

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

UNIVERSITE DE BLIDA 1



Mémoire De fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la matière

Filière : chimie

Spécialité : chimie organique

Intitulé :

Investigation sur la stabilité d'un système constitué par l'oxytétracycline,  
des nanoparticules d'argent et la carboxyméthylcellulose.

Présenté par : ZREN YASSAMINE  
SAIDANI RIME

Soutenu publiquement le 25 /06/2023 devant le jury :

Président : Mr. Boulahouache. A.

Université de Blida 1.

Examineur : Mme. Salhi. N

Université de Blida 1.

Encadreur : Mr. BAL. Y

Université de Blida 1.

Année universitaire

2022 – 2023

## *Remerciement*

*Nous remercions, avant tout, le bon DIEU de nous avoir donné la santé, le courage et la volonté pour finir ce travail.*

*Nos remerciements et notre gratitude vont à nos familles respectives qui ont assuré notre éducation et leur soutien tout au long de nos études.*

*Nous tenons avant tout à exprimer notre reconnaissance à Mr. Bal. Y notre promoteur pour avoir accepté de nous encadrer dans cette étude. Nous le remercions pour son implication, son soutien et ses encouragements tout au long de ce travail.*

*Nos remerciements vont également aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer notre travail.*

*Nos remerciements vont à Mme Salhi. N responsable de la spécialité chimie organique pour sa disponibilité et sa gentillesse au cours de nos deux années de master.*

*Nous remercions aussi tous nos professeurs au cours des cinq (5) années d'étude qui malgré les difficultés ont œuvré pour un enseignement de qualité avec la ferme détermination de nous conduire vers une réussite.*

*Nous tenons à remercier Mme Kasmí Directrice du laboratoire de recherche pour l'aide qu'elle nous a apportée.*

*Nous tenons aussi à remercier tous les ingénieurs du labo pour leurs conseils judicieux.*

*Nous tenons à remercier tous nos amis et toutes les personnes qui nous ont apporté leurs aides de près ou de loin pour réaliser ce travail.*



## *Dédicaces*

*Je réunis toutes les expressions de remerciement ainsi que le respect et fierté je dédie ma remise de diplôme et ma joie*

*À mon paradis, à la prunelle de mes yeux à la source de ma joie et mon bonheur le fil d'espoir qui allume mon chemin ma vie  
maman "SAMIRA"*

*À mon premier amour mon héros mon support ma source d'affection ; de résistance à l'homme qui m'a ouvert les ports il a été toujours là pour moi, sans lui je ne suis rien à mon roi papa  
"HAMID"*

*A mon frère "Saadi " tu es le meilleur frère que l'on puisse demander ! Et je me rends compte que j'ai vraiment de la chance que tu sois dans ma vie ; Parmi tous les cadeaux que j'ai reçus depuis ma naissance de la part de papa et maman, je t'aime*

*A ma famille paternelle "Saïdani" et maternelle "Moualed" ; ma grand-mère "Zejiga" et mon grand-père "Ahmed" ainsi que mes tante et ancelle je remercie infiniment ma petite tante "Khaloudja" pour tous ses efforts et son soutien ; ma grand-mère "Chabha" ainsi que mes cousins et mes cousines*

*Bien Sûr sans oublier mes amies commencent par ma binôme Yassamine, Manel, Sihem merci pour tous vos efforts et votre soutien et amour je vous ne remercie jamais assez*

*A tous ceux qui ont participé à ma réussite et a tous ceux qui m'aiment.*

**SAIDANI RIME**



## *Dédicaces*

*Je dédie du profond de mon cœur ce mémoire :*

*A mon Père **Sí Tayeb**.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.*

*Merci pour l'affection, le soutien et la confiance. Puisse Dieu vous garde et vous permettre de jouir du produit de vos efforts.*

*A ma chère mère **Djamilla**.*

*Qui par ses sacrifices et son affection profonde m'a toujours guidé sur la voie du succès, que ce travail soit le témoignage de mon grand amour et qu'il fasse l'objet de ta fierté.*

*A ma chère sœur **Menel** et mes chers frères **Redouane, Zaïd** et **Youcef** qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.*

*Sans oublier ma binôme **Rime** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

*A mes chères amies, **Zola, Kheïra, et Charaf**, pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.*

*A mes chères nièces et neveux **María, Moncef, Israe, Fares, Kaouther, Anes, Melissa** et **Ines**. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.*

*Merci pour leurs amours et leurs encouragements.*

*Zren yassamine*

## ABSTRACT:

In this study, our interest was directed to the investigation of a ternary system consisting of silver nanoparticles, carboxymethylcellulose (CMC) in the form of a gel and oxytetracycline. The major aim was to evaluate the effect of incorporation of oxytetracycline into CMC-stabilized silver nanoparticles on the improvement of their antibacterial activity. To achieve these objectives, we proceeded first to the synthesis of silver nanoparticles stabilized by CMC and then by incorporating oxytetracycline into this system. The formulated systems were characterized by spectroscopy (FTIR and UV-Vis) and by rheology and showed real antibacterial activity on certain bacteria.

**Key Words:** Oxytetracycline; CMC (carboxymethyl cellulose); silver nanoparticles; gel; antibacterial.

## Résumé :

Dans cette étude, nous nous sommes intéressées à l'utilisation d'un système ternaire combinant des nanoparticules d'argent, de la carboxyméthylcellulose (CMC) sous forme d'un gel et de l'oxytétracycline pour potentiellement améliorer l'activité antibactérienne. Le but de cette étude est d'évaluer l'effet de l'incorporation d'oxytétracycline dans des nanoparticules d'argent stabilisées par CMC sur leur activité antibactérienne. Pour atteindre ces objectifs, nous avons procédé à la synthèse de nanoparticules d'argent stabilisées par CMC puis incorporé de l'oxytétracycline dans ce système ternaire. Les systèmes formulés ont été caractérisés par spectroscopie (FTIR et UV-Vis) et par rhéologie et ont montré une réelle activité antibactérienne sur certaines bactéries.

**Mots clés :** oxytétracycline; CMC; nanoparticules d'argent; gel ; antibactérien.

## ملخص:

في هذه الدراسة، تم توجيه اهتمامنا إلى التحقيق في نظام ثلاثي يتكون من جسيمات الفضة النانوية، كربوكسي ميثيل سلولوز (CMC) في شكل هلام وأوكسيتيترا سيكلين. كان الهدف الرئيسي هو تقييم تأثير دمج أوكسي تتراسيكلين في الجسيمات النانوية الفضية المستقرة في CMC على تحسين نشاطها المضاد للبكتيريا. لتحقيق هذه الأهداف، شرعنا أولاً في تركيب الجسيمات النانوية الفضية المستقرة من قبل CMC ومن ثم من خلال دمج أوكسيتيترا سيكلين في هذا النظام. وقد تميزت النظم التي وضعت من قبل التحليل الطيفي (فتير والأشعة فوق البنفسجية فيس) وريولوجيا وأظهرت النشاط المضاد للبكتيريا الحقيقي على بعض البكتيريا.

**كلمات مفتاحية:** أوكسيتيترا سيكلين؛ سي إم سي (السليلوز الميثيل الكربوكسي)؛ جسيم نانوي؛ جل؛ مضاد حيوي؛ مضاد للبكتيريا.

## Liste des symboles et des abréviations

**AgNO<sub>3</sub>** : Nitrate d'argent.

**CMC** : Carboxymethyl cellulose.

**E-Coli** : Escherichia coli.

**FTIR** : Infrarouge à Transformée de fourrier.

**KBr** : Bromure de potassium.

**NaOH** : Hydroxyde de sodium.

**Nps-Ag** : Nanoparticule d'argent.

**OTC**: Oxytetracycline.

**Pseudo**: Pseudomonas.

**S-epiderl**: Staphylococcus epidermidis.

**UV-Vis** : Ultra-violet visible.

## Liste des figures

Figure I. 1. Forme et aspect de quelques nanoparticules d'origine organique et inorganique...	4
Figure I. 2. Différents types de nanoparticules. [4].....	4
Figure I. 3.Résonance des plasmons localisée .....	5
Figure I. 5. Méthodes pour la synthèse de nanoparticules d'argent. ....	7
Figure I. 6. Les deux principales voies de préparation des nanoparticules métalliques. ....	8
Figure I. 7.Techniques analytiques utilisées pour caractériser les NPs. ....	9
Figure I. 8 Mécanisme réactionnel de la carboxyméthylation de la cellulose [23].....	11
Figure I. 9. Réactions chimiques de synthèse de CMC à partir de cellulose [28].....	12
Figure I. 10. : Structure de la carboxyméthylcellulose. ....	13
Figure I. 11.Figure résumant les modes d'emploi de la CMC. ....	14
Figure I. 12.Structure des Tétracyclines les plus utilisées en médecine. ....	16
Figure I. 13.Structure de l'Oxytétracycline [42].....	17
Figure I. 15.Biodégradation de l'Oxytétracycline d'après réf. [42]. ....	18
Figure I. 16. Mode d'action antibactérienne de l'Oxytétracycline [42].....	19
Figure II. 1.Échantillons de gel CMC de différentes concentrations. ....	21
Figure II. 2.Schéma de préparation de NPs-Ag. ....	23
Figure II. 3.Solution contenant des nanoparticules d'argent.....	23
Figure II. 4.Schéma de préparation d'oxytétracycline. ....	24
Figure II. 5.Gel de CMC à 5% contenant les Nps-Ag.....	24
Figure II. 6.Gel de CMC à 5% contenant de l'oxytétracycline.....	25
Figure II. 7.Gel de CMC à 5% contenant des Nps-Ag et l'OTC. ....	25
Figure II. 8.Spectres FTIR d'oxytétracycline contenu dans du gel de CMC à 5% et 4%.....	28
Figure II. 9.Spectre FTIR de la CMC pure, [48].....	28
Figure II. 10.Spectres FTIR de la poudre et des gels de CMC. [49].....	29
Figure II. 11.FTIR Nps-Ag du gel à 5% et 4%. ....	30
Figure II. 12.FTIR Spectre des nanoparticules d'argent .[50]. ....	30
Figure II. 13.Spectre FTIR des Nps-Ag et OTC contenues dans du gel de CMC a 5%. ....	31
Figure II. 14.Spectres d'absorption dans l'UV-visible des nanoparticules d'argent.....	32
Figure II. 15.Caractérisation rhéologique des gels de CMC de différentes concentrations : (a) 12% ; (b) 8%., (c) 5%.et (d) 4%.....	33
Figure II. 16.Antibiogrammes obtenus des différentes bactéries testées. ....	35
Figure II. 17.Antibiogramme de l'OTC avec la Staphylococcus epidermidis .....	35
Figure II. 18.Antibiogramme des nanoparticules Ag, cas de Staphylococcus epidermidis. ....	36
Figure II. 19.Antibiogramme des nanoparticules Ag, cas de Pseudomonas. ....	37
Figure II. 20Antibiogramme des nanoparticule Ag et l'OTC supportés sur gel de CMC, cas de Staphylococcus epidermidis.....	37
Figure II. 21.Antibiogramme des nanoparticules Ag et l'OTC supportés sur gel de CMC, cas de Escherichia coli. ....	38
Figure II. 22.Antibiogramme des nanoparticules Ag et l'OTC supportés sur gel de CMC, cas de Pseudomonas. ....	38

## Liste des tableaux

Tableau I. 1. Classification usuelles des nanoparticules. [3] .....	3
Tableau I. 2. : Différents domaines d'application des nanoparticules [19].....	10
Tableau I. 3. Propriétés de la CMC. ....	13
Tableau I. 4. Classification des antibiotiques (Vidal, 2017 [38]). ....	15
Tableau I. 5. Présence de l'Oxytétracycline dans les milieux aquatiques [45]......	19



# Table des matières

## Table des matières

INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
Chapitre I :.....	1
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE .....	1
I.1. Nanoparticules :.....	3
I.1.1. Introduction.....	3
I.1.2. Définition : .....	3
I.1.3. Propriétés des nanoparticules :.....	5
I.1.3.1. Propriétés optiques : .....	5
I.1.3.2. Propriétés catalytiques :.....	5
I.2. Méthodes de synthèse des nanoparticules d'argent : .....	6
I.2.1. Synthèse de type physique :.....	6
I.2.2. Méthodes biologiques :.....	6
I.2.3. Méthode de type chimique : .....	7
I.2.4. Caractérisation des nanoparticules d'argent :.....	8
I.2.5. Domaines d'application : .....	9
I.3. La Carboxyméthyle-celulose (CMC) :.....	10
I.3.1. Introduction : .....	10
I.3.2. Définition : .....	11
I.3.3. Synthèse et préparation : .....	11
I.3.4. Propriétés physico-chimiques de la CMC :.....	12
I.3.5. Composition chimique :.....	13
I.3.6. Mode d'emploi de la CMC : .....	13
I.3.7. La gélification : .....	14
I.4. Les antibiotiques .....	15
I.4.1. Définition .....	15
I.4.2. Classification des antibiotiques .....	15
I.4.2.1 Les tétracyclines.....	15
I.4.2.2. Oxytétracycline .....	16
I.4.2.2.a Structure chimique .....	16
I.4.2.2.b Propriété physico-chimique .....	17
Mécanisme d'action .....	18
Présence de l'Oxytétracycline dans l'environnement .....	19
Utilisation et application.....	19
Chapitre II : .....	4

ETUDE EXPERIMENTALE.....	4
II.1. Introduction :.....	21
II.3. Préparation du gel : .....	21
II.4. Préparation des nanoparticules d'argent selon la méthode de Turkevich :.....	22
II.4.1. Réactifs utilisés : .....	22
<b>II.6. Préparation des mélanges binaires .....</b>	<b>24</b>
<b>II.7. Des mélanges ternaires .....</b>	<b>25</b>
II.8. Analyse et caractérisation des systèmes préparés sous forme de gels .....	25
II.8.2. Caractérisation microbiologique.....	26
Conclusion générale .....	39
Références bibliographiques .....	41

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

Cette étude concerne la préparation et la caractérisation d'un système ternaire composé de nanoparticules d'argent et d'oxytétracycline qui sont contenues dans une matrice de gel de CMC (carboxyméthylcellulose). L'objectif principal étant d'évaluer les interactions entre ces composants, les propriétés physico-chimiques, la stabilité et l'activité antimicrobienne du système.

Les nanoparticules d'argent (NPs-Ag) ont suscité un intérêt croissant ces dernières années en raison de leurs propriétés uniques et de leurs applications potentielles. Leur petite taille, leur grande surface spécifique et leurs propriétés antimicrobiennes en font des candidats prometteurs dans le domaine de la médecine en particulier.

L'administration d'antibiotiques est un pilier fondamental du traitement des infections bactériennes, mais elle est souvent entravée par des limitations telles que la faible biodisponibilité, l'élimination rapide et la résistance aux médicaments. Cependant, l'utilisation de nanomatériaux tels que les NP-Ag associés à des excipients appropriés peut offrir des solutions innovantes pour surmonter ces défis.

La carboxyméthylcellulose (CMC), qui est un polymère soluble dans l'eau, est largement utilisée comme excipient pharmaceutique en raison de sa biocompatibilité, de sa facilité d'utilisation et de son pouvoir gélifiant. Elle peut jouer un rôle clé dans la stabilisation des NP-Ag et dans la libération contrôlée d'agents thérapeutiques tels que les antibiotiques.

Parmi les antibiotiques couramment utilisés, l'oxytétracycline est une tétracycline à large spectre qui présente une activité inhibitrice contre de nombreux pathogènes bactériens. Cependant, l'utilisation conventionnelle de l'oxytétracycline peut être limitée par des effets indésirables, une biodisponibilité réduite et une résistance croissante des bactéries.

Dans ce contexte, l'étude des interactions entre les NP-Ag, la CMC et l'oxytétracycline dans un système ternaire offrent une perspective pour l'administration contrôlée d'antibiotiques. En combinant les propriétés antibactériennes des NP-Ag, les capacités gélifiantes de la CMC et l'activité thérapeutique de l'oxytétracycline, ce système ternaire pourrait potentiellement améliorer l'efficacité, la biodisponibilité et la sélectivité des traitements antibiotiques.

On se propose dans ce travail, en effet, d'explorer certains aspects liés à la combinaison entre les NP-Ag, la CMC et l'oxytétracycline, en mettant l'accent sur la caractérisation physico-

chimique, la stabilité et la libération de l'antibiotique. Nous chercherons également à évaluer l'activité antibactérienne du système ternaire, ainsi que son potentiel pour réduire les effets secondaires indésirables associés à l'utilisation conventionnelle de l'oxytétracycline.

Dans cette étude, nous mettrons en œuvre différentes techniques d'analyse, telles que la caractérisation des nanoparticules par spectroscopie UV-Visible, la détermination de la taille et de la distribution des particules par diffusion dynamique de la lumière (DLS), ainsi que des essais d'activité antimicrobienne pour évaluer les performances du système ternaire.

Ce mémoire est divisé en deux parties principales :

Dans la première partie, une étude bibliographique relative à la thématique exposée est livrée. Elle concerne les nanoparticules d'argent, l'oxytétracycline en tant qu'antibiotique majeur et la carboxyméthyle-cellulose en tant que biopolymère.

