

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research
ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCEM

FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :
**Evaluation de l'activité antimicrobienne, antiparasitaire et antimitotique
des dérivés synthétiques de la 8- Hydroxyquinoléine**

Présenté par :
MEFEDEL Chayma
TAHRI Iméne

Soutenu le : **06/06/2024**

Jury

Président :

Dr. BENGHANEM SOUMIA Maitre de Conférences en Chimie Thérapeutique

Membres :

Dr. LOUZIM HABIBA Maitre assistante en Chimie Thérapeutique

Dr. BENMEDDAH SAMIA Maitre assistante en Parasitologie Médicale

Encadrant :

Dr. AOUNALLAH AICHA Maitre assistante en Chimie Thérapeutique

Année universitaire : 2023-2024

Remerciements

Avant tous nous remercions ALLAH, qui nous a donné le pouvoir, le courage et la patience pour accomplir ce travail.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de parasitologie et microbiologie de chu Tlemcen ainsi le laboratoire de la chimie thérapeutique faculté de médecine Abou Baker Belkaid

NOUS adressons nos remerciements les plus sincères à notre encadreur DR. AOUNALLAH AICHA qui a guidé, suivi le déroulement et l'exécution du travail de ce mémoire en nous prodiguant tout aide possible, et en consacrant son temps précieux

Que DR. BENGHANEM SOUMIA, trouve l'expression de notre profonde reconnaissance d'avoir accepté de présider ce jury.

Nous tenons également à témoigner toute notre gratitude envers DR. LOUZIM HABIBA et DR. BENMEDDAH SAMIA d'avoir accepté juger ce travail, Qu'elles trouvent ici nos sincères considérations et notre profond respect

Nous remercions vivement DR BOUSSELHAM, DR. BENMEDDAH SAMIA. Les résidents Dr.HOCINI Safaa, DR KHEDIM MERIEM, DR LAABAS HOCINE de nous avoir accueilli dans leur laboratoire à CHU TLEMEN, pour leur aide précieuse ainsi que pour ses bons conseils

Nous remercions très particulièrement Mme SALAGI DALILA pour son soutien et patiente avec nous tous au long de notre travail.

Dédicaces

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers :

Ma mère, aucun mot et aucune expression ne pourrait exprimer la valeur, la gratitude et l'amour que je lui porte. Je te remercie ma chère maman pour ton soutien, amour, conseils et surtout les encouragements, qu'ALLAH te protège.

Mon père, le brave homme que je suis fière d'être sa fille. Je te remercie pour ton soutien, confiance, tes conseils et surtout tes sacrifices, qu'ALLAH te prête une longue vie.

Mon cher frère **Zakaria** pour leurs encouragements et leurs supports.

Ma chère sœur **Fatima** pour son appui et son soutien moral.

Mon binôme **chaima**. Merci pour les très bons moments qu'on avait partagé ensemble. Je vous aime.

TAHRI Iméne

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux que, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

Ma mère, source de ma vie qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse.

Mon père, malgré les grandes responsabilités que vous assumez dans vos travaux autant que pères de familles, vous avez toujours été près de nous, pour nous écouter nous soutenir, nous suivre et nous encourager. Puisse ce travail diminuer vos souffrances et vous porter bonheur.

A mes chères sœurs ma force et mon soutien que dieu vous protège et vous aide à atteindre vos objectifs.

Mes meilleurs amis **Youssra, Imène, Inès, Bouchra et Zineb** Merci pour les très bons moments qu'on avait partagé ensemble. Je vous aime toutes.

En fin, je remercie mon binôme **Imène**, pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet

MEFEDEL Chayma

Table des Matières

<i>Remerciements</i>	<i>I</i>
<i>Dédicaces</i>	<i>II</i>
<i>Table des Matières</i>	<i>IV</i>
<i>Liste des figures</i>	<i>VII</i>
<i>Listes des tableaux</i>	<i>IX</i>
<i>Liste des abréviations</i>	<i>X</i>
<i>Introduction Générale</i>	<i>1</i>
<i>Partie I : Etude Bibliographique</i>	<i>4</i>
<i>Chapitre 1 : la 8-hydroxyquinoléine</i>	<i>5</i>
I. Définition :	6
II. Synthèse :	6
III. Propriétés biologiques de la 8-hydroxyquinoléine :	7
III.1. Activité antibactérienne.....	7
III.2. Activité antivirale :.....	12
III.3. Activité antiparasitaire :	14
III.4. Activité antifongique :.....	18
III.5. Activité anti inflammatoire :	21
III.6. Activité anticancéreuse :	21
III.7. Activité antioxydante :	23
III.8. Activité anti neurodégénérative	24
<i>Chapitre 2 : Évaluation de l'activité biologique</i>	<i>26</i>
I. Définitions :	27
I.1. In vivo :	27
I.1.1. Toxicité aiguë :.....	28
I.1.2. Toxicité chronique :	28
I.2. In vitro :.....	28
II. Évaluation de l'activité antimicrobienne :	29
II.1. Méthodes de détermination des CMI :	29
II.1.1. La méthode de dilution en milieu liquide :	30
II.1.2. La méthode de dilution en milieu solide :.....	30
II.1.3. Méthode des E-test :.....	31
II.1.4. Méthode de diffusion en milieu gélosé ou antibiogramme :.....	31
III. Évaluation de l'activité antiparasitaire :	32
III.1. Évaluation in vitro :.....	33
III.2. Évaluation in vivo :	34
IV. Évaluation de l'activité antifongique :	34
IV.1. Évaluation in vitro :.....	34

Table des Matières

IV.2. Évaluation in vivo :	35
V. Évaluation de l'activité Anti cancéreuse :	36
V.1. Évaluation in vitro :	36
V.2. Évaluation in vivo :	36
Partie II : Etude expérimentale	38
Chapitre 01 : Matériel et Méthodes	39
I. Évaluation de l'activité anti microbienne :	40
I.1. Matériel :	40
I.2. Méthodologie :	40
I.2.1. Contrôle de la stérilité du milieu :	40
I.2.2. Isolement de la souche bactérienne :	41
I.2.3. La miro-dilution pour la détermination de CMI :	42
II. Evaluation de l'activité Antifongique :	43
II.1. Matériel :	43
II.2. Méthodologie :	44
II.2.1. Isolement de germe :	44
II.2.2. Identification de germe :	44
II.2.3. Liquéfaction et coulage de la gélose Mueller Hinton :	45
II.2.4. Ensemencement et dépôt des disques :	46
III. Evaluation de l'activité antimitotique	47
III.1. Matériel :	47
III.2. Méthodologie :	48
III.2.1. Préparation des oignons :	48
III.2.2. Préparation des solutions :	48
III.2.3. Ensemencement :	48
III.2.4. Préparation des lame et coloration au bleu de méthylène :	48
III.2.5. Calcul de l'indice mitotique :	49
Chapitre 02 : Résultats et Discussion	50
I. Évaluation de l'activité antimicrobienne :	51
I.1. Contrôle de la stérilité du milieu :	51
I.2. Isolement de la souche bactérienne :	51
I.3. La micro dilution pour la détermination de CMI :	51
II. Evaluation de l'activité antifongique :	52
II.1. Isolement de champignon :	52
II.2. Identification de champignon :	53
II.3. Liquéfaction et coulage de la gélose Mueller Hinton :	53
II.4. Mesure de la zone d'inhibition :	54
III. Evaluation de l'activité antimitotique :	57
III.1. Préparation des oignons :	57
III.2. Ensemencement :	58
III.2.1. Préparation des lames et coloration au bleu de méthylène :	59
III.2.2. Calcule de l'indice mitotique :	59

Table des Matières

<i>Discussion Générale</i>	65
I. Évaluation de l'activité anti microbienne :	66
II. Evaluation de l'activité Antifongique :	68
II.1. Analyse intra-groupe :.....	68
II.2. Analyse inter-groupes :	69
III. Evaluation de l'Activité antimitotique :	69
III.1. Analyse intra-groupe :.....	69
<i>Conclusion Générale</i>	71
<i>Références Bibliographiques</i>	74
<i>Résumé</i>	86

Liste des figures

Figure 1 : structure de la 8-hydroxyquinoléine	6
Figure 2 : Synthèse de SKRAUP	6
Figure 3 : Aperçu des applications pharmacologiques à large spectre des dérivés de 8-HQ(12).	7
Figure 4 : détermination de la concentration minimale inhibitrice(89)	30
Figure 5 : Mesure de la CMI par méthode E-Test (Acinetobacter et ampiculbactam).	31
Figure 6 : L'antibiogramme par diffusion(89).	32
Figure 7 : Isolement de MH liquide	41
Figure 8 : méthode d'ensemencement en surface par stries d'épuisement	41
Figure 9 : La micro dilution	42
Figure 10 : Milieu de Sabouraud Chloramphénicol (SC)	44
Figure 11 : Etape de l'isolement de champignon candida	44
Figure 12 : Teste de blestese	45
Figure 13 : Préparation des boîtes de Pétri gélosées Mueller Hinton	46
Figure 14 : Etape d'ensemencement et dépôt des disques	47
Figure 15 : des oignons avec des racines de 2 à 3 cm	48
Figure 16 : Microscope optique à haute résolution (Leica).	49
Figure 17 : La souche ATCC E. Coli isolé	51
Figure 18 : Le résultat de la microplaque après incubation	51
Figure 19 : Culture positif du <i>Candida albicans</i>	52
Figure 20 : Filaments de candida sous microscope optique au grossissement X40.....	53
Figure 21 : Etape de gélification de gélose Muller Hinton	53
Figure 22 : Présentation graphique des zones d'inhibitions des composés a action antifongique.....	56
Figure 23 : Des oignons cultivées dans l'eau de robinet.....	57
Figure 24 : composé A1 solubilisé dans la DMSO 10%	58
Figure 25 : Etape d'ensemencement d'oignons.	58
Figure 26 : des racines écrasées et colorées par le bleu de méthylène.....	59
Figure 27 : Observations microscopes des cellules en division au grossissement 100X.....	59

Liste des figures

Figure 28 : Représentation graphique de la réponse antimétabolite en fonction de la concentration des composés de la sous- série A	62
Figure 29 : Représentation graphique de la réponse antimétabolite en fonction de la concentration des composés de la sous- série B.....	63

Listes des tableaux

Tableau I : Concentrations Minimales Inhibitrices et Zones d'Inhibition des Dérivés de la 8-Hydroxynoline.....	9
Tableau II : Dérivés de la 8-hydroxyquinoléine et leur concentration inhibitrice 50 (IC50) contre divers virus pathogènes.	13
Tableau III : Dérivés de la 8-hydroxyquinoléine et leur concentration inhibitrice 50 (IC50) contre divers parasites pathogènes.	15
Tableau IV : Différents dérivés de la 8-hydroxyquinoléine et leur concentration minimale inhibitrice (CMI) contre divers champignons pathogènes	20
Tableau V : Évaluation de l'activité antifongique de différents produits par la méthode de diffusion sur disque.	55
Tableau VI : Modulation de l'index mitotique cellulaire par les composés étudiés à différentes concentrations	60
Tableau VII : Valeurs des IC 50 de différents composés testés.....	63

Liste des abréviations

8HQ	8 hydroxyquinoline
CMI :	Concentration minimale inhibitrice
CI50	Concentration inhibitrice 50
CE50	Concentration efficace 50
COX-2	Cyclooxygénase -2
IOX1	8 hydroxyquinoline 5 hydroxylic acid
iNOS	NO synthase inductible
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique nicotinamide
SARM	Staphylococcus aureus résistante à la méticilline
NADH	Nicotinamide adénine dinucléotide
ROS	Espèces réactives d'oxygène adénine dinucléotide acide
NRF2	NFLE2L2 nuclear factor erythroid derived2liked2 facteur de transcription désoxyribonucléique
EGFR	Récepteur du facteur de croissance épidermique
ERK	Kinase régulée par un signal extracellulaire
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
ABTS+	Acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) sous sa
SOD	forme radicalaire cationique
Nrf2	Superoxyde Dismutase
NF-κB	Facteur nucléaire érythroïde dérivé 2
RvE1	Facteur nucléaire kappa B
QSAR	Résolvine E1
NO2	Relation Quantitative Structure-Activité
SC	Dioxyde d'azote
MH	Sabaurant chlorophenicol
	Gélose Muller Hinton

Introduction Générale

Introduction Générale

Aujourd'hui, les besoins croissants pour traiter de nombreuses maladies poussent les chercheurs à développer de nouvelles méthodes de synthèse moins coûteuses et à explorer les ressources naturelles(1).

Les hétérocycles quinoléiques, une classe de composés organiques largement étudiée, présentent un grand intérêt dans divers domaines comme les industries chimiques et Pharmaceutiques (2). Ils sont d'excellents pionniers pour synthétiser de nouveaux systèmes susceptibles d'avoir des propriétés biologiques intéressantes contre le paludisme, les maladies cardiovasculaires, antifongiques, antiinflammatoires, antibactériennes, antiparasitaires, anticancéreuses (3)(4). Certains dérivés quinoléiques ont déjà montré un profil pharmacologique prometteur, un pouvoir antibactérien confirmé et sont également utilisés comme antioxydants de corrosion (5)(6).

Le travail décrit dans ce manuscrit s'inscrit dans ce contexte d'évaluation des différentes activités biologiques d'une série de dérivés synthétiques de la 8hydroxyquinoléine, et plus particulièrement décrire l'activité antifongique, antimicrobienne et antimotile.

Pour présenter nos travaux et mettre en évidence nos différentes contributions à la fouille de données, nous avons retenu l'articulation suivante :

- Une partie théorique se décompose en deux chapitres distincts et complémentaires :

Dans le premier chapitre, nous offrons un aperçu général sur les composés dérivés de la quinoléine. Nous définissons tout d'abord cette classe de molécules, puis explorons les différentes méthodes de synthèse employées pour les obtenir. Ensuite, nous examinons leurs propriétés physico-chimiques impliquées. Enfin, nous mettons en lumière le vaste éventail d'activités biologiques qui possèdent ces dérivés quinoléiques, notamment leurs effets antiparasitaires, antifongiques, anti-inflammatoires, anticancéreux, antibactériens, antiviraux, antioxydants et anti-neurodégénératifs. Cette analyse approfondie jette ainsi les bases pour comprendre le potentiel thérapeutique remarquable de cette classe de composés.

Le deuxième chapitre détaillera les principes fondamentaux qui régissent les différentes méthodes analytiques employées dans l'évaluation de l'activité biologique des

Introduction Générale

composés étudiés. Nous aborderons dans un premier temps les techniques permettant une appréciation générale de cette activité biologique. Puis, nous approfondirons spécifiquement les méthodologies utilisées *in vitro* et *in vivo* pour le criblage de l'activité antiparasitaire, anticancéreuse et de l'activité antibactérienne, ainsi que du potentiel antioxydant des molécules.

- Une partie pratique décrivant pour chacune des activités antimétabolique, antifongique et antibactérienne, le matériel et les protocoles employés, les résultats obtenus ainsi que leur interprétation analytique, suivie d'une discussion critique.

Enfin, ce mémoire est clôturé par une conclusion générale qui permettra de tirer quelque suggestion de prolongation à ce travail.

Partie I : Etude Bibliographique

Chapitre 1 : la 8-hydroxyquinoléine

I. Définition :

La 8-hydroxyquinoléine, également connue sous le nom oxime, est une petite molécule hétérocyclique avec un groupe hydroxyle en position 8 sur le noyau de la quinoléine. En raison de cette structure, la 8-HQ peut servir de ligand bidenté et former des complexes de coordination stables avec divers cations métalliques tels que le cuivre, le zinc, le fer et le vanadium.(7)(8)

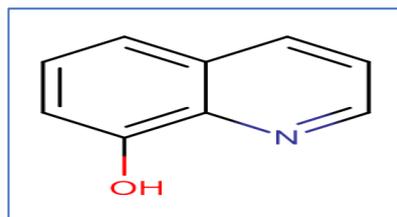


Figure 1 : structure de la 8-hydroxyquinoléine

II. Synthèse :

La 8-hydroxyquinoline, également connue sous le nom de quinoléin-8-ol, est un hétérocyclique azoté qui sert de précurseur à la création de plusieurs dérivés. La synthèse de Skraup (1880) est la méthode de synthèse du quinoléin-8-ol la plus ancienne et la plus répandue, elle consiste à faire réagir le 2-aminophénol à plus de 100 °C en présence d'acide sulfurique, de propane-1,2,3-triol (glycérol) et d'un oxydant doux en quantité catalytique. Le glycérol se déshydrate en acroléine lorsque l'acide sulfurique est chauffé à 100 °C. La formation de 1,2-dihydroquinoléine se produit lorsque l'acroléine s'additionne à l'aniline en présence de 2-aminophénol. Un oxydant doux comme le nitrophénol peut facilement l'oxyder et l'aromatiser en quinoléine. Pour rendre la réaction moins violente, on peut ajouter du sulfate ferreux. En raison de sa forte tendance à se polymériser, l'acroléine ne peut se former qu'in situ(9).

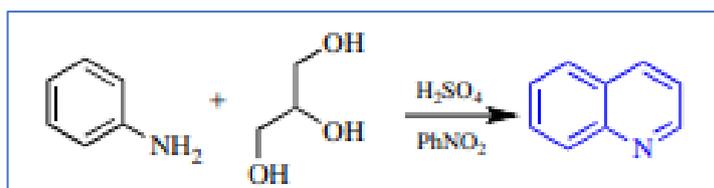


Figure 2 : Synthèse de SKRAUP

III. Propriétés biologiques de la 8-hydroxyquinoléine :

La 8-HQ et ses analogues ont un large éventail d'activités biologiques, notamment antimicrobienne, anti tumorale, antioxydante et neuroprotectrice, en plus de ses propriétés chélatrices de métaux, les propriétés redox du noyau quinoléine et du groupement 8-hydroxy sont responsables de ces effets (10).



Figure 3 : Aperçu des applications pharmacologiques à large spectre des dérivés de 8-HQ(11).

III.1. Activité antibactérienne

La 8-hydroxyquinoline, est un composé organique hétérocyclique qui possède des propriétés antibactériennes intéressantes, Des études récentes ont montré que la 8-hydroxyquinoline et certains de ses dérivés ont une activité antimicrobienne contre plusieurs types de bactéries Gram positif et Gram négatif.(5)

Les études de relation structure-activité ont identifié certains dérivés nitro ou halogénés de la 8-hydroxyquinoléine dotés d'une puissante activité antibiotique accumulée.

