



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **8 mars 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **MARTINEZ-RIVAS Claudia-Janeth**

Titre de la thèse : « Formulation et évaluation biologique de nanomédicines avec cenizo *Leucophyllum frutescens* (BERL.) I.M. JOHNSTON (Scrophulariaceae) extrait contre *Mycobacterium tuberculosis* ».



Résumé

La tuberculose est une maladie infectieuse actuellement en recrudescence dans le monde, l'apparition de souches résistantes au traitement a conduit à l'utilisation de produits naturels comme alternative aux traitements classiques. Des études ont montré que les extraits de *Leucophyllum frutescens* présentaient un effet antimicrobien, mais ces extraits ont l'inconvénient d'être récupérés dans un véhicule qui contient des solvants organiques. La préparation de nanoparticules polymériques (NP) permet l'élimination du solvant dans lequel l'actif est solubilisé et être utilisées comme véhicules pour l'administration des extraits.

Le but de cette étude est le développement de formulations de NP avec un extrait de *L. frutescens* et de la rifampicine (RIF), afin d'évaluer leur activité biologique *in vitro* contre *M. tuberculosis*.

Dans un premier temps, l'extrait méthanolique de feuilles et de racines de *L. frutescens* et ses fractions ont été obtenus. L'activité contre *M. tuberculosis* a ensuite été évaluée : l'extrait de racines (EMR) et ses fractions hexaniques (FHR et RF1) ont été les plus actives avec respectivement une CMI de 100, 40 et 40 µg/mL. RIF, EMH, FHR et RF1 ont ensuite été incorporés dans des NP par nanoprécipitation. Des NP de taille voisine de 180 nm avec une distribution homogène ont été obtenues. Ces NP ont été évaluées sur *M. tuberculosis* : les formulations de NP-PLGA-RIF (CMI=0,10 µg/mL) et NP-PLGA-RF1 (CMI=80 µg/mL) ont montré la meilleure activité.

Enfin, l'activité des formulations combinées contre *M. tuberculosis* a été évaluée : la combinaison de RIF avec NP-PLGA-RF1 a produit le meilleur comportement, réduisant la CMI des deux préparations sans montrer un effet toxique.

Les études réalisées dans ce travail ont montré que l'utilisation potentielle d'une formulation de NP contenant une fraction végétale de *L. frutescens* en combinaison avec le RIF pourrait être une alternative de traitement contre *M. tuberculosis*.