiotiques repose sur plusieurs mécanismes adaptatifs leur permettant d'échapper à l'action des traitements. Parmi les plus courants figurent la production d'enzymes inactivant les antibiotiques (comme les bêta-lactamases), la modification de la cible de l'antibiotique empêchant sa fixation, la diminution de la perméabilité membranaire qui limite l'entrée du médicament, et l'activation de pompes d'efflux expulsant l'antibiotique hors de la cellule bactérienne (110). Ces stratégies peuvent être acquises par mutation génétique ou par transfert horizontal de gènes entre bactéries, favorisant la propagation rapide de la résistance. La compréhension de ces mécanismes est

essentielle pour le développement de nouvelles thérapies et pour limiter l'émergence de souches multirésistantes (111).

Les souches de références :

- ***Staphylococcus aureus (S. aureus) :*** (112)

Staphylococcus aureus est un cocci à Gram positif. C'est une bactérie pyogène et toxinogène, responsable de nombreuses infections communautaires qui représente donc un problème de santé publique important. (**Fig. 15**)

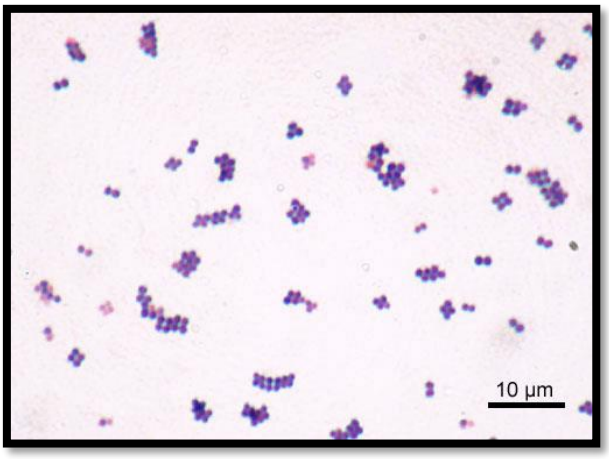


Figure 15: Staphylococcus aureus

- ***Enterococcus feacalis (E.feacalis) : (113)***

E. feacalis est un cocci à Gram positif, Saprophytes de l'environnement, ils se retrouvent également chez l'homme et l'animal comme commensaux de l'appareil gastro-intestinal et des voies urogénitales. (**Fig. 16**)



Figure 16: Enterococcus feacalis

- ***Escherichia coli (E. coli) :*** (114)

E. coli est une bactérie intestinale de type colibacille Gram négatif, C'est un hôte commun de la microflore intestinale de l'homme et des animaux, C'est une bactérie de « référence » pour la recherche, habituellement peu pathogène et d'une manipulation simple. (**Fig. 17**)



Figure 17: Escherichia coli

- ***Pseudomonas aerigunosa (P.aeruginosa) :*** (115)

P.aeruginosa fait partie des bacilles à Gram négatif, elle a des manifestations pathologiques variées : pas de tropisme particulier, responsable de nombreuses infections hospitalières parfois mortelles (**Fig. 18**).

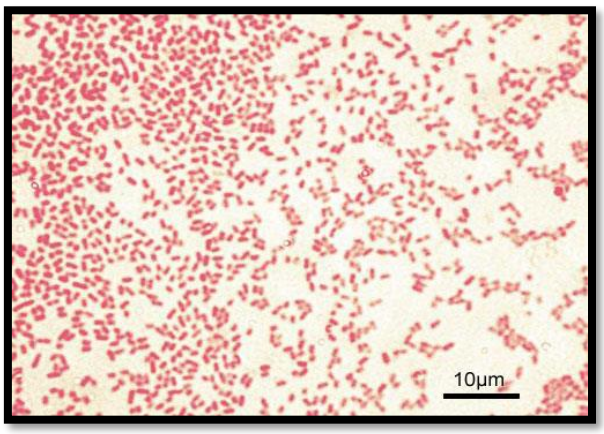


Figure 18 : Pseudomonas aerigunosa

II.3.2 MECANISMES D'ACTION :

Les mécanismes d'action antibactériens des nanoparticules hybrides composées d'oxyde métallique et de polymère sont diversifiés et complexes. Tout d'abord, ces nanoparticules peuvent agir par des mécanismes physico-chimiques, tels que la rupture de la membrane cellulaire des bactéries due à leur petite taille et à leur grande surface spécifique (110). De plus, les ions métalliques libérés par les nanoparticules peuvent interagir avec les composants cellulaires des bactéries, perturbant leurs fonctions vitales et induisant des

dommages oxydatifs au niveau de l'ADN, des protéines et des lipides (111). Les propriétés antimicrobiennes du polymère qui les entoure peuvent également contribuer à renforcer leur efficacité en empêchant l'agrégation des nanoparticules et en favorisant leur interaction avec les bactéries (116). En outre, la combinaison de différentes fonctionnalités dans les nanoparticules hybrides peut permettre de cibler spécifiquement certains types de bactéries ou de surmonter les mécanismes de résistance bactérienne. Ces mécanismes synergiques font des nanoparticules hybrides un outil prometteur dans la lutte contre les infections bactériennes et la résistance aux antibiotiques (117).

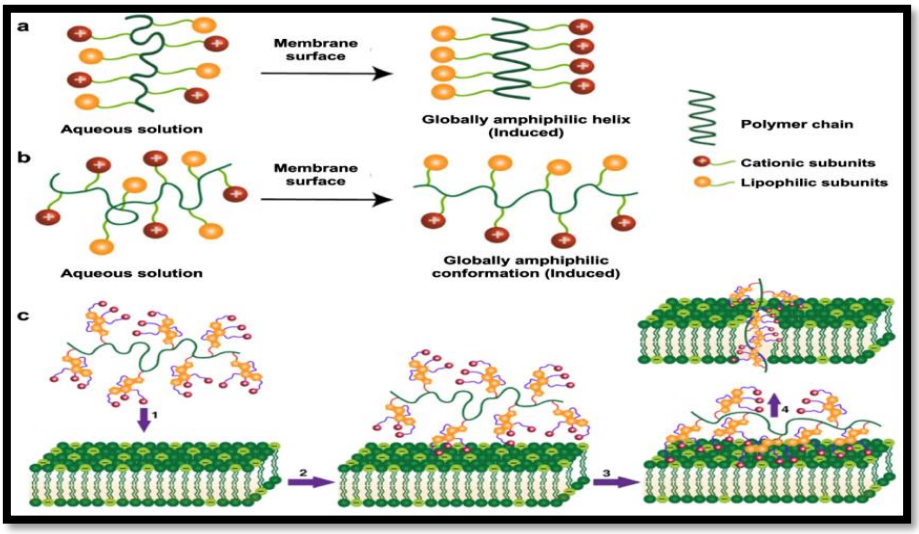


Figure 19 : Mécanismes d'action antibactériens des nanocomposites hybrides (111)

Le mécanisme d'action détaillé des nanoparticules hybrides sur la membrane cellulaire bactérienne implique plusieurs étapes :

II.3.2.1 ADHESION A LA MEMBRANE :

Les nanoparticules hybrides interagissent d'abord avec la surface de la membrane cellulaire bactérienne, favorisée par des interactions électrostatiques ou des liaisons hydrophobes entre les nanoparticules et les composants de la membrane (118).

II.3.2.2 PERTURBATION DE LA MEMBRANE :

Une fois attachées à la membrane, les nanoparticules exercent une pression physique, induisant des déformations et des ruptures de la structure lipidique de la membrane. Cela peut entraîner une perte d'intégrité de la membrane et une fuite de son contenu cellulaire (111).

II.3.2.3 GENERATION DE STRESS OXYDATIF :

Les ions métalliques libérés par les nanoparticules, tels que le zinc, le cuivre ou le fer, peuvent interagir avec les phospholipides constituant la membrane cellulaire. Cette interaction

conduit à la production de radicaux libres et à un stress oxydatif, endommageant davantage la membrane et les constituants cellulaires (119).

II.3.2.4 ENTREE DANS LA CELLULE :

Les nanoparticules peuvent également pénétrer à l'intérieur de la cellule bactérienne, soit par endocytose soit par diffusion passive à travers la membrane perturbée. Une fois à l'intérieur, elles peuvent agir sur d'autres cibles cellulaires telles que l'ADN, les protéines ou les enzymes, inhibant ainsi la croissance et la survie des bactéries (78).

II.3.2.5 EFFETS DU POLYMERE :

Le polymère entourant les nanoparticules peut renforcer leur adhésion à la membrane, ainsi que leurs effets antibactériens en favorisant leur interaction avec les bactéries. De plus, certaines propriétés antimicrobiennes intrinsèques du polymère peuvent contribuer à l'activité globale des nanoparticules hybrides (119).

II.3.3 ÉTUDES IN VITRO :

II.3.3.1 REVUE DES ETUDES EXPERIMENTALES ANTERIEURES SUR L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DES NANOPARTICULES HYBRIDES

a. Activité antibactérienne des nanoparticules d'oxyde d'argent :

L'argent et ses composés inorganiques tels que l'$AgNO_3$, l'Ag_2O et les halogénures d'argent sont les plus couramment utilisés comme agents antimicrobiens et additifs dans les produits de consommation, de santé et d'industrie. L'activité antibactérienne de l'Ag_2O provient des ions Ag libérés, de l'interaction directe des nanoparticules avec l'enveloppe cellulaire et de la génération de ERO (120). Les ions d'argent ont un effet oligodynamique avec un développement minimal de la résistance microbienne. Les faibles concentrations d'ions d'argent ne sont pas toxiques, mais des concentrations élevées peuvent entraîner une cytotoxicité (121). Les actions antibactériennes des ions argent sont très complexes, comprenant des interactions physico-chimiques avec les biomolécules et la génération de RL. Les ions argent se lient principalement au groupe -SH mais aussi aux groupes -NH_2, -COO_2 des résidus d'acides aminés des protéines et autres biomolécules de l'enveloppe cellulaire bactérienne, entraînant la perturbation de ces structures (122). Les ions argent pénètrent dans la cellule, inactivent diverses protéines et forment un chlorure peu soluble entraînant l'inhibition de la respiration cellulaire. Leur interaction avec les acides nucléiques peut affecter les processus de réplication et de traduction. Il a été constaté que les ions Ag^+ peuvent induire la génération de RL et accélérer davantage la destruction des bactéries (123). Plusieurs études ont rapporté que les nanoparticules d'Ag_2O sont plus actives contre les espèces Gram-

négatives que les espèces Gram-positives. Cette différence d'activité est due à la composition différente de l'enveloppe cellulaire des deux types de bactéries (124). L'activité antibactérienne des nanoparticules d'Ag_2O augmente avec l'augmentation des concentrations de particules. Plusieurs études ont rapporté que la morphologie des particules d'Ag_2O affecte l'activité antibactérienne (125). L'effet antibactérien des particules cubiques d'Ag_2O est meilleur par rapport à celui des particules octaédriques. Les études menées par Kim et al. ont démontré que les activités antibactériennes des microparticules d'Ag_2O étaient dans l'ordre suivant : cubes, cubes avec de petits vides, cubes avec de grands vides, octapodes (126).

b. Activité antibactérienne des nanoparticules d'oxyde de magnésium et de calcium :

Le magnésium et le calcium sont des éléments essentiels nécessaires à une grande variété de fonctions physiologiques. MgO(s) et CaO(s) ne sont pas stables en présence d'eau et recristallisent sous forme d'hydroxydes, $Mg(OH)_2$(s) et $Ca(OH)_2$(s) (127). Les deux hydroxydes métalliques sont largement utilisés dans la réparation des tissus dentaires endommagés et comme agents antibactériens dans les soins dentaires (128). Le mécanisme antimicrobien du MgO et du CaO a été étudié et a montré une forte activité liée à l'alcalinité, à la production de ERO et à l'attachement des particules sur l'enveloppe cellulaire bactérienne. La haute valeur de pH de l'environnement peut ralentir la croissance des bactéries ou les tuer complètement (129). En suspension dans l'eau à température ambiante, le $Mg(OH)_2$ a un pH de 10,4, tandis que le $Ca(OH)_2$ a un pH de 12,5. Plusieurs études ont rapporté que l'effet bactéricide du $Ca(OH)_2$ est lié à sa haute valeur de pH (130). L'alcalinisation de la cellule causée par le $Ca(OH)_2$ induit la rupture des liaisons ioniques qui maintiennent la structure des protéines, entraînant fréquemment une perte d'activité biologique de l'enzyme et une perturbation du métabolisme cellulaire (131). Les ions Mg^{2+} et Ca^{2+} n'ont entraîné aucune toxicité significative. L'activité antimicrobienne du MgO et du CaO liée à la génération de ERO tels que l'anion superoxyde a été observée à partir de la boue de poudre. Les ions hydroxyle sont des radicaux libres hautement oxydants qui montrent une réactivité extrême envers les biomolécules (131). MgO a une grande énergie de bande interdite de 7,8 eV, ce qui en fait un isolant. La génération de ERO à la surface des oxydes alcalino-terreux est due à la présence de défauts ou de lacunes d'oxygène à la surface de la particule. Cet effet est particulièrement remarquable dans les nanoparticules en raison de leur plus grande surface spécifique et de leur plus grand nombre de défauts (lacunes d'oxygène) (132). Des études ont montré que le MgO induisait des changements de sensibilité chez les E. coli induits par les ERO. L'activité antibactérienne forte des nanoparticules de MgO pouvait être observée en

l'absence de toute production de ERO. Les nanoparticules de MgO pourraient être utilisées comme agent antibactérien efficace pour améliorer la sécurité alimentaire (133). L'effet antimicrobien des nanoparticules de MgO sur la morphologie des E. coli a été étudié par microcopie électronique à transmission, montrant que les concentrations plus élevées de MgO-NPs entraînaient une perméabilité accrue de l'enveloppe bactérienne et une fuite de matériau cytoplasmique (134).

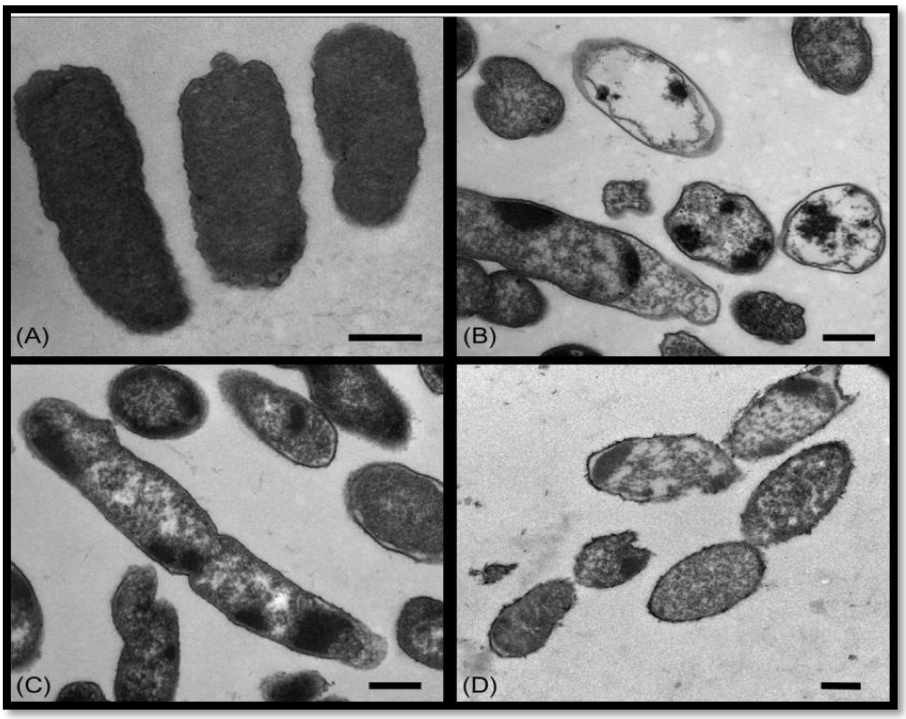


Figure 20 : Microscope électroniques à transmission (TEM) d'Escherichia coli

(A) cellules témoins sans aucun traitement ; (B) cellules en croissance dans un milieu à pH 9 ; (C) cellules incubées avec 0,5 mg/mL de nanoparticules de MgO et (D) cellules incubées avec 1 mg/mL de NPs de MgO (135).

c. Activité antibactérienne des nanoparticules d'oxyde d'aluminium :

Les nanoparticules d'oxyde d'aluminium (Al_2O_3NPs) sont des nanomatériaux adaptés et se révèlent applicables dans différents aspects des sciences biomédicales et de la biotechnologie tels que : matériau abrasif, absorbant en catalyse hétérogène, biomatériau et dans l'industrie céramique (136). Certains ont observé que la biotoxicité pourrait entraver leur utilisation en tant que vecteurs pour la livraison intracellulaire d'acides nucléiques thérapeutiques et de protéines (137). Ce sont des particules thermodynamiquement stables sur une large plage de température, avec une structure de corindon où les atomes d'oxygène adoptent un empilement hexagonal serré et où les ions Al3+ occupent les deux tiers des sites octaédriques dans le réseau (138). La méthode de co-précipitation est la plus couramment

utilisée pour la synthèse des Al_2O_3 NPs dans les tests d'activité antimicrobienne. Les résultats de diffraction des rayons X ont confirmé que l'oxyde d'aluminium avait une taille de cristallite de 35 nm (139). L'activité antibactérienne des Al_2O_3 NPs a été testée contre diverses souches bactériennes (*Escherichia coli, Proteus vulgaris, Staphylococcus aureus et Streptococcus mutans*) en utilisant la méthode de diffusion en puits d'agar. Les résultats ont indiqué que les Al_2O_3 NPs synthétisées par la méthode de co-précipitation présentaient une activité antibactérienne efficace contre les bactéries pathogènes (140). L'effet inhibiteur des Al_2O_3 NPs augmentait avec l'augmentation de la concentration. Le diamètre de la zone d'inhibition montre le degré de susceptibilité des micro-organismes. La souche susceptible aux Al_2O_3 NPs présentait une plus grande zone d'inhibition (E. coli), tandis que la souche résistante présentait une plus petite zone d'inhibition (P. vulgaris) (141). Les Al_2O_3 NPs montrent de fortes activités antimicrobiennes en raison de leur grande surface spécifique. Ces particules (taille de 179 nm) sur une large plage de concentration (10-1000 µg/mL) ont été incubées avec la bactérie E. coli dans une étude par Sadiq et al (138) et un léger effet anti-croissance a été observé uniquement à des concentrations très élevées. Cela est dû aux interactions de charge de surface entre les particules chargées positivement à pH proche de la neutralité et les cellules d'E. coli chargées négativement. L'interaction électrostatique a conduit à l'adhésion des nanoparticules à la surface des bactéries (138). La propriété antimicrobienne de ces oxydes métalliques a été attribuée à la génération de ERO, ce qui entraîne une perturbation de la paroi cellulaire et la mort cellulaire subséquente. Dans une autre étude, les nano-revêtements d'oxyde d'aluminium, sous forme de NPs magnétiques à noyau/enveloppe Fe_3O_4/oxyde d'aluminium, ont montré des effets de destruction photothermique incroyablement dérivés du magnétisme sur une gamme de souches bactériennes Gram-négatives, Gram-positives et résistantes aux médicaments (142). Dans ce nanocomposite intelligemment conçu, la coquille d'oxyde d'aluminium agit comme un reconnaissant des cellules bactériennes qui sont ensuite tuées photothermiquement par le noyau de Fe_3O_4 (142).

d. Activité antibactérienne des nanoparticules d'oxyde de cuivre :

Le cuivre est un élément trace essentiel pour les organismes vivants en raison de son rôle dans de nombreuses enzymes importantes pour le métabolisme. Des concentrations élevées d'ions cuivre sont toxiques pour les cellules bactériennes et peuvent entraîner leur mort (143). Le cuivre est depuis longtemps connu pour son activité antimicrobienne et est utilisé en agriculture, en médecine, dans les soins de santé, dans l'industrie, le traitement de l'eau potable et les transports. Avec la résistance aux antibiotiques, la recherche sur le cuivre

en tant qu'agent antimicrobien est de nouveau devenue très attractive. Les oxydes de cuivre existent sous deux formes différentes : l'oxyde cuivreux (Cu_2O) et l'oxyde cuivrique (CuO). Les deux oxydes sont des semi-conducteurs de type p avec une bande interdite de 2,2 à 2,5 eV pour le Cu_2O et de 1,21 à 1,55 eV pour le CuO (144). Le CuO est thermodynamiquement plus stable que le Cu_2O. Les nanoparticules de CuO présentent un large spectre d'activité antibactérienne contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives (145). Les caractéristiques physico-chimiques des nanoparticules d'oxyde de cuivre, telles que la taille, la forme, la structure cristalline et la concentration des particules, sont directement associées à des effets antibactériens accrus. Certaines études suggèrent que le Cu_2O a une meilleure activité antibactérienne que le CuO car il peut libérer plus d'ions cuivre toxiques (146). L'action bactéricide du Cu_2O doit être basée sur la nature de liaison des ions cuivre libérés avec les groupes thiol des résidus d'acides aminés des protéines. L'activité antibactérienne des oxydes de cuivre dépend fortement de la concentration des nanoparticules dans le milieu d'essai. Plusieurs études ont montré que les nanoparticules de CuO présentaient une activité antibactérienne plus forte que les échantillons en vrac (147). Les plus petites nanoparticules ont une activité antibactérienne plus efficace et une affinité plus élevée pour les cellules bactériennes, elles peuvent donc pénétrer plus facilement dans les cellules bactériennes et libérer plus rapidement des ions cuivre lors de leur dissolution. En étudiant l'effet de la taille des particules sur l'activité antibactérienne, Xiong et al. ont rapporté que la diminution de la taille des nanoparticules de Cu_2O entraînait une augmentation de l'activité antibactérienne (148). La forme des particules est un autre facteur crucial qui détermine l'activité antibactérienne des oxydes de cuivre. Ananth et al. ont trouvé que les nanoparticules de CuO en forme de plaques présentaient une activité antibactérienne plus puissante que celles en forme de grains ou d'aiguilles (148).

e. Activité antibactérienne des nanoparticules d'oxyde de zinc :

Le zinc est un métal essentiel pour divers processus métaboliques chez la plupart des organismes vivants, tandis qu'en quantités élevées, il peut être potentiellement toxique. Les nanoparticules de ZnO présentent un large spectre d'activité antibactérienne et sont largement utilisées dans les produits cosmétiques, en médecine pour la cicatrisation des plaies, le traitement de l'acné ou des infections fongiques, car elles sont moins toxiques pour les humains que les nanoparticules de CuO et d'AgO, et elles sont moins coûteuses à synthétiser. Le ZnO peut exister sous trois formes cristallines : wurtzite hexagonale, blende de zinc cubique et sel gemme cubique. La structure wurtzite est la plus stable et la plus représentée.

Les deux autres formes cristallines du ZnO sont moins stables. Le ZnO est un semi-conducteur avec une large bande interdite (3,3 eV) et une haute efficacité d'absorption des UV ainsi qu'une bonne transparence à la lumière visible.

Plusieurs études comparatives ont montré que le ZnO a de meilleures propriétés antibactériennes que divers oxydes métalliques. Dasari et al. ont étudié la toxicité des nanoparticules métalliques (CuO, ZnO, TiO_2 et Co_2O_3) pour E. coli. Le classement de l'activité antibactérienne selon les concentrations létales (LC50) pour E. coli, pour les nanoparticules métalliques étudiées, était ZnO, CuO, TiO_2, Co_3O_4 et ZnO, CuO, Co_3O_4, TiO_2 sous conditions de lumière et d'obscurité, respectivement. La libération d'ions métalliques a été observée dans les cellules d'E. coli traitées avec ZnO et CuO, tandis qu'elle n'était pas significative avec Co_3O_4 et TiO_2. De même, l'étude de Jones et al. a rapporté que les nanoparticules de ZnO ont des effets antibactériens significativement plus élevés sur S. aureus que les nanoparticules de TiO_2, Al_2O_3, CuO, CeO_2 et ZnO, dans des conditions d'éclairage de laboratoire normales. Le mécanisme d'action antibactérienne des nanoparticules de ZnO est complexe et englobe la libération d'ions Zn21 à partir des nanoparticules de ZnO ; le contact direct des nanoparticules de ZnO avec l'enveloppe cellulaire bactérienne entraînant la destruction de l'intégrité cellulaire et la production d'espèces réactives de l'oxygène, provoquant un stress oxydatif et des dommages à la paroi cellulaire, une perméabilité membranaire accrue et l'absorption d'ions Zn21 dissous toxiques. Les ions Zn21 libérés par les nanoparticules de ZnO peuvent avoir un effet significatif sur la perméabilité de la membrane bactérienne et peuvent également inactiver diverses biomolécules, en particulier les enzymes, et conduire à la mort cellulaire. Li et al. ont rapporté que l'activité antibactérienne des nanoparticules de ZnO est principalement associée à la libération d'ions Zn21. L'activité antibactérienne des nanoparticules de ZnO peut résulter de l'interaction électrostatique entre les nanoparticules et l'enveloppe cellulaire bactérienne. L'activité antibactérienne des nanoparticules de ZnO dépend de la taille des nanoparticules. Les nanoparticules de ZnO ont montré un potentiel bactéricide excellent qui augmente avec une augmentation du rapport surface/volume due à une diminution de la taille des nanoparticules. En d'autres termes, les nanoparticules de tailles plus petites et de grande surface pénètrent facilement dans les membranes bactériennes, ce qui entraîne une activité antibactérienne plus élevée. La réponse antimicrobienne dépendante de la taille des nanoparticules de ZnO a été confirmée chez les bactéries Gram (1) telles que B. subtilis, S. epidermidis, Streptococcus pyogenes, S. aureus et MRSA, et chez les bactéries Gram (2) telles que *E. coli, Salmonella paratyphi B et K. pneumoniae*. En revanche, Adams et al. ont rapporté que la taille des

nanoparticules de ZnO n'a pas une grande importance sur l'activité antibactérienne. Un facteur important responsable de l'activité antibactérienne des nanoparticules de ZnO est la concentration. Certaines études ont indiqué que les nanoparticules de ZnO à une concentration comprise entre 3 et 10 mM ont provoqué une inhibition de la croissance bactérienne de 100 % en raison de la désorganisation des membranes d'E. coli, ce qui augmente la perméabilité membranaire conduisant à l'accumulation de nanoparticules dans la membrane bactérienne et les régions cytoplasmiques. Les nanoparticules de ZnO synthétisées avec un diamètre de 12 nm à une concentration de 3 mM sont capables de ralentir de 100 % la croissance d'E. coli. C'est le résultat de la désorganisation des membranes, ce qui augmente la perméabilité membranaire conduisant à l'accumulation de nanoparticules dans la membrane bactérienne et les régions cytoplasmiques des cellules. Une hypothèse alternative suggère que la liaison des nanoparticules de ZnO à la surface bactérienne est due à des forces électrostatiques qui tuent directement les bactéries. Un mécanisme protecteur différent du ZnO a été suggéré selon lequel le ZnO peut protéger les cellules intestinales de l'infection par E. coli en inhibant l'adhésion et l'internalisation des bactéries en empêchant l'augmentation de la perméabilité des jonctions serrées et en modulant l'expression des gènes de cytokines.

f. Activité antibactérienne des nanoparticules d'oxyde de fer :

Des nanoparticules synthétisées à partir de ces oxydes ont également été employées pour l'imagerie diagnostique (imagerie par résonance magnétique), le traitement du cancer (Le glioblastome multiforme, le cancer du foie, le cancer de la prostate) par hyperthermie magnétique et ablation thermique, les processus de bioseparation à grande échelle et les applications basées sur la biosensibilité (149). Les nanoparticules magnétiques à base d'oxyde de fer sont physiquement et chimiquement stables, biocompatibles et écologiquement sûres, présentant ainsi des caractéristiques uniques pour une application clinique (150).

L'oxyde de fer (III) est un oxyde très stable, il cristallise sous forme hexagonale et se trouve naturellement sous la forme minérale de l'hématite α-Fe_2O_3. Les nanostructures de cet oxyde prennent différentes formes telles que des nanofils, des nanotubes, des nanosphères, etc. (151). Les méthodes de synthèse sont directement liées à la taille, à la forme, au revêtement et à la stabilité des nanoparticules d'oxyde de fer (FeO NPs) (1). Lorsque les FeO NPs [Fe_3O_4 (magnétite) ou -Fe_2O_3 (maghémite)] atteignent des tailles plus petites (environ 10 à 20 nm pour l'oxyde de fer), les propriétés superparamagnétiques deviennent évidentes, de sorte que les particules atteignent de meilleures performances pour la plupart des applications susmentionnées (152). Les particules de moins de 10 nm sont facilement excrétées du corps,

ce qui réduit leur temps de circulation sanguine. De plus, les nanoparticules hydrophobes et négativement chargées ont tendance à subir une opsonisation protéique et sont rapidement reconnues par les cellules phagocytaires, ce qui entraîne également une élimination plus rapide (153). Ces limitations et autres des Fe_2O_3 NPs peuvent être surmontées par un revêtement de surface adéquat. Différents revêtements organiques et inorganiques ont été examinés dans des études montrant que la forme, la configuration spatiale et la nature du revêtement jouent un rôle important dans la performance du nanosystème (154). L'effet bactéricide des Fe_2O_3 NPs contre E. coli et S. aureus a été rapporté, où une augmentation de cet effet est observée, à mesure que la concentration de Fe_2O_3 NPs augmente (155). Un effet bactéricide a également été observé sur Pseudomonas aeruginosa avec une CMI de 0,06 mg/L (156). Une autre étude rapporte l'activité bactéricide de l'hématite nanostructurée contre une variété de bactéries à Gram positif et à Gram négatif : P. aeruginosa, S. aureus, K. pneumoniae, *Lysinibacillus sphaericus, et Bacillus safensis*, proposant certains mécanismes d'action en fonction de l'activité observée à chaque stade de la croissance des bactéries en question. Un effet bactéricide des NP de Fe_2O_3 contre S. epidermidis a également été déterminé (157). Des études suggèrent que le potentiel des nanoparticules magnétiques à générer une toxicité microbienne est dû à une série d'interactions, notamment la dépolarisation membranaire avec une altération conséquente de l'intégrité cellulaire, la production de ERO avec une peroxydation lipidique et des dommages à l'ADN (158), et la libération d'ions métalliques qui affectent l'homéostasie cellulaire et la coordination des protéines.

g. Activité antibactérienne des nanoparticules d'oxyde de titane :

Les nanoparticules de TiO_2 sont utilisées dans divers domaines : médecine, textiles, traitement de l'eau, purification et élimination des polluants de l'air et de l'eau. Les TiO_2 NPs ont suscité beaucoup d'attention en tant qu'agent antibactérien en raison de leur large effet sur les bactéries à Gram négatif et à Gram positif, de leur stabilité chimique, de leur faible toxicité et de leur coût (159). L'activité antibactérienne du TiO_2 est liée à la génération de ERO, tels que OH et O2 -2 sous rayonnement UV, qui sont directement impliqués dans les processus d'oxydation conduisant à la dégradation des microorganismes (160). Les NPs de TiO_2 peuvent également entraîner des dommages mécaniques aux cellules bactériennes. L'étude menée par Pigeot-Remya et al. (159) a suggéré que le contact entre les NPs de TiO2 et E. coli K-12 dans l'obscurité entraîne des dommages à l'intégrité de la membrane externe.

Matusunga (161) a d'abord signalé que le TiO_2 photoactivé montrait une activité bactéricide. Foster et al. (160) ont passé en revue que les matériaux et substrats de TiO_2 présentaient une large gamme d'activités antimicrobiennes, y compris les bactéries à Gram négatif et à Gram positif, les champignons filamenteux et unicellulaires, les algues, les protozoaires, les virus mammaliens et les bactériophages. Plusieurs études se concentrent sur l'effet des ERO créés sur les surfaces des NPs de TiO_2 par irradiation UV sur la morphologie des cellules bactériennes (162) (163). Les études au SEM réalisées par Jalvo et al. (163) ont montré que dans les bactéries non irradiées par UV en surface de revêtement de TiO_2, la morphologie des cellules de Pseudomonas putida (en forme de bâtonnets) et de S. aureus (en forme de sphères) était conservée. Après 2 heures d'irradiation UV, toutes les cellules bactériennes étaient endommagées. Des quantités significatives de ERO ont été détectées dans les cellules bactériennes dans tous les spécimens irradiés au TiO_2.

La production photocatalytique de ERO sur les surfaces de TiO_2 dépend grandement des propriétés des nanoparticules : structure cristalline, taille des particules, surface et poiroté (164). Le TiO_2 dans la nature existe généralement sous trois structures cristallines : anatase, rutile et brookite, bien que des formes monocliniques et orthorhombiques soient présentes en quantités négligeables (165). Dans des conditions ambiantes, l'anatase et la brookite macrocristallines sont métastables et sont facilement transformées en rutile stable lorsqu'elles sont chauffées. La température de transformation de phase anatase-rutile dépend de la taille des particules ainsi que des surfaces spécifiques du TiO_2. La stabilité thermodynamique des phases nanocristallines de TiO_2 dépend de la taille des particules. Si les tailles de nanoparticules des trois phases sont égales, l'anatase est la plus thermodynamiquement stable pour des tailles inférieures à 11 nm, la brookite est la plus stable pour des tailles de cristaux entre 11 et 35 nm, et le rutile est le plus stable pour des tailles supérieures à 35 nm (166). Comparé au rutile et à la brookite, l'anatase est le plus représenté dans les tests photocatalytiques car il montre la meilleure activité photocatalytique. Le TiO_2 avec une teneur plus élevée en phase amorphe présente une activité photocatalytique plus faible. Li et al. (166) ont rapporté que l'activité antibactérienne de l'anatase (taux antibactérien B20%) est supérieure à celle du rutile (B10%) et du TiO_2 amorphe (B3%). Plusieurs études ont rapporté que l'efficacité photocatalytique la plus élevée et la meilleure activité antibactérienne sont obtenues lorsque le TiO_2 contient un mélange d'anatase et de rutile (167). Pantaroto et al. (167) ont évalué l'activité antibactérienne de films de TiO_2 avec différentes phases cristallines (anatase, rutile et un mélange des deux) sur le biofilm oral multispecies composé de *Streptococcus sanguinis, Actinomyces naeslundii et Fusobacterium nucleatum*. Après 1 heure

d'activation par la lumière UV-A, les films d'anatase et le mélange de TiO_2 ont montré un effet antibactérien significatif sur le biofilm multispecies avec une réduction d'environ 99% et 99,9% du nombre de bactéries, respectivement. Les films de rutile n'avaient aucun effet antibactérien sur le biofilm multispecies (167).

II.3.3.2 METHODOLOGIES UTILISEES POUR EVALUER L'EFFICACITE ANTIBACTERIENNE :

a. Préparation de la gélose :

Le test de diffusion en gélose, également connu sous le nom de méthode de diffusion en disque, est une technique couramment utilisée pour évaluer l'efficacité antibactérienne des matériaux. Cette méthode implique l'ensemencement d'une gélose avec une souche bactérienne, suivie de l'application de disques imbibés de solutions contenant les nanoparticules à tester. Après incubation, la formation de zones d'inhibition autour des disques indique une inhibition de la croissance bactérienne due à l'activité antibactérienne des nanoparticules. Les diamètres de ces zones sont mesurés pour évaluer l'efficacité relative des nanoparticules. Bien que cette méthode offre une indication qualitative de l'activité antibactérienne, elle ne fournit pas de données quantitatives sur la concentration minimale inhibitrice des nanoparticules (168).

b. Test de dilution en série :

Cette méthode consiste à diluer les nanoparticules dans un milieu liquide de culture bactérienne à différentes concentrations. Ensuite, les bactéries sont exposées à chaque concentration de nanoparticules pendant un certain temps. Après incubation, la croissance bactérienne est évaluée pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) ou la concentration minimale bactéricide (CMB), c'est-à-dire la concentration la plus basse de nanoparticules nécessaire pour inhiber ou tuer les bactéries. Ce test fournit des données quantitatives sur l'efficacité antibactérienne des nanoparticules et permet de déterminer leur potentiel en tant qu'agents antimicrobiens (169).

c. Test de temps de contact :

Cette méthode implique d'exposer les bactéries à une solution contenant les nanoparticules pendant un certain laps de temps. Après cette exposition, la réduction de la population bactérienne est mesurée à différents intervalles de temps pour évaluer l'effet des nanoparticules sur la viabilité des bactéries. Le test de temps de contact permet de déterminer la durée nécessaire pour que les nanoparticules exercent leur effet antibactérien et fournit des informations sur leur activité à différentes durées d'exposition (170).

d. Évaluation de la viabilité cellulaire :

Cette méthode implique l'utilisation de colorants vitaux ou de marqueurs fluorescents pour différencier les cellules bactériennes vivantes des cellules mortes ou endommagées après exposition aux nanoparticules. Les bactéries sont traitées avec les nanoparticules, puis soumises à des tests de coloration ou de marquage qui permettent de distinguer les cellules vivantes des cellules mortes ou affectées. Cette évaluation fournit des informations sur la capacité des nanoparticules à induire des dommages cellulaires et à réduire la viabilité bactérienne, offrant ainsi un aperçu de leur efficacité antibactérienne (171).

II.3.4 PERSPECTIVES FUTURES ET DEFIS A RELEVER DANS LE DOMAINE DES NANOCOMPOSITES ANTIBACTERIENS :

Les perspectives futures et les défis à relever dans le domaine des nanocomposites antibactériens offrent un aperçu des développements potentiels et des obstacles à surmonter pour leur utilisation efficace. Voici quelques points à considérer :

II.3.3.1 OPTIMISATION DES PROPRIETES ANTIBACTERIENNES :

L'optimisation des propriétés antibactériennes dans le domaine des nanocomposites antibactériens représente un défi crucial pour améliorer leur efficacité dans la lutte contre les infections bactériennes. Cette optimisation implique une approche multidisciplinaire, intégrant la conception rationnelle des matériaux, la sélection judicieuse des composants, et l'optimisation des paramètres de synthèse. Pour ce faire, il est nécessaire de rechercher des nanoparticules métalliques ou métalloïdes présentant des propriétés intrinsèques antibactériennes, telles que l'argent, le cuivre ou le zinc, tout en explorant des stratégies pour améliorer leur stabilité et leur biodisponibilité dans le milieu biologique. De plus, l'incorporation de ces nanoparticules dans des matrices polymériques bien adaptées permet de contrôler leur dispersion, leur interaction avec les bactéries cibles, et leur libération contrôlée (172). L'optimisation des propriétés antibactériennes des nanocomposites implique également la prise en compte des facteurs environnementaux et biologiques, tels que le pH, la température, et la présence de protéines et d'ions dans le milieu d'application. En combinant une approche expérimentale robuste avec des modèles théoriques et des techniques de caractérisation avancées, il est possible de concevoir des nanocomposites antibactériens avec des propriétés optimales pour une large gamme d'applications médicales, industrielles et environnementales (173).

II.3.3.2 DEVELOPPEMENT DE METHODES DE SYNTHESE EFFICACES :

Le développement de méthodes de synthèse efficaces dans le domaine des nanocomposites antibactériens est essentiel pour garantir une production économique et évolutive de ces matériaux tout en assurant un contrôle précis de leur structure et de leurs propriétés. Les avancées récentes ont vu l'émergence de plusieurs approches novatrices, telles que la synthèse assistée par micro-ondes, les techniques de co-précipitation, les méthodes sol-gel et les stratégies de greffage de polymères sur des nanoparticules métalliques ou métalloïdes. Ces méthodes permettent de produire des nanocomposites avec une dispersion homogène des nanoparticules et une interface solide-polymère bien définie, ce qui est crucial pour une activité antibactérienne optimale. De plus, l'utilisation de précurseurs et de réactifs de haute pureté ainsi que la maîtrise des conditions de réaction et des paramètres de synthèse sont essentielles pour garantir la reproductibilité et la qualité des nanocomposites obtenus (174). Les méthodes de synthèse doivent également être compatibles avec les exigences de production à grande échelle et respectueuses de l'environnement, ce qui nécessite une optimisation continue pour réduire les coûts, les déchets et la consommation d'énergie. En combinant l'expertise en chimie des matériaux, en génie des procédés et en nanotechnologie, il est possible de développer des méthodes de synthèse efficaces qui répondent aux besoins croissants en nanocomposites antibactériens pour une large gamme d'applications biomédicales, industrielles et environnementales (175).

II.3.3.3 ETUDES IN VIVO ET APPLICATIONS CLINIQUES :

Les études in vivo permettent de caractériser la réponse biologique des tissus et des organismes vivants aux nanocomposites, en évaluant leur biodistribution, leur biocompatibilité, leur toxicité et leur capacité à prévenir ou à traiter les infections bactériennes. Ces études impliquent souvent l'utilisation de modèles animaux appropriés, tels que des souris, des rats ou des lapins, pour simuler les conditions physiologiques humaines et évaluer les effets à long terme des nanocomposites (3). Parallèlement, les applications cliniques visent à traduire les résultats des études précliniques en solutions thérapeutiques efficaces pour les patients. Cela peut inclure l'utilisation de nanocomposites antibactériens pour le traitement des infections de plaies, des infections orthopédiques, des infections dentaires, et d'autres conditions médicales où les bactéries pathogènes sont impliquées.

II.3.3.4 ÉVALUATION DE L'IMPACT ENVIRONNEMENTAL :

L'évaluation de l'impact environnemental des nanocomposites antibactériens est une étape essentielle pour garantir leur utilisation responsable et durable. Ces matériaux, bien que

prometteurs pour combattre les infections bactériennes, peuvent également présenter des risques potentiels pour les écosystèmes aquatiques et terrestres. Il est crucial de mener des études approfondies pour évaluer leur toxicité pour les organismes non ciblés, leur potentiel de bioaccumulation et leur persistance dans l'environnement. De plus, il est nécessaire de prendre en compte les implications à long terme de l'utilisation généralisée de ces nanocomposites sur la résistance bactérienne, les cycles biogéochimiques et la santé globale des écosystèmes. En intégrant ces considérations dans le processus de conception, de développement et de réglementation des nanocomposites antibactériens, il est possible de minimiser les impacts environnementaux tout en maximisant leurs avantages pour la santé publique. Cela nécessite une approche collaborative entre les chercheurs, les décideurs politiques, l'industrie et les parties prenantes pour développer des solutions innovantes et durables dans la lutte contre les infections bactériennes (176).

II.3.3.5 DEVELOPPEMENT DE STRATEGIES DE REGULATION :

Le développement de stratégies de régulation pour les nanocomposites antibactériens représente une étape essentielle pour encadrer leur utilisation sûre et efficace dans divers domaines. Ces stratégies doivent être conçues de manière à équilibrer les avantages potentiels des nanocomposites dans la lutte contre les infections bactériennes avec les préoccupations liées à leur sécurité et à leur impact environnemental. Il est impératif d'établir des normes de fabrication claires pour garantir la qualité et la conformité des nanocomposites, ainsi que des protocoles d'évaluation rigoureux pour évaluer leur sécurité et leur efficacité. De plus, une surveillance continue de leur utilisation et de leurs effets sur la santé humaine et l'environnement est essentielle pour identifier et atténuer les risques potentiels. En promouvant une collaboration étroite entre les régulateurs, les chercheurs, l'industrie et les parties prenantes, ces stratégies de régulation peuvent favoriser un développement responsable des nanocomposites antibactériens tout en garantissant la protection de la santé publique et de l'environnement (177).

II.3.3.6 EXPLORATION DE NOUVELLES APPLICATIONS :

Parmi les nouvelles applications prometteuses, on peut citer l'intégration de nanocomposites antibactériens dans les emballages alimentaires pour prolonger la durée de conservation des aliments et réduire les risques de contamination bactérienne. De même, leur incorporation dans les textiles et les vêtements peut aider à prévenir les infections cutanées et à maintenir des environnements hygiéniques dans les hôpitaux, les établissements de soins et les environnements de travail. En outre, les nanocomposites antibactériens peuvent être

utilisés dans les filtres à eau pour éliminer les bactéries pathogènes et assurer l'accès à une eau potable sûre dans les régions où les ressources en eau sont limitées. De plus, ces matériaux peuvent être explorés pour leur utilisation dans les revêtements de surface antibactériens pour les surfaces de contact fréquent, telles que les poignées de porte, les rampes d'escalier et les interrupteurs, contribuant ainsi à réduire la transmission des infections nosocomiales et communautaires (178). En collaborant avec des experts dans divers domaines et en exploitant la polyvalence des nanocomposites, il est possible d'identifier de nouvelles applications innovantes qui exploitent pleinement leur potentiel dans la lutte contre les infections bactériennes et contribuent à améliorer la qualité de vie et la santé publique à l'échelle mondiale.

III. PARTIE PRATIQUE :

III.1 PRESENTATION DE L'ETUDE :

III.1.1 OBJECTIFS :

III.1.1.1 OBJECTIFS PRINCIPAUX :

1. Synthétiser et caractériser des particules nanomoléculaire d'un oxyde hybride, « Oxyde métallique / polymère », avec une morphologie sphérique et une taille nanométrique contrôlée.
2. Évaluer l'activité antibactérienne et antiinflammatoire des nanoparticules de l'oxyde hybride synthétisées.

III.1.1.2 OBJECTIFS SECONDAIRES :

1. Evaluer l'influence de certains paramètres expérimentaux (technique de synthèse, concentration du solvant, le temps de la maturation du gel, la température du calcination…etc.) sur la taille des particules de l'oxyde synthétisées.
2. Optimiser les conditions expérimentales de la synthèse des nanoparticules de l'oxyde hybride d'une particule nanométrique d'une taille moyenne, ayant la meilleure activité antibactérienne.

III.1.2 TYPE D'ETUDE :

Cette étude se caractérise par une approche expérimentale de développement de matériaux, focalisée sur la synthèse, la caractérisation et l'évaluation des propriétés antimicrobiennes et antiinflammatoires des nanocomposites hybrides.

III.1.3 METHODOLOGIE :

L'étude couvre une période allant du 1er octobre 2019 jusqu'a 30 avril 2024.

- Chapitre 01 : Synthèse et caractérisation des nanoparticules (NPs) d'oxyde métallique : Optimisation par étude paramétrique et modélisation
- Chapitre 02 : Synthèse et caractérisation des nanocomposites (NCs) hybrides « oxyde métallique / polymère » :
- Chapitre 03 : Évaluation de l'activité antibactérienne et antiinflammatoire des NCs hybrides synthétisées.

III.1.4 RESULTATS ATTENDUS :

Obtention de nanoparticules d'oxyde métallique avec une morphologie sphérique et une taille contrôlée et identification des conditions optimales pour la synthèse de nanoparticules.

L'obtention de nanocomposites hybrides « oxyde métallique / polymère » et démonstration de l'efficacité des NCs hybrides en tant qu'agents antimicrobiens et antiinflammatoire potentiels.

III.2 MATERIELS ET METHODES :

III.4.1 SYNTHESE ET CARACTERISATION DES NANOPARTICULES (NPS) D'OXYDE METALLIQUE : OPTIMISATION PAR ETUDE PARAMETRIQUE ET MODELISATION :

III.2.1.1 SELECTION DES DIFFERENTS PARAMETRES DE SYNTHESE :

a. Choix des oxydes métalliques :

Le choix des oxydes métalliques pour la synthèse à l'échelle nanométrique dans cette étude s'était fondé sur leurs activités thérapeutiques déjà établies dans la littérature scientifique. Ces oxydes avaient été sélectionnés en raison de leurs propriétés antibactériennes avérées ainsi que de leur biocompatibilité. Plusieurs d'entre eux avaient démontré une efficacité significative dans divers contextes biomédicaux, ce qui justifiait leur utilisation dans le développement de nanocomposites (NCs) hybrides à visée antimicrobienne (74). es oxydes métalliques retenus étaient les suivants : ZnO, Ag_2O, CuO, NiO, CoO, FeO, Fe_2O_3, Cr_2O_3.

Parmi eux, l'oxyde de cuivre (CuO) avait été choisi pour l'optimisation de sa synthèse à l'aide d'un plan expérimental. Le CuO présentait l'avantage d'être relativement simple à synthétiser et à manipuler, tout en offrant des coûts de production modérés, ce qui en faisait un candidat pertinent pour des applications à grande échelle. L'optimisation de la synthèse des nanoparticules de CuO avait ainsi pour objectif de maximiser leur activité antibactérienne tout en assurant un contrôle précis de leur taille, de leur morphologie et de leur distribution granulométrique en fonction des applications ciblées (74).

b. Choix du protocole de synthèse des nanoparticules des oxydes métalliques :

Une revue de la littérature portant sur les protocoles de synthèse des nanoparticules d'oxyde de cuivre avait mis en évidence une grande diversité de méthodes utilisées pour obtenir ces matériaux nanostructurés. Parmi les approches les plus couramment rapportées figuraient la précipitation chimique, la réduction chimique, la méthode sol-gel, la synthèse hydrothermale ainsi que la microémulsion. Chacune de ces techniques présentait des avantages spécifiques en matière de contrôle de la taille, de la morphologie et du degré de cristallinité des nanoparticules obtenues. Par exemple, la synthèse par précipitation chimique était reconnue pour sa rapidité et son faible coût, tandis que la méthode sol-gel permettait un contrôle plus précis de la structure des particules (179). Le choix de la méthode de synthèse dépend souvent des propriétés spécifiques recherchées pour une application donnée, soulignant l'importance de la diversité des approches dans le domaine de la nanotechnologie.

Dans notre processus de synthèse, le choix était principalement guidé par la faisabilité du protocole, prenant en compte plusieurs facteurs :

- La disponibilité des réactifs requis,

- La sécurité des réactifs autant que possible,
- La disponibilité des équipements nécessaires,
- La praticité et la simplicité de la synthèse.

III.2.1.2 OPTIMISATION PAR ETUDE PARAMETRIQUE ET MODELISATION :

Les plans d'expériences permettent une organisation optimale des essais menés dans le cadre de recherches scientifiques ou d'études industrielles (180). Ils sont applicables à une grande diversité de domaines et de secteurs industriels, dès lors qu'il s'agit d'identifier la relation entre une variable d'intérêt, y, et des variables explicatives, xi. Ces méthodes sont particulièrement pertinentes dans des secteurs tels que l'industrie chimique, pétrochimique et pharmaceutique, l'industrie mécanique et automobile, ainsi que l'industrie métallurgique. Les plans d'expériences s'avèrent essentiels lorsqu'on cherche à modéliser une fonction du type ***y = f(xi)***, permettant d'obtenir un maximum d'informations avec un minimum d'essais. Pour cela, une approche mathématique rigoureuse et le respect de règles méthodologiques sont nécessaires (181). Globalement, le terme "plan d'expériences" englobe des méthodes et des outils statistiques visant à la modélisation expérimentale, impliquant la production et la collecte de données quantitatives qui sont ensuite utilisées pour élaborer des modèles mathématiques (182).

a. Intérêts des plans d'expériences : (181)

Les avantages des plans d'expériences sont multiples. Ils réduisent significativement le nombre d'essais nécessaires, offrant ainsi une interprétation rapide et claire des résultats. Cette minimisation des expériences permet des économies de temps et de coûts. De plus, ces plans génèrent des résultats facilement présentables et permettent de délimiter la région du domaine expérimental où les réponses répondent à une contrainte spécifique. Ils facilitent également l'organisation des essais en identifiant les facteurs influents à partir d'un modèle, ce qui peut conduire à une optimisation du processus. De surcroît, ils offrent la possibilité d'étudier un large éventail de facteurs et de détecter d'éventuelles interactions. Enfin, grâce à la modélisation, ils permettent de prédire le **comportement** d'un processus. Il est crucial de noter qu'il existe une variété de plans d'expériences adaptés à toutes les situations rencontrées par un expérimentateur.

b. Application de la planification expérimentale à l'optimisation de la synthèse des nanoparticules d'oxyde de cuivre :

i. Présentation de la méthodologie de l'étude :

- *La réponse :*

La taille moyenne des nanoparticules synthétisées

- *Choix des facteurs*

Les recherches préliminaires portant sur la synthèse des nanoparticules d'oxydes métallique, ainsi que l'analyse des divers articles et publications disponibles, nous ont amenés à identifier trois facteurs à étudier pour évaluer leur impact. Ces facteurs comprennent la méthode de synthèse, la température de calcination le temps de maturation du mélange.

- *Domaine d'étude :*

Le domaine d'étude se caractérise par les paramètres suivants :

❖ *Méthode de synthèse :* Deux approches ont été retenues pour ce domaine d'étude, à savoir la méthode de précipitation et la méthode de coprécipitation.

- Méthode de Précipitation : Ajouter lentement une solution de l'agent précipitant à la solution de précurseur du métal sous agitation / sonification constante. Une précipitation de l'oxyde de métal se formera progressivement.
- Méthode de Coprécipitation : Mélanger les solutions de sels de métal dans un récipient sous agitation constante pour permettre la coprécipitation des ions. Ensuite, ajouter lentement une solution d'agent précipitant à la solution de mélange sous agitation / sonification continue jusqu'à ce que la précipitation de l'oxyde de métal soit complète.

❖ *Température de calcination* : Un domaine de variation entre 250 et 450°C a été choisi.

❖ *Temps de maturation :* Un intervalle de [24 heures à 48 heures] a été défini comme plage de variation pour cette variable.

ii. Choix du plan d'expériences

Nous avons trois facteurs à étudier et deux niveaux pour chacun, il convient alors de choisir un plan factoriel complet $\mathbf{2^3}$.

Tableau V : Matrice d'expériences en utilisant les variables codées

Essai n :	Facteur 1 : Méthode de synthèse	Facteur 2 : Température de calcination	Facteur 3 : Temps de maturation	Réponse : taille moyenne des particules
1	-1	-1	-1	Y_1
2	+1	-1	-1	Y_2
3	-1	+1	-1	Y_3
4	+1	+1	-1	Y_4
5	-1	-1	+1	Y_5
6	+1	-1	+1	Y_6
7	-1	+1	+1	Y_7
8	+1	+1	+1	Y_8
Niveau -1	Précipitation	250°C	24H	
Niveau +1	Coprécipitation	450°C	48H	

Les NPs d'oxyde de cuivre de taille nanométrique ont été synthétisées en utilisant un protocole similaire à celui décrit dans la littérature (183). Le tableau suivant résume la matrice d'expérimentation :

Tableau VI : Matrice d'expérimentation.

Essai n :	Facteur 1 : méthode de synthèse	Facteur 2 : Température de calcination	Facteur 3 : Temps de maturation	Réponse : taille moyenne des particules
1	Précipitation	250°C	24heures	Y_1
2	Coprécipitation	250°C	24heures	Y_2
3	Précipitation	450°C	24heures	Y_3
4	Coprécipitation	450°C	24heures	Y_4
5	Précipitation	250°C	48heures	Y_5
6	Coprécipitation	250°C	48heures	Y_6
7	Précipitation	450°C	48heures	Y_7
8	Coprécipitation	450°C	48heures	Y_8

III.2.1.3 SYNTHESE PROPREMENT DITE :

a. Matériels :

Les appareils, la verrerie, les réactifs qui ont été utilisés lors de la synthèse des NPs d'oxyde cuivre (CuO) sont regroupés dans les tableaux suivants :

Tableau VII : Les appareils

Appareils	Références	Appareils	Références
Agitateur plaque chauffante	Lab Tech	Pompe aspirateur	SELECTA
Balance analytique	Kern EG	Sonde de sonification	VIBA CELL
Etuve	Memmert	Four a moufle	Equilab
Thermomètre	Humeau		

Tableau VIII : Les verreries.

Verreries	Références	Verreries	Références
Becher 1000 ml	Fisher brand	Tige en verre	Coprochim
Boite pétri	Coprochim	Fiole jaugée 2000 + 0,6 ml	Duran Germany
Burette 50+0.075 ml	SCHNELLER AUSLAUF	Papier filtre 125 mm	Whatman
Capsule	JIPO	Papier pH	Isolab
Entonnoir 60mm	SanaiLab	Para-film	American national Can
Eprouvette 100ml	Heinz HerenzHamburg Germany	Pince en bois	ETS
Erlenmeyer 250 ml	Approx	Pipette 10 +0.1 ml propipette	ALAMO
Spatule	Isolab		

Tableau IX : Les réactifs.

Réactifs	Références	Pureté	Réactifs	Références	Pureté
$Cu(NO_3)_2.3H_2O$	Biochemchemo pharma	98.0%	Ethanol 96%	Biochemchemo pharma	≥99%
$CuCl_2.2H_2O$	Biochemchemo pharma	≥99%	Eau distillé	Station épuration d'eau ELGA	≥15.0 mΩ
NaOH	Riedel-de haen	97%			

b. Méthode :

Les étapes typiques de la synthèse des nanoparticules d'oxyde de cuivre pouvaient inclure les suivantes :

Préparation des réactifs : Les réactifs nécessaires, sels de cuivre et solvants, ont été préparés selon le protocole expérimental spécifique suivant :

La solution de nitrate de cuivre ($Cu(NO_3)_2$) : Elle a été préparée en dissolvant 19,32 g de la poudre dans 200 ml d'eau distillée, puis en maintenant cette solution sous agitation jusqu'à dissolution complète, afin d'obtenir une concentration de 0,4 M (0,4 mol/L).

Solution de la soude : De manière similaire, 6.4 g de poudre de NaOH ont été dissous dans 200 ml d'eau distillée dans un bécher, également maintenus sous agitation jusqu'à dissolution complète, afin d'obtenir une concentration de 0,8 M (0,8 mol/L).

La solution de chlorure de cuivre $CuCl_2$: a été préparée en faisant dissoudre 13.63 g de la poudre dans 200 ml d'eau distillée dans un bécher et maintenue sous agitation jusqu'à la dissolution complète afin d'avoir une concentration de 0,4M (0,4 mol/L). (**Fig. 21**)

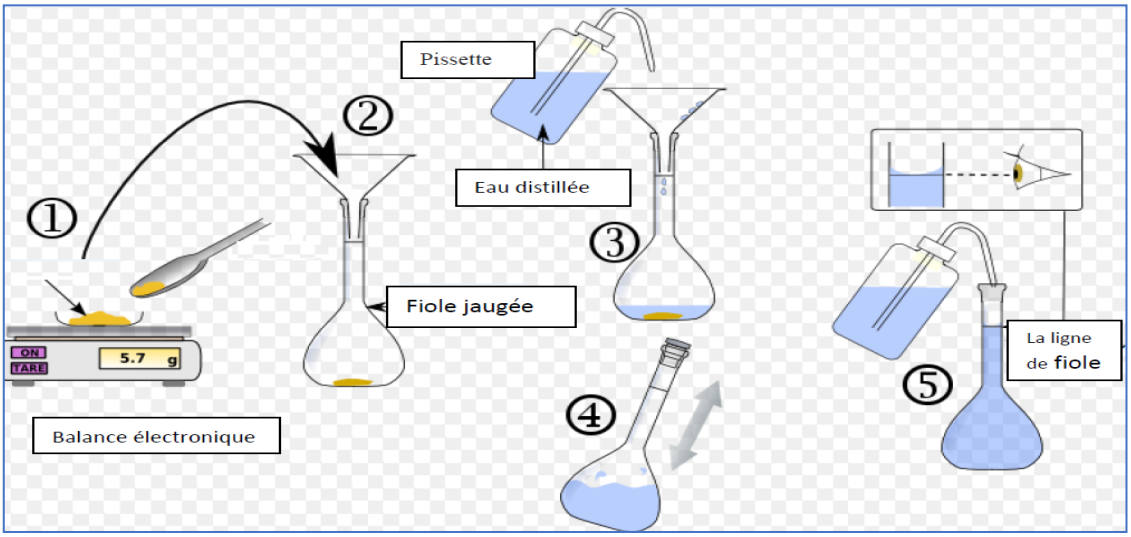


Figure 21 : Schéma présentant le protocole de préparation des trois solutions

Méthode de synthèse : les méthodes de synthèse fixées pour ce protocole expérimental étaient :

Méthode de précipitation : La solution préparée de nitrate de cuivre a été transférée dans un bécher de 1000 ml, dans lequel la sonde de sonification a été immergée. Pendant le processus de sonification, la solution d'hydroxyde de sodium (0,8 M) a été ajoutée goutte à goutte, entraînant une modification de la couleur du mélange. Après un laps de temps déterminé, un dépôt de couleur bleu foncé est apparu au fond du bécher, indiquant la formation de l'hydroxyde de cuivre.