Notamment, la 5-nitro-8-hydroxyquinoléine inhibe efficacement la croissance aussi bien des bactéries à Gram positif comme *S. aureus* que des souches à Gram négatives telles *E. coli*. La nitroxoline (5-nitro-8-HQ), utilisée pour traiter les infections des voies urinaires, inhibe sélectivement *Pseudomonas aeruginosa* à une CMI de 84,14 μM . Son groupement nitro électroattracteur augmenterait son effet chélateur et donc son activité antibactérienne contre les bactéries à Gram négatif les plus difficiles à traiter.(5)

De même, l'introduction d'un chlore en position 5 générerait un bactéricide composé à large spectre, avec un CMI de 1 $\mu\text{g/mL}$ sur *E. faecalis*. Ces améliorations d'activités antibiotiques pourraient être attribuées à une meilleure réactivité avec les cibles cellulaires essentielles. (5)

La 8-hydroxyquinoline et ses dérivés sont actifs contre un large spectre de bactéries Gram négatives et Gram positives. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Salmonella spp.*, *S. dysenteriae*, *M. morgani*, *C. freundii*, *P. shigelloides*, *A. hydrophila*, *P. stutzeri*, *S. putrefaciens*, *P. aeruginosa* sont sensibles avec une MIC de 78-881,79 μM Par exemple, la nitroxoline inhibe sélectivement *Pseudomonas aeruginosa*..(5)

Les bactéries Gram positives comme *S. aureus*, *S. epidermidis*, *M. luteus*, *E. faecalis*, *C. diphtheriae*, *B. cereus*, *B. subtilis* et *L. monocytogenes* sont sensibles avec une MIC de 3,44 à 13,78 μM (5).. L'iodoquinol est très efficace contre *Neisseria gonorrhoeae*.(12)

Certaines bactéries résistantes sont aussi sensibles, comme *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes. L'IOX1 (dérivé de 8-hydroxyquinoléine) a montré des effets thérapeutiques dans des modèles murins de septicémie à *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes(13).

Les SARM sont également sensibles, par exemple une petite molécule appelée DNAC-2 qui est un dérivée de la 8-hydroxyquinoléine à une activité antibactérienne avec une CMI de 8 $\mu\text{g/ml}$ contre la souche SARM USA300 et est bactéricide à deux fois la CMI(14) et même la *Mycobacterium tuberculosis* est aussi sensible(15)

La 8-HQ a deux principaux mécanismes d'action. Elle chélate des ions comme Fe^{2+} , Zn^{2+} ou Cu^{2+} dans le cytoplasme bactérien, privant les cellules de cofacteurs vitaux. Cette séquestration du fer inhibe des métallo-enzymes impliquées dans la respiration, la

réplication de l'ADN et la synthèse protéique(16). Ce mécanisme est observé chez *P. aeruginosa* (17).

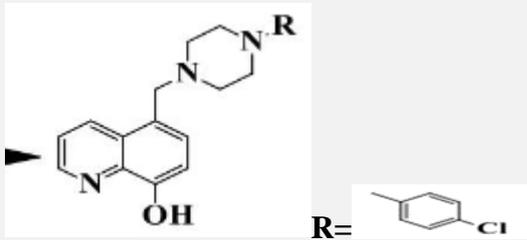
De plus, du fait de son caractère amphiphile, la 8-HQ s'intercale dans la bicouche lipidique des membranes bactériennes, en altérant l'intégrité et la fluidité. Ceci perturbe la perméabilité sélective et l'homéostasie ionique, conduisant à la lyse cellulaire(18)

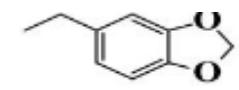
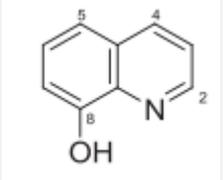
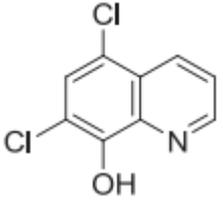
La 8-HQ inhibe de manière compétitive des enzymes-clés comme la gyrase et la topoisomérase IV chez *S. aureus*, MRSA Ceci bloque la réplication/transcription de l'ADN Elle provoque également un découplage de la chaîne respiratoire bactérienne en ciblant la NADH-déshydrogénase, notamment la production d'ATP (19)

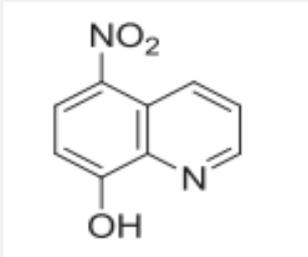
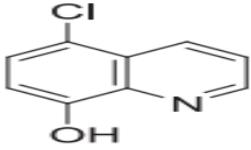
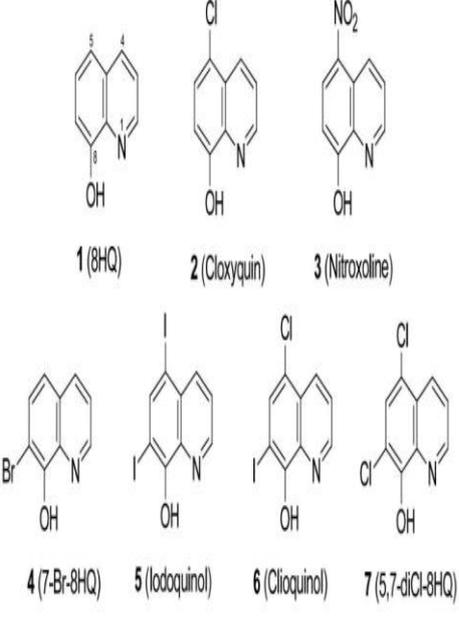
La 8-HQ induit un stress oxydatif via la génération de dérivés réactifs de l'oxygène au niveau intracellulaire (ROS)(20). Elle inhibe aussi la biosynthèse des acides gras nécessaires à la formation de la paroi bactérienne, entraînant une lyse cellulaire (14).Enfin, la 8-HQ permet une neutralisation des toxines bactériennes(21).

Le tableau ci-dessous fournira des informations sur l'activité antibactérienne de certains dérivés de 8 hydroxyquinoline .

Tableau I : Concentrations Minimales Inhibitrices et Zones d'Inhibition des Dérivés de la 8-Hydroxyquinoline

Molécule	Souche	Diamètre de la zone d'inhibition/	Référence
5-(4-(4-chlorophényl) pipérazine-yl)méthylquinoléin-8-ol (CPMQ) 	<i>B. subtilis</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>E. ludwigii</i>	Diamètre de la zone d'inhibition (mm) 40, 25, 50 et 45	
5-((4-phénylpipérazin-1-yl) méthyl) quinoline-8-ol (PPMQ) R= 	<i>B. subtilis</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)	

	<i>E.ludwigii</i>	25, 25, 30 et 27	
5-(4-méthylpipérazinyl)-méthylquinoléin-8-ol (MPMQ) R= 	<i>B. subtilis</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>E.ludwigii</i>	Diamètre de la zone d'inhibition (mm) 25, 25, 30 et 27	
5-((4-benzo-[1,3]-dioxo-5-ylméthyl)pipérazinyl)méthylquinoléin-8-ol (BPMQ) R= 	<i>B. subtilis</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>E.ludwigii</i>	Aucune zone	
 8hydroxyquinoline	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>L. monocytogenes</i>	CMI (μM) 6.89 3.44	
le CQ (6, 5- chloro-7-iodo-8HQ) 	All Gram-positive bacteria <i>E. coli</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. shigelloides</i> <i>A. hydrophila</i> <i>S. putrefaciens</i> <i>A.xylooxidans</i> <i>C. albicans</i> <i>S. cerevisiae</i>	CMI (μM) 26.1	

 <p>5-nitro-8-quinolinol</p>	<p>contre presque toutes les BGN</p> <p><i>A. hydrophila</i> <i>M. luteus</i> <i>P. stutzeri</i> <i>S. putrefaciens</i> <i>B. cereus</i> <i>E. coli</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. Typhimurium</i> <i>S. Enteritidis</i> <i>S. dysenteriae</i> <i>C. freundii</i> <i>A.xylooxidans</i></p>	<p>CMI (μM)</p> <p>5.26 10.52</p> <hr/> <p>CMI (mM)</p> <p>21.03</p>	<p>(5)</p>
 <p>Cloxyquine</p>	<p><i>A. hydrophila</i> <i>P. shigelloides</i></p>	<p>CMI (μM)</p> <p>5.57 11.4</p>	
 <p>1 (8HQ) 2 (Cloxyquin) 3 (Nitroxoline)</p> <p>4 (7-Br-8HQ) 5 (Iodoquinol) 6 (Clioquinol) 7 (5,7-diCl-8HQ)</p>	<p>Les souches multi-résistante de <i>Neisseria gonorrhoeae</i></p>	<p>CMI en μM</p> <p>(1) 27.56-55.11 (2) 2.78-5.57 (3) 2.63-5.26 (4) 2.23-4.46 (5) 0.08-0.15 (6) 0.10-0.20 (7) 0.28-0.56</p>	<p>(12)</p>

III.2. Activité antivirale :

La 8-hydroxyquinoléine (8-HQ) et ses dérivés synthétiques présentent un potentiel antiviral prometteur contre un large éventail de virus à ADN et ARN. Leurs mécanismes d'action sont multiples et ciblent diverses étapes du cycle viral(10)

D'une part, ces composés inhibent les protéases virales essentielles au clivage des polyprotéines et à la maturation des particules virales (22). La 8-HQ se lie au site catalytique de la protéase NS3/4A du virus de l'hépatite C, bloquant ainsi sa fonctionnalité. De même, le dérivé 8-HQ-5-carboxamide inhibe l'activité de la protéase Nsp2 du virus Chikungunya, enzyme cruciale pour la réplication du génome viral. (23)

D'autre part, ces molécules interfèrent avec les polymérases virales responsables de la transcription et la réplication du matériel génétique viral. La 8-benzyloxyquinoléine pénètre le canal de l'ARN-polymérase PA/PB1 du virus Influenza A, obstruant l'accès au site actif de transcription(24). De façon similaire, la 8-HQ se lie au site de liaison à l'ARN de la polymérase 3Dpol de l'entérovirus A71, inhibant ainsi la réplication du génome(25).

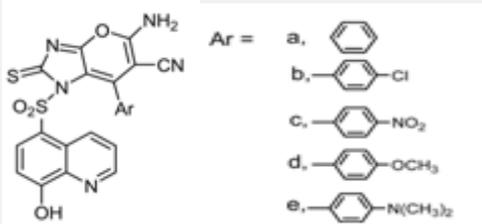
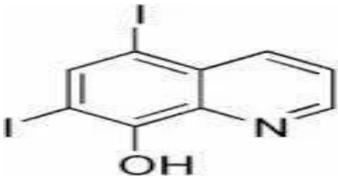
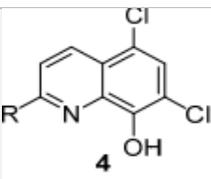
Ces composés peuvent également cibler la néosynthèse de composants viraux indispensables à l'assemblage et au bourgeonnement des nouveaux virions. Le dérivé 8-HQ-valine inhibe la synthèse des glycoprotéines de surface G et F du virus respiratoire syncytial, limitant la production de particules virales infectieuses. Ces dérivés de 8-hydroxyquinoléine démontrent une activité antivirale étendue contre divers virus pathogènes tels que les entérovirus(25), le micropterus salmoides rhabdovirus,(26), le VIH-1 et le VHC(27).

Certains composés modifiés comme la 8-éthoxyquinoléine présentent même un indice de large spectre considérable, les positionnant comme des pistes prometteuses pour le développement de futurs agents thérapeutiques à large spectre contre les infections virales(22).

Des études structure-activité ont permis d'identifier les dérivés pyrano (2,3-c)pyrazole et pyrano(2,3-d)imidazole de la 8-hydroxyquinoline-5-sulfonylchlorure comme étant particulièrement actifs contre le paramyxovirus aviaire de type 1 et le virus de la laryngotrachéite in vitro et in vivo. La présence du noyau 8-hydroxyquinoléine semble essentielle à l'activité antivirale, tandis que les substitutions sur les noyaux pyrazole/imidazole permettent de moduler subtilement cette activité(28).

Le tableau suivant indique notamment l'activité antivirale de certains dérivés de 8 hydroxyquinoline.

Tableau II : Dérivés de la 8-hydroxyquinoléine et leur concentration inhibitrice 50 (IC50) contre divers virus pathogènes.

Molécule	Souche	Concentration inhibitrice 50	Référence
 <p>5-(2-thio-4-aryl-5-carbonitrile-6-amino-pyrano(2,3-d)imidazol-2-yl)sulphonyl-8-hydroxyquinolines and 5-(2-oxo-4-aryl-5-carbonitrile-6-amino-pyrano(2,3-d)imidazol-2-yl)sulphonyl-8-hydroxyquinolines</p>	Avian paramyxovirus type1 (APMV-1) laryngotracheitis virus (LTV)	3-4 ug/ml	(28)
 <p>5,7-Diiodoquinolinol</p>	Covid 19	1.38uM	(29)
 <p>2-isopropyl, 2-isobutyl-5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline</p>	Coronavirus	3.03uM	(30)

III.3. Activité antiparasitaire :

Des centaines des millions des personnes sont touchées par des maladies parasitaires telles que le paludisme, la leishmaniose ou la trypanosomiase humaine africaine, principalement dans les pays tropicaux. Cependant, les traitements disponibles sont limités par leur toxicité, leur coût ou l'émergence de résistances. Par conséquent, de nouvelles méthodes antiparasitaires sont nécessaires(7).

Le 8-hydroxyquinoléine (8-HQ) et ses dérivés ont démontré une activité antiparasitaire intéressante contre divers parasites, tels que *Trypanosoma*, *Leishmania*, *Toxoplasma* et *Schistosoma*(31)(32). Il est probable que la 8-HQ fonctionne en chélatant les ions métalliques essentiels aux parasites, ce qui entraîne un stress oxydatif et inhibe les métalloenzymes clés (33).

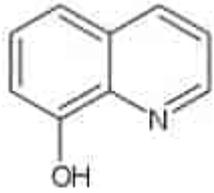
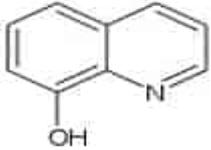
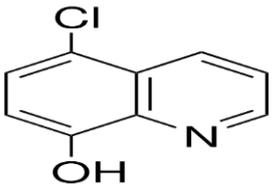
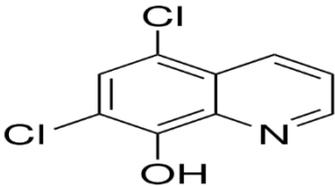
L'efficacité de la 8-HQ et de dérivés halogénés tels que le clioquinol contre *Trypanosoma cruzi* et *Leishmania spp* a été confirmée par des études in vitro et in vivo chez la souris(34)(35). L'activité antiparasitaire est potentialisée par des complexes métalliques à base de 8-HQ, tels que les complexes de vanadium, de ruthénium et de fer, par rapport aux ligands seuls (31) (36)(37).

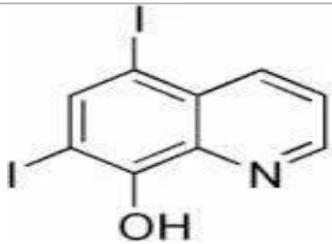
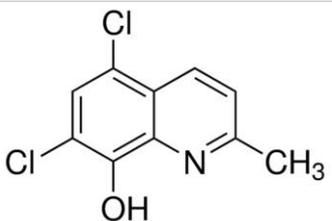
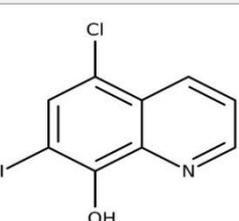
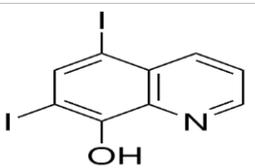
La biodisponibilité et l'action antiparasitaire de la 8-HQ sont améliorées par la vectorisation par des systèmes nanoparticulaires (38). Quelques dérivés de 8-HQ ont également démontré leur efficacité contre des parasites responsables de maladies négligées tels que *Trichomonas vaginalis* et *Balamuthia mandrillaris*(34)(39).

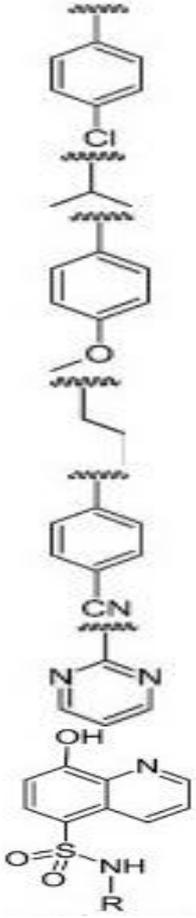
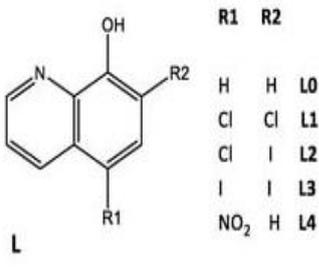
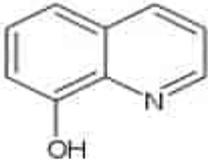
Par conséquent, la 8-HQ et ses analogues semblent être une classe pharmacologique prometteuse pour la création de nouveaux antiparasitaires(32).

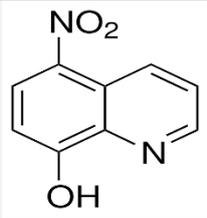
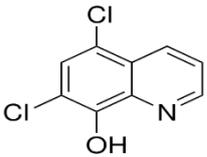
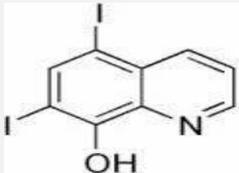
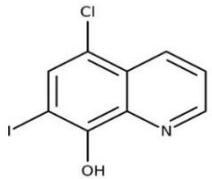
Le tableau ci-après indique notamment divers dérivés de la 8-hydroxyquinoléine et leur concentration inhibitrice 50 (IC50) contre divers parasites pathogènes.

Tableau III : Dérivés de la 8-hydroxyquinoléine et leur concentration inhibitrice 50 (IC50) contre divers parasites pathogènes.

