

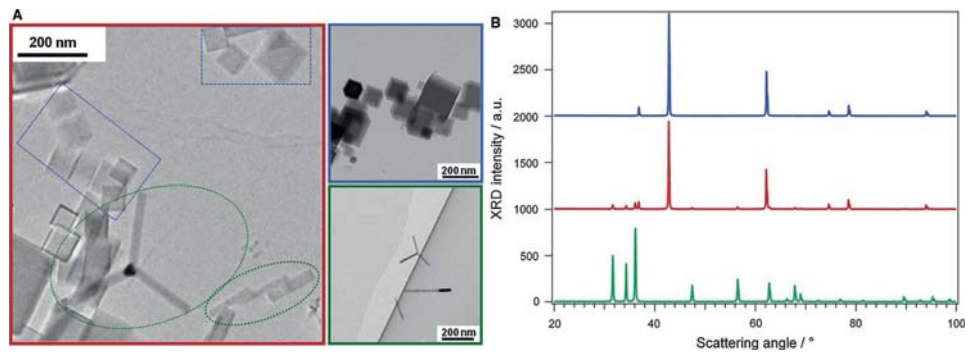
## Les nanoparticules d'oxydes mixtes pour lutter contre les bactéries ?

***L'utilisation biomédicale des nanoparticules d'oxydes métalliques suscite l'intérêt des chercheurs en raison de leurs activités antibactériennes à faible concentration (Anagnostakos et al. 2008). Cette propriété est étroitement liée à la grande surface spécifique des nanoparticules, ce qui les rend plus réactives aux surfaces des bactéries. En collaboration avec l'unité de Virologie et Immunologie Moléculaires (INRA, Jouy-en-Josas), l'équipe « Oxydes en basses dimensions » de l'INSP a étudié les effets bactéricides et toxiques des nanoparticules mixtes ZnMgO. Les chercheurs ont ainsi mis en évidence non seulement l'efficacité antibactérienne mais aussi la biocompatibilité du ZnMgO.***

De précédentes études sur les interactions entre nanoparticules et bactéries ont révélé que les nanostructures de ZnO, MgO et TiO<sub>2</sub> ont tendance à s'accrocher à la membrane bactérienne avant de l'endommager, et/ou à pénétrer au sein de la cellule bactérienne pour s'attacher à une cible intracellulaire. Les nano-MgO ont montré une activité bactéricide qui dépend fortement de leurs tailles et concentrations. A faible concentration, les nano-ZnO sont encore plus efficaces contre les bactéries que les nano-MgO. Mais en dépit de son efficacité antibactérienne, de récentes études indiquent que les nano-ZnO peuvent avoir des effets toxiques sur les cellules humaines, tandis que le MgO est inoffensif aux cellules de mammifères et à l'environnement.

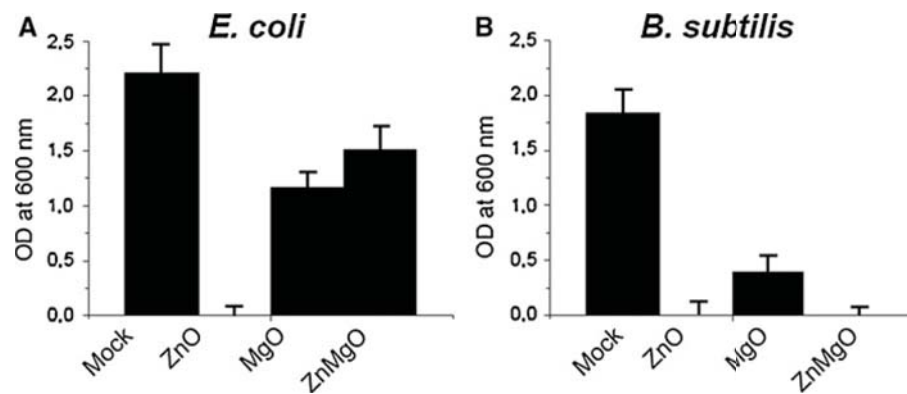
La combinaison de la puissante activité antibactérienne du ZnO avec la biocompatibilité du MgO pourrait rendre le ZnMgO intéressant pour des applications biomédicales. Les nanopoudres de ZnMgO ont été synthétisées et caractérisées à l'INSP, avant d'être mises en contact avec les cultures d'*E. coli* (Gram-négative) et *B. subtilis* (Gram-positive). Les propriétés antibactériennes du ZnMgO ont été comparées à celles du ZnO et du MgO. Enfin, la toxicité sur les cellules de mammifères a été étudiée pour les trois nano-oxydes.