La méthode de coprécipitation : Les deux solutions de précurseurs de cuivre (nitrate et chlorure) ont été mélangées dans un bécher de 1000 ml. Ensuite, la soude a été ajoutée goutte à goutte au mélange sous sonification pendant 1 heure.

Les échantillons (des deux méthodes) ont été laissé à reposer, en respectant la matrice de planification, pendant 24 à 48 heures pour la maturation.



(a) **(b)**

Figure 22 : la synthèse proprement dite (étape 01), (a) : Sonification, (b) : maturation

Isolation et purification : Après la synthèse, les nanoparticules ont été isolées de la solution réactionnelle et purifiées pour éliminer les impuretés et les résidus de réactifs. Pour cela, après la maturation, le liquide en excès a été éliminé par filtration sous vide, et le gel résultant a été récupéré. Un processus de lavage du gel à l'éthanol et à l'eau distillée a ensuite été effectué pour éliminer les impuretés ainsi que tout excès de solvant et de précurseurs. Le gel ainsi lavé a été séché dans une étuve à une température de référence de T = 100 °C pendant 24 heures. Une fois le séchage terminé, le produit a été finement broyé. La poudre ainsi obtenue a ensuite été placée dans des récipients stériles, recouverts de papier d'aluminium pour éviter toute dégradation due à la lumière (photodégradation). Chaque récipient a été étiqueté avec un numéro d'échantillon spécifique. Les échantillons synthétisés ont ensuite été soumis à une calcination pendant 2 heures à la température convenable selon la matrice de planification (250 à 450 °C). Enfin, le produit a été broyé, pesé et étiqueté (**Fig. 23**).



(a) **(b)** **(c)** **(d)** **(e)**

Figure 23 : la synthèse proprement dite (étape 02), (a) : filtration, (b) : gélification, (c) : séchage, (d): broyage, (e) : calcination

III.2.1.4 CARACTERISATIONS :

a. Caractérisation par Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier : ATR

Préparation de l'échantillon : L'échantillon d'oxyde de cuivre a été broyé et finement pulvérisé pour assurer une surface homogène et représentative.

Montage sur l'ATR : L'échantillon a été placé directement sur le cristal d'ATR (le diamant). Ensuite, pressé fermement contre le cristal pour assurer un bon contact.

Acquisition du spectre : Une fois l'échantillon monté, le spectre FTIR a été enregistré en envoyant un rayonnement infrarouge à travers l'échantillon.

Interprétation des spectres : Les spectres FTIR obtenus ont été ensuite interprété pour identifier les bandes d'absorption caractéristiques associées aux vibrations moléculaires de l'oxyde de cuivre. (184), (185) **(Fig. 24)**.



Figure 24 : FTIR (ATR)

b. Caractérisation par Microscope Electronique à Balayage (MEB) :

- Préparation de l'échantillon : L'échantillon d'oxyde de cuivre a été préparé en le fixant sur une surface appropriée (une platine conductrice), et en le rendant compatible avec le vide nécessaire à l'opération du microscope électronique à balayage (MEB).

- Chargement de l'échantillon : L'échantillon préparé a été ensuite monté dans la chambre à vide du MEB Quanta 250 en utilisant un système de chargement approprié.
- Réglage des paramètres : Avant l'analyse, les paramètres du MEB ont été configuré en fonction des caractéristiques de l'échantillon (type de matériau, la taille attendue des structures à observer, et la résolution souhaitée).
- Acquisition d'images : Une fois que l'échantillon a été mis en place et que les paramètres ont été ajustés, le MEB génère un faisceau d'électrons qui balaye la surface de l'échantillon. Les électrons émis ou rétrodiffusés ont été détectés et utilisés pour former une image en deux dimensions de la surface de l'échantillon.
- Analyse et interprétation : Les images obtenues ont permis d'analyser la morphologie, la topographie et la structure de l'oxyde de cuivre à l'échelle nanométrique. Les caractéristiques telles que la taille des particules, la distribution, et la rugosité de la surface peuvent être évaluées (186), (187) (**Fig. 25**).

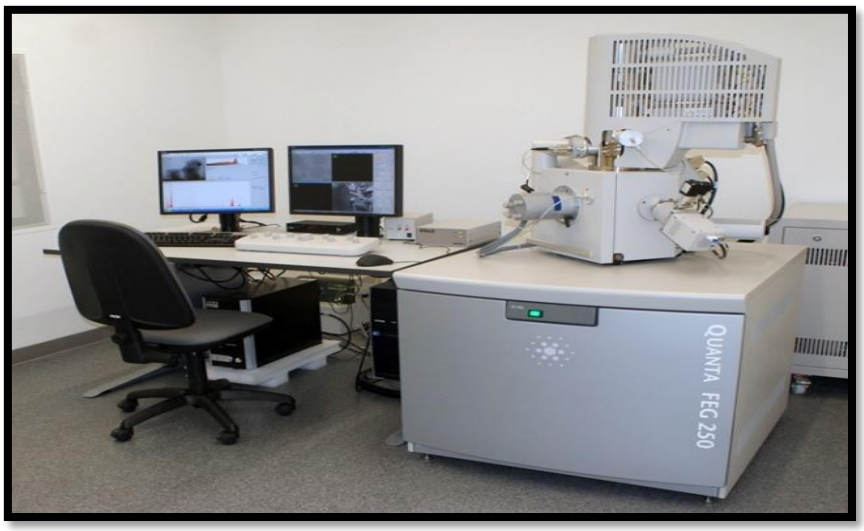


Figure 25 : MEB

c. Caractérisation par Granulométrie Laser :

- Préparation de l'échantillon : L'échantillon d'oxyde de cuivre a été préparé en le dispersant dans un liquide (l'eau) dispersant approprié pour former une suspension homogène. Il est crucial de veiller à ce que l'échantillon soit bien dispersé pour des mesures précises.
- Chargement de l'échantillon : La suspension d'oxyde de cuivre a été chargée dans la cellule de mesure du granulomètre laser FRITSCH, en veillant à éliminer les bulles d'air qui pourraient fausser les mesures.
- Réglage des paramètres : Avant de commencer l'analyse, les paramètres du granulomètre laser ont été configurés en fonction des propriétés de l'échantillon, notamment la taille des particules attendue et la nature du matériau.

- Acquisition des données : Une fois que l'échantillon a été en place et que les paramètres ont été ajustés, le granulomètre laser émet un faisceau laser à travers la suspension d'oxyde de cuivre. La diffusion de la lumière par les particules est mesurée et utilisée pour déterminer leur taille et leur distribution.
- Analyse des résultats : Les données recueillies ont été analysées pour obtenir des informations sur la distribution granulométrique de l'oxyde de cuivre. Cela comprend la détermination de la taille moyenne des particules, de l'écart-type, ainsi que la visualisation de la distribution de taille sous forme de graphiques.
- Interprétation des résultats : Les résultats obtenus peuvent être interprétés pour évaluer la taille des particules, la distribution granulométrique et la tendance à l'agglomération (188), (**Fig. 26**).



Figure 26 : Granulomètre Laser

III.4.1 SYNTHESE ET CARACTERISATION DES NANOCOMPOSITES (NCs) HYBRIDES « OXYDE METALLIQUE / ALGINATE » MO-Alg :

Les NPs des oxydes métalliques choisi (**ZnO, Ag_2O, CuO, NiO, CoO, FeO, Fe_2O_3, Cr_2O_3**) ont été synthétisées en suivant le protocole optimisé présenté dans le chapitre 1. Par la suite, les nanocomposites hybrides d'oxyde de métallique / alginate (**NCs MO-Alg**) de taille nanométrique ont été synthétisées en utilisant un protocole similaire à celui décrit dans la littérature (189), (190), (191)

II.1.2.2 MATERIELS :

Les appareils, la verrerie et les réactifs qui ont été utilisés lors de la synthèse des NCs hybrides « oxydes métallique – alginate » sont regroupés dans les tableaux suivants :

Tableau X : Les appareils

Appareils	Références	Appareils	Références
Agitateur plaque chauffante	Lab Tech	Pompe aspirateur	SELECTA
Balance analytique	Kern EG	Sonde de sonification	VIBA CELL
Etuve	Memmert	Four a moufle	Equilab

Tableau XI : Les verreries

Verreries	Références	Verreries	Références
Becher 1000 ml	Fisher brand	Papier filtre 125 mm	Whatman
Capsule en porcelaine	JIPO	Para-film	American national Can
Burette 25ml+0.1	Riviera	Pince en bois	Coprochim
Entonnoir 60mm	SanaiLab	Pipette 10 +0.1 ml propipette	ALAMO
Eprouvette 100±ml	Heinz Herenz Hamburg Germany	Spatule	Isolab
Fiole jaugée 2000 ± 0,6ml	Duran Germany	Tige en verre	Coprochim

Tableau XII : Les réactif

Produits	Référence	Pureté analytique	Produits	Référence	Pureté analytique
$Zn(NO_3)_2$	Sigma-Aldrich chemical	99.999%	$FeCl_2$	Sigma-Aldrich chemical	≥99.0%
$AgNO_3$	Sigma-Aldrich chemical	≥99.0%	$FeCl_3$	Sigma-Aldrich chemical	97%
$Cu(NO_3)_2$	Sigma-Aldrich chemical	98.0%	$CrCl_3$	Sigma-Aldrich chemical	99.99%
$Ni(NO_3)_2$	Sigma-Aldrich chemical	99.999%	NaOH	Sigma-Aldrich chemical	97%
$CoCl_2$	Sigma-Aldrich chemical	98.0%	Sodium alginate	Sigma-Aldrich chemical	91%
Ethanol 96%	Biochemchemo pharma	99.97%	Eau distillé	STATION EPURATION EAU ELGA	≥15.0 mΩ

II.1.2.2 Méthodes :

Les étapes typiques de la synthèse des nanocomposites hybrides d'oxyde de cuivre-alginate peuvent comprendre les suivantes :

Préparation de la solution d'alginate de sodium : la solution à 3% a été préparée en pesant 3g d'alginate de sodium en utilisant une balance analytique qui ont été dissout dans 100ml d'eau distillée sous agitation et chauffage (60°C) pendant 30 minutes.

Préparation de la suspension d'oxyde métallique : dans un bécher de 100ml remplie de l'eau distillée on a rajouté 6g de l'oxyde préparé sous agitation pendant 30 minutes

Formation des nanocomposites : La solution d'alginate de sodium a été ajoutée lentement (goutte à goutte) la suspension de l'oxyde métallique sous sonification (26kHz, 200W) constante pendant 01H. Cette étape à permis la formation de nanocomposites hybrides par précipitation.

Maturation et stabilisation : Les nanocomposites formés ont nécessités une maturation supplémentaire pour favoriser leur stabilité et leur intégrité structurale en laissant reposer notre mélange pendant 36H à température ambiante.

Isolement et purification : Après la formation des nanocomposites, ils ont été isolés de la solution réactionnelle et purifiés pour éliminer les impuretés et les résidus de réactifs. Pour cela, après la maturation, le liquide en excès a été éliminé par filtration sous vide, et le gel résultant a été récupéré. Un processus de lavage du gel à l'éthanol et à l'eau distillée a été ensuite effectué pour éliminer les impuretés et tout excès de solvant et de précurseurs. Le gel ainsi lavé a été séché dans une étuve à une température de référence de T= 80^0C pendant 24 heures. Une fois le séchage terminé, le produit a été finement broyé. La poudre ainsi obtenue a été ensuite placée dans des récipients stériles, recouverts de papier d'aluminium pour éviter toute dégradation due à la lumière (photodégradation). Chaque récipient a été étiqueté avec un numéro d'échantillon spécifique. (**Fig. 27**)



Figure 27 : Montage de la synthèse des NCs

II.1.2.2 CARACTERISATION :

a. Identification :

On commence par l'aspect, couleur et solubilités des différents nanocomposites synthétisées.

i. Test de solubilité :

Vérification de la solubilité des échantillons dans l'eau et dans l'acide (192).

ii. Les réactions d'identification :

Les NCs ont été mis en solution puis identification du métal correspondant en utilisant les réactifs d'identification spécifique (192).

b. Analyse :

Les nanocomposites hybrides d'oxyde de métallique / alginate (NCs MO-Alg) ont été ensuite caractérisés pour déterminer leur taille, leur forme, leur structure, leur composition

chimique et leurs propriétés de surface. Les techniques utilisées comprennent la microscopie électronique à balayage (MEB), la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), la diffraction des rayons X (DRX), la granulométrie laser et la spectroscopie UV-visible.

Les principes de fonctionnement, l'appareillage et les étapes de caractérisation du MEB, FTIR et granulomètre laser ont été déjà présenté dans le premier chapitre de l'étude expérimentale.

i. Caractérisation par spectroscopie UV-visible

Le balayage spectral a été réalisé par un spectrophotomètre UV- visible de marque SHIMADZU ® Modèle UV-1202, entre 200 et 700 nm. Comme support, nous avons utilisé des cuves en quartz d'un trajet optique de 1 centimètre. Pour chaque analyse, le blanc utilisé était le milieu de dispersion de la suspension c'est-à-dire l'eau distillée. Les échantillons ont été préparés en mettant en suspension 5 mg de poudre dans 100 ml d'eau distillée puis par un passage aux ultrasons pendant 30 mn (193), (**Fig. 28**)



Figure 28 : Spectrophotomètre UV- visible (SHIMADZU® Modèle UV-1202)

ii. Caractérisation par diffraction des rayons X :

- *Préparation de l'échantillon :* L'échantillon a été finement broyé pour obtenir une poudre fine et homogène, afin de garantir une distribution uniforme des cristaux dans l'échantillon.
- *Montage de l'échantillon :* L'échantillon a été ensuite monté sur un support adapté, (un support en silicium). Il est important que l'échantillon soit bien réparti sur le support et qu'il soit maintenu de manière stable pendant l'analyse.
- *Calibration de l'appareil :* Avant de commencer l'analyse proprement dite, l'appareil de diffraction des rayons X devait être correctement calibré. Cela implique généralement

l'utilisation d'un échantillon de référence dont la structure cristalline est bien connue, tel que le dioxyde de silicium (SiO_2).

- *Collecte des données :* Une fois que l'appareil a été calibré et que l'échantillon a été correctement monté, la collecte des données pouvait commencer. L'échantillon est exposé à un faisceau de rayons X, et les rayons X diffusés ont été enregistrés à différents angles. Ces données ont été ensuite utilisées pour déterminer la distribution des atomes dans l'échantillon et donc sa structure cristalline.
- *Analyse des données :* Les données de diffraction des rayons X ont été analysées à l'aide de logiciels spécialisés (OriginLab). Les pics de diffraction ont été identifiés et analysés pour déterminer les distances interatomiques et les angles de liaison dans la structure cristalline de l'échantillon.
- *Interprétation des résultats :* Une fois l'analyse des données terminée, les résultats ont été interprétés pour déterminer la structure cristalline de l'oxyde. Cela inclut l'identification des phases cristallines présentes dans l'échantillon, ainsi que des informations sur la taille et la forme des cristaux.
- *Validation des résultats :* Les résultats de l'analyse par DRX peuvent être validés en les comparant à des données de référence disponibles dans des bases de données cristallographiques, A l'aide des fiches JCPDS et des fiches ASTM, on peut identifier les structures et les phases présentes (194), (**Fig. 29**).



Figure 29 : Diffractomètre d8 ADVANCE Bruker

III.4.1 ACTIVITES THERAPEUTIQUES DES NCS SYNTHETISEES :

Le troisième et dernier chapitre est dédié à l'étude des effets antibactériens et anti-inflammatoires des nanocomposites (NCs) synthétisés. Ce chapitre se divise en deux parties. La première partie est consacrée à la détermination de l'activité antibactérienne des NCs sur des souches de référence. La deuxième partie porte sur l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des NCs chez les souris.

III.2.3.1 ÉTUDE EXPERIMENTALE SUR L'EFFET ANTIBACTERIEN DES NCS SYNTHETISEES :

Le matériel, les appareils et la verrerie utilisés sont présentés dans ce tableau avec leurs références :

Tableau XIII : Les appareils et la verrerie

Désignation	Référence	Désignation	Référence
Milieu de culture : gélose au sang cuit et Gélose Mueller-Hinton	Microbiotech	Etuve	BINDER ® 250 WTC
Étuve	MEMMERT®	Boite de pétrie	Coprochim
Agitateur	LABRICO® L24	Tube à essai	ALAMO
Plaque magnétique	IKAMAG® RET	Agitateur en verre	Coprochim
Bain marie	KOTTERMAN®	Micropipette 100-1000µl	LABNET

Le tableau suivant présente les différentes souches bactériennes utilisées :

Tableau : liste des souches bactériennes utilisées.

Tableau XIV : Les souches bactériennes utilisées

La Souche bactérienne	Référence
Staphylococcus aureus	ATCC 25923
Enterococcus feacalis	Une souche issue d'un prélèvement pathologique
Escherichia coli	ATCC 25922
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 27853

L'activité antibactérienne des NCs, a été testée sur une gamme de bactéries à Gram négatif : *Pseudomonas aeruginosa, E.coli, Klebsiella pneumoniae* et Gram positif : *Staphylococcus aureus, Enterococcus feacalis*.

a. Préparation des précultures :

Ces souches ont été identifiées au Laboratoire de Microbiologie CHU-Tlemcen. Les différentes souches bactériennes ont été repiquées dans des tubes de gélose au sang cuit de conservation puis inclinées et incubées à 37 °C à l'étuve. Après 24 h d'incubation, ces tubes sont conservés à T 4°C. Afin de préserver la disponibilité des souches, les opérations de repiquage sont réalisées la veille du test.

Avant le repiquage, quelques colonies ont été prélevées des tubes de conservation et mélangées à de l'eau physiologique stérile. Elles ont été ensuite incubées à 37°C à l'étuve pendant 24 h, afin d'avoir une charge bactérienne satisfaisante et d'assurer la pureté de la souche à tester. (**Fig. 34**)

L'opération de repiquage a pour but d'obtenir des cellules bactériennes à leur phase de croissance exponentielle. À partir de cette culture bactérienne, on prélève quelques colonies (3 à 5) que l'on mélange avec 4 ml d'eau physiologique stérile dans un tube à essai dont on compare la densité avec un tube de référence (0.5 Mc Farland d'une charge étalonnée 105 - 106 UFC/mL).

b. Préparation des suspensions de NCs :

Les suspensions ont été préparées en diluant 10 mg de chacun des huit NCs synthétisés dans 10 ml d'eau distillée stérile, ce qui donne une concentration finale de 1000µg/ml. Les suspensions ont ensuite été soumises à un traitement par ultrasons pendant 30 minutes. À partir de ces solutions mères, quatre dilutions correspondantes ont été préparées.

c. Stabilité des suspensions :

Afin de vérifier la loi de Beer-Lambert et le taux de dégradation des nanocomposites (NCs), nous avons réalisé le protocole expérimental suivant :

Préparation des solutions de nanocomposites (NCs) à différentes concentrations connues en pesant des quantités précises de NCs et en les dissolvant dans un solvant approprié (l'eau distillée) pour obtenir les concentrations désirées.

Calibration du spectrophotomètre : selon les instructions du fabricant avant de commencer les mesures.

Réalisation des mesures d'absorbance pour chaque solution de NCs à différentes concentrations et noter soigneusement les valeurs d'absorbance mesurées.

Tableau XV : Longueur d'onde des NCs

NCs	ZnO-Alg	Ag_2O-Alg	CuO-Alg	NiO-Alg	CoO-Alg	FeO-Alg	Fe_2O_3-Alg	Cr_2O_3-Alg
λ (nm)	315	340	461	315	345	295	289	421

Courbe d'étalonnage : Traçage d'une courbe d'étalonnage en utilisant les valeurs d'absorbance mesurées par rapport aux concentrations connues des solutions de NCs. Cette courbe va être utilisée pour déterminer la concentration des échantillons inconnus à partir de leurs absorbances.

Vérification de la loi de Beer-Lambert : en traçant un graphique de l'absorbance en fonction de la concentration des solutions de NCs. Puis rechercher une relation linéaire qui indiquerait que la loi de Beer-Lambert est vérifiée.

Calcul du coefficient de régression ($\mathbf{R^2}$) : pour évaluer la linéarité de la courbe obtenue. Un coefficient de régression proche de 1 indique une forte corrélation linéaire entre l'absorbance et la concentration, ce qui confirme la validité de la loi de Beer-Lambert.

Le taux de dégradation : Pour déterminer le taux de dégradation des NCs, On compare les absorbances des solutions de NCs durant un période de temps (de 1 à 9 H) en déterminant une cinétique de dégradation sous les conditions appropriées. Ces suspensions ont subi régulièrement un traitement par ultrasons pendant 2 minutes.

On répète les mesures et les calculs pour chaque échantillon de NCs à tester, en veillant à maintenir des conditions expérimentales cohérentes. Les valeurs expérimentales du taux de dégradation, représentées sous forme de D%, ont été calculées à l'aide des équations suivantes :

$$D\% = (C0 \times Ct) \div C0) \times 100$$

Équation 1

Où :

- D% est le taux de dégradation.
- C0 est la concentration initiale de la substance cible.
- Ct est la concentration de la substance cible à un moment donné t.

d. Test antibactérien :

La diffusion sur disques consiste à faire diffuser un agent antibactérien d'une concentration connue à travers des disques, tablettes ou bandes, dans le milieu de culture solide, ensemencé au préalable avec l'inoculum choisi et isolé en culture pure. La diffusion sur disque a été basée sur la détermination d'une zone d'inhibition proportionnelle à la

sensibilité bactérienne à l'antibactérien présent dans le disque. Cet examen se fait de la même manière qu'un antibiogramme où les antibiotiques sont remplacés par des NCs MO-Alg.

Il s'agit d'une technique qualitative permettant de déterminer la sensibilité des microorganismes vis-à-vis d'une substance réputée antimicrobienne. Cette méthode repose sur le pouvoir migratoire de la substance à l'intérieur d'une boîte de Pétri, dans un milieu nutritif solide (Mueller-Hinton).

Inoculation : Un millilitre d'inoculum a été ensemencé en surface du milieu Mueller-Hinton, préalablement solidifié dans des boîtes de Pétri (hauteur de la gélose 4 mm). L'ensemencement est réalisé en stries serrées (**Fig. 30**).

Application des NCs : Quand la gélose devient sèche, les disques stériles (6mm de diamètre) imprégnés des NCs, des différentes concentrations (1000, 500, 250, 125 et 65µg/ml) seront déposés sur la surface des boîtes de Pétri ensemencées.

Incubation : Les boîtes ont été fermées et laissées pendant 15 minutes pour permettre la diffusion des NCs, puis incubées à 37°C pendant 24 heures.

Des disques témoins négatifs ont été préparés en les plaçant sur de la gélose inoculée sans nanopoudres. Des disques d'ampicilline commercialisée (à 10 µg/disque) servent de témoins positifs.

Évaluation de l'Inhibition Bactérienne : Après incubation, l'absence de croissance bactérienne, exprimant une activité antimicrobienne, se traduit par un halo translucide autour du disque, ayant la même couleur que la gélose stérile et dont le diamètre (exprimé en millimètre) est mesuré à l'aide d'un pied à coulisse.

Calcul de l'Indice d'Inhibition : L'indice d'inhibition est calculé en utilisant la formule suivante :

$$\boldsymbol{Indice\ d'Inhibition = \frac{Diamètre\ de\ la\ zone\ d'inhibition - Diamètre\ du\ disque}{2}}$$

Équation 2

Analyse des Résultats : Les résultats des tests effectués in vitro sont exprimés en moyenne ± Et (écart-type). Les comparaisons multiples et la détermination des niveaux de signification statistique sont effectuées par le test ANOVA univarié.

NB : Tout le matériel utilisé a été stérilisé au four à 180°C pendant 1 heure et 30 minutes.



(a) (b) (c) (d)

Figure 30 : Test antibactérien (a) : préparation des échantillons, (b) : Tubes contient souches de références, (c) : boite de repiquage, (d) : disposition des disques dans la boite de pétrie

III.2.3.2 ÉTUDE EXPERIMENTALE SUR L'EFFET ANTIINFLAMMATOIRE DES NCS SYNTHETISEES :

a. Principe du protocole expérimental :

L'objectif principal de l'essai, était de tester les NCs chez la souris afin de réaliser un screening pharmacologique de l'activité anti-inflammatoire, en se basant sur la méthode de la patte gonflé suite à l'administration de la carragénine à 1% selon le protocole de Winter (195). Le matériel, les appareils et la verrerie utilisés sont présentés dans ce tableau avec leurs références :

Tableau XVI : Le matériel, les appareils et la verrerie

Désignation	Référence	Désignation	Référence
Bain à ultrason	Auxilab (40 KHz / 360W)	Agitateur magnétique	Lab Tech
Pied à coulisse	1300E.PB FACOM	Seringue	Mediflon
Seringue de gavage	Dutscher	Tube à essai	Coprochim
Balance	Kern EG	Mortier et pilon	ALAMO
Carraghénane	Epi	Eau distillée	≥15.0 mΩ

b. Préparation des solutions des produits à tester :

i. Calculs des doses chez l'espèce animale :

La dose administrée aux animaux dans cette étude a été calculée en utilisant la méthode de l'Animal Equivalent Dose (AED), qui permettait de transposer la dose humaine à une dose animale équivalente. Cette méthode tenait compte des différences physiologiques et métaboliques entre les espèces. Pour ce faire, la dose humaine, exprimée en milligrammes par kilogramme de poids corporel, était convertie en dose animale à l'aide d'un coefficient de correction. Dans notre étude, les doses administrées aux souris ont été calculées à partir de doses d'oligoéléments et d'éléments essentiels administrées chez l'homme, et ont été ajustées en fonction du poids corporel des souris. Cette approche a permis d'assurer une comparabilité appropriée entre les doses administrées chez l'homme et chez l'animal, ce qui était essentiel pour une interprétation pertinente des résultats et une extrapolation appropriée des effets observés (196).

Tableau XVII : Animal Equivalent Dose calculé par la formule de transposition (196)

Molécule	Dose admissible chez l'homme	AED SOURIS
ZnO-Alg	11mg-15mg	3 ,075mg /kg
CuO-Alg	9mg/j	1,845 mg /kg
Ag_2O-Alg	0,088mg/j	0 ,01804 mg /kg
Cr_2O_3-Alg	0,2 mg/j	0,041 mg /kg
FeO-Alg	14mg/j	2,87 mg /kg
Fe_2O_3-Alg	14mg/j	2,87 mg /kg
CoO-Alg	1,35mg/j	0,27675 mg /kg
NiO-Alg	0.075mg/j	0,0153 mg /kg
Ibuprofène	400mg/jour	82 mg/Kg

ADE : Animal Equivalent Dose calculé par la formule de transposition

L'ibuprofène (MERINAL®) et les NCs synthétisés ont été dissout dans de l'eau déionisée stérile et maintenu sous sonification et agitation pendant 30 minutes.

ii. Préparation des lots :

Chaque lot à tester a été accompagné par un lot témoin négatif et un lot témoin positif

- *Animaux :*

Souris swiss albinos, males, dont le poids varie entre 25 et 30g, ont été utilisées lors de l'étude *in vivo*. Ces animaux ont été procurés auprès de l'animalerie de la faculté de Médecine d'Oran.

Les animaux d'expérimentation ont été soumis à une période d'adaptation et préparation, ou ils ont accès libre à l'eau et à l'aliment standard et ont notamment été adaptées selon le rythme nycthéméral (cycle de 12h lumière/obscurité) avec une température ambiante et favorable (25 C°) pour une période d'acclimatation (15 jours) avant d'être utilisées dans les différentes expériences.

c. Test de toxicité aiguë :

Pour évaluer la toxicité aiguë de nos matériaux, nous avons utilisé un total de quatre groupes, chacun composé de cinq souris. Les souris des différents groupes ont reçu une dose unique par voie orale des suspensions préparées suivantes : 0,5 ml de NaCl à 0,9 % (groupe témoin), 0,5 ml d'ibuprofène (82 mg/kg), 0,5 ml d'ibuprofène (82 mg/kg) combiné à la suspension du NCs préparé, et 0,5 ml suspension du NCs (**Fig. 35**). Les souris ont été étroitement surveillées pour détecter les signes d'intoxication et les taux de mortalité à 5, 30 et

45 minutes, ainsi qu'à 1, 2, 4 et 6 heures après l'administration de la suspension. Par la suite, les souris ont été surveillées quotidiennement pendant une période de 7 jours.

d. Induction de l'inflammation :

Dans la conception de l'expérience, les différents groupes ont reçu différentes suspensions par voie orale (peros) 30 minutes avant l'injection de carraghénane (**Tab. XIX**). Avant l'expérience, les souris ont subi une période de jeûne de 24 heures tout en ayant toujours un accès libre à l'eau potable.

Tableau XVIII : les doses administrées de l'activité anti-inflammatoire

Groups T	Groupe témoin	Groupe référence	Test group 1 (Ibuprofen + Suspension NCs)	Test group 2 (Suspension NCs)
T_0: Administration per os	0,5ml 0.9% NaCl	0,5ml Ibuprofen (82 mg/Kg)	0,5ml : Ibuprofen (82 mg/Kg) + Suspension NCs	0,5ml
T_{30}: subplantar injection	0.025 ml carrageenan solution (1%)	0.025 ml carrageenan solution (1%)	0.025 ml carrageenan solution (1%)	0.025 ml carrageenan solution (1%)

Afin d'induire un œdème de la patte chez les souris, une solution de carraghénane a été injectée sous-plantariennement (intra-articulairement) dans la patte arrière droite. Cette injection a été administrée une heure après l'administration orale des suspension (**Fig. 31**). La procédure a entraîné une inflammation, qui a été par la suite observée comme étant réduite en présence d'une substance ayant une activité anti-inflammatoire.



(a) (b) (c)

Figure 31 : L'activité anti-inflammatoire, (a) : induction de l'œdème, (b) : formation de l'œdème (c) : mesure de l'œdème

Le développement de l'œdème a été mesuré à l'aide du pied à coulisse numérique. Les mesures et l'enregistrement des diamètres de patte ont été effectués à la première, deuxième, troisième et quatrième heure après l'injection de carraghénane. La formule utilisée pour calculer le pourcentage d'inhibition de l'œdème était la suivante :

$$\%\, d'inhibition\ de\ l'œdème\ =\ (N\ -\ N'\ *\ 100)\ /\ N$$

Équation 3

- N : représente les diamètres de patte mesurés 1, 2 et 3 heures après l'injection de carraghénane dans le groupe témoin
- N' : les diamètres de patte mesurés 1, 2 et 3 heures après l'injection de carraghénane dans les groupes de test.

e. Analyses statistiques :

Les résultats des tests ont été exprimés en moyenne et analysés par le test t de Student. Les valeurs de $p < 0.05$; $p < 0.01$ $p < 0.001$ ont été considérés comme significatifs (a) très significatifs (b) et hautement significatifs (c) respectivement.

III.4 RESULTATS :

III.3.1 SYNTHESE ET CARACTERISATION DES NANOPARTICULES (NPS) D'OXYDE METALLIQUE : OPTIMISATION PAR ETUDE PARAMETRIQUE ET MODELISATION :

III.3.1.1 ASPECTS DES POUDRES :

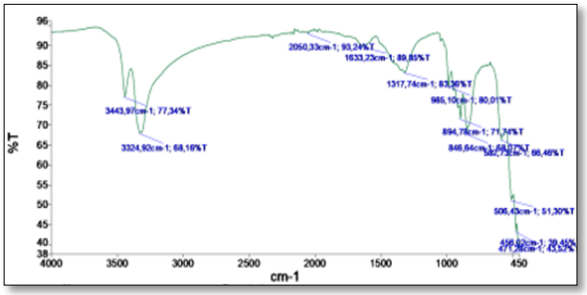
Les diverses étapes de synthèse ont été réalisées au sein du laboratoire de Chimie Minérale Pharmaceutique de la Faculté de Médecine d'Oran, du Laboratoire de Recherche en Développement Pharmaceutique (LRDP) de l'Université d'Oran 1, ainsi que du Laboratoire de Chimie des Polymères (LCP) de l'Université d'Oran 1. L'apparence du produit obtenu correspond à celle décrite par Marco Leonardi et al, poudre noire lisse fine (**Fig. 32**) (197).



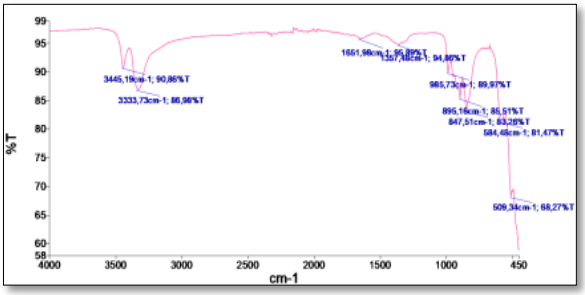
Figure 32 : Poudre noire lisse fine du CuO NPs

III.3.1.2 FTIR :

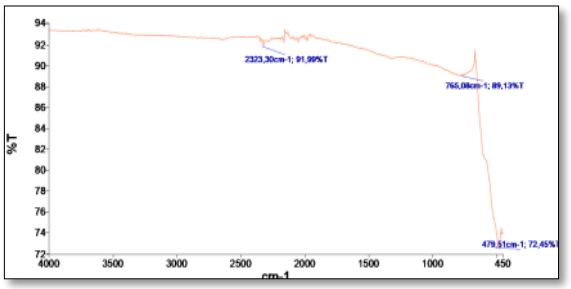
L'analyse FTIR est réalisée au niveau Laboratoire de Recherche en Développement Pharmaceutique (LRDP) de l'Université d'Oran 1. Les spectres FTIR des 08 échantillons synthétisés sont représentés dans la (**Fig. 33**).



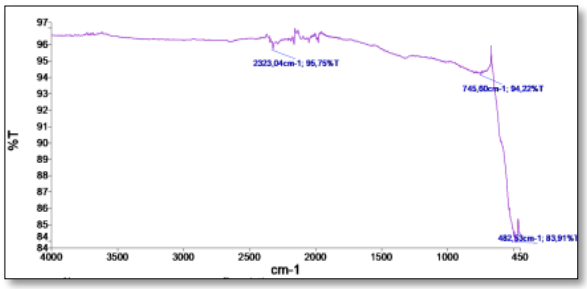
(Y_1)



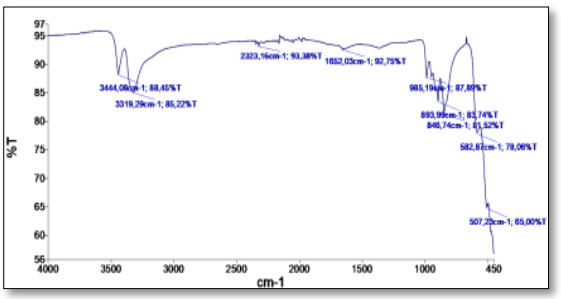
(Y_2)



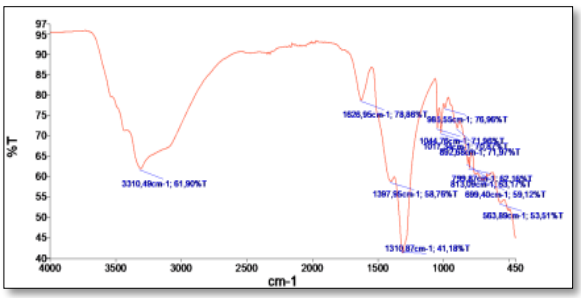
(Y_3)



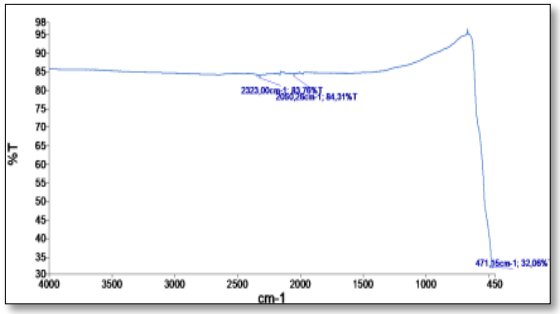
(Y_4)



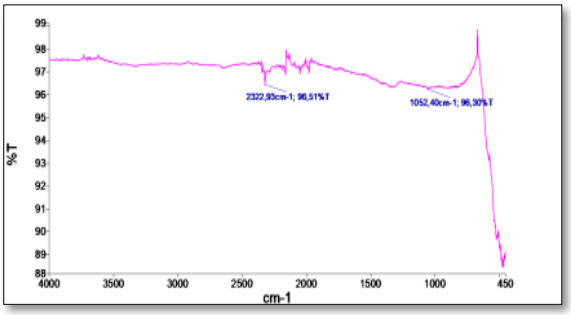
(Y_5)



(Y_6)



(Y_7)



(Y_8)

Figure 33 : Spectres FTIR des 08 échantillons de NPs CuO synthétisés

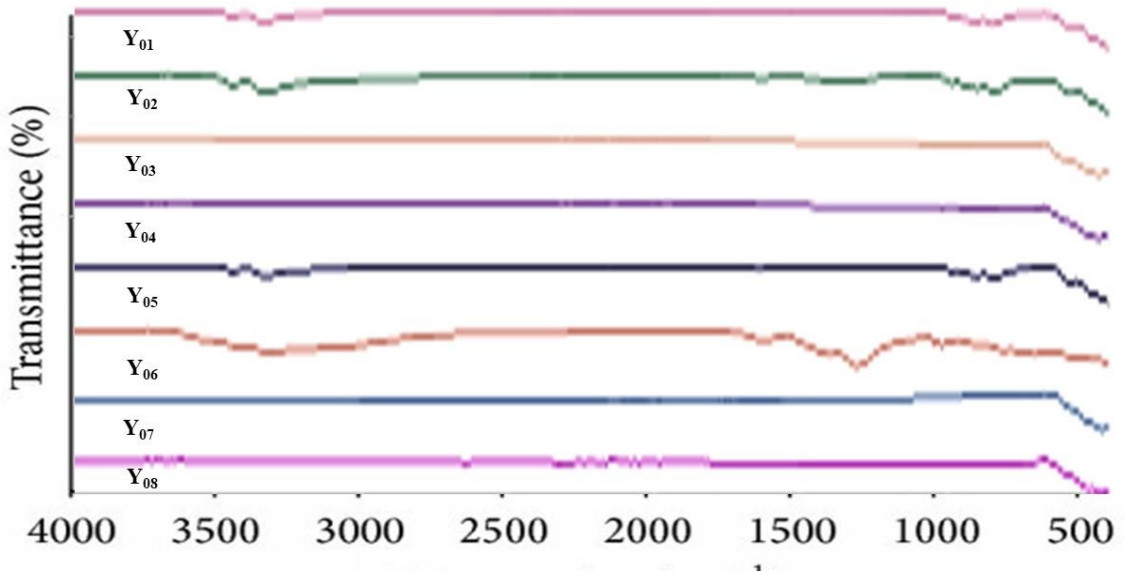


Figure 34 : Comparaison entre les spectres FTIR des 08 échantillons

- *Interprétation :*

La comparaison des spectres FTIR des huit échantillons synthétisés de NPs CuO implique une analyse des vibrations moléculaires spécifiques présentes dans ces spectres. Les bandes d'absorption situées entre 400 et 800 cm^{-1} sont associées aux vibrations de liaison métal-oxygène (Cu-O) dans la structure de l'oxyde de cuivre, précisément attribuées aux vibrations de type stretching des liaisons Cu-O dans la structure cristalline du CuO. De même, les bandes d'absorption entre 3000 et 3600 cm^{-1} correspondent aux vibrations des groupes hydroxyles (OH) dans les composés hydratés de l'oxyde de cuivre ($Cu(OH)_2$), indiquant la présence d'impuretés ou de contaminants hydratés. Enfin, la bande d'absorption entre 1600 et 1700 cm^{-1} est liée aux vibrations de déformation des liaisons O-H dans l'eau adsorbée ou liée à la surface des particules d'oxyde de cuivre. Les bandes d'absorption étroites témoignent d'une structure cristalline plus ordonnée.

III.3.1.3 MEB :

L'analyse MEB est réalisée au niveau du Centre de Recherche d'Analyse Physique et Chimique (CRAPC) d'Alger. Les images fournies par le MEB des huis échantillons sont présentées dans la figure suivante :

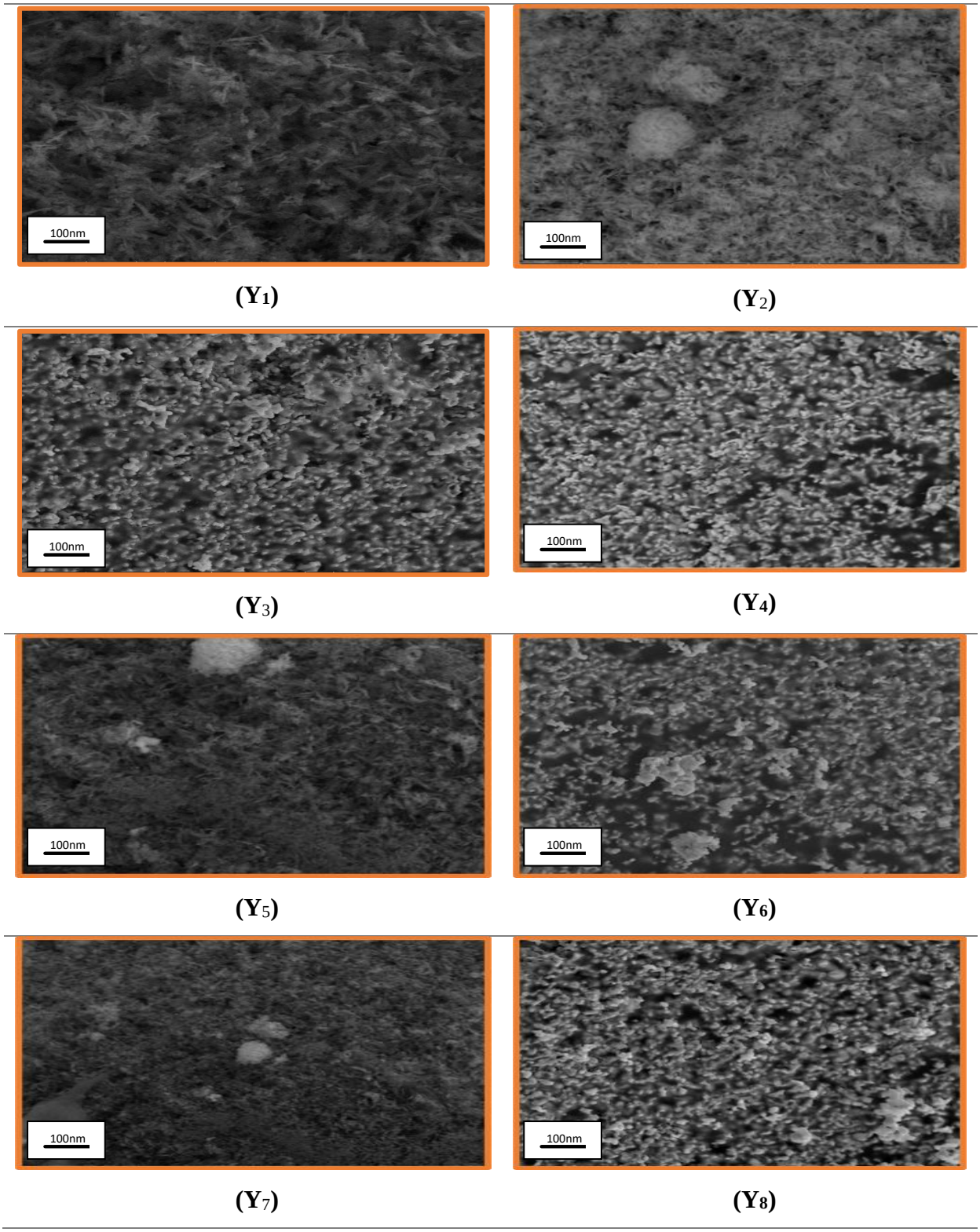


Figure 35 : Images MEB des 08 échantillons de NPs CuO synthétisés (100nm)

- *Interprétions :*

L'interprétation des images MEB des NPs CuO peut fournir des informations précieuses sur leur morphologie, leur taille et leur distribution.

Morphologie : Les images MEB révèlent la forme et la structure des nanoparticules d'oxyde de cuivre. Elles apparient sous forme de sphères (Y_3, Y_4, Y_6 et Y_8) et de tétraèdres (Y_1, Y_2, Y_5 et Y_7) en fonction des conditions de synthèse.

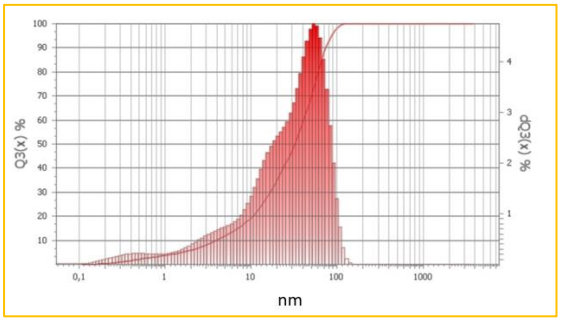
Taille des particules : En mesurant les dimensions des particules à partir des images MEB, on obtient des tailles moyennes qui varient entre 20-60nm des NPs CuO. Une distribution étroite des tailles indique une synthèse uniforme, tandis qu'une distribution plus large peut indiquer une variabilité dans les processus de croissance non uniformes.

Distribution : la distribution spatiale des nanoparticules homogène (Y_1, Y_3, Y_4 et Y_8) suggère une dispersion uniforme des particules, tandis la distribution inégale (Y_2, Y_5, Y_6 et Y_7) indique des agglomérats et des clusters de particules.

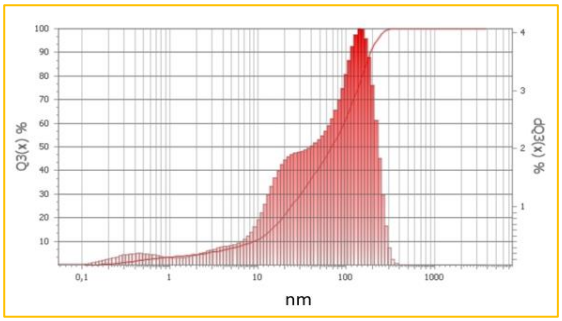
Rugosité de surface : tous les échantillons avaient une surface rugueuse qui résulte de processus de croissance non uniformes et de la structures cristallines complexes.

III.3.1.4 GRANULOMETRE LASER :

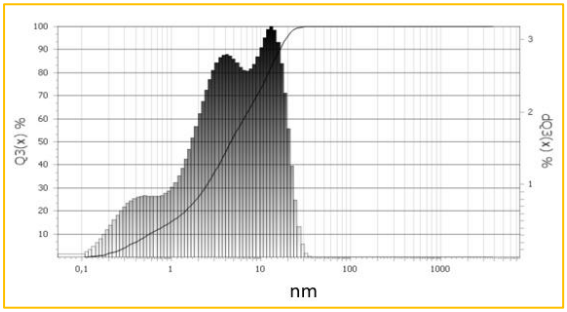
L'analyse par Granulomètre Laser est réalisée au niveau Laboratoire de Recherche en Développement Pharmaceutique (LRDP) de l'Université d'Oran 1. La répartition de la taille des huis échantillons de NPs CuO sont représentées dans la figure suivante



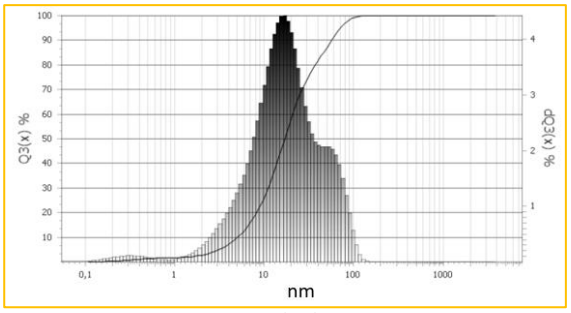
(Y_1)



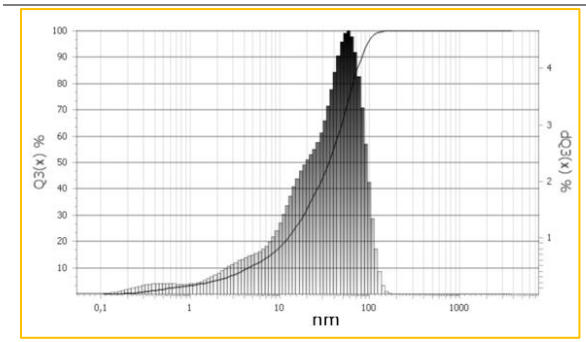
(Y_2)



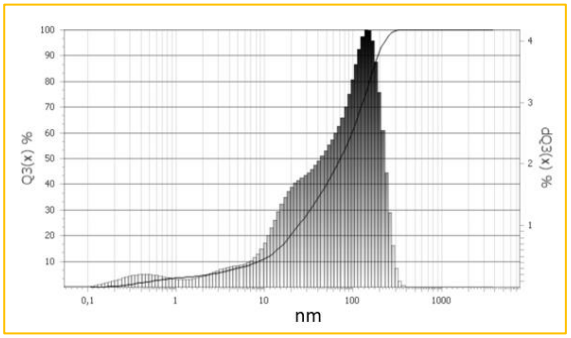
(Y_3)



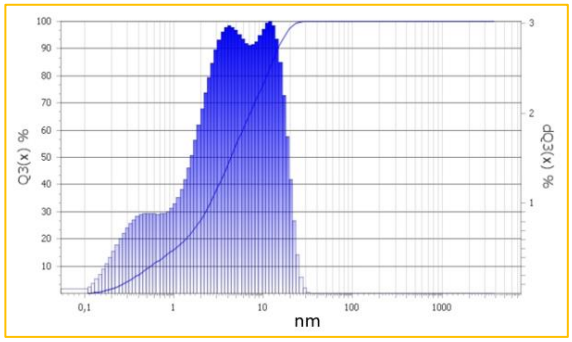
(Y_4)



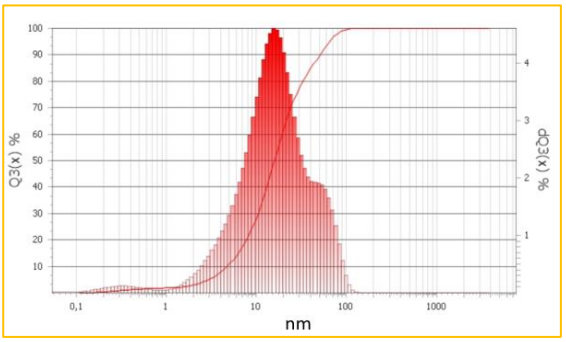
(Y_5)



(Y_6)



(Y_7)



(Y_8)

Figure 36 : Répartition de la taille des NPs CuO des huis échantillons par la granulomètre laser

- *Interprétation :*

L'interprétation de la répartition de la taille par granulomètre laser des NPs CuO permet de comprendre la distribution des tailles de particules dans l'échantillon. La distribution de taille étroite (Y_1, Y_4, Y_5, Y_6 et Y_8) indique une uniformité dans la taille des nanoparticules, ce qui est le résultat d'un processus de synthèse bien contrôlé ce qui signifie qu'il n'y a pas d'agglomération. En revanche, la distribution de taille plus large (Y_2, Y_3 et Y_7) suggère une variabilité dans la taille des particules, pouvant résulter de différents facteurs de conditions de synthèse variables et des processus de croissance non uniformes. L'analyse de la répartition de la taille révèle la présence de particules de tailles spécifiques prédominantes (**Tab. XX**), ce qui est important pour comprendre les propriétés physiques et chimiques des nanoparticules d'oxyde de cuivre.

Il est évident, à partir du graphique, que la distribution cumulative des particules en dessous d'une certaine taille, Q3(x) (50%), comprend des particules avec des volumes inférieurs à 35nm pour la plupart des échantillons synthétisés (Y_1, Y_3, Y_4, Y_5, Y_7 et Y_8), tandis que la distribution cumulative des particules en dessous d'une autre taille, Q3(x) (100%), englobe des particules avec des volumes inférieurs à 100 nm pour les échantillons (Y_3 et Y_7).

Tableau XIX : La taille moyenne des NPs CuO des huis échantillons

Echantillon n	Taille moyenne (nm)
1	**32,15**
2	**68,66**
3	**04,62**
4	**16,93**
5	**35,09**
6	**71,74**
7	**05,04**
8	**15,86**

III.3.1.5 DETERMINATION DES REPONSES :

Les résultats des expériences du plan factoriel sont présentés dans le tableau :

Tableau : Matrice des résultats

Tableau XX : La matrice des résultats

Essai n :	Facteur 1 : Méthode de synthèse	Facteur 2 : Température de calcination	Facteur 3 : Temps de maturation	Réponse : taille moyenne des particules (nm)
1	**-1**	**-1**	**-1**	**32,15**
2	**+1**	**-1**	**-1**	**68,66**
3	**-1**	**+1**	**-1**	**4,62**
4	**+1**	**+1**	**-1**	**16,93**
5	**-1**	**-1**	**+1**	**35,09**
6	**+1**	**-1**	**+1**	**71,74**
7	**-1**	**+1**	**+1**	**5,04**
8	**+1**	**+1**	**+1**	**15,86**
Niveau -1	**Précipitation**	**250°C**	**24heures**	
Niveau +1	**Coprécipitation**	**450°C**	**48heures**	

Les conditions expérimentales de synthèse et les résultats obtenus pour les huit (08) essais réalisés peuvent être visualisés sur la (**Fig. 37**).

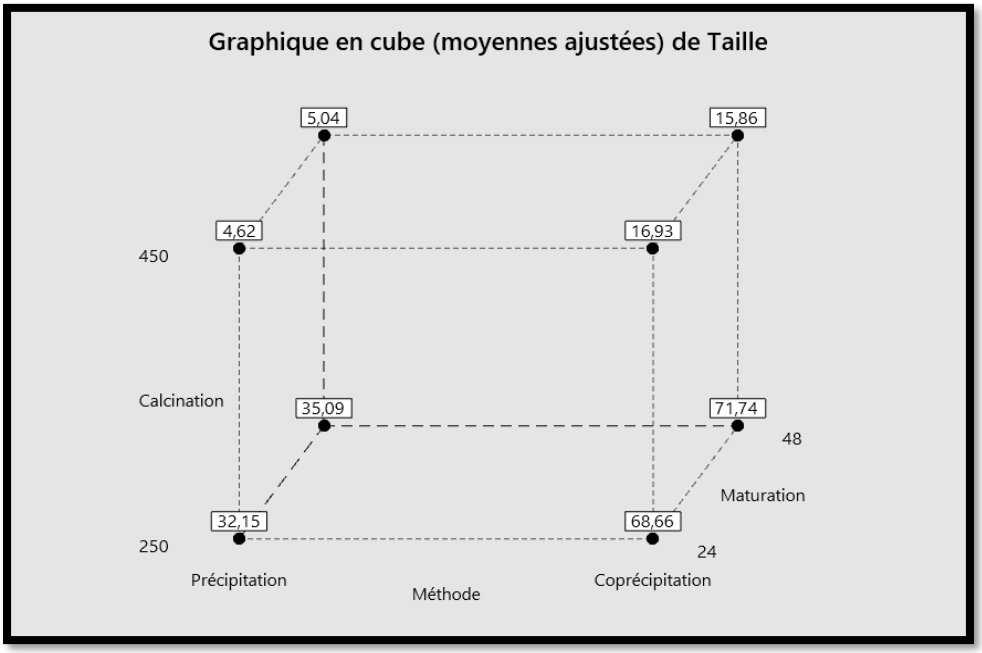


Figure 37 : Plan factoriel complet : tailles des particules en fonction de la méthode de synthèse, la température de calcination et le temps de maturation

- *Interprétation :*

La figure en cube du plan factoriel complet intitulée permet d'analyser l'impact combiné de ces trois variables sur la taille des particules obtenues. Chaque axe du cube représente une variable : la méthode de synthèse (axe X), la température de calcination (axe Y) et le temps de maturation (axe Z). En comparant les tailles des particules sur les différentes faces verticales (méthode de synthèse), couches horizontales (température de calcination) et profondeurs (temps de maturation), on peut déterminer comment chaque facteur, ainsi que leurs interactions, influencent la taille des particules. Le cube permet ainsi une visualisation claire des variations de taille des particules en fonction des combinaisons de ces paramètres expérimentaux.

III.3.1.6 ANALYSE DU PLAN D'EXPERIENCE ET MODELISATION MATHEMATIQUE :

a. Le modèle mathématique utilisé :

Le modèle mathématique choisi a priori est un modèle polynomial du premier degré avec interactions :

$$Y = a0 + a1.x1 + a2.x2 + a3.x3 + a12.x1.x2 + a13.x1.x3 + a23.x2.x3 + a123.x1.x2.x3$$

Équation 4

b. Les coefficients du modèle :

Une des premières étapes dans l'analyse des résultats d'un plan expérimental consiste à calculer les effets principaux de chaque facteur. Parallèlement, une analyse plus approfondie des résultats permet de mettre en évidence les interactions entre les facteurs. Ces effets des facteurs et leurs interactions représentent les coefficients du modèle utilisé, qui peuvent être calculés en suivant les équations précédemment décrites.

Tableau XXI : Les coefficients du modèle

Coefficients	a_0	a_1	a_2	a_3	a_{12}	a_{13}	a_{23}	a_{123}
Valeurs	31,26	12,03	-20,64	0,67	-6,25	-0,16	-0,83	-0,2

Cependant, il est également possible d'estimer les valeurs correspondant aux effets en utilisant le logiciel "MINITAB". En général, la construction du modèle, ainsi que tous les calculs statistiques, les effets, les interactions et les visualisations graphiques sont réalisés à l'aide du logiciel "MINITAB 19". Ce logiciel offre des outils puissants pour analyser les données expérimentales et extraire des informations significatives des résultats obtenus.