MOLECULE	PARASITE	Concentration inhibition 50	REFER ENCE
 <p>8 -Quinololinol</p>	<i>Leishmania amazonensis</i> , <i>Leishmania infantum</i> <i>Leishmania braziliensis</i>	0.05 ±0.02 0.26± 0.04 0.35 ±0.06	(40)
 <p>8 -Quinololinol</p>	<i>Leishmania major</i>	15.3 ± 3.00	
 <p>5-Chloroquinolinol</p>	<i>Leishmania major</i>	21.5 ± 5.13	
 <p>5,7-Dichloroquinolinol</p>	<i>Leishmania major</i>	30.8 ± 3.28	
 <p>5,7-Dibromoquinolinol</p>	<i>Leishmania major</i>	23.8 ± 4.86	

 5,7-Diiodoquinolinol	<i>Leishmania major</i>	16.0 ± 2.81	
 5,7-Dichloro-2-methylquinolinol	<i>Leishmania major</i>	12.5 ± 2.92	(41)
 5-Chloro-7-iodo-8-quinolinol	<i>Leishmania infantum</i>	6.3 ± 1.4	
 5,7-Diiodoquinolinol	<i>Trypanosoma brucei</i>	2.0 ± 0.3	(42)
	<i>Leishmania infantum</i>	18.5 ± 6.6	
	<i>Trypanosoma brucei</i>	1.7 ± 0.8	

	<p><i>Trichomonas vaginalis</i></p>	<p>PH 151 :29.81 PH 152: 16.88 PH 153: 23.82 PH 154: 19.29 PH 155: 31.31 PH 156: 42.71</p>	<p>(34)</p>														
	<p><i>Trypanosoma cruzi</i></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Epimastigotes</th> <th>Trypomastigotes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9.42 ± 2.23</td> <td>20.10 ±</td> </tr> <tr> <td>7.17 ± 1.07</td> <td>2.86</td> </tr> <tr> <td>2.76 ± 0.52</td> <td>2.25 ± 0.95</td> </tr> <tr> <td>2.17 ± 0.35</td> <td>0.40 ± 0.08</td> </tr> <tr> <td>2.58 ± 0.56</td> <td>1.10 ± 0.88</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1.01 ± 0.73</td> </tr> </tbody> </table>	Epimastigotes	Trypomastigotes	9.42 ± 2.23	20.10 ±	7.17 ± 1.07	2.86	2.76 ± 0.52	2.25 ± 0.95	2.17 ± 0.35	0.40 ± 0.08	2.58 ± 0.56	1.10 ± 0.88		1.01 ± 0.73	<p>(7)</p>
Epimastigotes	Trypomastigotes																
9.42 ± 2.23	20.10 ±																
7.17 ± 1.07	2.86																
2.76 ± 0.52	2.25 ± 0.95																
2.17 ± 0.35	0.40 ± 0.08																
2.58 ± 0.56	1.10 ± 0.88																
	1.01 ± 0.73																
 <p>8 -Quinolinol</p>	<p><i>Trypanosoma brucei</i></p>	<p>12.4 ± 0.8</p>															

 <p>5-nitro-8-quinolinol</p>	<i>Trypanosoma brucei</i>	0.8 ± 0.3	(43)
 <p>5,7-Dichloroquinolinol</p>	<i>Trypanosoma brucei</i>	2.5 ± 0.2	
 <p>5,7-Diiodoquinolinol</p>	<i>Trypanosoma brucei</i>	3.0 ± 0.2	
 <p>5-Chloro-7-iodo-8-quinolinol</p>	<i>Trypanosoma brucei</i>	2.4 ± 0.4	

III.4. Activité antifongique :

La famille des composés prometteuse de la 8-HQ et de ses nombreux dérivés qui ont été synthésés ces dernières années représente une opportunité dans la lutte antifongique, que ce soit chez l'homme ou dans un contexte agricole(44).

Cette famille des composés heterocycliques composée de la 8-hydroxyquinoline (8-HQ) et de ses dérivés présente une efficacité contre diverses souches des champignons pathogènes qui a été démontré dans des nombreuses études récentes(45).

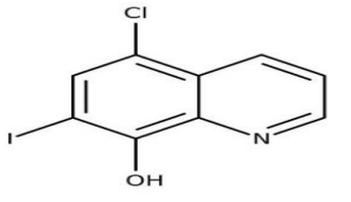
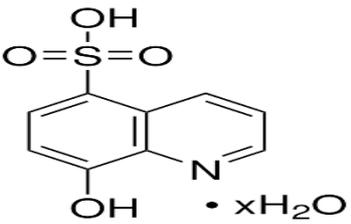
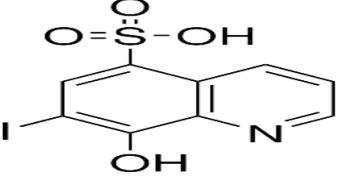
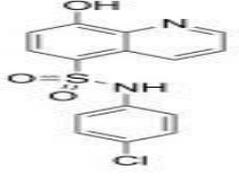
D'autres dérivés de 8-HQ complexés avec des métaux tels que le cobalt, le nickel, le cadmium, l'aluminium et le lanthane ont également montré des propriétés antibactériennes et antifongiques intrigantes contre les souches Gram positif et Gram négatif ainsi que contre *Candida spp*(46)(47).

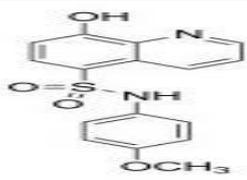
La 8-HQ et certains de ses dérivés ont également été démontrés efficaces contre des champignons phytopathogènes tels que *Sclerotinia sclerotiorum*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium graminearum* et *Magnaportheoryzae*, qui provoquent des pertes importantes de récoltes. Les souches fongiques ont démontré une efficacité exceptionnelle du dérivé 5-(4-phényl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)quinolin-8-ol avec des CE50 compris entre 0,09 et 5,96 g/m(48)

Donc ces molécules sont des candidats intéressants pour le développement de nouveaux médicaments ou pesticides en raison de leur spectre d'activité, de leur faible toxicité et de leur mécanisme d'action(48).

Le tableau suivant fournira les différents dérivés de la 8-hydroxyquinoléine et leur concentration minimale inhibitrice (CMI) contre divers champignons pathogènes.

Tableau IV : Différents dérivés de la 8-hydroxyquinoléine et leur concentration minimale inhibitrice (CMI) contre divers champignons pathogènes

MOLECULE	Champignon	CMI	REFERANCE
 <p>5-Chloro-7-iodo-8-quinolinol</p>		[0.250 mg/ml - 0.500 mg/ml]	
 <p>acide 8-hydroxy-5-quinolinesulfonique</p>	<i>Candida spp.</i> (<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i>)	[64 mg/ml - 64 mg/ml]	(49)
 <p>8-hydroxy-7-iodo-5-quinolinesulfonique</p>	<i>Et</i> <i>Dermatophytes</i> (<i>M. canis</i> , <i>M. gypseum</i> , <i>T. mentagrophytes</i> <i>T. rubrum</i>)	[32 mg/ml - 256 mg/ml]	
 <p>8-Hydroxyquinoline-5-(4-chlorophenyl)sulfonamide</p>	<i>Candida albicans</i> <i>Microsporium canis</i> <i>Trichophyton mentagrophytes</i>	2 µg /ml 2 µg/ ml 1 µg/ ml	

 <p>8-hydroxyquinoline-5-(N-(4-methoxyphenyl)sulfonamide)</p>	<i>Candida albicans</i> <i>Microsporium canis</i> <i>Trichophyton mentagrophytes</i>	8 µg /ml	(50)
---	--	----------	------

III.5. Activité anti inflammatoire :

Les hétérocycliques 8-hydroxyquinoléine (8-HQ) et ses dérivés ont une variété de propriétés pharmacologiques, y compris des effets anti-inflammatoires, la 8-HQ et certains de ses dérivés peuvent inhiber la production de médiateurs pro-inflammatoires tels que les cytokines, les prostaglandines et les radicaux libres, selon plusieurs études in vitro et in vivo(51)(52).

Le mécanisme anti-inflammatoire de la 8-HQ impliquerait son activité chélatrice des ions métalliques, ce qui empêcherait les cellules immunitaires d'activer les voies de signalisation pro-inflammatoires dépendantes des métaux, de plus, la 8-HQ a la capacité d'inhiber directement des enzymes pro-inflammatoires telles que la NO synthase inducible (iNOS) et la cyclooxygénase-2 (COX-2)(51).

Sur des modèles animaux, certains dérivés de 8-HQ, tels que la 5-chloro-8-hydroxyquinoléine (clioquinol) est démontrée des propriétés anti-inflammatoires plus fortes que les anti-inflammatoires conventionnels(53).

Pour le traitement des maladies inflammatoires cutanées, l'incorporation de la 8-HQ dans des formulations topiques ou des matériaux nanostructurés pourrait améliorer son activité anti-inflammatoire locale(54).

III.6. Activité anticancéreuse :

La 8-hydroxyquinoléine (8-HQ) et ses dérivés font partie d'une classe importante de composés hétérocycliques azotés qui ont démontré des propriétés potentiellement anticancéreuses, la capacité de ces molécules à chélater les ions métalliques semble être un élément important de leur cytotoxicité sélective contre les cellules cancéreuses(55)

Le cuivre, le zinc, le ruthénium, le platine et le gallium sont tous des exemples des complexes métalliques à base de 8-HQ qui ont une efficacité antitumorale (56)(57). Dans différentes lignées de cellules cancéreuses, ces complexes provoquent l'apoptose et l'autophagie via les voies mitochondriales et une production accrue d'espèces réactives d'oxygène(55). Certains d'entre eux ont également montré des effets in vivo chez des souris xénogreffes avec des tumeurs humaines(58).

La 8-HQ et ses dérivés peuvent non seulement former des complexes cytotoxiques, mais ils peuvent également servir de ligands bidentés pour stabiliser et activer des complexes à base de métaux de transition qui ont des propriétés anticancéreuses, les complexes demi-sandwich de ruthénium(II), de rhodium(III) et d'iridium(III) en sont des exemples notables(59)(60) .

Des études mécanistiques ont également montré que certains de ces composés peuvent perturber le métabolisme mitochondrial ou la réplication de l'ADN, renforçant leurs propriétés antitumorales (61), de plus certains dérivés de 8HQ inhibent les enzymes épigénétiques comme les histone déméthylases, ce qui modifie l'expression génique au profit d'effets antitumoraux(62), et du ciblage des protéines anti-apoptotiques telles que la survivine (63).

En raison de leur captation accrue via les transporteurs de glucose surexprimés dans les tumeurs, de nouveaux glycoconjugués associant un sucre comme le glucose à un dérivé de la 8HQ ont récemment montré d'excellentes sélectivités pour les cellules cancéreuses(64).

Les activités anticancéreuses intrinsèques des dérivés de la 8-hydroxyquinoline, en plus de leur capacité de chélation des métaux, suscitent également beaucoup d'intérêt. Selon de nombreuses études, les composés portant diverses substitutions en positions 5 ou 7 de la 8HQ peuvent provoquer directement l'apoptose des cellules tumorales. Par exemple, plusieurs lignées cancéreuses humaines ont montré que le dérivé 5-bromé était plus cytotoxique que le 8HQ de départ(65), Certains de ces composés ont des effets antitumoraux en inhibant des kinases telles que l'EGFR ou l'ERK, qui sont impliquées dans les voies de prolifération et de survie cellulaire(66).

III.7. Activité antioxydante :

La 8-hydroxyquinoléine (8-HQ) et plusieurs de ses dérivés halogénés, alkylés ou hydroxylés ont démontré une bonne capacité de piégeage de radicaux libres tels que le DPPH ou ABTS+ *in vitro*. Le piégeage se fait via un transfert d'atome H en positions C5 et C7 du cycle aromatique, stabilisant le radical formé. La fonction hydroxy en position 8 est primordiale pour cette activité. Des groupes alkyles ou aryles améliorent cette capacité antioxydante (67).

In vivo, la 8-HQ et les analogues hydroxylés/méthoxylés augmentent l'activité de la SOD, catalase et glutathion peroxydase dans des modèles de stress oxydant au niveau hépatique ou rénal donc le mécanisme possible c'est la régulation positive de la transcription des gènes codant ces enzymes antioxydant (68) (69).

La 8-HQ peut également chélater des ions métalliques de transition comme le Cu(II), Fe(II/III) ou Zn(II) grâce à ses doubles liaisons et paires d'électrons non liantes. Cela empêche la réduction de ces métaux et bloque la formation de radicaux hydroxyles réactifs(8) .

In vitro, la 8-HQ native et ses dérivés méthoxylés protègent efficacement les cellules cardiaques et les neurones contre la mort induite par un stress oxydant exogène, préservant la morphologie et la viabilité cellulaire (70).

In vivo, l'injection de dérivés hydroxylés et méthoxylés de la 8-HQ chez le rat à 50 $\mu\text{mol/kg}$ augmente significativement l'activité de la SOD, catalase et glutathion-peroxydase dans les tissus hépatiques et rénaux, démontrant une stimulation des défenses antioxydantes endogènes(68) (71) .

Enfin, l'introduction de groupements attracteurs d'électrons comme NO₂ en position 6 ou 7 potentialise l'activité antioxydante vis-à-vis du piégeage de DPPH, tandis que des groupements méthyles ou phényles en position 2 la réduisent (72).

III.8. Activité anti neurodégénérative

La 8-HQ et ses dérivés possèdent une puissante activité antioxydante leur permettant de lutter contre le stress oxydatif neuronal. Ils piègent directement les radicaux libres, chélatent les ions métalliques pro-oxydants, et activent les défenses antioxydantes cellulaires dont le facteur Nrf2(62). Ces composés interfèrent avec l'oligomérisation des peptides amyloïdes-bêta et de l'alpha-synucléine, limitant la formation de structures toxiques impliquées dans la mort neuronale dans la maladie d'Alzheimer et de Parkinson(73).

La 8-HQ et ses dérivés inhibent l'activation de NF-kB, stimulent la production de résolvines du type E (RvE1) qui sont des médiateurs lipidiques aux effets protecteurs et pro-résolutifs dans les maladies neurodégénératives. Ainsi, la modulation multipoints de voies inflammatoires par la 8-HQ et ses analogues contribue à leurs effets bénéfiques(74).

La 8-HQ interagit au niveau des mitochondries et améliore plusieurs aspects de la fonction de cet organite essentiel dans les neurones. Elle stabilise les membranes mitochondriales, stimule l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, réduisant ainsi le stress oxydatif et améliorant la survie cellulaire dans des modèles de maladies neurodégénératives(75).

Le clioquinol, dérivé halogéné de la 8-HQ, chélate les ions zinc et cuivre impliqués dans l'agrégation des peptides beta-amyloïdes et montre des effets protecteurs dans des modèles de la maladie d'Alzheimer. D'autres dérivés halogénés comme l'iodoquinol et le bromoquinol inhibent également la formation des plaques séniles amyloïdes(73). Des dérivés conjuguant la structure 8-HQ à des groupements chélateurs présentent une double activité chélatrice de métaux et inhibitrice de l'agrégation amyloïde(62)

Des travaux ont montré l'intérêt de vectoriser la 8-HQ sous forme nanoparticulaire pour améliorer sa biodisponibilité cérébrale dans le contexte de la maladie d'Alzheimer. Des liposomes chargés en 8-HQ administrés par voie intranasale traversent la barrière hémato-encéphalique et délivrent la molécule bioactive dans le parenchyme cérébral, réduisant les dépôts amyloïdes et ayant des effets anti-inflammatoires(76).

Un modèle QSAR fiable a ainsi été construit, guidant la synthèse de nouveaux inhibiteurs de l'agrégation parmi les meilleurs décrits. Des analogues alkylés de la 8-HQ

comme le clioquinol ont montré des effets neuroprotecteurs dans des modèles cellulaires et animaux de la maladie de Parkinson.(77).

En prévenant l'activation des voies pro-inflammatoires et du stress oxydatif, ces composés réduisent la mort des neurones dopaminergiques induite par des toxines. L'ajout de longues chaînes alkyles semble renforcer leur activité antioxydante. La formation de complexes entre la 8-HQ et des ions métalliques comme le manganèse potentialise ses effets antioxydants par un système rédox faisant intervenir ces ions(78).

Le complexe 8-HQ-Mn montre ainsi des effets protecteurs accrus dans des modèles de neurodégénérescence probablement médiés par une mitochondrie mieux préservée. Des stratégies utilisant des vecteurs lipidiques ou polymériques pour acheminer la 8-HQ vers son site d'action sont prometteuses pour traiter des pathologies du système nerveux central. Des constructions multivalentes avec plusieurs motifs 8-HQ permettent d'augmenter l'avidité d'interaction avec les cibles biologiques et ainsi potentialiser les effets thérapeutiques. La vectorisation de la 8-HQ en nanoparticules et sa lipophilie sont des pistes pour améliorer sa faible biodisponibilité orale et son passage limité de la barrière hémato-encéphalique vers son site d'action, des verrous à lever pour envisager des applications cliniques. (79)

Chapitre 2 : Évaluation de l'activité biologique

I. Définitions :

L'Organisation American National Standards Institute , (Association for the Advancement of Medical Instrumentation et Organisation internationale de normalisation (ANSI/AAMI/ISO 10993-1, 2020), définit L'évaluation biologique comme un processus systématique d'investigation scientifique visant à déterminer les effets potentiels d'une substance, d'un médicament, d'un dispositif médical, d'un agent physique ou chimique, ou de tout autre type d'intervention. Sur des organismes vivants dans des conditions définies.

Elle repose sur une démarche expérimentale rigoureuse comprenant :

- L'identification des dangers biologiques potentiels et la caractérisation des relations dose-réponse(80).
- L'enquête des mécanismes d'action sous-jacents(81)
- La mesure et la quantification des effets biologiques et de leurs conséquences(82)
- L'extrapolation et l'estimation des risques associés pour la santé humaine et l'environnement(82)

Les évaluations biologiques impliquent généralement une combinaison de tests in vitro sur des composants cellulaires et tissulaires, et de tests in vivo sur des modèles animaux et des volontaires humains lors des essais cliniques (83)

I.1. In vivo :

Les tests in vivo impliquent des études menées sur des organismes vivants entiers, tels que des animaux de laboratoire ou des volontaires humains, afin d'évaluer les effets d'une substance ou d'un traitement sur l'organisme dans son ensemble. Ils offrent des informations précieuses sur la pharmacocinétique d'un médicament, son efficacité thérapeutique, sa toxicité, et ses effets indésirables potentiels. Ces essais contribuent à évaluer la sécurité des produits chimiques ou des ingrédients actifs, avec des exemples tels que des études pharmacologiques sur des animaux pour évaluer l'effet d'un médicament sur une maladie spécifique, des tests de toxicité aiguë ou chronique, et des essais cliniques sur des patients(84).

I.1.1. Toxicité aiguë :

L'Organisation de coopération et de développement économiques (OECD guidelines 401) définit la toxicité aiguë comme une étude des effets néfastes d'une substance après une exposition unique ou de courte durée. Permet la détermination de la DL50 et des effets immédiats sur la santé, par l'intermédiaire des tests généralement réalisés sur des animaux selon des protocoles standardisés, les résultats sont utilisés pour établir des limites de sécurité.