Dans la deuxième partie, nous avons exposé l'ensemble de notre travail expérimental ; préparation et caractérisation des matériaux, analyse et discussion des résultats obtenus.

**Chapitre I :**  
**ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

## I.1. Nanoparticules :

### I.1.1. Introduction

La nanotechnologie est un domaine scientifique qui a fait l'objet d'une exploration et d'études approfondies au cours des dernières années, et qui connaît un développement croissant. Les nanosciences sont considérées comme l'un des domaines les plus prometteurs dans le domaine des sciences des matériaux. Les nanomatériaux, à leur origine, ne sont pas créés par l'homme. Depuis les années 1990, l'argent colloïdal (nano-argent en solution liquide) a été largement médiatisé en tant que remède alternatif, souvent présenté comme ayant des propriétés de guérison universelles, bien que cela n'ait jamais été étayé scientifiquement.

### I.1.2. Définition :

De façon générale la nanoparticule est une particule de matière dont la taille se mesure au nanomètre (nm); il est nécessaire que cette taille soit au moins de 200nm et d'une manière générale cette taille se situe entre 10 nm et 1000 nm [1].

Les nanoparticules d'argent possèdent d'habitude une taille de 20-40 nm. Elles sont composées à 80% d'atomes d'argent et à 20% d'ions argent. L'argent, en cet état, est très prisé par l'industrie pharmaceutique et agroalimentaire, de part notamment sa propriété biocide [2]. Les nanoparticules se répartissent dans deux grandes classes en se basant sur leur forme d'utilisation et leur source comme le montre le tableau ci-dessous:

selon leur forme d'utilisation	selon leur source
<ul style="list-style-type: none"><li>• Matériaux de dimension 0 : Les métaux aléatoires ou organisés.</li><li>• Matériaux de dimension 1 : Les nanofils ou les nanotubes.</li><li>• Matériaux de dimension 2 : Les métaux sous forme de couches minces.</li><li>• Matériaux de dimension 3 : Les métaux compacts qui ont une structure similaire.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Origine naturelle: il a plusieurs source on site comme exemple l'ADN , les bacteries .....</li><li>• Origine humaine: Les engineered nanoparticles qui sont les nanomateriaux fabriques dans un but d'application technologique 1</li></ul>

Tableau I. 1.Classification usuelles des nanoparticules. [3]



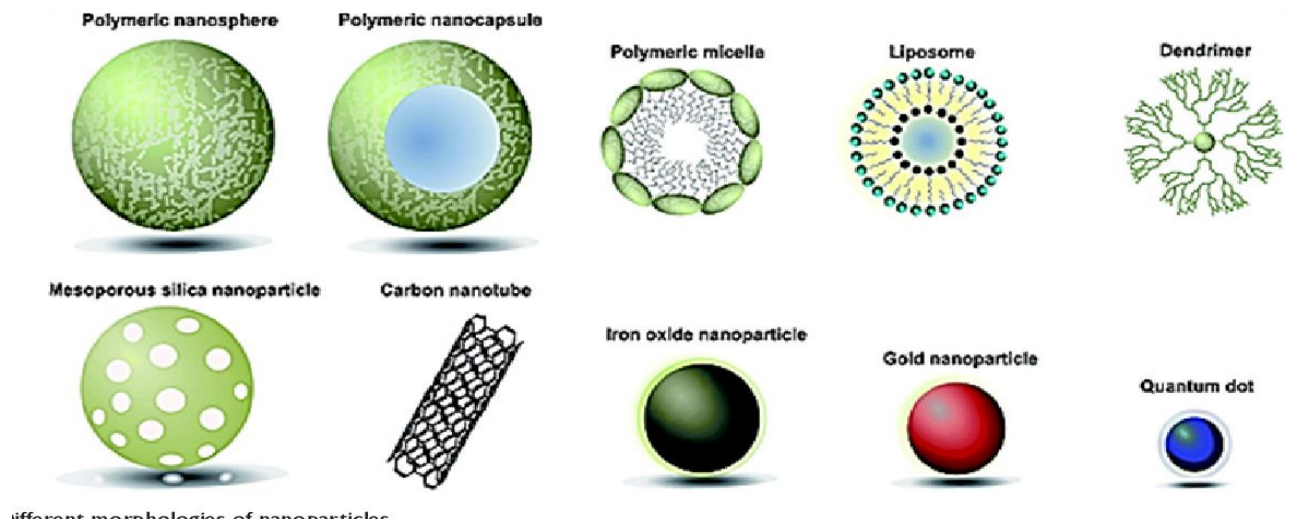


Figure I. 1. Forme et aspect de quelques nanoparticules d'origine organique et inorganique.

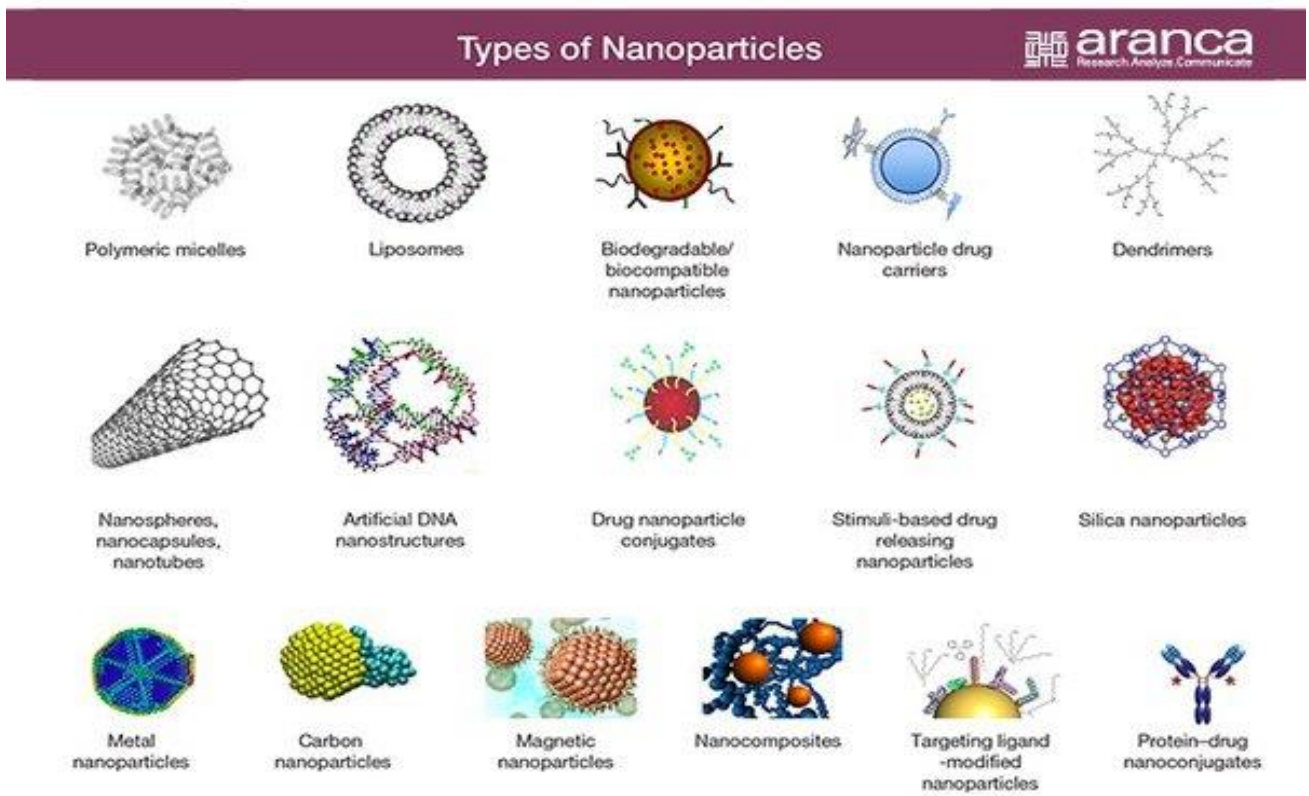


Figure I. 2. Différents types de nanoparticules. [4]

### I.1.3. Propriétés des nanoparticules :

Les nanoparticules d'argent comprennent des structures de taille nanométrique formées à partir d'atomes d'argent liés entre eux par voie métallique. Les particules présentent des propriétés physiques, optiques et chimiques différentes en raison de la dominance de la mécanique quantique. L'activité antibactérienne de l'argent est bien connue, attestée par son utilisation clinique actuelle dans le traitement des brûlures [5]. Il est admis que l'argent et les Nps en solution aqueuse libèrent des ions argent, qui sont biologiquement actifs et modifient en fait l'effet bactéricide [6].

#### I.1.3.1. Propriétés optiques :

Les Ag-NPs sont extrêmement efficaces pour absorber et diffuser la lumière et, contrairement à de nombreux colorants et pigments, ont une couleur qui dépend de la taille et de la forme de la particule [7]. Une propriété majeure des métaux à l'échelle nanométrique est qu'ils présentent une résonance de plasmon localisée (figure ci-dessous). [8]

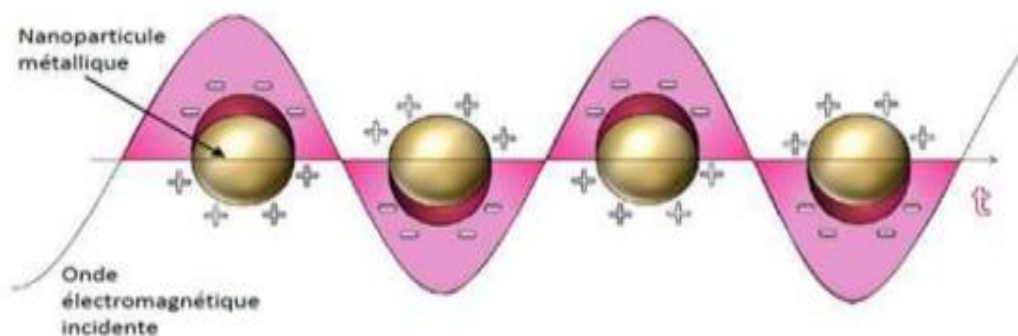


Figure I. 3. Résonance des plasmons localisée

#### I.1.3.2. Propriétés catalytiques :

Les nanoparticules d'argent ont commencé à intéresser les chercheurs grâce à leurs propriétés catalytiques intéressantes [9]. Les catalyseurs à base de nanoparticules d'Ag ont été employés dans de nombreuses réactions catalytiques telles que la synthèse du formaldéhyde ou l'élimination des NOx, [10]. Les nanoparticules d'argent comprennent des structures de taille nanométrique formées à partir d'atomes d'argent liés entre eux par voie métallique. Les particules présentent des propriétés physiques, optiques et chimiques différentes en raison de la dominance de la mécanique quantique. L'activité antibactérienne de l'argent est bien

connue, attestée par son utilisation clinique actuelle dans le traitement des brûlures [11]. Il est également intéressant de noter que l'argent a été étudié comme un substitut potentiel du platine comme cathode dans la réaction de réduction de l'oxygène en milieu alcalin, en raison de son activité raisonnablement élevée et de son faible coût [12].

## **I.2. Méthodes de synthèse des nanoparticules d'argent :**

Dans la synthèse des nanoparticules d'argent, on trouve plusieurs méthodes, notamment les méthodes physiques, chimiques et biologiques :

### **I.2.1. Synthèse de type physique :**

Nous utilisons l'énergie physique de cette manière pour produire des Ag-NPs avec une distribution de taille presque étroite. Cette formule est principalement utilisée pour former les Ag-Nps sous forme poudre. Les méthodes mécaniques, telles que l'homogénéisation et le broyage ont été utilisées pour préparer des nanoparticules d'argent pour application antimicrobienne. Mais les nanoparticules d'argent obtenues ont formé, par la suite, des agrégats et ont montré un mauvais effet bactéricide et inhibiteur. Dans les procédés physiques récents, les nanoparticules d'argent sont généralement synthétisées par évaporation-condensation. Une conception de la synthèse de nanoparticules d'argent par un processus de condensation de gaz inerte a été présentée récemment dans une recherche [13].

### **I.2.2. Méthodes biologiques :**

Les méthodes chimiques permettent la préparation de nanoparticules de taille uniforme et contrôlables ; cependant elles emploient des solvants organiques présentant des risques potentiels pour l'environnement, il a donc été nécessaire de recourir aux méthodes biologiques pour développer une approche respectueuse de l'environnement pour la synthèse de nanoparticules d'argent en utilisant, par exemple, des microorganismes [14], des enzymes [15] et des plantes ou des extraits de plantes [16]. Les méthodes de biosynthèse peuvent se classer comme le montre le schéma suivant entre les différentes méthodes :

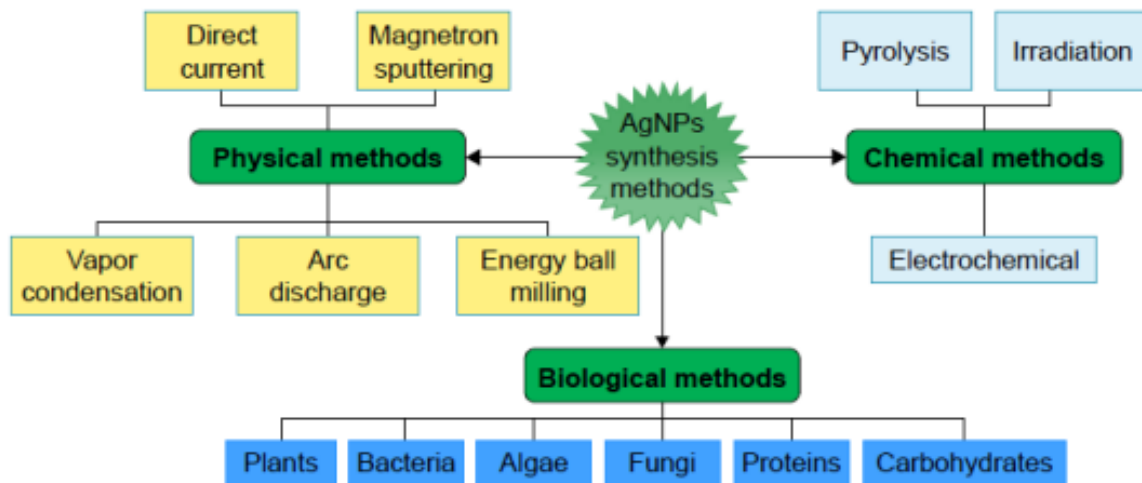


Figure I. 4. Méthodes pour la synthèse de nanoparticules d'argent.

### I.2.3. Méthode de type chimique :

Avec les méthodes de nature chimiques, plusieurs précurseurs peuvent être choisis. Il s'agit notamment des :

- Précurseurs métalliques.
- Agents réducteurs.
- Agents stabilisateurs.

La synthèse de nanoparticules métalliques est réalisée par deux approches :(i) la subdivision mécanique de métaux massifs (approche descendante – « top-down ») et (ii) la nucléation et la croissance d'atomes métalliques obtenus à partir de précurseurs (approche ascendante – « bottom-up »). Ce domaine étant relativement mature, il existe un grand nombre de revues, tant pour l'approche descendante [17] que pour l'approche ascendante [18], comme le montre le schéma ci-dessous :

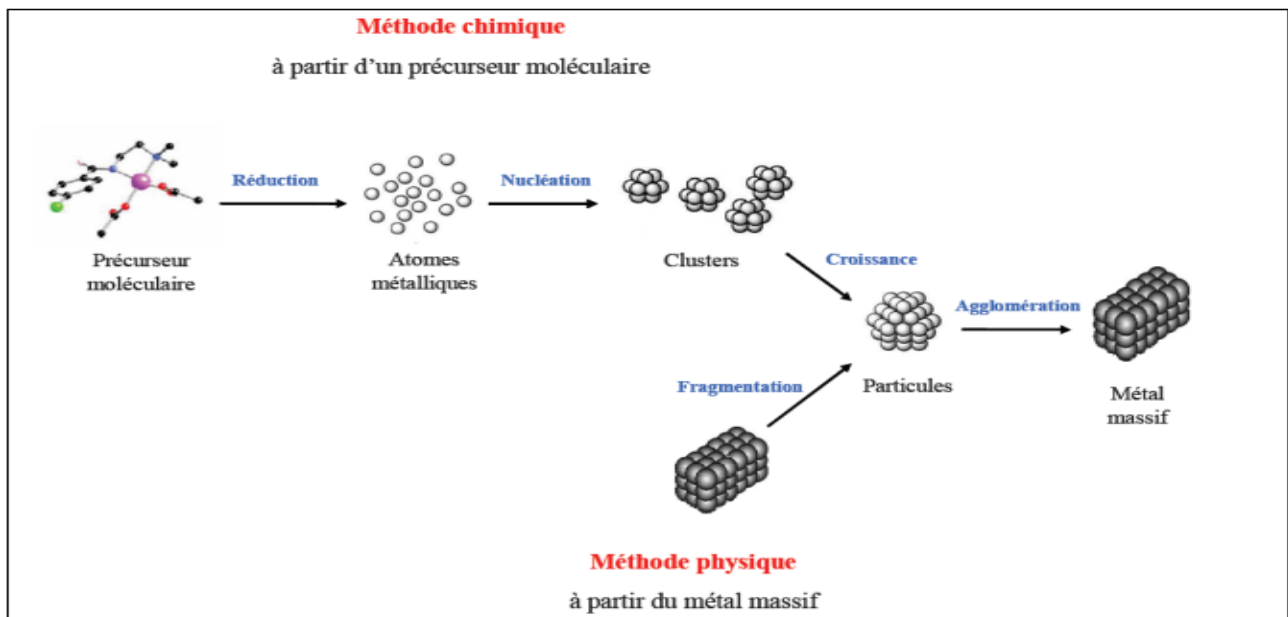


Figure I. 5. Les deux principales voies de préparation des nanoparticules métalliques.