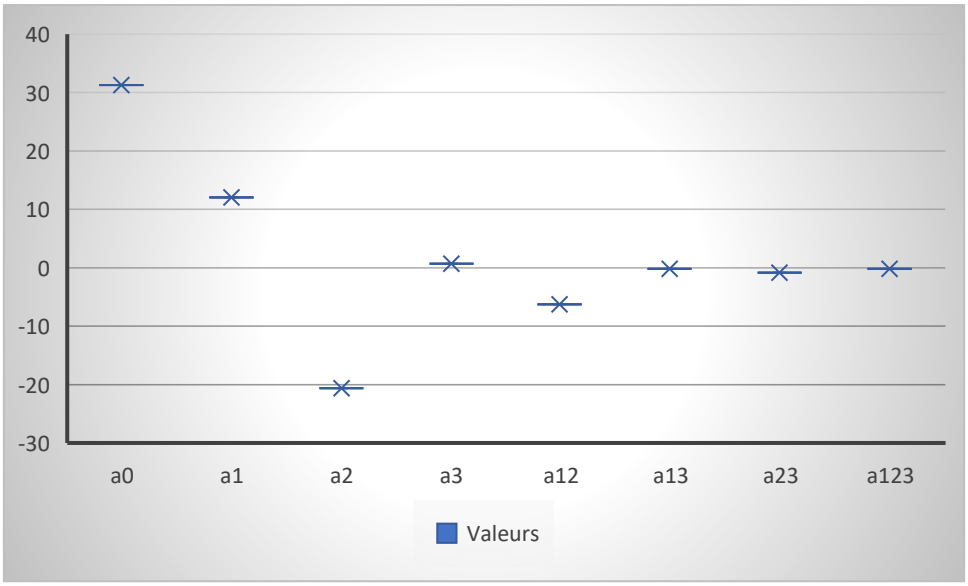


Figure 38 : Graphe des coefficients : effets des facteurs sur la taille des nanoparticules d'oxyde de cuivre

- *Interprétation :*

On remarque que l'effet de la méthode de synthèse et l'effet de la température de calcination sont beaucoup plus importants que l'effet du temps de maturation. En ce qui concerne les interactions, il est clair que l'interaction entre les trois facteurs est très faible voir négligeable par rapport aux effets des interactions entre chaque deux facteurs différemment (**Fig. 38**).

c. Effets principaux pour la taille :

Le graphique des effets des facteurs de la synthèse des nanoparticules d'oxyde de cuivre sur la taille est illustré dans la (**Fig. 39**).

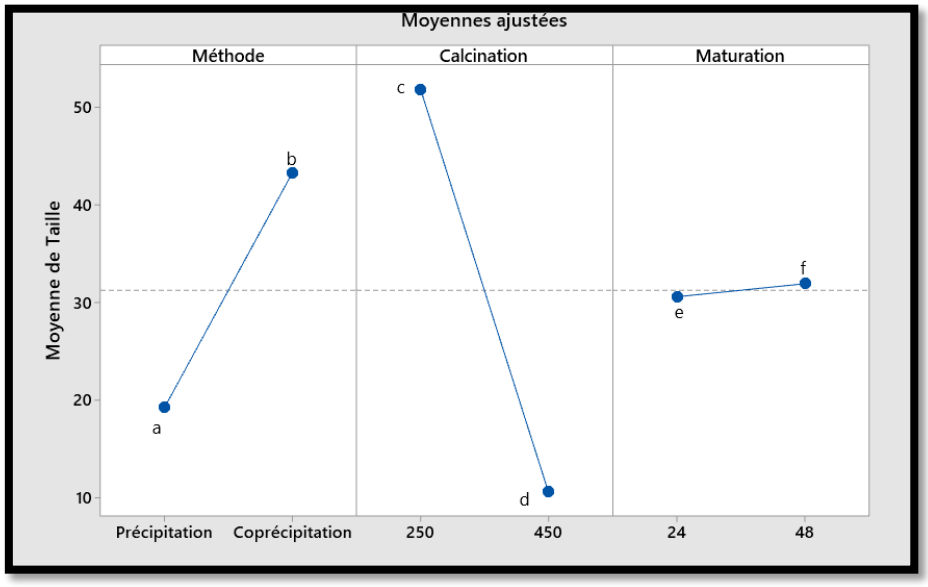


Figure 39 : Diagrammes des effets principaux sur la taille des NPs d'oxyde de cuivre

- *Interprétation :*

A l'examen visuel des graphes on note que les trois facteurs doivent avoir un effet. Chaque point dans chacun des graphes représente la taille moyenne pour un niveau d'un facteur.

- Le point **a** indique la moyenne de tous les essais effectués par la méthode de précipitation
- Le point **b** indique la moyenne de tous les essais effectués par la méthode de coprécipitation
- Le point **c** indique la moyenne de tous les essais effectués à la température 250°C
- Le point **d** indique la moyenne de tous les essais effectués à la température 450°C
- Le point **e** indique la moyenne de tous les essais effectués avec 24 heures de maturation.
- Le point **f** indique la moyenne de tous les essais effectués avec 48 heures de maturation.
- La ligne centrale horizontale indique la moyenne de tous les essais de l'expérience.

Le facteur n° 1 : méthode de synthèse et *le facteur n° 2 :* température de calcination présentent les effets les plus influents ; les deux facteurs ont un effet négatif ; la méthode de précipitation entraine une diminution de la taille des particules, ainsi que la température de calcination a un effet négatif ; l'augmentation entraine une diminution de la taille des nanoparticules.

Le facteur n°3 : qu'il soit au niveau 1 et même au niveau 2, a peu d'influence sur la taille des particules.

Un examen plus complet des résultats expérimentaux permet de mettre en évidence la notion d'interaction entre les facteurs dont on doit également étudier les diagrammes.

i. Diagramme des interactions pour la taille :

Le diagramme des effets des interactions des facteurs de la synthèse des NPs de l'oxyde de cuivre sur la taille est illustré sur la (**Fig. 40**).

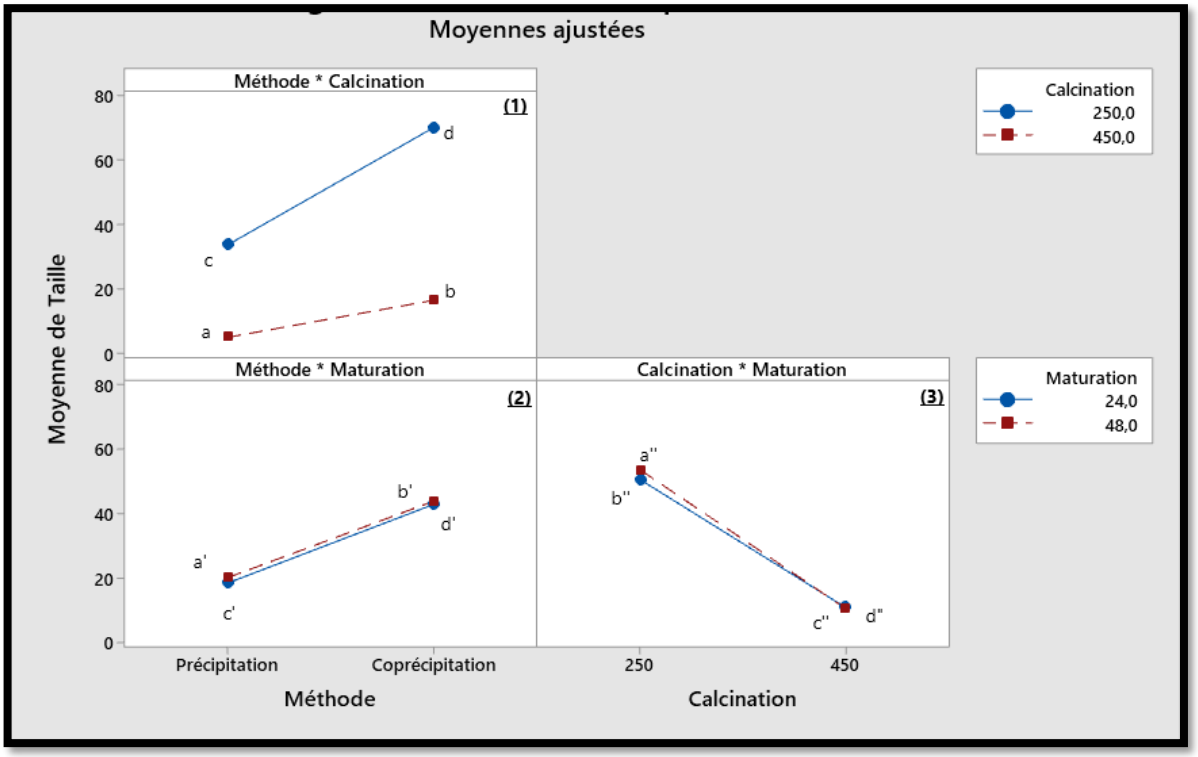


Figure 40 : Diagrammes des interactions de la taille

- *Interprétation :*

○ L'échelle verticale (axe des Y) exprime les unités de la réponse (taille).

○ L'échelle horizontale (axe des X) indique les niveaux du facteur méthode de synthèse : diagrammes (1) et (2) et température de calcination : diagramme (3)

○ Le point **a** indique la taille moyenne obtenu après calcination à 450°C (+1) en utilisant pour la synthèse la méthode de précipitation (-1)

○ Le point **b** indique la taille moyenne obtenu après calcination à 450°C (+1) en utilisant pour la synthèse la méthode de coprécipitation (+1)

○ Le point **c** indique la taille moyenne obtenu après calcination à 250°C (-1) en utilisant pour la synthèse la méthode de précipitation (-1)

○ Le point **d** indique la taille moyenne obtenu après calcination à 250°C (-1) en utilisant pour la synthèse la méthode de coprécipitation (+1)

○ Le point **a'** indique la taille moyenne obtenu après maturation de 48h (+1) en utilisant pour la synthèse la méthode de précipitation (-1)

- Le point **b'** indique la taille moyenne obtenu après maturation de 48h (+1) en utilisant pour la synthèse la méthode de coprécipitation (+1)
- Le point **c'** indique la taille moyenne obtenu après maturation de 24h (-1) en utilisant pour la synthèse la méthode de précipitation (-1)
- Le point **d'** indique la taille moyenne obtenu après maturation de 24h (-1) en utilisant pour la synthèse la méthode de coprécipitation (+1)
- Le point **a"** indique la taille moyenne obtenu après maturation de 48h (+1) avec une calcination de 250°C (-1)
- Le point **b"** indique la taille moyenne obtenu après maturation de 48h (+1) avec une calcination de 450°C (+1)
- Le point **c"** indique la taille moyenne obtenu après maturation de 24h (-1) avec une calcination de 250°C (-1)
- Le point **d"** indique la taille moyenne obtenu après maturation de 24h (-1) avec une calcination de 450°C (+1)

Le diagramme des interactions « méthode de synthèse / Température de calcination » **(1)** indique que la méthode de précipitation et la température de calcination minimale conduisent à la taille la plus petite des particules.

Le diagramme des interactions « méthode de synthèse / Temps de maturation » **(2)** indique que la méthode de précipitation conduit à la taille la plus petite des particules quel que soit le temps de maturation.

Le diagramme des interactions « température de calcination / Temps de maturation » **(3)** indique que que la température de calcination maximum conduit à la taille la plus petite des particules quel que soit le temps de maturation.

NB : Les interactions entre les facteurs précisément celle entre la température de calcination et le temps de maturation et celle entre les trois facteurs sont faibles mais on doit les utiliser dans la construction du modèle pour plus de précision.

ii. Diagramme de Pareto des effets normalisés :

L'importance des effets des paramètres et de leurs interactions au niveau de confiance de 95% est montrée sur le diagramme de la (**Fig. 41**)

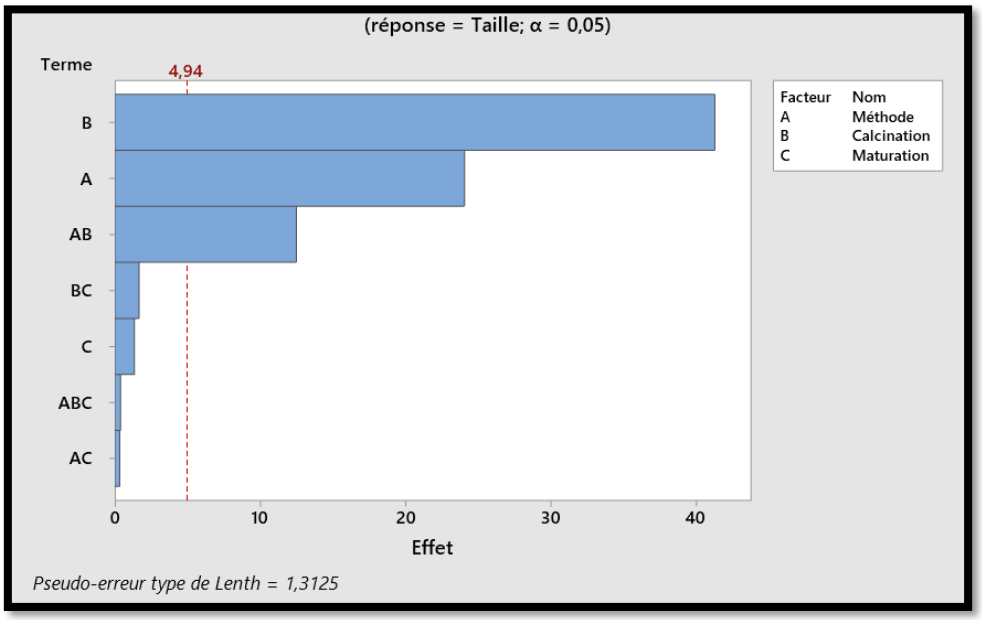


Figure 41 : Digramme de Pareto des effets

- *Interprétation :*

Le diagramme de Pareto illustre l'influence relative des différents facteurs sur la taille des particules, en identifiant les facteurs B (température de calcination) et A (méthode de synthèse) comme les plus significatifs. Les barres correspondantes à ces facteurs sont les plus hautes sur le diagramme, indiquant qu'ils ont le plus grand effet sur la réponse mesurée. De plus, l'interaction entre ces deux facteurs (AB) est également marquée par une barre substantielle, montrant que la combinaison de la méthode de synthèse et de la température de calcination joue un rôle crucial dans la détermination de la taille des particules. Les autres facteurs et interactions sont moins influents, comme en témoignent leurs barres plus petites sur le diagramme, suggérant qu'ils ont un impact moindre sur la taille des particules.

iii. Diagramme de contour de la taille et Diagramme de surface de la taille :

L'interaction des facteurs (calcination, maturation) en fonction de la méthode de synthèse sont montrée sur le digramme de la (**Fig. 42**). Le digramme met en évidence l'interaction entre les facteurs de calcination et de maturation, en fonction de la méthode de synthèse.

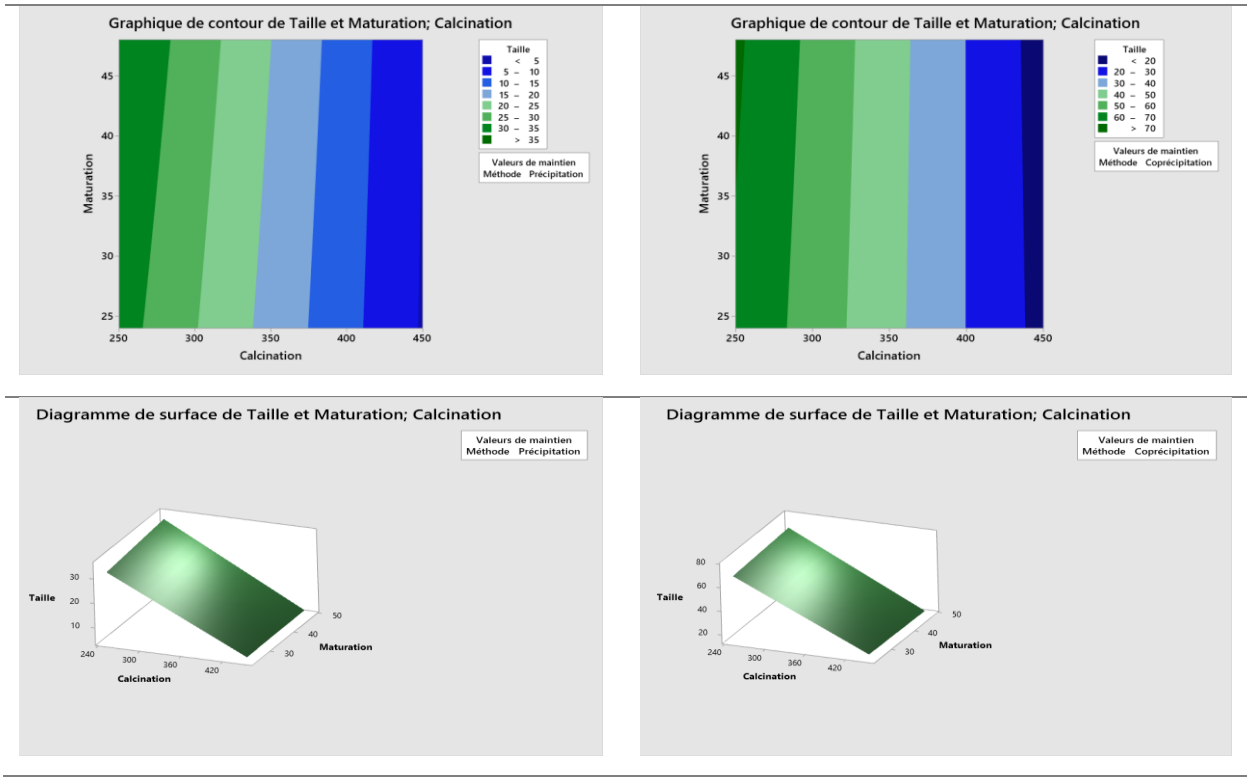


Figure 42 : Diagramme de contour de la taille et Diagramme de surface de la taille

- *Interprétation :*

Ce diagramme en particulier, il montre que la taille des particules n'est pas seulement influencée par chacun de ces facteurs pris individuellement, mais aussi par la manière dont ils se combinent dans le contexte d'une méthode de synthèse spécifique. Les variations dans les tailles des particules observées sur le diagramme indiquent que certaines méthodes de synthèse peuvent amplifier ou atténuer l'impact des conditions de calcination et de maturation, soulignant ainsi l'importance de considérer les interactions entre ces facteurs lors du développement de procédés de synthèse optimaux.

d. Equation du modèle :

L'équation du modèle à partir du logiciel :

$$Y = 31,26 + 12,03x1 - 20,64.x2 + 0,67.x3 - 6,25.x1.x2 - 0,16.x1.x3 - 0,83.x2.x3 - 0,2.x1.x2.x3$$

Équation 5

- *Signification de a_0 :*

Si l'on donne à ***x1***, ***x2*** et ***x3*** la valeur zéro, on définit le centre du domaine d'étude. La relation (**Eq. 10**) devient alors :

$$Y = a0 = 31,26$$

Équation 6

Ce coefficient est la valeur calculée de la réponse au centre du domaine d'étude.

On peut ainsi calculer toutes les réponses dans le domaine d'étude ; il suffit d'attribuer des valeurs aux facteurs. Pour cela on utilise ce qu'on appelle les valeurs centrées réduites dont l'intérêt est de pouvoir présenter les plans d'expériences de la même manière quels que soient les domaines d'étude retenus et quels que soient les facteurs.

e. Validation du modèle :

La validation du modèle consiste à s'assurer que les réponses calculées pour les points expérimentaux sont à peu près les mêmes que les réponses mesurées**.**

Tableau XXII : Comparaison entre les résultats des points expérimentaux et les valeurs calculées à partir du modèle

Echantillon N°:	Résultat expérimental (nm)	Valeur calculée à partir du modèle (nm)	Différence (exp – mod)
1	**32,15**	**32,16**	**-0,01**
2	**68,66**	**68,64**	**0,02**
3	**4,62**	**4,64**	**-0,02**
4	**16,93**	**16,92**	**0,01**
5	**35,09**	**35,08**	**0,01**
6	**71,74**	**71,72**	**0,02**
7	**5,04**	**5,04**	**0**
8	**15,86**	**15,88**	**-0,02**

- *Interprétation :*

Le tableau présente une comparaison entre les résultats expérimentaux et les valeurs calculées à partir d'un modèle pour la taille des particules en nanomètres (nm) pour huit échantillons. Les différences (exp – mod) entre les résultats expérimentaux et les valeurs modélisées sont très faibles, toutes comprises entre -0,02 et 0,02 nm. Ces faibles écarts indiquent une excellente concordance entre les données expérimentales et les valeurs prédites par le modèle, démontrant ainsi la précision et la fiabilité du modèle pour prédire la taille des particules (**Fig. 43**). Cette concordance suggère que le modèle est bien calibré et capable de représenter fidèlement les conditions expérimentales étudiées.

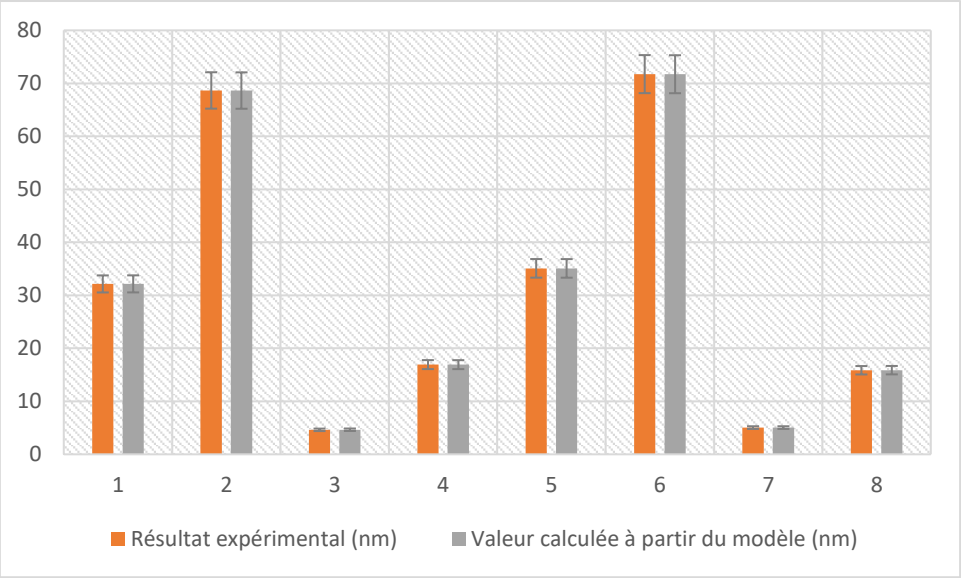


Figure 43 : La validation du modèle

Le modèle nécessite également d'être validé par l'expérience. Couramment on vérifie au centre du domaine d'étude (pour lequel x_1=0, x_2=0, x_3=0) mais il est aussi possible de le vérifier à n'importe quel point du domaine d'étude à condition qu'il ne soit pas testé par le plan d'expérience, pour cela, nous allons synthétiser un échantillon, soit : la méthode de synthèse de précipitation, la température de calcination = 350°C et le temps de maturation = 36 heures ; nous avons ainsi :

Tableau XXIII : Vérification du modèle à un point du domaine expérimental

Facteurs	**Variables**	
	Variables naturelles	**Variables codées**
Méthode de synthèse	**Précipitation**	$x_1 = \frac{X1 - X1}{Pas} = 0$
Température de calcination	**350°C**	$x_2 = \frac{X2 - X0}{Pas} = \frac{350 - 350}{100} = 0$
Temps de maturation	**36h**	$x_3 = \frac{X3 - X0}{Pas} = \frac{36 - 36}{12} = -0$

L'application directe de ces valeurs dans l'équation du modèle donne la taille des particules égale à **31,26 nm**

Le résultat expérimental, en respectant les conditions citées ci-dessus, est représenté dans la figure suivante :

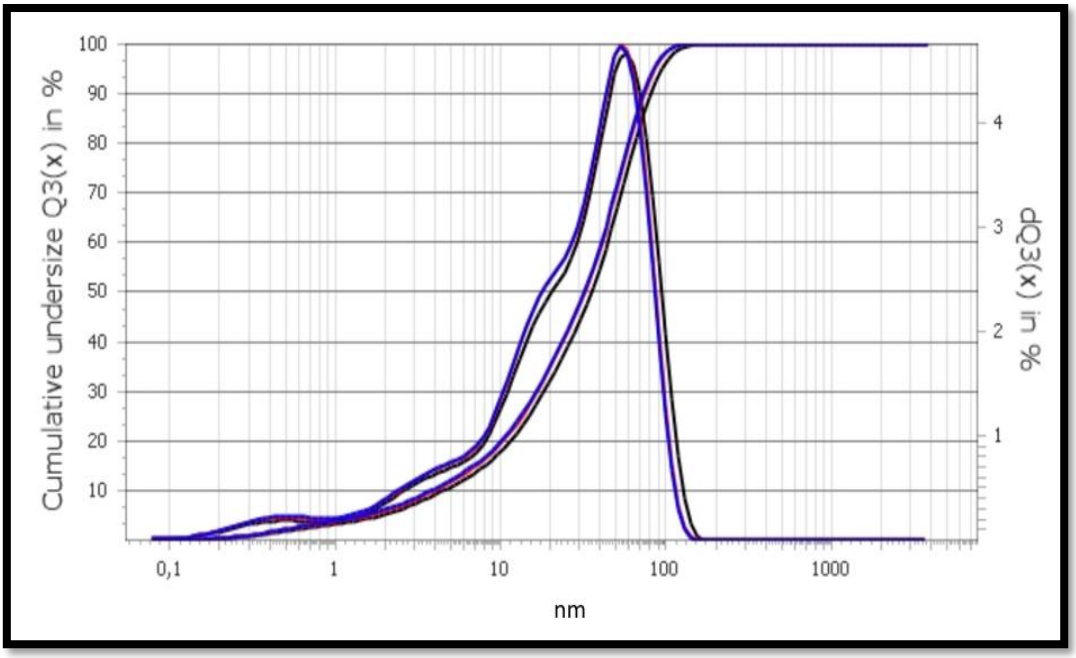


Figure 44 : Le résultat expérimental de la répartition de la taille des NPs

La Comparaison entre le résultat du test de validation et la valeur calculée à partir du modèle est montré dans le tableau suivant :

Tableau XXIV : Comparaison des résultats

Echantillon	Résultat expérimental	Valeur calculée à partir du modèle	Biais absolu Exp-Mod	Biais relatif $\frac{Exp-Mod}{Mod}$ %
Essai test	**32,96 nm**	**31,26 nm**	**1,7**	**5,44**

A partir du test de validation, on constate que le modèle peut prédire la réponse avec un biais absolu de **5,44**.

III.3.2 SYNTHESE ET CARACTERISATION DES NANOCOMPOSITES (NCs) HYBRIDES « OXYDE METALLIQUE / ALGINATE » MO-Alg :

III.3.2.1 IDENTIFICATION :

Les diverses étapes de synthèse ont été réalisées au sein du laboratoire de Chimie Minérale Pharmaceutique de la Faculté de Médecine d'Oran, du Laboratoire de Recherche en Développement Pharmaceutique (LRDP) de l'Université d'Oran 1, ainsi que du Laboratoire de Chimie des Polymères (LCP) de l'Université d'Oran 1.

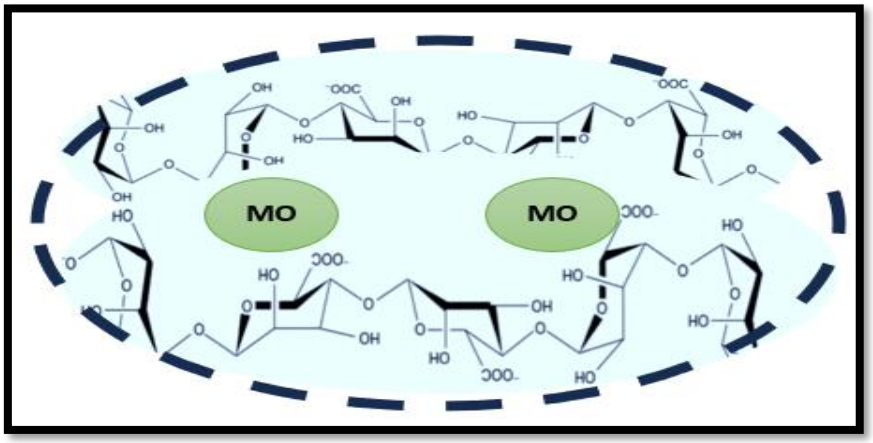


Figure 45 : NCs MO-Alg

a. Le rendement :

Les réactions mis en jeu lors de la synthèse :

Tableau XXV : Les différentes réaction de synthèses des NCs

Précipitations	*Calcination :* (Δ)
$Zn(NO_3)_2 + 2NaOH \rightarrow Zn(OH)_2 + 2NaNO_3$	$Zn(OH)_2 \rightarrow ZnO + H_2O$
$AgNO_3 + NaOH \rightarrow AgOH + NaNO_3$	$2AgOH \rightarrow Ag_2O + H_2O$
$Cu(NO_3)_2 + 2NaOH \rightarrow Cu(OH)_2 + 2NaNO_3$	$Cu(OH)_2 \rightarrow CuO + H_2O$
$Ni(NO_3)_2 + 2NaOH \rightarrow Ni(OH)_2 + 2NaNO_3$	$Ni(OH)_2 \rightarrow NiO + H_2O$
$CoCl_2 + 2NaOH \rightarrow Co(OH)_2 + 2NaCl$	$Co(OH)_2 \rightarrow CoO + H_2O$
$FeCl_2 + 2NaOH \rightarrow Fe(OH)_2 + 2NaCl$	$Fe(OH)_2 \rightarrow FeO + H_2O$
$FeCl_3 + 3NaOH \rightarrow Fe(OH)_3 + 3NaCl$	$2Fe(OH)_3 \rightarrow Fe_2O_3 + 3H_2O$
$CrCl_3 + 3NaOH \rightarrow Cr(OH)_3 + 3NaCl$	$2Cr(OH)_3 \rightarrow Cr_2O_3 + 3H_2O$

Le rendement de la synthèse est exprimé dans le tableau suivant :

Tableau XXVI : Le rendement de 8 échantillons de NCs synthétisés

NCs	m.exp (g)	m.théo (g) : m = nMm	Le rendement (%) $R = (m_{exp} / m_{théo})\ 100$
ZnO-Alg	3.92	6,86	57,14
Ag_2O-Alg	2.15	3,7	58,11
CuO-Alg	5.54	6,97	79,48
NiO-Alg	4.67	7,3	63,97
CoO-Alg	4.37	7,28	60,03
FeO-Alg	2.26	7,51	30,09
Fe_2O_3-Alg	2,76	4,47	61,74
Cr_2O_3-Alg	4.56	4,6	99,13

- *Interprétation :*

Le tableau (**Tab. XXVI**) présente les rendements de synthèse pour huit échantillons NCs MO-Alg. Les masses expérimentales et théoriques sont calculées, permettant le calcul du rendement en pourcentage. Les résultats varient, avec des rendements allant de 30,09% à 99,13%. Globalement, la synthèse semble relativement efficace pour la plupart des échantillons, avec des rendements majoritairement situés autour de 60-80%, bien que certaines substances comme FeO-Alg affichent un rendement inférieur, tandis que Cr_2O_3-Alg montre un rendement exceptionnellement élevé.

b. Aspect et forme :

L'aspect des différents NCs synthétisées sont présentés dans la (**Fig. 46**)



Figure 46 : Aspect de la poudre des NCs synthétisés

- *Interprétation :*

L'aspect des différents nanocomposites (NCs) synthétisés est décrit comme une poudre fine, lisse et colorée. Cela suggère que les échantillons ont été synthétisés avec succès et qu'ils ont une texture homogène. La couleur pourrait être attribuée aux propriétés intrinsèques des matériaux constitutifs, et la finesse de la poudre indique une granulométrie réduite, ce qui est souvent souhaitable pour les applications nanotechnologiques. En outre, la régularité de la texture suggère une bonne dispersion des composants dans la matrice, ce qui est crucial pour assurer des propriétés homogènes et reproductibles dans diverses applications.

c. Caractérisation chimique :

i. Test de solubilité :

La poudre des NCs synthétisées sont insoluble dans l'eau et soluble dans l'acide fort (H_2SO_4) (**Fig. 47**)

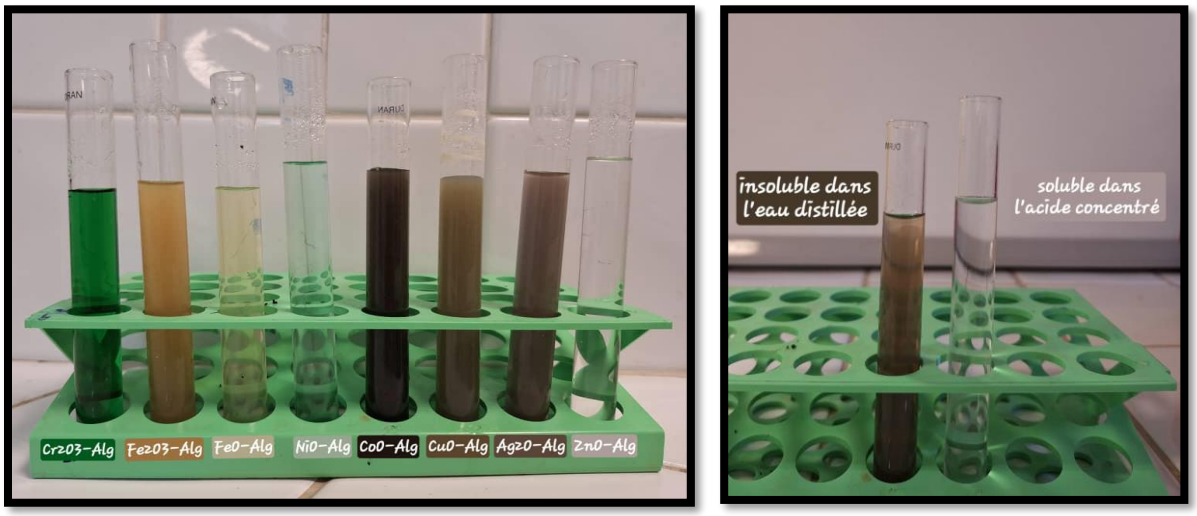
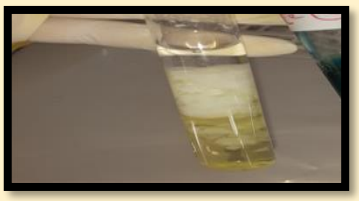
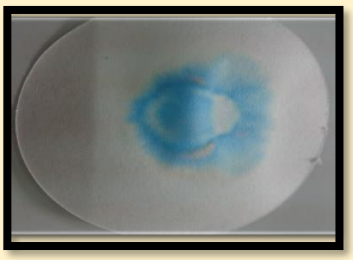
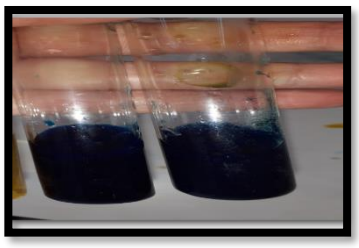
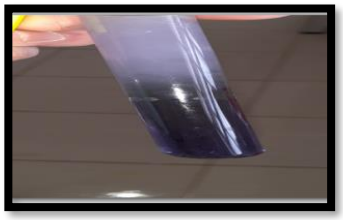


Figure 47 : Précipité insoluble dans l'eau avec les huit échantillons NCs et soluble dans l'acide concentré

ii. Identification des ions métalliques dans les NCs synthétisées :

Les réactions d'identifications sont illustrées dans le tableau suivant :

Tableau XXVII : Les réaction d'identification spécifique

Métal	Réactif d'identification	Réaction	Métal	Réactif d'identification	Réaction
Zn^{2+}	Ferrocyanure de potassium : précipité blanc pale		Co^{2+}	Thiocyanate d'ammonium : anneau bleu	
Ag^{+}	Acide chlorhydrique : précipité blanc noircit		Fe^{2+}	Ferricyanure de potassium : précipité bleu foncé	
Cu^{2+}	Iodure de potassium : précipité blanc pale		Fe^{3+}	Thiocyanate d'ammonium : complexe rouge sang	
Ni^{2+}	Monohydrogéno phosphate de sodium : anneau vert		Cr^{3+}	Monohydrogénop hosphate de sodium : Précipité bleu-vert	

- *Interprétation :*

Le tableau (**Tab. XXVII**) présente les réactions chimiques spécifiques utilisées pour identifier les métaux présents dans les nanocomposites (NCs) synthétisées. Chaque réactif d'identification réagit de manière caractéristique avec un ion métallique spécifique, formant des précipités, des complexes ou des couleurs distinctifs. Ces réactions permettent d'identifier de manière spécifique les métaux présents dans les NCs en observant les produits de réaction caractéristiques. Cela fournit des informations précieuses sur la composition des NCs et peut aider à caractériser leur structure et leurs propriétés.

III.3.2.2 CARACTERISATION :

a. FTIR :

L'analyse FTIR est réalisée au niveau Laboratoire de Recherche en Développement Pharmaceutique (LRDP) de l'Université d'Oran 1. Les spectres FTIR des 08 NCs synthétisés sont représentés dans les figures suivantes :

- *NCs ZnO-Alg :*

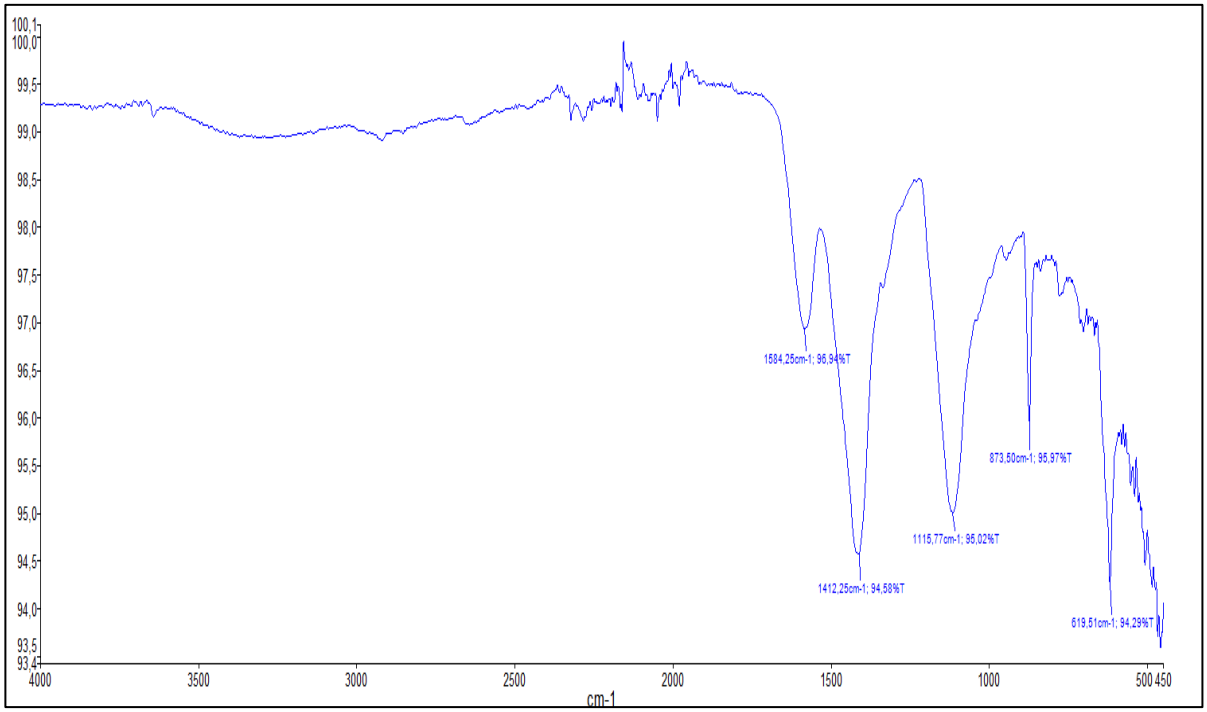


Figure 48 : Le spectre FTIR des NCs ZnO-Alg

- *Interprétation :*

Le spectre du nanocomposite ZnO-Alginate révélait des pics associés à la fois aux bandes caractéristiques du polymère d'alginate et des nanoparticules de ZnO, suggérant des interactions robustes entre les deux composants et la formation d'une structure nanocomposites optimale. En outre, une bande distincte de vibrations Zn-O-Zn, remarquée à 619 cm^{-1}, avec une légère déviation dans la fréquence des pics correspondant au ZnO et à l'alginate de sodium, indiquait la formation de liaisons composites entre le nano ZnO et l'alginate de sodium, soulignant leur nature interconnectée. Tandis que les bandes d'absorption correspondant aux groupes fonctionnels caractéristiques de l'alginate, telles que les bandes C-O situées autour de 1115-1412 cm^{-1}, renforçaient l'identification de l'alginate dans la composition du matériau (**Fig. 48**).

- *NCs Ag_2O-Alg*

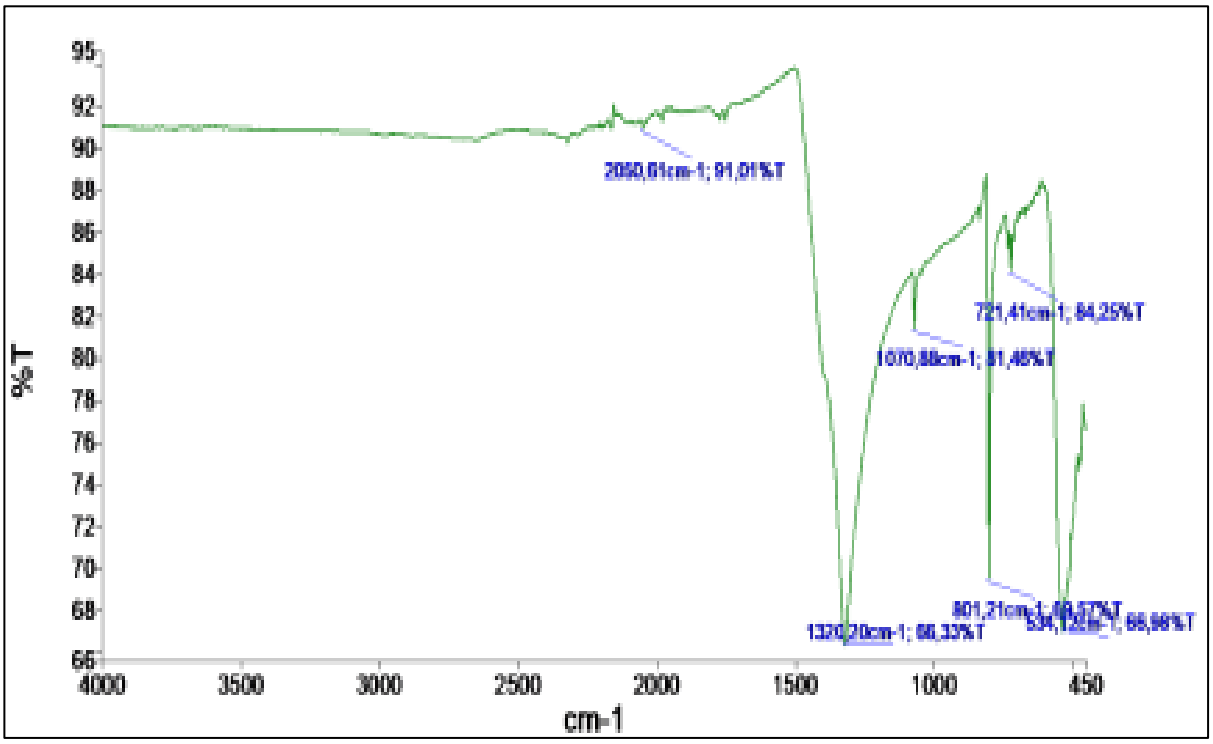


Figure 49 : Le spectre FTIR des NCs Ag_2O-Alg

- *Interprétation :*

Les spectres FTIR des nanocomposites (NCs) Ag_2O-Alg révèlent des pics caractéristiques à 1070 cm^{-1} et 1320 cm^{-1}, attribués aux vibrations d'étirement des liaisons (C–O–C) et C–O, respectivement. En outre, la présence de bandes d'absorption spécifiques à 534 cm^{-1} et 721 cm^{-1}, associées aux vibrations des liaisons Ag-O, suggère la présence d'Ag_2O dans la matrice du nanocomposites.

- *NCs CuO-Alg*

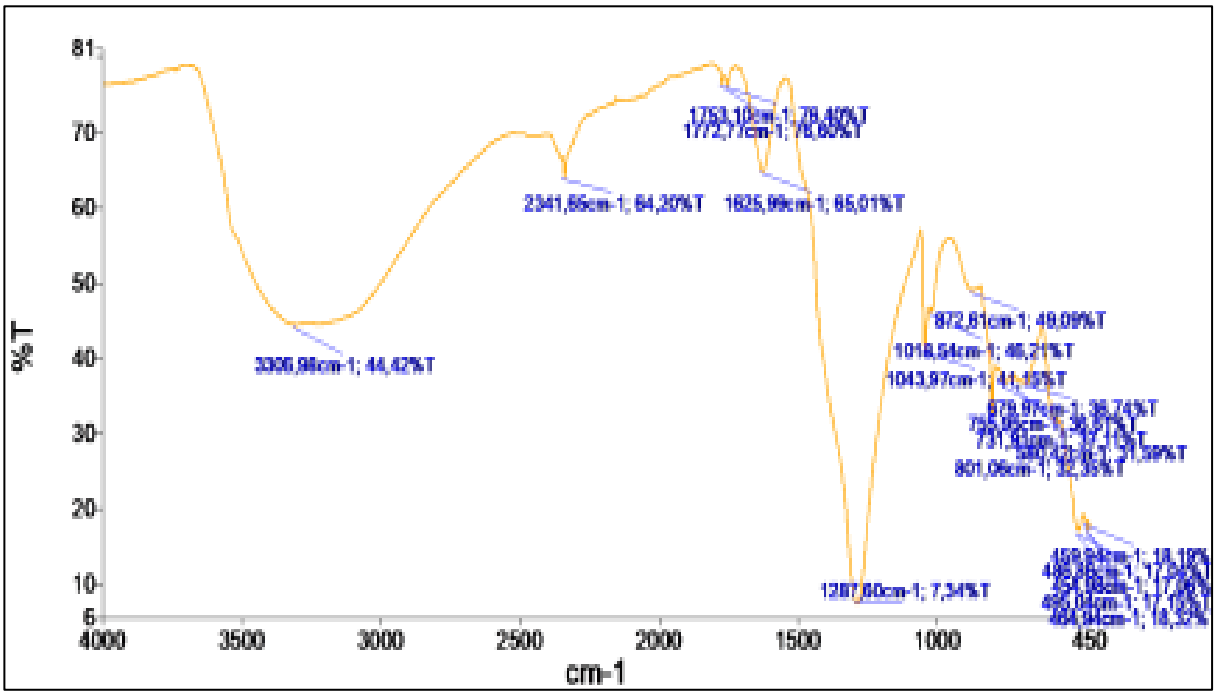


Figure 50 : Le spectre FTIR des NCs CuO-Alg

- *Interprétation :*

Des bandes d'absorption, positionnées dans la plage de 450 à 600 cm^{-1}, sont observées et sont attribuées aux vibrations des liaisons Cu-O. Leur présence dans le spectre suggère la présence de CuO dans le nanocomposite. Par ailleurs, les caractéristiques spécifiques de l'alginate, telles qu'un pic large à 3006 cm^{-1} associé à la liaison O-H et des bandes C-O à 1025 cm^{-1}, sont également observées dans le spectre.

- *NCs NiO-Alg :*

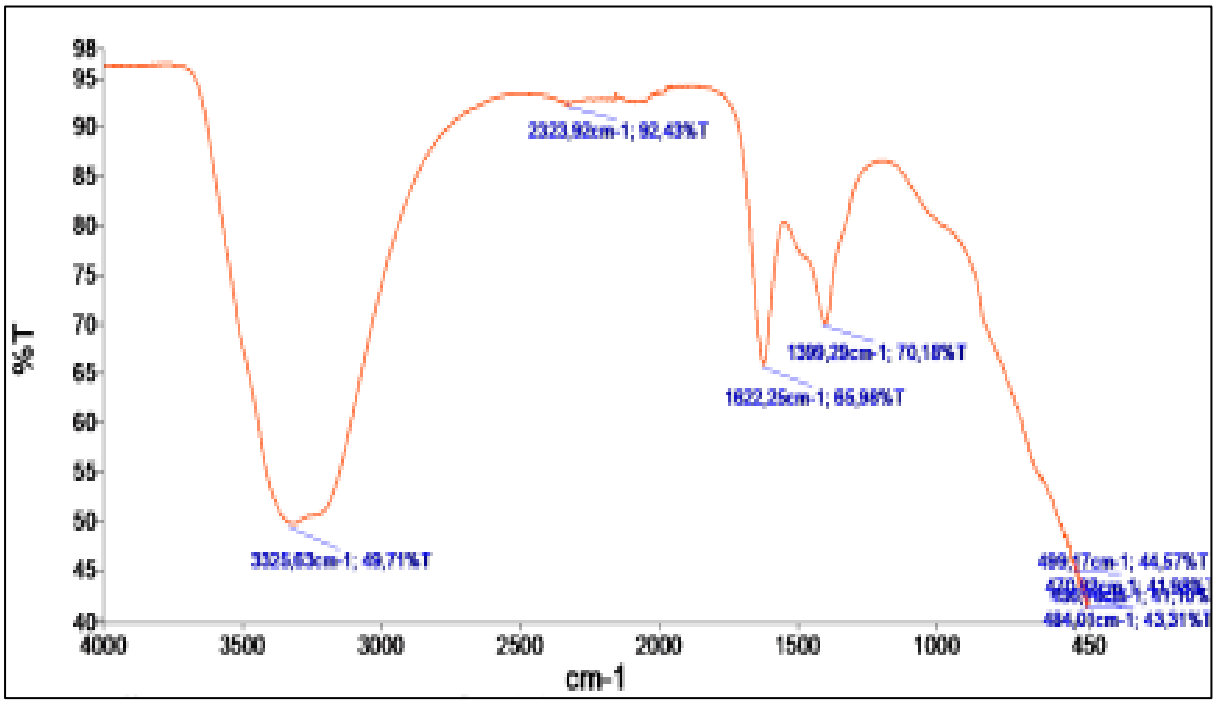


Figure 51 : Le spectre FTIR des NCs NiO-Alg

- *Interprétation :*

On observe dans la région des 400-500 cm^{-1} des bandes d'absorption associées aux vibrations des liaisons Ni-O, ce qui pourrait indiquer la présence de NiO dans le nanocomposite. De plus, les caractéristiques typiques de l'alginate, telles que les bandes d'absorption de la liaison O-H à 3325 cm^{-1}, ainsi que les bandes à 1622 cm^{-1} et 1300 cm^{-1} correspondant respectivement aux vibrations d'étirement asymétrique et symétrique des groupes carboxylate, sont également observées dans le spectre.

- *NCs NiO-Alg :*

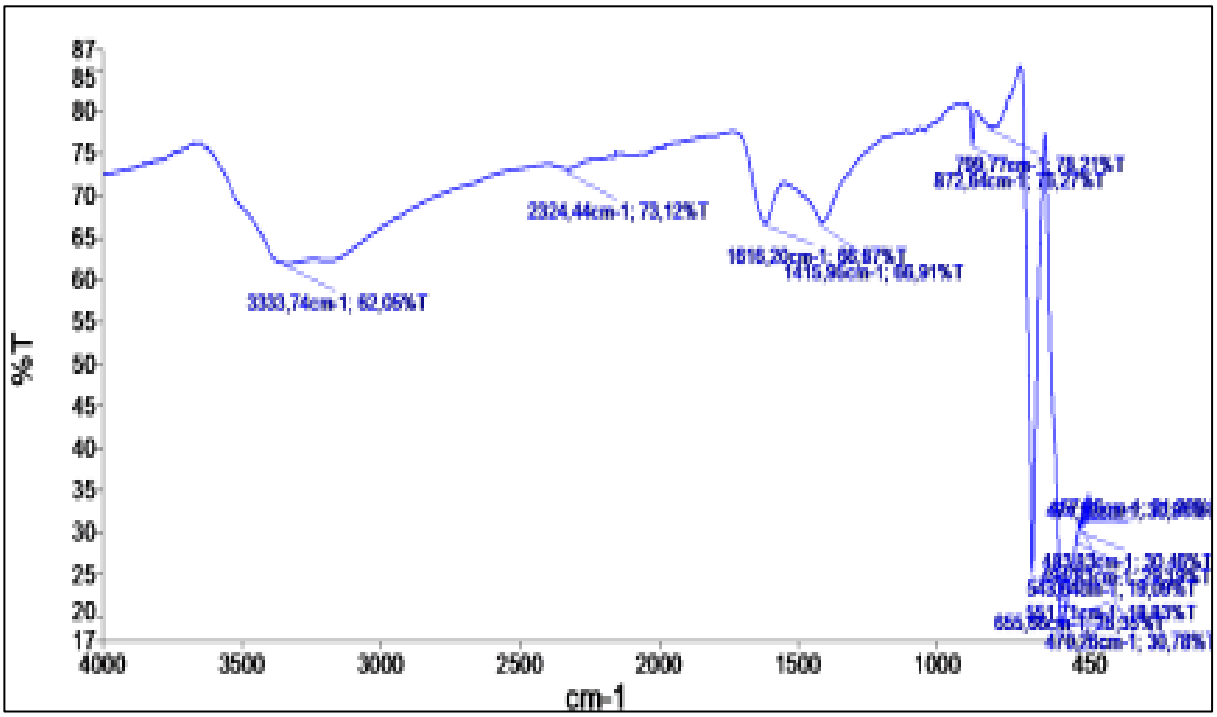


Figure 52 : Le spectre FTIR des NCs NiO-Alg

- *Interprétation :*

On observe dans la plage de 450 à 650 cm^-1 des bandes d'absorption attribuées aux vibrations d'étirement des liaisons Métal-O dans le nanocomposite, ce qui suggère la présence de CoO. De plus, les caractéristiques typiques de l'alginate, telles que les bandes d'absorption de la liaison O-H à 3333 cm^-1 et les bandes C-O dans la plage de 1415 à 1615 cm^-1, sont également présentes dans le spectre.

- *NCs FeO-Alg :*

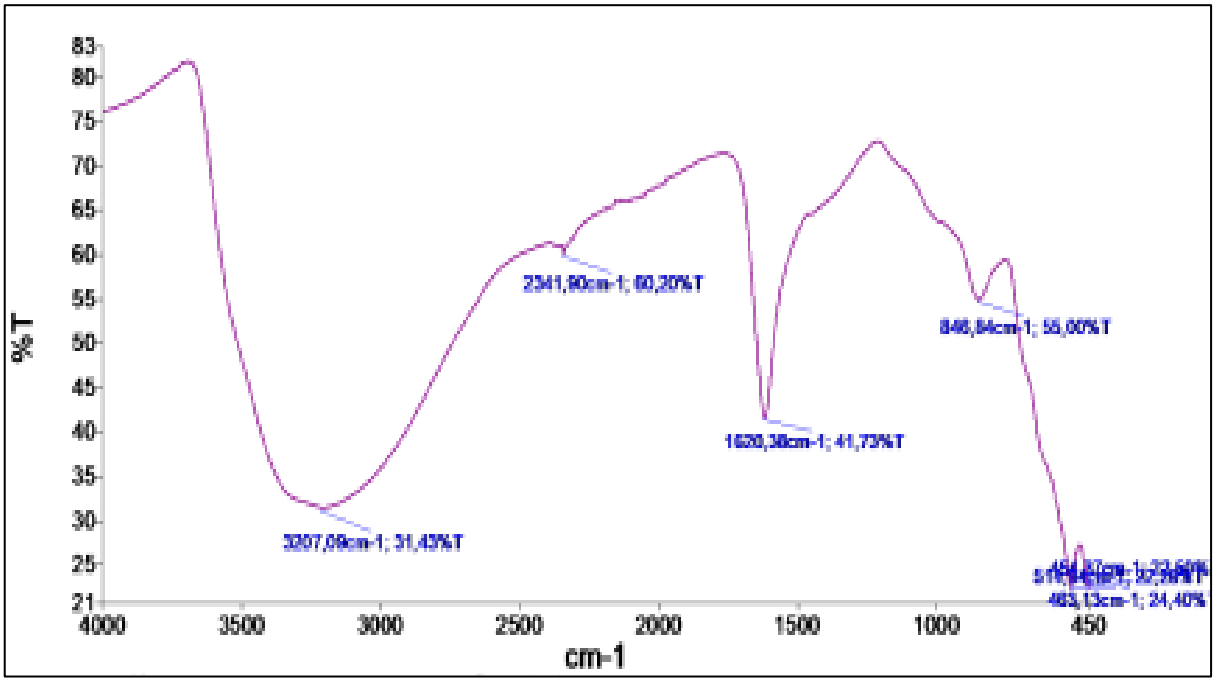


Figure 53 : Le spectre FTIR des NCs FeO-Alg

- *Interprétation :*

La détection d'un pic à 1620 cm^{-1}, attribué aux vibrations du groupe carboxyle de l'alginate, suggère la présence de ce polymère dans le nanocomposite. De plus, les bandes observées à 463 cm^{-1} et 515 cm^{-1}, correspondant aux vibrations spécifiques du FeO, indiquent la présence de cet oxyde de fer dans le nanocomposite. Par ailleurs, d'autres caractéristiques de l'alginate sont également observées, notamment les bandes d'absorption de la liaison O-H à environ 3207 cm^{-1} et les bandes C-O entre 2341 cm^{-1}, ce qui confirme davantage la présence de ce polymère dans la matrice du nanocomposite.