I.1.2. Toxicité chronique :

L'Organisation de coopération et de développement économiques (OECD guidelines 408), toxicité chronique comme une étude des Effets nocifs d'une substance après une exposition prolongée ou répétée, à faibles doses elle permet l'évaluation des effets à long terme sur la santé (maladies, cancer, atteintes des organes...), les tests sont réalisés pendant plusieurs semaines/années avec exposition répétée chez l'animal, les résultats fournissent des informations essentielles pour évaluer le profil de sécurité d'une substance et établir des limites d'exposition.

I.2. In vitro :

Les tests in vitro sont réalisés en dehors de l'organisme vivant, généralement dans des éprouvettes ou des cultures cellulaires. Ils permettent d'étudier les interactions entre des substances chimiques, des médicaments, ou des produits biologiques spécifiques et des cellules, des tissus, ou des organes isolés. Ces essais offrent des informations sur les mécanismes d'action, le potentiel toxicologique, et l'efficacité d'une substance. Les exemples comprennent des tests de cytotoxicité pour évaluer les effets sur la viabilité cellulaire, des essais d'activité enzymatique, des études de liaison, et des tests de mutagenicité.(84)

Les tests in vitro offrent des informations précieuses sur les mécanismes d'action d'une substance, leur potentiel toxicologique et leur efficacité. Parmi les exemples de tests in vitro, on peut citer :

- Les tests de cytotoxicité pour évaluer les effets d'une substance sur la viabilité cellulaire(85)
- Les essais d'activité enzymatique pour évaluer l'effet d'un médicament sur une enzyme spécifique(86)

- Les études de liaison pour évaluer l'interaction entre une substance et une protéine cible(87)
- Les tests de mutagénicité pour évaluer le potentiel d'une substance à causer des mutations génétiques(88)

II. Évaluation de l'activité antimicrobienne :

Les tests de sensibilité aux antibiotiques représentent la dernière étape du diagnostic microbiologique d'une infection. Ils permettent de dresser le profil de résistance d'une souche bactérienne donnée, nécessaire à l'antibiothérapie.

Différentes techniques peuvent être pratiquées au laboratoire :

- Détermination des CMI
- Technique de diffusion en milieu gélosé (antibiogramme)
- Mise en évidence de mécanismes de résistance particuliers (ex : enzymes inactivant les bêtalactamines).
- Associations d'antibiotiques....

La pratique de ces tests tiendra compte des critères suivants :

- le test doit être pratiqué sur **une souche pure**, celle qui a été isolée à partir d'un produit pathologique (**prélèvement**) (89).

II.1. Méthodes de détermination des CMI :

La CMI ou Concentration Minimale Inhibitrice est la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne après 18 h d'incubation. Cette valeur caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique. La CMB ou Concentration Minimale Bactéricides est la plus faible concentration en agent capable d'entraîner la mort d'au moins 99,99% des bactéries d'un inoculum. Le Principe de cette méthode c'est de la détermination des CMI qui est basée sur la mise en culture de la souche à étudier en présence d'un gradient de concentration d'un antibiotique donné(89).

II.1.1. La méthode de dilution en milieu liquide :

- Préparer une série de tubes avec le même milieu de Mueller Hinton liquide puis constituer une gamme de concentrations de l'antibiotique à tester (par exemple de 0.5 à 16mg/l). Un tube témoin de croissance de la souche à tester (sans antibiotique) est inclus. Ajouter la même quantité de germes dans chaque tube : inoculum. Après une incubation de 18h, la lecture se fait en observant à l'œil nu la croissance dans les tubes (présence ou absence de trouble)(90)

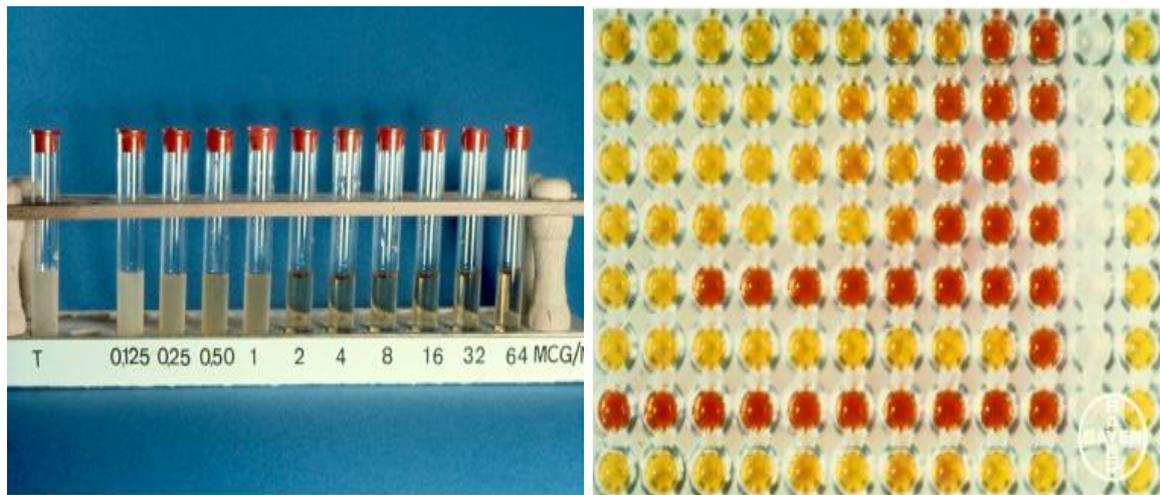


Figure 4 : détermination de la concentration minimale inhibitrice(89)

II.1.2. La méthode de dilution en milieu solide :

- Préparer un milieu de culture de gélose Mueller-Hinton maintenu à 45°C. ensuite préparer des dilutions semi-logarithmiques de l'antibiotique à tester, partant d'une concentration stock élevée jusqu'à la concentration finale souhaitée, généralement dans une gamme de 512 à 0,125 µg/ml.. puis préparer une suspension bactérienne standard à une turbidité de 0,5 McFarland (environ 10^8 UFC/ml) à partir d'une culture jeune. Déposer des spots de l'inoculum bactérien de 5 à 8 mm à la surface de la gélose contenant les différentes concentrations d'antibiotique.. Après dépôt des spots, incuber les boîtes pendant un temps déterminé, généralement 18-24 heures.. Observer et interpréter la croissance bactérienne sur chaque spot pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'antibiotique(91).

II.1.3. Méthode des E-test :

- Il s'agit d'une méthode courante qui consiste à déposer sur une gélose ensemencée avec la bactérie à tester, une bandelette de papier imprégnée d'un gradient décroissant de concentrations de l'antibiotique. Celui-ci diffuse dans le milieu en créant un gradient et inhibe localement la croissance bactérienne. Il se forme alors une zone d'inhibition de forme elliptique dont la limite avec la bandelette graduée correspond à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'antibiotique sur cette souche(92).

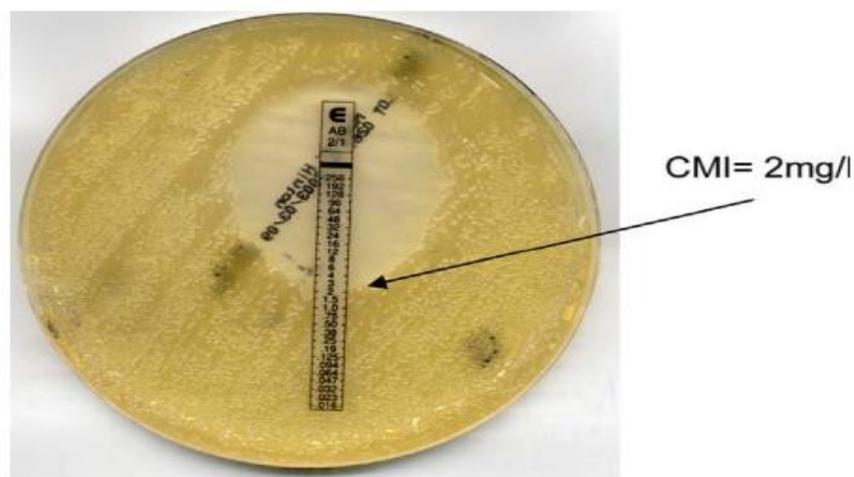


Figure 5 : Mesure de la CMI par méthode E-Test (Acinetobacter et ampiculbactam). (93)

II.1.4. Méthode de diffusion en milieu gélosé ou antibiogramme :

Un antibiogramme est un test de détermination de la sensibilité d'une bactérie aux antibiotiques, effectuée en milieu solide. Il s'agit d'un examen quotidien du laboratoire de bactériologie. Ce test est pratiqué sur toute souche isolée d'un prélèvement pathologique. Il a un intérêt double : thérapeutique (il permet de confirmer et ou adapter une antibiothérapie) et épidémiologique (surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques). le principe de cette technique consiste à déposer des disques de papier imprégnés d'une concentration connue d'antibiotique, sur une gélose ensemencée avec la bactérie à étudier. Le milieu utilisé varie en fonction de la bactérie on utilise pour les bactéries non exigeantes c'est gélose Mueller Hinton par contre pour les bactéries exigeantes c'est gélose Mueller Hinton additionné des suppléments (ex : sang de mouton pour les streptocoques)(5)

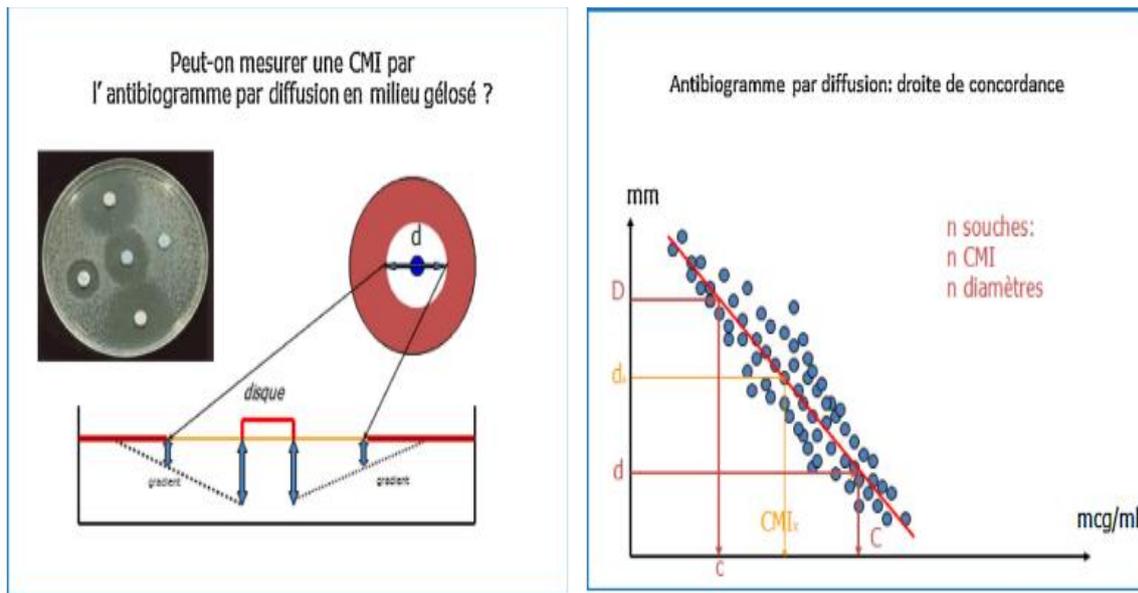


Figure 6 : L'antibiogramme par diffusion(89).

A partir de l'antibiogramme on constate que les souches Sensibles (S) sont celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est acceptable. On doit s'attendre à un effet thérapeutique acceptable à dose habituelle par voie générale, les souches Intermédiaires (I) sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible. La valeur de la CMI pour ces souches n'est pas prédictive et les souches Résistantes (R) sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique.

Ces diamètres critiques résultent de l'intégration de plusieurs données : concentrations sériques et tissulaires des antibiotiques in vivo, concentrations inhibitrices habituellement observées sur un échantillon important de souches, confrontation avec des résultats cliniques. La technique (technique Kirby-Bauer : recommandée par l'OMS) de cette méthode comporte les étapes suivantes : préparer une suspension bactérienne de la souche à étudier, de densité égale à 0.5 Mc Farland (DO : 0.08 – 0.10 à 625 nm), puis incuber les boîtes à 35° en atmosphère appropriée (adaptée à la culture du germe étudié)(89).

III. Évaluation de l'activité antiparasitaire :

À l'heure actuelle, de nombreuses recherches évaluent l'efficacité antiparasitaire contre des parasites pathogènes tels que *Leishmania*, *Trypanosoma*, *Plasmodium* ou *Toxoplasma*. Avant des études plus approfondies, les tests cellulaires standardisés permettent de

déterminer rapidement leur potentiel *in vitro*. On utilise généralement des modèles animaux pour évaluer les dérivés les plus prometteurs. En général, on utilise des tests *in vitro* sur des cultures cellulaires de parasites cibles afin d'évaluer le potentiel antiparasitaire de nouvelles molécules. Ces tests sont plutôt simples à utiliser et offrent la possibilité de détecter les composés d'intérêt à un débit élevé. (93).

III.1. Évaluation *in vitro* :

Le test le plus couramment utilisé, c'est la détermination de la CI50 par microdilution en plaque 96 puits, des concentrations en série de la molécule test sont ajoutées à une suspension de parasites, après 48-72h d'incubation la viabilité parasitaire est mesurée par colorimétrie utilisant la résazurine ou le MTT, la CI50 est la concentration qui inhibe 50% de la croissance, la faible CI50 signifie que le composé est plus actif. La méthode la plus répandue d'évaluer la viabilité cellulaire est la colorimétrie à la résazurine. Les cellules vivantes métabolisent la résazurine bleue non fluorescente en résazurine rose hautement fluorescente. La fluorescence émise après incubation avec les composés testés est mesurée à 550 nm d'excitation et 590 nm d'émission et pour simuler les conditions *in vivo*, le milieu de culture peut contenir un sérum animal supplémenté. Il est nécessaire d'avoir des contrôles négatifs (cellules seules) et positifs (mort cellulaire). La résazurine est capable de détecter des variations de viabilité cellulaire faibles (10 %), ce qui est utile pour identifier précisément les CI50 (34)

En plus la sélectivité de l'activité antiparasitaire est évaluée en examinant la cytotoxicité des composés sur des cellules de mammifères sains et l'indice de sélectivité (IS) est déterminé en divisant la CI50 des cellules saines par la CI50 antiparasitaire(43).

La cytométrie en flux multiparamétrique combine plusieurs fluorochromes permet d'évaluer les effets des composés en déduire un ensemble des paramètres plus spécifiques comme le potentiel membranaire mitochondrial, la mort cellulaire et le cycle cellulaire. La mort cellulaire et l'externalisation des phosphatidylsérines lors de l'apoptose sont indiquées par l'iodure de propidium et l'annexine V, respectivement. La dépolarisation mitochondriale ou la diminution du potentiel transmembranaire peuvent être observées à l'aide de sondes fluorescentes telles que DiOC6(3) ou JC-1, et aussi le marquage ADN peut être utilisé pour explorer simultanément le cycle cellulaire et donc la cytométrie en flux permet une

description approfondie et dynamique de l'activité antiparasitaire, comme on a la microscopie qui permet d'observer directement les effets morphologiques (93,94) .

Enfin la technique de PCR en temps réel qui permet également de détecter l'expression des gènes impliqués dans la mort cellulaire ou le stress oxydatif et plus il y a des analyses biochimiques étudient également les moyens potentiels d'action tels que l'inhibition enzymatique, la chélation du fer et les dommages à l'ADN. (40)

III.2. Évaluation in vivo :

Différents modèles animaux ont été employés afin d'analyser l'activité antiparasitaire en laboratoire. L'efficacité a été étudiée par exemple chez les souris BALB/c infectées par *Leishmania infantum* ,un effet antiparasitaire in vivo a été observé chez les souris traitées, avec une réponse immunitaire de type Th1 et une diminution importante de la charge parasitaire dans la rate, le foie, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques. De la même manière, des souris infectées par le *Trypanosoma brucei* ont été étudiées. (43)

Dans un autre cas, les effets antiparasitaires et antifibrotiques de l'acide gallique ont été étudiés sur la schistosomiase hépatique expérimentale chez la souris(95)

IV. Évaluation de l'activité antifongique :

IV.1. Évaluation in vitro :

Les tests d'activité antifongique in vitro sont fréquemment utilisés comme première étape pour évaluer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) contre diverses espèces de champignons pathogènes, tels que *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* et *Cryptococcus spp.*, la méthode de microdilution en bouillon est la plus courante(96) (50).

On utilise également la méthode de diffusion sur un environnement gélosé avec des puits ou des disques pour mesurer rapidement l'activité antifongique en mesurant les zones d'inhibition.(97)

Des tests plus approfondis, tels que les courbes de mortalité - temps, permettent d'étudier la cinétique de l'activité antifongique et de faire la distinction entre un effet fongicide et un effet fongistatique(98) (49)

Étant donné que les biofilms sont souvent plus résistants aux traitements, l'évaluation de l'activité contre les biofilms fongiques représente un autre sujet de recherche important. La capacité à arrêter la formation de biofilms ou à éliminer les biofilms préformés de *Candida spp* est mesurée à l'aide de tests en microplaques(98) (56). Des études de microscopie électronique à balayage, des tests de perméabilité membranaire et Test de protection au sorbitol révèlent le mécanisme d'action des molécules antifongiques en indiquant des dommages potentiels à la paroi cellulaire des champignons(50).

L'ensemble de ces tests permettent de sélectionner les molécules qui présentant le meilleur ratio activité/toxicité avant de passer à des études in vivo chez l'animal pour confirmer leur potentiel thérapeutique(99).

IV.2. Évaluation in vivo :

Afin de déterminer les composés les plus prometteurs pour des applications topiques ou systémiques, des tests de toxicité sur des cellules animales normales (lignées cellulaires, embryons de poulet, embryons de poisson zèbre) et des tests d'irritation cutanée sont nécessaires (45).

Les chercheurs ont testé l'effet protecteur des composés lors d'infections à *Candida albicans* avec la drosophile Toll-déficiente (un modèle de mouche du vinaigr), les composés sont administrés aux mouches, qui sont ensuite infectées par le *Candida albicans*. Par rapport aux contrôles non traités, le taux de survie des mouches est suivi pendant sept jours. Avant de passer à des modèles mammifères plus complexes, ce modèle permet d'étudier rapidement l'activité antifongique et la toxicité in vivo chez un organisme entier avec un système immunitaire fonctionnel(99).

Des chercheurs ont examiné la toxicité des dérivés de 8-hydroxyquinoline sur les embryons de poulet fertilisés(99). Les embryons sont traités au troisième jour et incubés jusqu'au vingtième jour pour étudier la survie et l'apparition de malformations, un bon indicateur de toxicité développementale, les embryons de poisson zèbre ont également été utilisés par l'équipe de la recherche biomédicale utilise cette espèce comme modèle standard. Dès le le premier stade cellulaire, les embryons sont exposés aux composés, puis leur survie et leur développement sont suivis pendant 96 heures pour déterminer une DL50. Ce modèle permet une évaluation rapide de la toxicité d'un vertébré(99).