#### I.2.4. Caractérisation des nanoparticules d'argent :

Pour confirmer la présence des Ag-Nps dans notre milieu on effectue plusieurs analyses :

- L'UV visible : Cette analyse permet de détecter la présence des Ag-NPs en observant un pic de résonance autour de 400 nm, indiquant l'apparition des nanoparticules.
- DRX : La DRX est utilisée pour étudier la cristallographie des Ag-NPs, ce qui nous permet de déterminer leur structure cristalline.
- XPS : Cette technique nous permet de déterminer la composition élémentaire des Ag-NPs en analysant les énergies des photoélectrons émis lors de l'interaction des rayons X avec les nanoparticules.
- FTIR : Le FTIR est utilisé pour mesurer la quantité de lumière absorbée par un échantillon en fonction de la longueur d'onde, ce qui peut fournir des informations sur les liaisons chimiques présentes dans les Ag-NPs.
- TEM, SEM : Ces techniques permettent de visualiser les Ag-NPs à une échelle nanométrique, ce qui permet d'observer leur forme, leur taille et leur distribution. La microscopie à force atomique (AFM) et la diffusion de la lumière peuvent également être utilisées pour caractériser les Ag-NPs.

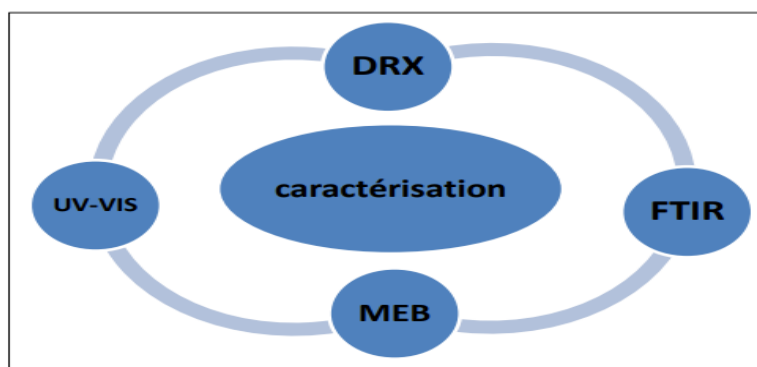


Figure I. 6. Techniques analytiques utilisées pour caractériser les NPs.

### I.2.5. Domaines d'application :

Les Ag-NPs représentent l'un des nanomatériaux les plus utilisés dans divers secteurs industriels et scientifiques. En effet, on les trouve dans les domaines de l'électronique, la santé, le stockage des aliments, les textiles, ...etc. Ci-dessous, des exemples concrets sont présentés :

Domaine	Exemple d'application
Automobile et aéronautique	Matériaux plus légers et plus résistants, peintures anti-rayures, anticorrosion.
Chimie et matériaux	Pigments, poudres céramiques, inhibiteurs de corrosion, vitres antisalissure, textiles, revêtements antibactériens.
Pharmacie, biomédical	Médicaments et agents actifs. Des pansements dits « argentiques » contiennent des nanoparticules d'argent colloïdal, adsorbées sur leur surface Les crèmes, leurs applications et retraits quotidiens sont moins douloureux pour le patient. Des cathéters urinaires, vasculaires et péritonéaux fabriqués à partir de polymères imprégnés d'argent sous forme métallique ou oxydée.....etc. Des masques chirurgicaux contenant des nanoparticules d'argent.
Cosmétiques	Crèmes solaires, pâtes dentifrice (abrasif), maquillage (meilleur tenue).
Environnement et énergie	Filtration eau de mer, analyseurs chimiques, Pesticides et fertilisants plus efficace Cellules photovoltaïques, batteries, fenêtres.

Défense	Détecteurs d'agents chimiques, systèmes de surveillance miniaturisés, système de guidage, textiles auto-réparateurs
Agro-alimentaire et le traitement de l'eau	Matériaux de contact ou d'enrobage, additifs, auxiliaires de production de biodétecteurs. Des équipements en argent sont utilisés pour la manipulation d'huiles essentielles, de sirops et de jus de fruits. Des boîtes plastiques pour le stockage de denrées alimentaires - des systèmes de filtration de l'air.
Autres applications : hygiène et désinfection	Vêtements et textiles : Fibres et fils, chaussettes, tenue de sport, baskets, serviettes de toilette, sac de couchage, matelas. Hygiène des personnes : Produits cosmétiques Spray pour chaussures, sièges des toilettes publiques. Technologies : Ordinateurs, combinés téléphoniques, calculatrice, clavier d'ordinateurs. Désinfection des surfaces, peintures murales, revêtements de sol, revêtement de surfaces d'acier inoxydable pour équipements médicaux.

Tableau I. 2. : Différents domaines d'application des nanoparticules [19].

### **I.3. La Carboxyméthyle-celulose (CMC) :**

#### **I.3.1. Introduction :**

La carboxyméthylcellulose (CMC) qui est connue sous le nom de « gomme de cellulose » était synthétisée pour la première fois en 1920 [20]. Elle est l'un des éthers de cellulose commerciaux les plus importants. Ce polymère hydrosoluble est un poly électrolyte anionique dont la solubilité dans l'eau dépend du degré de substitution (DS), c'est-à-dire du nombre de groupements carboxyméthyles par unité anhydroglucose. Pour un DS compris entre 0,1 et 0,4 la CMC est soluble uniquement dans des solutions alcalines. Au-dessus d'un DS de 0,4, la carboxyméthylcellulose est soluble dans l'eau. Les CMC sont habituellement insolubles dans les solvants organiques. La plupart des applications de la CMC sont basées sur ses propriétés rhéologiques, son degré de substitution (DS), son poids moléculaire, et également sur sa rigidité

relative à l'origine de la cellulose [21]. La carboxyméthylcellulose est l'un des supports les plus utilisés pour l'immobilisation d'enzymes et possède presque toutes les propriétés bénéfiques des gels d'agarose [22].

### I.3.2. Définition :

La Carmellose, une autre appellation de la gomme de cellulose est un polymère d'origine synthétique soluble dans l'eau et qui peut facilement former des liaisons hydrogène. Ce polymère contient des groupes (-CH<sub>2</sub>-COOH) liés à certains des groupes hydroxyle des monomères de glucopyranose qui composent le squelette de la cellulose. Cette dernière est très couramment utilisée comme additif dans nombreuse domaine ainsi que CMC, connue sur le marché sous le code E466.

### I.3.3. Synthèse et préparation :

Il existe plusieurs méthodes afin de synthétiser la CMC on va citer la plus ancienne d'après les recherches. La carboxyméthylation de cellulose est réalisée par action de l'acide monochloroacétique sur la cellulose en milieu basique [23]. La Figure I.9 représente le mécanisme réactionnel de la carboxyméthylation de la cellulose. La formation de la carboxyméthylcellulose s'effectue en plusieurs étapes : la première correspond à la formation d'alcoolate de cellulose (Equation 1) et la deuxième correspond à la formation du (CMC) en présence de l'acide monochloroacétique (Equations 2 et 3). Plusieurs réactions secondaires (Equations 4 et 5) peuvent néanmoins se produire [23].

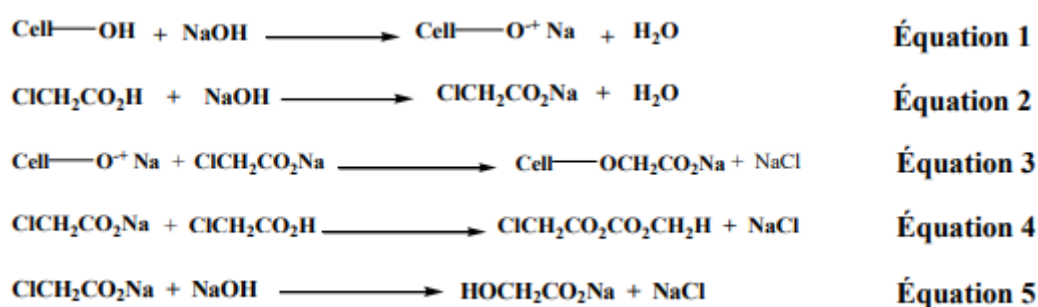


Figure I. 7 Mécanisme réactionnel de la carboxyméthylation de la cellulose [23].

La carboxyméthylation de la  $\alpha$ -cellulose pure est réalisée essentiellement en deux étapes importantes. Dans la première étape, les extraits de cellulose pré-purifiés sont mélangés avec des réactifs alcalins (par exemple, NaOH) dans un récipient de réaction pendant un temps spécifique. Pendant ce temps, le contenu en cellulose pure est mercerisé. Ensuite, les groupes



fonctionnels -OH de chaque unité AGU sont remplacés par des groupes -ONa ciblés pour la substitution postérieure par des groupes carboxyméthyle dans l'étape d'éthérisation (figure 9, réaction (i)). Les concentrations de l'alcali, les rapports entre l'alcali et la cellulose et la température de réaction doivent être maintenus très soigneusement. Une légère modification de ces paramètres peut modifier considérablement la valeur DS du produit final et d'autres propriétés physicochimiques. Un solvant inerte (comme l'éthanol [24, 25, 26], 2-propanol [27], alcool isopropylique [28, 29, 30] ou alcool isobutylique [31], etc.) est ajouté dans cette étape comme diluant ainsi que comme agent gonflant qui facilite la pénétration des réactifs affinés dans la structure cellulosique.

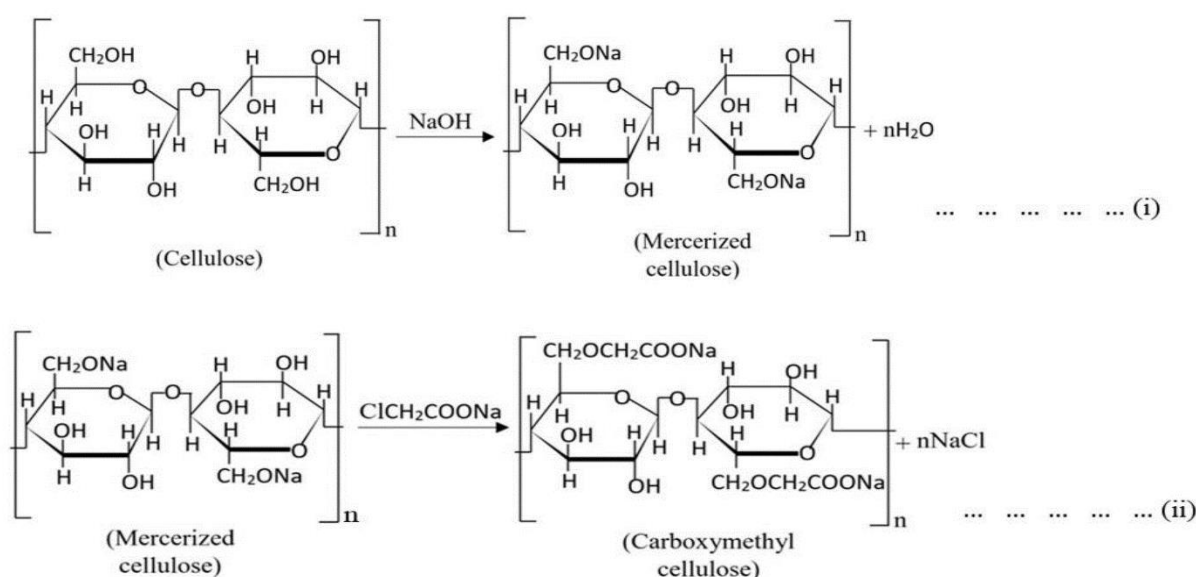


Figure I. 8. Réactions chimiques de synthèse de CMC à partir de cellulose [28].

### I.3.4. Propriétés physico-chimiques de la CMC :

On site dans le tableau suivant quelque propriété importante de la CMC :

Description chimique :	acide glycolique du sel de sodium de cellulose
Aspect :	une poudre blanche (blanc sale)
Solubilité :	elle est soluble dans l'eau
pH :	elle a un pH alcalin sans l'eau environ 10

densité :	0,6Kg/L à 20°C
Taille des particules :	<0,18 mm (97% min.)

Tableau I. 3. Propriétés de la CMC.

### I.3.5. Composition chimique :

La carboxyméthylcellulose est composée d'une unité anhydroglucose avec en moyenne 0,2-1,5 groupes carboxyméthyle (-CH<sub>2</sub>COOH) comme le montre la figure ci-dessus. La carboxyméthylcellulose (CMC) est un dérivé anionique et hydrosoluble de la cellulose.

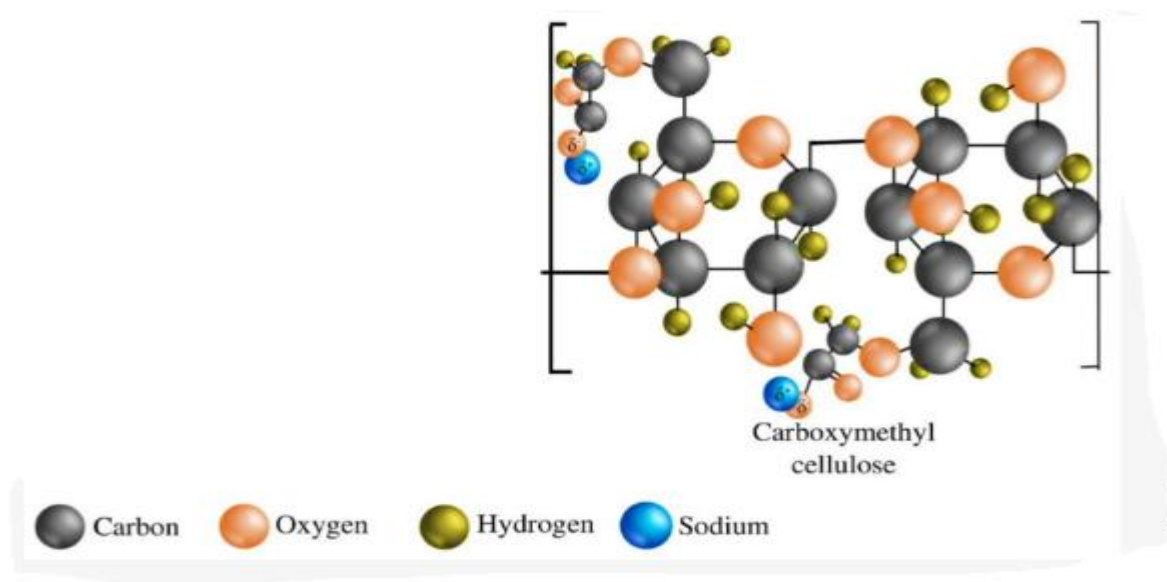


Figure I. 9. : Structure de la carboxyméthylcellulose.

### I.3.6. Mode d'emploi de la CMC :

Elle est utilisée dans de nombreux domaines notamment sous forme d'hydrogels et autre applications. Certains de ces domaines comprennent :

- Additif alimentaire : Un additif couramment utilisé depuis les années 60 pour améliorer la texture et prolonger la durée de conservation de ces produits. Un épaississant, un gélifiant, un stabilisant et un agent d'enrobage, agent de suspension dans les jus de fruits, ...etc.
- Cosmétique : Pour les matériaux d'empreintes dentaires et les pâtes ou gels dentifrices.
- Peintures à base d'eau: Comme épaississant et suspension des pigments dans le fluide.

- Huile de pétrole: Dans les boues de forage pour éviter le tassement du sol
- Plastiques: Augmente la viscosité dans les plastiques comme le latex.
- Céramique: Utilisé pour joindre des morceaux de porcelaine
- Textile: Agent anti-déformant de tissus.
- Industrie pharmaceutique: Comme formateur de gels, stabilisant pour suspensions, émulsions, sprays et bio-adhésifs.
- Médecine: Formation de gels pour la chirurgie cardiaque, thoracique et de la cornée.