- *NCs Fe_2O_3-Alg :*

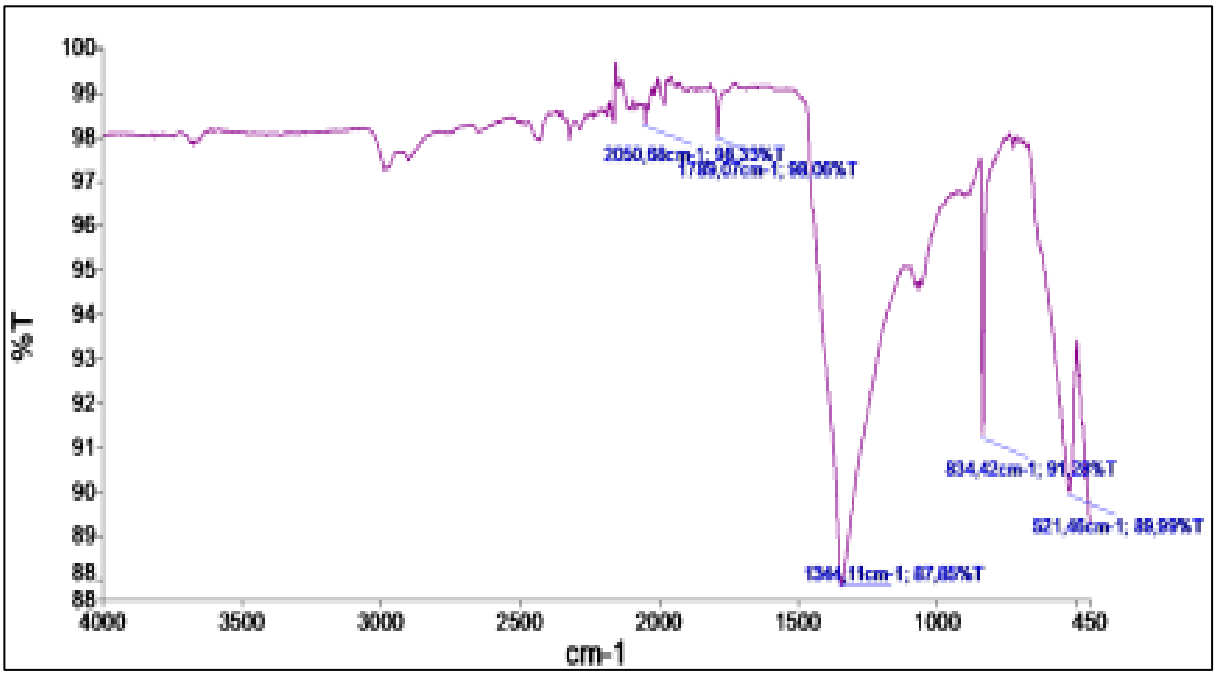


Figure 54 : Le spectre FTIR des NCs Fe_2O_3-Alg

- *Interprétation :*

La détection d'une vibration d'étirement à 1334 cm^{-1}, associée aux liaisons C-O, suggère la présence de groupes carboxyle de l'alginate dans le nanocomposite. De plus, la présence d'une bande à 521 cm^{-1}, attribuée aux vibrations Fe-O, indique la présence de l'oxyde de fer Fe_2O_3 dans le nanocomposite.

- *NCs Cr_2O_3-Alg :*

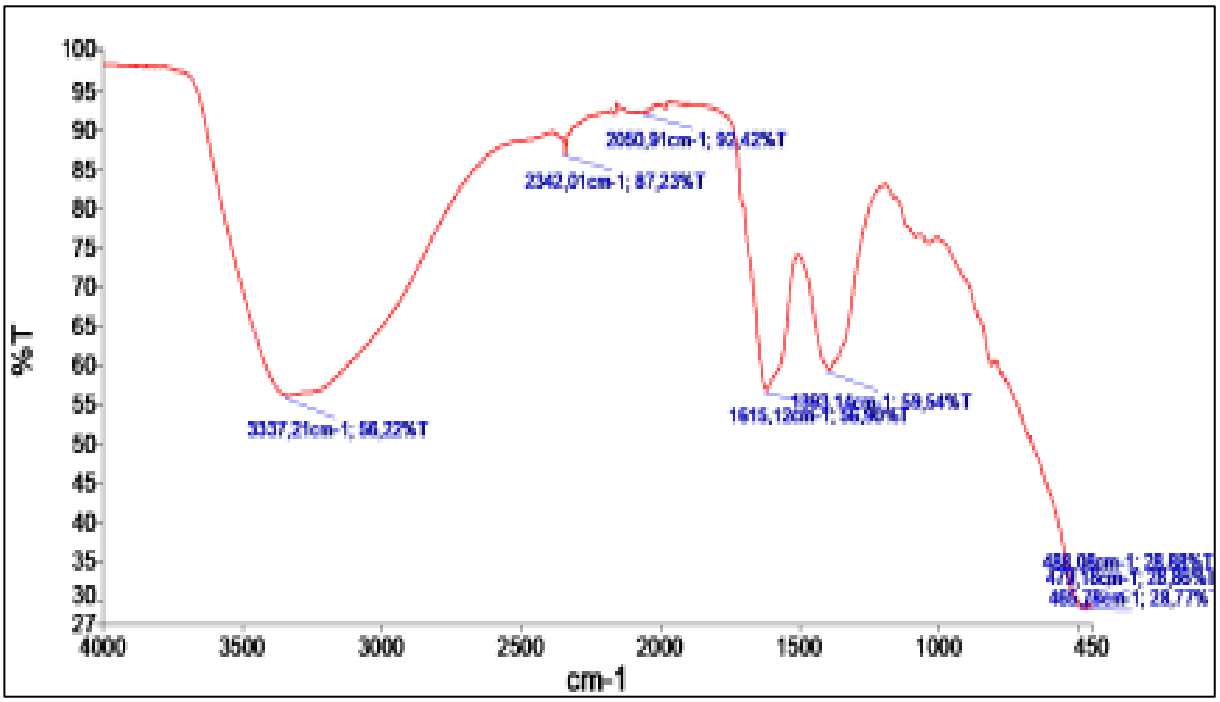


Figure 55 : Le spectre FTIR des NCs Cr_2O_3-Alg

- *Interprétation :*

Les pics détectés à 1615 cm^{-1} et 1315 cm^{-1}, associés aux vibrations d'étirement asymétrique COO et aux liaisons C-O, impliquent la présence d'alginate dans le nanocomposite. Par ailleurs, les bandes d'absorption bien définies à 466 cm^{-1}, 479 cm^{-1} et 488 cm^{-1}, qui représentent les nanostructures de Cr_2O_3, confirment la présence de cet oxyde de chrome dans le nanocomposite.

- *FTIR Comparative des 08 NCs :*

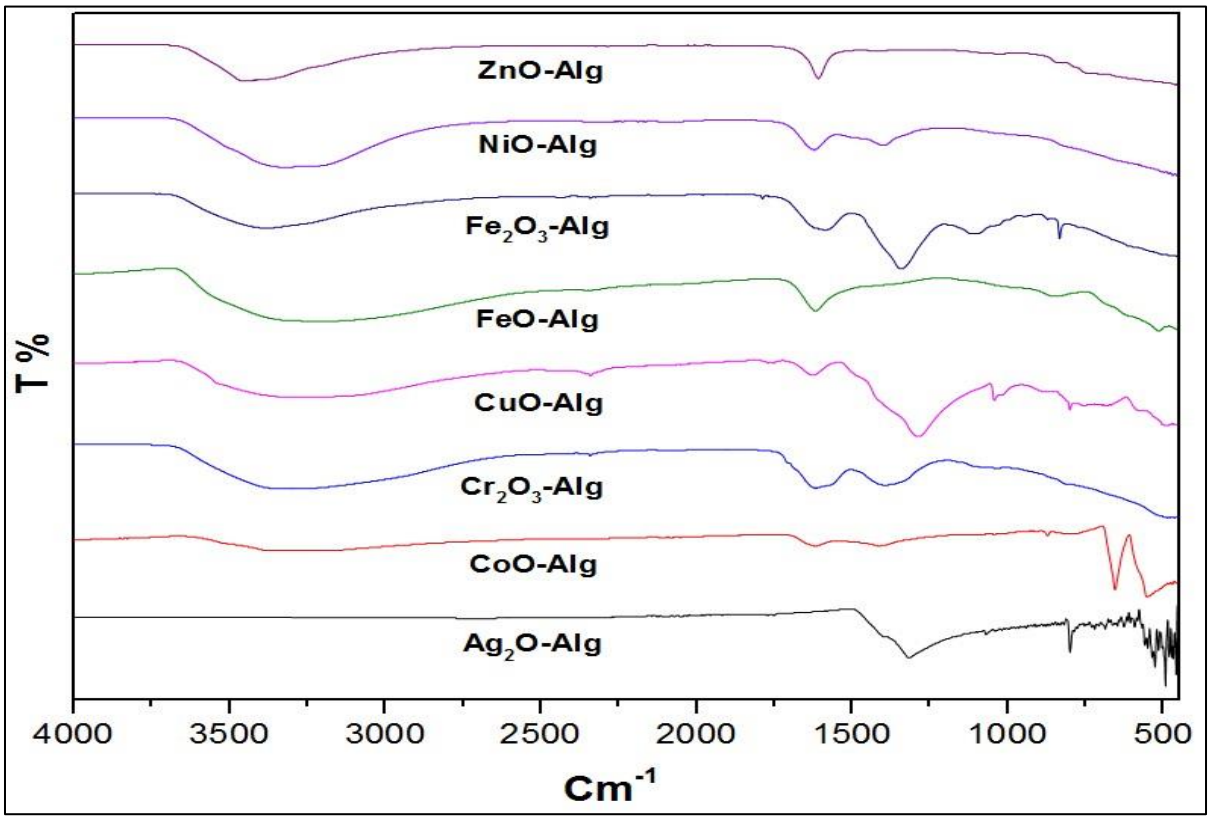


Figure 56 : Comparaison des spectres FTIR des huit échantillons NCs synthétises

- *Interprétation :*

Les analyses FTIR des nanocomposites synthétisés ont révélé des interactions distinctes entre les composants. Le nanocomposite ZnO-Alginate a montré des pics caractéristiques de l'alginate et des nanoparticules de ZnO, suggérant des interactions robustes, tandis que le nanocomposite Ag_2O-Alg a présenté des vibrations spécifiques indiquant la présence d'Ag_2O. Les nanocomposites CuO-Alg, NiO-Alg et CoO-Alg ont tous montré des caractéristiques propres à chaque oxyde métallique ainsi que des signatures typiques de l'alginate. De même, les nanocomposites FeO-Alg et Fe_2O_3-Alg ont montré des caractéristiques distinctes du FeO et du Fe_2O_3, respectivement, ainsi que des attributs de l'alginate. Enfin, le nanocomposite Cr_2O_3-Alg a révélé des vibrations de l'alginate et des bandes représentant les nanostructures de Cr_2O_3. Ces observations soulignent la diversité des compositions et des interactions dans les nanocomposites, fournissant ainsi un aperçu détaillé de leur structure composite.

b. UV-visible :

L'analyse UV-visible est réalisée au niveau Laboratoire de Recherche en Développement Pharmaceutique (LRDP) de l'Université d'Oran 1. Le spectre obtenu pour chaque NCs est montré dans la (**Fig. 57**).

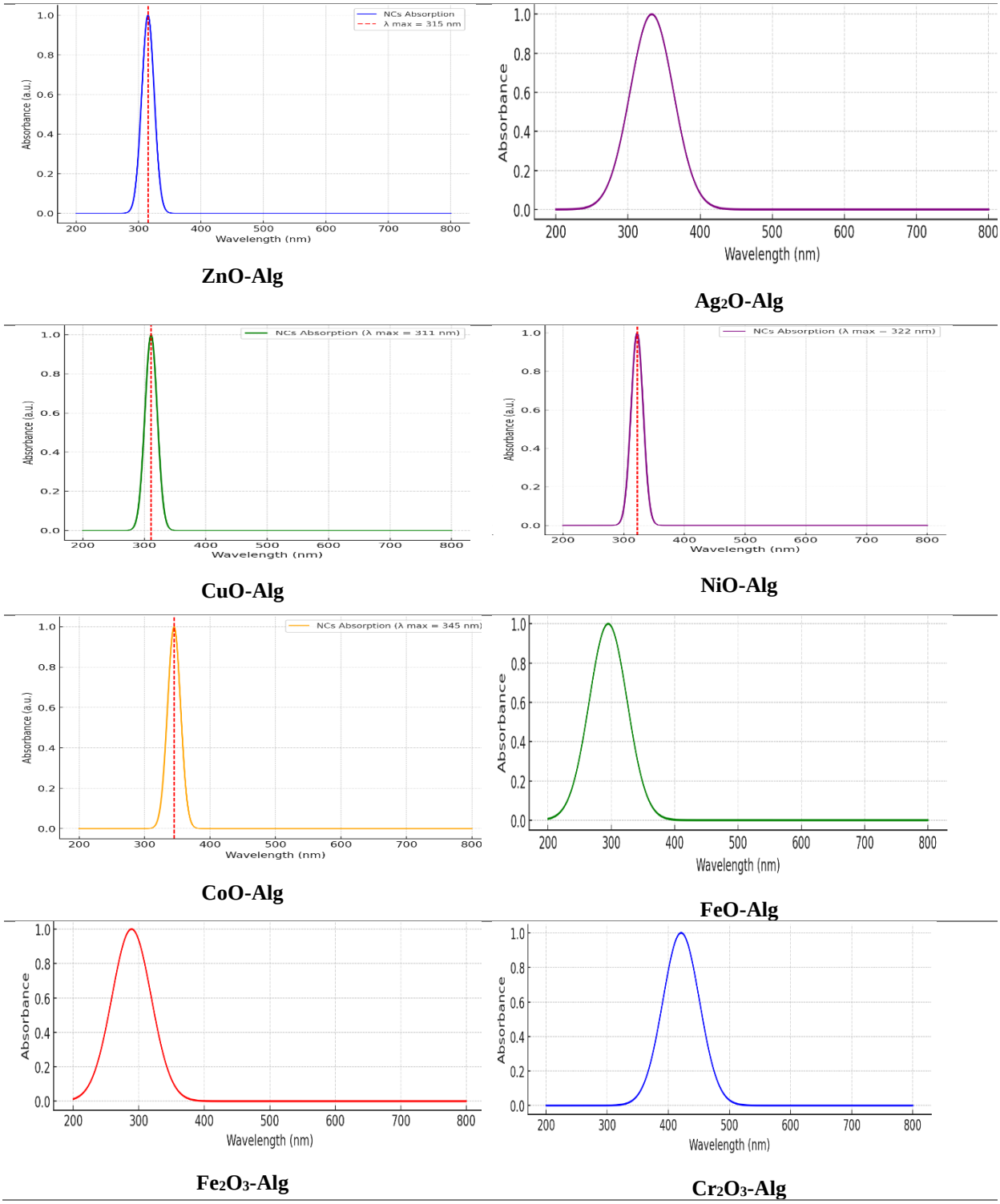


Figure 57 : Les spectres UV-Visible des NCs synthétisées

- *Interprétation :*

L'interprétation des résultats de la spectroscopie UV-visible pour différents nanocomposites d'alginate avec divers oxydes métalliques révèle des informations sur les transitions électroniques spécifiques et les propriétés optiques de chaque système. À une longueur d'onde de 315, 311 et 322 nm, les nanocomposites d'alginate avec l'oxyde de cuivre, l'oxyde de zinc et l'oxyde de nickel montrent des absorbances significatives respectivement, indiquant des transitions électroniques caractéristiques de ces composés. Pour l'oxyde de cobalt, une absorbance notable à 345 nm est observée, suggérant des transitions électroniques distinctes dans ce nanocomposite. De même, l'oxyde de chrome présente une absorbance à 421 nm, tandis que les nanocomposites d'alginate avec les oxydes de fer II et III montrent des absorbances à 295 nm et 289 nm respectivement, mettant en évidence des transitions électroniques propres à chaque oxyde de fer. Ces résultats fournissent des informations sur la composition, la structure et les propriétés optiques des nanocomposites.

c. MEB :

L'analyse UV-visible est réalisée au niveau du Plateaux Techniques en Analyses Physico-chimiques (PTAPC), Annexe Mostaganem du CRAPC. Les images fournies par le MEB des huis échantillons sont présentées dans les figures suivantes :

- *NCs ZnO-Alg*

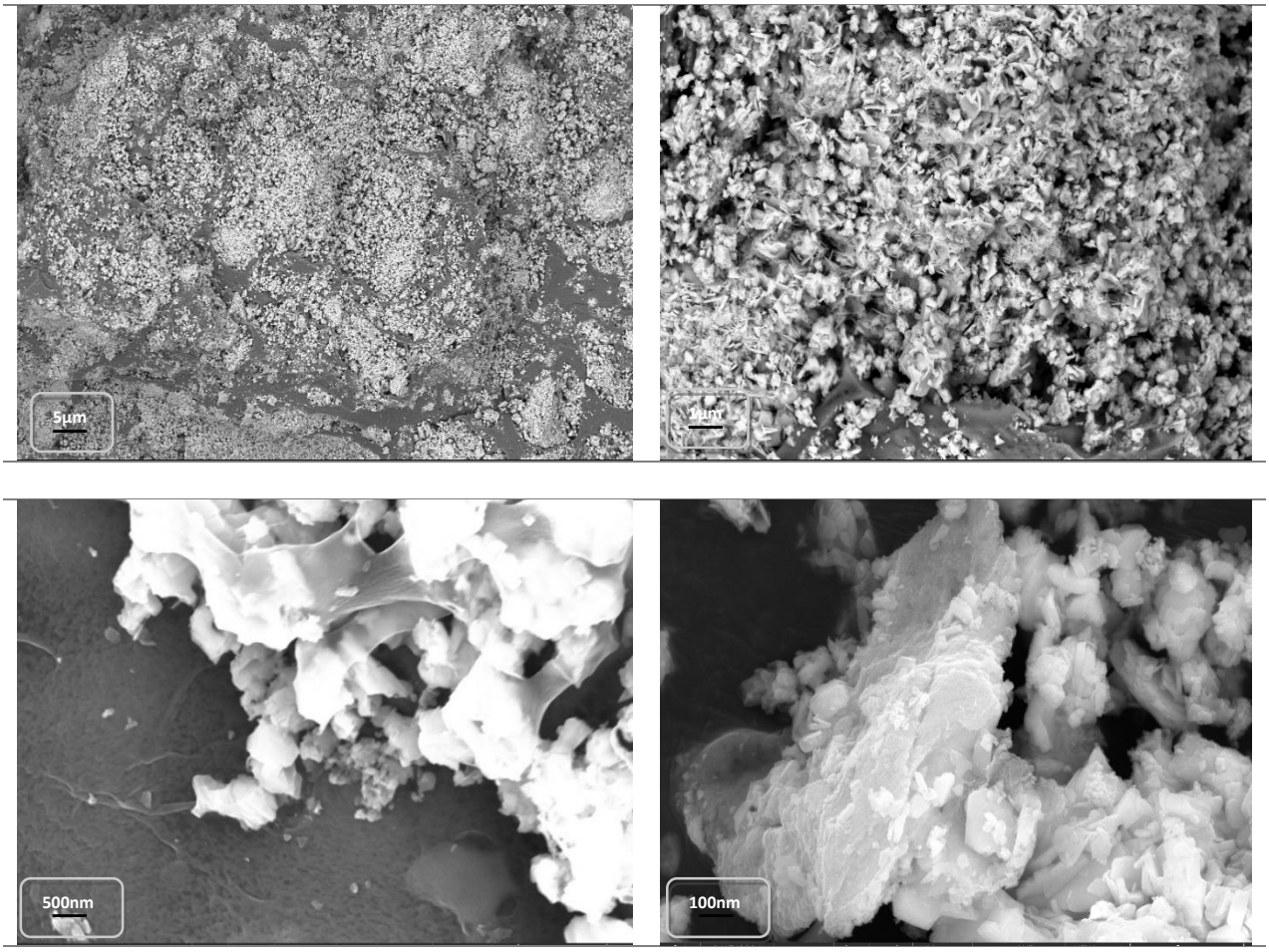


Figure 58 : Les images MEB des NCs ZnO-Alg (5µm, 1µm, 500nm et 100nm)

- *Interprétation :*

Une morphologie non uniforme sous forme de bâtonnets a été détectée dans les nanocomposites de ZnO-Alg, avec des zones d'agglomération visibles. Des irrégularités telles que des vides et des monticules sont également observées. De plus, une répartition inégale des nanoparticules fines est remarquée dans ces nanocomposites, avec des particules de taille allant de 40 à 100 nm. Les particules plus petites présentent une tendance à s'associer pour former des agrégats de plus grande taille dans les nanocomposites. En outre, l'augmentation de la taille des particules peut contribuer à améliorer les propriétés microstructurales des nanocomposites ZnO-Alginate.

- *NCs Ag_2O-Alg*

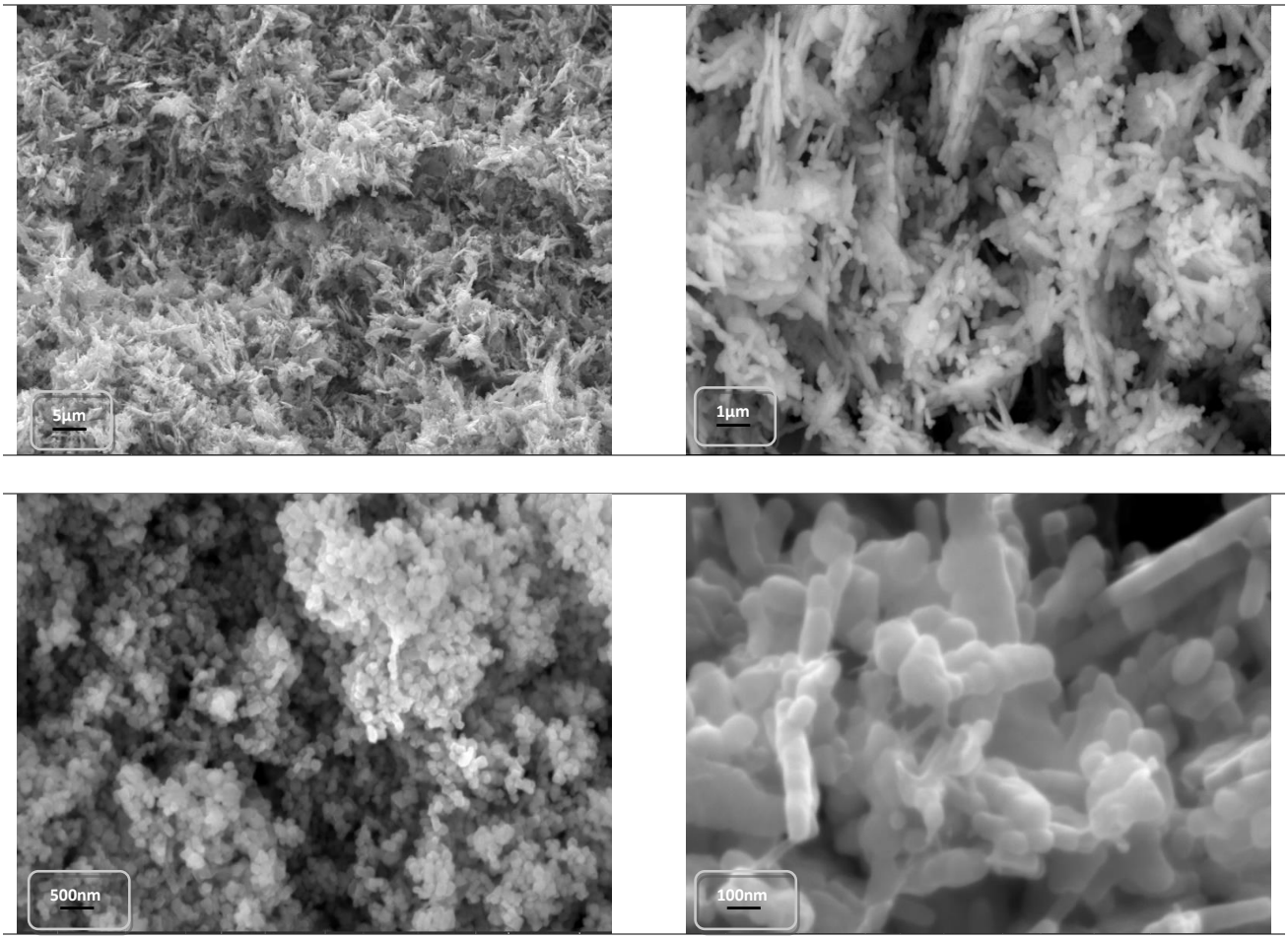


Figure 59 : les images MEB des NCs Ag_2O-Alg (5µm, 1µm, 500nm et 100nm)

- *Interprétation :*

La surface exhibe une homogénéité, caractérisée par des structures sphériques cristallines uniformes. À un grossissement plus élevé, la taille de ces sphères varie entre 10 et 40 nm, indiquant la présence de nanocomposites d'oxyde d'argent. La distribution des particules est uniforme sur toute la surface, ce qui témoigne d'une incorporation efficace des nanoparticules dans la matrice d'alginate. Des zones présentant des agglomérations homogènes sont observées, suggérant une propension à la formation de clusters. À un grossissement plus élevé, la surface révèle une texture poreuse.

- *NCs CuO-Alg*

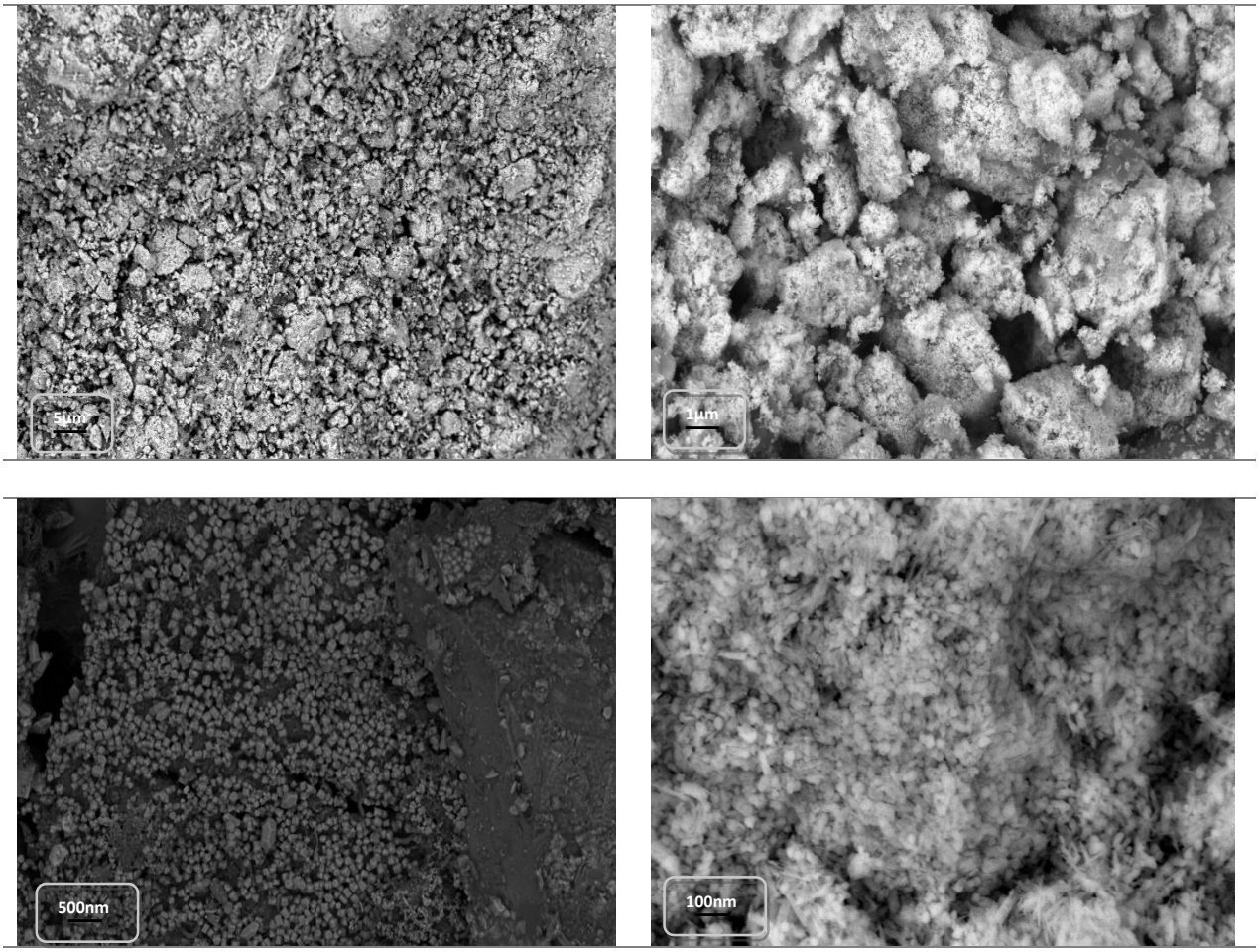


Figure 60 : les images MEB des NCs CuO-Alg (5µm, 1µm, 500nm et 100nm)

- *Interprétation :*

À un faible grossissement, la surface présente une texture rugueuse et hétérogène, avec des variations de densité indiquant la dispersion de particules individuelles de formes irrégulières dans la matrice d'alginate. Des agrégats de particules sous forme de sphères, cubes et tétraèdres cristallins sont également observés, suggérant une propension à la formation de clusters. À un grossissement plus élevé, des détails plus fins deviennent apparents, notamment la présence de microsphères indiquant des particules plus petites et plus uniformes, ainsi que des structures en forme de feuilles. La taille moyenne des particules est estimée à environ 10 à 30 nm. Globalement, la structure semble compacte et poreuse, avec des zones de porosité visibles. Ces observations suggèrent une intégration efficace des nanoparticules d'oxyde de cuivre dans la matrice d'alginate, avec une distribution hétérogène sur la surface.

- *NCs NiO-Alg*

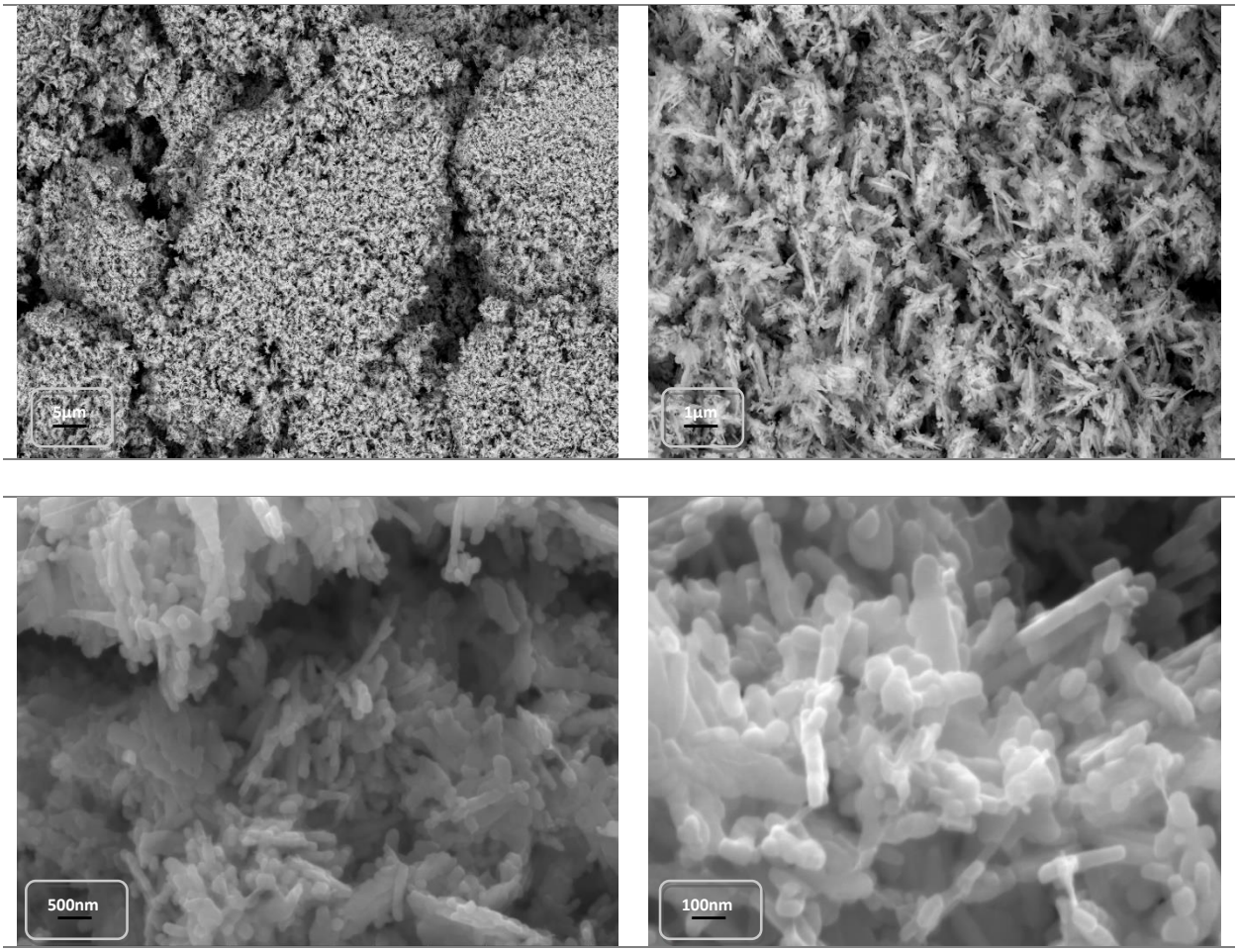


Figure 61 : les images MEB des NCs NiO-Alg (5µm, 1µm, 500nm et 100nm)

- *Interprétation :*

Les images MEB des NCs NiO-Alg sont fournies dans la figure (**Fig. 61**). Aucune indication de la présence de grosses particules n'a été observée dans l'image à faible grossissement. Toutes les particules ont une taille inférieure à 100 nm. Les nanocomposites ne présentent pas une forme complètement sphérique, mais plutôt des formes ovales avec quelques dépressions, en plus de petits points blancs visibles avec une répartition homogène et grossissement régulier. La surface est poreuse. Ces observations mettent en évidence la présence de petites particules à la surface des nanocomposites.

- *NCs CoO-Alg*

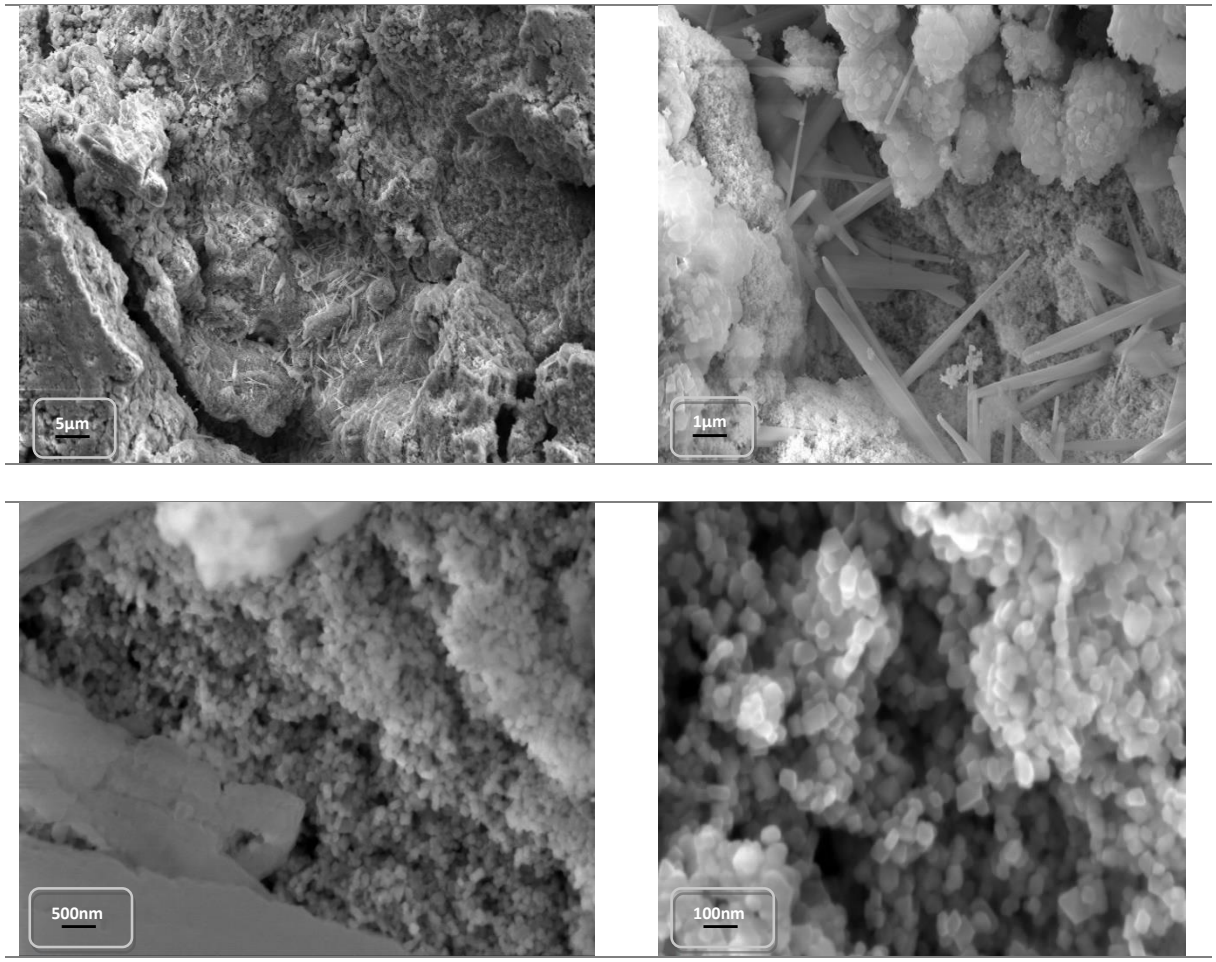


Figure 62 : les images MEB des NCs CoO-Alg (5µm, 1µm, 500nm et 100nm)

- *Interprétation :*

L'interprétation des images révèle la présence de plusieurs formes de particules, notamment des particules sphériques et des tétraèdres cristallins. À un niveau de grossissement élevé, la taille moyenne des particules est estimée à environ 10-30 nm. La distribution des particules apparaît non homogène, avec une surface présentant des caractéristiques rugueuses et poreuses. Ces observations confirment la présence des nanoparticules de CoO incorporées à la surface de l'alginate. Des agglomérations potentielles sont également observées, illustrant des irrégularités et des inhomogénéités de la surface, résultant de la présence de particules individuelles dispersées. Ceci confirme la dispersion des nanocomposites sur la surface de l'alginate.

- *NCs FeO-Alg*

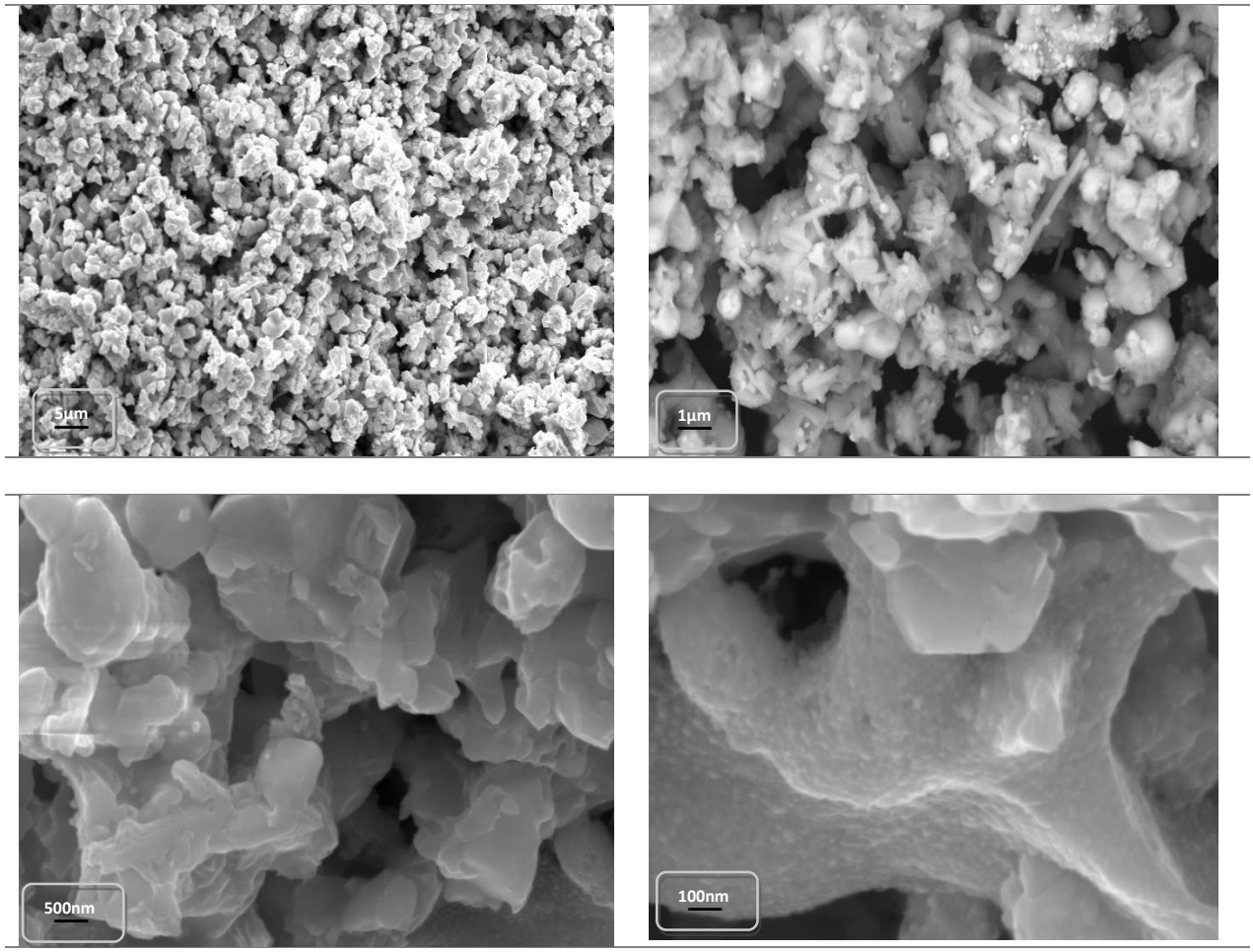


Figure 63 : les images MEB des NCs FeO-Alg (5µm, 1µm, 500nm et 100nm)

- *Interprétation :*

L'analyse des images met en évidence une variété de formes de particules, comprenant des sphères, des tétraèdres cristallins et des microsphères. À un fort niveau de grossissement, la taille moyenne des particules est évaluée à environ 10-80 nm. La répartition des particules semble uniforme, avec une surface multicouche présentant des caractéristiques rugueuses et poreuses. Les microsphères sont composées de plusieurs nanofeuillets. Ces observations confirment la présence des nanoparticules de FeO intégrées à la surface de l'alginate. Des agglomérations potentielles sont également observées, mais la texture de la surface reste uniforme en raison de la dispersion des particules individuelles. Ceci confirme la dispersion des nanocomposites sur la surface de l'alginate.

- *NCs Fe_2O_3-Alg*

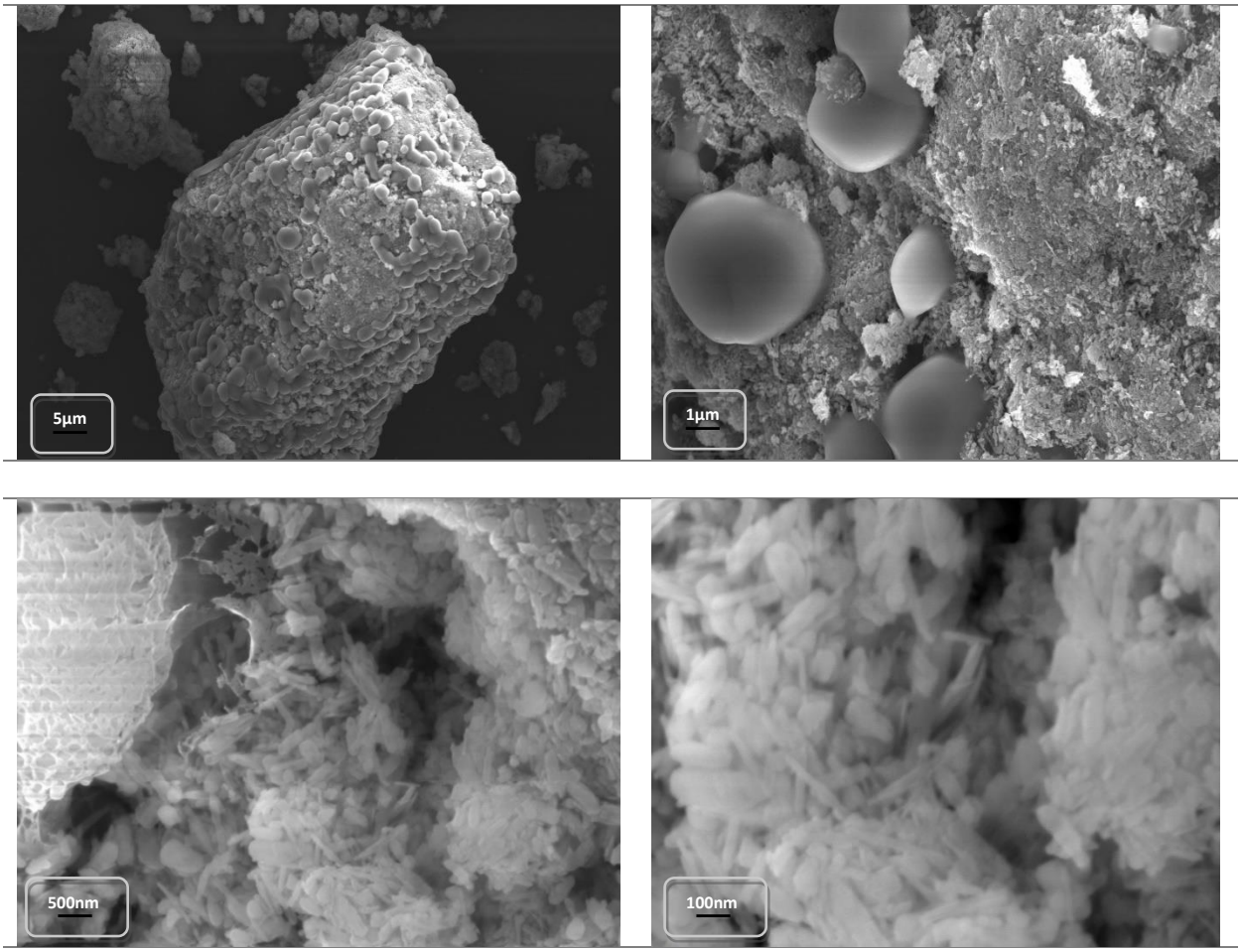


Figure 64 : les images MEB des NCs FeO-Alg (5µm, 1µm, 500nm et 100nm)

- *Interprétation :*

Les images à faible grossissement révèlent une surface rugueuse et homogène, avec la présence de particules cylindriques cristallines correspondant aux nanoparticules de Fe_2O_3. À un grossissement plus élevé, différentes morphologies de particules sont observées, incluant des sphères, des microsphères, des nanofeuillets et des tétraèdres cristallins. La taille moyenne des particules est estimée à environ 10 à 100 nm. La structure générale présente une compacité poreuse avec des agglomérations et des agrégats localisés. L'incorporation des nanocomposites dans la matrice d'alginate semble être uniforme, suggérant une interaction efficace entre les deux composants. De plus, la présence de zones poreuses suggère une structure à porosité variable dans les nanocomposites, ce qui pourrait avoir des implications importantes pour leurs applications futures.

- *NCs Cr_2O_3-Alg*

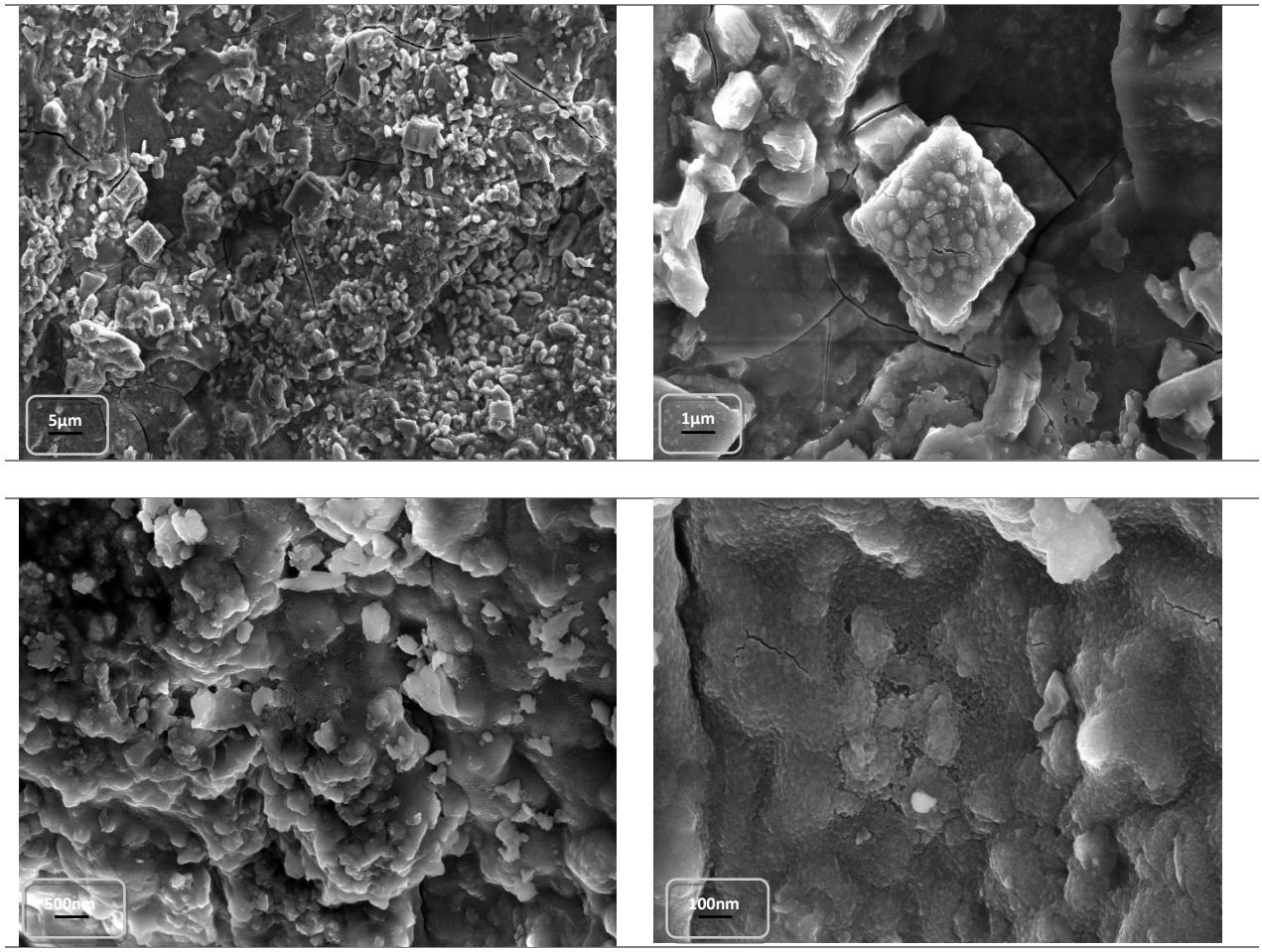


Figure 65 : les images MEB des NCs Cr_2O_3-Alg (5µm, 1µm, 500nm et 100nm)

- *Interprétation :*

Les micrographies électroniques à balayage (MEB) des nanocomposites Cr_2O_3-Alg à différents niveaux de grossissement révèlent des caractéristiques importantes. À faible grossissement, la surface apparaît relativement uniforme, présentant une texture rugueuse et des variations de densité, avec la présence de particules individuelles cubiques. La distribution des particules semble hétérogène, avec des particules de formes et de tailles variables, indiquant une dispersion inégale des nanoparticules d'oxyde de chrome au sein de la matrice d'alginate. À un plus fort grossissement, des détails plus fins sont observés, révélant la présence de particules plus petites et plus uniformes, ainsi que des agrégats de particules sous forme de sphères et de microfeuilles. La structure globale semble être compacte et non poreuse. La taille moyenne des particules est estimée à environ 50-150 nm. Ces observations suggèrent une intégration significative des nanoparticules d'oxyde de chrome dans la matrice d'alginate.

- *Comparaison entre les images MEB des différents NCs synthétisés :*

La comparaison des interprétations des images MEB des différents nanocomposites révèle plusieurs différences significatives quant à leur morphologie, leur distribution et leur intégration dans la matrice d'alginate.

Tout d'abord, en ce qui concerne la morphologie, les nanocomposites présentent une grande diversité de formes. Les nanocomposites ZnO-Alg montrent une morphologie en forme de bâtonnets avec des zones d'agglomération, tandis que les nanocomposites Ag_2O-Alg affichent des structures sphériques cristallines uniformes. Les nanocomposites CuO-Alg présentent une texture rugueuse avec des particules irrégulières et des agrégats de formes variées, tandis que les nanocomposites NiO-Alg révèlent des particules ovales avec des dépressions. Les nanocomposites CoO-Alg, FeO-Alg, Fe_2O_3-Alg et Cr_2O_3-Alg présentent également des variations dans leur morphologie, allant de sphères à des tétraèdres cristallins en passant par des microsphères et des nanofeuillets.

En ce qui concerne la distribution des particules, les nanocomposites Ag_2O-Alg montrent une répartition uniforme sur toute la surface, tandis que les nanocomposites ZnO-Alg et CuO-Alg présentent une distribution hétérogène avec des zones d'agglomération. Les nanocomposites NiO-Alg, CoO-Alg, FeO-Alg, Fe_2O_3-Alg et Cr_2O_3-Alg montrent également une dispersion inégale des nanoparticules dans la matrice d'alginate.

Enfin, en ce qui concerne l'intégration dans la matrice d'alginate, les nanocomposites Ag_2O-Alg semblent être bien incorporés avec des zones d'agglomération homogènes, tandis que les autres nanocomposites montrent des niveaux variables d'intégration, avec des particules dispersées de manière inégale sur la surface.

En conclusion, chaque type de nanocomposite présente des caractéristiques morphologiques, de distribution et d'intégration spécifiques, ce qui pourrait avoir des implications importantes pour leurs propriétés et leurs applications potentielles.

d. Granulomètre laser :

L'analyse FTIR est réalisée au niveau Laboratoire de Recherche en Développement Pharmaceutique (LRDP) de l'Université d'Oran 1. Les résultats de la répartition de la taille des particules sont présentés dans les figures suivantes :

- *NCs ZnO-Alg*

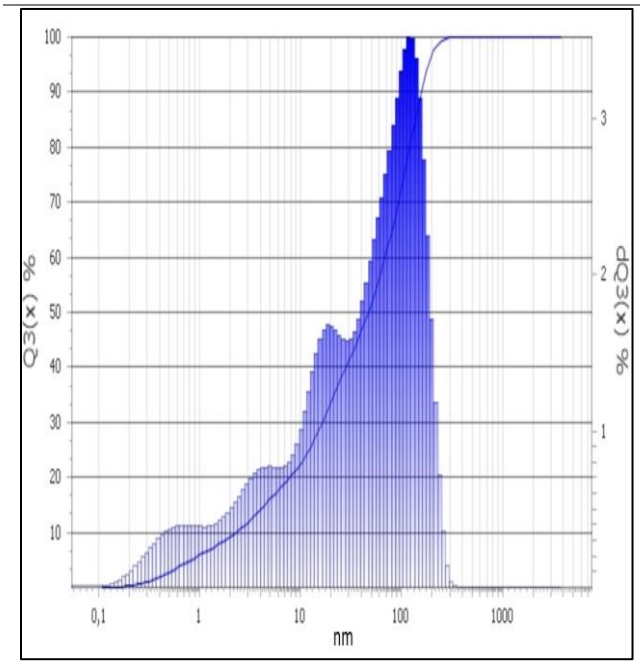


Figure 66 : Répartition de la taille des NCs ZnO-Alg

Tableau XXVIII : pourcentage des particules en fonction de leur taille

%	nm
5,0	0,83
10,0	**2,32**
20,0	7,82
30,0	16,43
40,0	28,14
50,0	**46,93**
60,0	68,70
70,0	93,19
80,0	120,85
90,0	**156,85**
95,0	185,40

- *Interprétation :*

Nous avons observé que la distribution cumulative de la taille $Q3(x)_{(50\ \%)}$ indique un volume de particules inférieur à 46,93 nm, tandis que la distribution cumulative de la taille $Q3(x)_{(100\%)}$ montre un volume de particules inférieur à 185 nm. D'un point de vue statistique, ces résultats suggèrent que la plupart des particules dans l'échantillon sont de taille relativement petite, avec une médiane de 46nm. Cependant, il existe également des particules plus grandes dans l'échantillon, bien qu'elles représentent une proportion plus faible de l'ensemble. Ces résultats pourraient être interprétés comme indiquant une distribution de taille bimodale, avec une population principale de particules plus petites et une population secondaire de particules plus grandes.

- *NCs Ag_2O-Alg*

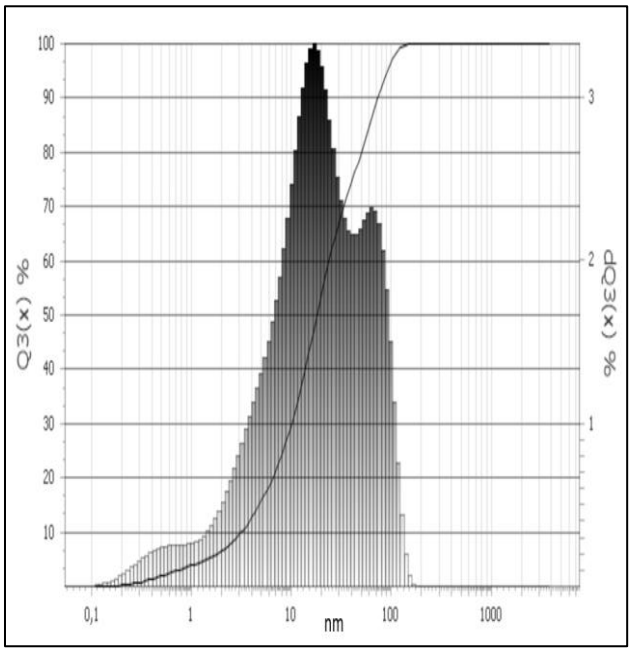


Figure 67 : Répartition de la taille des NCs Ag_2O-Alg

Tableau XXIX : pourcentage des particules en fonction de leur taille

%	nm
5,0	1,41
10,0	**3,14**
20,0	6,49
30,0	10,08
40,0	13,76
50,0	**17,99**
60,0	23,79
70,0	33,47
80,0	50,03
90,0	**73,50**
95,0	90,92

- *Interprétation :*

L'observation de la distribution cumulative de taille $Q3(x)_{(50\ \%)}$ indiquant un volume de particules inférieur à 17,99nm et $Q3(x)_{(100\ \%)}$ montrant un volume de particules inférieur à 90,92nm révèle une distribution de taille étendue dans l'échantillon. La largeur de cette distribution suggère une grande variabilité dans les tailles des particules présentes. De plus, la forme asymétrique de la distribution indique que la majorité des particules sont concentrées vers les tailles plus petites, avec une queue étirée vers les tailles plus grandes. Cette asymétrie peut résulter des interactions complexes entre les composants.

