

Laboratoire : Thématique "Matériaux Inorganiques" - Institut des Molécules et Matériaux du Mans - UMR CNRS 6283 - Université du Maine

Titre du sujet de thèse : "Synthèse et caractérisations de composés inorganiques à base de cuivre à activité antibactérienne potentielle"

Directeur de thèse :

Gwenaél CORBEL, Chargé de Recherche à l'IMMM, Université du Maine - gwenael.corbel@univ-lemans.fr - 02 43 83 26 48

Co-Directeur de thèse :

Christine ROQUES, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Toulouse, Université Paul Sabatier Toulouse III - ch.roques@wanadoo.fr

Co-encadrant : Maître de Conférences recruté en 2016

Financement : contrat doctoral MRT

La thèse sera effectuée au sein de la thématique "Matériaux Inorganiques", une des quatre thématiques prioritaires de l'Institut des Molécules et Matériaux du Mans situé sur le campus de l'Université du Maine.

Présentation du sujet:

Les infections nosocomiales constituent un problème majeur de santé publique. Trois bactéries sont à l'origine de plus de la moitié des cas d'infections : le colibacille (*Escherichia coli*), le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) et le bacille pyocyanique (*Pseudomonas aeruginosa*). Ces bactéries ont, au fil du temps, développé une forte résistance vis-à-vis des antibiotiques utilisés. La stratégie proposée pour lutter efficacement contre ces bactéries, en milieu hospitalier ou dans l'industrie alimentaire, consiste à utiliser des surfaces dites actives. Ces surfaces ont la particularité soit d'inhiber la croissance et la reproduction des bactéries en évitant/limitant la formation du biofilm (propriété bactériostatique) ou de les tuer (propriété bactéricide).

Il a été démontré que le cuivre métallique, contrairement à l'argent, était capable d'éradiquer plusieurs souches de staphylocoques résistantes à la méticilline (antibiotique) en 90min dans les conditions typiques de température (22°C) et d'humidité (50%HR) de l'environnement intérieur¹⁻². L'utilisation d'alliages à base de cuivre au niveau des surfaces en contact avec la nourriture dans l'industrie alimentaire a été envisagée afin de lutter contre le colibacille³. L'utilisation d'alliage reste une solution onéreuse car des teneurs en cuivre élevées sont nécessaires afin de garantir une activité forte. Le cuivre métallique est par ailleurs connu pour être sensible à l'oxydation. Platzman *et coll.*⁴ ont montré que l'oxydation du cuivre métallique à température et air ambiants conduit, dans un premier temps, à la formation de l'oxyde cuivreux $\text{Cu}^{\text{I}}_2\text{O}$ et que l'oxyde cuivrique $\text{Cu}^{\text{II}}\text{O}$ ne se formait qu'en atmosphère humide via un composé intermédiaire, l'hydroxyde métastable $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})_2$. Ces trois composés possèdent tous une activité bactéricide, même dans l'obscurité, vis-à-vis des trois bactéries pathogènes précédentes⁵⁻⁸. Les propriétés antibactériennes du cuivre métallique sont ainsi liées aux activités des produits de sa corrosion et dépendent donc de son état de surface. Intégrer en faible quantité des composés antibactériens stables à base d'ions cuivreux/cuivriques dans les revêtements en contact avec les patients est une solution économiquement compétitive garantissant une activité pérenne de la surface.

Le projet de recherche proposé a pour objectif de synthétiser et caractériser des composés à base de cuivre afin d'en déterminer leur activité antibactérienne. Ces composés sont aussi bien des oxydes, des hydroxydes que des hydroxyfluorures, oxyfluorures et fluorures. Les poudres des différentes compositions envisagées seront préparées par réaction dans l'état solide, co-précipitation, synthèse hydro-(solvo-)thermale.... Une connaissance fine de la structure cristalline des phases préparées sera obtenue par l'utilisation combinée de la diffraction des rayons X (voire

des neutrons) et de techniques spectroscopiques (IR, RMN, XPS...). Pour ces dernières techniques, ces caractérisations seront effectuées dans le cadre de collaborations (C. Legein et M. Body-IMMM, Le Mans, S. Zafeiratos-ICPEES, Strasbourg...). La microscopie électronique (MEB et MET) couplée à un système d'analyse élémentaire (spectromètre de rayons X à dispersion d'énergie) permettra de déterminer à la fois la morphologie des cristallites constituant la poudre (conditionnant l'activité antimicrobienne) et leur composition chimique. L'activité antibactérienne, le mécanisme d'action et la stabilité des composés seront évalués dans les conditions se rapprochant des conditions réelles d'utilisation (température, lumière/obscurité, pH ...). La question de la nano-structuration des composés et de ses effets *a priori* antagonistes sur la stabilité et l'activité sera également abordée.

Profil recherché :

Le(la) candidat(e) devra être titulaire d'un Master 2 en Chimie du Solide, Chimie Inorganique ou Chimie des Matériaux ou être titulaire d'un diplôme d'Ecole d'Ingénieurs en Chimie. L'étudiant devra présenter un intérêt pour la synthèse et la caractérisation de composés inorganiques cristallisés. Une bonne maîtrise de l'anglais oral et écrit sera un atout. Les candidats doivent envoyer au directeur de thèse un CV (+ références éventuelles), une lettre de motivation et les relevés de notes et/ou classement à l'issue du Master 1 et 2 ou à l'issue des 2^{ème} et 3^{ème} années d'Ecole d'Ingénieurs.

Date limite de candidature : 9 mai 2016

Mots clés : Chimie du Solide, Matériaux antibactériens.

Références:

- (1) Noyce, J. O.; Michels, H.; Keevil, C. W. *Journal of Hospital Infection* **2006**, *63*, 289.
- (2) Michels, H. T.; Noyce, J. O.; Keevil, C. W. *Letters in Applied Microbiology* **2009**, *49*, 191.
- (3) Noyce, J. O.; Michels, H.; Keevil, C. W. *Applied Environmental Microbiology* **2006**, *72*, 4239.
- (4) Platzman, I.; Brener, R.; Haick, H.; Tannenbaum, R. *Journal of Physical Chemistry C* **2008**, *112*, 1101.
- (5) Sunada, K.; Minoshima, M.; Hashimoto, K. *Journal of Hazardous Materials* **2012**, *235–236*, 265.
- (6) Akhavan, O.; Azimirad, R.; Safa, S.; Hasani, E. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 9634.
- (7) Applerot, G.; Lellouche, J.; Lipovsky, A.; Nitzan, Y.; Lubart, R.; Gedanken, A.; Banin, E. *Small* **2012**, *8*, 3326.
- (8) Qiu, X.; Miyauchi, M.; Sunada, K.; Minoshima, M.; Liu, M.; Lu, Y.; Li, D.; Shimodaira, Y.; Hosogi, Y.; Kuroda, Y.; Hashimoto, K. *ACS Nano* **2012**, *6*, 1609.