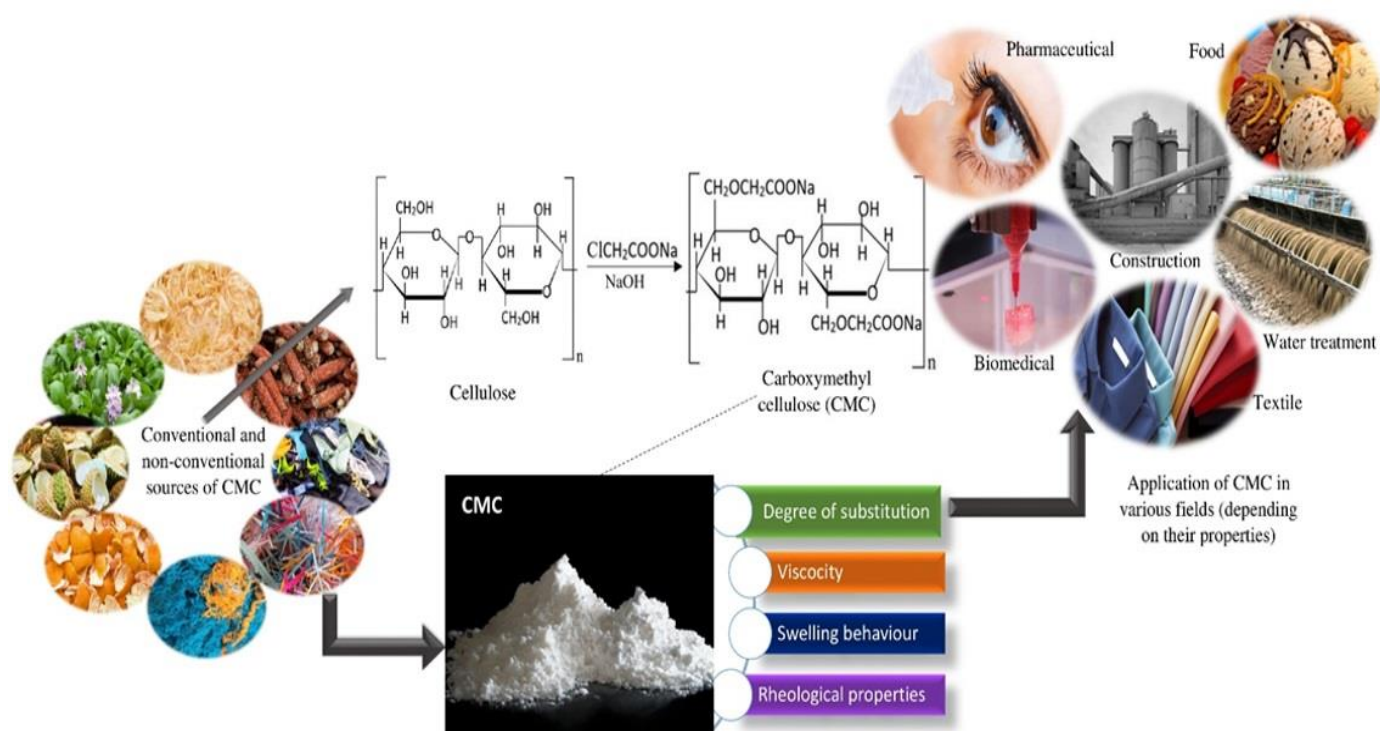


Figure I. 10. Figure résumant les modes d'emploi de la CMC.

### I.3.7. La gélification :

Plusieurs matières (polysaccharides, protéines, polymères synthétiques, lipides) en solution peuvent former des gels soit par refroidissement [32] soit par contact avec certains ions chélateurs [33]. Le procédé de gélification se base sur l'encapsulation d'une matière active dissoute ou dispersée dans une solution de matière enrobant ou dans un matériau fondu. L'ensemble est émulsionné soit dans une phase dispersante où la température est maintenue supérieure à la température de fusion d'enrobage (gélification thermique), soit dans une solution contenant des ions qui provoquent la gélification. Les microparticules de gel formées peuvent être ensuite récupérées par filtration et séchées.

Les avantages que peut apporter ce procédé sont les suivants :

- Possibilité d’obtenir une distribution granulométrique des particules très étroite ;
- Des polymères hydrosolubles sont utilisés (par exemple, alginate de sodium [34]),

L’encapsulation peut être réalisée à des températures égales ou inférieures à la température ambiante, ce qui est intéressant lorsque la matière à encapsuler est particulièrement fragile ou volatile. La taille des particules obtenues varie entre quelques dizaines et quelques centaines de  $\mu\text{m}$  et le chargement des microparticules en matière active est autour de 20 % [35].

## I.4. Les antibiotiques

### I.4.1. Définition

Les antibiotiques sont des molécules naturelles ou synthétiques qui détruisent ou bloquent la croissance des bactéries. Ils sont sans doute la famille la plus réussie de médicaments développés à nos jours pour améliorer la santé humaine. Outre cette action fondamentale, les antibiotiques (antimicrobiens en général) ont également été utilisés pour prévenir et traiter les animaux et les infections de plantes ainsi que pour promouvoir la croissance dans l’élevage. [36-37].

### I.4.2. Classification des antibiotiques

Il existe plusieurs familles d'antibiotiques avec des modes d'emploi, des fréquences d'utilisation, des contre-indications et des effets secondaires différents. Ces différences peuvent être évaluées d’après le tableau ci-après

<b>Classification</b>	<b>Quelques principes actifs</b>
<b>Bêta-lactamines</b>	Les pénicillines type G et de type A (amoxicilline) ; les céphalosporines, les carbapénèmes
<b>Aminosides</b>	Spectinomycine
<b>Macrolides</b>	Erythromycine, tilmicosine phosphate, tylosine phosphate
<b>Quinolones</b>	Enrofloxacin, Acide Oxolinique, fluméquine
<b>Lincosamides</b>	Clindamycine, Lincomycine, Pirlimycine
<b>Acide fucidique</b>	Fucidine
<b>Sulfamides</b>	Sulfachloropyridazine, Sulfadiméthoxine, Sulfathiazole
<b>Cyclines</b>	Tétracyclines, Chlorotétracycline, Doxycycline, Oxytétracycline,

Tableau I. 4. Classification des antibiotiques (Vidal, 2017 [38]).

#### I.4.2.1 Les tétracyclines

La tétracycline est un antibiotique bactériostatique à large spectre de la classe des cyclines, produit par une bactérie du genre *Streptomyces*. Elle est indiquée contre nombre d’infections

bactériennes à Gram positif, Gram négatif et anaérobies. Les tétracyclines sont des médicaments de choix ou des alternatives bien acceptées pour une variété de maladies infectieuses. C'est à cette grande famille d'antibiotique qu'appartient l'Oxytétracycline [39].

### I.4.2.2. Oxytétracycline

En 1950, un célèbre chimiste Écossais, Robert B Woodward, a travaillé sur la structure chimique de l'Oxytétracycline, permettant à Pfizer de produire en masse le médicament sous la dénomination commerciale « Terramycine ». Cette découverte par Woodward a été une avancée majeure dans la recherche sur la Tétracycline [40].

Cet antibiotique est une tétracycline de première génération, obtenue par des procédés fermentaires à partir de l'actinomycète *Streptomyces rimosus*. C'est une cycline naturelle de structure de base commune à l'auréomycine (première cycline identifiée) appelée Tétracycline, sur laquelle étaient substitués soit un groupement chloré sur le Carbone 7 (C7) dans le cas de l'auréomycine, soit un groupement hydroxyle sur le C5 dans le cas de la terramycine. Les principes actifs furent renommés respectivement chlorotétracycline et oxytétracycline [41].

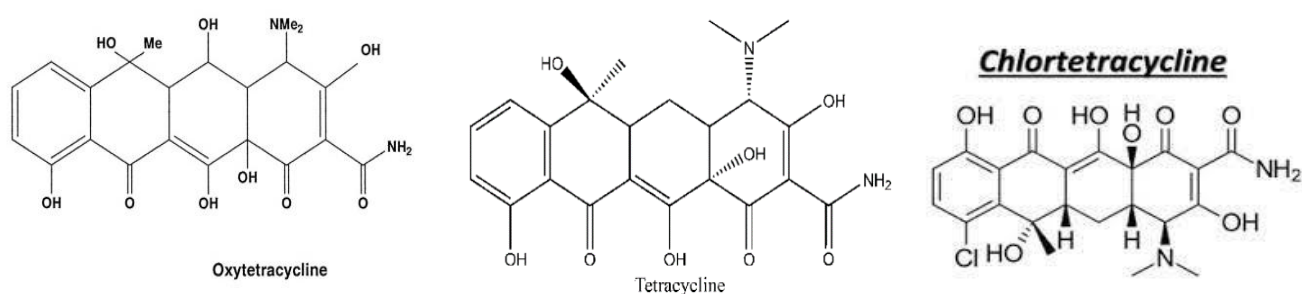


Figure I. 11. Structure des Tétracyclines les plus utilisées en médecine.

#### I.4.2.2.a Structure chimique

L'Oxytétracycline se caractérise par :

- Un squelette de base dérivé du naphtacène qui résulte de la condensation en ligne de quatre cycles insaturés à six chaînons.
- Une structure très oxygénée comportant notamment :
  - Un noyau phénol.
  - Un enchaînement  $\beta$ -dicétophénoïque, structures à double liaison conjuguée.
  - Comportant un hydroxyle phénolique et énolique et 2 fonctions cétones.
  - Un hydroxyle énolique.

- Une fonction amine tertiaire basique (groupement diméthylamine).
- Une fonction carboxamide.
- Sa formule chimique : C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> avec une masse molaire de 460,434 g/mol [42].

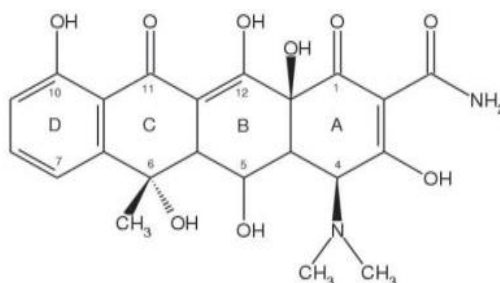


Figure I. 12. Structure de l'Oxytétracycline [42].

#### I.4.2.2.b Propriété physico-chimique

##### Caractère physique

L'Oxytétracycline est une base faible à cause du groupement diméthylamino. Les sels sont facilement dissociés. Il faut donc un pH bas pour qu'il reste en solution. Le plus souvent, c'est un sel de chlorhydrate. C'est une poudre solide jaune, inodore, de saveur amère d'où la nécessité d'enrober ou pelliculer les comprimés. Cette poudre est peu soluble dans les solvants organiques. Sa solubilité dans l'eau est de 100 g/l à 20 °C. Son point de fusion est de 180 °C [42].

##### Caractère chimique

Base monovalente, sel facilement cristallisable [42].

##### Stabilité

Bonne stabilité à l'état solide. L'Oxytétracycline ne perd pas son activité en milieu aqueux en fonction du pH et de la température. L'Oxytétracycline est plus stable dans l'eau ultra-pure que dans l'eau douce ou l'eau de mer. Le pH et le paramètre ayant le plus d'effet sur la dégradation de l'Oxytétracycline. La dégradation de l'Oxytétracycline dans les trois types d'eau varie bien dans le sens du pH. Ce facteur joue donc un rôle prépondérant dans la photo-dégradation mais également l'hydrolyse de l'Oxytétracycline. La biodégradation de

l'Oxytétracycline dans l'eau douce est lente. Les conditions anaérobies réduisent la vitesse de dégradation de l'Oxytétracycline (figure I.15) [42].

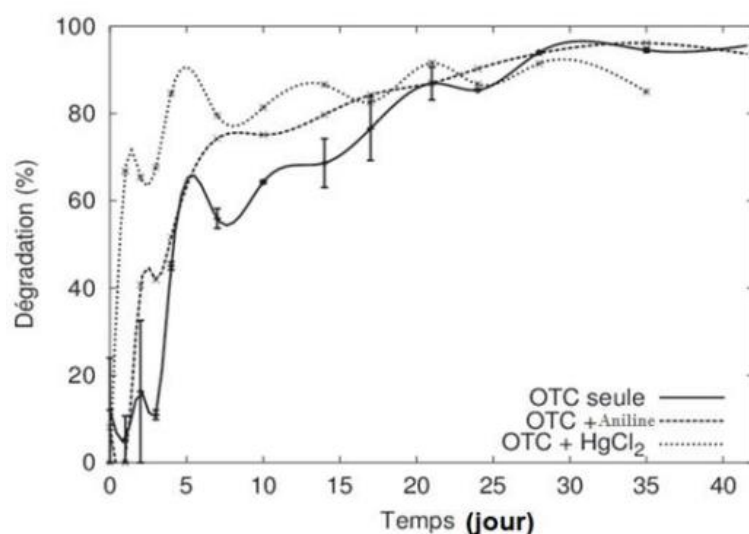


Figure I. 13. Biodégradation de l'Oxytétracycline d'après réf. [42].

La dégradation de l'Oxytétracycline est d'autant plus rapide quand la lumière naturelle ou artificielle est intense. Des études ont montré que l'Oxytétracycline se dégrade très rapidement dans l'eau de mer sous la lumière naturelle et une dégradation totale est obtenue en moins de 9 jours [42].

### Mécanisme d'action

Il est aujourd'hui largement reconnu que les tétracyclines inhibent la synthèse protéique bactérienne en empêchant l'association de l'aminocyl-ARNt avec le ribosome bactérien. Pour interagir avec sa cible, l'oxytétracycline doit préalablement traverser un ou plusieurs systèmes membranaires dépendant du caractère Gram de la bactérie. La liaison de l'oxytétracycline avec le ribosome est réversible, ce qui explique l'effet bactériostatique de cet antibiotique. Il existe un unique site de fixation de haute affinité avec la sous-unité 30S du ribosome aboutissant à une rigidification de l'ensemble et empêchant la fixation des aminocyl-ARNt sur le ribosome. Il en résulte un blocage de la synthèse protéique par inhibition de sa phase d'élongation (Figure ci déçu). La chélation de l'oxytétracycline par les ions magnésiums, fixée sur les ribosomes sous l'ADN paraît être un phénomène secondaire [43].



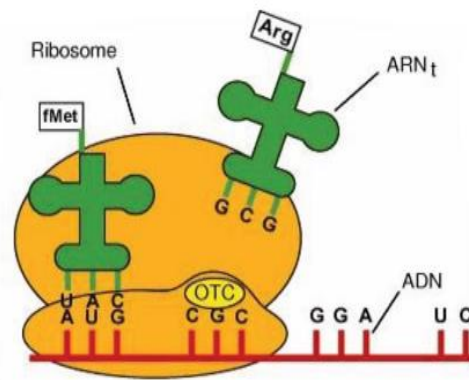


Figure I. 14. Mode d'action antibactérienne de l'Oxytétracycline [42].

### Présence de l'Oxytétracycline dans l'environnement

Dans certains pays, des concentrations de 50 mg d'Oxytétracycline par litre d'effluent de station d'épuration ont été enregistrées [42]. L'Oxytétracycline peut également inhiber le procédé de nitrification dans les stations d'épuration classiques. En effet, des études ont montré que des concentrations d'Oxytétracycline de l'ordre de 100 à 250 mg/L peuvent inhiber la nitrification de 50 %, réduisant ainsi considérablement l'efficacité d'un tel procédé de traitement [44]. Le tableau 6 met en relief les concentrations en Oxytétracycline présentes dans différents milieux aquatiques.

Concentration (ng/L)	Lieu
100	River water system, Australie
7,7-105,1	Olona, Lambro, Po rivers, Italy
80-130	Cache La Poudre, USA
1-388	Choptankwatershed, USA
110-680	Arc River, France
2-7	Alzette and Mess rivers, Luxembourg
68000	River water, Japan

Tableau I. 5. Présence de l'Oxytétracycline dans les milieux aquatiques [45].

### Utilisation et application

L'oxytétracycline est utilisée de façon importante depuis les années 50. A large spectre, les médecins prescrivent entre autres ce médicament pour :



- Traiter une grande variété d'infections : Traiter une grande variété d'infections : en tant qu'antibiotique, l'oxytétracycline agit en inhibant la croissance des bactéries. Elle est utilisée pour traiter les infections des voies respiratoires, les sinusites, les infections de la gorge, les otites moyennes et les infections des voies urinaires.
- Infections cutanées, entre autres acnés et rosacée : Cette affection entraîne des taches rouges vives sur le visage, éventuellement en combinaison avec des boutons, pustules et vaisseaux sanguins visibles.
- Cet antibiotique traite uniquement les infections bactériennes. Cela ne fonctionnera pas pour les infections virales (comme le rhume, la grippe). L'utilisation d'antibiotiques, lorsque cela n'est pas nécessaire, peut empêcher le traitement d'infections futures.
- L'oxytétracycline peut également être utilisée en association avec des médicaments anticancéreux pour traiter certains types d'ulcères de l'estomac [46].

**Chapitre II :**  
**ETUDE EXPERIMENTALE**

## II.1. Introduction :

Dans cette partie, nous allons commencer par les expériences chimiques visant à former chaque système. Cette démarche débute par la préparation de notre support à base de CMC, suivie de la préparation des nanoparticules d'argent selon la méthode de Turkevich (1951). Par ailleurs, nous avons procédé à une dilution de notre antibiotique.

Dans la phase finale, nous avons réussi à réunir tous les éléments constitutifs après avoir vérifié que tous les systèmes étaient conformes à nos attentes.