- *NCs CuO-Alg*

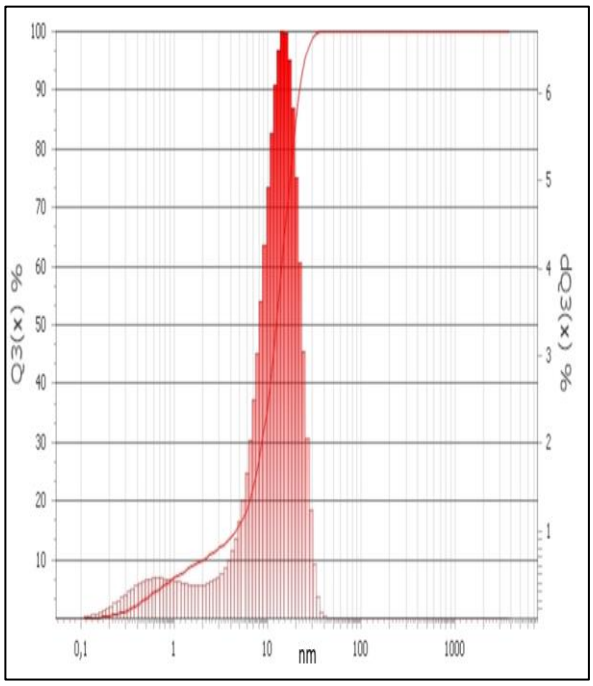


Figure 68 : Répartition de la taille des NCs CuO-Alg

Tableau XXX : pourcentage des particules en fonction de leur taille

%	nm
5,0	0,69
10,0	**2,00**
20,0	6,34
30,0	8,68
40,0	10,55
50,0	**12,29**
60,0	14,08
70,0	16,05
80,0	18,47
90,0	**21,92**
95,0	24,83

- *Interprétation :*

L'observation de la distribution cumulative de taille $Q3(x)_{(50\ \%)}$ indiquant un volume de particules inférieur à 12,93nm et $Q3(x)_{(100\ \%)}$ montrant un volume de particules inférieur à 24,83nm quant à elle, représente la taille maximale que toutes les particules de l'échantillon peuvent atteindre. Le fait que ces deux valeurs montrent une distribution étroite et symétrique suggère une préparation homogène des nanocomposites. En d'autres termes, les particules dans l'échantillon sont relativement uniformes en taille et sont réparties de manière équilibrée autour de la médiane. Cela peut indiquer une efficacité dans le processus de synthèse ou de préparation des nanocomposites, où les conditions ont permis de produire des particules de taille cohérente et bien définie. Témoignant d'une qualité et d'une reproductibilité élevées du produit final.

- *NCs NiO-Alg*

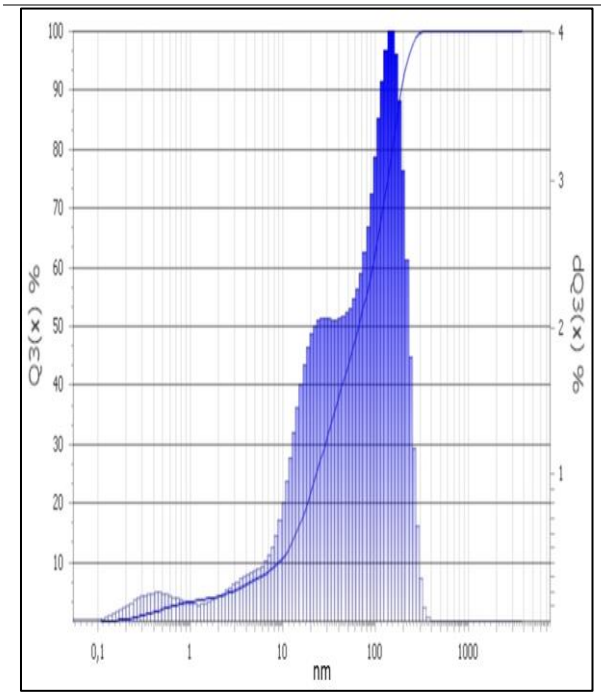


Figure 69 : Répartition de la taille des NCs NiO-Alg

Tableau XXXI : pourcentage des particules en fonction de leur taille

%	nm
5,0	2,76
10,0	**9,05**
20,0	18,31
30,0	28,42
40,0	43,59
50,0	**65,63**
60,0	92,35
70,0	120,20
80,0	150,36
90,0	**189,43**
95,0	220,72

- *Interprétation :*

L'observation de la distribution cumulative de taille $Q3(x)_{(50\ \%)}$ indiquant un volume de particules inférieur à 65,63nm et $Q3(x)_{(100\ \%)}$ montrant un volume de particules inférieur à 220,72nm révèle une distribution de taille étendue dans l'échantillon. La largeur de cette distribution suggère une grande variabilité dans les tailles des particules présentes.

La largeur de cette distribution, reflétée par l'écart entre les valeurs de médiane et de taille maximale, suggère une grande variabilité dans les tailles des particules présentes dans l'échantillon. En d'autres termes, les particules varient considérablement en taille, allant des tailles plus petites proches de la médiane jusqu'aux tailles maximales observées. Cette variabilité peut résulter de divers facteurs de processus de formation des particules complexes.

- *NCs CoO-Alg*

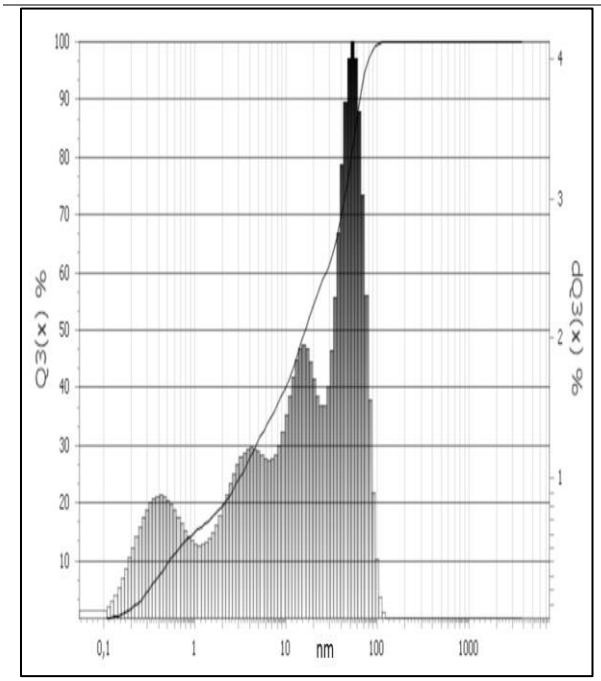


Figure 70 : Répartition de la taille des NCs CoO-Alg

Tableau XXXII : pourcentage des particules en fonction de leur taille

%	nm
5,0	0,32
10,0	**0,53**
20,0	2,09
30,0	4,69
40,0	9,80
50,0	**16,19**
60,0	27,21
70,0	40,58
80,0	51,42
90,0	**64,24**
95,0	73,94

- *Interprétation :*

L'observation de la distribution cumulative de taille $Q3(x)_{(50\ \%)}$ indiquant un volume de particules inférieur à 16,19nm et $Q3(x)_{(100\ \%)}$ montrant un volume de particules inférieur à 73,94nm révèle une distribution de taille étendue dans l'échantillon. La distribution est large et asymétrique.

La largeur de cette distribution, reflétée par l'écart entre les valeurs de médiane et de taille maximale, suggère une grande variabilité dans les tailles des particules présentes dans l'échantillon. Cependant, la distribution asymétrique indique que la majorité des particules sont concentrées vers les tailles plus petites, avec quelques particules plus grandes présentes dans l'échantillon. Cette asymétrie peut résulter de divers facteurs de processus de croissance des particules non réguliers.

- *NCs FeO-Alg*

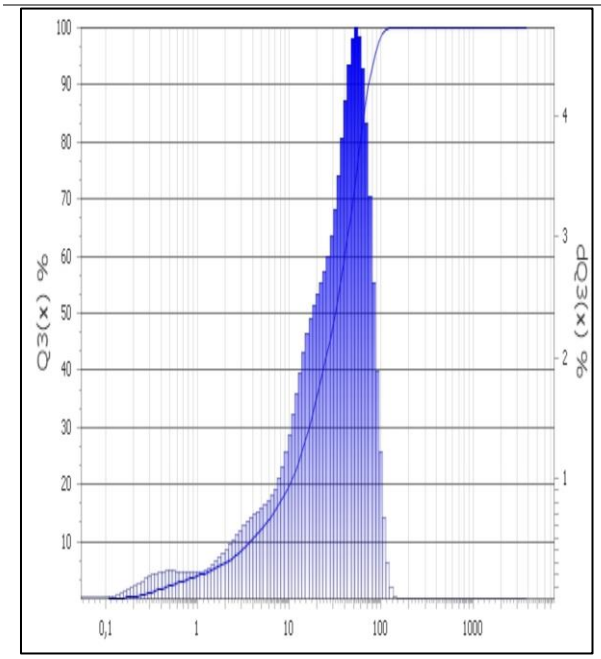


Figure 71 : Répartition de la taille des NCs FeO-Alg

Tableau XXXIII : pourcentage des particules en fonction de leur taille

%	nm
5,0	1,47
10,0	**3,77**
20,0	10,13
30,0	16,38
40,0	23,36
50,0	**31,63**
60,0	40,32
70,0	49,28
80,0	59,43
90,0	**73,12**
95,0	84,57

- *Interprétation :*

L'observation de la distribution cumulative de taille $Q3(x)_{(50\ \%)}$ indiquant un volume de particules inférieur à 31,63nm et $Q3(x)_{(100\ \%)}$ montrant un volume de particules inférieur à 84,57nm quant à elle, représente la taille maximale que toutes les particules de l'échantillon peuvent atteindre. La distribution étroite et symétrique observée entre ces deux valeurs suggère une uniformité dans la taille des particules présentes dans l'échantillon. Cette symétrie de la distribution indique une préparation homogène des nanocomposites, ce qui peut être le résultat d'un processus de synthèse bien contrôlé et régulier.

- *NCs Fe_2O_3-Alg*

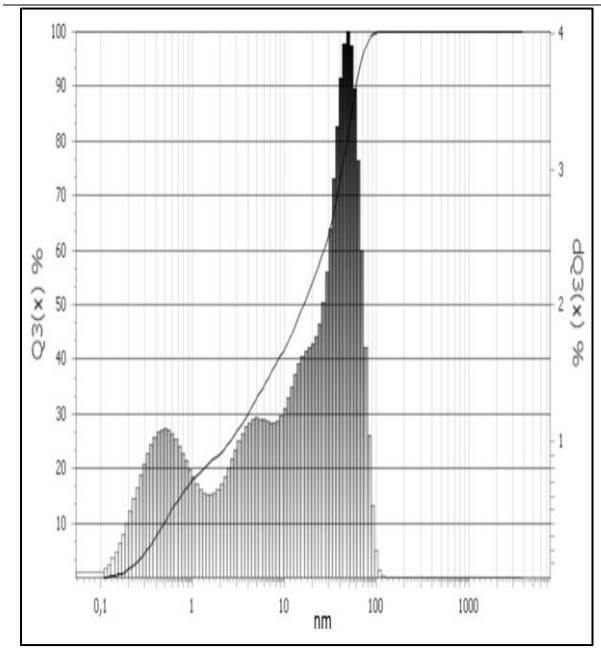


Figure 72 : Répartition de la taille des NCs Fe_2O_3-Alg

Tableau XXXIV : pourcentage des particules en fonction de leur taille

%	nm
5,0	0,32
10,0	**0,49**
20,0	1,33
30,0	4,01
40,0	8,61
50,0	**16,20**
60,0	26,67
70,0	37,44
80,0	47,46
90,0	**59,65**
95,0	69,06

- *Interprétation :*

L'observation de la distribution cumulative de taille $Q3(x)_{(50\ \%)}$ indiquant un volume de particules inférieur à 16,20nm et $Q3(x)_{(100\ \%)}$ montrant un volume de particules inférieur à 69,06nm quant à elle, représente la taille maximale que toutes les particules de l'échantillon peuvent atteindre. La distribution étroite et symétrique observée entre ces deux valeurs suggère une uniformité dans la taille des particules présentes dans l'échantillon. Cette symétrie de la distribution indique une homogénéité dans la préparation des nanocomposites, ce qui peut résulter d'un processus de synthèse contrôlé et régulier.

- *NCs Cr_2O_3-Alg*

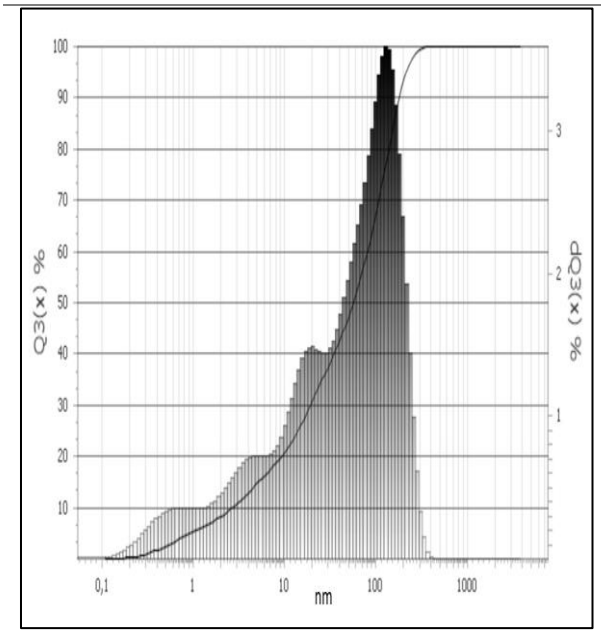


Figure 73 : Répartition de la taille des NCs Cr_2O_3-Alg

Tableau XXXV : pourcentage des particules en fonction de leur taille

%	nm
5,0	0,93
10,0	**2,70**
20,0	9,30
30,0	19,10
40,0	34,79
50,0	**56,36**
60,0	80,83
70,0	107,62
80,0	138,05
90,0	**179,76**
95,0	214,41

- *Interprétation :*

L'observation de la distribution cumulative de taille $Q3(x)_{(50\ \%)}$ indiquant un volume de particules inférieur à 56,36nm et $Q3(x)_{(100\ \%)}$ montrant un volume de particules inférieur à 214,41nm quant à elle, représente la taille maximale que toutes les particules de l'échantillon peuvent atteindre. La distribution étroite et symétrique observée entre ces deux valeurs suggère une uniformité dans la taille des particules présentes dans l'échantillon. Cette symétrie de la distribution indique une préparation homogène des nanocomposites, ce qui peut être le résultat d'un processus de synthèse bien contrôlé et régulier.

- *Comparaison entre la distribution des tailles des différents NCs synthétisés :*

La distribution cumulative des tailles des nanocomposites MO-Alg obtenus par granulomètre laser révèle des caractéristiques distinctes. Les nanocomposites ZnO-Alg présentent une distribution de taille relativement homogène, tandis que ceux d'Ag_2O-Alg montrent une variabilité plus importante. Les nanocomposites CuO-Alg présentent une uniformité remarquable, contrairement à ceux de NiO-Alg et CoO-Alg, qui présentent une variabilité significative. Enfin, les nanocomposites FeO-Alg, Fe_2O_3-Alg et Cr_2O_3-Alg démontrent une uniformité élevée dans leur distribution de taille, reflétant un processus de synthèse bien contrôlé et régulier. Ces résultats mettent en évidence l'importance de comprendre la distribution et la taille des particules dans les nanocomposites pour optimiser leur protocole de synthèse.

e. Diffraction des rayon X :

L'analyse DRX est réalisée pour étudier la pureté, la formation de phases et les propriétés structurales des formulations élaborées. L'analyse par la DRX est effectuée en collaboration avec le Laboratoire de Chimie des Matériaux de l'Université d'Oran 1. Les résultats sont présentés dans les figures suivantes :

- *NCs ZnO-Alg*

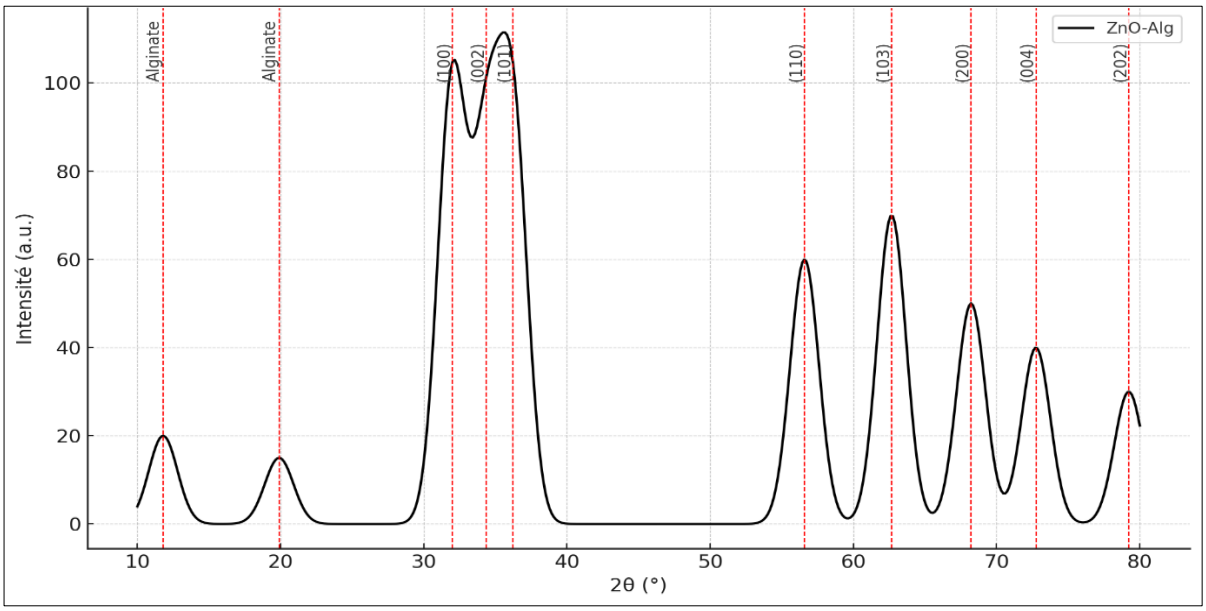


Figure 74 : DRX des NCs ZnO-Alg

- *Interprétation :*

L'analyse par diffraction des rayons X (DRX) des nanocomposites ZnO-Alg révèle plusieurs observations significatives. Tout d'abord, l'alginate, comme indiqué dans la littérature (198), est généralement réputé être un polymère amorphe présentant une cristallinité très limitée. Le spectre de DRX confirme cette caractéristique en révélant une structure polymère amorphe avec des pics distincts à des angles de diffraction de $2\theta = 11.8°$ et 19.9°. Ces deux réflexions proviennent des plans (110) et (200) de l'unité polyguluronate, ainsi que du plan de polymannuronate.

L'analyse par DRX a permis d'identifier des phases distinctes d'oxyde métallique cristallin, en utilisant les données de référence pour l'oxyde de zinc (JCPDS 36-1451). Les réflexions caractéristiques de l'oxyde de zinc ont été observées à des angles de diffraction de $2\theta = 31{,}98°$, 34,38°, 36,24°, 56,59°, 62,67°, 68,22° et 79,23°. Ces réflexions correspondent à des plans cristallins clés, (100), (002), (101), (110), (103), (200), (004) et (202)

respectivement, mettant en évidence une structure cristalline bien définie de l'oxyde de zinc dans les nanocomposites. Enfin, il convient de noter que les pics indexés correspondent parfaitement aux plans de la structure hexagonale wurtzite du ZnO, confirmant ainsi la nature cristalline de l'oxyde de zinc présent dans les nanocomposites ZnO-Alg.

- *NCs Ag_2O-Alg*

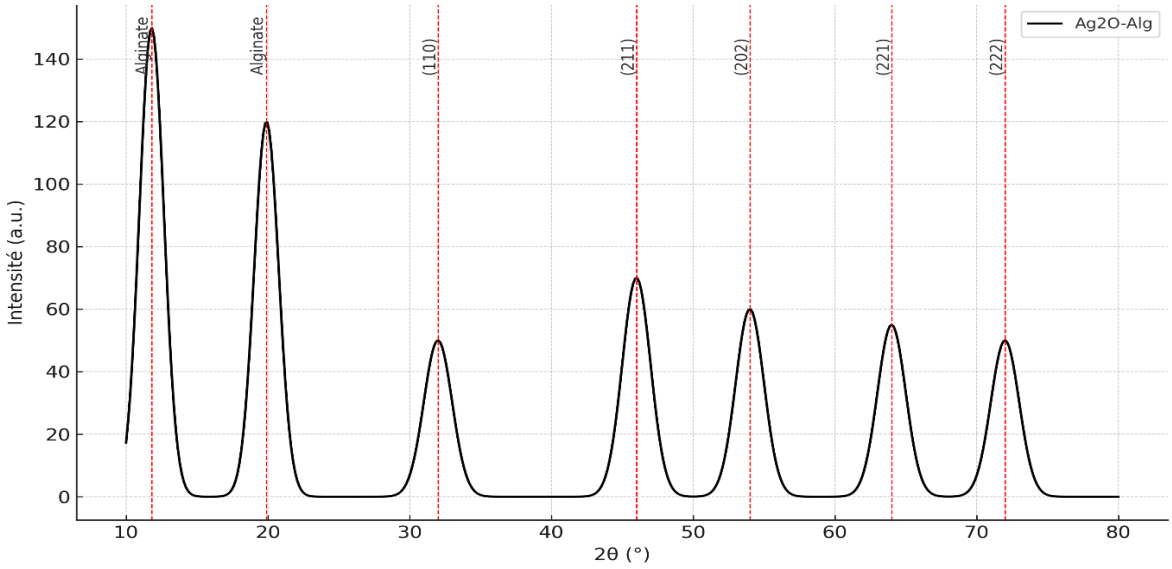


Figure 75 : DRX des NCs Ag_2O-Alg

- *Interprétation :*

La diffraction des rayons X des nanocomposites Ag_2O-Alg a révélé plusieurs phases cristallines d'oxyde métallique, telles que celles identifiées par la fiche Ag_2O (JCPDS 00-041-1104). Les pics de diffraction les plus prononcés ont été observés à des angles de 2-thêta de 32,94°, 46,34°, 52,92°, 64,34° et 72,48°, correspondant respectivement aux plans cristallographiques (110), (211), (202), (221) et (222) du réseau cubique centré sur les faces de l'argent. En revanche, l'alginate présente une nature polymère amorphe, caractérisée par des pics de diffraction à des angles de 2-thêta de 11,66° et 19,86°, ce qui indique une cristallinité très faible.

- *NCs CuO-Alg*

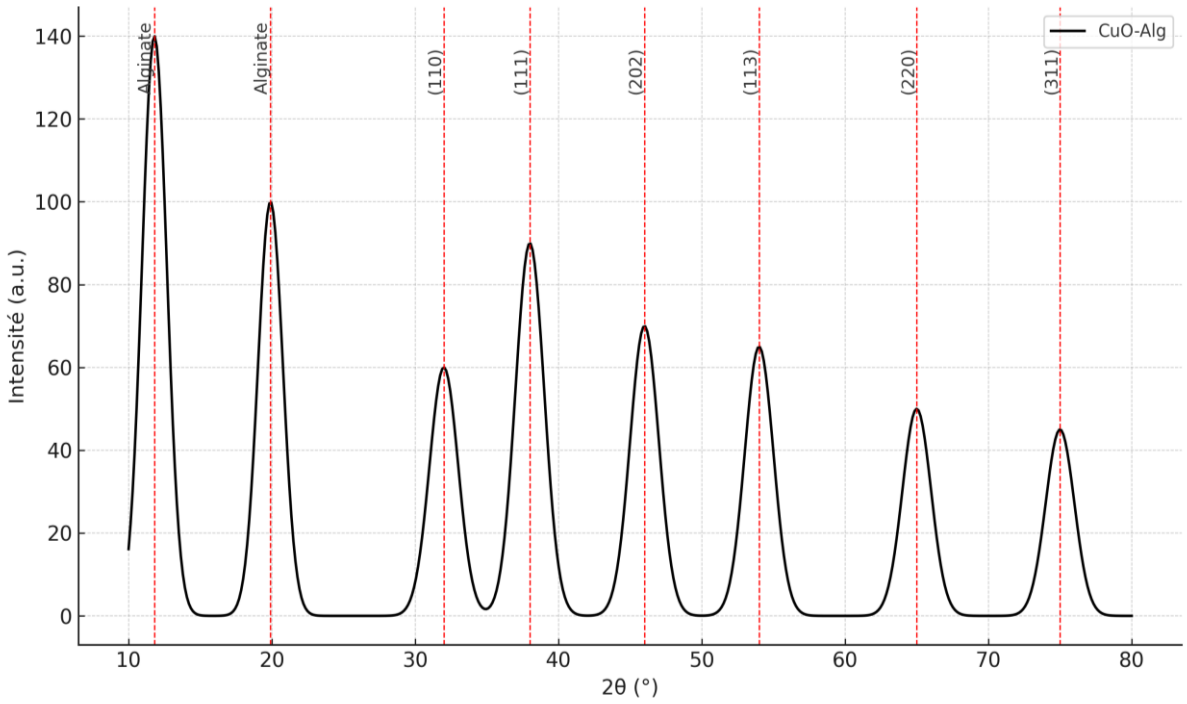


Figure 76 : DRX des NCs CuO-Alg

- *Interprétation :*

L'alginate est caractérisé comme un polymère amorphe, présentant une cristallinité négligeable, avec des pics à 2-thêta de 14,66° et 34,86°, attribués à la structure amorphe du polymère.

L'analyse par diffraction des rayons X a révélé la présence de phases distinctes d'oxyde métallique cristallin, en se référant à la fiche de diffraction du CuO (JCPDS 80-1268). Les données montrent des réflexions bien définies correspondant à une structure cristalline pour l'oxyde de cuivre, notamment à des angles de 11,5° et 19,8°, mettant en évidence la nature hautement cristalline des nanostructures de CuO. En outre, des pics de diffraction à 31,5°, 38,3°, 45,6°, 56,5° et 75,2° ont été observés, indiquant la présence de la phase monoclinique des nanostructures de CuO. Ces pics correspondent aux plans cristallins clés suivants : (110), (111), (202), (113), (311).

- *NCs NiO-Alg*

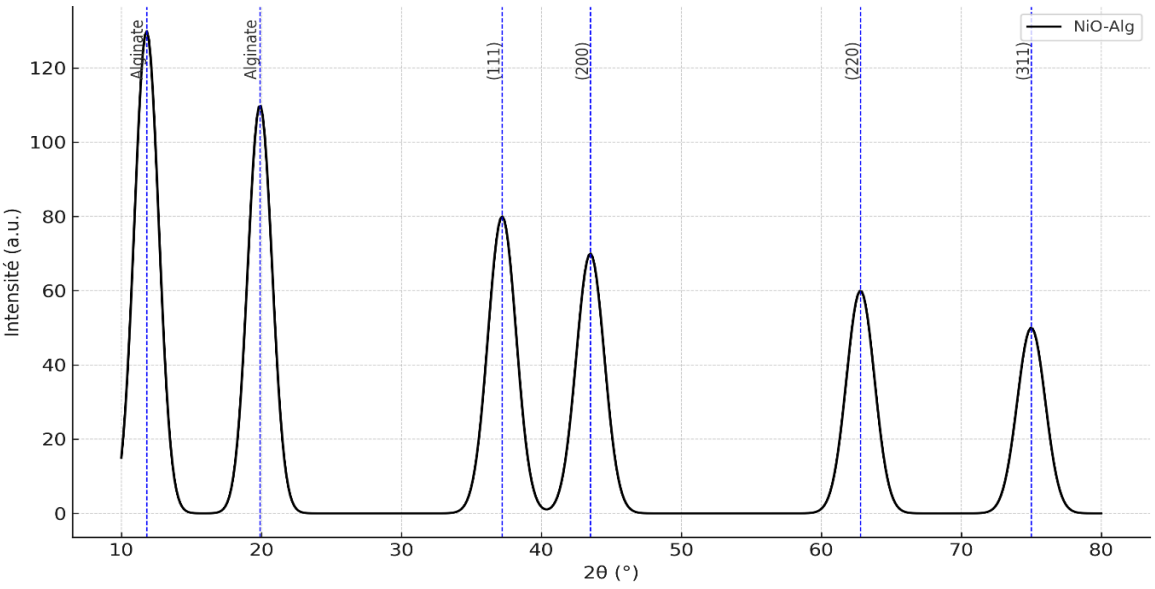


Figure 77 : DRX des NCs NiO-Alg

- *Interprétation :*

L'alginate est identifié comme un polymère amorphe, caractérisé par une cristallinité négligeable, avec des pics observés à des angles 2-thêta de 12.9° et 19,36°, attribués à la structure amorphe du polymère.

L'analyse de diffraction des rayons X a révélé la présence de phases distinctes d'oxyde métallique cristallin en utilisant les données de référence pour le NiO (JCPDS 47-1049). La présence de la phase cristalline de NiO est confirmée par la détection de pics à des valeurs de 2θ de 37,3°, 43,2°, 62,5°, 75,4° correspondant aux caractéristiques de diffraction des plans cristallins (111), (200), (220), (311) du NiO.

- *NCs CoO-Alg*

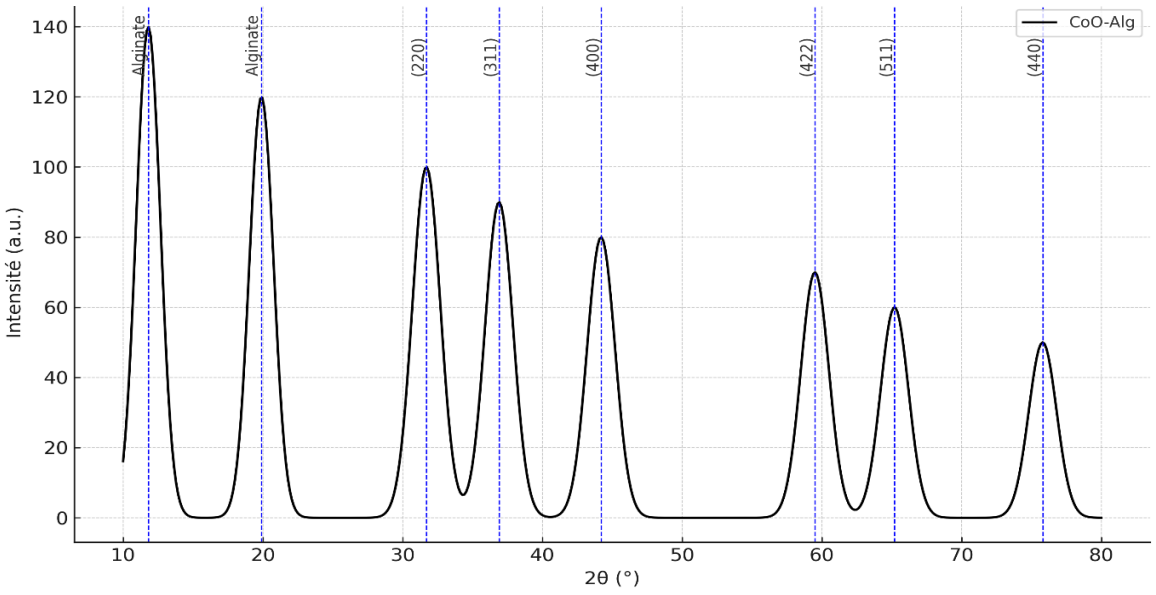


Figure 78 : DRX des NCs CoO-Alg

- *Interprétation :*

L'alginate est déterminé comme un polymère amorphe, présentant une cristallinité insignifiante, avec des pics détectés à des angles 2-thêta de 12.9° et 18,86°, attribués à la nature amorphe du polymère.

L'analyse de diffraction des rayons X a permis d'identifier des phases distinctes d'oxyde métallique cristallin en utilisant les données de référence pour le CoO (JCPDS 43-1004). Les réflexions de structure cristalline distinctes de l'oxyde de cobalt sont confirmées par la présence de pics à des valeurs de 2θ de 32,98°, 36,7°, 44,67°, 59,3°, 65,8° et 74,8° correspondant respectivement aux plans cristallins (220), (311), (400), (422), (511) et (440).

- *NCs FeO-Alg*

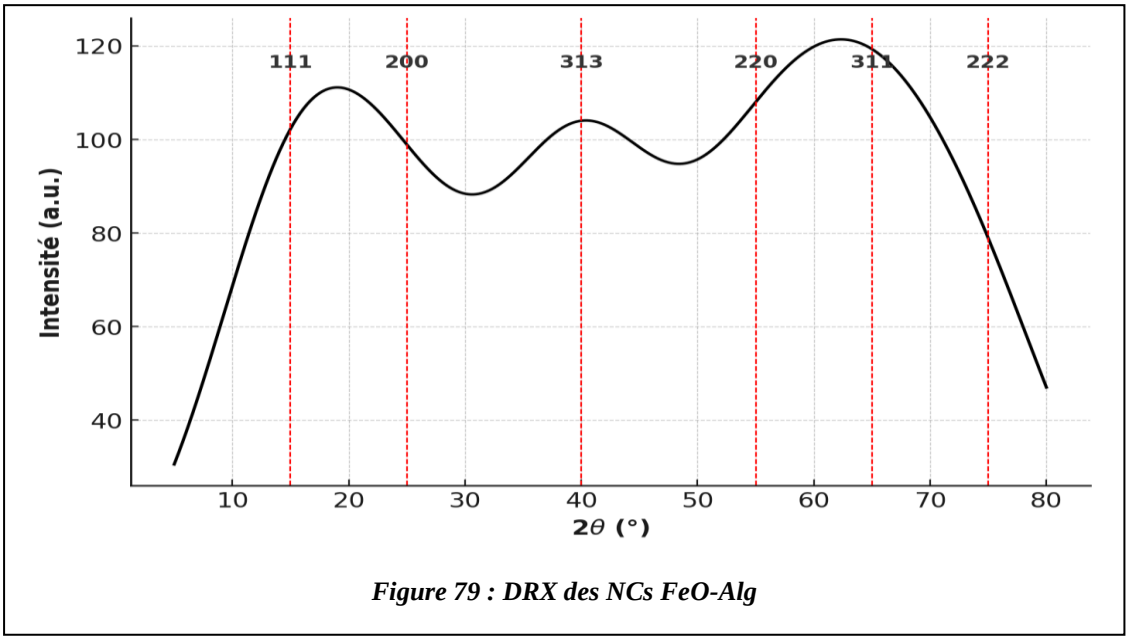


Figure 79 : DRX des NCs FeO-Alg

- *Interprétation :*

L'alginate est déterminé comme un polymère amorphe, présentant une cristallinité insignifiante, avec des pics détectés à des angles 2-thêta de 14.66° et 24,86°, attribués à la nature amorphe du polymère.

L'analyse par diffraction des rayons X a identifié des phases d'oxyde métallique cristallin distinctes en utilisant la fiche FeO (JCPDS 06-0615). L'oxyde de fer II révèle des réflexions de structure cristalline bien définies Les réflexions de structure cristalline distinctes de l'oxyde de fer sont confirmées par la présence de pics à des valeurs de 2θ de 16,7°, 24,9°, 41,1°, 52,87°, 66,7° et 74,8° correspondant à des plans cristallins clés suivantes : planes (111), (200), (313), (220), (311), et (222) respectivement.

- *NCs Fe_2O_3-Alg*

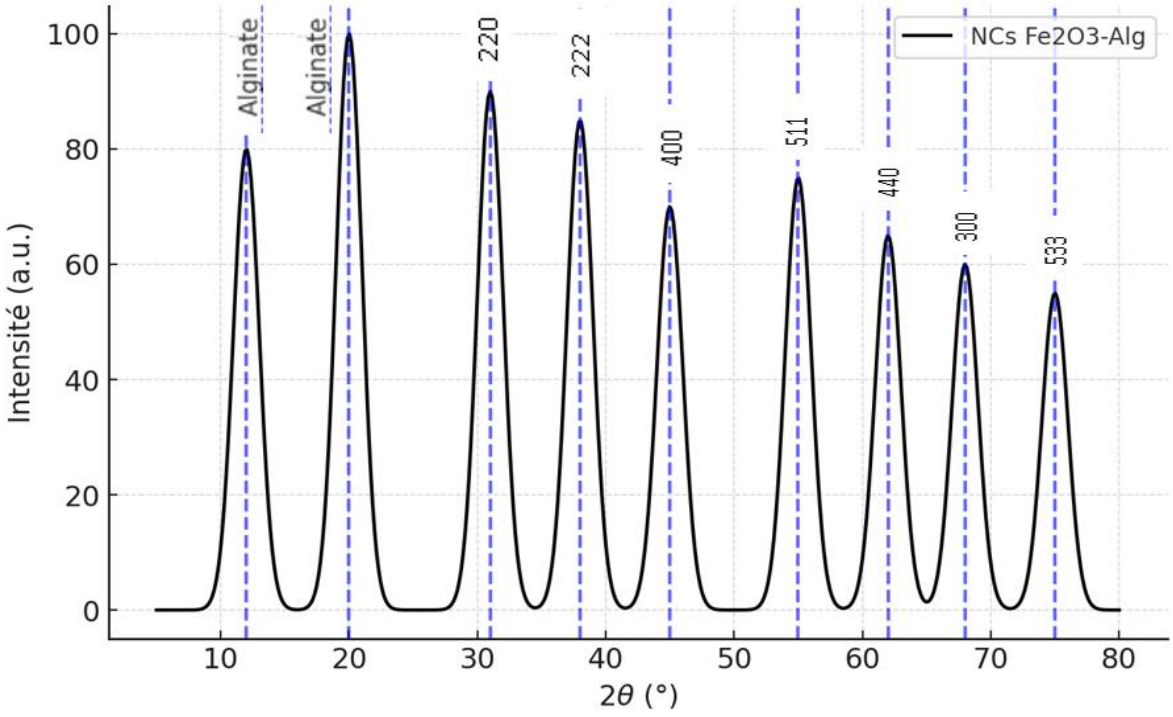


Figure 80 : DRX des NCs Fe_2O_3-Alg

- *Interprétation :*

L'alginate est déterminé comme un polymère amorphe, présentant une cristallinité insignifiante, avec des pics détectés à des angles 2-thêta de 12.66° et 19,38°, attribués à la nature amorphe du polymère.

L'analyse par diffraction des rayons X a identifié des phases d'oxyde métallique cristallin distinctes en utilisant la fiche Fe_2O_3 (JCPDS 33-0664). L'oxyde de fer III révèle des réflexions de structure cristalline bien définies Les réflexions de structure cristalline distinctes de l'oxyde de fer sont confirmées par la présence de pics à des valeurs de 2θ de 31,9°, 39,3°, 44,7°, 55,2°, 59,8°, 62,4°, 69,9° et 76,8° correspondant à des plans cristallins clés suivantes : planes (220), (222), (400), (511), (440), (300) et (533).

- *NCs Cr_2O_3-Alg*

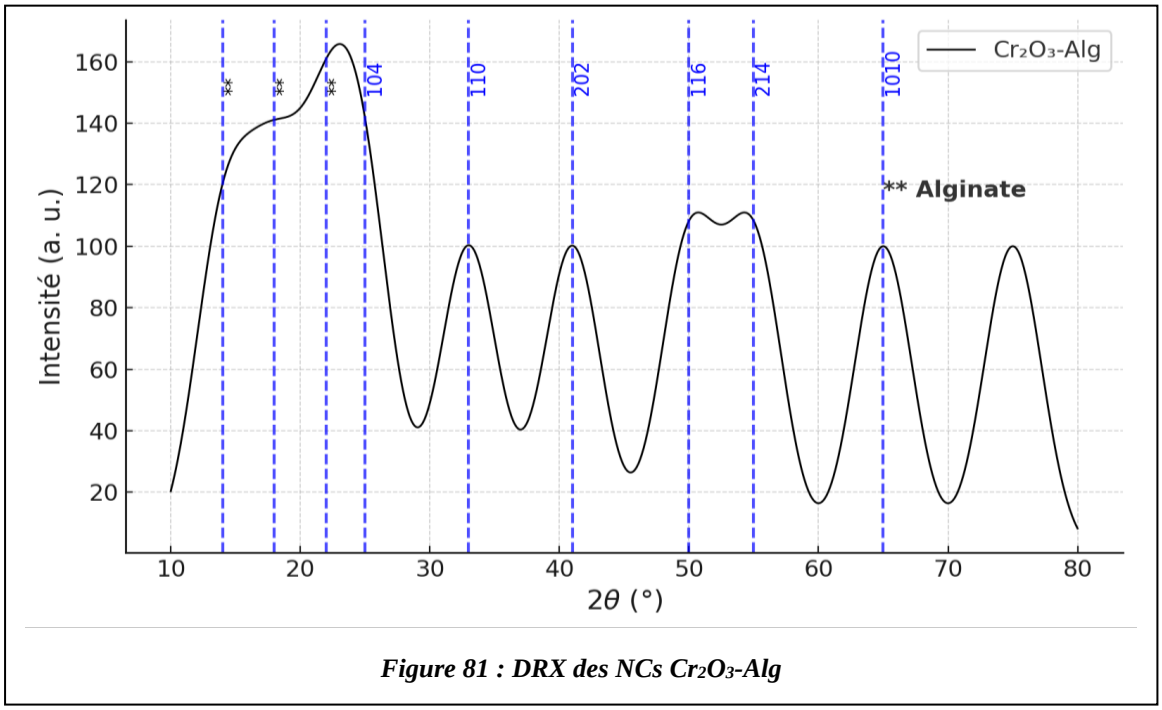


Figure 81 : DRX des NCs Cr_2O_3-Alg

- *Interprétation :*

L'alginate est déterminé comme un polymère amorphe, présentant une cristallinité insignifiante, avec des pics détectés à des angles 2-thêta de 14.9°, 17,86° et 24,3° attribués à la nature amorphe du polymère.

L'analyse par diffraction des rayons X a identifié des phases d'oxyde métallique cristallin distinctes en utilisant la fiche Cr_2O_3 (JCPDS 38-1479). L'oxyde de chrome révèle des réflexions de structure cristalline bien définies Les réflexions de structure cristalline distinctes de l'oxyde de fer sont confirmées par la présence de pics à des valeurs de 2θ de 26,4°, 33,1°, 41,8°, 50,6° et 53,9° correspondant à des plans cristallins clés suivantes : (104), (110), (202), (116) et (214).

- *Comparaison des résultats des spectres DRX des NCs synthétisés :*

La comparaison des résultats de diffraction des rayons X (DRX) des différents nanocomposites met en évidence des caractéristiques distinctes des matériaux étudiés. Tout d'abord, concernant l'alginate, un polymère amorphe, les pics de diffraction à des angles spécifiques démontrent une cristallinité négligeable, confirmant ainsi sa structure amorphe dans tous les cas examinés.

En ce qui concerne les phases d'oxydes métalliques cristallins, chaque nanocomposite présente des caractéristiques uniques. Par exemple, dans le cas des nanocomposites ZnO-Alg,

les pics de diffraction correspondent parfaitement à la structure hexagonale wurtzite du ZnO, révélant une nature cristalline bien définie de l'oxyde de zinc. Pour les nanocomposites Ag_2O-Alg, les réflexions de diffraction mettent en évidence la présence de plusieurs phases cristallines d'oxyde d'argent, alors que pour les nanocomposites CuO-Alg, des pics distincts révèlent une nature hautement cristalline des nanostructures de CuO, y compris une phase monoclinique.

De même, les nanocomposites NiO-Alg et CoO-Alg présentent des phases cristallines distinctes de leurs oxydes métalliques respectifs, confirmant leur nature cristalline à partir des pics de diffraction correspondants.

L'analyse des nanocomposites hybrides alginate-oxyde métallique révèle des variations significatives dans les caractéristiques des phases cristallines, malgré la structure amorphe commune de l'alginate. Ces différences sont attribuées aux propriétés intrinsèques des oxydes métalliques et à leurs interactions avec la matrice polymérique, influençant ainsi la dispersion et la cristallinité globale du matériau. Le diffractogramme DRX permet d'observer simultanément les pics nets et intenses de l'oxyde métallique, correspondant à ses plans cristallins, et le signal diffus de l'alginate sous forme d'un halo large autour de 10-25° (2θ). L'interaction entre ces phases peut entraîner un décalage ou un élargissement des pics de l'oxyde métallique, témoignant d'une modification structurelle au sein du nanocomposite. Des pics inconnus ont également été détectés, suggérant la présence possible d'impuretés dans certains échantillons. Plusieurs facteurs influencent ces résultats, notamment la concentration et la taille des nanoparticules d'oxyde métallique ainsi que leur dispersion dans l'alginate.

- *Détermination de la taille des NCs :*

La relation de Scherrer permet de calculer le diamètre des particules en exploitant les données livrées par les spectres de diffraction X. L'équation est la suivante :

$$\boldsymbol{d = \frac{k\lambda}{w \cos \theta}}$$

Équation 7

Où :

- **d** : diamètre des nanocristaux exprimé en nanomètre (nm) ;
- **k** : constante de « Scherrer ». Elle vaut 0.9,
- **λ :** longueur d'onde des rayons X utilisés ; exprimée en nanomètre (nm) ; (0.15406nm)
- **w**: largeur à mi-hauteur du pic le plus intense mesurée par diffraction X exprimé en radian (rad),

- **θ :** l'angle de diffraction de Bragg du pic exprimé en degré (°).
- *Calcul de la taille des NCs :*

On se réfère au pic le plus intense pour calculer la taille des particules. La valeur de **θ** l'angle de diffraction de Bragg et de **w** la largeur à mi-hauteur du pic le plus intense exprimées en degré et en radian sont estimées en utilisant le logiciel **« OriginePro.2022 ».** Nous avons ainsi les résultats des tailles des NCs exprimés en nm dans le tableau suivant :

Tableau XXXVI : Résultats des tailles des NCs synthétisées

Echantillons	2 Théta en degré (2θ°)	largeur à mi-hauteur w en degré (°)	Taille NCs (nm)
ZnO-Alg	34,38	0,18	46,20
Ag_2O-Alg	57,34	0,49	18,48
CuO-Alg	38,8	0,65	12,96
NiO-Alg	37,3	0,12	69,87
CoO-Alg	32,98	0,5	16,57
FeO-Alg	71,7	0,3	32,67
Fe_2O_3-Alg	37,1	0,51	16,43
Cr_2O_3-Alg	32,4	0,14	59,09

- *Interprétation :*

Les tailles des nanocomposites (NCs) synthétisées pour différents échantillons ont été mesurées et rapportées en nanomètres (nm). Les résultats indiquent une gamme variée de tailles, allant de 12,96 nm pour CuO-Alg à 69,87 nm pour NiO-Alg. Les autres échantillons présentent également des tailles différentes, telles que 46,20 nm pour ZnO-Alg, 18,48 nm pour Ag_2O-Alg, 16,57 nm pour CoO-Alg, 32,67 nm pour FeO-Alg, 16,43 nm pour Fe_2O_3-Alg et 59,09 nm pour Cr_2O_3-Alg.

III.3.3 ACTIVITES THERAPEUTIQUES DES NCS SYNTHETISEES :

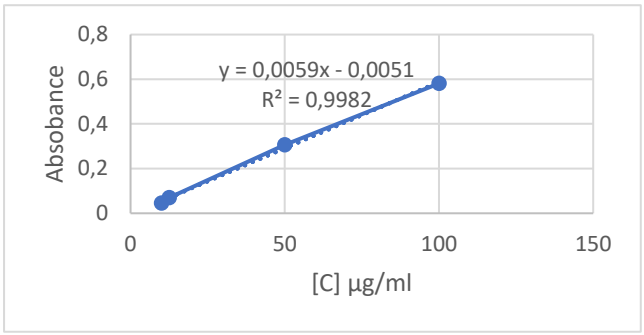
III.3.3.1 ÉTUDE EXPERIMENTALE SUR L'EFFET ANTIBACTERIEN DES NCS SYNTHETISEES :

a. Stabilité des suspensions des NCs :

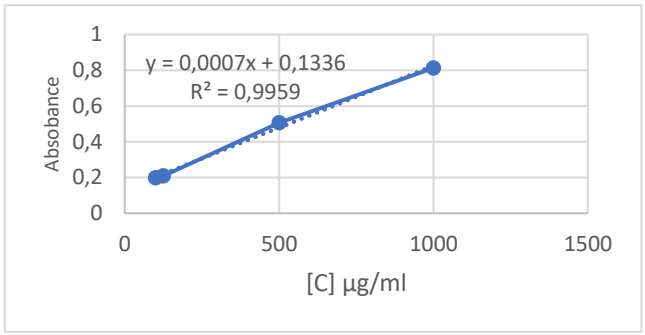
Cette partie a été réalisée au niveau du Laboratoire de Recherche en Développement Pharmaceutique (LRDP) de l'Université d'Oran 1.

- Validation de la loi de Beer-Lambert :

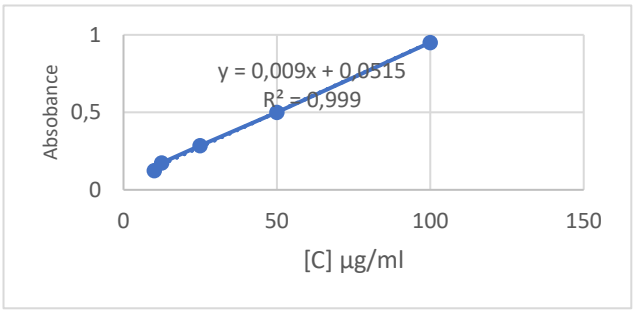
La validité de la loi de Beer-Lambert a été établie en calculant le coefficient de régression des courbes obtenues à partir des différentes dilutions de nanocomposites. Ce dernier, en solution aqueuse, absorbe la lumière visible (λ nm). Pour vérifier la loi de Beer-Lambert, des mesures d'absorbance de plusieurs suspensions de NCs à des concentrations connues ont été effectuées. La (**Fig. 82**) montre les résultats obtenus. On peut voir que ces courbes sont linéaires sur la gamme de concentrations sélectionnée avec un coefficient de régression R^2 qui se rapproche à 0,99, indiquant que la loi de Beer-Lambert est vérifiée sur cette gamme de concentrations.



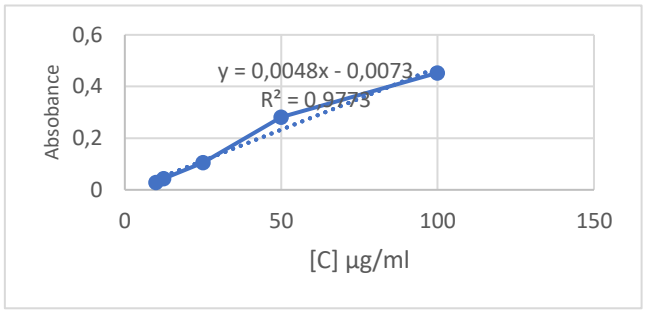
NCs ZnO-Alg



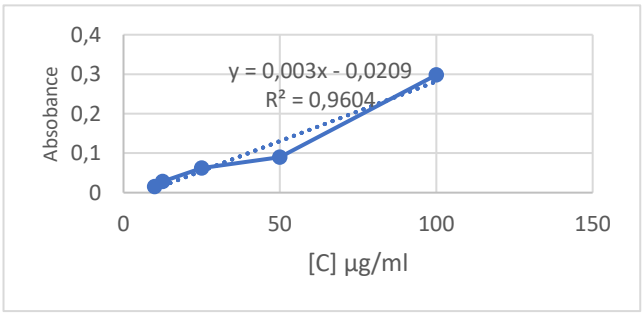
NCs Ag_2O-Alg



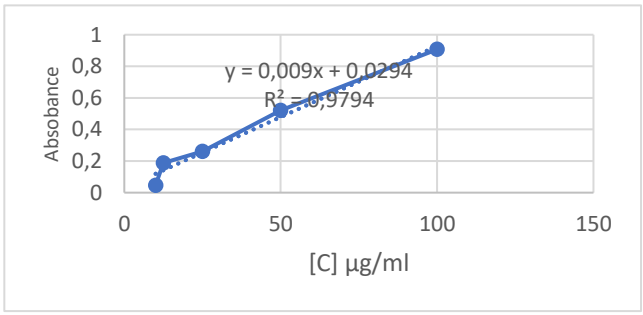
NCs CuO-Alg



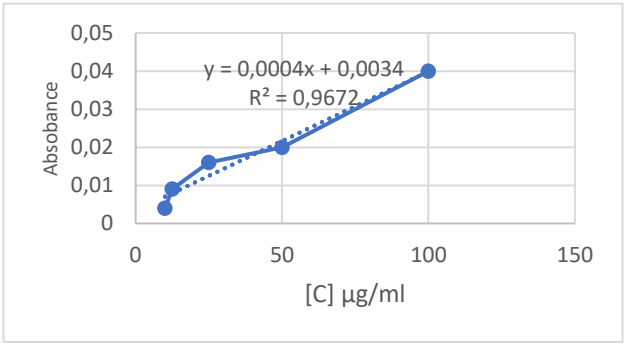
NCs NiO-Alg



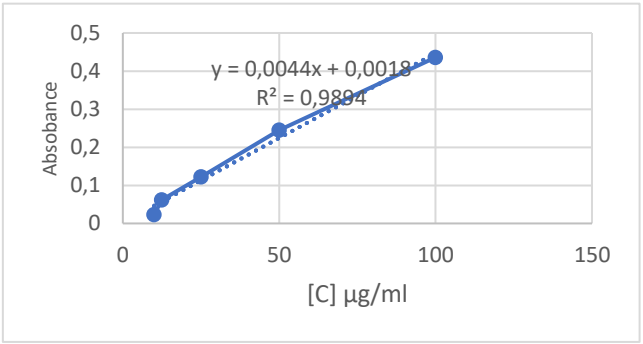
NCs CoO-Alg



NCs FeO-Alg



NCs Fe_2O_3-Alg



NCs Cr_2O_3-Alg

Figure 82 : La courbe d'étalonnage du spectrophotomètre pour les suspensions des NCs

Les résultats de la stabilité des NCs en solution sont indiqués dans les figures suivante :

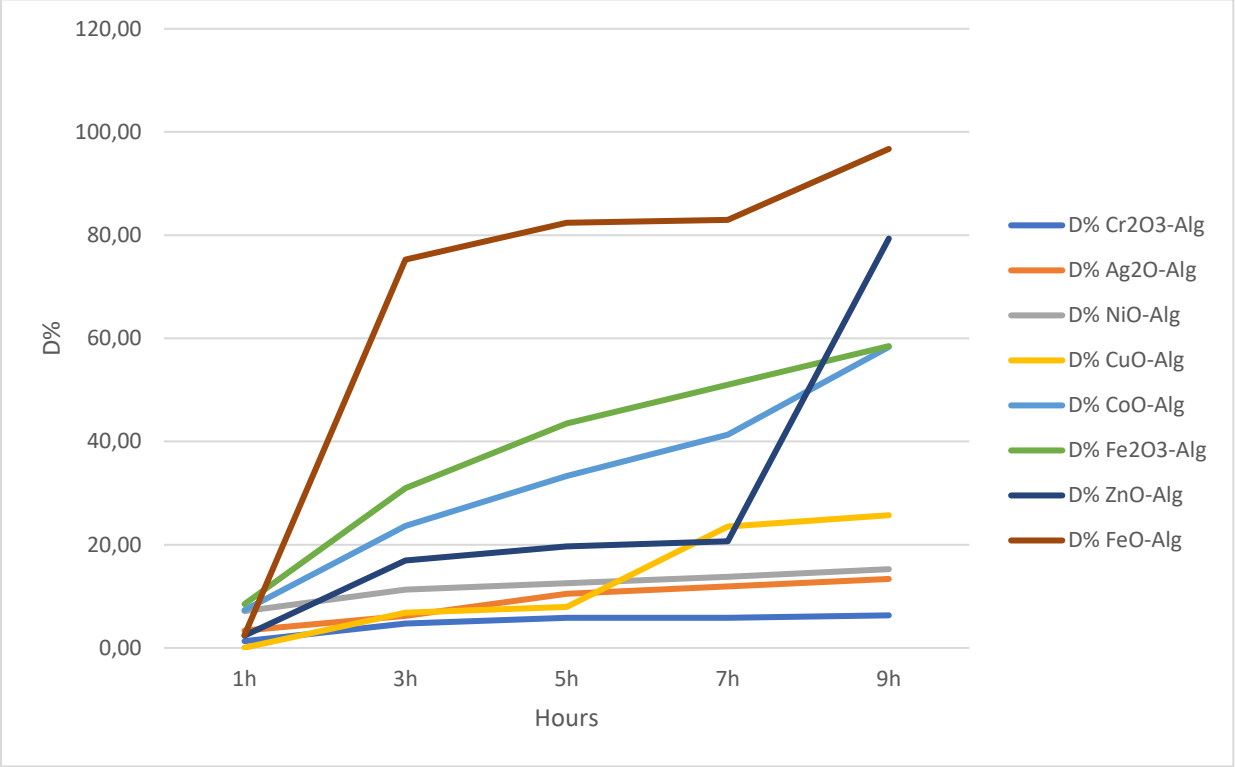


Figure 83 : La variation du taux de dégradation en fonction du temps pour les NCs synthétisées

- Interprétation :

Le spectre obtenu à partir de différentes suspensions de nanocomposites montre une absorption entre 200 nm et 400 nm avec une transparence dans la région visible, indiquant la présence des nanocomposites d'oxydes métalliques encapsulés dans l'alginate (**Fig. 82**). En ce qui concerne le taux de dégradation D%, dans (**Fig. 83**), la variation temporelle du taux de dégradation pour tous les échantillons est présentée. Le %D varie entre différentes suspensions des NCs synthétisés, les suspensions les plus stables après 9h de préparation étaient Cr_2O_3 et Ag_2O-Alg avec un petit %D de 6,32 et 13,37 respectivement. Tandis que les suspensions les plus instables étaient ZnO-Alg et FeO-Alg avec un %D de 79,34 et 96,71 respectivement.

b. Activité antibactérienne :

Cette partie a été réalisée au niveau du laboratoire de Microbiologie au Centre Hospitalo-Universitaire Dr Tidjani Damerdji- Tlemcen et le Laboratoire privés d'analyse médicale Dr. DOUAHI – Tlemcen.