Ces études sur des modèles alternatifs sont des étapes préliminaires avant des essais chez les mammifères (souris et rat), qui sont plus complexes sur le plan éthique et pratique. Ils permettent de présélectionner les candidats médicaux les plus prometteurs(99).

V. Évaluation de l'activité Anti cancéreuse :

V.1. Évaluation in vitro :

L'activité anticancéreuse est généralement évaluée à l'aide de tests in vitro initiaux effectués sur des lignées cellulaires cancéreuses humaines, le premier objectif de ces tests est d'évaluer la cytotoxicité de ces substances en utilisant des tests au MTT ou au bleu de trypan (100)(101) , cela permet de calculer les concentrations inhibitrices médianes (CI50) sur chaque lignée cellulaire traitée. Il est courant de comparer leurs CI50 à celles d'agents anticancéreux de référence tels que le cisplatine ou autre afin de déterminer les dérivés les plus prometteurs(102)(66).

D'autres tests in vitro, tels que la mesure du potentiel membranaire mitochondrial, la détection d'espèces réactives d'oxygène ou l'étude de l'apoptose, permettent ensuite de mieux caractériser leurs mécanismes d'action antitumoraux (55)(103)

D'autres tests in vitro, en plus de la cytotoxicité et des mécanismes d'action, sont fréquemment utilisés pour sélectionner les dérivés les plus prometteurs, c'est La capacité des composés à empêcher la formation de colonies cellulaires est évaluée par des tests de clonogénicité, qui reflètent leur activité anticancéreuse sur le long terme(64). Les études du cycle cellulaire par cytométrie en flux indiquent la phase du cycle spécifique(104)

V.2. Évaluation in vivo :

L'ensemble de ces résultats in vitro sert de guide pour choisir les dérivés les plus actifs pour les évaluations in vivo dans des modèles animaux de xénogreffes tumorales, une approche multifacettes combinant des tests in vitro et in vivo est nécessaire pour évaluer l'activité anticancéreuse. Dans une étude ils ont testé la cytotoxicité de nouveaux complexes de platine(II) contenant des dérivés de 5-substituted-8-hydroxyquinoline sur des lignées cancéreuses pulmonaires humaines A549 et A549 résistantes à la cisplatine (A549/DDP), ainsi que sur des cellules hépatiques humaines normales HL-7702 ,les résultats ont montré que le complexe [Pt(L1)(DMSO)Cl] présentait une cytotoxicité 8,8 à 48,6 fois supérieure

aux autres complexes sur les cellules A549/DDP résistantes. De plus, ils ont examiné l'efficacité antitumorale de ce même complexe in vivo sur un modèle de xénogreffes de tumeurs pulmonaires A549 chez des souris nude. Ils ont découvert une inhibition de la croissance tumorale de 68,2 %, supérieure à celle du cisplatine (environ 50,0%)(55) .

Partie II : Etude expérimentale

Chapitre 01 : Matériel et Méthodes

I. Évaluation de l'activité anti microbienne :

Cette étude vise à déterminer la concentration minimale inhibitrice de dix composés synthétiques dérivés de la 8-hydroxyquinoline.

I.1. Matériel :

➤ Appareillage :

- Les boîtes de Pétri
- Le bec bunsen
- Pipette Pasteur
- Microplaque
- Micropipette + embouts
- Étuve
- Vortex (agitateur et mélangeur)
- Densitomètre

➤ Réactifs :

- Milieu Mueller Hinton liquide
- Amoxicilline contrôle positif
- Milieu gélose nutritive
- Eau physiologique stérile
- Souche ATCC E. coli du laboratoire de microbiologie médicale CHU Tlemcen
- Les composés testés

I.2. Méthodologie :

I.2.1. Contrôle de la stérilité du milieu :

Une goutte de milieu Muller Hinton a étéensemencé dans un milieu de gélose nutritive et incubé pendant 24h à 37°C.



Figure 7 : Isolement de MH liquide

I.2.2. Isolement de la souche bactérienne :

La souche de référence *Escherichia coli* ATCC, issue du laboratoire de microbiologie du CHU de Tlemcen et fournie par l'American Type Culture Collection, a été ensemencée en surface sur un milieu de gélose nutritive par la méthode des stries d'épuisement, dénommée "méthode des cadrans", à l'aide d'une pipette Pasteur stérile. Ces manipulations ont été réalisées sous des conditions de stérilité optimales. L'incubation s'est ensuite déroulée pendant une période de 24 heures à une température de 37°C, température propice au développement bactérien.

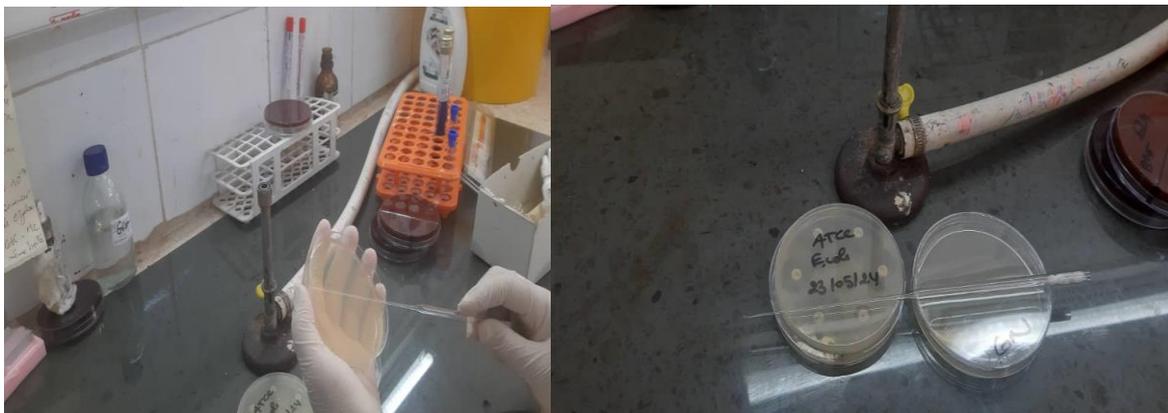


Figure 8 : Méthode d'ensemencement en surface par stries d'épuisement

I.2.3. La miro-dilution pour la détermination de CMI :

- La détermination de l'activité antibactérienne des composés a été réalisée par la méthode de micro dilution en milieu liquide, conformément aux normes cliniques et aux directives standardisées de l'Institut CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Les composés à tester ont été préparés au préalable à une concentration initiale de 1 µg/ml. Dans les puits d'une microplaque transparente à fond rond de 96 puits, 25 µL de milieu Mueller-Hinton (MH) liquide ont été distribués, puis 25 µL de la solution mère des composés à 0.44 µM y ont été ajoutés. Des dilutions sériées au 1/2 ont ensuite été réalisées jusqu'à une concentration de $7,8 \cdot 10^{-4}$ µM . Un volume supplémentaire de 70 µL de milieu MH liquide a été ajouté dans chaque puits. Parallèlement, une suspension bactérienne a été préparée et ajustée à une densité optique équivalente à 0,5 McFarland à l'aide d'un spectrophotomètre. Finalement, 5 µL de cette suspension bactérienne standardisée ont été inoculés dans chaque puits de la microplaque.
- La microplaque inoculée a été incubée à 37°C pendant au minimum 24 heures.
- L'amoxicilline a été utilisée comme antibiotique de référence dans les puits de contrôles positifs. Les contrôles négatifs ont été réalisés en inoculant respectivement une suspension bactérienne seule et uniquement du milieu Mueller-Hinton (MHB) dans des puits dédiés.
- La concentration minimale inhibitrice (CMI) a été définie comme la plus faible concentration du composé testé inhibant visiblement la croissance bactérienne, se traduisant par une solution limpide.

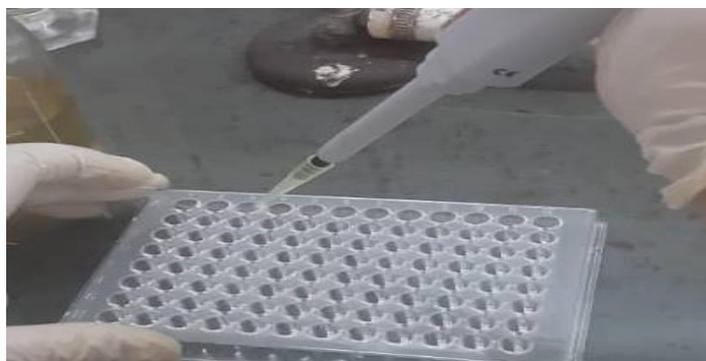


Figure 9 : La micro dilution

II. Evaluation de l'activité Antifongique :

Cette étude consiste à évaluer le pouvoir antifongique de dix composés synthétiques issus de la 8-hydroxyquinoline.

II.1. Matériel :

- Petit matériel du laboratoire
 - Disques vierges de diamètre de 9 mm
 - Boîtes de Pétri
 - Bec Bunsen
 - Bain Marie
 - Etuve
 - Ecouvillon
 - Micropipettes+ embouts
 - Tubes à essai stériles
 - Microscope optique (Leica) avec objectifs 10x et 40x
 - Lames et lamelles
 - Pipettes Pasteur
 - Tube a vise
 - Densitomètre
 - Vortex
- Réactifs
 - Milieu de culture Sabouraud additionné de Chloramphénicol (SC)
 - Milieu Muller Hinton gélosé
 - Sérum humain
 - Eau physiologique stérile
 - Amphotéricine B

II.2. Méthodologie :

II.2.1. Isolement de champignon :

Le milieu de culture Sabouraud a été chauffé pendant 30 minutes dans un bain marin, puis a été versé dans des tubes à vis afin de favoriser la gélification. Par la suite, des cultures d'échantillons cliniques (à savoir un échantillon d'urine et un liquide péritonéal) provenant du laboratoire de parasitologie et mycologie médicale du CHU Tlemcen, ont été ensemencés sur ces milieux gélosés, La période d'incubation a eu lieu à 27C° pendant 48h (105).

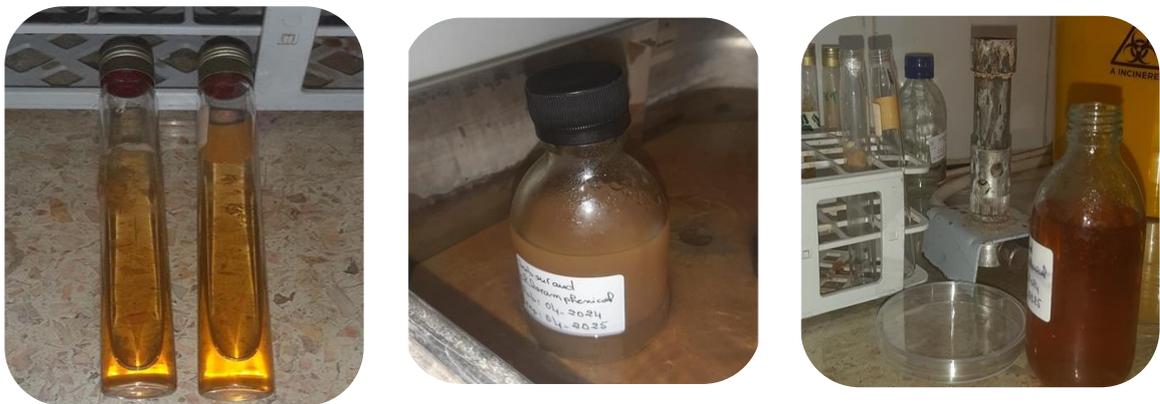


Figure 10 : Milieu de Sabouraud Chloramphénicol (SC)



Figure 11 : Etape de l'isolement de champignon candida

II.2.2. Identification champignon:

Le test de filamentation dans le sérum humain, également connu sous le nom de test de blastèse, a permis d'identifier *Candida albicans*. Une suspension fongique a été préparée en diluant une partie de l'inoculum fongique dans un simple volume d'eau physiologique stérile.

Après avoir ajouté une quantité précise de sérum humain à cette suspension à l'aide d'une micropipette, une homogénéisation a été effectuée. Le mélange a été placé dans un tube fermé et a été incubé à une température de 37°C pendant 3 heures. Une fois cette période d'incubation terminée, une goutte de la préparation a été placée sur une lame de microscope, puis recouverte d'une lamelle, et examinée au microscope optique avec l'objectif 10 X, puis l'objectif 40X (105).



Figure 12 : Teste de blestese

II.2.3. Liquéfaction et coulage de la gélose Mueller Hinton :

Pendant 30 minutes, la gélose Mueller Hinton a été chauffée dans un bain-marie pour la liquéfier complètement et obtenir un mélange homogène. Après avoir été liquéfiée, elle a été immédiatement versée dans des boîtes de Pétri avant que la gélification ne débute et pour former un milieu de culture gélosé.



Figure 13 : Préparation des boîtes de Pétri gélosées Mueller Hinton

II.2.4. Ensemencement et dépôt des disques :

L'ensemencement est fait par écouvillonnage (OMS /CLSI) .Une suspension fongique de *Candida Albicans* a été préparée avec une densité optique de 0,5 McFarland. Un écouvillon stérile sec a été trempé dans cette suspension et qui a ensuite servi à ensemer la surface de la gélose Muller Hinton contenue dans la boîte de Pétri. L'ensemencement a été procédé en étalant en stries serrées avec trois passages successifs, en tournant la boîte d'environ 60° à chaque passage. Finalement, l'écouvillon a été appliqué autour de la gélose pour garantir une distribution homogène de l'inoculum.

Par la suite, des disques d'antibiotiques de 9 mm de diamètre ont été imbibés avec les composés à tester (A, A1, A2, A3 et A4.) et (B, B1, B2, B3 et B4) Des concentrations de 0,25 µg/ml, 0,5 µg/ml et 1 µg/ml ont été utilisées pour chaque produit. Ainsi avec l'amphotéricine B qui sert au contrôle positif et la DMSO10% comme contrôle négatif pendant 10 minutes. Puis les disques imbibés ont été déposés sur la surface de la gélose à l'aide d'une pince stérile, en maintenant un espacement de 25 à 30 mm entre chaque concentration de composé. Chaque disque a été soumis à une légère pression pour garantir un contact intime avec le milieu. Enfin, les boîtes de Pétri ont été incubées à une température de 27C° pendant 24h à 48 h.



Figure 14 : Etape d'ensemencement et dépôt des disques

III. Evaluation de l'activité antimittotique

Cette étude porte sur l'évaluation du potentiel antimittotique de dix composés synthétiques dérivés de la 8-hydroxyquinoline.

III.1. Matériel :

- Petit matériel du laboratoire :
 - Béchers
 - Éprouvette
 - Microscope optique (Leica) avec objectifs 40x et 100x
 - Lames et lamelles pour préparer les échantillons
- Réactifs :
 - Eau du robinet
 - Eau distillée
 - Oignons avec des racines
 - Diméthylsulfoxyde (DMSO)
 - Acide Acétique
 - Alcool
 - Bleu de méthylène

III.2. Méthodologie :

III.2.1. Préparation des oignons :

Des oignons de provenance du marché des légumes et de tailles identiques, ont été cultivés à température ambiante pendant 72h dans de l'eau du robinet avec changement quotidien de l'eau(106).

III.2.2. Préparation des solutions :

Une série des solutions de différentes concentrations préparées à partir des composés organiques dérivés de la 8 Hydroxyquinoléine obtenus par synthèse chimique (A, A1, A2, A3, A4) et (B, B1, B2, B3, B4).

Chaque composé est préalablement solubilisé dans un volume de diméthylsulfoxyde 10 % pour obtenir des dilutions finales respectives de 0,25, 0,5 et 1 $\mu\text{g/ml}$.

Pour les essais, une solution de DMSO à 10% a été utilisée comme témoin négatif.

III.2.3. Ensemencement :

Après les 72h, les oignons avec des racines mesurant 2 à 3 cm ont été incubés dans les différentes concentrations préparées le jour même. , l'incubation a durée 24h (106).



Figure 15 : des oignons avec des racines de 2 à 3 cm

III.2.4. Préparation des lame et coloration au bleu de méthylène :

Après 24h les extrémités des racines(2–3 cm) ont été coupées et fixées dans un solution fixatrice d'acide acétique et d'alcool (1 :3) pour ramollir les parois cellulaires et

après 5 minutes, les pointes ont été écrasées et colorées avec de bleu de méthylène . La morphologie des cellules a été observés au microscope (40x)(107)(108).

III.2.5. Calcul de l'indice mitotique :

Chaque pointe de racine, le nombre de cellules en mitose et le nombre total de cellules méristématiques ont été comptés manuellement dans 3 champs de vision en utilisant un microscope optique à haute résolution (100x) (Leica). L'indice mitotique a été calculé par la formule suivante:

$$\text{Indice mitotique} = \frac{\text{Nombre des cellules en division} \times 100}{\text{Nombre totale des cellules}} \quad (106)$$



Figure 16 : Microscope optique à haute résolution (Leica).

Chapitre 02 : Résultats et Discussion

I. Évaluation de l'activité antimicrobienne :

I.1. Contrôle de la stérilité du milieu :

Après l'incubation, aucune croissance microbienne n'a été enregistrée, ce qui indique que le milieu de culture était stérile et conforme aux exigences de stérilité, donc il est valable pour l'utiliser dans notre essai

I.2. Isolement de la souche bactérienne :

Après isolement de la souche bactérienne, on a obtenu des colonies de forme circulaire, de taille irrégulière, de couleur blanc-opaque ; l'élévation est bossue, surface brillante ; la consistance est gluante, caractéristiques d'*E. Coli*.