## II.3. Préparation du gel :

Les réactifs que nous avons utilisés dans cette préparation sont la carboxyméthylcellulose (CMC) et l'eau distillée, selon la démarche suivante :

1. Nous avons mesuré avec précision une masse de CMC, tandis que dans une autre partie de l'expérience, 20 ml d'eau distillée ont été prélevés.
2. Dans un bécher, nous avons versé 15 ml d'eau et les avons chauffés à une température de 25°C. Ensuite, nous avons ajouté la CMC par petites portions sous une agitation vigoureuse afin de prévenir sa coagulation. Le chauffage a été maintenu, mais il était essentiel de ne pas dépasser 80°C. Une fois que toute la CMC a été ajoutée, le reste de l'eau a été incorporé et l'agitation a été poursuivie pendant 5 minutes supplémentaires.
3. Nous avons réalisé plusieurs essais en variant la concentration et le volume de l'eau, tout en maintenant constante la masse de CMC utilisée. De plus, le pH de chaque solution de notre gel a été mesuré.

Ci-dessous, les caractéristiques des échantillons préparés :

Pourcentage	1	2	3	4	5	8	12
La masse de CMC (g)	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,6	2,4
L'eau (ml)	20	20	20	20	20	20	20
pH	6	6	6	6	6	5	5

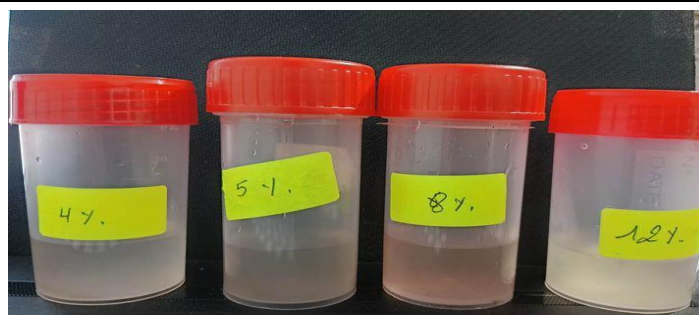


Figure II. 1.Échantillons de gel CMC de différentes concentrations.

## **II.4. Préparation des nanoparticules d'argent selon la méthode de Turkevich :**

La préparation des nanoparticules d'argent selon la méthode de Turkevich se déroule de la manière suivante :

1. Préparation de la solution de citrate : Dans un premier temps, une solution de citrate de sodium est préparée en dissolvant une quantité précise de citrate de sodium dans de l'eau distillée. La concentration de la solution de citrate peut varier en fonction des besoins de l'expérience.
2. Chauffage de la solution de citrate : La solution de citrate est chauffée à une température spécifique, généralement entre 80°C et 100°C. Il est important de maintenir cette température constante tout au long du processus.
3. Ajout de la solution de nitrate d'argent : Une solution de nitrate d'argent est préparée séparément en dissolvant une quantité précise de nitrate d'argent dans de l'eau distillée. Cette solution est ensuite ajoutée lentement à la solution de citrate en agitation constante.
4. Formation des nanoparticules d'argent : Lorsque la solution de nitrate d'argent est ajoutée à la solution de citrate chauffée, une réaction chimique se produit, provoquant la réduction des ions d'argent en nanoparticules d'argent. Les nanoparticules se forment généralement de manière instantanée ou rapide, ce qui peut être observé par un changement de couleur de la solution, passant du jaune pâle au rouge intense.
5. Refroidissement et stabilisation : Une fois la formation des nanoparticules d'argent terminée, la solution est refroidie à température ambiante. Les nanoparticules sont alors stabilisées dans la solution de citrate grâce à l'adsorption des ions citrate à leur surface. [47].

### **II.4.1. Réactifs utilisés :**

- Acide citrique ( $\text{H}_3 \text{C}_6 \text{H}_7 \text{O}_5$ )
- Hydroxyde de sodium NaOH
- L'eau distillée
- Nitrate d'argent  $\text{AgNO}_3$

### **Préparation du citrate sodium :**

Une quantité de 2,33 g de NaOH est prélevée, à laquelle on ajoute 5 g d'acide citrique. Les deux composés sont ensuite dissous dans 10 ml d'eau distillée sous agitation et chauffage, dans une plage de température comprise entre 80-100°C. Cette réaction se poursuit jusqu'à l'obtention d'un solide blanc, qui est identifié comme étant le citrate de sodium.

### Préparation de la solution de citrate :

On prélève 0,05 g du citrate de sodium formé précédemment, que l'on dissout dans 20 ml d'eau distillée.

### Préparation de solution de nitrate d'argent :

0,017 g de  $\text{AgNO}_3$  est dissous dans 100 ml d'eau distillée. Il est important de noter que cette solution est sensible à la lumière, donc il est nécessaire de la conserver à l'abri de toute exposition lumineuse.

### II.4.2. : Procédure de préparation des nanoparticules d'argent :

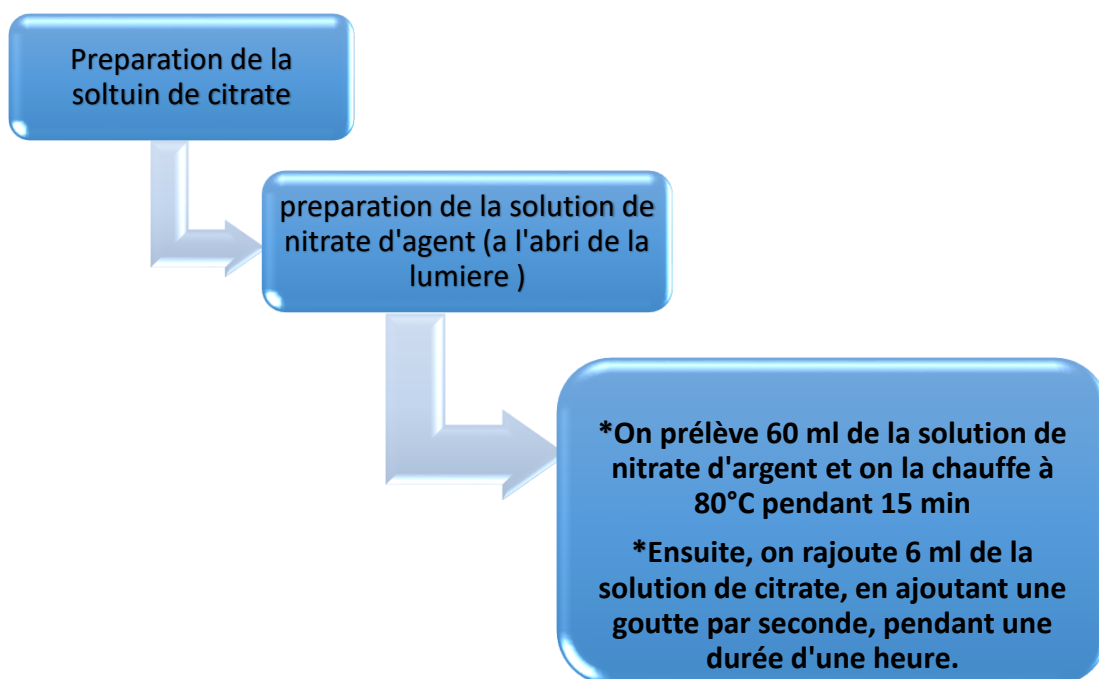


Figure II. 2.Schéma de préparation de NPs-Ag.

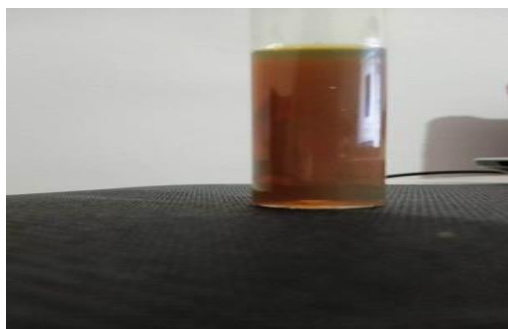


Figure II. 3.Solution contenant des nanoparticules d'argent.

## II.5. Préparation de l'oxytétracycline :

Voici le schéma de préparation des solutions filles à différentes concentrations à partir de 5 g d'antibiotique dissous dans 1 litre d'eau distillée :

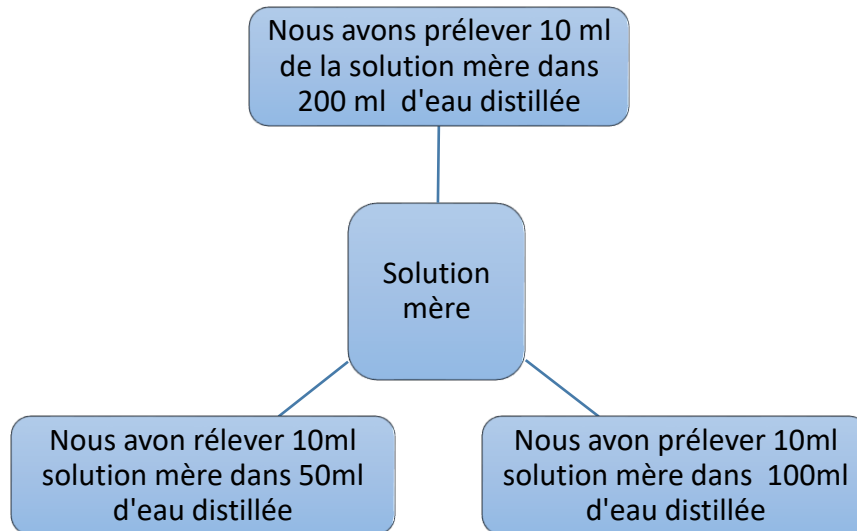


Figure II. 4.Schéma de préparation d'oxytétracycline.

## II.6. Préparation des mélanges binaires

Dans cette étape essentielle, nous avons entrepris de combiner les systèmes afin de déterminer les éventuels changements qui pourraient se produire, tout en étudiant les interactions et l'état des composés. Nous avons commencé par préparer le premier couple(Gel-NPsAg) en utilisant du gel de CMC à différentes concentrations, auquel nous avons ajouté 2 ml d'une solution de nanoparticules d'argent (Nps-Ag). Après agitation, nous avons observé visuellement que la couleur des nanoparticules était toujours présente comme vous observez dans la photo ci-dessous :

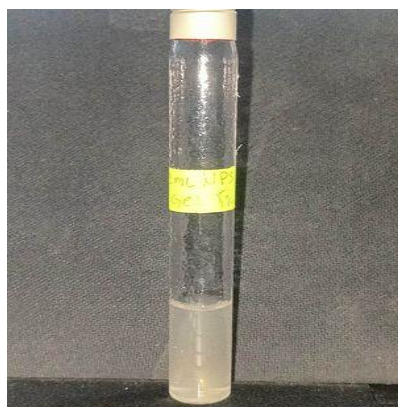


Figure II. 5.Gel de CMC à 5% contenant les Nps-Ag.

Pour le deuxième couple(Gel-OTC), nous avons conservé le même support, c'est-à-dire la CMC, et nous avons ajouté 2 ml d'une solution mère préalablement préparée d'oxytétracycline.

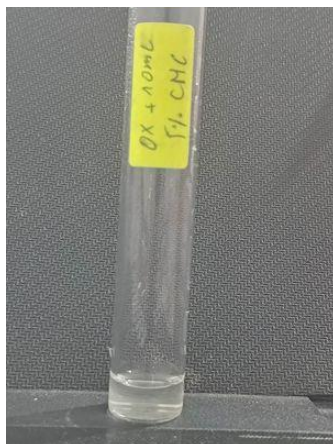


Figure II. 6. Gel de CMC à 5% contenant de l'oxytétracycline.

## II.7. Des mélanges ternaires

Nous avons synthétisé un hydrogel de 5 ml, auquel nous avons incorporé 2 ml d'une solution renfermant des nanoparticules d'argent. Après agitation, nous avons introduit 2 ml d'une solution mère d'oxytétracycline, puis nous avons procédé à une nouvelle agitation afin d'homogénéiser l'ensemble.



Figure II. 7. Gel de CMC à 5% contenant des Nps-Ag et l'OTC.

## II.8. Analyse et caractérisation des systèmes préparés sous forme de gels

### II.8.1. Caractérisation spectroscopique

Les échantillons d'oxytétracycline (OTC) et de nanoparticules d'argent (Nps-Ag) ont été soumis à une analyse par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) afin de déterminer

les groupes fonctionnels présents. Les analyses FTIR ont été effectuées à l'aide d'un spectromètre FTIR de marque Shimadzu, de la série FTIR-8900.

Des analyses qualitatives et quantitatives par spectrophotométrie UV-Vis, ont été également accomplies à l'aide d'un spectrophotomètre de marque Pharma spec UV-1700. Le choix de cette méthode est basé sur la sensibilité recherchée et la disponibilité de l'appareil. De plus, cette méthode est simple, rapide et reproductible, ce qui la rend particulièrement adaptée à l'analyse d'un grand nombre d'échantillons [47].

## **II.8.2. Caractérisation microbiologique**

L'antibiogramme est une méthode essentielle de laboratoire en microbiologie médicale qui permet d'évaluer la sensibilité d'une souche bactérienne à différents agents antimicrobiens. Il joue un rôle crucial dans le choix des traitements les plus adaptés pour les infections bactériennes.

Nous présenterons ci-dessous les souches bactériennes habituellement testées pour leur sensibilité à l'oxytétracycline :

1. *Escherichia coli* : une bactérie intestinale courante, souvent utilisée comme indicateur de sensibilité.
2. *Staphylococcus aureus* : une bactérie pathogène responsable d'infections cutanées, des voies respiratoires et d'autres infections.
3. *Streptococcus pneumoniae* : une bactérie responsable des pneumonies et des infections des voies respiratoires supérieures.
4. *Salmonella spp.* : des bactéries responsables de la salmonellose, une infection gastro-intestinale.
5. *Pasteurella multocida* : une bactérie souvent associée aux infections respiratoires et cutanées chez les animaux.

Il est important de noter que la sélection des bactéries pour un antibiogramme dépendra du contexte clinique spécifique, de la source probable de l'infection. Dans certains cas, il peut être nécessaire de tester des bactéries spécifiques qui sont isolées à partir d'un échantillon clinique prélevé chez le malade.



Pour réaliser un antibiogramme, il est recommandé de consulter un laboratoire de microbiologie ou une clinique équipée pour effectuer ce type de test.

## **II.9. Résultats et Discussions**

### **II.9.1 Caractérisation spectroscopique par FTIR**

L'analyse FTIR qui a été effectuée dans cette étude dans des pastilles de KBr concerne les gels de CMC différemment concentration.

Les gels de différentes concentrations (5% et 4%) contiennent de l'oxytétracycline (OTC), les spectres obtenus sont présentés dans la figure II. 8. Après examen et en se référant aux attributions spectrales des bandes dans l'infrarouge, on peut signaler les observations suivantes :

1. Une bande d'absorption très intense et large dans la région de longueurs d'onde de 672-900  $\text{cm}^{-1}$ , indiquant la présence d'un groupes méthyle (-CH<sub>3</sub>) ou des groupes méthylène (-CH<sub>2</sub>-) ou des composés aromatiques tels que les benzènes et les dérivés aromatiques 690 et 900  $\text{cm}^{-1}$ .
2. Une bande d'absorption intense autour de 3200-3500  $\text{cm}^{-1}$ , indiquant la présence d'un groupe hydroxyle (OH) en vibration d'élongation.
3. Une bande d'absorption très intense autour de 1650  $\text{cm}^{-1}$ , correspondant à une fonction carbonyle.

Pour les deux pourcentages de gel, nous avons observé des bandes semblables, ce qui suggère une similarité dans la présence et la nature des groupes fonctionnels présents dans les deux échantillons. De plus, les principales bandes observées, se trouvent, en fait, dans les caractéristiques spectrales de la CMC, comme illustré dans la Figure II-9, on peut observer clairement les pics caractéristiques des groupements -OH et -COOH. Cependant, le pic relativement intense correspondant aux vibrations de la fonction éther (-C-O-C-) qui se trouve autour de 1072  $\text{cm}^{-1}$  dans la CMC pure est altéré dans nos échantillons en raison de la présence importante d'eau dans le gel et/ou de l'interférence de l'absorption de l'oxytétracycline dans cette région spectrale. Cette hypothèse peut être confirmée par l'observation des différences entre les spectres FTIR de la CMC solide et des gels de CMC, comme le montre la Figure II.10.