- NC ZnO-Alg :

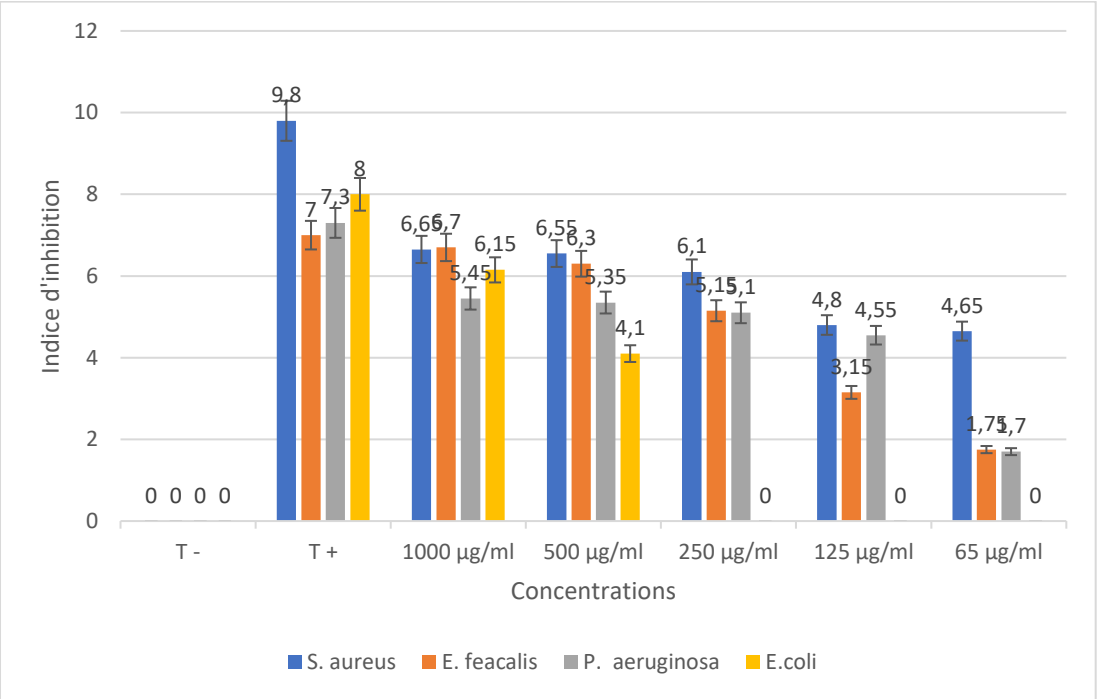


Figure 84 : Effet antibactérien des nanocomposites ZnO-Alg sur différentes souches bactériennes

- Interprétation :

Le nanocomposite ZnO-Alg démontre une activité antibactérienne variable contre quatre souches bactériennes (*S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*), avec une efficacité décroissante à mesure que la concentration diminue. *S. aureus et E. coli* sont les plus sensibles, montrant des zones d'inhibition significatives même à des concentrations plus faibles, tandis que *E. faecalis et P. aeruginosa* affichent une plus grande résistance, surtout à des concentrations réduites.

- NCs Ag_2O-Alg :

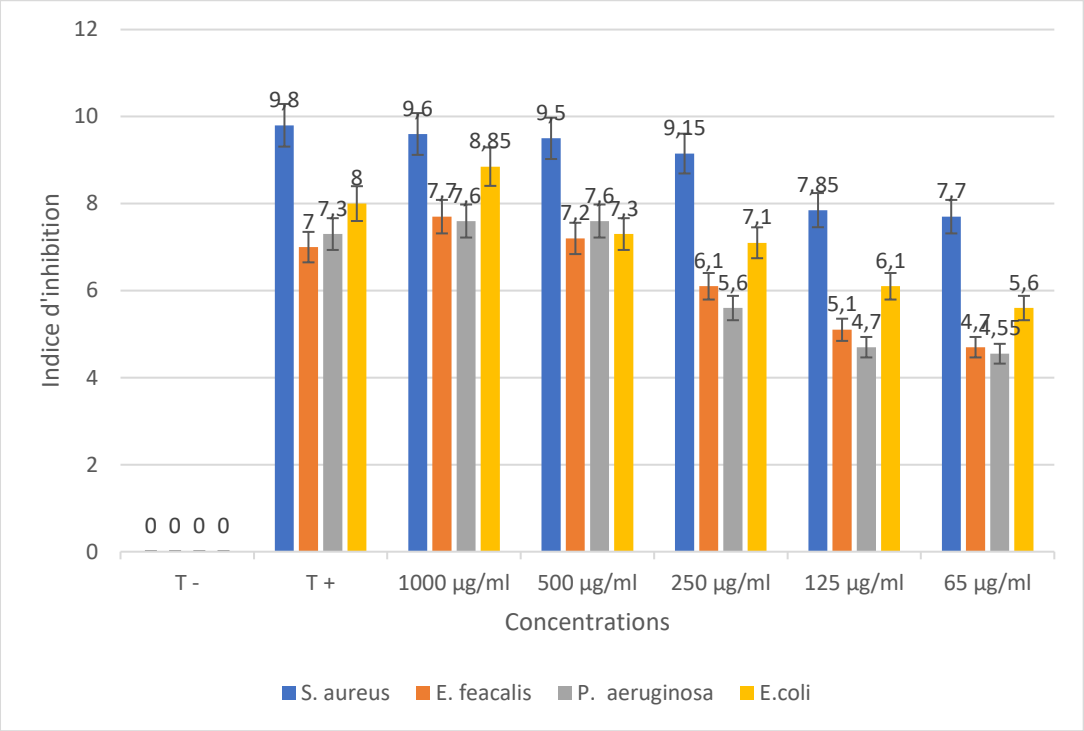


Figure 85 : Effet antibactérien des nanocomposites Ag_2O-Alg sur différentes souches bactériennes

- Interprétation :

Le nanocomposite Ag_2O-Alg montre une activité antibactérienne notable contre *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *et E. coli*, avec des zones d'inhibition qui diminuent progressivement à mesure que la concentration du nanocomposite baisse. À la concentration la plus élevée (1000 µg/ml), *E. coli* affiche la plus grande sensibilité avec une zone d'inhibition de 8,85 mm, tandis que *S. aureus* présente une inhibition quasi équivalente au témoin positif (ampicilline 10 µg/disque) à travers toutes les concentrations testées. *P. aeruginosa et E. faecalis* montrent une réponse moins prononcée, en particulier aux concentrations plus faibles, indiquant une plus grande résistance de ces souches à l'effet antibactérien du nanocomposite.

- NCs CuO-Alg :

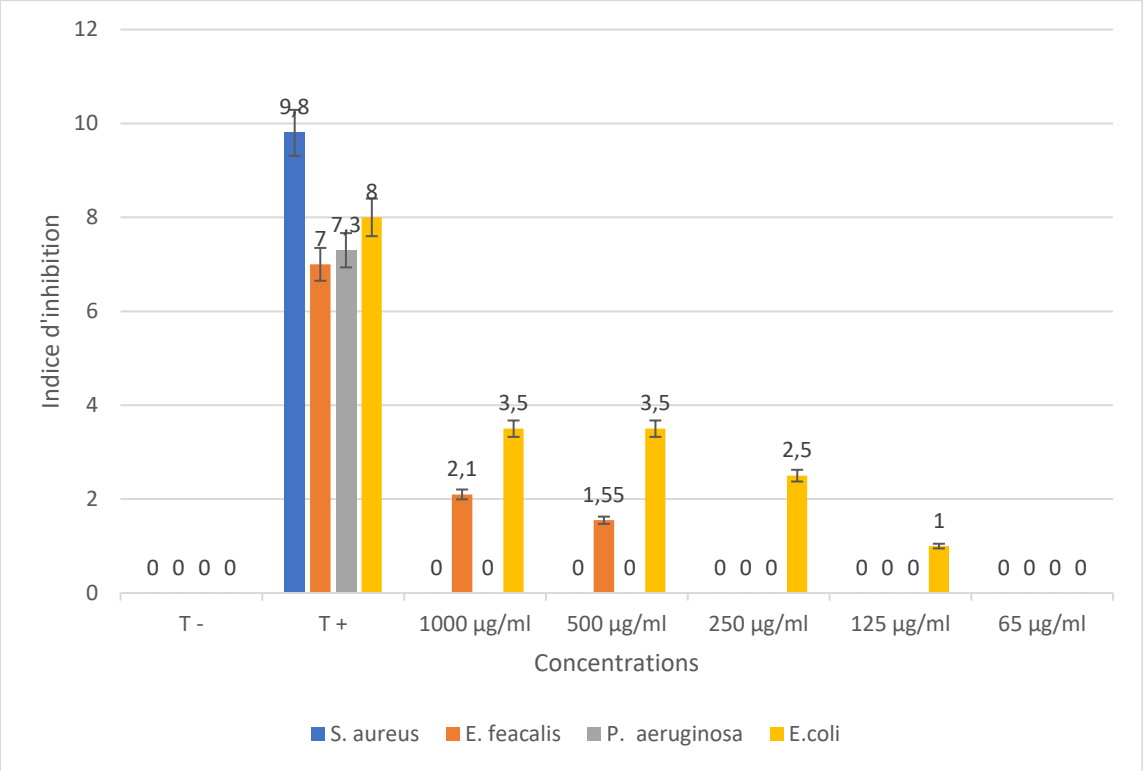


Figure 86 : Effet antibactérien des nanocomposites CuO-Alg sur différentes souches bactériennes

- Interprétation :

Les résultats montrent que le nanocomposite CuO-Alg a une efficacité antibactérienne contre S. aureus, E. faecalis, P. aeruginosa, et E. coli, mais cette efficacité diminue avec la concentration. S. aureus reste la plus sensible, avec des zones d'inhibition allant de 6,55 mm à 4,55 mm, même à la concentration la plus basse. E. feacalis montre une sensibilité réduite, avec des zones d'inhibition seulement aux concentrations plus élevées (1000 et 500 µg/ml). P. aeruginosa et E. coli affichent une réduction significative des zones d'inhibition à des concentrations inférieures, avec P. aeruginosa montrant une résistance notable à partir de 250 µg/ml.

- NCs NiO-Alg :

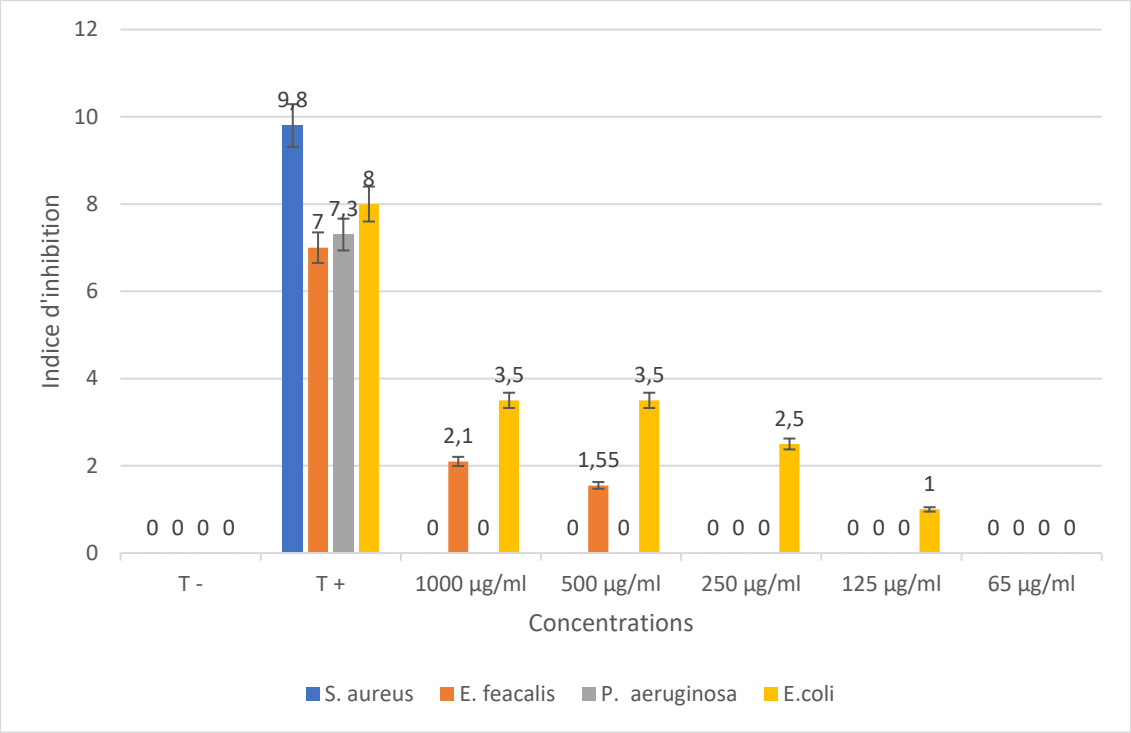


Figure 87 : Effet antibactérien des nanocomposites NiO-Alg sur différentes souches bactériennes

- Interprétations :

Les résultats indiquent que le nanocomposite testé n'a montré aucune activité antibactérienne contre (*S. aureus*) et (P. *aeruginosa*) à toutes les concentrations testées, car aucune zone d'inhibition n'a été observée. (*E. faecalis*) a montré une légère sensibilité à 1000 µg/ml (2,1 mm) et 500 µg/ml (1,55 mm), mais aucune inhibition n'a été observée à des concentrations inférieures. (*E. coli*) a montré une certaine sensibilité avec des zones d'inhibition allant de 3,5 mm à 1 mm, mais seulement à des concentrations de 1000 µg/ml à 125 µg/ml.

- NCs CoO-Alg :

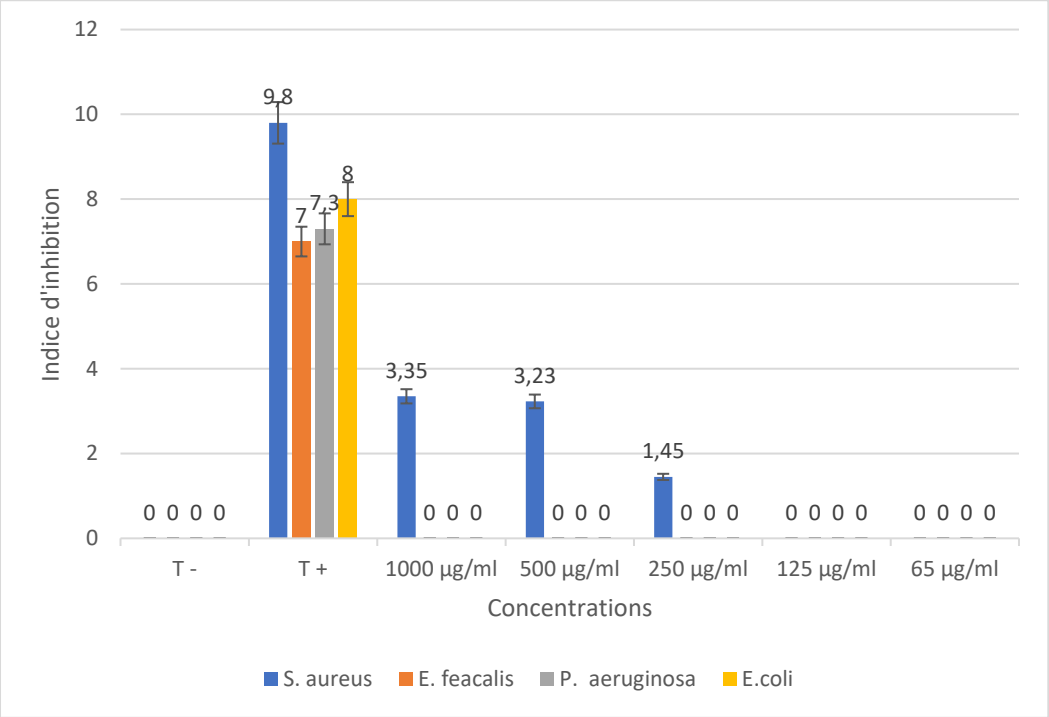


Figure 88 : Effet antibactérien des nanocomposites CoO-Alg sur différentes souches bactériennes

- Interprétations :

Les résultats montrent que le nanocomposite CoO-Alg possède une activité antibactérienne contre certaines souches bactériennes, mais son efficacité varie selon la concentration et la souche. (*S. aureus*) présente une inhibition significative à 1000 µg/ml et 500 µg/ml (6,5 mm), mais cette inhibition diminue fortement à des concentrations plus faibles, jusqu'à disparaître à 65 µg/ml. (*P. aeruginosa*) montre une sensibilité notable, avec une zone d'inhibition qui reste relativement stable, même à des concentrations aussi faibles que 125 µg/ml. (*E. coli*) est modérément sensible à des concentrations élevées, mais aucune inhibition n'est observée en dessous de 500 µg/ml. En revanche, (*E. faecalis*) est totalement résistant à toutes les concentrations testées.

- NCs FeO-Alg :

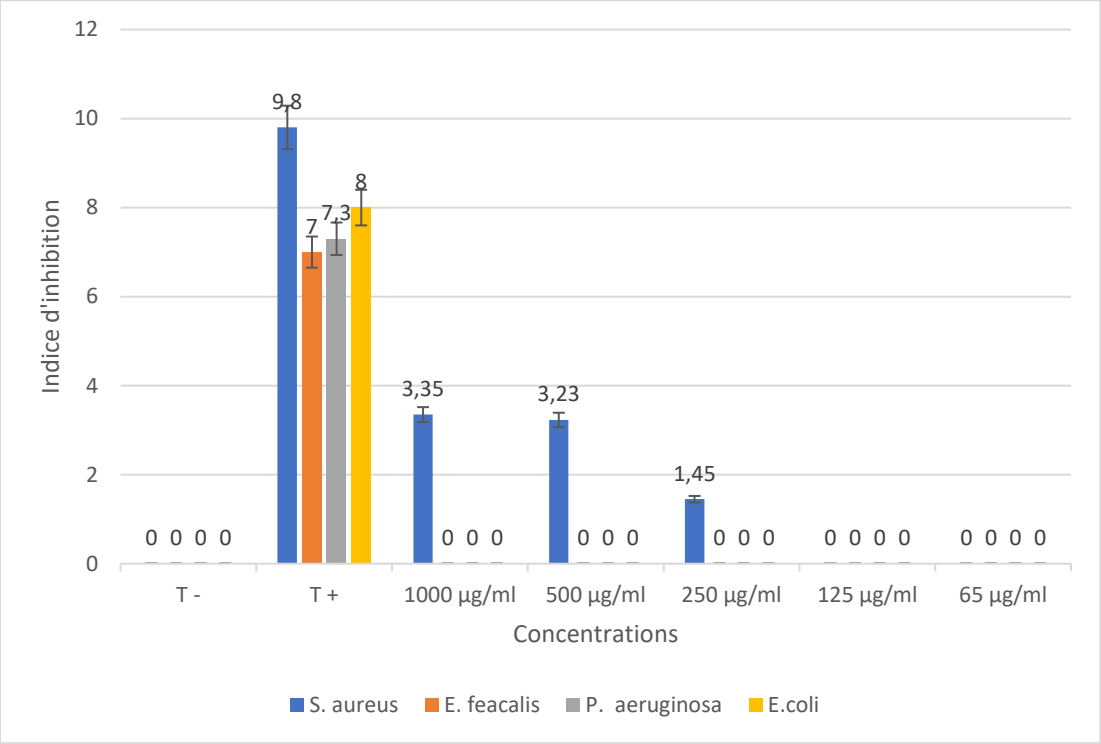


Figure 89 : Effet antibactérien des nanocomposites FeO-Alg sur différentes souches bactériennes

- Interprétation :

Les résultats montrent que le nanocomposite testé n'a aucune activité antibactérienne contre (*S. aureus) et (E. faecalis*), car aucune zone d'inhibition n'est observée à toutes les concentrations testées. En revanche, (*P. aeruginosa*) démontre une sensibilité élevée, avec des zones d'inhibition significatives, allant de 6,55 mm à 3,5 mm, même à la plus faible concentration de 65 µg/ml. (*E. coli*) montre également une certaine sensibilité, avec des zones d'inhibition diminuant progressivement de 4,5 mm à 3,33 mm, mais aucune inhibition n'est observée à la concentration la plus basse (65 µg/ml).

- NCs Fe_2O_3-Alg :

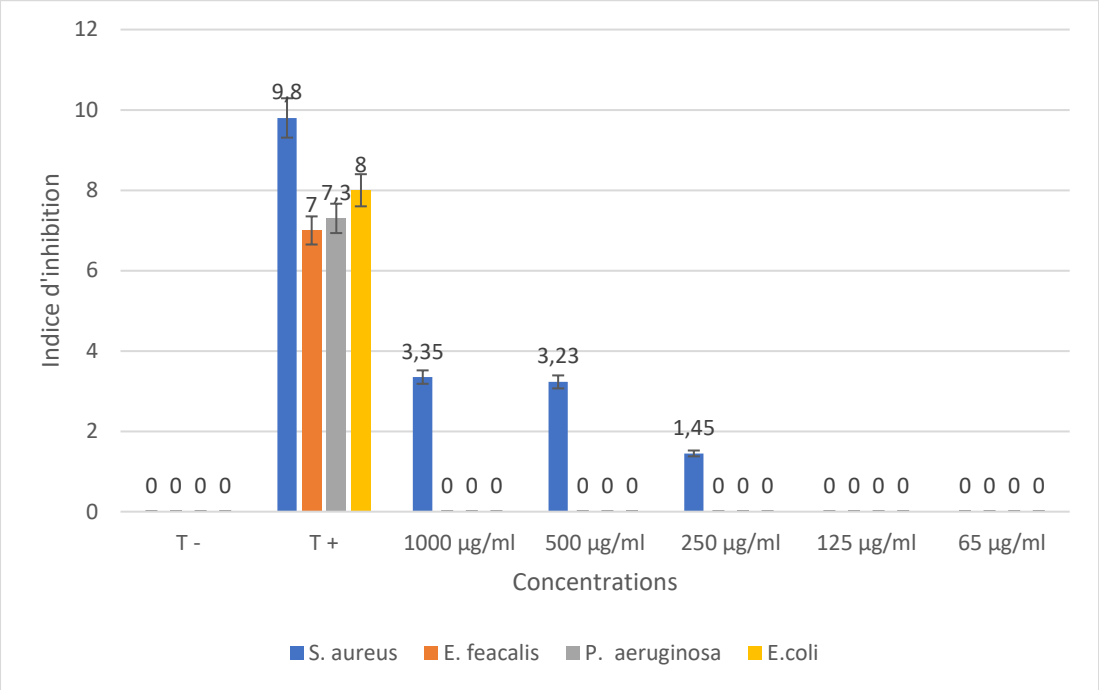


Figure 90 : Effet antibactérien des nanocomposites Fe_2O_3-Alg sur différentes souches bactériennes

- Interprétation :

Les résultats montrent que le nanocomposite testé présente une activité antibactérienne limitée, avec des effets observés uniquement contre (*S. aureus*) et (*E. faecalis*), tandis que (*P. aeruginosa*) et (*E. coli*) ne montrent aucune sensibilité aux concentrations testées. S. aureus montre une faible inhibition, avec des zones d'inhibition diminuant de 2,1 mm à 1,35 mm à mesure que la concentration du nanocomposite diminue. E. faecalis est légèrement plus sensible, avec des zones d'inhibition allant de 4,1 mm à 1,55 mm. Cependant, à la plus faible concentration (65 µg/ml), aucune activité antibactérienne n'est observée pour aucune des souches.

- NCs Cr_2O_3-Alg :

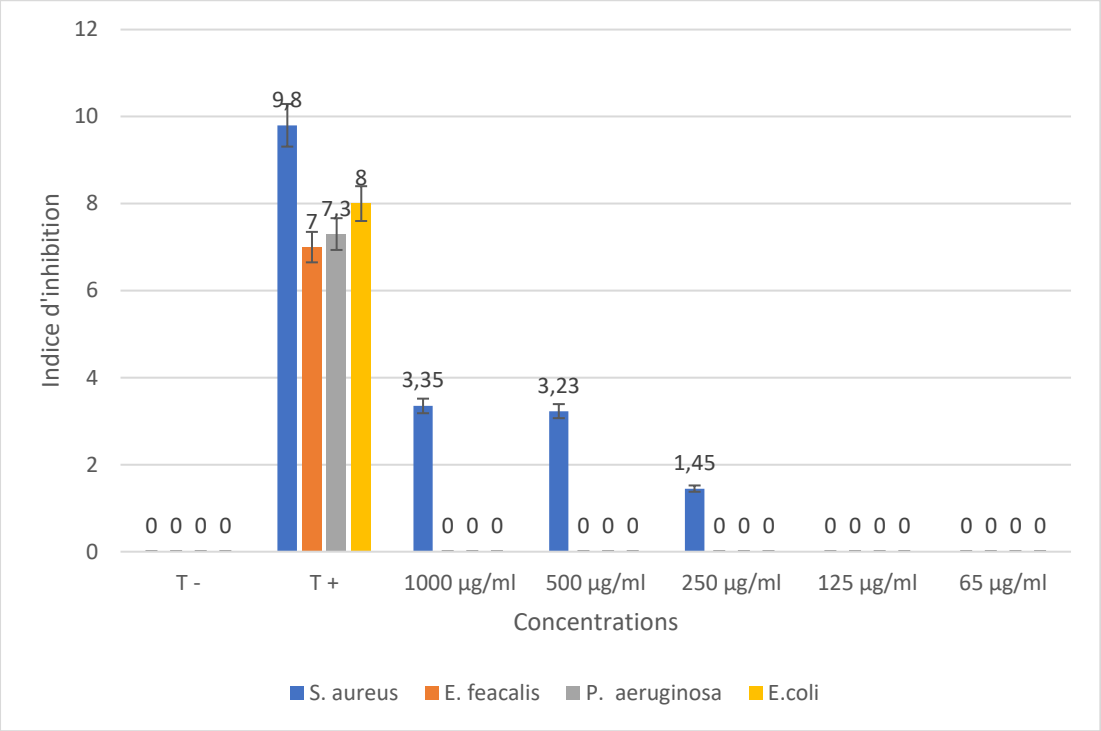


Figure 91 : Effet antibactérien des nanocomposites Cr_2O_3-Alg sur différentes souches bactériennes

- Interprétation :

Les résultats montrent que le nanocomposite testé possède une activité antibactérienne très limitée, affectant uniquement (*S. aureus*) à des concentrations élevées. S. aureus présente des zones d'inhibition modestes, diminuant de 3,35 mm à 1,45 mm à mesure que la concentration du nanocomposite diminue de 1000 µg/ml à 250 µg/ml. Aucune activité antibactérienne n'est observée contre (*E. faecalis), (P. aeruginosa), et (E. coli*) à toutes les concentrations testées.

c. Analyse statistique :

Les résultats du tableau montrent la sensibilité des différentes souches bactériennes à divers nanocomposites (NCs) synthétisés, évaluée par l'inhibition de la croissance bactérienne à différentes concentrations de NCs en [MO-Alg] µg/ml. Les résultats des tests sont exprimés en moyenne et analysés par le test t de Student. Les valeurs de $p < 0.05$; $p < 0.01$ $p < 0.001$ ont été considérés comme significatifs (a) très significatifs (b) et hautement significatifs (c) respectivement.

NB : Les données sont exprimées en moyenne ± SD (n = 3 essais pour chaque échantillon)

Tableau XXXVII : l'indice d'inhibition des zones d'inhibition des différentes NCs, (significatifs (a) : p < 0.05 ; très significatifs (b) : p < 0.01, hautement significatifs (c) : p < 0.001.)

MO-Alg NCs		Indice d'Inhibition			
		Gram-positif		Gram-négative	
		S. aureus	*E. feacalis*	*P. aeruginosa*	*E.coli*
Témoin négatif		-	-	-	-
Témoin positif		9,8 ± 0,5 (c)	7 ± 0,5 (c)	7,3 ± 0,5 (c)	8 ± 1 (c)
ZnO-Alg	1000 µg/ml	6,65 ± 0,5 (b)	6,7 ± 0,5 (b)	5,45 ± 0,5 (a)	6,15 ± 0,5 (b)
	500 µg/ml	6,55 ± 0,5 (b)	6,3 ± 0,5 (b)	5,35 ± 0,5 (a)	4,1 ± 0,4
	250 µg/ml	6,1 ± 0,5 (b)	5,15 ± 0,4 (a)	5,1 ± 0,5 (a)	-
	125 µg/ml	4,8 ± 0,4	3,15 ± 0,3	4,55 ± 0,4	-
	65 µg/ml	4,65 ± 0,4	1,75 ± 0,1	1,7 ± 0,1	-
Ag_2O-Alg	1000 µg/ml	9,6 ± 0,5 (c)	7,7 ± 0,5 (c)	7,6 ± 0,5 (c)	8,85 ± 0,5 (c)
	500 µg/ml	9,5 ± 0,5 (c)	7,2 ± 0,5 (c)	7,6 ± 0,4 (c)	7,3 ± 0,5 (c)
	250 µg/ml	9,15 ± 0,5 (c)	6,1 ± 0,4 (b)	5,6 ± 0,2 (a)	7,1 ± 0,5 (c)
	125 µg/ml	7,85 ± 0,5 (c)	5,1 ± 0,4 (a)	4,7 ± 0,1	6,1 ± 0,4 (b)
	65 µg/ml	7,7 ± 0,5 (c)	4,7 ± 0,4	4,55 ± 0,1	5,6 ± 0,2 (a)
CuO-Alg	1000 µg/ml	6,55 ± 0,6 (b)	4,1 ± 0,4	5,7 ± 0,5	5,85 ± 0,5 (a)
	500 µg/ml	6,4 ± 0,6 (b)	3,55 ± 0,3	4,6 ± 0,4	5,3 ± 0,5 (a)
	250 µg/ml	6,1 ± 0,6 (b)	-	2,6 ± 0,2	5,1 ± 0,5 (a)
	125 µg/ml	5,4 ± 0,5 (a)	-	1,7 ± 0,1	4,1 ± 0,4
	65 µg/ml	4,55 ± 0,4	-	1,55 ± 0,1	2,6 ± 0,2
NiO-Alg	1000 µg/ml	-	2,1 ± 0,4	-	3,5 ± 0,6
	500 µg/ml	-	1,55 ± 0,3	-	3,5 ± 0,6
	250 µg/ml	-	-	-	2,5 ± 0,3
	125 µg/ml	-	-	-	1 ± 0,2
	65 µg/ml	-	-	-	-
CoO-Alg	1000 µg/ml	6,5 ± 0,6 (b)	-	5,55 ± 0,6 (a)	5,5 ± 0,5 (a)
	500 µg/ml	6,5 ± 0,6 (b)	-	5,45 ± 0,6 (a)	3 ± 0,3
	250 µg/ml	3,5 ± 0,3	-	4 ± 0,5	-
	125 µg/ml	2 ± 0,2	-	4,5 ± 0,4	-
	65 µg/ml	-	-	3 ± 0,3	-
FeO-Alg	1000 µg/ml	-	-	6,55 ± 0,6 (b)	4,5 ± 0,5
	500 µg/ml	-	-	6,5 ± 0,6 (b)	3,9 ± 0,3
	250 µg/ml	-	-	6 ± 0,5 (b)	3,45 ± 0,3
	125 µg/ml	-	-	4 ± 0,4	3,33 ± 0,3
	65 µg/ml	-	-	3,5 ± 0,3	-
Fe_2O_3-Alg	1000 µg/ml	2,1 ± 0,4	4,1 ± 0,4	-	-
	500 µg/ml	1,55 ± 0,1	3,55 ± 0,3	-	-
	250 µg/ml	1,5 ± 0,1	2,1 ± 0,2	-	-
	125 µg/ml	1,35 ± 0,1	1,55 ± 0,1	-	-
	65 µg/ml	-	-	-	-
Cr_2O_3-Alg	1000 µg/ml	3,35 ± 0,3	-	-	-
	500 µg/ml	3,23 ± 0,3	-	-	-
	250 µg/ml	1,45 ± 0,1	-	-	-
	125 µg/ml	-	-	-	-
	65 µg/ml	-	-	-	-

- Interprétation :

-ZnO-Alg : montre une activité antibactérienne modérée, avec des zones d'inhibition significatives contre toutes les souches testées, mais particulièrement moins efficace contre *E. coli*.

-Ag_2O-Alg : présente la meilleure activité antibactérienne globale, avec des valeurs de zones d'inhibition hautement significatives ($p < 0,001$) contre toutes les souches bactériennes, indiquant une forte potentialité en tant qu'agent antibactérien.

-CuO-Alg : affiche une activité modérée à significative, mais inférieure à celle de Ag2O-Alg, en particulier contre les bactéries Gram-positives.

-NiO-Alg, Cr_2O_3-Alg et Fe_2O_3-Alg : montrent une activité antibactérienne très faible, voire inexistante contre plusieurs souches, ce qui suggère une efficacité limitée.

-CoO-Alg et FeO-Alg : montrent une activité antibactérienne notable mais variable selon les souches, avec une meilleure efficacité contre les bactéries Gram-négatives pour FeO-Alg.

Concernant l'effet de la concentration, les résultats montrent une tendance générale où l'augmentation de la concentration des NCs entraîne une augmentation de l'activité antibactérienne :

-ZnO-Alg : la diminution de la concentration réduit l'efficacité, notamment à des concentrations inférieures à 250 µg/ml.

-Ag_2O-Alg : maintient une activité antibactérienne significative même à des concentrations plus faibles (125 µg/ml), confirmant sa robustesse.

-CuO-Alg et CoO-Alg : montrent également une réduction progressive de l'activité avec des concentrations plus faibles, mais conservent une certaine efficacité à 250 µg/ml.

-NiO-Alg, Cr_2O_3-Alg et Fe_2O_3-Alg : montrent une activité marginale, même à des concentrations élevées, indiquant une efficacité limitée.

L'analyse des résultats suggère que parmi les nanocomposites testés, Ag_2O-Alg est le plus efficace contre un large spectre de bactéries, tant Gram-positives que Gram-négatives, même à des concentrations plus faibles. ZnO-Alg et CuO-Alg montrent une bonne efficacité à des concentrations élevées, mais leur efficacité diminue avec la réduction de la concentration. Les autres nanocomposites, notamment NiO-Alg et Fe_2O_3-Alg, présentent une activité antibactérienne limitée, ce qui réduit leur potentiel d'application clinique.

III.3.3.2 ÉTUDE EXPERIMENTALE SUR L'EFFET ANTIINFLAMMATOIRE DES NCS SYNTHETISEES :

Cette partie a été réalisée au niveau du laboratoire pédagogique de Pharmacologie de la Faculté de Médecine d'Oran.

a. Test de toxicité aiguë :

L'administration orale des différentes solutions (0,5 ml de NaCl 0,9 % (groupe témoin), 0,5 ml d'ibuprofène (82 mg/kg), 0,5 ml d'ibuprofène (82 mg/kg) combiné à la suspension NCs, et 0,5 ml de suspension NCs) à des souris n'a pas induit de signes de toxicité aiguë pendant la période d'observation de 6 heures et les 7 jours suivants.

Tableau XXXVIII : Test de toxicité de différentes solutions pendant 06 heures et sur une période de 07 jours.

	Groupe contrôle	**Group Reference**	**Test group 1 (Ibuprofen + suspension NCs)**	**Test group 2 (suspension NCs)**
Augmentation de l'activité.	(-)	(-)	(-)	(-)
Convulsion	(-)	(-)	(-)	(-)
Coma	(-)	(-)	(-)	(-)
Mort	(-)	(-)	(-)	(-)

b. Activité antiinflammatoire :

L'inhibition des œdèmes plantaires en fonction du temps a été étudiée pour les 08 nanocomposites synthétisés, les résultats obtenus sont les suivants :

- Pour les lots testant les nanocomposites ZnO-Alg

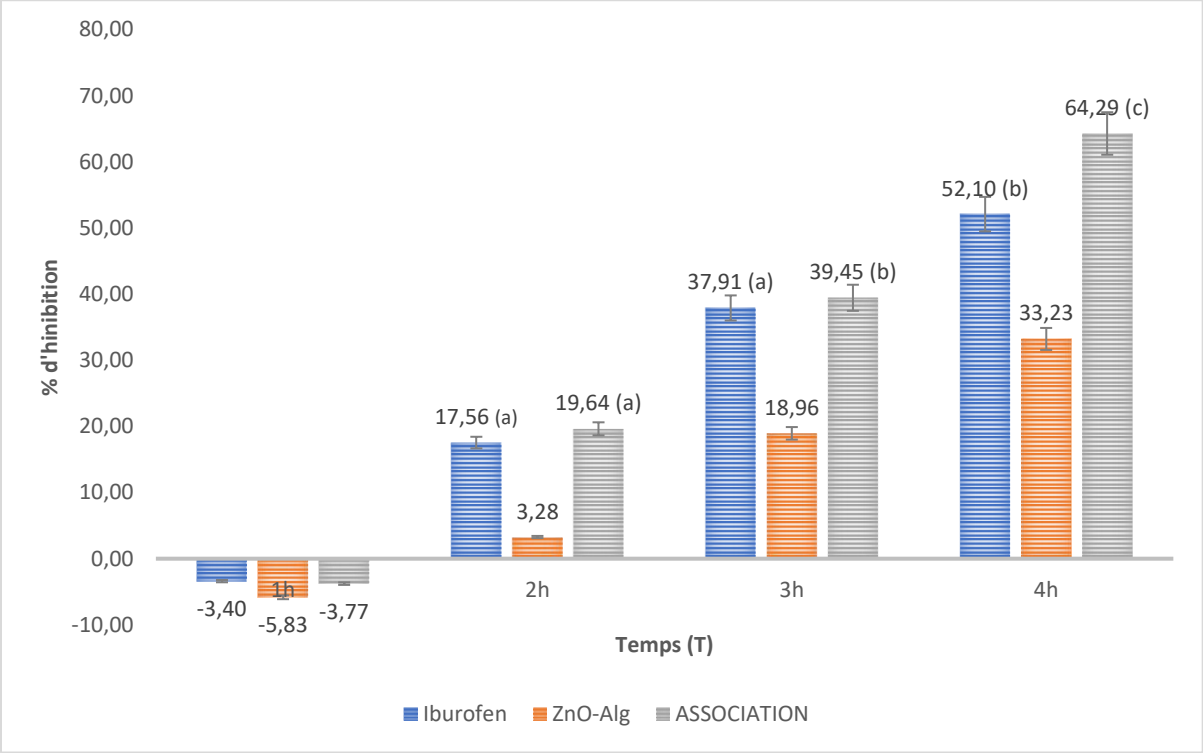


Figure 92 : Influence des NCs ZnO-Alg sur l'effet anti-inflammatoire dans le test d'œdème de la patte induit par la carraghénane

- Interprétation :

L'ibuprofène, les nanocomposites ZnO-Alg et leur combinaison (ibuprofène + ZnO-Alg) ont démontré une capacité inhibitrice sur l'œdème de la patte induit par la carraghénane dès la deuxième, troisième et quatrième heure post-administration (**Fig. 92**). Notamment, après 4 heures, le groupe expérimental ayant reçu la combinaison présente la plus forte inhibition de l'œdème, reflétant ainsi une activité anti-inflammatoire. Cette observation indique une synergie partielle de l'effet pharmacologique.

- Pour les lots testant les nanocomposites Ag_2O-Alg

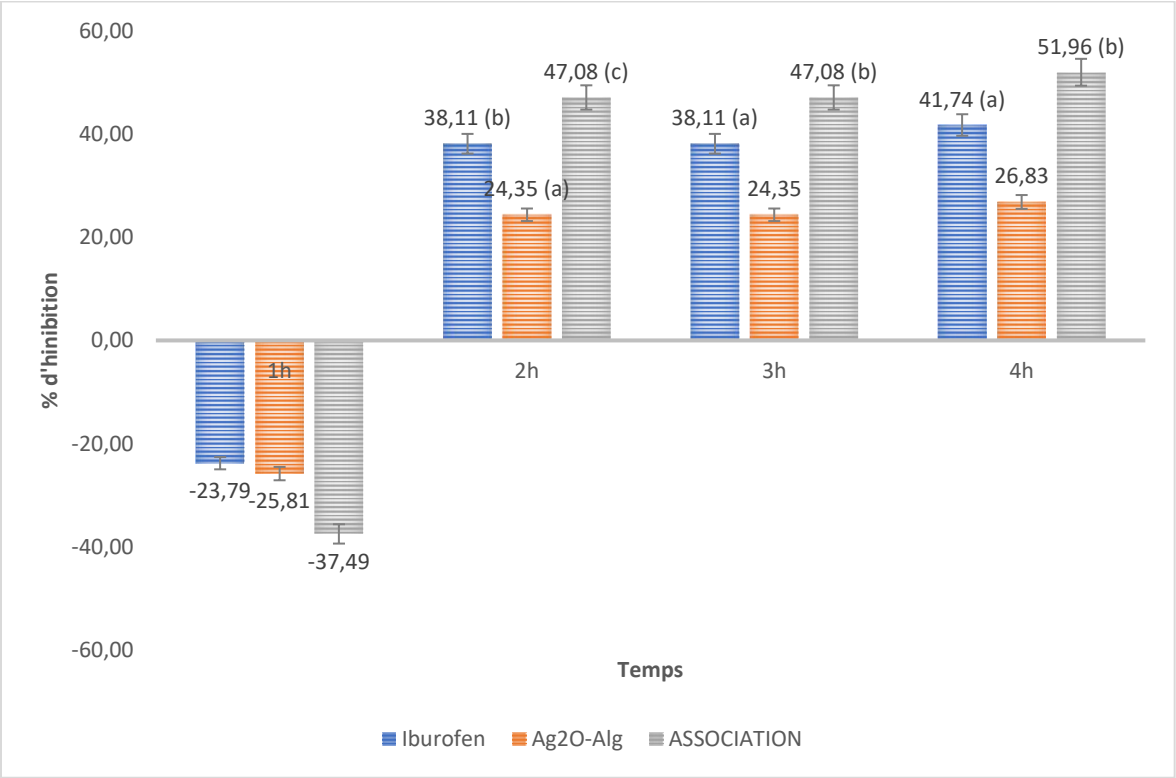


Figure 93 : Influence des NCs Ag_2O-Alg sur l'effet anti-inflammatoire dans le test d'œdème de la patte induit par la carraghénane

- Interprétation :

L'ibuprofène, les nanocomposites Ag_2O -Alg et leur combinaison (ibuprofène + Ag_2O -Alg) ont démontrés une capacité inhibitrice sur l'œdème de la patte induit par la carraghénane.

L'effet apparait dès la deuxième heure après administration et persiste jusqu'à la 4eme heure (voir Figure).

Le groupe expérimental ayant reçu la combinaison (ibuprofène + Ag_2O -Alg) présente l'inhibition de l'œdème la plus forte, reflétant ainsi une activité anti-inflammatoire supérieure. Cette observation indique une synergie partielle de l'effet pharmacologique.

- Pour les lots testant les nanocomposites CuO-Alg

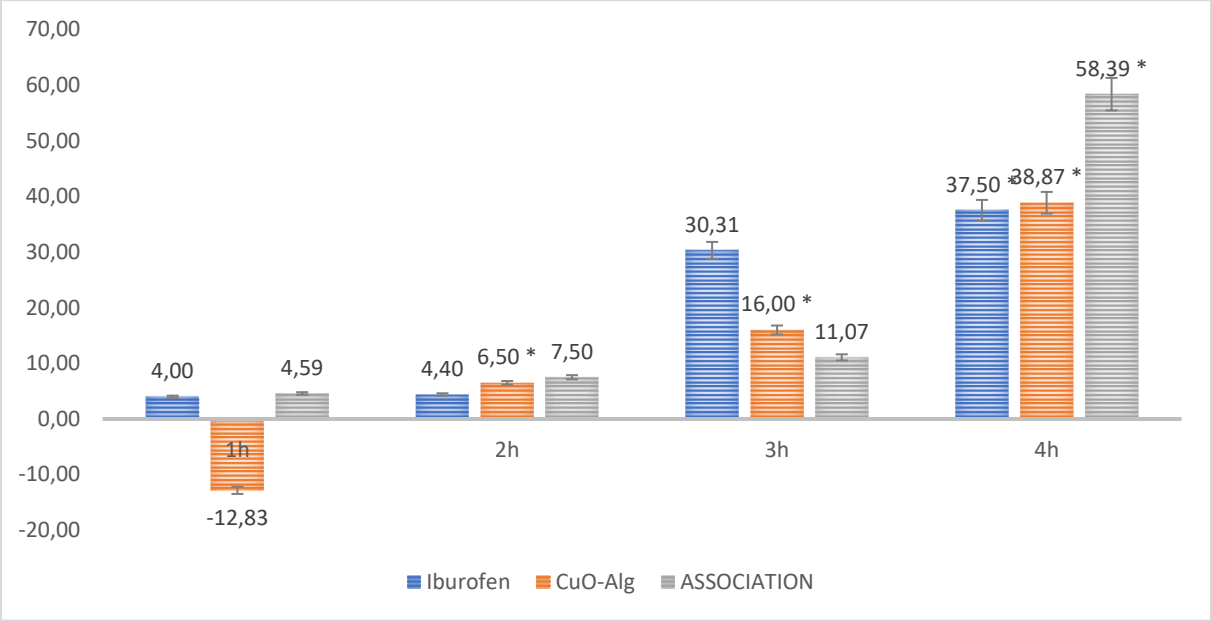


Figure 94 : Influence des NCs CuO-Alg sur l'effet anti-inflammatoire dans le test d'œdème de la patte induit par la carraghénane

- Interprétation :

L'ibuprofène seul ainsi que la combinaison d'ibuprofène avec le nanocomposite CuO-Alg ont présentés une capacité inhibitrice sur l'œdème de la patte induit par la carraghénane dès la première, deuxième, troisième et quatrième heure après leur administration (**Fig. 94**). En revanche, les nanocomposites CuO-Alg a démontré une capacité inhibitrice à partir de la 2ème heure. Notamment, à la fin de la période d'observation de 4 heures, le groupe expérimental ayant reçu la combinaison a présenté l'inhibition la plus significative de l'œdème, ce qui témoigne d'une activité anti-inflammatoire supérieure. Cette observation indique une synergie partielle de l'effet pharmacologique.

- Pour les lots testant les nanocomposites CoO-Alg :

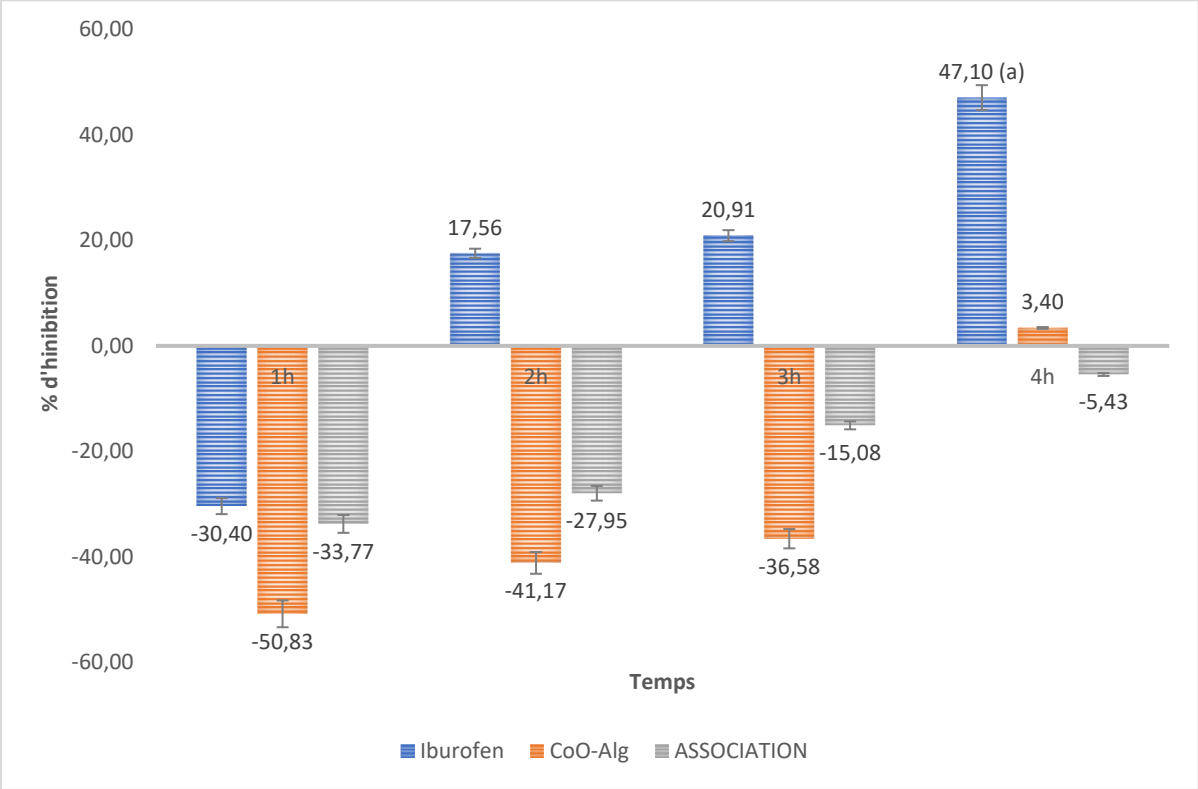


Figure 95 : Influence des NCs CoO-Alg sur l'effet anti-inflammatoire dans le test d'œdème de la patte induit par la carraghénane

- Interprétation :

L'ibuprofène seul a démontré une capacité inhibitrice sur l'œdème de la patte induit par la carraghénane dès deuxième, troisième et quatrième heure après son administration (**Fig. 95**). En revanche, ni les nanocomposites CoO-Alg ni l'association n'ont montré de capacité inhibitrice ; l'œdème persistait même après la quatrième heure. Cette observation suggère un effet antagoniste qui a totalement inhibé l'effet de l'ibuprofène.

- Pour les lots testant les nanocomposites NiO-Alg

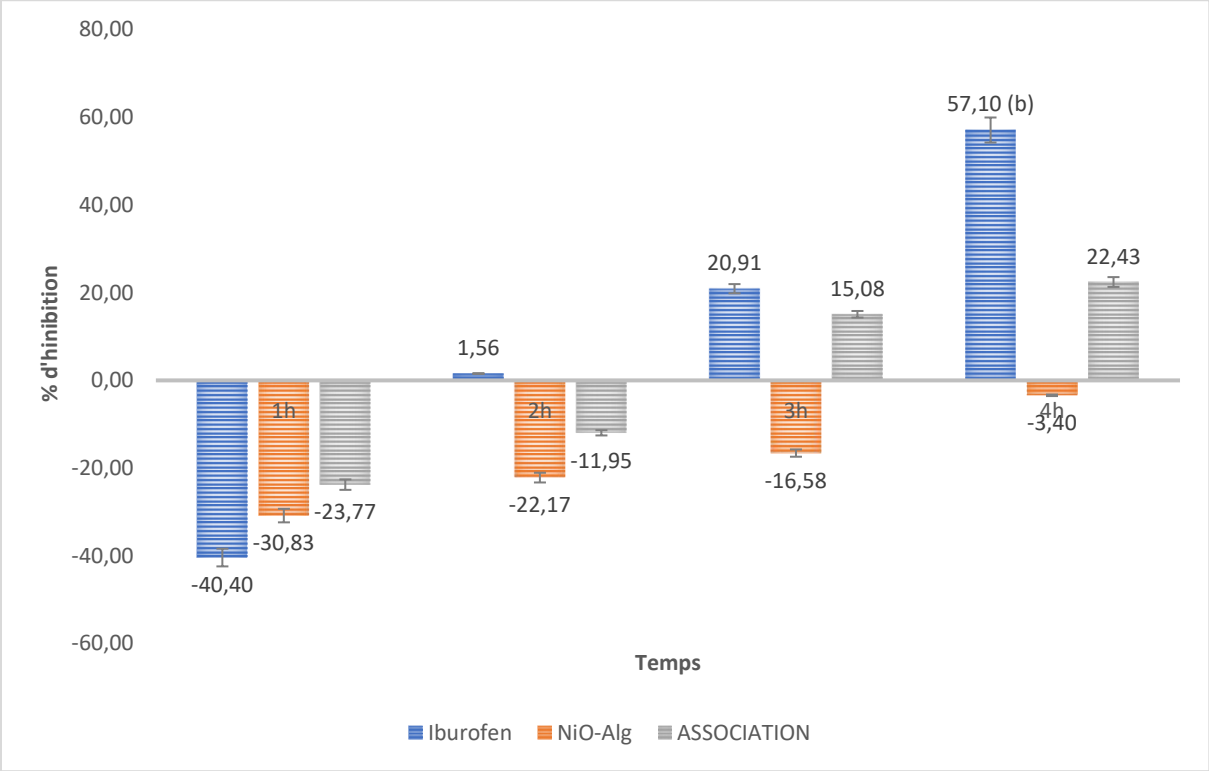


Figure 96 : Influence des NCs NiO-Alg sur l'effet anti-inflammatoire dans le test d'œdème de la patte induit par la carraghénane

- Interprétation :

L'ibuprofène seul a présenté une capacité inhibitrice sur l'œdème de la patte induit par la carraghénane dès la deuxième, troisième et quatrième heure après son administration (**Fig. 96**). L'association a montré une inhibition modérée à partir de la troisième heure. En revanche, les nanocomposites NiO-Alg n'ont pas démontré de capacité inhibitrice ; l'œdème persistait même après la quatrième heure. Cette observation suggère un effet antagoniste qui a totalement inhibé l'effet de l'ibuprofène.

- Pour les lots testant les nanocomposites FeO-Alg

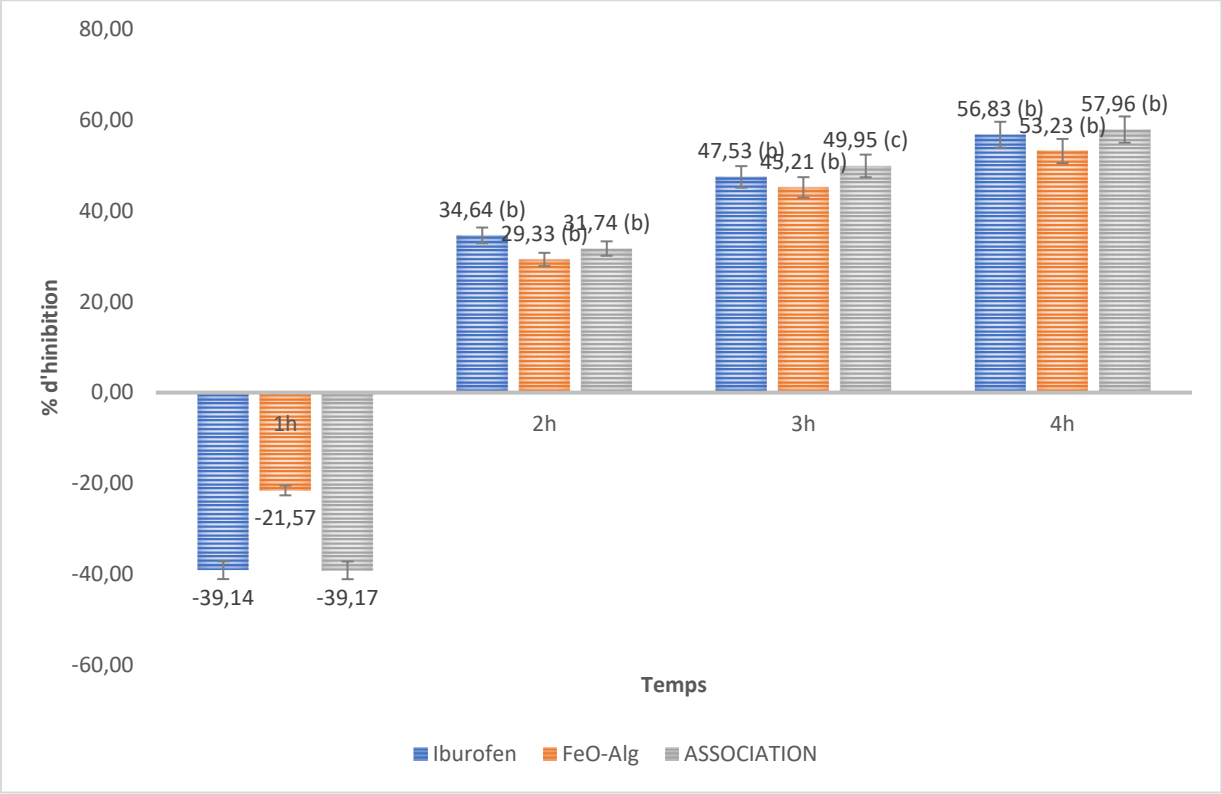


Figure 97 : Influence des NCs FeO-Alg sur l'effet anti-inflammatoire dans le test d'œdème de la patte induit par la carraghénane

- Interprétation :

L'ibuprofène, les nanocomposites FeO-Alg et leur combinaison (ibuprofène + FeO-Alg) manifestent une capacité inhibitrice sur l'œdème de la patte induit par la carraghénane dès la deuxième, troisième et quatrième heure après leur administration (**Fig. 97**). Plus précisément, après une période de 4 heures, les trois groupes expérimentaux présentent une inhibition de l'œdème similaire, mettant en lumière une activité anti-inflammatoire comparable.

- Pour les lots testant les nanocomposites Fe_2O_3-Alg

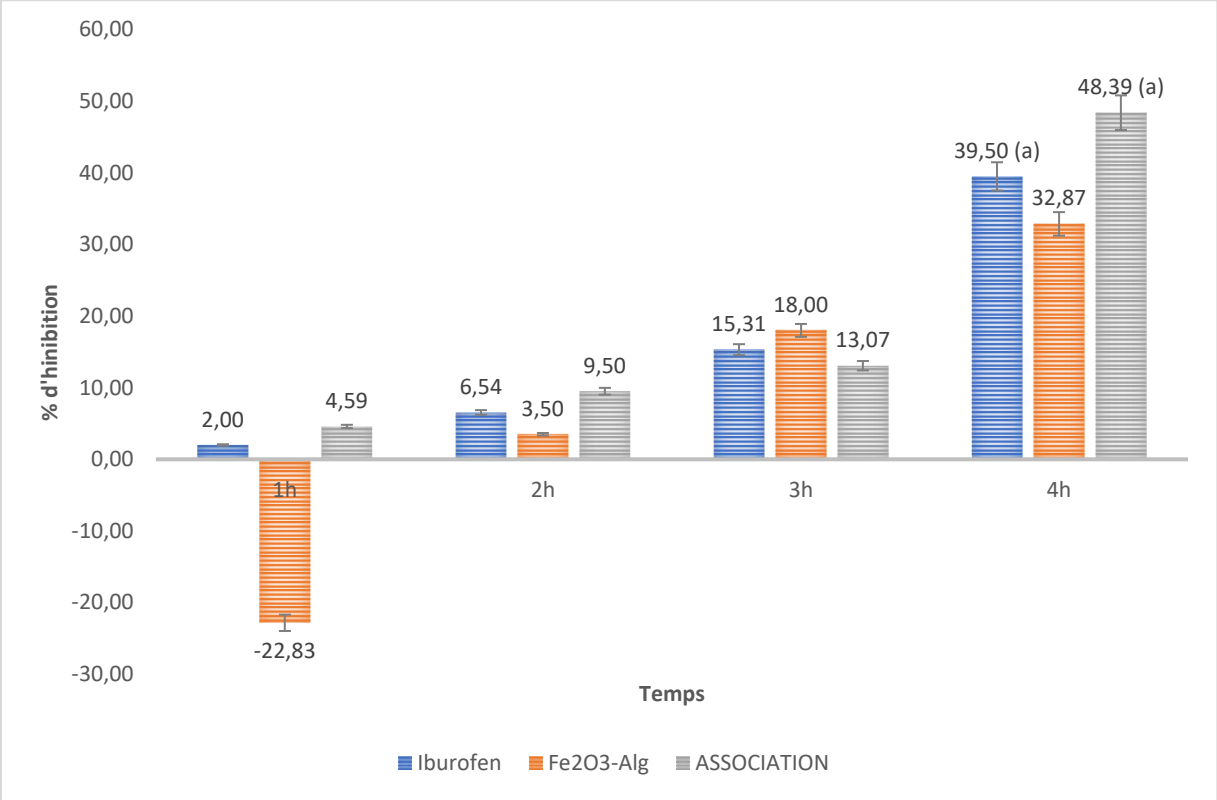


Figure 98 : Influence des NCs Fe_2O_3-Alg sur l'effet anti-inflammatoire dans le test d'œdème de la patte induit par la carraghénane

- Interprétation :

L'ibuprofène, les nanocomposites Fe_2O_3-Alg et leur combinaison (ibuprofène + Fe_2O_3-Alg) ont manifestés une capacité inhibitrice sur l'œdème de la patte induit par la carraghénane dès la deuxième, troisième et quatrième heure après leur administration (**Fig. 98**). Notamment, après 4 heures, le groupe expérimental ayant reçu la combinaison présente la plus forte inhibition de l'œdème, reflétant ainsi une activité anti-inflammatoire supérieure. Cette observation indique une synergie partielle de l'effet pharmacologique.