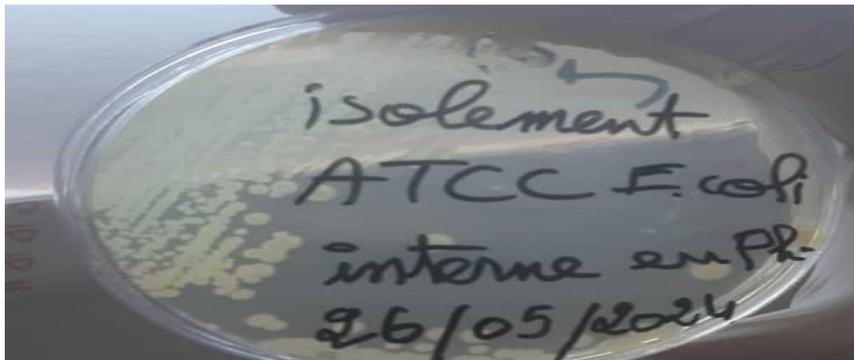


Figure 17 : La souche ATCC *E. Coli* isolé

I.3. La micro dilution pour la détermination de CMI :

Les données expérimentales révèlent une forte turbidité dans les puits contenant les échantillons, comparables à celle enregistrée dans le contrôle négatif. En revanche, le contrôle positif expose une limpidité, indiquant l'absence de croissance bactérienne. Les résultats sont exprimés dans la figure suivante :

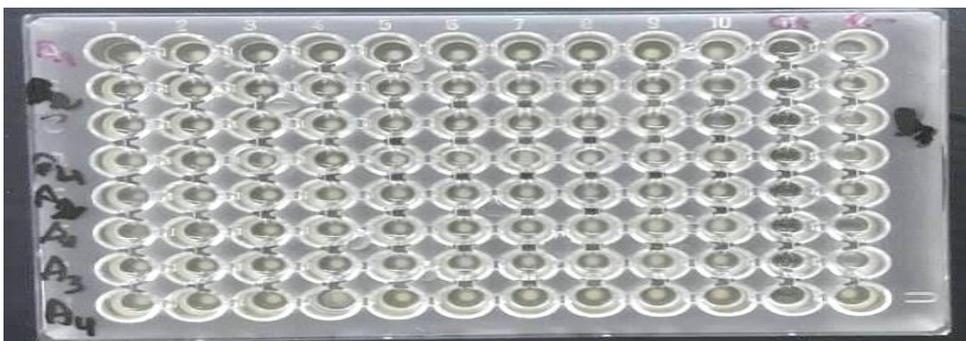


Figure 18 : Le résultat de la microplaque après incubation

II. Evaluation de l'activité antifongique :

II.1. Isolement de champignon :

Après 48 heures d'incubation, des colonies ont été observées avec une morphologie typique de levures du genre *Candida* dans les deux milieux de culture. Il s'agissait de colonies de couleur blanche à crème, lisses et brillantes, ce qui laissait supposer une croissance caractéristique de *Candida spp.* Les résultats obtenus sont présentés ci-après :



Figure 19 : Culture positif du *Candida albicans*

II.2. Identification de champignon :

L'examen microscopique de test de blastèse a fourni des filaments mycéliens montrés dans la figure suivante :

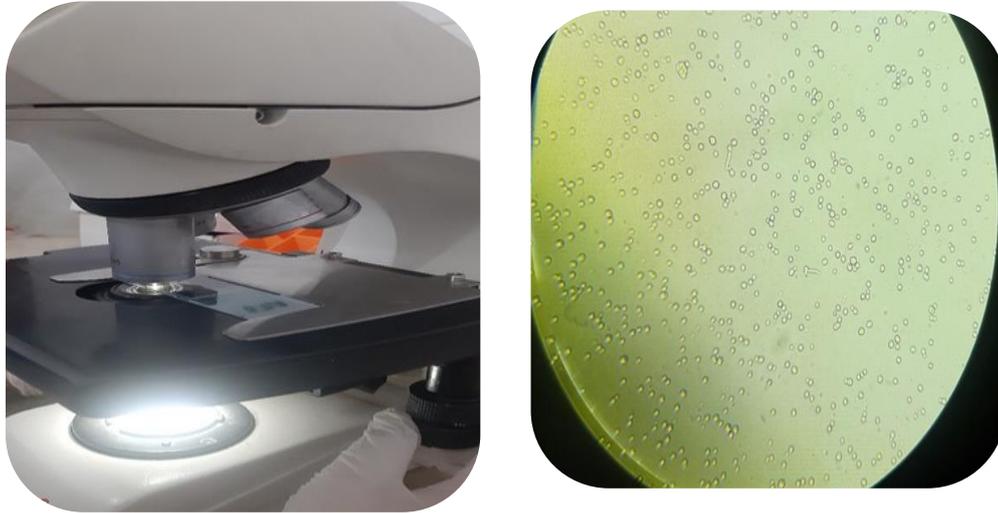


Figure 20 : Filaments de candida sous microscope optique au grossissement X40

II.3. Liquéfaction et coulage de la gélose Mueller Hinton :

A l'issue de cette étape, les résultats obtenus sont les suivants :



Figure 21 : Etape de gélification de gélose Muller Hinton

II.3 Ensemencement et dépôt des disques :

Les boîtes de Pétri ensemencées par une suspension fongique de *Candida Albicans* , et comprenant les disques imprégnés des composés à tester, disposés de façon à permettre l'observation et la mesure des zones d'inhibition de croissance autour des disques après incubation.



Produits : A1-
B1



Produits : A2-
B2



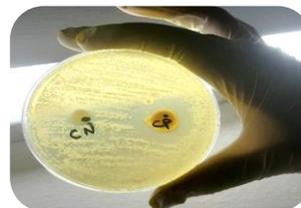
Produits : A4-
B4



Produits : A3-
B3



Produits : A4-
B4



Produits : A3-
B3

II.4. Mesure de la zone d'inhibition :

L'évaluation de l'activité antifongique de divers produits (A, A1, A2, A3 et A4.) et (B, B1, B2, B3 et B4) par diffusion sur disque est présentée dans le tableau ci-après, et les zones d'inhibition de croissance du germe (en mm) ont été mesurées à l'aide d'une règle graduée, en millimètres:

Tableau V : Évaluation de l'activité antifongique de différents produits par la méthode de diffusion sur disque.

Produit	Concentration (ug/ml)	Zone inhibition (mm)
Contrôle négatif (DMSO 10%)		Aucune zone
Contrôle Positif (Amphotéricine B)		32
A	0.25	23
	0.5	26
	1	30
A1	0.25	Aucune zone
	0.5	Aucune zone
	1	22
A2	0.25	Aucune zone
	0.5	Aucune zone
	1	Aucune zone
A3	0.25	Aucune zone
	0.5	Aucune zone
	1	Aucune zone
A4	0.25	Aucune zone
	0.5	Aucune zone
	1	Aucune zone
B	0.25	14
	0.5	16
	1	21
B1	0.25	Aucune zone
	0.5	Aucune zone
	1	Aucune zone
B2	0.25	12
	0.5	16
	1	20
B3	0.25	Aucune zone
	0.5	Aucune zone
	1	Aucune zone

B4	0.25	Aucune zone
	0.5	Aucune zone
	1	Aucune zone

Après avoir mesuré les zones d'inhibition nous avons tracé les diagrammes suivantes de différents composés par le logiciel **Graph Pad Prism 10.2.2**.

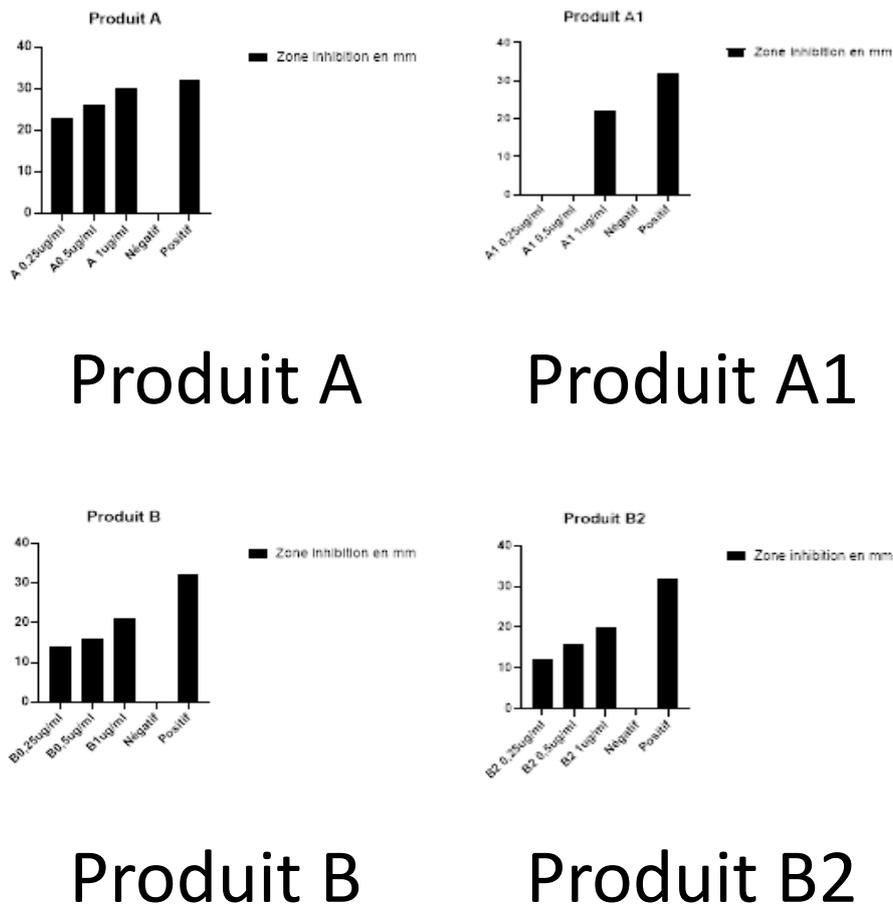


Figure 22 : Présentation graphique des zones d'inhibitions des composés à action antifongique

Pour évaluer l'activité antifongique de ces dix composés synthétique, il est nécessaire d'inclure des contrôles négatifs et positifs afin de confirmer la méthodologie du test et d'interpréter de manière adéquate les résultats qui en découlent. Les résultats des contrôles et produits utilisés dans ce test d'activité antifongique sont présentés dans le tableau ci-dessus.

On remarque que : la DMSO10% a aucun zone inhibition .En revanche l'Amphotéricine B a une zone inhibition de 32mm. Ajouter ces résultats avec le premier tableau

Aucune zone inhibition n'est observée avec les produits A2, A3, A4, B1, B3 et B4.

Pour les produits A, B et B2, le diamètre de la zone d'inhibition augmente avec la concentration des composés testés.

On remarque que le produit A présente une zone d'inhibition importante à partir de la concentration de 0.25 ug/ml, tandis que le composé B2 a une zone inhibition inferieur à celle des autres produits.

III. Evaluation de l'activité antimicrobienne :

III.1. Préparation des oignons :

Les résultats obtenus sont présentés ci-après :



Figure 23 : Des oignons cultivées dans l'eau de robinet

III.2 Préparation des solutions :

Les différents composés à tester sont préparés à différentes concentrations avec une solution de DMSO à 10%.



Figure 24 : composé A1 solubilisé dans la DMSO 10%

III.2. Ensemencement :

Les oignons ont été ensemencés dans les différentes solutions préparées pour les différents composés :



Figure 25 : Etape d'ensemencement d'oignons.

III.2.1. Préparation des lames et coloration au bleu de méthylène :

Les résultats obtenus sont présentés ci-après :



Figure 26 : Racines écrasées et colorées par le bleu de méthylène

III.2.2. Calcul de l'indice mitotique :

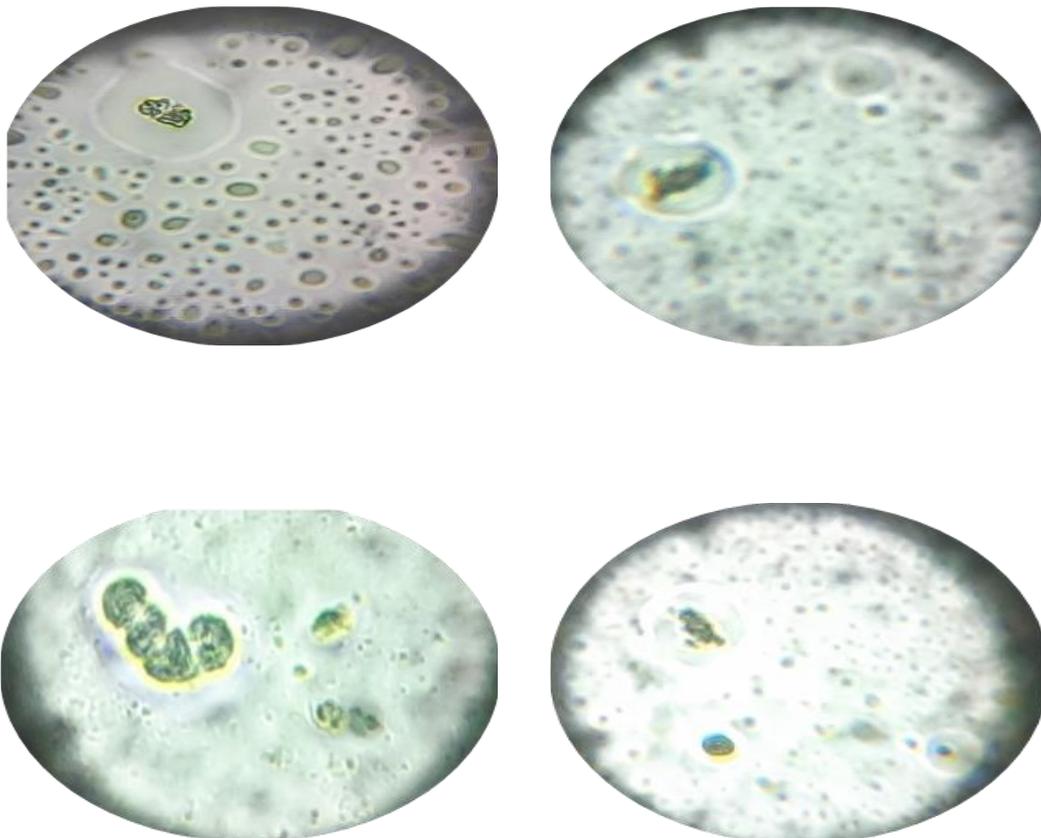


Figure 27 : Observations microscopiques des cellules en division au grossissement 100X

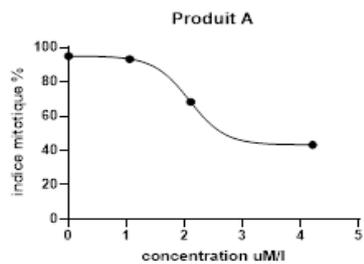
Les observations microscopiques effectuées sur les pointes racinaires fixées et colorées ont permis d'évaluer l'indice mitotique en mesurant le nombre de cellules en division par rapport au nombre total de cellules méristématiques sur trois champs de vision à l'objectif 100x qui est présentés dans le tableau suivant.

Tableau VI : Modulation de l'index mitotique cellulaire par les composés étudiés à différentes concentrations

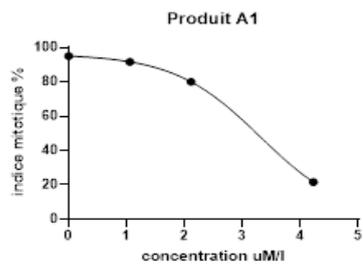
produits	Concentration	Cellules en division	Le nombre total des cellules	Index mitotique en %
A	0.25ug /ml	56	60	93.33%
	0.5ug/ml	41	60	68.33%
	1ug/ml	26	60	43.33%
A1	0.25ug /ml	55	60	91.66%
	0.5ug/ml	48	60	80%
	1ug/ml	13	60	21.66%
A2	0.25ug /ml	55	60	91.66%
	0.5ug/ml	46	60	76.66%
	1ug/ml	23	60	38.33%
A3	0.25ug /ml	59	60	98.33%
	0.5ug/ml	57	60	95%
	1ug/ml	39	60	65%
A4	0.25ug /ml	51	60	85%
	0.5ug/ml	23	60	38.33%
	1ug/ml	20	60	33.33%
B	0.25ug /ml	55	60	91.66%
	0.5ug/ml	40	60	66.66%
	1ug/ml	29	60	48.33%
B1	0.25ug /ml	53	60	88.33%
	0.5ug/ml	44	60	73.33%
	1ug/ml	42	60	70%
B2	0.25ug /ml	58	60	96.66%
	0.5ug/ml	57	60	95%
	1ug/ml	55	60	91.66%

B3	0.25ug /ml	54	60	90%
	0.5ug/ml	42	60	70%
	1ug/ml	33	60	55%
B4	0.25ug /ml	55	60	91.66%
	0.5ug/ml	36	60	60%
	1ug/ml	29	60	48.33%

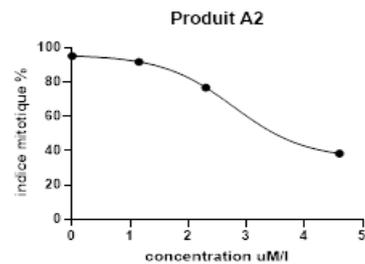
Après avoir calculé les indices mitotiques nous avons tracé les courbes dose- réponse de différents composés par logiciel Prism à fin de faire sortir les valeurs des IC50.



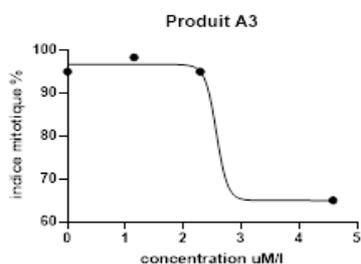
Produit A



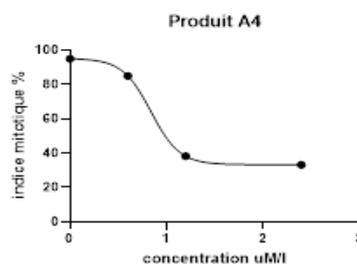
Produit A1



Produit A2



Produit A3



Produit A4

Figure 28 : Représentation graphique de la réponse antimototique en fonction de la concentration des composés de la sous- série A

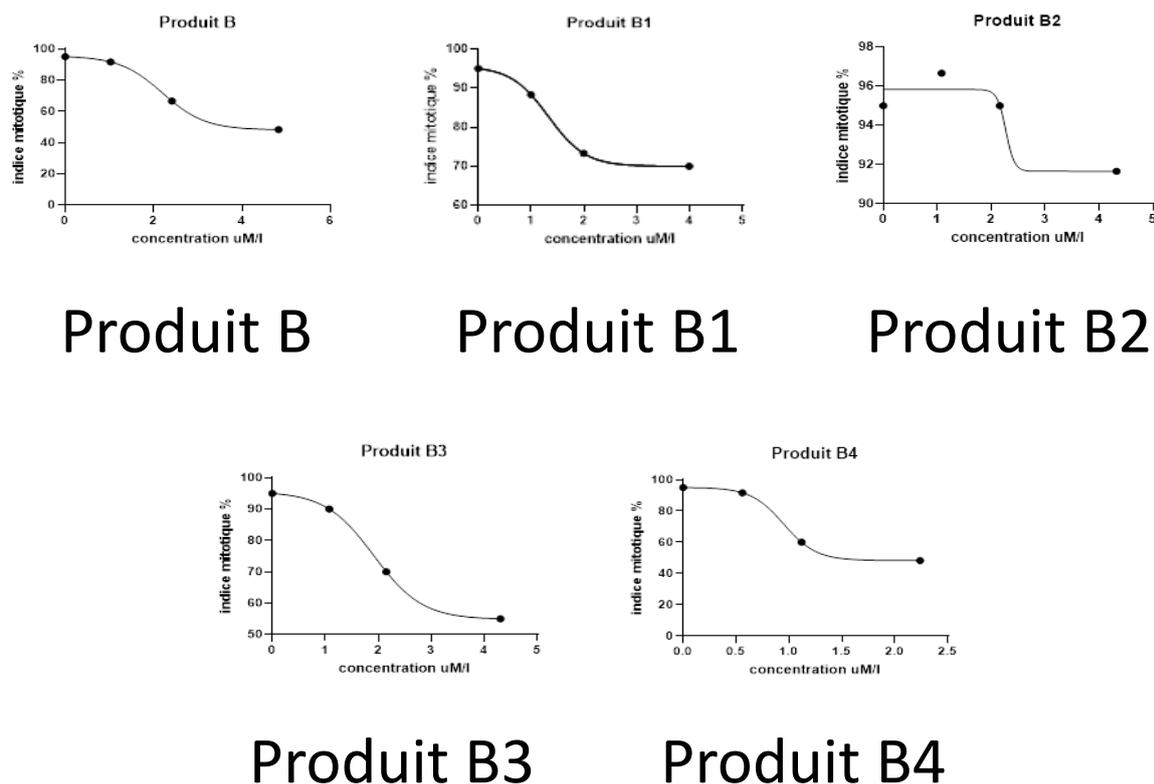


Figure 29 : Représentation graphique de la réponse antimitotique en fonction de la concentration des composés de la sous- série B.