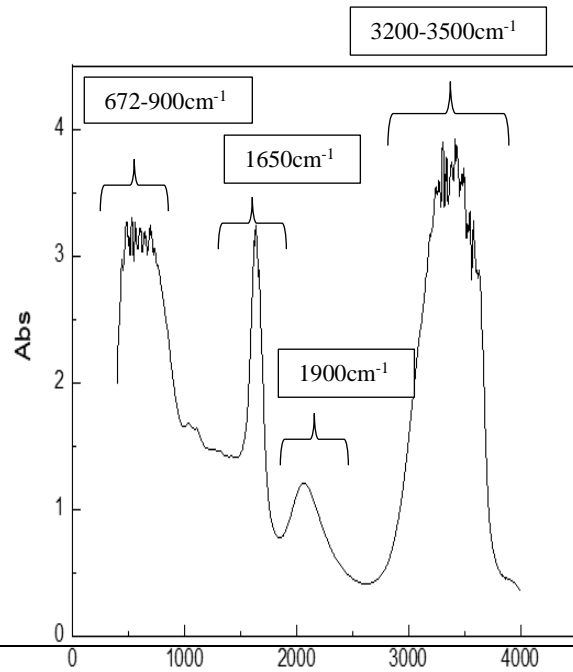
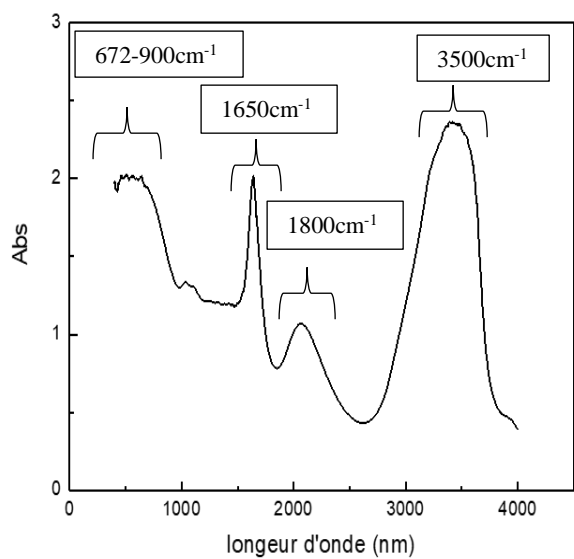


Figure II. 8. Spectres FTIR d'oxytétracycline contenu dans du gel de CMC à 5% et 4%.

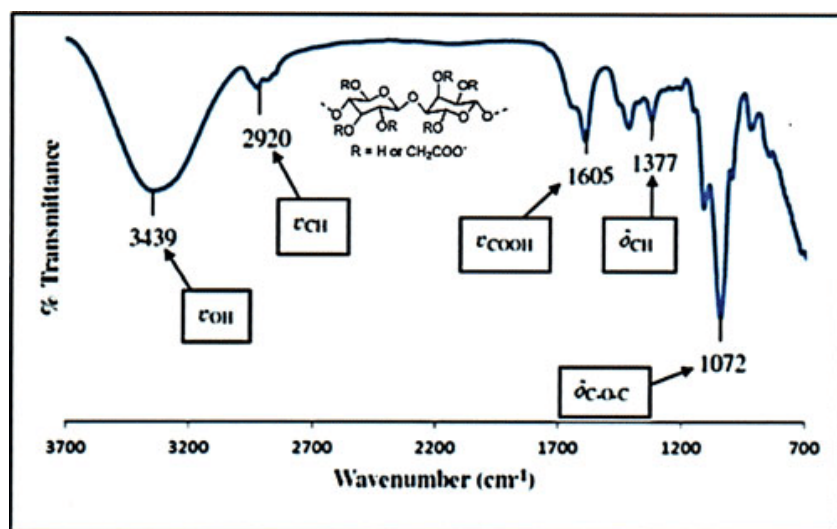


Figure II. 9. Spectre FTIR de la CMC pure, [48].

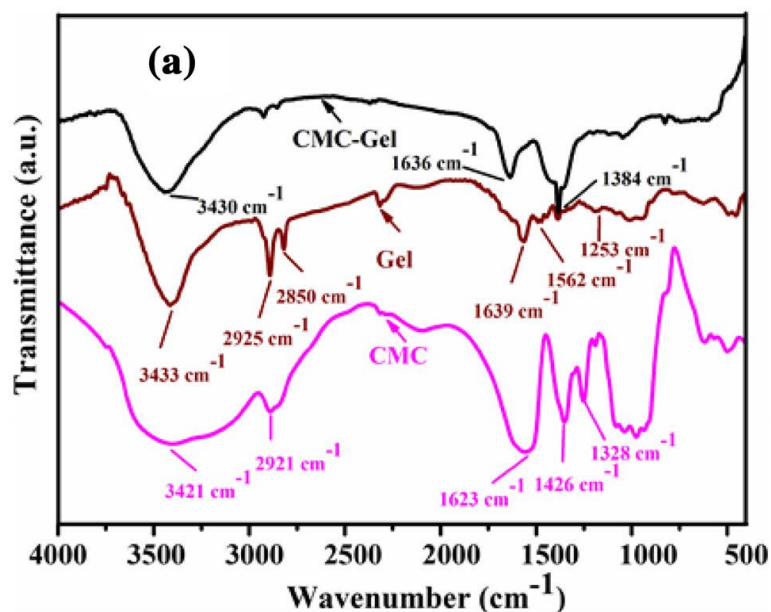


Figure II. 10. Spectres FTIR de la poudre et des gels de CMC. [49].

### II.9.2. Analyse par spectroscopie infrarouge des gels de CMC contenant des nanoparticules d'argent :

Lors de la réalisation d'un gel de 4% et 5% contenant 2 ml de solution de nanoparticules d'argent (NPs), une analyse par spectroscopie infrarouge (IR) a été effectuée afin de pouvoir observer les différentes absorptions et de comparer les deux échantillons. Les résultats ont révélé plusieurs bandes d'absorption sélectives et intenses, comme on peut observer sur la figure II. 11.

Voici les observations faites lors de l'analyse IR :

1. Une bande d'absorption très intense et large dans la région de longueurs d'onde de 672-900  $\text{cm}^{-1}$ , indiquant la présence d'un groupes méthyle (-CH<sub>3</sub>) ou des groupes méthylène (-CH<sub>2</sub>-).
2. Une bande d'absorption très intense et large dans la région de longueurs d'onde de 3500-3200  $\text{cm}^{-1}$ , indiquant la présence d'un groupe carboxyle ou hydroxyle.
3. Une bande large dans la plage de 2500-2000  $\text{cm}^{-1}$ , correspondant à un carboxyle lié à un autre groupe par une double liaison.
4. Une bande d'absorption très intense et étroite vers 1650  $\text{cm}^{-1}$ , indiquant la présence d'une double liaison C=O.
5. Une bande plus petite dans la plage de 1000-1200  $\text{cm}^{-1}$ , correspondant à une liaison

C-O ou C-C.

Ces résultats suggèrent des différences dans la présence et la nature des groupes fonctionnels entre les deux gels de 4% et 5%. Les bandes d'absorption sélectives et intenses observées permettent de distinguer ces différences et d'établir une comparaison entre les deux échantillons. Ces résultats dénotent, comme suggéré précédemment, de la présence des caractéristiques spectrales majeures des gels de CMC. En outre, du fait de l'enveloppement du spectre des Nps-Ag dans celui du gel de CMC, il nous a été difficile d'attribuer précisément des bandes caractéristiques allouées à l'argent dans le système mixte binaire (un spécimen de spectre des Nps-Ag se trouve dans la figure II.12.). Cette difficulté étant encore plus importante sachant que la concentration de l'argent est très faible dans le mélange.

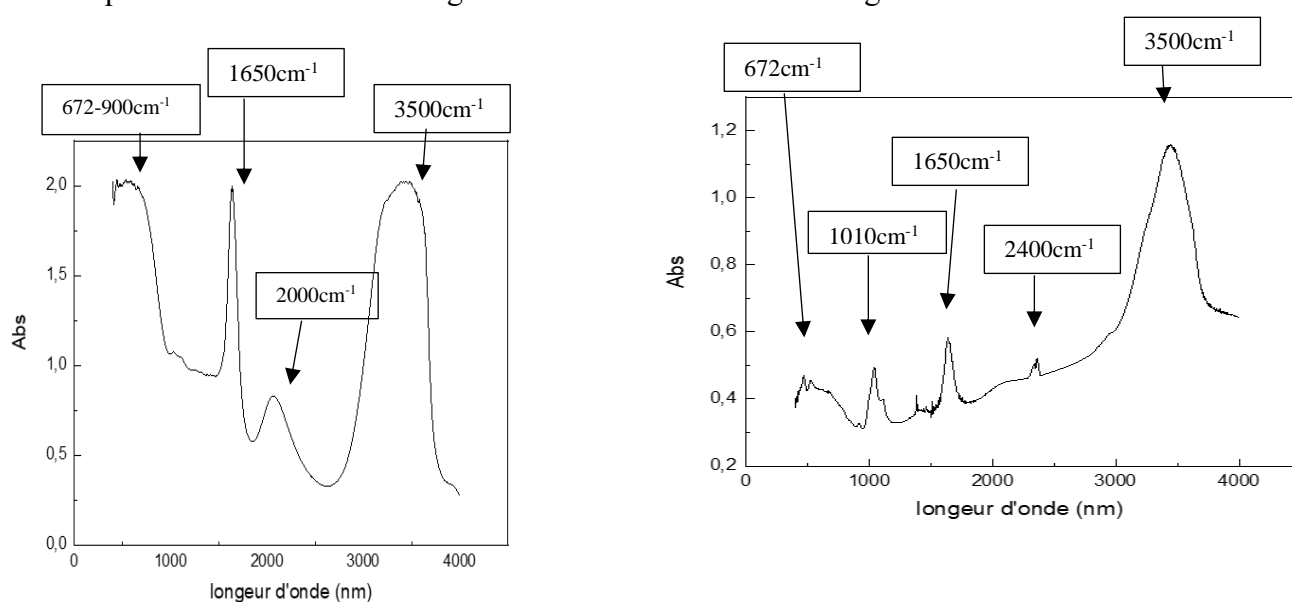


Figure II. 11.FTIR Nps-Ag du gel à 5% et 4%.

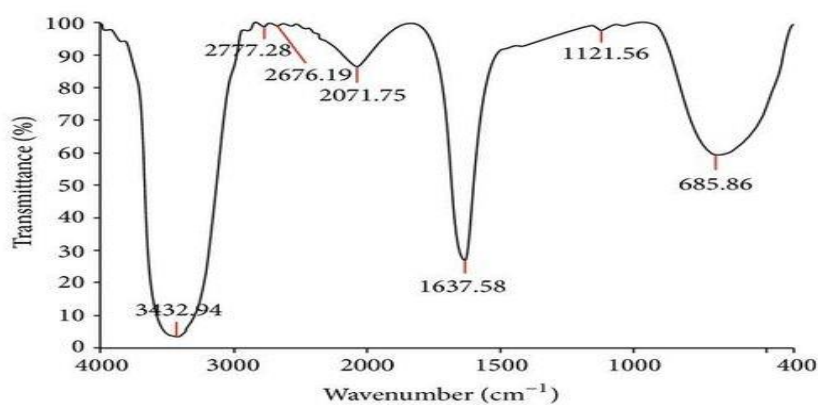


Figure II. 12.FTIR Spectre des nanoparticules d'argent .[50].

### II.9.3. Analyse spectroscopique du système ternaire :

Le spectre FTIR enregistré du gel de CMC contenant à la fois des nanoparticules d'argent et de l'oxytétracycline est présenté dans la figure II.13 qui montre une certaine ressemblance avec les spectres discutés dans la partie précédente. Cependant, il est important de signaler que la présence d'une multitude de pics vers les  $3400\text{ cm}^{-1}$  indique la présence de l'oxytétracycline car le spectre de ce composé est un peu complexe car il contient plusieurs groupements chimiques.

En conclusion, les pics observés dans le spectre du gel ternaire sont identiques à ceux observés dans les spectres des NPs gel et OXO gel, avec de légères variations. Cela confirme la présence des composants dans le gel ternaire et permet d'établir des similitudes entre les différents échantillons avec des décalages minimales.

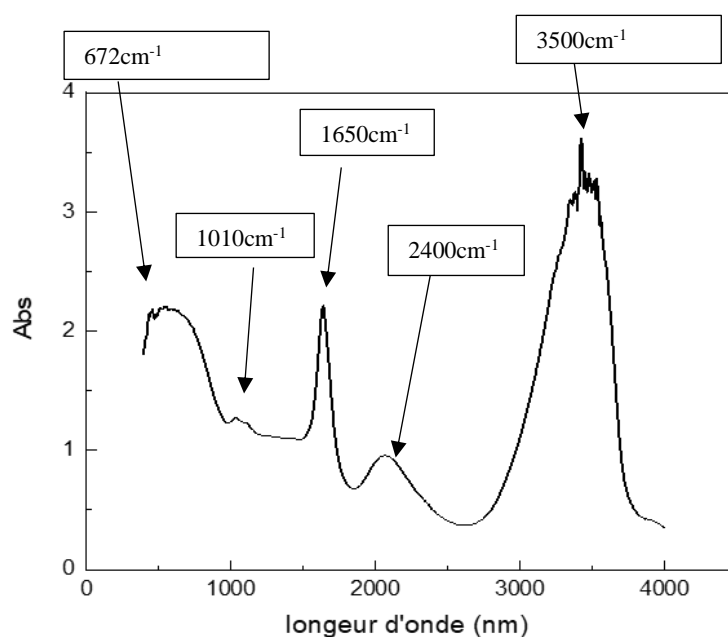


Figure II. 13.Spectre FTIR des Nps-Ag et OTC contenues dans du gel de CMC a 5%.

### II.10. Analyse par spectroscopie UV-visible :

Dans cette étude, la spectrophotométrie UV-Vis a été utilisée principalement dans la détection de la préparation des nanoparticules d'argent préparées, comme nous l'avons déjà dit, selon la méthode de Turkévich. Les mesures effectuées (spectres ci-dessous) nous permettent à priori de confirmer la formation Nps-Ag dans les conditions opératoires pratiquées. En effet, des pics caractéristiques sont obtenus vers les 430 nm. Toutefois, conservés plusieurs jours, même à

l'abri de la lumière, les échantillons montrent une différence (le pic est devenu plus petit et légèrement plus large) qui peut être attribuée à une évolution du système, on pense vers une agrégation plus importante des particules, qu'il faudrait vérifier en faisant plus d'expériences et surtout en utilisant des techniques d'analyses plus appropriées comme la DLS.

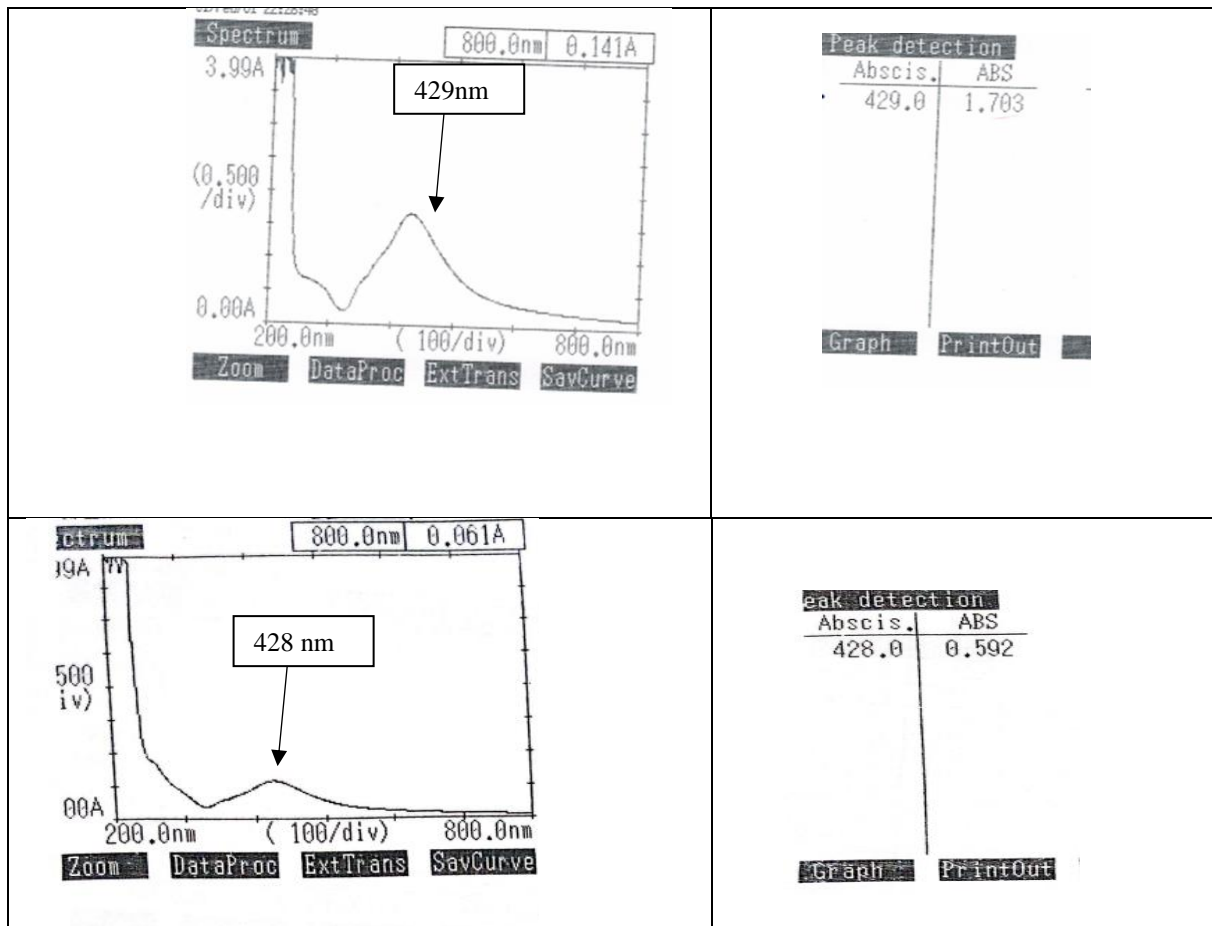


Figure II. 14. Spectres d'absorption dans l'UV-visible des nanoparticules d'argent.