- Pour les lots testant les nanocomposites Cr_2O_3-Alg

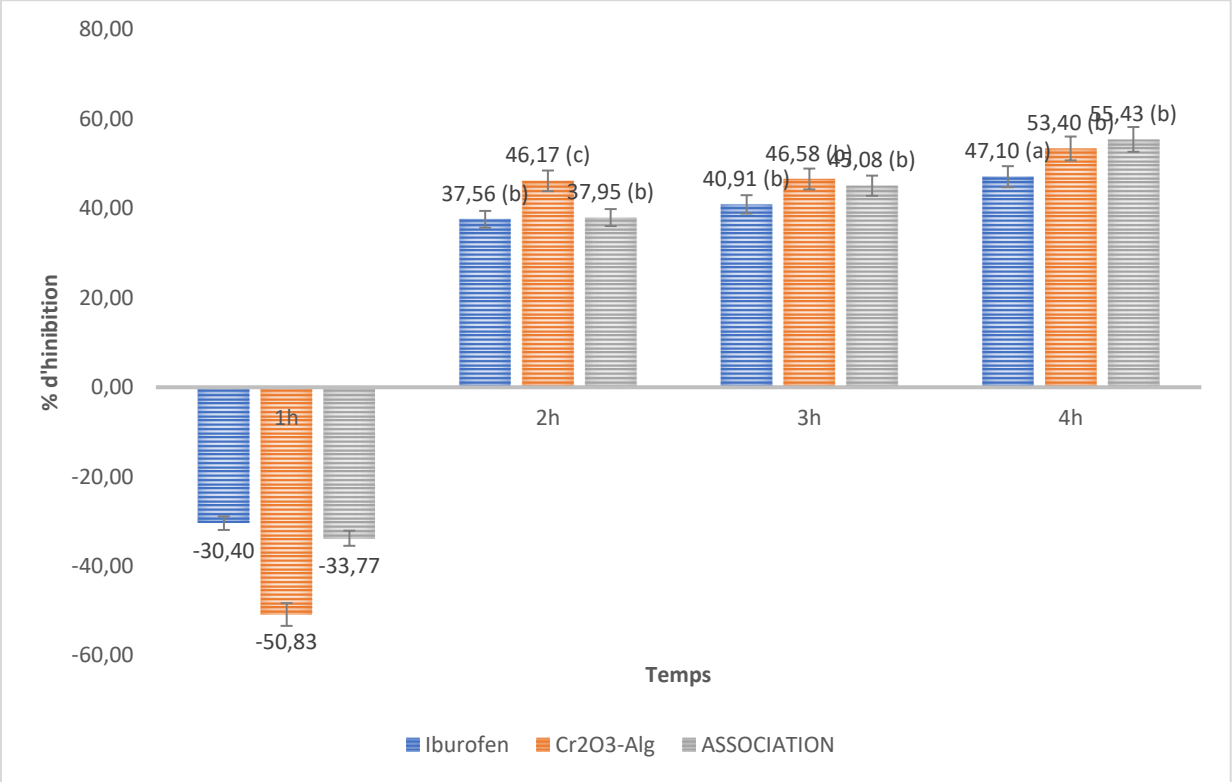


Figure 99 : Influence des NCs Cr_2O_3-Alg sur l'effet anti-inflammatoire dans le test d'œdème de la patte induit par la carraghénane

- Interprétation :

L'ibuprofène, les nanocomposites Cr_2O_3-Alg et leur combinaison (ibuprofène + Cr_2O_3-Alg) manifestent une capacité inhibitrice sur l'œdème de la patte induit par la carraghénane dès la deuxième, troisième et quatrième heure après leur administration (**Fig. 99**). Plus précisément, après une période de 4 heures, les trois groupes expérimentaux ont présentés une inhibition de l'œdème similaire, mettant en lumière une activité anti-inflammatoire comparable.

c. Analyse statistique :

Le tableau suivant représente les résultats des tests qui ont été exprimés en moyenne et analysés par le test t de Student. Les valeurs de $p < 0.05$; $p < 0.01$ $p < 0.001$ ont été considérés comme significatifs (a) très significatifs (b) et hautement significatifs (c) respectivement.

Tableau XXXIX : Influence des NCs synthétisées sur l'effet antiinflammatoire dans le test de l'œdème de la patte induit par la carragènine (significatifs (a) : p < 0.05 ; très significatifs (b) : p < 0.01, hautement significatifs (c) : p < 0.001.)

MO-Alg NCs	Suspensions testées	% d'inhibition de l'œdème			
		01H	02H	03H	04H
ZnO-Alg	Ibuprofène	-3,40	17,56	37,91 (a)	52,10 (b)
	ZnO-Alg	-5,83	3,28	18,96	33,23
	Association	-3,77	19,64 (a)	39,45 (b)	64,29 (c)
Ag_2O-Alg	Ibuprofène	-23,79	38,11 (b)	38,11 (a)	41,74 (a)
	Ag_2O-Alg	-25,81	24,35 (a)	24,35	26,83
	Association	-37,49	47,08 (c)	47,08 (b)	51,96 (b)
CuO-Alg	Ibuprofène	4,00	4,40	5,31	37,50
	CuO-Alg	-12,83	6,50	16,00	38,87
	Association	4,59	7,50	11,07	58,39 (b)
NiO-Alg	Ibuprofène	-40,40	1,56	20,91	57,10 (b)
	NiO-Alg	-30,83	-22,17	-16,58	-3,40
	Association	-23,77	-11,95	15,08	22,43
CoO-Alg	Ibuprofène	-30,40	17,56	20,91	47,10 (a)
	CoO-Alg	-50,83	-41,17	-36,58	3,40
	Association	-33,77	-27,95	-15,08	-5,43
FeO-Alg	Ibuprofène	-39,14	34,64 (b)	47,53 (b)	56,83 (b)
	FeO-Alg	-21,57	29,33 (b)	45,21 (b)	53,23 (b)
	Association	-39,17	31,74 (b)	49,95 (c)	57,96 (b)
Fe_2O_3-Alg	Ibuprofène	2,00	6,54	15,31	39,50 (a)
	Fe_2O_3-Alg	-22,83	3,50	18,00	32,87
	Association	4,59	9,50	13,07	48,39 (a)
Cr_2O_3-Alg	Ibuprofène	-30,40	37,56 (b)	40,91 (b)	47,10 (a)
	Cr_2O_3-Alg	-50,83	46,17 (c)	46,58 (b)	53,40 (b)
	Association	-33,77	37,95 (b)	45,08 (b)	55,43 (b)

- Interprétation :

ZnO-Alg :

Ibuprofène : a montré une augmentation progressive de l'inhibition, avec des résultats significatifs à partir de la 3ème heure (37,91, a) et très significatifs à la 4ème heure (52,10, b).

ZnO-Alg seul : a montré une efficacité modérée, atteignant 33,23% à la 4ème heure.

Association : a montré des résultats significatifs dès la 2ème heure (19,64, a), très significatifs à la 3ème heure (39,45, b) et hautement significatifs à la 4ème heure (64,29, c), indiquant une synergie entre ZnO-Alg et l'ibuprofène.

Ag_2O-Alg :

Ibuprofène : Efficacité notable dès la 2ème heure (38,11, b), avec une inhibition stable et significative jusqu'à la 4ème heure.

Ag_2O-Alg seul : a montré une inhibition modérée mais constante, culminant à 26,83% à la 4ème heure.

Association : Résultats très significatifs dès la 2ème heure (47,08, c), avec une stabilité et une efficacité accrue jusqu'à la 4ème heure (51,96, b), montrant une forte synergie.

CuO-Alg :

Ibuprofène : Augmentation modeste de l'inhibition jusqu'à la 4ème heure (37,50).

CuO-Alg seul : Efficacité croissante jusqu'à 38,87% à la 4ème heure.

Association : Modeste mais significative amélioration, atteignant 58,39% à la 4ème heure (b).

NiO-Alg :

Ibuprofène : Forte augmentation de l'inhibition à la 4ème heure (57,10, b).

NiO-Alg seul : Faible efficacité, négative jusqu'à la 3ème heure, légère amélioration à la 4ème heure.

Association : Efficacité marginale avec une inhibition faible à la 4ème heure (22,43).

CoO-Alg :

Ibuprofène : Inhibition notable à partir de la 2ème heure (17,56), atteignant 47,10% à la 4ème heure (a).

CoO-Alg seul : Effets négatifs jusqu'à la 3ème heure, faible efficacité à la 4ème heure.

Association : Montre une amélioration limitée avec des résultats négatifs persistants.

FeO-Alg :

Ibuprofène : Efficacité notable dès la 2ème heure (34,64, b), très significative à la 4ème heure (56,83, b).

FeO-Alg seul : a montré une efficacité croissante jusqu'à 53,23% à la 4ème heure (b).

Association : Forte efficacité dès la 2ème heure (31,74, b) et très significative jusqu'à la 4ème heure (57,96, b).

Fe_2O_3-Alg :

Ibuprofène : a montré une augmentation progressive de l'inhibition avec un résultat significatif à la 4ème heure (39,50, a).

Fe_2O_3-Alg seul : Modeste efficacité avec 32,87% à la 4ème heure.

Association : Efficacité accrue à la 4ème heure (48,39, a).

Cr_2O_3-Alg :

Ibuprofène : Forte inhibition dès la 2ème heure (37,56, b), avec des résultats très significatifs jusqu'à la 4ème heure (47,10, a).

Cr_2O_3-Alg seul : Haute efficacité dès la 2ème heure (46,17, c) et très significative à la 4ème heure (53,40, b).

Association : Efficacité très significative dès la 2ème heure (37,95, b) et jusqu'à la 4ème heure (55,43, b).

Les différentes nanoparticules encapsulées dans l'alginate ont montré une variabilité dans leur efficacité anti-inflammatoire. Les associations avec l'ibuprofène tendent à améliorer significativement l'effet anti-inflammatoire, suggérant une synergie potentielle. Parmi les différentes combinaisons, ZnO-Alg, Ag_2O-Alg et FeO-Alg ont montrés des synergies particulièrement fortes, indiquant leur potentiel pour des applications thérapeutiques améliorées contre l'inflammation.

III.4 DISCUSSION :

III.4.1 SYNTHESE ET CARACTERISATION DES NANOPARTICULES (NPS) D'OXYDE METALLIQUE : OPTIMISATION PAR ETUDE PARAMETRIQUE ET MODELISATION :

Les résultats de la synthèse des nanoparticules d'oxyde de cuivre (NPs CuO) révèlent une cohérence avec les descriptions antérieures, montrant des poudres noires lisses et fines. L'analyse FTIR confirme la présence de vibrations caractéristiques de liaisons métal-oxygène (Cu-O) et des groupes hydroxyles (OH), indiquant des impuretés hydratées. Les images MEB révèlent une morphologie variable, avec des sphères et des tétraèdres, et une taille moyenne de 20-60 nm. La distribution de taille étroite suggère une synthèse uniforme, tandis que les résultats du plan expérimental mettent en évidence l'effet significatif des méthodes de synthèse et de la température de calcination sur la taille des particules. Le modèle mathématique, validé par des tests expérimentaux, prédit avec précision la taille des particules, offrant des perspectives pour optimiser la synthèse des NPs CuO avec des propriétés contrôlées. Nos résultats sont en accord avec des travaux récents, notamment celui de Khuram Ali et al., qui ont synthétisé des nanoparticules d'oxyde de cuivre (CuO NPs) par précipitation, obtenant des particules sphériques de taille moyenne comprise entre 20 et 60 nm (199). Par ailleurs, l'étude de Yap Boon Chieng et al. a mis en évidence l'influence significative de la température de calcination sur la taille des CuO NPs, confirmant ainsi l'impact de ce paramètre sur les caractéristiques morphologiques et structurales des nanoparticules (200).

En somme, afin de parvenir à une diminution de la taille des nanoparticules d'oxyde de cuivre (NPs CuO), il est recommandé d'opter pour la méthode de précipitation lors de la synthèse, associée à une température de calcination de 450°C. Ces paramètres semblent influencer de manière significative la taille des particules, tandis que la durée de maturation n'apparaît pas comme un facteur déterminant dans ce contexte.

III.4.2 SYNTHESE ET CARACTERISATION DES NANOCOMPOSITES (NCs) HYBRIDES « OXYDE METALLIQUE / ALGINATE » MO-Alg :

L'analyse des spectres FTIR des nanocomposites synthétisés révèle des interactions distinctes entre les composants, offrant un aperçu détaillé de leur structure composite. Par exemple, le nanocomposite ZnO-Alg montre des pics caractéristiques de l'alginate et des nanoparticules de ZnO, suggérant des interactions robustes. De même, chaque nanocomposite présente des caractéristiques propres à chaque oxyde métallique ainsi que des signatures typiques de l'alginate, mettant en évidence la diversité des compositions et des interactions dans ces matériaux. Les résultats de la spectroscopie UV-visible fournissent des informations

sur les transitions électroniques spécifiques et les propriétés optiques de chaque système, avec des absorbances significatives à des longueurs d'onde spécifiques pour chaque nanocomposite. En ce qui concerne la morphologie, la distribution des particules et leur intégration dans la matrice d'alginate, chaque type de nanocomposite présente des caractéristiques distinctes, reflétant des interactions entre les oxydes métalliques et l'alginate durant le processus de synthèse variés. Enfin, l'analyse des résultats de diffraction des rayons X (DRX) met en évidence des caractéristiques uniques des phases cristallines des matériaux étudiés, révélant la diversité des structures cristallines en fonction de la composition des matériaux de base. Ces observations fournissent des informations essentielles pour comprendre la composition, la structure et les propriétés des nanocomposites, ce qui est crucial pour leur utilisation dans diverses applications.

III.4.3 ACTIVITES THERAPEUTIQUES DES NCS SYNTHETISEES :

III.4.3.1 ÉTUDE EXPERIMENTALE SUR L'EFFET ANTIBACTERIEN DES NCS SYNTHETISEES :

La loi de Beer-Lambert a été validée pour des nanocomposites en solution aqueuse, avec des courbes d'absorbance linéaires et un coefficient de régression R^2 proche de 0,99. Les spectres montrent une absorption entre 200 nm et 400 nm, indiquant la présence d'oxydes métalliques encapsulés dans l'alginate. Les taux de dégradation varient, avec Cr_2O_3 et Ag_2O-Alg les plus stables (6,32% et 13,37% respectivement) et ZnO-Alg et FeO-Alg les plus instables (79,34% et 96,71% respectivement).

La stabilité des nanocomposites dans une suspension varie significativement en fonction de leur composition. Après 9 heures de préparation, les suspensions de Cr2O3 et Ag_2O-Alg se sont révélées les plus stables, avec des taux de dégradation respectifs de 6,32 % et 13,37 %. En revanche, les suspensions de ZnO-Alg et FeO-Alg se sont avérées les plus instables, avec des taux de dégradation élevés de 79,34 % et 96,71 %. Cette variabilité de stabilité peut être attribuée à la nature des oxydes métalliques et à leur interaction avec l'alginate, suggérant que certains nanocomposites sont mieux adaptés pour des applications nécessitant une stabilité prolongée, tandis que d'autres peuvent être utilisés lorsque la dégradation rapide est souhaitée.

L'interprétation des résultats révèle des différences significatives dans la sensibilité des souches bactériennes aux différents nanocomposites (NCs) étudiés. Ces variations de sensibilité peuvent s'expliquer par les propriétés intrinsèques des nanocomposites, telles que

leur composition, leur taille, leur morphologie et leur concentration, qui influencent leur mécanisme d'action antimicrobienne, (201) (202) (203).

L'analyse de l'activité antibactérienne des différents nanocomposites (NCs) révèle des variations significatives en fonction de la taille, de la morphologie des particules d'oxyde métalliques, et de leur concentration. Le ZnO-Alg montre une activité modérée, avec des zones d'inhibition significatives mais moins efficaces contre *E. coli*. Le Ag_2O-Alg présente la meilleure activité antibactérienne globale, grâce à la génération d'ions Ag^+ bactéricides, même à des concentrations plus faibles (125 µg/ml). Cette efficacité notable peut être attribuée aux propriétés bactéricides bien documentées de l'argent et du zinc, qui perturbent les fonctions cellulaires essentielles des bactéries. Ces observations convergent avec plusieurs études antérieures, dont celles menées par S. Haq et al et V. Manikandan et al, qui ont également conclu à l'activité bactéricide des nanoparticules d'oxydes métalliques Ag_2O. De même, les travaux de M. Antonijevie et al ont corroboré l'effet bactéricide des nanoparticules d'oxydes métalliques ZnO sur les souches à la fois Gram-positives et Gram-négatives (120) (122) (204). Le CuO-Alg affiche une activité modérée à significative, supérieure contre les bactéries Gram-positives mais inférieure au Ag_2O-Alg.

Les nanocomposites NiO-Alg, Cr_2O_3-Alg et Fe_2O_3-Alg montrent une activité très faible voire inexistante, probablement en raison de la taille et de la morphologie moins optimales, ainsi que de la faible production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). CoO-Alg et FeO-Alg montrent une activité notable mais variable selon les souches, avec une meilleure efficacité contre les Gram-négatives pour FeO-Alg. L'augmentation de la concentration des NCs tend généralement à accroître l'activité antibactérienne, comme observé pour ZnO-Alg et CuO-Alg, qui perdent leur efficacité en dessous de 250 µg/ml, tandis que Ag_2O-Alg maintient une activité significative même à 125 µg/ml. En conclusion, Ag_2O-Alg se distingue comme le plus efficace contre un large spectre de bactéries, tandis que ZnO-Alg et CuO-Alg restent efficaces à des concentrations élevées, les autres nanocomposites montrant une efficacité limitée, soulignant l'importance de la taille, de la morphologie et de la concentration dans l'efficacité antibactérienne.

Ces résultats suggèrent que les propriétés antimicrobiennes de l'argent, du fer, du nickel et du cuivre sont efficaces contre cette souche Gram-négative (*E. Coli*). Ces conclusions correspondent à celles de plusieurs études antérieures portant sur l'activité antibactérienne des nanoparticules d'oxyde métallique, telles que celle menée par V. Stanic et al, qui ont mis en évidence le potentiel des nanoparticules d'oxyde métallique sous leur forme nano en tant qu'agents antibactériens. Ces nanoparticules peuvent manifester un effet

bactériostatique et/ou bactéricide, dont l'efficacité est déterminée par diverses propriétés physico-chimiques telles que la composition chimique, la taille des particules, les propriétés de surface, la forme, l'agrégation, la solubilité, la phase cristalline et la cristallinité. De plus, l'activité antibactérienne est influencée par la concentration des nanoparticules, les conditions expérimentales, ainsi que le type et le nombre de bactéries (74) (122) (157) (53).

III.4.3.2 ÉTUDE EXPERIMENTALE SUR L'EFFET ANTIINFLAMMATOIRE DES NCS SYNTHETISEES :

L'encapsulation des nanoparticules (NCs) dans l'alginate a été étudiée comme une approche pour potentialiser leur efficacité anti-inflammatoire. Nos résultats ont révélé une diversité dans les réponses en fonction des NCs et de leur association avec l'ibuprofène. Pour le ZnO-Alg, une augmentation significative de l'efficacité anti-inflammatoire a été observée en combinaison avec l'ibuprofène, suggérant une synergie entre les deux composants. Cette synergie peut être attribuée à une action complémentaire des propriétés anti-inflammatoires de l'ibuprofène et des capacités anti-inflammatoires du ZnO-Alg, alignant ainsi nos observations avec les conclusions de GHASEM et al (205). En revanche, l'Ag_2O-Alg a montré une efficacité modérée, mais significative, qui a été encore améliorée lorsqu'elle était associée à l'ibuprofène. Cela indique que l'association avec l'ibuprofène peut potentialiser l'effet anti-inflammatoire des NCs, même lorsque leur efficacité seule est modeste, Ces observations sont cohérentes avec le travail de SHERAZ et al. qui souligne le potentiel des nanoparticules d'oxyde d'argent pour réguler l'inflammation dans les plaies et favoriser le processus de guérison (206).

En ce qui concerne le CuO-Alg, l'efficacité croissante observée seul n'a pas été significativement améliorée par l'association avec l'ibuprofène. Cela suggère que la combinaison de CuO-Alg avec l'ibuprofène pourrait ne pas être bénéfique dans tous les contextes inflammatoires, mettant en lumière l'importance de comprendre les mécanismes d'action spécifiques de chaque NC pour optimiser leur utilisation thérapeutique. Les résultats de S. RAJESHKUMAR et al., qui mettent en lumière le potentiel anti-inflammatoire des nanoparticules d'oxyde de cuivre dans diverses applications biomédicales liées à l'arthrite

Concernant les nanoparticules de CuO encapsulées dans l'alginate (CuO-Alg), leur efficacité anti-inflammatoire observée lorsqu'elles sont utilisées seules n'a pas été significativement améliorée par leur association avec l'ibuprofène. Cela suggère que l'ajout de l'ibuprofène à CuO-Alg pourrait ne pas être bénéfique dans tous les contextes inflammatoires. Cette observation souligne l'importance de comprendre les mécanismes d'action spécifiques de chaque nanoparticule pour optimiser leur utilisation thérapeutique. Les travaux de S.

RAJESHKUMAR et al. ont mis en évidence le potentiel anti-inflammatoire des nanoparticules d'oxyde de cuivre dans diverses applications biomédicales liées à l'arthrite. Cependant, la faible activité anti-inflammatoire des nanoparticules de CuO-Alg pourrait s'expliquer par la formulation et l'encapsulation des nanoparticules dans l'alginate, ce qui aurait pu atténuer l'effet du CuO (207).

Pour les nanoparticules de NiO-Alg, une efficacité négative jusqu'à la 3ème heure a été observée, soulignant des défis potentiels dans leur utilisation comme agents anti-inflammatoires. Cependant, en association avec l'ibuprofène, une amélioration de leur efficacité a été notée. Ces résultats contrastent avec les travaux de M. Malathi et al, qui ont examiné l'extrait de graines de fenugrec assisté par les nanoparticules de NiO et ont trouvé une activité anti-inflammatoire élevée de 94,54 % (208). Il semble y avoir une différence notable dans les résultats, suggérant que d'autres facteurs, tels que la méthode de préparation ou les conditions d'essai, pourraient influencer les performances anti-inflammatoires des nanoparticules de NiO.

Nos résultats révèlent que l'efficacité anti-inflammatoire des nanoparticules d'oxyde de cobalt encapsulées dans l'alginate (CoO-Alg) est limitée, avec des effets négatifs jusqu'à la 3ème heure et une faible efficacité à la 4ème heure, même en combinaison avec l'ibuprofène. À l'inverse, les nanoparticules d'oxyde de fer encapsulées dans l'alginate (FeO-Alg) montrent une efficacité croissante, atteignant 53,23% à la 4ème heure, et une association avec l'ibuprofène qui améliore encore cette efficacité, atteignant une inhibition de 57,96%. Ces observations suggèrent que FeO-Alg, seul ou en combinaison avec l'ibuprofène, est prometteur pour réduire l'inflammation, contrairement à CoO-Alg. Les travaux de O. Antonoglou et al. sur la protection contre la dénaturation des protéines renforcent l'idée que la stabilité des protéines est cruciale pour une meilleure activité anti-inflammatoire, mettant en évidence le potentiel des nanoparticules de FeO-Alg dans le traitement des inflammations (209).

Les nanoparticules de Fe_2O_3-Alg ont démontré une efficacité anti-inflammatoire notable, qui a été encore renforcée par l'association avec l'ibuprofène. Cette constatation suggère que l'encapsulation dans l'alginate peut améliorer l'efficacité anti-inflammatoire des Fe2O3-NPs et que leur combinaison avec l'ibuprofène pourrait constituer une approche prometteuse pour le traitement des inflammations (209).

Enfin, les nanoparticules de Cr_2O_3-Alg, qu'elles soient utilisées seules ou en association avec l'ibuprofène, ont présenté une forte efficacité anti-inflammatoire dès la 2ème heure. Ces résultats sont en accord avec les observations de Hamna Shahid et al, soutenant

ainsi l'hypothèse selon laquelle ces nanocomposites possèdent d'excellentes propriétés anti-inflammatoires (210).

Dans l'ensemble, notre étude met en évidence la diversité des réponses anti-inflammatoires des NPs encapsulées dans l'alginate, ainsi que l'importance des associations thérapeutiques pour améliorer leur efficacité. Ces résultats ouvrent la voie à de futures recherches visant à optimiser l'utilisation des NCs comme agents anti-inflammatoires, en exploitant pleinement leur potentiel synergique avec les médicaments conventionnels.

Limites de l'étude :

Cette étude présente certaines limitations qui méritent d'être prises en compte. D'une part, le manque de matériel disponible localement a restreint les possibilités d'optimisation fine des conditions de synthèse des nanocomposites. D'autre part, l'absence de certaines techniques de caractérisation avancées, telles que la microscopie électronique en transmission (TEM), l'analyse dispersive en énergie des rayons X (EDX), l'analyse thermogravimétrique (TGA) et la diffusion dynamique de la lumière (DLS), a limité l'évaluation approfondie de la taille, de la composition, de la stabilité colloïdale et de la structure fine des nanomatériaux.

Par ailleurs, l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire a été réalisée uniquement in vivo sur modèle murin, en l'absence de validation complémentaire sur des lignées cellulaires in vitro, ce qui aurait permis une meilleure compréhension des mécanismes d'action et une extrapolation plus rigoureuse des résultats.

IV. CONCLUSION :

IV. CONCLUSION :

Cette thèse a exploré en profondeur les caractéristiques, la synthèse et les applications des nanoparticules d'oxyde métallique et des nanocomposites hybrides « oxyde métallique / alginate ». Nos recherches ont mis en évidence l'importance cruciale des méthodes de synthèse et des paramètres expérimentaux sur la taille, la morphologie et les propriétés des nanoparticules, soulignant l'optimisation de la méthode de précipitation et la température de calcination comme facteurs déterminants pour obtenir des nanoparticules d'oxyde métalliques (NPs) avec des propriétés contrôlées.

Les analyses spectroscopiques, notamment FTIR, DRX, MEB et UV-visible, ont confirmé les interactions significatives entre les composants des nanocomposites, tout en fournissant des aperçus précieux sur leurs propriétés optiques et structurales. Les études sur les propriétés antibactériennes des nanocomposites ont révélé une variabilité notoire en fonction de leur composition, de leur taille et de leur morphologie, avec des résultats prometteurs pour des applications thérapeutiques. Les nanocomposites Ag_2O-Alg ont particulièrement démontré une efficacité antibactérienne remarquable, soulignant le potentiel des nanoparticules d'oxydes métalliques comme agents antimicrobiens.

En ce qui concerne les propriétés anti-inflammatoires, nos résultats ont suggéré une synergie potentielle entre les nanoparticules et des agents pharmacologiques tels que l'ibuprofène, ouvrant la voie à des stratégies thérapeutiques innovantes pour le traitement des inflammations. Cependant, des variations d'efficacité ont été observées, mettant en exergue la nécessité d'approfondir la compréhension des mécanismes d'action spécifiques à chaque type de nanocomposite.

En conclusion, cette recherche apporte des contributions significatives à la compréhension des nanoparticules d'oxyde métallique et de leurs nanocomposites, tout en soulevant des questions critiques pour les recherches futures. Les résultats obtenus ouvrent de nouvelles perspectives pour le développement de nanomédicaments efficaces, sûrs et adaptés à des applications variées dans le domaine biomédical. Les travaux futurs devraient se concentrer sur l'évaluation des effets à long terme de ces nanocomposites et leur potentiel dans des modèles cliniques, afin de valider leur utilisation dans la pratique médicale.

Perspectives :

Une perspective de recherche particulièrement prometteuse consisterait à approfondir l’étude des interactions entre les nanocomposites synthétisés et leurs cibles biologiques par des approches de modélisation *in silico*, notamment le docking moléculaire. Cette technique permettrait d’explorer, à l’échelle atomique, les mécanismes d’interaction entre les nanomatériaux et les composants cellulaires ou protéiques impliqués dans les processus

inflammatoires et infectieux. Une telle approche fournirait des informations précieuses sur les sites de liaison, les énergies d'interaction et les effets structuraux potentiels, contribuant ainsi à une meilleure compréhension des mécanismes d'action observés *in vitro*. En couplant ces données aux résultats expérimentaux, il serait possible de concevoir rationnellement des nanocomposites plus efficaces et plus sélectifs, optimisant ainsi leur potentiel thérapeutique et ouvrant la voie à des applications biomédicales ciblées et personnalisées.

V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. *Metal oxide nanoparticles as antimicrobial agents: a promise for the future, .* **A. Raghunath, E. Perumal,.** 2017, Int. J. Antimicrob. Agents .

2. *Graphene-Based Nanocomposites: Synthesis, Mechanical Properties, and Characterizations.* **Ahmed Ibrahim 1, *,Anna Klopocinska 1,Kristine Horvat 2 andZeinab Abdel Hamid.** 2021, Polymers , pp. 13(17), 2869.

3. *Nanocomposites bioverre/polyester pour le développement de scaffolds macroporeux par freeze-casting : vers le traitement de l'ostéoradionécrose mandibulaire.* **Lagarrigue, Prescillia.** 2020, Institut National Polytechnique de Toulouse, p. 307.

4. **Santé), OMS (Organisation mondiale de la.** *New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis.* 2019.

5. *Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance. .* **Pelgrift, R. Y., & Friedman, A. J.** 1803–1815, s.l. : Advanced Drug Delivery Reviews,, 2013, Vol. 65. 13–14.

6. *Nanoparticles: Taking a Unique Position in Medicine.* **Tomy Muringayil Joseph, Debarshi Kar Mahapatra,Amin Esmaeili,Łukasz Piszczyk,Mohamed S. Hasanin,Mashhoor Kattali,Józef Haponiuk, Sabu Thomas.** 2023, Nanomaterials , pp. 13(3), 574.

7. *PVP-coated, negatively charged silver nanoparticles: A multi-center study of their physicochemical characteristics, cell culture and in vivo experiments.* **Ahlberg, S., et al.** 2014, Beilstein J. Nanotechnol. , pp. 5, 1944–1965.

8. *Short- and long-term effects of silver nanoparticles on human microvascular endothelial cells. .* **Castiglioni, S., et al.** 2014, , World J. Biol. Chem, pp. 5, 457–464. .

9. *Nanotechnology: The New Features. .* **Wang, G.** 2018,, arXiv .

10. *The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical–Physical Applications to Nanomedicine.* **Bayda, S., et al.** 2020, Molecules , pp. 25, 112.

11. *Nanoparticles in Cancer Diagnosis and Treatment.* **Jaya Baranwal, Brajesh Barse ,Amalia Di Petrillo ,Gianluca Gatto, Luca Pilia, kmit Kumar.** 2023, Materials , , pp. 16(15), 5354.

12. *Update on Nanotechnology-based Drug Delivery Systems in Cancer Treatment. .* **Ho, B.N., Pfeffer, C.M. et Singh, A.T.** 2017, Anticancer Res., pp. , 37, 5975–5981.

13. *Polymer-based nanoparticles for drug delivery systems and cancer therapeutics. In Natural Polymers for Drug Delivery; .* **Prasad, R., et al.** 2017, CABI: Wallingford, UK,, pp. 53–70.

14. *A. New Challenges in Cancer Treatment, from Novel Agents to Innovative Administration. .* **Ficai, D. et Ficai.** 2019, , Anti-Cancer Agents Med. Chem. , pp. 19, 4–5.

15. *Cancer nanomedicine: Progress, challenges and opportunities. .* **Shi, J., et al.** 2016, , Nat. Rev. Cancer , pp. 17, 20–37.

16. *Applications of Nanoparticles in Various Manufacturing Processes.* **Sampath Boopathi, J. Paulo Davim.** 2023, Sustainable Utilization of Nanoparticles and Nanofluids in Engineering Applications, p. 31.

17. *Nanotechnology for Enhancing Medical Imaging.* **Renfa Liu, Yunxue Xu, Nisi Zhang, Shuai Qu, Wenlong Zeng, Rui Li & Zhifei Dai.** 2023, Nanomedicine , pp. 99–156.

18. *Quantum dots in imaging, drug delivery and sensor applications. .* **Matea CT, Mocan T, Tabaran F, Pop T, Mosteanu O, Puia C, Iancu C, Mocan L.** 2017, Int J Nanomedicine, pp. 12:5421–5431.

19. *Nanoparticle-based medicines: a review of fda-approved materials and clinical trials to date. .* **Bobo D, Robinson KJ, Islam J, Thurecht KJ, Corrie SR.** 2016, Pharm Res , pp. 33:2373–2387.

20. *Nanoparticle Mediated Gene Therapy: A Trailblazer Armament to Fight CNS Disorders.* **Annu, et al.** 2023, Current Medicinal Chemistry, , pp. 304-315(12).

21. *Photodynamic and Photothermal Therapies: Synergy Opportunities for Nanomedicine.* **Marta Overchuk, Robert A. Weersink, Brian C. Wilson, and Gang Zheng.** 2023, ACS Nano, pp. 7979–8003.

22. *Recent advances in nanoparticle-based approaches for the treatment of brain tumors: Opportunities and challenges.* **Jisan Ahamed a, B.H. Jaswanth Gowda b, Waleed H. Almalki c, Neelima Gupta d, Amirhossein Sahebkar e f g, Prashant Kesharwani.** 19 July 2023, European Polymer Journal, pp. Volume 193, 112111.

23. *Lipid nanoparticles technology in vaccines: Shaping the future of prophylactic medicine.* **Ahmed A.H. Abdellatif a b, Mahmoud A. Younis c, Abdullah F. Alsowinea a, Emad M. Abdallah d, Mohamed S. Abdel-Bakky e f, Amal Al-Subaiyel a, Yasser A.H. Hassan g h, Hesham M. Tawfeek c.** February 2023,, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, pp. Volume 222, 113111.

24. *Advances of nanoparticles as drug delivery systems for disease diagnosis and treatment.* **Rui Liu a 1, Cong Luo b 1, Zhiqing Pang c 1, Jinming Zhang d 1, Shaobo Ruan e 1, Meiying Wu f 1, Lei Wang g 1, Tao Sun c 1, Nan Li h 1, Liang Han i 1, Jinjin Shi g 1, Yuanyu Huang j 1, Weisheng Guo k 1, Shaojun Peng l 1, Wenhu Zhou m 1, Huile Gao a.** 2023, Chinese Chemical Letters, pp. Volume 34, 107518.

25. *Recent Advance of Liposome Nanoparticles for Nucleic Acid Therapy.* **Yongguang Gao, Xinhua Liu ,Na Chen ,Xiaochun Yang andFang Tang.** 2023, Pharmaceutics , pp. 15(1), 178.

26. *The Headgroup Evolution of Cationic Lipids for Gene Delivery. .* **Zhi, D., et al.** 2013, , Bioconjugate Chem. , pp. 24, 487–519. .

27. *The role of helper lipids in lipid nanoparticles (LNPs) designed for oligonucleotide delivery. .* **Cheng, X. et Lee, R.J.** 2016, , Adv. Drug Deliv. Rev. , pp. 99, 129–137.

28. *Hybrid Systems of Nanofibers and Polymeric Nanoparticles for Biological Application and Delivery Systems.* **Hever Yuritzy Vargas-Molinero, Aracely Serrano-Medina,Kenia Palomino-Vizcaino,Eduardo Alberto López-Maldonado O,Luis Jesús Villarreal-Gómez,Graciela Lizeth Pérez-González and José Manuel Cornejo-Bravo.** 2023, Micromachines , , pp. 14(1), 208.

29. *Antibacterial Effect of Carbon Nanomaterials: Nanotubes, Carbon Nanofibers, Nanodiamonds, and Onion-like Carbon.* **Ekaterina Moskvitina, Vladimir Kuznetsov ,Sergey Moseenkov ,Aleksandra Serkova, and Alexey Zavorin.** 2023,, Materials , pp. 16(3), 957.

30. *Review on carbon nanotubes (CNTs) and their chemical and physical characteristics, with particular emphasis on potential applications in biomedicine.* **Hira Ijaz a, Asif Mahmood b, Mohamed M. Abdel-Daim c d, Rai Muhammad Sarfraz e, Muhammad Zaman f, Nadiah Zafar g, Sultan Alshehery h, Mounir M. Salem-Bekhit i, Mohammed Azam Ali h, Lienda Bashier Eltayeb j, Yacine Benguerba.** September 2023,, Inorganic Chemistry Communications, pp. Volume 155, 111020.

31. *Nanoparticles-induced potential toxicity on human health: Applications, toxicity mechanisms, and evaluation models.* **Lihui Xuan, Zhao Ju, Magdalena Skonieczna, Ping-Kun Zhou, Ruixue Huang.** 2023, Med Comm, pp. Volume4, Issue4, 327.

32. *Tissue distribution and acute toxicity of silver after single intravenous administration in mice: nano-specific and size-dependent effects.* **Recordati C, De Maglie M, Bianchessi S, et al.** 2016; , Part Fibre Toxicol. , p. 13: 12.

33. *The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems. .* **Albanese A, Tang PS, Chan WC.** 2012; , Annu Rev Biomed Eng. , pp. 14: 1-16.

34. *Safe nanoparticles: are we there yet? .* **Najahi-Missaoui W, Arnold RD, Cummings BS.** 2020;, Int J Mol Sci. , p. 22.

35. *'Green' synthesis of metals and their oxide nanoparticles: applications for environmental remediation. .* **Singh J, Dutta T, Kim K-H, Rawat M, Samddar P, Kumar P.** 2018; , Journal of Nanobiotechnology. , p. 16(1): 84.

36. *Review of Antimicrobial Nanocoatings in Medicine and Dentistry: Mechanisms of Action, Biocompatibility Performance, Safety, and Benefits Compared to Antibiotics.* **James Butler, Richard D. Handy, Mathew Upton, and Alexandros Besinis.** 2023, , ACS Nano , pp. 17, 8, 7064–7092.

37. *In Modelling the Toxicity of Nanoparticles; .* **Atluri, R. et Jensen, K. A. Lang, T., Bañares, M. A., Rallo, R.,.** 2017, Springer International Publishing, ., pp. Eds.; 3–23, .

38. *Safety of Nanoparticles in Medicine.* **Wolfram, Joy, et al.** 2015, Current Drug Targets, , pp. Volume 14, , pp. 1671-1681.

39. *Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date.* **Daniel Bobo, Kye J. Robinson, Jiaul Islam, Kristofer J. Thurecht & Simon R. Corrie.** 2016, Pharmaceutical Research , pp. Volume 33, pages 2373–2387,.

40. *The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. .* **Etheridge ML, Campbell SA, Erdman AG, Haynes CL, Wolf SM, McCullough J.** 2013, Nanomed-Nanotechnol Biology and Med. ;, pp. 9(1):1–14.

41. *Nanomedicines: addressing the scientific and regulatory gap. .* **Tinkle S, McNeil SE, Muehlebach S, Bawa R, Borchard G, Barenholz Y, et al.** 2014, Ann Reports. ;, pp. 1313:35–56.

42. *Pre-clinical immunotoxicity studies of nanotechnology-formulated drugs: challenges, considerations and strategy. .* **MA., Dobrovolskaia.** 2015, J Control Release. ;, pp. 220:571–83.

43. *Cost–effectiveness of nanomedicine: the path to a future successful and dominant market?* **Bosetti, Rita.** 2015, NANOMEDICINEVOL. , pp. 10, NO. 12.

44. *Medical nanotechnology: the obstacles hampering a future dominant market. .* **R., Bosetti.** 2014, Chemistry Today , pp. 32(1), 50–53.

45. *Nanoparticle Manufacturing – Heterogeneity through Processes to Products.* **Samuel M. Stavis, Jeffrey A. Fagan, Michael Stopa, and J. Alexander Liddle.** 2018, , ACS Appl. Nano Mater. , pp. 1, 9, 4358–4385.

46. *Application of Metal Oxide Nanoparticles and their Economic Impact. .* **Haas., Karl-Heinz.** 2021,, pp. 29-65.

47. *Metal Oxide/Polymer Hybrid Nanoparticles with Versatile Functionality Prepared by Controlled Surface Crystallization.* **Viktor Fischer, Ingo Lieberwirth, Gerhard Jakob, Katharina Landfester,.** 2013, Advanced Functional Materials, pp. Volume23, Issue4.

48. *Recent Progress in Using Hybrid Silicon Polymer Composites for Wastewater Treatment. .* **Chi, H., et al.** 2021, Chemosphere. , , pp. 263, 128380. .

49. *Classification and properties of nanoparticles.* **Saadbin Khan a ⁎, M. Khalid Hossain b.** 2022,, Nanoparticle-Based Polymer Composites, pp. Pages 15-54.

50. *Metal oxide nanoparticles and their applications in nanotechnology.* **Nikolova, Murthy S. Chavali & Maria P.** 2019, Discover Applied Science, pp. Volume 1, 607.

51. *Greener synthesis and medical applications of metal oxide nanoparticles.* **Somayeh Marouzi a, Zahra Sabouri b, Majid Darroudi.** 15 July 2021, Ceramics International, pp. Volume 47, Issue 14, Pages 19632-19650.

52. *Optical Properties and Applications of Plasmonic-Metal Nanoparticles.* **Lu Wang, Morteza Hasanzadeh Kafshgari, Michel Meunier.** 16 September 2020, Advanced Functional Materials , pp. Volume30, Issue51.

53. *Reactive Oxygen Species Formed by Metal and Metal Oxide Nanoparticles in Physiological Media—A Review of Reactions of Importance to Nanotoxicity and Proposal for Categorization.* **Amanda Kessler, Jonas Hedberg ,Eva Blomberg and Inger Odnevall.** 2022, Nanomaterials , , pp. 12(11), 1922;.

54. *Robust, Highly Thermally Stable, Core–Shell Nanostructured Metal Oxide Aerogels as High-Temperature Thermal Superinsulators, Adsorbents, and Catalysts.* **Guoqing Zu, Jun Shen, Wenqin Wang, Liping Zou, Ya Lian, Zhihua Zhang, Bin Liu, and Fan Zhang.** 2014, Chem. Mater., pp. 26, 19, 5761–5772.

55. *Evaluation of metal oxide nanoparticles for adsorption of gas phase ammonia.* **Ebrahim Rezaeia, Beauregard Schlagetera.** 2017, Journal of Environmental Chemical Engineering , pp. 5, 422–431.

56. *Synthesis and catalytic properties of metal nanoparticles: Size, shape, support, composition, and oxidation state effects.* **Cuenya, Beatriz Roldan.** 2010, Thin Solid Films , pp. 518 3127–3150.

57. *Alternative antimicrobial approach: nanoantimicrobial materials.* **N. Beyth, Y. Houri-Haddad, A. Domb, W. Khan, R. Hazan,.** 2015 , Evid. Based Complement. Altern. Med., p. 246012.

58. *Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance, .* **R.Y. Pelgrift, A.J. Friedman,.** 2013, Adv. Drug. Deliv. Rev. .

59. *Experimental and theoretical investigation of multispecies oral biofilm resistance to chlorhexidine treatment, .* **Y. Shen, J. Zhao, C. de la Fuente-Nu´n˜ez,.** 2016, Sci. Rep., pp. 6, 27537.

60. *Antibacterial activity of trimetal (CuZnFe) oxide nanoparticles, .* **K. Alzahrani, A. Niazy, A. Alswieleh, R. Wahab, A. El-Toni, H. Alghamdi,.** 2018, Int. J. Nanomed. .

61. *Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications, .* **J.A. Lemire, J.J. Harrison, R.J. Turner.** 2013, Nat. Rev. Microbiol.

62. *Multiple parameters for the comprehensive evaluation of the susceptibility of Escherichia colito the silver ion, .* **G. Zhao, S.E. Stevens,.** 2008, BioMetals .

V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

63. *Hard and soft acids and bases, .* **R.G. Pearson.** 2013, J. Am. Chem. Soc. .

64. *Size-dependent bacterial growth inhibition and mechanism of antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles, .* **K.R. Raghupathi, R.T. Koodali, A.C. Manna,.** 2011, Langmuir.

65. *Antimicrobial activity of metal oxide nanoparticles against gram-positive and gram-negative bacteria: a comparative study,.* **A. Azam, A.S. Ahmed, M. Oves, M.S. Khan, S.S. Habib, A. Memi´ c,.** 2012, Int. J. Nanomed.

66. *Synthesis and concentration dependent antibacterial activities of CuO nanoflakes, .* **T. Pandiyarajan, R. Udayabhaskar, S. Vignesh, R.A. James, B. Karthikeyan,.** 2013, Mater. Sci. Eng. C .

67. *Zinc oxide nanoparticles for water disinfection, Sustain.* **E.A.S. Dimapilis, C.-S. Hsu, R.M.O. Mendoza, M.-C. Lu,.** 2018, Environ. Res. .

68. *Zinc oxide nanoparticles: synthesis, antimicrobial activity and food packaging applications, .* **P.J.P. Espitia, N.-F.F. Soares, J.S.R. Coimbra, N.J. Andrade, R.S. Cruz, E.A.A. Medeiros,.** 2012, Food Bioprocess. Technol. .

69. *Controlled Nanofabrication: Advances and Applications, .* **R.S. Liu.** 2013, CRC Press, Boca Raton, FL, , p. (Chapter 10).

70. *Shape-dependent biomimetic inhibition of enzyme by nanoparticles and their antibacterial activity, .* **S.H. Cha, J. Hong, M. McGuffie, B. Yeom, J.S. VanEpps, N.A. Kotov,.** 2015, ACS Nano .

71. *Solubility of nano-sized metal oxides evaluated by using in vitro simulated lung and gastrointestinal fluids: implication for health risks,.* **L. Zhong, Y. Yu, H. Lian, X. Hu, H. Fu, Y. Chen,.** 2017, J. Nanopart. Res. , p. 19 375.

72. *Metal oxide surfaces and their interactions with aqueous solutions and microbial organisms, .* **G.E. Brown, V. Henrich, W. Casey, D. Clark, C. Eggleston, A.F.A. Felmy, et al.** 2020, Chem. Rev. .

73. *Photocatalytic effects in doped and undoped titania, in: S.A.M. Tofail (Ed.), .* **M. Kopaczy´ nska, M. Vargova´, K. Wysocka-Kro ´l, G. Plesch, H. Podbielska,.** 2012, Biological Interactions with Surface Charge in Biomaterials, The Royal Society of Chemistry, Thomas Graham House, Cambridge, .

74. *Antibacterial activity of metal oxide nanoparticles.* **Stani, Vojislav.** 2020, Nanotoxicity.

75. *Comparison of Infectious Agents Susceptibility to Photocatalytic Effects of Nanosized Titanium and Zinc Oxides: A Practical Approach.* **Pławińska-Czarnak, Janusz BogdanJoanna Magdalena ZarzynskaJoanna Magdalena ZarzynskaJoanna Pławińska-CzarnakJoanna.** December 2015, Nanoscale Research Letters, p. 10(1):1023.

76. *Antibacterial responses of zinc oxide structures against Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosaand Streptococcus pyogenes,.* **L.C. Ann, S. Mahmud, S.K.M. Bakhori, A. Sirelkhatim, D. Mohamad, H. Hasan, et al.,.** 2014, Ceram. Int. .

77. *The detailed bactericidal process of ferric oxide nanoparticles onE. coli, .* **Y. Li, D. Yang, S. Wang, C. Li, B. Xue, L. Yang, et al.,.** 2018, Molecules .

78. *Bactericidal activity of black silicon, .* **E.P. Ivanova, J. Hasan, H.K. Webb, G. Gervinskas, S. Juodkazis, V.K. Truong, et al.,.** 2013, Nat. Commun. , p. 4 2838.

79. *DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation, Cold Spring Harb. .* **J. Cadet, J.R. Wagner,.** 2013, Perspect. Biol. 5, p. a012559.

80. *Bacterial inactivation in water, DNA strand breaking, and membrane damage induced by ultraviolet-assisted titanium dioxide photocatalysis, .* **S. Kim, K. Ghafoor, J. Lee, M. Feng, J. Hong, D. Lee, et al.,.** 2013, Water Res. 47 .

81. *Chapter 4 - Metal Oxide Based Nanomaterials and Their Polymer Nanocomposites.* **S.R.V. Siva Prasanna, K. Balaji , Shyam Pandey, Sravendra Rana.** 2019, , Raw Materials to Applications, pp. Pages 123-144.

82. *Evaluation of thermal, mechanical, electrical and optical properties of metal-oxide dispersed HDPE nanocomposites.* **M T Rahman1, Md Asadul Hoque1, G T Rahman1, M A Gafur2, Ruhul A Khan3 and M Khalid Hossain.** 2019, IOP Publishing Ltd, p. 6 085092.

83. *Structural and mechanical properties of polymer nanocomposites.* **Tjong, S.C.** 2006,, Materials Science and Engineering: R: Reports, pp. Pages 73-197.

84. *Poly(Butylene Succinate) Hybrid Multi-Walled Carbon Nanotube/Iron Oxide Nanocomposites: Electromagnetic Shielding and Thermal Properties.* **Miks Bleija, Oskars Platnieks ,Jan Macutkevič ,Jūras Banys ,Olesja Starkova ,Liga Grase, and Sergejs Gaidukovs.** 2023, Advances in Bio-Based and Biodegradable Polymeric Composites II, pp. 15(3), 515.

85. *Performance relative study of metal oxide nanoparticles on mechanical, thermal, and optical characteristics of gamma-irradiated poly (vinyl alcohol) nanocomposites.* **Mona Y. Elnaggar, E. S. Fathy, L. A. Wahab.** 2022, Applied Organicmetalic Chemestry, pp. Volume37, Issue2.

86. *Recent Progress of Advanced Metal-Oxide Nanocomposites for Effective and Low-Cost Antimicrobial Activates: A Review.* **Ruth Birhanu, 1 Mesfin Asfaw Afrasa,1 and Fekadu Gashaw Hone.** 2023, Journal of Nanomaterials, p. 25 pages.

87. *Biomedical applications of biodegradable polycaprolactone-functionalized magnetic iron oxides nanoparticles and their polymer nanocomposites.* **Oluwafemi S. Obisesan a, Timothy O. Ajiboye b, Sabelo D. Mhlanga b, Hazel T. Mufhandu.** July 2023,, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, pp. Volume 227, 113342.

88. *In situ encapsulation of biologically active ingredients into polymer particles by polymerization in dispersed media.* **Maëlle Lages, Julien Nicolas.** Volume 137, 101637, Progress in Polymer Science, p. 2023.

89. *Morphology control through the synthesis of metal-organic frameworks.* **Justyna Łuczak a, Malwina Kroczewska a, Mateusz Baluk b, Jakub Sowik b, Paweł Mazierski b, Adriana Zaleska-Medynska.** April 2023,, Advances in Colloid and Interface Science, pp. Volume 314, 102864.

90. *Shell-sheddable antibiotic nanohybrid through drug-mediated surface-initiated polymerization: an overcoat approach for modulated burst release.* **Lakshmi M. Mukundan, Hema Bora, Ragavi Rajasekaran, Santanu Dhara & Santanu Chattopadhyay.** 2023, Chemical routes to materials, pp. Volume 58, pages 3094–3116.

91. *Biofunctionalization of Metal–Organic Framework Nanoparticles via Combined Nitroxide-Mediated Polymerization and Nitroxide Exchange Reaction.* **Ilona Wagner, Simon Spiegel, Julian Brückel, Matthias Schwotzer, Alexander Welle, Martina H. Stenzel, Stefan Bräse, Salma Begum, Manuel Tsotsalas.** 2023, Macro Molucular materials and ingineering , pp. Volume308, Issue9.

92. *Modulation of electro-optical properties of polymer-dispersed liquid crystals by multi-walled carbon nanotube/polymer nanocomposite fibres.* **Zongcheng Miaoa Xi'an, Xijing University, Xi'an, China et b, Xi'an, P.** 2023 , Liquid Crystals , pp. Volume 50, - Issue 4.

93. *Nanoceria-decorated Graphene Nanosheets Enhance Mechanical Properties and Bioactivity of a Degradable Polyurethane for Biomedical Applications.* **Sagar Nilawar, Mohankumar BS & Kaushik Chatterjee.** 2023, Journal of Polymers and the Environment, pp. Volume 31, pages 2941–2955, .

94. *Hybrid nanostructures based on gold nanoparticles and functional coordination polymers: Chemistry, physics and applications in biomedicine, catalysis and magnetism.* **Roger Sanchis-Gual a, Marc Coronado-Puchau a b, Talal Mallah c, Eugenio Coronado.** 2023, Coordination Chemistry Reviews, pp. Volume 480, 215025.

95. *Fabrication of Advanced Cellulosic Triboelectric Materials via Dielectric Modulation.* **Guoli Du, Jinlong Wang, Yanhua Liu, Jinxia Yuan, Tao Liu, Chenchen Cai, Bin Luo, Siqiyuan Zhu, Zhiting Wei, Shuangfei Wang, Shuangxi Nie.** 2023, Advanced Science, pp. Volume10, Issue15.

96. *Synthetic Strategies in the Preparation of Polymer/Inorganic Hybrid Nanoparticles.* **Matthew A. Hood, Margherita Mari andRafael Muñoz-Espí.** 2014, Materials, , pp. 7(5), 4057-4087;.

97. *Chapter 3 - Methods for Synthesis of Hybrid Nanoparticles.* **Phuong Nguyen Tri 1 2, Claudiane Ouellet-Plamondon 2, Sami Rtimi 3, Aymen Amine Assadi 4, Tuan Anh Nguyen.** 2019, Noble Metal-Metal Oxide Hybrid Nanoparticles, pp. Pages 51-63.

98. *Lipid-polymer hybrid nanoparticles: Synthesis strategies and biomedical applications.* **Vivek Dave a, Kajal Tak a, Amit Sohgaura a, Ashish Gupta a, Veera Sadhu b, Kakarla Raghava Reddy.** May 2019, Journal of Microbiological Methods, pp. Volume 160, Pages 130-142.

99. *Miniemulsion Polymerization and the Structure of Polymer and Hybrid Nanoparticles.* **Landfester, Katharina.** 2009, Angewandte, pp. Volume48, Issue25.

100. *Synthesis of three-dimensional carbon nanotube/graphene hybrid materials by a two-step chemical vapor deposition process.* **Wenlin Zhang a b, Huanhuan Xie b c, Rufan Zhang c, Muqiang Jian a b, Chunya Wang a b, Quanshui Zheng b, Fei Wei c, Yingying Zhang.** May 2015, Carbon, pp. Volume 86, Pages 358-362.

101. *Characterization and properties of geopolymer nanocomposites with different contents of nano-CaCO3.* **Hasan Assaedi a, Thamer Alomayri b, Cyriaque Rodrigue Kaze c, Bharat Bhushan Jindal d, Subaer Subaer e, Faiz Shaikh f, Shoroog Alraddadi.** 2020, Construction and Building Materials, pp. Volume 252, 20, 119137.

102. *Experimental methods in chemical engineering: Fourier transform infrared spectroscopy—FTIR.* **M. Olga Guerrero-Pérez, Gregory S. Patience.** 2020, The Canadian Journal of chemical Ingineering, pp. Pages 25-33.

103. *Comparative study of multiwall carbon nanotube nanocomposites by Raman, SEM, and XPS measurement techniques.* **Yanmei Piao a 2, Vipin N. Tondare b, Chelsea S. Davis c 1, Justin M. Gorham d, Elijah J. Petersen e, Jeffrey W. Gilman c 3, Keana Scott d, András E. Vladár f, Angela R. Hight Walker.** 2021, Composites Science and Technology, pp. Volume 208 , 108753.

104. *X-ray-Based Spectroscopic Techniques for Characterization of Polymer Nanocomposite Materials at a Molecular Level.* **Dongwan Son, †,Sangho Cho 2,3,†ORCID,Jieun Nam 1,Hoik Lee ,* andMyungwoong Kim.** 2020, Polymers, pp. 12(5), 1053.

105. *Structure Investigation by Neutron Diffraction and X-Ray Diffraction of Graphene Nanocomposite CuO–rGO Prepared by Low-Cost Method.* **Seham K. Abdel-Aal, Anatolii I. Beskrovnyi, Andrey M. Ionov, Rais N. Mozhchil, Ahmed S. Abdel-Rahman.** 2021, Phisica status solidia, pp. Volume218, Issue12.

106. *Dynamics of polymer segments, polymer chains, and nanoparticles in polymer nanocomposite melts: A review.* **Eric J. Bailey, Karen I. Winey.** 2020, Progress in Polymer Science, pp. Volume 105, 101242.

107. *Structural and Spectroscopic Studies for Chitosan/Fe3O4.* **Tiama, Taha M.** 2023, Biointerface Research in Applied Chemistry, pp. Volume 13, Issue 6, 547.

108. *Experimental methods in chemical engineering: Thermogravimetric analysis—TGA.* **Nooshin Saadatkhah, Adrián Carillo Garcia, Sarah Ackermann, Philippe Leclerc, Mohammad Latifi, Said Samih, Gregory S. Patience, Jamal Chaouki.** 2019, The Canadian Journal of Chemcal Ingineering, pp. Pages 34-43.

109. *Magnetic Susceptibility of Nanocomposite Rare-Earth Titanates in Alternating Fields.* **Perov, A. B. Rinkevich & D. V.** 2020, Physics of the Solid State, pp. Volume 62, pages 2325–2331.

110. *Metal/metal oxide nanocomposites for bactericidal effect: A review.* **Rekha Pachaiappan a, Saravanan Rajendran b, Pau Loke Show c, Kovendhan Manavalan d, Mu. Naushad.** 2021, Chemosphere, pp. Volume 272, 128607.

111. *Recent Advances in the Development of Lipid-, Metal-, Carbon-, and Polymer-Based Nanomaterials for Antibacterial Applications.* **Ruohua Ren 1, Chiaxin Lim 1,2,†,Shiqi Li ,Yajun Wang 3,Jiangning Song 2,Tsung-Wu Lin 4,Benjamin W. Muir, Hsien-Yi Hsu, andHsin-Hui Shen.** 2022, Nanomaterials, pp. 12(21), 3855.