A partir des graphes, on tire la concentration inhibitrice de chaque molécule qui sont présentées dans le tableau suivant. Les valeurs IC₅₀ sont traitées par le logiciel Graph Pad Prism 10

Tableau VII : Valeurs des IC₅₀ de différents composés testés

Produits	IC ₅₀ (Um/L)
A	2.080
A1	3.301
A2	2.779
A3	2.568
A4	0.8368
B	2.201
B1	1.326
B2	2.279
B3	1.915
B4	0.9502

D'après le tableau ci-dessus, On remarque que le composé A4 a la valeur d'IC50 la plus basse dans le groupe A. D'un autre côté, le composé A1 présente la valeur IC50 la plus élevée parmi les composés de ce groupe .En ce qui concerne le groupe B, la valeur d'IC50 la plus faible est observée pour le composé B4. D'un autre côté, le composé B2 présente la valeur d'IC50 la plus importante.

Discussion Générale

I. Évaluation de l'activité anti microbienne :

La microplaque : l'augmentation de la turbidité observée dans certains puits est indicative de la croissance bactérienne. Cette turbidité, similaire à celle du contrôle négatif contenant uniquement le milieu de culture et la souche bactérienne, suggère une absence d'activité inhibitrice des molécules testées aux concentrations évaluées. En revanche, le contrôle positif a démontré une inhibition complète de la croissance bactérienne, se traduisant par une transparence des puits correspondants. Ces observations indiquent que les composés testés n'ont pas présenté d'effet antibactérien significatif dans les conditions expérimentales utilisées(89).

Plusieurs facteurs pourraient expliquer l'absence d'activité observée dans la présente étude.

Les concentrations : la gamme de concentrations testée (jusqu'à 0,4 μM) était nettement inférieure aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) rapportées par pour des composés actifs de la famille des 8-hydroxyquinoléines, généralement de l'ordre du micro molaire à la centaine de micro molaires. Il est donc possible que les concentrations utilisées n'aient tout simplement pas été suffisantes pour inhiber la croissance bactérienne. D'après les données fournies par Cherdtrakulliat et al (5) la plupart des valeurs de CMI rapportées pour la 8-hydroxyquinoline et ses dérivés contre diverses souches bactériennes ne sont pas comprises dans la gamme de concentrations qu'on avait testée (0,4 μM à $7,8 \times 10^{-4}$ μM). Plus précisément, les CMI suivantes ne sont pas couvertes par notre gamme de concentrations :

- 8-hydroxyquinoline : 6,89 μM pour *S. aureus* et 3,44 μM pour *S. Epidermidis*
- CQ (dérivé chloré) : 26,1 μM contre la plupart des bactéries à Gram positif et certaines à Gram négatif
- 5-nitro-8-hydroxyquinoline : 5,26 μM à 21,03 μM contre la plupart des bactéries à Gram négatif testées

Ces valeurs de CMI se situent bien au-dessus de la concentration maximale de 0,4 μM qu'a été évaluée.

Le fait que nous n'avons pas observer d'activité antibactérienne dans la gamme de concentrations testée n'est donc pas surprenant, car ces concentrations étaient probablement

trop faibles pour inhiber la croissance bactérienne de la souche *Escherichia coli* ATCC utilisée.

Les données de la littérature indiquent clairement que des concentrations plus élevées, généralement de l'ordre de micromolaire, sont nécessaires pour observer une activité antibactérienne significative avec la 8-hydroxyquinoline et ses dérivés.

La souche bactérienne : La sensibilité de la souche *E. coli* ATCC choisie pourrait également être un facteur limitant si celle-ci présente une résistance intrinsèque aux dérivés de la 8-hydroxyquinoline.

La structure des molécules : on peut supposer que les modifications apportées à la 8-hydroxyquinoline ont pu altérer l'affinité des composés pour leurs cibles bactériennes, réduire leur capacité à traverser les membranes bactériennes, ou encore les rendre plus sensibles à la dégradation ou à l'élimination par les mécanismes de résistance bactériens.

On constate que certaines des valeurs de CMI rapportées dans les travaux de Lawung et al. (2018) (109) ,pour l'iodoquinol et le clioquinol contre les souches de *Neisseria gonorrhoeae* se situent effectivement dans la gamme de concentrations que nous avons testée (0,4 μM à $7,8 \times 10^{-4} \mu\text{M}$).

Il est important de souligner les limites de cette étude, notamment le fait qu'une seule souche bactérienne ait été testée. Des études complémentaires sur un panel plus large de souches bactériennes, y compris des souches cliniques multirésistantes, permettraient d'évaluer plus précisément le spectre d'activité de ces composés.

Des études complémentaires avec des gammes de concentrations plus élevées, seraient nécessaires pour évaluer correctement le potentiel antibactérien de ces composés dérivés de la 8 hydroxyquinoline.

L'absence d'activité antibactérienne des composés dérivés de la 8-hydroxyquinoline évalués dans cette étude est un résultat important à souligner. Cela indique que les modifications apportées à la molécule mère de la 8-hydroxyquinoline n'ont pas permis d'obtenir des analogues actifs contre la souche *Escherichia coli* ATCC testée, dans les conditions expérimentales utilisées.

II. Evaluation de l'activité Antifongique :

Afin d'évaluer l'efficacité antifongique de dix molécules, une technique de diffusion sur disque a été employée. Le diamètre des zones d'inhibition de croissance fongique autour des disques imprégnés des molécules à tester est caractérisé par cette méthode. La méthode a été validée en utilisant l'amphotéricine B, un antifongique connu, comme contrôle positif et le DMSO à 10% comme contrôle négatif.

Le contrôle négatif (DMSO 10%) :

Aucune zone d'inhibition n'a été observée lors du contrôle négatif (DMSO 10%). Cela implique que le solvant utilisé pour dissoudre l'antibiotique (DMSO) n'a pas d'effet inhibiteur sur la prolifération de *Candida Albicans*. Il s'agit d'un résultat attendu qui confirme que le DMSO n'a pas d'influence sur le test.

La zone d'inhibition de 32 mm a été observée lors du contrôle positif (Amphotéricine B). Cela implique que l'utilisation de l'amphotéricine B comme un antifongique bien connu, a entravé la prolifération de *Candida Albicans*. Ce résultat confirme le bon fonctionnement du test et la sensibilité de cette souche de *Candida Albicans* à l'antifongique.

II.1. Analyse intra-groupe :

La sous série des composés A :

- Le seul produit du groupe A qui a une activité antifongique importante c'est le produit A, avec des zones d'inhibition variant de 23 à 30 mm en fonction de la concentration.
- Les produits A1, A2, A3 et A4 présentent une activité antifongique faible ou nulle, soit sans zone d'inhibition (A2, A3, A4), soit une zone d'inhibition de 22 mm seulement à la concentration la plus élevée (1 µg/ml) pour A1.

La sous série des composés B:

- L'activité antifongique du produit B est modérée, avec des zones d'inhibition variant de 14 à 21 mm en fonction de la concentration.
- L'activité du produit B2 est similaire à celle du produit B, avec des zones d'inhibition allant de 12 à 20 mm.

- Aucune activité antifongique n'est observée pour les produits B1, B3 et B4, et aucune zone d'inhibition n'a été observée pour toutes les concentrations testées.

II.2. Analyse inter-groupes :

- Le produit A de la sous série A se distingue par son efficacité, avec les zones d'inhibition les plus étendues (30 mm).
- L'activité antifongique globale de la sous série B semble modérée, inférieure à celle du produit A, mais supérieure aux autres produits de la sous série A (sauf A1 à 1 µg/ml a un diamètre de 22 mm).
- Les concentrations testées des produits A2, A3, A4, B1, B3 et B4 ne montrent aucune activité antifongique significative.

Les résultats obtenus sont en concordance avec les travaux de Z. BENABDELKADER, (110).

III. Evaluation de l'Activité antimittotique :

L'activité antimittotique a été déterminée par des tests d'inhibition de la mitose sur un modèle biologique végétal, à savoir des cellules méristématiques de racines d'oignon (*Allium cepa*). L'analyse cytologique par observation microscopique a permis le dénombrement des cellules bloquées en phase mitotique suite au traitement avec les composés à l'étude.

III.1. Analyse intra-groupe :

La sous série des composés A :

- Les valeurs d'IC₅₀ pour les produits A, A1, A2 et A3 sont relativement proches, se situant entre 2,080(Um/L) et 2,779(Um/L). Cela suggère que ces produits ont une activité inhibitrice similaire.
- Le produit A4 présente une valeur d'IC₅₀ significativement plus faible 0,8368(Um/L) que les autres produits du groupe A. Cela indique que le produit A4 est plus puissant que les autres produits A en termes d'inhibition.

La sous – série des composés B:

- Les valeurs d'IC50 pour les produits B, B1, B2 et B3 sont relativement proches, se situant entre 1,326(Um/L) et 2,279(Um/L). Cela suggère que ces produits ont une activité inhibitrice similaire.
- Le produit B4 présente une valeur d'IC50 significativement plus faible 0,9502(Um/L) que les autres produits du groupe B. Cela indique que le produit B4 est plus puissant que les autres produits B en termes d'inhibition

Analyse inter-groupes :

- En comparant les valeurs d'IC50 moyennes des deux sous séries A et B, on observe que la sous série B présente une activité inhibitrice légèrement plus élevée que la sous série A.
- La différence de puissance entre les groupes n'est cependant pas très importante, car les valeurs d'IC50 moyennes sont relativement proches 2,413(Um/L) pour la sous série A et 1,867(Um/L) pour la sous série B.

L'impact antimétabolique des dérivés de la 8-hydroxyquinoline sur les cellules végétales n'a pas fait l'objet d'études approfondies. Pour combler cette lacune, nous avons choisi de comparer les valeurs d'IC50 (concentration inhibitrice 50%) obtenues dans notre étude à celles issues de recherches antérieures sur l'activité cytotoxique de molécules de 8-hydroxyquinoline substituées en position 5.

Nos résultats concernant les composés B4 et A4 sont en concordance avec les travaux de Hongchao Jiang (111) De même, les données obtenues pour les composés A, A1, A4 et B1 sont en accord avec les observations de Veronika F. S. Pape (60)

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Selon nos objectifs, cette étude a abouti à l'évaluation de l'activité biologique d'une série de dix composés synthétiques dérivés de la 8-hydroxyquinoléine.

Aucune activité significative de ces composés contre la souche *Escherichia coli* ATCC testée n'a été observée lors de l'étude de l'activité antibactérienne par micro dilution en milieu liquide, dans la plage de concentrations obtenues. Ces résultats négatifs, bien que décevants, mettent en évidence l'importance de réaliser des tests à des concentrations plus élevées et sur un ensemble plus vaste de souches bactériennes.

L'évaluation de l'activité antifongique par la méthode de diffusion des disques a permis d'identifier deux composés (A et B) présentant une activité intéressante contre *Candida albicans*. Le composé B2 a également montré une activité modérée. Par contre, les autres composés dérivés n'ont montré aucune activité antifongique significative.

Les tests d'inhibition de la mitose sur le modèle végétal *Allium cepa* ont permis de mettre en évidence le potentiel antimitotique de ces composés. Les dérivés A4 et B4 se révèlent être les plus puissants. Ces résultats prometteurs soulignent l'intérêt de poursuivre l'évaluation de l'activité anticancéreuse de ces molécules.

Bien que préliminaires, ces résultats expérimentaux apportent des informations précieuses sur l'activité biologique de ces dérivés de la 8-hydroxyquinoline.

Ils constituent une base solide pour :

- ✓ Orienter la conception et l'optimisation de nouvelles molécules plus actives.
- ✓ Mener des études complémentaires élargies :
 - Portant sur un plus large éventail de souches microbiennes et de lignées cancéreuses.
 - Intégrant des modèles in vivo.
- ✓ Approfondir les enquêtes relatives aux :
 - Relations structure-activité
 - Mécanismes d'action
 - Propriétés pharmacocinétiques

Ces études approfondies sont indispensables pour évaluer pleinement le potentiel thérapeutique de cette classe de composés.

Conclusion Générale

Elles seront essentielles pour le développement de candidats médicaments prometteurs issus de cette famille chimique.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

1. Ganesh KN, Zhang D, Miller SJ, Rossen K, Chirik PJ, Kozlowski MC, et al. Green Chemistry: A Framework for a Sustainable Future. ACS omega. 2021 Jun 29;6(25):16254–8.
2. Y. K. Rodi YB. SYNTHÈSE REACTIVITE ET PROPPRIETES BIOLOGIQUES DES DERIVES DE LA QUINOLEINE. Moroccan J Heterocycl Chem. 2018 Mar 16;
3. Perez DR, Sklar LA, Chigaev A. Clioquinol: To harm or heal. Pharmacol Ther. 2019 Jul;199:155–63.
4. Bergh JCS, Tötterman TH, Termander BC, Strandgarden KAMP, Gunnarsson POG, Nilsson BI. The First Clinical Pilot Study of Roquinimex (Linomide®) in Cancer Patients with Special Focus on Immunological Effects. Cancer Invest. 1997 Jan 11;15(3):204–11.
5. Cherdtrakulkiat R, Boonpangrak S, Sinthupoom N, Prachayasittikul S, Ruchirawat S, Prachayasittikul V. Derivatives (halogen, nitro and amino) of 8-hydroxyquinoline with highly potent antimicrobial and antioxidant activities. Biochem Biophys Reports. 2016 Jul 1;6:135–41.
6. Yadav M, Behera D, Kumar S, Sinha RR. Experimental and Quantum Chemical Studies on the Corrosion Inhibition Performance of Benzimidazole Derivatives for Mild Steel in HCl. Ind Eng Chem Res. 2013 May 15;52(19):6318–28.
7. Scalese G, Machado I, Salinas G, Pérez-Díaz L, Gambino D. Heteroleptic Oxidovanadium(V) Complexes with Activity against Infective and Non-Infective Stages of Trypanosoma cruzi. Molecules [Internet]. 2021 Sep 3;26(17):5375. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/17/5375>
8. Chobot V, Hadacek F, Bachmann G, Weckwerth W, Kubicova L. Antioxidant Properties and the Formation of Iron Coordination Complexes of 8-Hydroxyquinoline. Int J Mol Sci. 2018 Dec 7;19(12):3917.
9. Madonna Sébastien. Innovation moléculaire à visée thérapeutique : conception, synthèse et évaluation des propriétés anticancéreuses de nouveaux dérivés du (N-(5-méthyl)-quinoléin-8-ol)amine N-substitués. Jury.
10. Gupta R, Luxami V, Paul K. Insights of 8-hydroxyquinolines: A novel target in medicinal chemistry. Bioorg Chem [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Sep 15];108:104633. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045206821000092>
11. Song Y, Xu H, Chen W, Zhan P, Liu X. 8-Hydroxyquinoline: a privileged structure

Références Bibliographiques

- with a broad-ranging pharmacological potential. *Medchemcomm*. 2015;6(1):61–74.
12. Lawung R, Cherdrakulkiat R, Nabu S, Prachayasittikul S, Isarankura-Na-Ayudhya C, Prachayasittikul V. Repositioning of 8-hydroxyquinoline derivatives as a new promising candidate for combating multidrug resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *EXCLI J* [Internet]. 2018 Aug 23 [cited 2023 Sep 16];17:840. Available from: </pmc/articles/PMC6141828/>
 13. Lee SJ, You JS, Gharbi A, Kim YJ, Lee MS, Kim DH, et al. IOX1 activity as sepsis therapy and an antibiotic against multidrug-resistant bacteria. *Sci Rep*. 2021 Feb 3;11(1):2942.
 14. Nair DR, Chen J, Monteiro JM, Josten M, Pinho MG, Sahl HG, et al. A quinolinol-based small molecule with anti-MRSA activity that targets bacterial membrane and promotes fermentative metabolism. *J Antibiot (Tokyo)*. 2017 Oct 12;70(10):1009–19.
 15. Odingo JO, Early J V., Smith J, Johnson J, Bailey MA, Files M, et al. 8-Hydroxyquinolines are bactericidal against *Mycobacterium tuberculosis*. *Drug Dev Res*. 2019 Aug 20;80(5):566–72.
 16. Kannon M, Nebane NM, Ruiz P, McKellip S, Vinson PN, Mitra A. A Novel Approach To Identify Inhibitors of Iron Acquisition Systems of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol Spectr*. 2022 Oct 26;10(5).
 17. Faydy E, Faydy M El, Dahaief N, Rbaa M, Ounine K, Lakhrissi B. Synthesis, Characterization and Biological Activity of Some Novel 5-((4-Alkyl piperazin-1-yl)methyl) quinolin-8-ol Derivatives. *J Mater Environ Sci*. 2016;7(1):356–61.
 18. Sironi J, Aranda E, Nordstrøm LU, Schwartz EL. Lysosome Membrane Permeabilization and Disruption of the Molecular Target of Rapamycin (mTOR)-Lysosome Interaction Are Associated with the Inhibition of Lung Cancer Cell Proliferation by a Chloroquinoline Analog. *Mol Pharmacol*. 2019 Jan;95(1):127–38.
 19. Ling Y, Yang QX, Teng YN, Chen S, Gao WJ, Guo J, et al. Development of novel amino-quinoline-5,8-dione derivatives as NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) inhibitors with potent antiproliferative activities. *Eur J Med Chem*. 2018 Jun;154:199–209.
 20. Harbison-Price N, Ferguson SA, Heikal A, Taiaroa G, Hards K, Nakatani Y, et al. Multiple Bactericidal Mechanisms of the Zinc Ionophore PBT2. *mSphere*. 2020 Apr 29;5(2).
 21. Chauhan R, Chauhan V, Sonkar P, Dhaked RK. Identification of Inhibitors against