## II.11. Caractérisation rhéologique des gels de CMC

La rhéologie nous permet de mesurer les propriétés rhéologiques des matériaux, telles que la viscosité, l'élasticité et la plasticité, qui sont des grandeurs fondamentales dans toute application. Le gel de CMC (carboxyméthylcellulose) variablement préparé a été caractérisé aussi à l'aide de cette méthode. Nous avons soumis quatre échantillons de notre gel à cette mesure, et les résultats obtenus sont présentés ci-dessous:

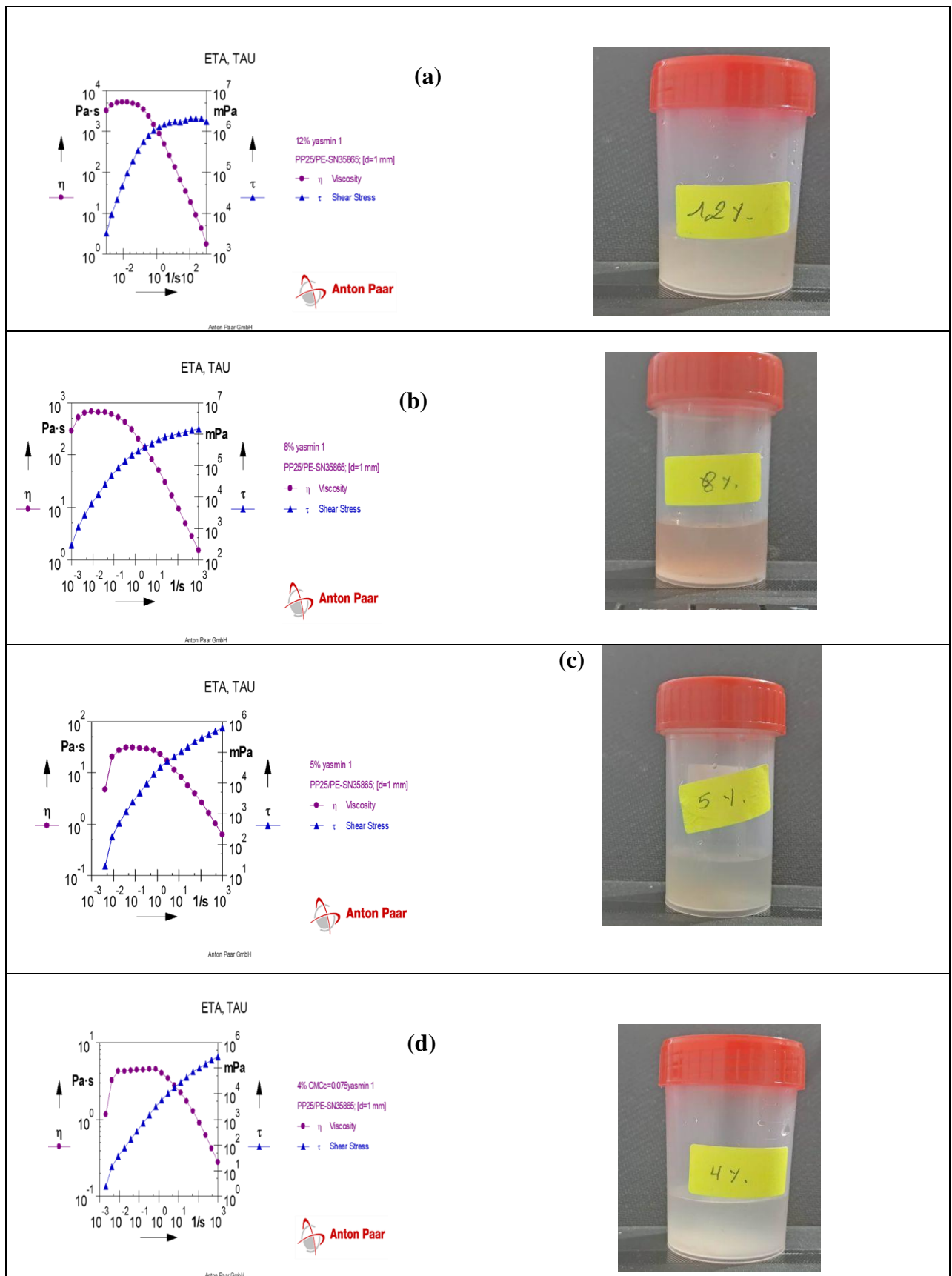


Figure II. 15. Caractérisation rhéologique des gels de CMC de différentes concentrations : (a) 12% ; (b) 8%, (c) 5%. et (d) 4%.

L'étude a montré que la viscosité dépendait de la concentration. Lorsque cette dernière augmente le gel devient naturellement plus visqueux car les interactions inter-macromoléculaires deviennent plus importantes.

L'observation des courbes révèle une légère augmentation de la viscosité initiale, suivie d'une décroissance en fonction de la fréquence. Il existe une relation inversement proportionnelle entre la viscosité et la fréquence. D'autre part, le tracé de la cristallinité démontre une augmentation proportionnelle à la fréquence, indiquant une relation directe entre ces deux paramètres.

On souhaite que cette technique d'analyse soit exploitée d'une manière plus intense (réaliser plusieurs expériences) pour comprendre mieux la relation entre les composants de nos systèmes étudiés dans cette étude.

## **II.12. Caractérisation microbiologique**

### **II.12.1. Évaluation de la sensibilité bactérienne à l'oxytétracycline par des tests d'antibiogrammes**

Nous avons réalisé des tests d'antibiogrammes, qui consistent à évaluer *in vitro* la sensibilité d'un microorganisme à un antibiotique ou à un agent antibactérien. Nous avons effectué trois tests distincts en utilisant différentes souches bactériennes : *Escherichia coli*, *Pseudomonas* et *Staphylococcus épidermidis*.

Pour chaque test, nous avons préparé des boîtes de Pétri contenant un milieu de culture gélosé. Ensuite, nous avonsensemencé le milieu avec une quantité précise de la souche bactérienne à tester, en veillant à respecter des conditions strictes. Un disque de papier imprégné d'une solution d'oxytétracycline à une concentration de 0,001 M a été déposé à la surface du milieu de culture.

Après une période d'incubation de 24 heures à 33 °C, nous avons examiné les boîtes de Pétri et mesuré les diamètres des zones d'inhibition englobant les disques. Ces mesures ont ensuite été comparées aux valeurs critiques correspondant aux différents agents antimicrobiens testés, afin de déterminer la catégorisation clinique de la sensibilité de la bactérie à l'oxytétracycline.

Il est important de noter que le diamètre de la zone d'inhibition est proportionnel à l'efficacité de l'antibiotique et sa concentration contre la bactérie testée.



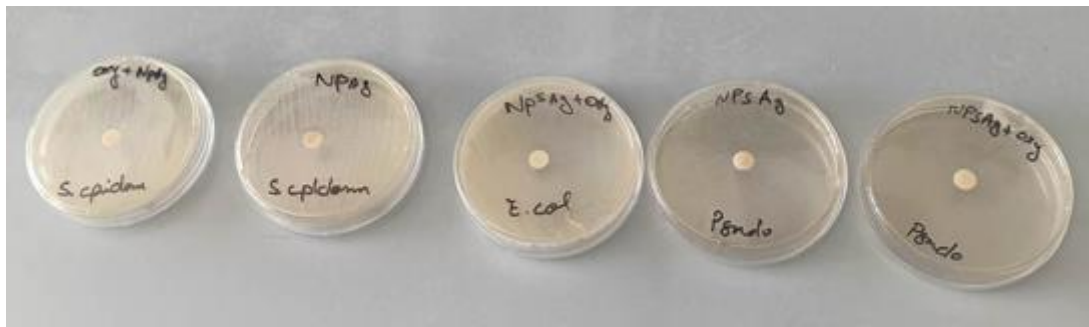


Figure II. 16. Antibiogrammes obtenus des différentes bactéries testées.

Nous avons pu constater une réaction significative de l'oxytétracycline *Staphylococcus epidermidis*. Nous avons observé une zone d'inhibition autour des disques, ce qui indique la disparition des bactéries sensibles à l'antibiotique. Cela suggère que l'oxytétracycline a un effet inhibiteur sur la croissance de ce microorganisme.

En revanche, lors des tests avec *Escherichia coli* et *Pseudomonas*, nous n'avons pas observé une action marquée. Les diamètres des zones d'inhibition étaient moins prononcés ou absents, ce qui suggérerait une résistance ou une moindre sensibilité de ces bactéries à l'oxytétracycline.

Ces observations mettent en évidence l'importance de réaliser des tests d'antibiogramme pour déterminer la sensibilité d'une souche bactérienne spécifique à un antibiotique donné. Les résultats obtenus nous permettent de mieux comprendre l'efficacité de l'oxytétracycline contre certaines bactéries et d'adapter les stratégies thérapeutiques en conséquence.



Figure II. 17. Antibiogramme de l'OTC avec la *Staphylococcus epidermidis*

## II.12.2. Évaluation de l'activité antibactérienne des nanoparticules d'argent sur différentes souches bactériennes :

Lors de notre expérience visant à évaluer l'effet antibactérien des nanoparticules d'argent, nous avons utilisé une solution contenant 0,001C de Nps-Ag. Nous avons observé une réaction positive avec *Staphylococcus epidermidis* et *Pseudomonas*, tandis qu'aucune réaction n'a été observée avec *Escherichia coli*.

Cette observation indique que les nanoparticules d'argent ont un effet antibactérien sélectif, affectant *Staphylococcus epidermidis* et *Pseudomonas*, mais pas *Escherichia coli*. Cela suggère que la sensibilité aux nanoparticules d'argent peut varier en fonction des espèces bactériennes.

Ces résultats sont significatifs car ils mettent en évidence le potentiel des nanoparticules d'argent en tant qu'agents antibactériens ciblés, pouvant être utilisés pour lutter contre certaines infections bactériennes spécifiques. Cependant, davantage d'études sont nécessaires pour comprendre les mécanismes sous-jacents à cette sélectivité et pour évaluer les effets à long terme de l'utilisation des nanoparticules d'argent en tant qu'agents antibactériens.

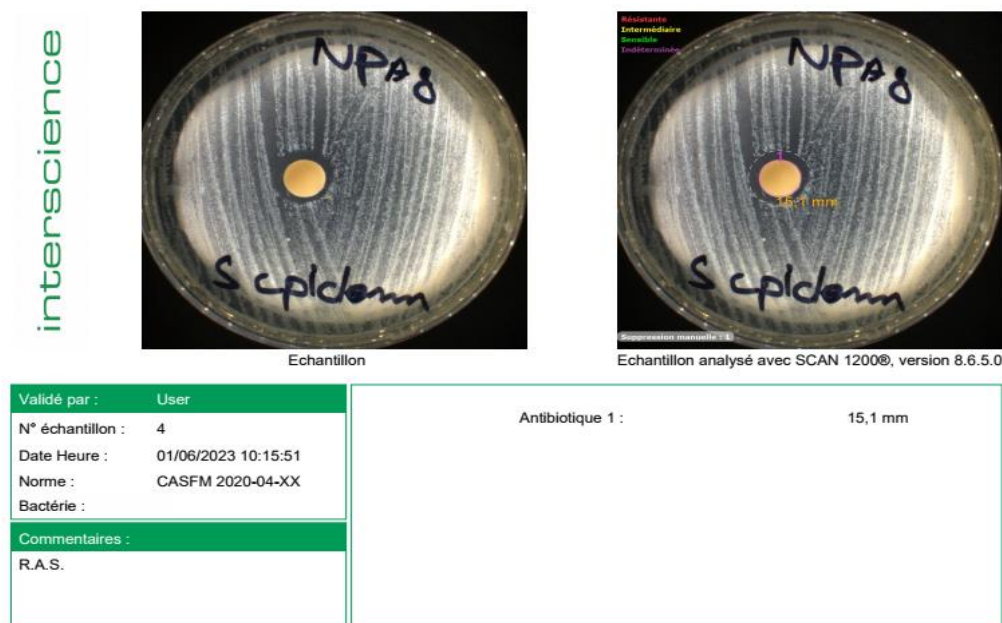


Figure II. 18. Antibiogramme des nanoparticules Ag, cas de *Staphylococcus epidermidis*.

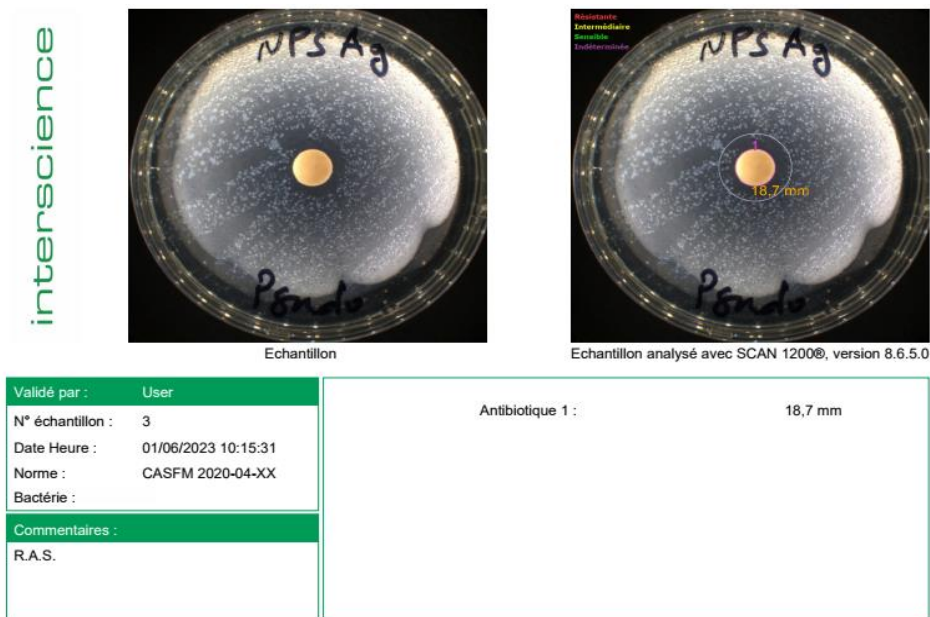


Figure II. 19. Antibiogramme des nanoparticules Ag, cas de *Pseudomonas*.

### II.12.3. Évaluation de l'association de l'oxytétracycline et des Nps-Ag dans l'effet antibactérien :

Nous avons réalisé un mélange constitué de 1 ml d'oxytétracycline et 1 ml de Nps AgNO<sub>3</sub>. Ce mélange a été soumis à un test d'antibiogramme. Les résultats obtenus sont présentés dans les figures II.20.-II.21.-II.22.

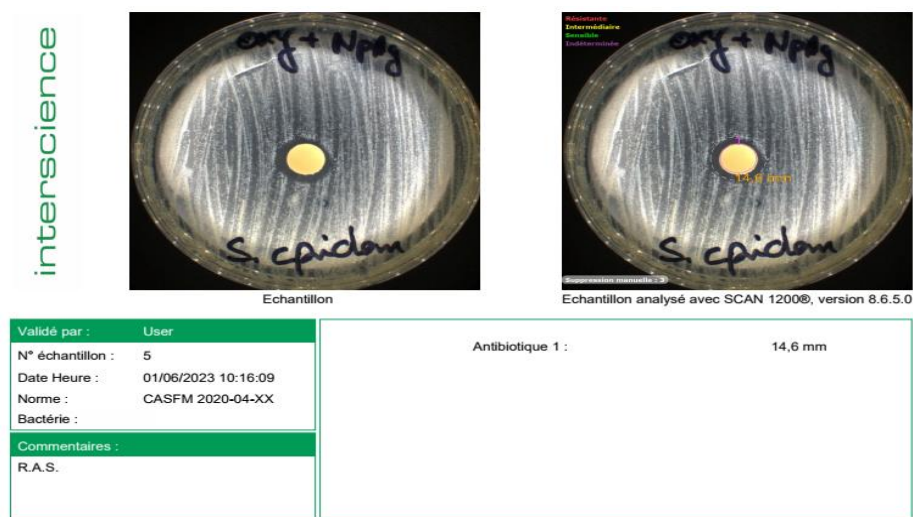


Figure II. 20. Antibiogramme des nanoparticule Ag et l'OTC supportés sur gel de CMC, cas de *Staphylococcus epidermidis*.