112. *Staphylococcus aureus golden pigment impairs neutrophil killing and promotes virulence through its antioxidant activity .* **George Y. Liu, Anthony Essex, John T. Buchanan, Vivekanand Datta, Hal M. Hoffman, John F. Bastian, Joshua Fierer, Victor Nizet.** 2005, Journal of Experimental Medecine., pp. 202 (2): 209–215.

113. *The controversial role of Enterococcus faecalis in colorectal cancer.* **Almeida CV, Taddei A, Amedei A.** 2018, Therapeutic Advances in Gastroenterology, p. 11.

114. *The population genetics of commensal Escherichia coli". .* **Tenaillon O, Skurnik D, Picard B, Denamur E.** 2010, Nature Reviews. Microbiology, pp. 8 (3): 207–17.

115. *UK Standards for Microbiology Investigations: Identification of Pseudomonas species and other Non- Glucose Fermenters" .* **Standards Unit, Microbiology Services, PHE.** 2015, Public Health England, p. 21.

116. *Metal oxide nanoparticles for safe active and intelligent food packaging.* **Maria Vesna Nikolic, Zorka Z. Vasiljevic, Sandrine Auger, Jasmina Vidic.** 2021, Trends in Food Science & Technology, pp. Volume 116, Pages 655-668.

117. *The Synthesis and Characterization of Metal Oxide Nanomaterial-Based Composites and Their Use as Antibacterial Agents.* **Sanchez, Jo A.** 2023, ProQuest , p. 30310089.

118. *Potential of Metal Oxide Nanoparticles and Nanocomposites as Antibiofilm Agents: Leverages and Limitations.* **P. Sriyutha Murthy, V. Pandiyan & Arindam Das.** 2022, Emerging Nanomaterials for Advanced Technologies , pp. pp 163–209.

119. *Recent advances on Metal oxide-polymer systems in targeted therapy and diagnosis: Applications and toxicological perspective.* **Nitesh Kumar a b, Suhela Tyeb c, Vivek Verma.** 2021, Journal of Drug Delivery Science and Technology, pp. Volume 66, 102814.

120. *Fabrication of pure and moxifloxacin functionalized silver oxide nanoparticles for photocatalytic and antimicrobial activity, .* **S. Haq, W. Rehman, M. Waseem, V. Meynen, S.U. Awan, S. Saeed, et al.,.** 2018, J. Photochem. Photobiol. .

121. *Shape-dependent antibacterial activities of Ag2O polyhedral particles, .* **X. Wang, H.F. Wu, Q. Kuang, R.B. Huang, Z.X. Xie, L.S. Zheng,.** 2010, Langmuir .

122. *Green synthesis of silver oxide nanoparticles and its antibacterial activity against dental pathogens, .* **V. Manikandan, P. Velmurugan, J.H. Park, W.S. Chang, Y.J. Park, P. Jayanthi, et al.,.** 2017, Biotech. , p. 7 72.

123. *Morphological evolution of Ag2O microstructures from cubes to octapods and their antibacterial activities, .* **M.J. Kim, S. Kim, H. Park, Y.D. Huh,.** 2011, Bull. Korean Chem. .

124. *Synthesis of antimicrobial monophase silver-doped hydroxyapatite nanopowders for bone tissue engineering, .* **V. Stani´ c, D. Jana´ ckovi´ c, S. Dimitrijevi´ c, S.B. Tanaskovi´ c, M. Mitri´ c, M.S. Pavlovi´ c, et al.,.** 2011, Appl. Surf. Sci.

125. *Synthesis, structural characterisation and antibacterial activity of Ag+ -doped fluorapatite nanomaterials prepared by neutralization method, .* **V. Stani´ c, A.S. Radosavljevi´ c-Mihajlovi´.** 2015, Appl. Surf. Sci. .

126. *Highlyordered TiO2nanotubes decorated with Ag2O nanoparticles for improved biofunctionality of Ti6Al4V, .* **M. Sarraf, A.D. Dabbagh, B.A. Razak, R. Mahmoodian, B. Nasiri-Tabrizi, H.R.M. Hosseini, et al.,.** 2018, Surf. Coat. Technol.

127. *Calcium hydroxide in restorative dentistry,.* **A. Milosevic.** 1991, J. Dent. .

128. *Investigation of Mg(OH)2 nanoparticles as an antibacterial agent, .* **C. Dong, J. Cairney, Q. Sun, O.L. Maddan, G. He, Y. Deng,.** 2010, J. Nanopart. .

129. *Bactericidal effect of CaO (Scallop-Shell powder) on foodborne pathogenic bacteria, .* **D.H. Bae, J.H. Yeon, S.Y. Park,.** 2006, Arch. Pharm. .

130. *Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review.* **J.F. Siqueira, H.P. Lopes,.** 1999, Endod. J. .

131. *Comparative analysis of the efect of Ca and Mg ions on antibacterial activity of lactic acid bacteria isolates and their associations depending on cultivation conditions, .* **L. Matevosyan, I. Bazukyan, A. Trchounian,.** 2019, AMB Express. , p. 9 32.

132. *Antibacterial characteristics of magnesium oxide powder,.* **J. Sawai, H. Kojima, H. Igarashi, A. Hashimoto, S. Shoji, T. Sawaki, et al.,.** 2000, World J. Microbiol. Biotechnol. .

133. *Detection of active oxygen generated from ceramic powders having antibacterial activity,.* **J. Sawai, E. Kawada, F. Kanou, H. Igarashi, A. Hashimoto, T. Kokugan, et al.,.** 1996, J. Chem. Eng. .

134. *Antibacterial activity of MgO nanoparticles based on lipid peroxidation by oxygen vacancy,.* **K. Krishnamoorthy, G. Manivannan, S.J. Kim, K. Jeyasubramanian, M. Premanathan,.** 2012, J. Nanopart. , p. 14 1063.

V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

135. *Protection of 18th century paper using antimicrobial nano-magnesium oxide,*. **I.F. Castillo, L. De Matteisb, C. Marquina, E.G. Guille ´n, J.M. de la Fuente, S.G. Mitchell,.** 2019, Int. Biodeterior. Biodegrad. .

136. *Synthesis, characterization and antibacterial activity of aluminum oxide nanoparticles, .* **D. Manyasree, P. Kiranmayi, R.V.S.S.N. Ravi Kumar,.** 2018, Int. J. Pharm. Pharm. Sci. .

137. ***N. Varghese, M. Hariharan, B. Cherian, P.V. Sreenivasan, J. Paul,.*** *2014, Int. J. Sci. Res. .*

138. Antimicrobial sensitivity of Escherichia coli to alumina nanoparticles, . ***I.M. Sadiq, B. Chowdhury, N. Chandrasekaran, A. Mukherjee,.*** *2009, Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med. .*

139. Bacterial adhesion to glass and metal oxide surfaces, . ***B. Li, B.E. Logan,.*** *2004, Colloids Surf. .*

140. Antioxidant properties of some nanoparticles may enhance wound healing in T2DM patient, . ***G. Mohammad, V.K. Mishra, H.P. Pandey,.*** *2008, Dig. J. Nanomater. Biostruct .*

141. Bacterial toxicity comparison between nano- and micro-scaled oxide particles, . ***W. Jiang, H. Mashayekhi, B. Xing,.*** *2009, Environ. Pollut. .*

142. Multifunctional Fe3O4 alumina core/shell MNPs as photothermal agents for targeted hyperthermia of nosocomial and antibiotic-resistant bacteria, . ***T.J. Yu, P.H. Li, T.W. Tseng, Y.C. Chen,.*** *2011, Nanomedicine .*

143. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of copper and zinc-doped hydroxyapatite nanopowders, . ***V. Stani´ c, S. Dimitrijevi´ c, J. Anti´ c-Stankovi´ c, M. Mitri´ c, B. Joki´ c, I.B. Ple´ ca˘ s, et al.,.*** *2010, Appl. Surf. Sci. .*

144. New Cu (II) and Co(II) octaazamacrocyclic complexes with 2-amino-3-phenyl-propanoic acid,. ***G. Vu˘ ckovi´ c, M. Antonijevi´ c-Nikoli´ c, S.B. Tanaskovi´ c, V.*** *2011, J. Serb. Chem. Soc. .*

145. Synthesis, characterization, and in vitro antiproliferative and antibacterial studies of tetraazamacrocyclic complexes of Co(II) and Cu(II) with pyromellitic acid,. ***M. Antonijevi´ c-Nikoli´ c, J. Anti´ c-Stankovi´ c, S.B. Tanaskovi´ c,.*** *2018, J. Coord. Chem. .*

146. Preparation, characterisation and study of in vitro biologically active azamacrocyclic Cu(II) dicarboxylate complexes, . ***M. Antonijevi´ c-Nikoli´ c, J. Anti´ c-Stankovi´ c, S.B. Tanaskovi´ c, M.J. Korabik, G. Gojgi´ c-Cvijovi´ c, G. Vu˘ ckovi´ c,.*** *2013, J. Mol. Struct. .*

147. Sonochemical coatings of ZnO and CuO nanoparticles inhibitStreptococcus mutansbiofilm formation on teeth model, . ***M. Eshed, J. Lellouche, S. Matalon, A. Gedanken, E. Banin,.*** *2012, Langmuir .*

148. Copper oxide nanomaterials: synthesis, characterization and structure-specific antibacterial performance, . ***A. Ananth, S. Dharaneedharan, M.S. Heo, Y.S. Mok,.*** *2015, Chem. Eng. J. .*

149. Synthesis and applications of nanostructured iron oxides/hydroxides—a review,. ***M. Mohapatra, S. Anand,.*** *2010, Int. J. Eng. Sci. Technol. .*

150. Iron oxide nanoparticles for biomedical applications: a perspective on synthesis, drugs, antimicrobial activity, and toxicity,. ***L.S. Arias, J.P. Pessan, A.P.M. Vieira, T.M.T. Lima, A.C.B. Delbem, D.R. Monteiro,.*** *2018, Antibiotics.*

151. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application, . ***A.H. Lu, E.L. Salabas, F. Schu¨th,.*** *2007, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. .*

152. Superparamageticironoxidenanoparticles(SPIONs): development, surface modification and applications in chemotherapy, . ***M.Mahmoudi, S.Sant,B.Wang,S.Laurent,T.Sen,.*** *2011, Adv. Drug. Deliv. Rev. .*

153. Magnetic nanoparticles in magnetic resonance imaging and diagnostics,. ***C. Ru¨menapp, B. Gleich, A. Haase,.*** *2012, Pharm. Res. .*

154. Preparation, characterization and biodistribution of ultrafine chitosan nanoparticles, . ***T. Banerjee, S. Mitra, A. Kumar Singh, R. Kumar Sharma, A. Maitra,.*** *2002, Int. J. Pharm. .*

155. Synthesis of biogenic hematite (α-Fe2O3) nanoparticles for antibacterial and nanofluid applications, . ***A. Rufus, N. Sreeju, D. Philip,.*** *2016, RSC Adv.*

156. Antibacterial activity of biochemically capped iron oxide nanoparticles: a view towards green chemistry, . ***R. Irshad, K. Tahir, B. Li, A. Ahmad, A.R. Siddiqui, S. Nazir,.*** *2017, J. Photochem. Photobiol. B .*

157. Structural characterization, antibacterial and catalytic effect of iron oxide nanoparticles synthesised using the leaf extract of Cynometra ramiflora,. ***S. Groiss, R. Selvaraj, T. Varadavenkatesan, R. Vinayagam,.*** *2017, J. Mol. Struct. .*

158. Mutagenicity evaluation of metal oxide nanoparticles by the bacterial reverse mutation assay, . ***X. Pan, J.E. Redding, P.A. Wiley, L. Wen, J.S. McConnell, B. Zhang,.*** *2010, Chemosphere .*

159. Photocatalysis and disinfection of water: identification of potential bacterial targets,. ***S. Pigeot-Re´mya, F. Simonet, E. Errazuriz-Cerda, J.C. Lazzaroni, D. Atlan, C. Guillard,.*** *2011, Appl. Catal. B .*

160. Photocatalytic disinfection using titanium dioxide: spectrum and mechanism of antimicrobial activity, . ***H.A. Foster, I.B. Ditta, S. Varghese, A. Steele,.*** *2011, Appl. Microbiol. Biotechnol. .*

161. Sterilization with particulate photosemiconductor, . ***T. Matusunga.*** *1985, J. Antibact. Antifung. Agents , p. 13.*

162. Bactericidal efficiency and mode of action: a comparative study of photochemistry and photocatalysis, . ***S. Pigeot-Re´mya, F. Simonet, D. Atlan, J.C. Lazzaroni, C. Guillard,.*** *2012, Water Res. .*

163. Antimicrobial and antibiofilm efficacy of self-cleaning surfacesfunctionalized by TiO2photocatalytic nanoparticles againstStaphylococcus aureusandPseudomonas putida,. ***B. Jalvo, M. Faraldos, A. Bahamonde, R. Rosal,.*** *2017, J. Hazard. Mater. .*

164. Understanding polymorphic phase transformation behavior during growth of nanocrystalline aggregates: insights from TiO2,. ***H. Zhang, J.F. Banfield,.*** *2000, J. Phys. Chem. B .*

165. Effects of amorphous contents and particle size on the photocatalytic properties of TiO2 nanoparticles, . ***L. Gao, Q. Zhang,.*** *2001, Scr. Mater. .*

166. Antibacterial activity of TiO2 phase, morphology and Ag deposition, . ***H. Li, Q. Cui, B. Feng, J. Wang, X. Lu, J. Weng,.*** *2013, Appl. Surf. Sci. .*

167. Antibacterial photocatalytic activity of differentcrystalline TiO2 phases in oral multispecies biofilm,. ***H.N. Pantaroto, A.P. Ricomini-Filho, M.M. Bertolini, J.H.D. da Silvad, N.F.A. Neto, C. Sukotjo, et al.,.*** *2018, Dent. Mater. .*

V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

168. Etude de l'activité antibactérienne (in vitro) des extraits aqueux et méthanoliques de l'ail (Allium sativum L.). ***Gaël, OKOMBE EMBEYA Victor et NZUZI MAVUNGU.*** *2019, J. Appl. Biosci. , pp. 141: 14419 - 14425.*

169. Évaluation du pouvoir antimicrobien des huiles essentielles de sept plantes médicinales récoltées au Maroc. ***Ed-Dra, A. Chebaibi · Z. Marouf · F. Rhazi-Filali · M. Fahim · A.*** *2015, Phytothérapie.*

170. évaluation bactériologique quantitative d'une méthode de désinfection cutanée chez les donneurs de sangQuantitative bacteriologic assessment of a donor skin disinfection method. ***G. Folléa *, P. Saint-Laurent **, F. Bigey *, S. Gayet **, M. Bientz **, J.-P. Cazenave *.*** *1997, Transfusion Clinique et Biologique, pp. Volume 4, Issue 6, Pages 523-531.*

171. Caractérisation des propriétés antibactériennes de textiles fonctionnalisés avec de l'argent ou du PolyHexaMéthylène Biguanide (PHMB). ***Chadeau, Élise.*** *2011, HAL theses.*

172. Elaboration par DLI-MOCVD de dépôts nanocomposites TiO2-M (M = Ag, Cu) et propriétés antibactériennes de ces surfaces solides. ***Mungkalasiri, Jitti.*** *2009, HAL theses.*

173. Optimisation des conditions opératoires de la synthèse verte des nanoparticules et nanocomposites de ZnO, CuO et ZnO-CuO. ***Ghellab, Aimen Hichem.*** *2023, Université Constantine 3 Salah Boubnider, Faculté de génie des procédés.*

174. Synthèse et développement de nanoparticules pour la fabrication de nanocomposites à base de thermoplastique. ***Abdessamad, Baatti.*** *2019, Université du Québec à Chicoutimi.*

175. Développement de nanocomposites à propriétés piézoélectriques et optiques non-linéaires. ***Houf, Latifa.*** *2011, Theses.*

176. L'élaboration des nouveaux (Bio)-matériaux et leurs applications dans le domaine médical. ***Bouaziz, Zaineb.*** *2018, HAL theses.*

177. Vers l'élaboration de fibres multi-composées, par voie fondue, pour le développement de la fonctionnalité de structures textiles. ***Cayla, Aurélie.*** *2019, Génie des Matériaux Textiles.*

178. Elaboration et caractérisation des couches minces ZnS/PbS : Application antibactérienne et photocatalytique. ***SELLOUM, Djamel.*** *2023, Université Kasdi Merbah Ouargla.*

179. Optimisation, Par Application Du Concept De Planification Expérimentale, De La Synthèse Par Voie Sol-Gel De L'alumine Nanométrique Et Modélisation Mathématique. ***Amel, Benoumechiara.*** *2017, Université Badji Mokhtar Annaba Faculté de médecine, pp. 55-78.*

180. Nanotechnology in civil infrastructure. ***Gopalakrishnan K. et al.*** *2011, Springer , p. 14p.*

181. NOTIONS DE BASES SUR LES PLANS D'EXPERIENCES, . ***P, Triboulet.*** *2008, p. 49p. .*

182. Optimisation de nanoparticules multifonctionnelles pour une amélioration de l'efficacité photodynamique, de la sélectivité tumorale et de la détection par IRM, . ***A., Seve.*** *2013, p. 280 p.*

183. Synthèse des nanoparticules de cuivre et d'oxyde de cuivre par voie chimique. ***Houssam, Benyani.*** *2022, Université A. Mira-Bejaia, p. 56.*

184. Comprendre la spectroscopie infrarouge : principes et mise en oeuvre. ***Laurent Servant, Gwenaëlle Le Bourdon et Thierry Buffeteau.*** *2011, Photoniques, pp. 68 - 73.*

185. ***Elmer, Perkin.*** *Perkin Elmer. Perkin Elmer. [En ligne] 14 06 2024. https://www.perkinelmer.com.*

V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

186. ***Mechioukhi, Walid DakiriAbdelmounim.*** *Microscopie Electronique à Balayage (MEB) Scanning Electronic Microscopy (SEM) Technique d'élaboration et de Caractérisation. Casa Blanca : University Casa Blanca, 2024.*

187. ***Thermofischer.*** *Thermofischer. Thermofischer. [En ligne] 14 06 2024. https://www.thermofisher.com.*

188. Granulométrie et Morphométriedes matériaux granulaires en laboratoire . ***PIRARD, Eric.*** *2001, "Revue de l'Industrie Minérale : Les Techniques.*

189. ZnO/Ag hybrid nanocubes in alginate biopolymer: Synthesis and properties. ***Lidija V. Trandafilović a, Radenka Krsmanović Whiffen a, Suzana Dimitrijević-Branković b, Milovan Stoiljković a, Adriaan S. Luyt c, Vladimir Djoković.*** *2014, Chemical Engineering Journal, pp. Volume 253, Pages 341-349.*

190. A facile synthesis of metal ion-imprinted graphene oxide/alginate hybrid biopolymeric beads for enhanced fluoride sorption. ***Kalimuthu Pandia, Natrayasamy Viswanathan.*** *2016, RSC Advances , p. Issue 79.*

191. A facile synthesis of poly (methyl methacrylate) grafted alginate@Cys-bentonite copolymer hybrid nanocomposite for sequestration of heavy metals. ***Imran Hasan, Rais Ahamd.*** *2019, Groundwater for Sustainable Development, pp. Volume 8, Pages 82-92.*

192. Introduction à la Chimie générale, Tome 2 : , . ***Wiel, Inaki de Agurre et Marie Anne Van de.*** *1989, Ed. chimie minérale, pp. 20-60.*

193. Electropolymerization of phenothiazine, phenoxazine and phenazine derivatives: Characterization of the polymers by UV-visible difference spectroelectrochemistry and Fourier transform IR spectroscopy. ***Daniela D. Schlereth, Arkady A. Karyakin.*** *1995, , Journal of Electroanalytical Chemistry, pp. Volume 395, Issues 1–2, Pages 221-232.*

194. Synthèse, caractérisation et étude du comportement à la déshydratation par diffraction des rayon X sur monocristal et poudre, de quelques composés supramoléculaires à base de métallo-tectons ioniques. ***Tsobnang, Patrice Kenfack.*** *2018, HAL, pp. 45-80.*

195. Dose Conversion Between Animals and Humans: A Practical Solution. ***Jacob, Shery.*** *2022, Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research, pp. Vol 56 | Issue 3 | Jul-Sep,.*

196. ***Mette M. Bergera, Anne-Marie Rousselb.*** *Complémentation ou supplémentation en oligo-éléments : qui, pourquoi, comment ? Lausanne, Suisse : Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme, 2017.*

197. Smart nanocomposites of chitosan/alginate nanoparticles loaded with copper oxide as alternative nanofertilizers. ***Marco Leonardi, Giuseppe M. Caruso ab, Sabrina C. Carroccio , Simona Boninelli d, Giusy Curcuruto c, Massimo Zimbone.*** *2021, Environ. Sci.: Nano, pp. 8, 174-187.*

198. Alginate-Mediated Synthesis of Hetero-Shaped Silver Nanoparticles and Their Hydrogen Peroxide Sensing Ability. ***Sneha Mohan Bhagyarajr, KrupaIgor Krupa.*** *2020 , Molecules , p. 25(3):435.*

199. Synthesis of copper oxide (CuO) via coprecipitation method: Tailoring structural and optical properties of CuO nanoparticles for optoelectronic device applications. ***al, Khuram Ali.*** *August 2024 : Hybrid Advances, Vol. Volume 6. 100250.*

V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

200. Effect of Calcination Temperature on Structural, Morphological and Optical Properties of Copper Oxide Nanostructures Derived from Garcinia mangostana L. Leaf Extract. ***Yap Boon Chieng, Mohammod Aminuzzaman, et al.*** *20, s.l. : Nanomaterials, 2022, Vol. Volume 12. 3589.*

201. ***Nassif, Léa Abi.*** *Elaboration et caractérisation de biomatériaux antimicrobiens à base d'alginate pour des applications dans les domaines médicaux et marins. Paris : HAL, 2019.*

202. ***Rahma, TRIA.*** *Contribution au synthèse des nanoparticules d'Oxydes (ZnO,MgO,In) et leur application dans l'activité antibactérienne. CONSTANTINE : Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie CONSTANTINE, 2022.*

203. ***BOUMAAZA Sara, GUEBAI Dorra, ZEGHDOUDI Amira.*** *Activité antibactérienne des nanoparticules métalliques (Ag2O, ZnO-Al, TiO2) vis-à-vis de quelque bactérie pathogène. GUELMA : FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE, SCIENCES DE LA TERRE , 2013.*

204. New mixed-ligand Ni(II) and Zn(II) macrocyclic complexes with bridged bicyclo-[2,2,1]-hept-5-en-endo-2,3-cis-dicarboxylate: synthesis, characterization, antimicrobial and cytotoxic activity,. ***M. Antonijevi´ c Nikoli´ c, B. Dra˘ zi´ c, J. Anti´ c Stankovi´ c, S. Tanaskovi´ c,.*** *2019, J. Serb. Chem. Soc. , pp. 84, 28.*

205. Green synthesis of zinc oxide nanoparticles and evaluation of anti-angiogenesis, anti-inflammatory and cytotoxicity properties. ***MOHAMMAD, GHASEM RAHIMI KALATEH SHAH.*** *2019, J Biosci, p. 44:30.*

206. Synthesis of Silver Oxide Nanoparticles and its Antimicrobial, Anticancer, Anti-inflammatory, Wound Healing, and Immunomodulatory Activities - A Review. ***Sheraz Muhammad, Asif Ali, Sana Zahoor, Xie Xinghua, Jehangir.*** *July 2023, Acta Scientific Applied Physics, p. Volume 3 Issue 7 .*

207. Anti-inflammatory and Antimicrobial Potential of Cissus quadrangularis-Assisted Copper Oxide Nanoparticles. ***Rajeshkumar, S.*** *2021 , Green Nanometal Oxides for Environmental and Biomedical Applications.*

208. Fenugreek seeds extract mediated nickel oxide nanoparticles and their potential biomedical applications. ***M. Malathi, R. Kaliammal, B. Valarmathi, B. Rajeswari.*** *2023, Inorganic Chemistry Communications, pp. Volume 158, Part 2, 111699.*

209. Biological Relevance of CuFeO2 Nanoparticles: Antibacterial and Anti-inflammatory Activity, Genotoxicity, DNA and Protein Interactions. . ***Antonogloua, O.*** *2021, MSEC.*

210. Honey-mediated synthesis of Cr2O3 nanoparticles and their potent anti-bacterial, anti-oxidant and anti-inflammatory activities. ***Hamna Shahid, Iqra Arooj, Saba Zafar, Saba.*** *2023, Arabian Journal of Chemistry, pp. Volume 16, Issue 3, 104544.*

211. Optimisation de biosynthèse des nanoparticules d'oxyde de fer par l'utilisation de différents extraits des plantes et évaluation de leur activité biologique. ***Abderrhmane, BOUAFIA.*** *2022, Université Echahid Hamma Lakhdar EL-OUED, pp. 50-68.*

212. Tutoriel : LES PLANS D'EXPERIENCES. . ***J., Goupy.*** *2006, Revue MODULAD, , pp. Numéro 34, 43p.*

213. Méthodologie expérimentale : Méthodes et outils pour les expérimentations scientifique. ***al., Baléo I.N. et.*** *2003, Edition TEC & DOC , LONDRES - PARIS - NEW YORK.*

214. Etude des effets de deux types de nanoparticules métalliques sur des macrophages murins par une approche protéomique. . ***Triboulet S. et al.*** *2013, Université de Grenoble, France. , p. 342p.*

V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

215. One Pot Synthesis and Characterization of Alginate StabilizedSemiconductor NPs. ***Parani Sundarrajan, Prabakaran Eswaran, Alexander Marimuthu,.*** *October 2012, Bulletin of the Korean Chemical Society· , pp. Vol. 33, No. 10 1.*

216. Optimisation de nanoparticules multifonctionnelles pour une amélioration de l'efficacité photodynamique, de la sélectivité tumorale et de la détection par IRM,. ***Seve, A.*** *2013, p. 280 p.*

VI. ANNEXES :

Annexe 01 : Caractérisation par Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier : ATR

Principe :

La spectroscopie ATR (Attenuated Total Reflection) est une technique puissante utilisée en analyse spectroscopique pour étudier les propriétés chimiques et structurales des matériaux. Son principe repose sur le phénomène de réflexion totale interne de la lumière infrarouge à l'interface entre un cristal à haute indice de réfraction, souvent en diamant, et l'échantillon à analyser

Appareillage :

Le spectromètre infrarouge de la marque Perkin Elmer se distingue par ses caractéristiques avancées et sa polyvalence dans l'analyse spectroscopique. Avec sa plage étendue de longueurs d'onde allant de 450 à 4000 cm^{-1}, il permet une exploration détaillée des fréquences infrarouges. Doté d'une résolution spectrale élevée, il offre une précision accrue dans l'analyse des échantillons, permettant une détection fine des variations d'absorbance. Sa sensibilité aux faibles concentrations et sa capacité à fournir des mesures précises et fiables garantissent des résultats de haute qualité. De plus, sa convivialité et ses logiciels d'analyse avancés facilitent la manipulation des données et l'interprétation des résultats. En tant que produit de la marque renommée Perkin Elmer, ce spectromètre bénéficie de la fiabilité et de la qualité associées à cette marque, en faisant un outil essentiel pour la caractérisation précise des échantillons et l'étude de leurs propriétés chimiques et structurales

Annexe 02 : Caractérisation par Microscope Electronique à Balayage (MEB) :

Principe :

Le microscope électronique à balayage (MEB) utilise un faisceau d'électrons pour sonder la surface d'un échantillon. Ces électrons interagissent avec l'échantillon, générant des signaux tels que des électrons secondaires et des rayons X caractéristiques. Un détecteur enregistre ces signaux, produisant une image de haute résolution de la surface de l'échantillon. Le MEB offre une résolution supérieure à celle des microscopes optiques traditionnels, permettant l'observation détaillée de structures à l'échelle nanométrique

Appareillage :

Le MEB ThermoFisher Quanta 250 est un appareil sophistiqué utilisé pour l'imagerie à haute résolution de la surface des échantillons. Il utilise un faisceau d'électrons pour sonder l'échantillon et générer des images détaillées à l'échelle nanométrique. Doté de divers détecteurs pour recueillir les signaux émis lors de l'interaction des électrons avec l'échantillon,

il offre une grande flexibilité dans les modes d'imagerie et d'analyse, permettant une caractérisation approfondie de la morphologie, de la composition et de la structure des matériaux

Annexe 03 : Caractérisation par Granulométrie Laser :

Principe :

La granulométrie laser, également connue sous le nom de diffraction laser, est une technique avancée largement utilisée pour la caractérisation des particules en suspension dans un liquide. Son principe repose sur la diffusion de la lumière laser par les particules de l'échantillon dispersées dans le liquide. Lorsque le faisceau laser interagit avec les particules, la lumière est diffusée dans différentes directions en fonction de la taille et de la forme des particules. Un détecteur mesure ensuite l'intensité de la lumière diffusée à différents angles, ce qui permet de déterminer la distribution de taille des particules dans l'échantillon. La granulométrie laser offre une mesure rapide, précise et non destructive de la taille des particules, avec une gamme de mesure allant de quelques nanomètres à plusieurs micromètres.

Appareillage :

Le granulomètre laser FRITSCH est un équipement sophistiqué utilisé pour la caractérisation des particules en suspension dans un liquide. Basé sur le principe de la diffraction laser, cet appareil permet une analyse précise de la distribution granulométrique des particules dans une large gamme de tailles, allant de quelques nanomètres à plusieurs micromètres. Le système utilise un faisceau laser pour illuminer les particules en suspension, et les variations de la lumière diffusée sont détectées et analysées pour déterminer la taille des particules. Le granulomètre laser FRITSCH est doté de fonctionnalités avancées telles que des options de dispersion automatique pour garantir une dispersion homogène des particules, ainsi que des logiciels conviviaux pour l'acquisition et l'analyse des données.

Annexe 04 : Caractérisation par spectroscopie UV-visible

Principe :

La spectroscopie d'absorption UV-visible est une méthode couramment utilisée en laboratoire, basée sur la capacité des molécules à absorber des radiations lumineuses à des longueurs d'onde spécifiques. Le spectre UV-visible s'étend approximativement de 800 à 10 nanomètres, incluant le visible (800 à 400 nm), le proche-UV (400 à 200 nm) et l'UV-lointain (200 à 10 nm). Cette technique consiste à illuminer un échantillon avec un rayonnement monochromatique et à mesurer l'intensité du rayonnement émergent, ce qui permet de

déterminer l'absorbance du matériau à chaque longueur d'onde. Les radiations peuvent induire des transitions électroniques, entraînant des ruptures de liaisons ou des transitions entre niveaux d'énergie moléculaire. Le spectre obtenu montre la transmittance ou l'absorbance en fonction de la longueur d'onde, avec une bande d'absorption caractérisée par sa position (λmax) et son intensité, associée au coefficient d'extinction molaire (εmax). La position du maximum d'absorption correspond à la longueur d'onde provoquant la transition électronique. (193).

Appareillage :

Le balayage spectral a été réalisé par un spectrophotomètre UV- visible de marque SHIMADZU ® Modèle UV-1202, entre 200 et 700 nm. Comme support, nous avons utilisé des cuves en quartz d'un trajet optique de 1 centimètre. Pour chaque analyse, le blanc utilisé était le milieu de dispersion de la suspension c'est-à-dire l'eau distillée.

Annexe 05 : Caractérisation par diffraction des rayons X :

Principe :

Chaque phase cristalline présente dans une substance donne lieu à un diffractogramme de rayons X caractéristique, obtenu à partir de poudres cristallines avec une orientation aléatoire, composées de cristallites de taille finie. Ces diffractogrammes fournissent trois types d'informations : la position angulaire des pics de diffraction, liée à la géométrie et à la taille de la maille cristalline ; l'intensité des pics, dépendant de la nature des atomes et de l'arrangement dans l'échantillon ; et la forme des pics, influencée par la résolution de l'instrument, la taille des cristallites et les contraintes de l'échantillon. La diffraction des rayons X résulte de l'interaction de ces rayons avec le nuage électronique des atomes, produisant des interférences constructives conformément à la loi de Bragg lorsque la différence de marche entre les rayons X diffractés est un multiple entier de la longueur d'onde.

Appareillage :

Le diffractomètre Bruker D8 Advance est un instrument de pointe largement utilisé dans le domaine de la diffraction des rayons X. Doté d'une conception robuste et d'une technologie avancée, cet appareil offre des performances exceptionnelles pour l'analyse des matériaux cristallins. Grâce à sa configuration polyvalente et à ses fonctionnalités sophistiquées, telles que la source de rayonnement CuKalpha1 et le détecteur GADDS, le Bruker D8 Advance permet d'obtenir des données de diffraction précises sur une large gamme d'échantillons. Son logiciel convivial offre une interface intuitive pour la collecte et l'analyse

des données, facilitant ainsi la caractérisation des structures cristallines, la détermination de la phase et la quantification des phases présentes dans les échantillons.

Les fiches JPCDS :

- Le fichier JCPDS 36-1451

N°	PLAN (HKL)	ANGLE 2Θ [°]	DISTANCE INTERRETICULAIRE (D) [Å]	INTENSITE RELATIVE [%]
1	(100)	31,98	2,82	57
2	(002)	34,38	2,60	44
3	(101)	36,24	2,48	100
4	(102)	47,53	1,91	23
5	(110)	56,60	1,63	32
6	(103)	62,86	1,48	29
7	(200)	66,37	1,41	4
8	(112)	67,96	1,38	23
9	(202)	69,09	1,36	11

- Le fichier JCPDS 00-004-0783

N°	PLAN (HKL)	DISTANCE INTERRETICULAIRE (D) [Å]	ANGLE 2Θ [°]	INTENSITE RELATIVE [%]
1	(110)	2,976	32,94	100
2	(211)	2,580	46,34	50
3	(202)	1,817	52,92	30
4	(221)	1,540	64,34	20
5	(222)	1,488	72,48	10

- Le fichier JCPDS 80-1268.

N°	PLAN (HKL)	ANGLE 2Θ [°]	DISTANCE INTERRETICULAIRE (D) [Å]	INTENSITE RELATIVE [%]
1	(110)	31,5	2,75	100
2	(002)	35,6	2,52	80
3	(111)	38,7	2,32	60
4	(202)	48,7	1,87	50
5	(113)	57,5	1,51	40

- Le fichier JCPDS 47-1049

N°	PLAN (HKL)	ANGLE 2Θ [°]	DISTANCE INTERRETICULAIRE (D) [Å]	INTENSITE RELATIVE [%]
1	(111)	37,26	2,41	100
2	(200)	43,3	2,08	50
3	(220)	62,93	1,47	30
4	(311)	73,34	1,29	20
5	(222)	79,20	1,21	10

- Le fichier JCPDS 43-1004

N°	PLAN (HKL)	ANGLE 2Θ [°]	DISTANCE INTERRETICULAIRE (D) [Å]	INTENSITE RELATIVE [%]
1	(111)	32,5	2,46	100
2	(220)	34,4	2,13	80
3	(311)	36,7	1,51	60
4	(422)	59,7	1,28	40
5	(440)	74,5	1,23	20

- Le fichier JCPDS 06-0615

N°	PLAN (HKL)	ANGLE 2Θ [°]	DISTANCE INTERRETICULAIRE (D) [Å]	INTENSITE RELATIVE [%]
1	(111)	16,24	2,48	100
2	(200)	24,29	2,14	80
3	(220)	52,44	1,51	60
4	(311)	66,68	1,28	40
5	(222)	74,54	1,23	20

- Le fichier JCPDS 33-0664

N°	PLAN (HKL)	ANGLE 2Θ [°]	DISTANCE INTERRETICULAIRE (D) [Å]	INTENSITE RELATIVE [%]
1	(220)	31,15	3,68	100
2	(222)	39,15	2,70	65
3	(400)	44,65	2,52	45
4	(511)	55,85	2,21	40
5	(440)	59,50	1,84	25
6	(300)	62,05	1,70	20
7	(533)	69,50	1,60	15
8	(300)	76,00	1,47	10

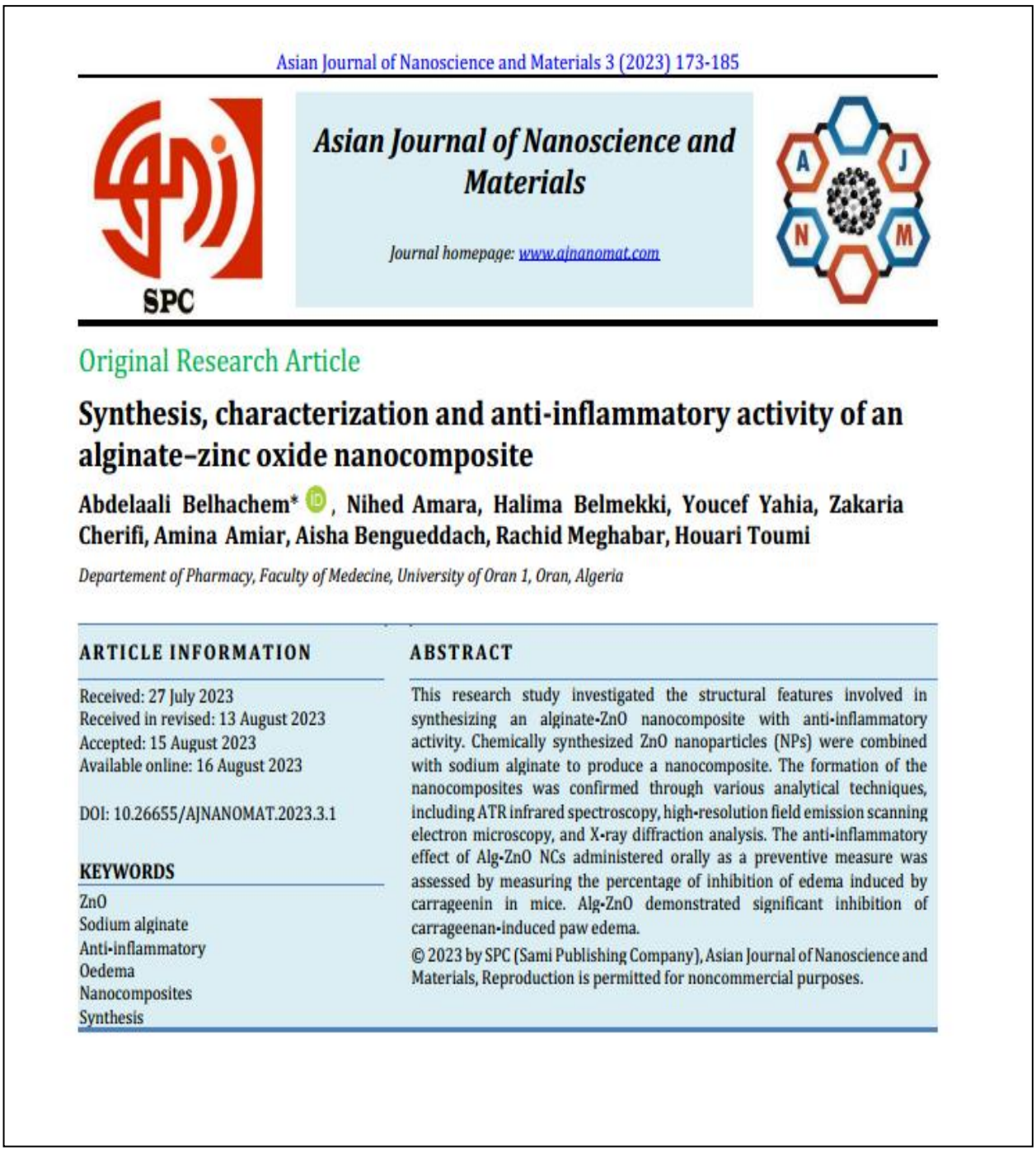
- Le fichier JCPDS 38-1479.

N°	PLAN (HKL)	ANGLE 2Θ [°]	DISTANCE INTERRETICULAIRE (D) [Å]	INTENSITE RELATIVE [%]
1	(012)	24,5	3,63	100
2	(104)	26,6	2,66	80
3	(110)	33,2	2,48	60
4	(202)	41,5	2,17	40
5	(116)	50,1	1,82	20
6	(214)	54,9	1,67	15

Annexe 07 : Articles publiés :

Article 01 : **Synthesis, characterization and anti-inflammatory activity of an alginate–zinc oxide nanocomposite**

Asian Journal of Nanoscience and Materials



Asian Journal of Nanoscience and Materials 3 (2023) 173-185

Asian Journal of Nanoscience and Materials

Journal homepage: www.ajnanomat.com

Original Research Article

Synthesis, characterization and anti-inflammatory activity of an alginate–zinc oxide nanocomposite

Abdelaali Belhachem*, Nihed Amara, Halima Belmekki, Youcef Yahia, Zakaria Cherifi, Amina Amiar, Aisha Bengueddach, Rachid Meghabar, Houari Toumi

Departement of Pharmacy, Faculty of Medecine, University of Oran 1, Oran, Algeria

ARTICLE INFORMATION

Received: 27 July 2023
Received in revised: 13 August 2023
Accepted: 15 August 2023
Available online: 16 August 2023

DOI: 10.26655/AJNANOMAT.2023.3.1

KEYWORDS

ZnO
Sodium alginate
Anti-inflammatory
Oedema
Nanocomposites
Synthesis

ABSTRACT

This research study investigated the structural features involved in synthesizing an alginate-ZnO nanocomposite with anti-inflammatory activity. Chemically synthesized ZnO nanoparticles (NPs) were combined with sodium alginate to produce a nanocomposite. The formation of the nanocomposites was confirmed through various analytical techniques, including ATR infrared spectroscopy, high-resolution field emission scanning electron microscopy, and X-ray diffraction analysis. The anti-inflammatory effect of Alg-ZnO NCs administered orally as a preventive measure was assessed by measuring the percentage of inhibition of edema induced by carrageenin in mice. Alg-ZnO demonstrated significant inhibition of carrageenan-induced paw edema.

© 2023 by SPC (Sami Publishing Company), Asian Journal of Nanoscience and Materials, Reproduction is permitted for noncommercial purposes.

Article 02 : **Study of the antibacterial activity of hybrid nanocomposites "metal-oxide / alginate" synthesized for therapeutic purposes**

DiscoverMedicine

Discover Medicine

Research

Study of the antibacterial activity of hybrid nanocomposites "metal oxide/alginate" synthesized for therapeutic purposes

Abdelaali Belhachem[1,2,3] · Omar Douahi[6] · Youcef Yahia[1] · Zakaria Cherifi[4] · Amina Amiar[2,3] · Fatma Boudia[2,3] · Rachid Meghabar[5] · Houari Toumi[2,3]

Received: 11 April 2024 / Accepted: 14 November 2024
Published online: 10 December 2024
© The Author(s) 2024 OPEN

Abstract

Introduction Bacterial infections pose a significant health challenge, leading to chronic ailments and high mortality rates. Antibiotic resistance due to improper usage necessitates novel antimicrobial solutions. Metal oxide nanoparticles, particularly in nanocomposites with sodium alginate, offer promising antibacterial properties. This study aims to synthesize and evaluate metal oxide/alginate nanocomposites for enhanced antibacterial activity.

Material and method Metal oxide nanoparticles (ZnO, Ag_2O, CuO, NiO, CoO, FeO, Fe_2O_3, Cr_2O_3) were synthesized using a precipitation method. Nanocomposites (MO-Alg) were formed by incorporating these nanoparticles into a sodium alginate matrix. The physicochemical properties, stability, and antibacterial activity of the nanocomposites were assessed through ATR-IR analysis, SEM imaging, granulometry analysis, and XRD patterns. Antibacterial tests were conducted against Gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli*) and Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis*).

Result and discussion Characterization revealed well-defined metal oxide structures (ATR-IR) within the alginate matrix. SEM images showcased uniform dispersion and distinctive rod-like configurations of metal oxide nanoparticles. XRD patterns confirmed crystalline phases. Antibacterial tests demonstrated varying efficacy, the lowest inhibition concentration for (G+) samples was 65 µg/ml for ZnO-Alg and Ag_2O-Alg NCs. For (G-) samples, inhibition of *P. aeruginosa* was observed at 65 µg/ml with Ag_2O-Alg, FeO-Alg, and Fe_2O_3-Alg, and for *E. coli*, inhibition was observed with all NCs except ZnO-Alg, with 65 µg/ml for Ag_2O-Alg, NiO-Alg, FeO-Alg, and Fe_2O_3-Alg.

Conclusion The study successfully synthesized and characterized metal oxide/alginate nanocomposites with promising antibacterial properties. The nanocomposites exhibited stability and bactericidal effects, highlighting their potential for diverse biomedical applications, including wound dressings, medical implants, and packaging materials. The findings contribute to advancing nanomaterials in biomedical fields, encouraging further exploration and development.

Keywords Nanocomposites · Nanoparticles · Synthesis · Bactericide · Biomedical

Article 03 : **Optimization of Copper Oxide Nanoparticle Synthesis Using Factorial Experimental Design: Influence of Key Parameters on Particle Size and Morphology**

Batna Journal of Medical Sciences

BJMS BATNA JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES
www.batnajms.net

BATNA JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES
2025, VOL. 12, NO. 2, x–x
DOI: 10.48087/BJMSoa.2025.122xx

Original Article

OPEN ACCESS

Optimization of Copper Oxide Nanoparticle Synthesis Using Factorial Experimental Design: Influence of Key Parameters on Particle Size and Morphology

Abdelaali BELHACHEM[1,2], Amina AMIAR[2], Fatma BOUDIA[2], Houari TOUMI[2]

1. Pharmaceutical Inorganic Chemistry Laboratory, Faculty of medicine, University of Oran 1, Algeria
2. Laboratoire de Recherche en développement Pharmaceutique, LRDP, University of Oran 1, Algeria

ABSTRACT

Introduction. The development of advanced nanomaterials is crucial for various technological applications, particularly in biomedical and catalytic fields. Among metal oxide nanoparticles, copper oxide (CuO) nanoparticles (NPs) have garnered significant attention due to their intrinsic bioactivity, including antimicrobial and anti-inflammatory properties. The physicochemical characteristics of CuO NPs are highly dependent on their synthesis parameters, requiring precise control over particle size, morphology, and surface properties. This study aims to optimize the synthesis of CuO NPs using experimental design methodologies to establish a mathematical model correlating synthesis parameters with nanoparticle characteristics. **Materials and Methods.** CuO NPs were synthesized using precipitation and coprecipitation methods, with $Cu(NO_3)_2$ and copper chloride ($CuCl_2$) as precursors, and (NaOH) as a precipitating agent. The experimental design considered three key parameters: synthesis method, calcination temperature (250–450°C), and maturation time (24–48 hours). The synthesized nanoparticles were characterized using Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) for functional group analysis, Scanning Electron Microscopy (SEM) for morphological assessment, and laser granulometry for particle size distribution. A full factorial (2^3) experimental design was employed to evaluate the influence of synthesis parameters on nanoparticle size and establish a predictive mathematical model. **Results and Discussion.** The synthesized CuO NPs exhibited fine black powders with characteristic Cu-O stretching vibrations (400–800 cm^{-1}) in FTIR spectra, confirming their successful formation. SEM analysis revealed spherical and tetrahedral morphologies, with particle sizes ranging between 20 and 60 nm. Factorial analysis identified the synthesis method and calcination temperature as the most influential parameters affecting particle size, while maturation time had a negligible impact. The factorial model equation accurately predicted particle size variations, with the experimental results showing strong agreement with the predicted values (mean deviation < 5.5%). The combination of precipitation synthesis and a calcination temperature of 450°C yielded the smallest CuO NPs, demonstrating an optimized approach for their production. **Conclusion.** This study highlights the critical role of synthesis parameters in tailoring CuO NP properties. The factorial experimental design effectively optimized the synthesis process, providing a reliable mathematical model for predicting nanoparticle size. These findings contribute to the advancement of CuO NPs for biomedical and industrial applications, with precipitation synthesis at high calcination temperatures emerging as the most effective strategy for producing smaller, well-defined nanoparticles.

ARTICLE HISTORY
Received 07 Mar 2025
Accepted 13 Apr 2025

KEYWORDS
Copper oxide nanoparticles, experimental design, factorial analysis, nanoparticle synthesis, particle size optimization.

CORRESPONDING AUTHOR
Abdelaali BELHACHEM
belhachem.ali87@gmail.com

To cite the article: Belhachem A et al. Optimization of Copper Oxide Nanoparticle Synthesis Using Factorial Experimental Design: Influence of Key Parameters on Particle Size and Morphology. Batna J Med Sci 2025; 12(2): x-x

Résumé :

Introduction : Les infections bactériennes et les conditions inflammatoires représentent des défis majeurs pour la santé, nécessitant le développement de nouvelles approches thérapeutiques. L'augmentation de la résistance aux antibiotiques due à une utilisation inappropriée a conduit à la recherche de solutions antimicrobiennes alternatives. Les nanoparticules d'oxydes métalliques (MO NPs) ont démontré des propriétés antibactériennes et anti-inflammatoires prometteuses, en particulier lorsqu'elles sont intégrées dans des matrices biocompatibles telles que l'alginate de sodium. Cette étude vise à synthétiser et évaluer des nanocomposites à base d'oxydes métalliques et d'alginate (MO-Alg) pour leurs activités antibactériennes et anti-inflammatoires améliorées, avec des applications biomédicales potentielles.

Matériels et Méthodes : Des nanoparticules d'oxydes métalliques, notamment ZnO, Ag2O, CuO, NiO, CoO, FeO, Fe2O3, et Cr2O3, ont été synthétisées par une méthode de précipitation, puis incorporées dans une matrice d'alginate de sodium pour former des nanocomposites (MO-Alg). Les propriétés physico-chimiques de ces nanocomposites ont été caractérisées par spectroscopie ATR-IR, imagerie SEM, analyse XRD, spectroscopie UV-visible et granulométrie laser. L'activité antibactérienne a été évaluée contre des bactéries Gram-négatives (Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli) et Gram-positives (Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis) en mesurant les diamètres des zones d'inhibition. Par ailleurs, l'activité anti-inflammatoire a été étudiée in vivo sur des souris albinos suisses réparties en quatre groupes expérimentaux recevant différents traitements : un groupe témoin recevant 0,5 mL de NaCl (0,9 %), un groupe recevant de l'ibuprofène (82 mg/kg), un groupe recevant une combinaison d'ibuprofène (82 mg/kg) + MO-Alg (X mg/kg), et un groupe recevant uniquement MO-Alg (X mg/kg).

Résultats et Discussion : Les analyses de caractérisation ont confirmé l'incorporation réussie des nanoparticules d'oxydes métalliques dans la matrice d'alginate, révélant des structures bien définies, une dispersion uniforme et des phases cristallines. Les tests antibactériens ont montré que les nanocomposites Ag2O-Alg, FeO-Alg, et Fe2O3-Alg étaient les plus efficaces contre P. aeruginosa et E. coli, avec une concentration de 65 µg/mL. Concernant les bactéries Gram-positives, ZnO-Alg et Ag2O-Alg ont démontré la meilleure activité inhibitrice. Dans l'étude anti-inflammatoire, ZnO-Alg (64 %) a significativement renforcé l'activité de l'ibuprofène, tandis que Fe2O3-Alg (48 %) et Cr2O3 (55 %) ont également présenté des propriétés anti-inflammatoires marquées. Ces résultats suggèrent que les nanocomposites MO-Alg pourraient être de bons candidats pour la modulation de l'inflammation. Conclusion : Les nanocomposites MO-Alg synthétisés ont démontré des propriétés antibactériennes et anti-inflammatoires prometteuses, mettant en avant leur potentiel pour des applications biomédicales telles que les revêtements antimicrobiens, les pansements et les thérapies anti-inflammatoires ciblées. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre leurs mécanismes d'action et optimiser leurs formulations en vue d'une efficacité thérapeutique améliorée.

Mots-clés : Nanocomposites, Oxydes métalliques, Antibactérien, Anti-inflammatoire, Applications biomédicales.

Abstract :

Introduction: Bacterial infections and inflammatory conditions pose significant health challenges, necessitating novel therapeutic approaches. The rise of antibiotic resistance due to improper antibiotic usage has driven the search for alternative antimicrobial solutions. Metal oxide nanoparticles (MO NPs) have demonstrated promising antibacterial and anti-inflammatory properties, particularly when incorporated into biocompatible matrices such as sodium alginate. This study aims to synthesize and evaluate metal oxide/alginate (MO-Alg) nanocomposites for their enhanced antibacterial and anti-inflammatory activities, with potential biomedical applications.

Materials and Methods: Metal oxide nanoparticles, including ZnO, Ag2O, CuO, NiO, CoO, FeO, Fe2O3, and Cr2O3, were synthesized using a precipitation method and subsequently integrated into a sodium alginate matrix to form nanocomposites (MO-Alg). The physicochemical properties of these nanocomposites were characterized using ATR-IR spectroscopy, SEM imaging, XRD analysis, UV-visible spectroscopy, and laser granulometry.

The antibacterial activity was assessed against Gram-negative bacteria (Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli) and Gram-positive bacteria (Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis) by measuring the diameters of the inhibition zones. Additionally, anti-inflammatory activity was evaluated using an in vivo model with Swiss albino mice. Four experimental groups were administered different treatments : a control group receiving 0.5 mL NaCl (0.9%), a group receiving ibuprofen (82 mg/kg), a combination treatment of ibuprofen (82 mg/kg) + MO-Alg (X mg/kg), and a group receiving MO-Alg (X mg/kg) alone.

Results and Discussion : Characterization techniques confirmed the successful incorporation of metal oxide nanoparticles into the alginate matrix, revealing well-defined structures, uniform dispersion, and crystalline phases. The antibacterial tests demonstrated that Ag2O-Alg, FeO-Alg, and Fe2O3-Alg exhibited the highest efficacy against P. aeruginosa and E. coli at a concentration values of 65 µg/mL, whereas ZnO-Alg and Ag2O-Alg were most effective against Gram-positive bacteria.

In the anti-inflammatory study, ZnO-Alg (64%) showed significant enhancement of ibuprofen’s activity, while Fe2O3-Alg (48%) and Cr2O3-Alg (55%) also exhibited strong anti-inflammatory properties. These findings suggest that MO-Alg nanocomposites could serve as effective agents for inflammation modulation.

Conclusion: The synthesized MO-Alg nanocomposites exhibited promising antibacterial and anti-inflammatory properties, demonstrating their potential for biomedical applications such as antimicrobial coatings, wound dressings, and targeted anti-inflammatory therapy. Further studies are needed to elucidate their mechanisms of action and optimize their formulations for enhanced therapeutic efficacy.

Keywords: Nanocomposites, Nanoparticles, Metal Oxides, Synthesis, Antibacterial, Anti-inflammatory, Characterization

الملخص:

المقدمة :تشكل العدوى البكتيرية والحالات الالتهابية تحديات صحية كبيرة، مما يستدعي البحث عن استراتيجيات علاجية جديدة. أدى الانتشار المتزايد لمقاومة المضادات الحيوية بسبب الاستخدام غير الصحيح لها إلى البحث عن حلول بديلة مضادة للميكروبات. أظهرت جسيمات أكسيد المعادن النانوية (MO NPs) خصائص مضادة للبكتيريا ومضادة للالتهابات واعدة، لا سيما عند دمجها في مصفوفات متوافقة حيويًا مثل ألجينات الصوديوم. تهدف هذه الدراسة إلى تخليق وتقييم مركبات نانوية هجينة من أكسيد المعادن/ألجينات (MO-Alg) لخصائصها المضادة للبكتيريا والمضادة للالتهابات المعززة، مع تطبيقات محتملة في المجال الطبي الحيوي.

المواد والطرق:

تم تخليق جسيمات أكسيد المعادن النانوية، بما في ذلكZnO ، Ag_2O، CuO، NiO، CoO، FeO، Fe_2O_3، وCr_2O_3، باستخدام طريقة الترسيب، وتم دمجها لاحقًا في مصفوفة ألجينات الصوديوم لتكوين المركبات النانوية .(MO-Alg) تم توصيف الخصائص الفيزيائية والكيميائية لهذه المركبات النانوية باستخدام تقنيات التحليل الطيفيATR-IR ، التصوير بمجهر المسح الإلكتروني(SEM) ، تحليل حيود الأشعة السينية (XRD)، التحليل الطيفي فوق البنفسجي المرئي(UV-visible) ، وقياس توزيع الحجم بواسطة الليزر.

تم تقييم النشاط المضاد للبكتيريا ضد البكتيريا سالبة الجرام *Pseudomonas aeruginosa*) ، (*Escherichia coli* والبكتيريا موجبة الجرام*Staphylococcus aureus*) ، (*Enterococcus faecalis*من خلال قياس أقطار مناطق التثبيط. بالإضافة إلى ذلك، تم تقييم النشاط المضاد للالتهابات باستخدام نموذج حي مع فئران ألبينو سويسرية. تم تقسيم الحيوانات إلى أربع مجموعات تجريبية تلقت علاجات مختلفة: مجموعة ضابطة تلقت 0.5 مل من(0.9%) NaCl ، مجموعة تلقت إيبوبروفين (82 ملغ/كغ)، مجموعة تلقت علاجًا مركبًا من إيبوبروفين (82 ملغ/كغ) MO-Alg (X + ملغ/كغ(، ومجموعة تلقت X) MO-Alg ملغ/كغ (بمفردها.

النتائج والمناقشة:

أكدت تقنيات التوصيف نجاح دمج جسيمات أكسيد المعادن النانوية في مصفوفة الألجينات، مما كشف عن هياكل واضحة، وتشتت موحد، ومراحل بلورية. أظهرت الاختبارات المضادة للبكتيريا أنAg_2O-Alg ، FeO-Alg، و Fe_2O_3-Algكانت الأكثر فعالية ضد *P. aeruginosa* و *E. coli* بتركيز 65 ميكروغرام/مل، بينما كانت ZnO-Alg و Ag2O-Algالأكثر فعالية ضد البكتيريا موجبة الجرام.

في دراسة النشاط المضاد للالتهابات، أظهرت (64%) ZnO-Alg تعزيزًا كبيرًا لنشاط الإيبوبروفين، بينما أظهرت Fe_2O_3-Alg (48%)و (55%) Cr_2O_3-Algخصائص مضادة للالتهابات قوية أيضًا. تشير هذه النتائج إلى أن المركبات النانوية MO-Alg يمكن أن تكون عوامل فعالة في تعديل الالتهابات.

الخلاصة:

أظهرت المركبات النانوية MO-Alg المحضرة خصائص واعدة مضادة للبكتيريا ومضادة للالتهابات، مما يشير إلى إمكانية استخدامها في التطبيقات الطبية الحيوية مثل الطلاءات المضادة للميكروبات، ضمادات الجروح، والعلاج المستهدف للالتهابات. هناك حاجة إلى دراسات إضافية لتوضيح آليات عملها وتحسين تركيباتها لتحقيق فعالية علاجية أكبر.

الكلمات المفتاحية :مركبات نانوية، جسيمات نانوية، أكاسيد المعادن، التخليق، مضاد للبكتيريا، مضاد للالتهابات، توصيف