La synthèse des nanopoudres est basée sur la combustion des métaux de Zn, Mg, ou d'un alliage Zn<sub>0.1</sub>Mg<sub>0.9</sub> pour obtenir des poudres de ZnO, MgO et ZnMgO respectivement. Ce procédé de synthèse consiste en une évaporation des métaux, suivie d'une oxydation en phase gazeuse dans l'air ambiant. Cette combustion donne des morphologies variées : des tétrapodes et des bâtonnets pour le ZnO, et des cubes pour le MgO (Fig. 1). La caractérisation par MET (Microscopie Electronique à Transmission) du ZnMgO a montré qu'en plus des cubes caractéristiques du MgO, on retrouve les tétrapodes et les bâtonnets du ZnO. L'expérience de DRX (Diffraction de Rayons X) était confirmée cette séparation de phase en indiquant la présence des deux structures cristallines : hexagonale pour le ZnO et cubique pour le MgO. Cela implique que le ZnMgO est composé de ZnO et MgO purs et séparés.



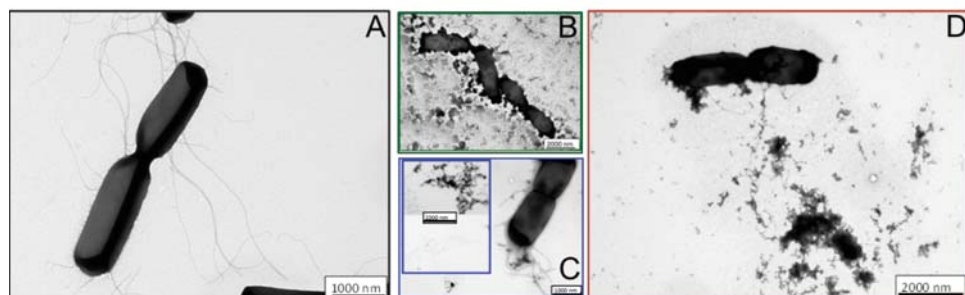
**Figure 1**  
Images MET (A) et diagramme de diffraction aux de rayons X des nanoparticules de (B) ZnO (vert), MgO (bleu), et ZnMgO (rouge).

Les effets antibactériens des nanopoudres de ZnO, MgO et ZnMgO ont été étudiés en observant la croissance des populations des deux types de bactéries *E. coli* (Gram négative) et *B. subtilis* (Gram positive) (Fig. 2). Après 24h d'incubation, les analyses ont montré que le ZnMgO a éliminé complètement *B. subtilis* et seulement en partie *E. coli*. Cela suggère qu'il y a une sélectivité entre les bactéries de type Gram positive contrairement aux cellules traitées au ZnO où les deux types de bactéries ont été détruits. Cette spécificité est probablement due à la différence des structures membranaires des deux types de bactéries.



**Figure 2**  
Efficacité antibactérienne des nanoparticules de ZnO, MgO, ZnMgO à 1 mg/mL testées sur *E. coli* (A) et *B. subtilis* (B) après 24 h d'incubation. Notons que ZnO élimine complètement les deux souches de bactéries alors que le ZnMgO n'élimine que le *B. subtilis*. Cette étude a été faite en mesurant l'évolution de la densité optique, qui est proportionnelle à la densité de population des bactéries, en fonction du temps.

De plus, des images MET (Fig. 3) montrant la morphologie des bactéries *B. subtilis* au contact des nanopoudres, révèlent que le ZnMgO provoque un endommagement cellulaire et une fuite du contenu interne des cellules.



**Figure 3**  
Images MET du *B. subtilis* non traité (A) et *B. subtilis* traité aux nanoparticules de ZnO (B), MgO (C), et ZnMgO (D) (pendant 5 h, à une concentration de 1 mg/mL).

Pour étudier la cytotoxicité des nanoparticules, les nanopoudres ont été ajoutées dans des cultures cellulaires HeLa pendant 24h, à concentration optimale des activités antibactériennes. Les images de microscopie optique, qui montrent la morphologie des cellules au contact des oxydes métalliques, indiquent que les cellules traitées au ZnMgO et MgO ne changent pas au cours du temps, contrairement à celles traitées au ZnO qui présentent un fort endommagement. Une quantification des cellules mortes a été effectuée comme étude complémentaire et indique des résultats en accord avec l'observation au microscope. L'analyse cytotoxique suggère que le ZnMgO n'est pas toxique pour les cellules HeLa.

L'étude démontre donc non seulement l'efficacité antibactérienne du ZnMgO sur les bactéries de type Gram positive, mais aussi la biocompatibilité de cet oxyde. Cependant, des études complémentaires en cours sont nécessaires pour élucider les mécanismes antibactériens et la sélectivité du ZnMgO sur les bactéries de type Gram positive.

### **Référence**

"Selective antibacterial effects of mixed ZnMgO nanoparticles"

J. Vidic, S. Stankic, F. Haque, D. Ciric, R. Le Goffic, A. Vidy, J. Jupille, B. Delmas.  
*JOURNAL OF NANOPARTICLE RESEARCH*, Vol. 15, 1595 (2013)

### **Contact**

Slavica.Stankic@insp.upmc.fr