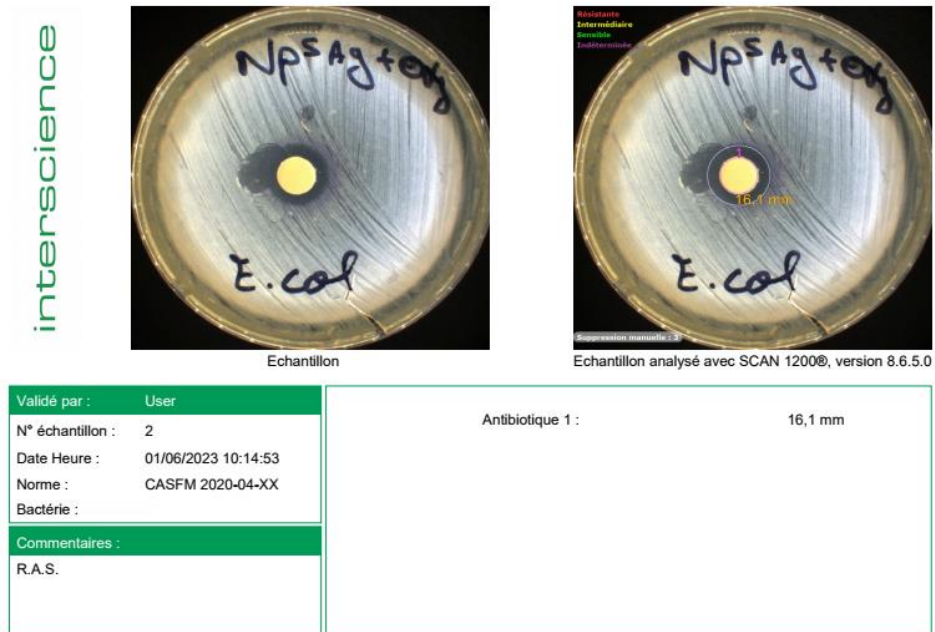


Figure II. 21. Antibiogramme des nanoparticules Ag et l'OTC supportés sur gel de CMC, cas de *Escherichia coli*.

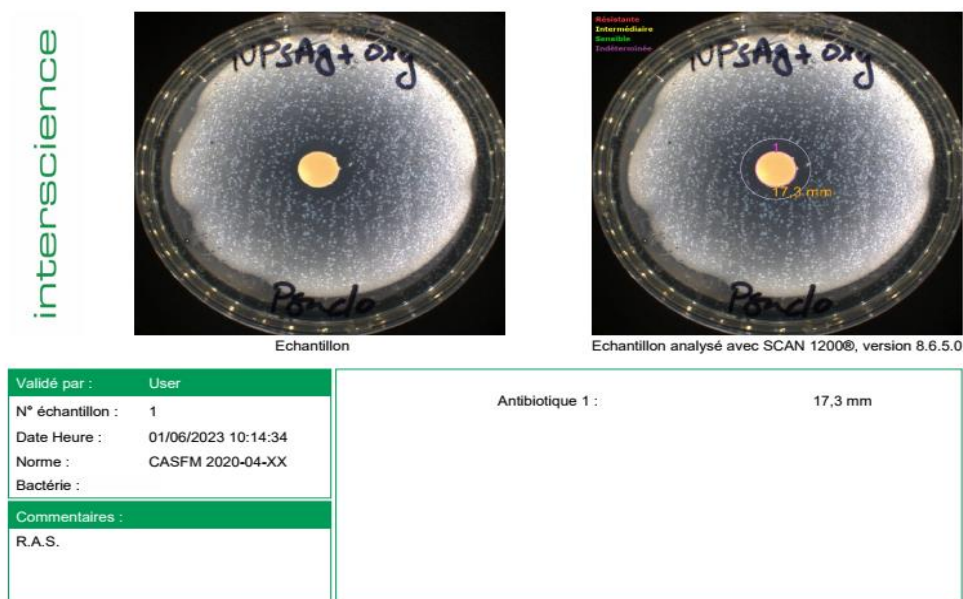


Figure II. 22. Antibiogramme des nanoparticules Ag et l'OTC supportés sur gel de CMC, cas de *Pseudomonas*.

## Conclusion générale

Notre étude s'est principalement focalisée sur la stabilité d'un système ternaire à effet thérapeutique. Nous avons examiné l'effet de l'ajout de nanoparticules d'argent à la carboxyméthylcellulose en tant que support sur la stabilité de l'oxytétracycline dans notre gel. Les résultats obtenus ont démontré une nette amélioration de la stabilité du médicament grâce à cette combinaison.

En utilisant différentes techniques analytiques telles que l'UV-Vis, la spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) et l'analyse microbiologique, nous avons obtenu des résultats cohérents. Ces résultats confirment que la carboxyméthylcellulose constitue un excellent support, favorisant une interaction positive entre l'oxytétracycline, les nanoparticules d'argent (NPs-Ag) et la matrice du gel.

De plus, notre caractérisation microbiologique a révélé une augmentation significative de l'activité antibactérienne lorsque l'oxytétracycline était associée aux nanoparticules d'argent, par rapport à l'utilisation de l'OTC seul. Cette observation suggère que l'ajout des NPs-Ag pourrait peut-être l'efficacité thérapeutique du gel en offrant une protection accrue contre les infections bactériennes.

Ces résultats obtenus avec différentes techniques analytiques (UV-Vis, FTIR, analyse microbiologique) mettent en évidence l'importance de maîtriser l'influence de l'ensemble de ces facteurs pour réussir une bonne préparation de notre système.

Cependant, il convient de noter certaines limitations de notre recherche. Par exemple, nous n'avons pas exploré différentes concentrations de nanoparticules d'argent ou d'autres agents de stabilisation possibles. De plus, les conditions expérimentales utilisées dans notre étude peuvent différer de celles rencontrées dans des applications réelles, ce qui nécessiterait des études supplémentaires pour évaluer la puissance et l'efficacité de notre système dans des conditions plus des représentants.

Malgré ces limitations, nos résultats préliminaires sont encouragés et ouvrent la voie à de nouvelles perspectives pour l'élaboration de formulations pharmaceutiques plus performantes.

Il serait intéressant de poursuivre les recherches afin de mieux comprendre les interactions entre les composants du système ternaire et d'optimiser les conditions de stabilité. Il faut prendre en compte des facteurs tels que la température, le pH et la présence d'autres agents chimiques lors de l'optimisation du gel afin de garantir une stabilité optimale et une efficacité maximale du médicament.

Il serait également pertinent d'envisager des études cliniques pour évaluer l'efficacité de notre formulation améliorée contenant les nanoparticules d'argent dans le traitement des infections bactériennes, en comparaison avec les traitements existants.

De plus, il serait intéressant d'explorer d'autres applications potentielles des nanoparticules d'argent dans le domaine médical, telles que la conception de pansements antimicrobiens ou d'autres dispositifs médicaux pour prévenir les infections nosocomiales.

Enfin, il est crucial de souligner que la sécurité du produit doit être approfondie avant toute utilisation clinique généralisée. Des études toxicologiques approfondies sont nécessaires pour

évaluer les effets potentiels des nanoparticules d'argent sur la santé humaine et leur impact sur l'environnement.

En résumé, nos résultats prometteurs ouvrent de nouvelles perspectives pour l'amélioration des formulations pharmaceutiques, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour valider ces découvertes et les appliquer de manière sûre et efficace dans la pratique clinique.



## Références bibliographiques

- [1] Aarti P. Nikam, M.P.R., Shilpa P. Chaudhari, nanoparticles. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*, 2014. 3: p. 1121-1127.
- [2] M. HEMMERLIN, rapport de stage (2014).
- [3] Prosie, F., Lesage, F.-X., & Deschamps, F. (2008). Nanoparticules : structures, utilisations et effets sur la santé. *La Presse Médicale*, 37(10), 1431-1437. doi:10.1016/j.lpm.2008.04.003.
- [4] Patwa, A ; Associate, Research Patent and Technology ; aranca.com.
- [5] Y. Bu and S. Lee, "Influence of dopamine concentration and surface coverage of Au shell on the optical properties of Au, Ag, and Ag coreAu shell nanoparticles," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 4, no. 8, pp. 3923–3931, 2012, doi: 10.1021/am300750s.
- [6] K. M. M. Abou El-Nour, A. Eftaiha, A. Al-Warthan, and R. A. A. Ammar, "Synthesis and applications of silver nanoparticles," *Arab. J. Chem.*, vol. 3, no. 3, pp. 135–140, 2010, doi: 10.1016/j.arabjc.2010.04.008.
- [7] Elham A., Milani M., Fikri A., et al., 2016. Silver nanoparticles: Synthesis methods, bioapplications and properties. *J Critical Reviews in Microbiology*. ; 42 :2, 173-180, DOI : 10.3109/1040841X.2014.912200.
- [8] Djeghboub Widad, „Nanoparticules d'or et d'argent déposées sur oxyde de cerium synthétisées sous irradiation", Thèse de Magister, 2010,99.
- [9]. Mitsudome, Y. Mikami, H. Funai, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, Oxidant-Free Alcohol Dehydrogenation Using a Reusable Hydrotalcite Supported Silver Nanoparticle Catalyst, *Angewandte Chemie*, 120 (2008) 144-1.
- [10] C. Shi, M. Cheng, Z. Qu, X. Bao, On the correlation between microstructural changes of Ag-HZSM-5 catalysts and their catalytic performances in the selective catalytic reduction of NO<sub>x</sub> by methane, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 235 (2005) 35-4
- [11] Y. Bu and S. Lee, "Influence of dopamine concentration and surface coverage of Au shell on the optical properties of Au, Ag, and Ag coreAu shell nanoparticles," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 4, no. 8, pp. 3923–3931, 2012, doi: 10.1021/am300750s.
- [12] K. Okajima, K. Nabekura, T. Kondoh and M. Sudoh, *Journal of the Electrochemical Society*, 2005, 152, D117-D12
- [13] Phuoc TX, Soong Y and Chyu MK, "Synthesis of Ag-deionized water nanofluids using multibeam laser ablation in liquids", *Optics and Lasers in Engineering*, 45 (12), 1099–1106, (2007)
- [14] Nair S, Sasidharan A, Nair S, and Raina S, "Role of size scale of ZnO nanoparticles on toxicity toward bacteria and osteoblast cells", *J.Mater.sci.*, 20, S235-S241, (2008)

- [15] Willner I, Baron R and Willner B, “Growing metal nanoparticles by enzymes”, *Advance Material*, 18, 1109–1120, (2006).
- [16] Shankar SS, Rai A, Ankamwar B, Singh A, Ahmad A, Sastry M, *Nat. Mater.*, 3, 482, (2004).
- [17] D. Bäuerle, *Laser processing and chemistry*, 3rd edition, Berlin: Springer, 2000.
- [18] D. L. Feldheim et C. A. Foss, *Metal nanoparticles: synthesis, characterization, and applications*, New York: Marcel Dekker, 2002
- [19] Greena, J. Sarah, Ndegwaa, (2011). *Les nanotechnologies*. NCCFEH. Pp 2-4.
- [20] Candido, R. G., & Gonçalves, A. R. (2016). Synthesis of cellulose acetate and carboxymethylcellulose from sugarcane straw. *Carbohydrate Polymers*, 152, 679–686.
- [21] Barba, C., Montané, D., Rinaudo, M. et al. Synthèse et caractérisation des carboxyméthylcelluloses (CMC) à partir de fibres non ligneuses I. Accessibilité des fibres cellulosiques et synthèse des CMC. *Cellulose* 9, 319–326 (2002).
- [22] Heinze, T., Pfeiffer, K., 1999. Studies on the synthesis and characterization of carboxymethylcellulose. *Die Angew. Makromol. Chemie* 266, 37–45.
- [23] Parikh, D.; Fink, T.; Rajasekharan, K.; Sachinvala, N.; Sawney, A.; Calamars, T. ; Parikh, AD Pansements antimicrobiens en coton carboxyméthyle argent/sodium pour brûlures. *Texte. Rés. J.* 2005, 75, 134–138.
- [24] Parikh, D.; Sachinvala, N.; Calamars, T. ; Negulescu, I. Coton carboxyméthylé pour la cicatrisation des plaies humides. *AATCC Rév.* 2003, 3, 15–19.
- [25] Ibrahim, AA; Adel, AM; Abd El-Wahab, ZH; Al-Shemy, MT Utilisation de la carboxyméthylcellulose à base de coques de haricots comme agent chélateur. Synthèse, caractérisation et activité biologique. *Glucides. Polym.* 2011, 83, 94–115.
- [26] Vieira, M.; Heinze, T.; Antonio-Cruz, R.; Mendoza-Martinez, A. Dérivés cellulosiques de matière cellulosique isolée d’Agave lechuguilla et fourcroydes. *Cellulose* 2002.
- [27] Singh, RK ; Singh, AK Optimisation des conditions de réaction pour la préparation de carboxyméthylcellulose à partir de déchets agricoles de maïs cobic. Valeur de la biomasse des déchets. 2013, 4, 129–137.
- [28] Haleem, N.; Arshad, M.; Shahid, M.; Tahir, MA Synthèse de la carboxyméthylcellulose à partir des déchets de l’industrie de l’égrenage du coton. *Glucides. Polym.* 2014, 113, 249–255.
- [29] Bi, Y. ; Liu, M.; Wu, L.; Cui, D. Synthèse de l’amidon de pomme de terre carboxyméthyle et comparaison des conditions de réaction optimales à partir de différentes sources. *Polym. Adv. Technol.* 2008, 19, 1185–1192.
- [30] Toğrul, H.; Arslan, N. Production de carboxyméthylcellulose à partir de cellulose de pulpe de betterave à sucre et comportement rhéologique de la carboxyméthylcellulose. *Glucides. Polym.* 2003, 54, 73–82.



- [31] Heidebach T., Forst P. and Kulozik U., Microencapsulation of probiotic cells by means of rennet- gelation of milk proteins. *Food Hydrocolloid*, 2009, 23, 1670-1677.
- [32] Silva C.M., Ribeiro A.J., Figueiredo I.V., Goncalves A.R. and Veiga F., Alginate microspheres prepared by internal gelation: Development and effect on insulin stability. *Int J Pharm*, 2006, 311, 1-10.
- [33] Yufera M., Fernandez-Díaz C. and Pascual E., Food microparticles for larval fish prepared by internal gelation. *Aquaculture*, 2005, 248, 253-262
- [34] Richard J. and Benoit J.P., Microencapsulation. *Techniques d'Ingénieur*, 2000, J 2 210, 1-20.
- [35] Martinez J. L., Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environmental pollution*, 2009, pp. 2893-2902.
- [36] Cabello, FC (2006). Utilisation intensive d'antibiotiques prophylactiques en aquaculture: un problème croissant pour la santé humaine et animale et pour l'environnement. *Microbiologie environnementale*, 8(7), 1137–1144. doi:10.1111/j.1462-2920.2006.01054.
- [37] Vidal, Article intitulé Base de données des prescripteurs libéraux, Fréquentation certifiée par l'ACPM/OJD [en ligne]. Disponible sur < <https://www.vidal.fr/>>.
- [38] Albert, A. Avidity of tetracycline and aureomycin for metallic cations. *Nature*. 172, 201-211. 1953.
- [39] « Oxytetracycline », British National Formulary, [En ligne], Disponible sur : <http://bnf.org/bnf/index.htm>.
- [40] Claire Visseaux, Pharma-Memo Médicaments; éditions Vernazobres-Grego, 2009
- [41] R. Delépée. « Devenir dans l'environnement dulçaquicole de l'Oxytétracycline, L'acide Oxolinique et la Fluméquine, Antibiotiques utilisés en thérapeutique Piscicole », Thèse de doctorat, Nantes, 2003.
- [42] Chopra. I; Hawkey. P; Hinton. M; Tetracyclines, molecular and clinical aspects, 245. 1992.
- [43] J. Qiting, Z. Xiheng. « Combination process of anaerobic digestion and ozonation technology for treating wastewater for antibiotics production », *Water Treat*, 3, 1988, p: 285-291.
- [44] J.L. CAMPOS, J.M. GARRIDO, R. MÉNDEZ, J.M. LEMA. « Effect of Two Broad - Spectrum Antibiotics on Activity and Stability of Continuous Nitrifying System », *ABAB*, [En ligne], 95, 2001, p: 01-10.
- [45] D. FATTA-KASSINOS, S. MERIC, A. NIKOLAOU. « Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research », *Anal Bioanal Chem*, [En ligne], 399, 2010, p: 251- 275.
- [46] Tjommelund, J. and S.H. Hansen, Determination of impurities in tetracycline hydrochloride by non-aqueous capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A*. 737(2): p. 291-300. 1996.

[47] Turkevitch, J., Stevenson, PC et Hillier, J. (1951). Une étude des processus de nucléation et de croissance dans la synthèse de l'or colloïdal. *Discussions de la Faraday Society*, 11, 55-75.

[48] S. R. ghazali, k. kubulat, m. i. n. isa, a. s. samsudin, and w. m. khairul. Contribution of methyl substituent on the conductivity properties and behaviour of cmc-alkoxy thiourea polymer electrolyte. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* vol. 604: pp. 126–141, 2014.

[49] C. Sarkar, P. Kumari, K. Anuvrat, S. Kumar Sahu, J. Chakraborty, and S. Garai. Synthesis and characterization of mechanically strong carboxymethyl cellulose–gelatin–hydroxyapatite nanocomposite for load-bearing orthopedic application. *J Mater Sci (Biomaterials)*, 53(1), Springer. - January 2018.

[50] Devaraj, P., Kumari, P., Aarti, C., & Renganathan, A. (2013). Synthesis and Characterization of Silver Nanoparticles Using Cannonball Leaves and Their Cytotoxic Activity against MCF-7 Cell Line. *Journal of Nanotechnology*, 2013, 1–5. doi:10.1155/2013/598328