Références Bibliographiques

- Botulinum Neurotoxins: 8-Hydroxyquinolines Hold Promise. *Mini-Reviews Med Chem.* 2019 Dec 16;19(20):1694–706.
22. Nageswara Rao D, Zephyr J, Henes M, Chan ET, Matthew AN, Hedger AK, et al. Discovery of Quinoxaline-Based P1–P3 Macrocyclic NS3/4A Protease Inhibitors with Potent Activity against Drug-Resistant Hepatitis C Virus Variants. *J Med Chem.* 2021 Aug 26;64(16):11972–89.
23. Kumar P, Kumar D, Giri R. Targeting the nsp2 Cysteine Protease of Chikungunya Virus Using FDA Approved Library and Selected Cysteine Protease Inhibitors. *Pathogens.* 2019 Aug 15;8(3):128.
24. Jang Y, Han J, Li X, Shin H, Cho WJ, Kim M. Antiviral Activity of Isoquinolone Derivatives against Influenza Viruses and Their Cytotoxicity. *Pharmaceuticals.* 2021 Jul 6;14(7):650.
25. Tan JK, Chen R, Lee RCH, Li F, Dai K, Zhou GC, et al. Discovery of Novel Andrographolide Derivatives as Antiviral Inhibitors against Human Enterovirus A71. *Pharmaceuticals.* 2022 Jan 18;15(2):115.
26. Li B, Yang F, Zhang Z, Shen Y, Wang T, Zhao L, et al. Quinoline, with the active site of 8- hydroxyl, efficiently inhibits *Micropterus salmoides* rhabdovirus (MSRV) infection in vitro and in vivo. *J Fish Dis.* 2022 Jun 21;45(6):895–905.
27. Gupta R, Luxami V, Paul K. Insights of 8-hydroxyquinolines: A novel target in medicinal chemistry. *Bioorg Chem.* 2021 Mar;108:104633.
28. Kassem EM, El-Sawy ER, Abd-Alla HI, Mandour AH, Abdel-Mogeed D, El-Safty MM. Synthesis, antimicrobial, and antiviral activities of some new 5-sulphonamido-8-hydroxyquinoline derivatives. *Arch Pharm Res.* 2012 Jun 30;35(6):955–64.
29. Yuan S, Chan JFW, Chik KKH, Chan CCY, Tsang JOL, Liang R, et al. Discovery of the FDA-approved drugs bexarotene, cetilistat, diiodohydroxyquinoline, and abiraterone as potential COVID-19 treatments with a robust two-tier screening system. *Pharmacol Res.* 2020;159(January).
30. Saadeh H, Sweidan K, Mubarak M. Recent Advances in the Synthesis and Biological Activity of 8-Hydroxyquinolines. *Molecules.* 2020 Sep 21;25(18):4321.
31. Levina A, Lay PA. Stabilities and Biological Activities of Vanadium Drugs: What is the Nature of the Active Species? *Chem – An Asian J [Internet].* 2017 Jul 18;12(14):1692–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/asia.201700463>

Références Bibliographiques

32. Oliveri V, Vecchio G. 8-Hydroxyquinolines in medicinal chemistry: A structural perspective. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2016 Sep 14 [cited 2023 Sep 15];120:252–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27191619>
33. Pessoa JC, Etcheverry S, Gambino D. Vanadium compounds in medicine. *Coord Chem Rev*. 2015 Oct;301–302:24–48.
34. Rigo GV, Joaquim AR, Macedo AJ, de Andrade SF, Tasca T. Iron chelation and inhibition of metallopeptidases mediate anti-*Trichomonas vaginalis* activity by a novel 8-hydroxyquinoline derivative. *Bioorg Chem* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Sep 15];125:105912. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045206822003170>
35. Costa Duarte M, dos Reis Lage LM, Lage DP, Mesquita JT, Salles BCS, Lavorato SN, et al. An effective in vitro and in vivo antileishmanial activity and mechanism of action of 8-hydroxyquinoline against *Leishmania* species causing visceral and tegumentary leishmaniasis. *Vet Parasitol* [Internet]. 2016 Feb 15 [cited 2023 Sep 15];217:81–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304401716300024>
36. Kljun J, León IE, Peršič Š, Cadavid-Vargas JF, Etcheverry SB, He W, et al. Synthesis and biological characterization of organoruthenium complexes with 8-hydroxyquinolines. *J Inorg Biochem*. 2018 Sep;186:187–96.
37. Gambino D, Otero L. Facing Diseases Caused by Trypanosomatid Parasites: Rational Design of Pd and Pt Complexes With Bioactive Ligands. *Front Chem*. 2022 Jan 7;9.
38. Wagner V, Minguez-Menendez A, Pena J, Fernández-Prada C. Innovative Solutions for the Control of Leishmaniasis: Nanoscale Drug Delivery Systems. *Curr Pharm Des*. 2019 Aug 16;25(14):1582–92.
39. Laurie MT, White C V., Retallack H, Wu W, Moser MS, Sakanari JA, et al. Functional Assessment of 2,177 U.S. and International Drugs Identifies the Quinoline Nitroxoline as a Potent Amoebicidal Agent against the Pathogen *Balamuthia mandrillaris*. *MBio*. 2018 Nov 7;9(5).
40. Duarte MC, Lage LM dos R, Lage DP, Martins VT, Carvalho AMRS, Roatt BM, et al. Treatment of murine visceral leishmaniasis using an 8-hydroxyquinoline-containing polymeric micelle system. *Parasitol Int* [Internet]. 2016 Dec;65(6):728–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1383576916302240>
41. Duffin RN, Blair VL, Kedzierski L, Andrews PC. Development of new combination

Références Bibliographiques

- anti-leishmanial complexes: Triphenyl Sb(V) mono-hydroxy mono-quinolinolates. *J Inorg Biochem* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Sep 29];219:111385. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0162013421000325>
42. Rivas F, Del Mármol C, Scalese G, Pérez-Díaz L, Machado I, Blacque O, et al. New multifunctional Ru(II) organometallic compounds show activity against *Trypanosoma brucei* and *Leishmania infantum*. *J Inorg Biochem* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Sep 20];237:112016. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0162013422003051>
43. Rivas F, Medeiros A, Quiroga C, Benítez D, Comini M, Rodríguez-Arce E, et al. New Pd–Fe ferrocenyl antiparasitic compounds with bioactive 8-hydroxyquinoline ligands: a comparative study with their Pt–Fe analogues. *Dalt Trans* [Internet]. 2021;50(5):1651–65. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=D0DT03963B>
44. Reginatto P, Joaquim AR, Rocha DA, Berlitz SJ, Kulkamp- Guerreiro IC, De Andrade SF, et al. 8- hydroxyquinoline and quinazoline derivatives as potential new alternatives to combat *Candida* spp. biofilm. *Lett Appl Microbiol*. 2022 Mar 14;74(3):395–404.
45. Pippi B, Reginatto P, Machado G da RM, Bergamo VZ, Lana DFD, Teixeira ML, et al. Evaluation of 8-Hydroxyquinoline Derivatives as Hits for Antifungal Drug Design. *Med Mycol*. 2017 Oct;55(7):763–73.
46. Al-Farhan BS, Basha MT, Abdel Rahman LH, El-Saghier AMM, Abou El-Ezz D, Marzouk AA, et al. Synthesis, DFT Calculations, Antiproliferative, Bactericidal Activity and Molecular Docking of Novel Mixed-Ligand Salen/8-Hydroxyquinoline Metal Complexes. *Molecules*. 2021 Aug 4;26(16):4725.
47. da Silva NM, Gentz C de B, Reginatto P, Fernandes THM, Kaminski TFA, Lopes W, et al. 8-Hydroxyquinoline 1,2,3-triazole derivatives with promising and selective antifungal activity. *Med Mycol*. 2021 May 4;59(5):431–40.
48. Yin XD, Ma KY, Wang YL, Sun Y, Shang XF, Zhao ZM, et al. Design, Synthesis, and Antifungal Evaluation of 8-Hydroxyquinoline Metal Complexes against Phytopathogenic Fungi. *J Agric Food Chem*. 2020 Oct 7;68(40):11096–104.
49. Pippi B, Lopes W, Reginatto P, Silva FÉK, Joaquim AR, Alves RJ, et al. New insights into the mechanism of antifungal action of 8-hydroxyquinolines. *Saudi Pharm J*. 2018 Jan;27(1):41–8.
50. Pippi B, Joaquim AR, Lopes W, Machado GRM, Bergamo VZ, Giuliani LM, et al.

- 8- Hydroxyquinoline- 5- sulfonamides are promising antifungal candidates for the topical treatment of dermatomycosis. *J Appl Microbiol.* 2019 Apr 20;128(4):1038–49.
51. Xie J, Su R, Wu D, Qin Y, Yun X. A novel synthetic compound shows antioxidant and anti- inflammatory activity and alleviates cognitive deficits in rats for the treatment of Alzheimer’s disease. *Ann Palliat Med.* 2021 Sep;10(9):9508–15.
52. Pimentel LS, Allard S, Do Carmo S, Weinreb O, Danik M, Hanzel CE, et al. The Multi-Target Drug M30 Shows Pro-Cognitive and Anti-Inflammatory Effects in a Rat Model of Alzheimer’s Disease. *J Alzheimer’s Dis.* 2015 Jul 24;47(2):373–83.
53. Yildiz T, Ilce Z, Yildirim M, Akdogan M, Yurumez Y, Varlikli O, et al. Antienflamatuar and antiadhesive effect of clioquinol. *Int J Surg.* 2015 Mar;15:17–22.
54. de Lima SKS, Cavallone ÍN, Serrano DR, Anaya BJ, Lalatsa A, Laurenti MD, et al. Therapeutic Activity of a Topical Formulation Containing 8-Hydroxyquinoline for Cutaneous Leishmaniasis. *Pharmaceutics.* 2023 Nov 8;15(11):2602.
55. Yang Y, Du LQ, Huang Y, Liang CJ, Qin QP, Liang H. Platinum(II) 5-substituted-8-hydroxyquinoline coordination compounds induces mitophagy-mediated apoptosis in A549/DDP cancer cells. *J Inorg Biochem.* 2023 Apr;241:112152.
56. Gupta R, Luxami V, Paul K. Insights of 8-hydroxyquinolines: A novel target in medicinal chemistry. *Bioorg Chem.* 2021 Mar;108:104633.
57. Qin QP, Chen ZF, Qin JL, He XJ, Li YL, Liu YC, et al. Studies on antitumor mechanism of two planar platinum(II) complexes with 8-hydroxyquinoline: Synthesis, characterization, cytotoxicity, cell cycle and apoptosis. *Eur J Med Chem.* 2015 Mar;92:302–13.
58. Meng T, Qin QP, Zou HH, Wang K, Liang FP. Eighteen 5,7-Dihalo-8-quinolinol and 2,2'-Bipyridine Co(II) Complexes as a New Class of Promising Anticancer Agents. *ACS Med Chem Lett.* 2019 Dec 12;10(12):1603–8.
59. Kljun J, León IE, Peršič Š, Cadavid-Vargas JF, Etcheverry SB, He W, et al. Synthesis and biological characterization of organoruthenium complexes with 8-hydroxyquinolines. *J Inorg Biochem.* 2018 Sep;186:187–96.
60. Pape VFS, May N V., Gál GT, Szatmári I, Szeri F, Fülöp F, et al. Impact of copper and iron binding properties on the anticancer activity of 8-hydroxyquinoline derived Mannich bases. *Dalt Trans.* 2018;47(47):17032–45.
61. Wen H, Wang L, Morsy K, Hamdi H, El- Kenawy AE, El- kott AF. Therapeutic

Références Bibliographiques

- properties and molecular docking study of some phenolic compounds as anti- human lung cancer potential: A biochemical approach. *J Biochem Mol Toxicol*. 2023 Jan 14;37(1).
62. Yang GJ, Lei PM, Wong SY, Ma DL, Leung CH. Pharmacological Inhibition of LSD1 for Cancer Treatment. *Molecules*. 2018 Dec 4;23(12):3194.
63. Xiao M, Wang J, Lin Z, Lu Y, Li Z, White SW, et al. Design, Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of Novel Survivin Inhibitors with Potent Anti-Proliferative Properties. *PLoS One*. 2015 Jun 12;10(6):e0129807.
64. Domińska M, Pastuch-Gawolek G, Skonieczna M, Szeja W, Domiński A, Kurcok P. Glycoconjugation of Quinoline Derivatives Using the C-6 Position in Sugars as a Strategy for Improving the Selectivity and Cytotoxicity of Functionalized Compounds. *Molecules*. 2022 Oct 15;27(20):6918.
65. Yang Y, Du LQ, Huang Y, Liang CJ, Qin QP, Liang H. Platinum(II) 5-substituted-8-hydroxyquinoline coordination compounds induces mitophagy-mediated apoptosis in A549/DDP cancer cells. *J Inorg Biochem*. 2023 Apr;241:112152.
66. Amin MM, Abuo-Rahma GEDA, Shaykoon MSA, Marzouk AA, Abourehab MAS, Saraya RE, et al. Design, synthesis, cytotoxic activities, and molecular docking of chalcone hybrids bearing 8-hydroxyquinoline moiety with dual tubulin/EGFR kinase inhibition. *Bioorg Chem*. 2023 May;134:106444.
67. Yuan S, Chan JFW, Chik KKH, Chan CCY, Tsang JOL, Liang R, et al. Discovery of the FDA-approved drugs bexarotene, cetilistat, diiodohydroxyquinoline, and abiraterone as potential COVID-19 treatments with a robust two-tier screening system. *Pharmacol Res*. 2020 Sep;159:104960.
68. Sarandy MM, Gusmão LJ, Purgato GA, Píccolo MS, Pinto da Matta SL, Pizziolo VR, et al. Hydroalcoholic extract of *Remijia ferruginea* accelerates the closure of skin wounds by modulating tissue morphology and antioxidant profile: An in vitro and in vivo study. *J Ethnopharmacol*. 2022 Oct;296:115464.
69. Seo H, Jackl MK, Kalaj M, Cohen SM. Developing Metal-Binding Isosteres of 8-Hydroxyquinoline as Metalloenzyme Inhibitor Scaffolds. *Inorg Chem*. 2022 May 16;61(19):7631–41.
70. Cilliers K. Trace element alterations in Alzheimer's disease: A review. *Clin Anat*. 2021 Jul 21;34(5):766–73.
71. Pape VFS, Palkó R, Tóth S, Szabó MJ, Sessler J, Dormán G, et al. Structure–Activity

Références Bibliographiques

- Relationships of 8-Hydroxyquinoline-Derived Mannich Bases with Tertiary Amines Targeting Multidrug-Resistant Cancer. *J Med Chem*. 2022 Jun 9;65(11):7729–45.
72. Spasova M, Stoyanova N, Nachev N, Ignatova M, Manolova N, Rashkov I, et al. Innovative Fibrous Materials Loaded with 5-Nitro-8-hydroxyquinoline via Electrospinning/Electrospraying Demonstrate Antioxidant, Antimicrobial and Anticancer Activities. *Antioxidants*. 2023 Jun 9;12(6):1243.
73. Prati F, Bergamini C, Fato R, Soukup O, Korabecny J, Andrisano V, et al. Novel 8-Hydroxyquinoline Derivatives as Multitarget Compounds for the Treatment of Alzheimer's Disease. *ChemMedChem*. 2016 Jun 20;11(12):1284–95.
74. Ignatova M, Manolova N, Rashkov I, Markova N, Kukeva R, Stoyanova R, et al. 8-Hydroxyquinoline-5-Sulfonic Acid-Containing Poly(Vinyl Alcohol)/Chitosan Electrospun Materials and Their Cu²⁺ and Fe³⁺ Complexes: Preparation, Antibacterial, Antifungal and Antitumor Activities. *Polymers (Basel)*. 2021 Aug 12;13(16):2690.
75. Zhong Z, Liang S, Sanchez-Lopez E, He F, Shalpour S, Lin X jia, et al. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation. *Nature*. 2018 Aug 25;560(7717):198–203.
76. Khan NH, Mir M, Ngowi EE, Zafar U, Khakwani MMAK, Khattak S, et al. Nanomedicine: A Promising Way to Manage Alzheimer's Disease. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021 Apr 9;9.
77. Teil M, Doudnikoff E, Thiolat ML, Bohic S, Bezard E, Dehay B. The Zinc Ionophore Clioquinol Reduces Parkinson's Disease Patient-Derived Brain Extracts-Induced Neurodegeneration. *Mol Neurobiol*. 2022 Oct 2;59(10):6245–59.
78. Kaviani S, Shahab S, Sheikhi M, Khaleghian M, Al Saud S. Characterization of the binding affinity between some anti-Parkinson agents and Mn²⁺, Fe³⁺ and Zn²⁺ metal ions: A DFT insight. *Inorg Chem Commun*. 2021 Jun;128:108582.
79. Moni MMR, Begum MM, Uddin MS, Ashraf GM. Deciphering the Role of Nanoparticle-based Treatment for Parkinson's Disease. *Curr Drug Metab*. 2021 Sep 14;22(7):550–60.
80. Burzoni S, Mater G, Duquenne P, Ferrari L. Développement d'une méthodologie d'évaluation qualitative du risque biologique : premiers résultats. *Arch des Mal Prof l'Environnement*. 2018 May;79(3):413.
81. Paley S, Billington R, Herson J, Krummenacker M, Karp PD. Pathway Tools

Références Bibliographiques

- Visualization of Organism-Scale Metabolic Networks. *Metabolites*. 2021 Jan 22;11(2):64.
82. Matthiessen P, Ankley GT, Biever RC, Bjerregaard P, Borgert C, Brugger K, et al. Recommended approaches to the scientific evaluation of ecotoxicological hazards and risks of endocrine-active substances. *Integr Environ Assess Manag*. 2017 Mar;13(2):267–79.
83. Tehua AA, Silue N, Soro S, Kouman AMN, Soro NA, Abo K, et al. IN VITRO EVALUATION OF BACTERIAL STRAIN ISOLATES FOR THE BIOLOGICAL CONTROL OF COLLETOTRICHUM SP RESPONSIBLE FOR CASHEW ANTHRACNOSE IN COTE D'IVOIRE. Vol. 34, *Agronomie Africaine Sp*. 2022.
84. Sen C, Freund D, Gomperts BN. Three-dimensional models of the lung: past, present and future: a mini review. *Biochem Soc Trans*. 2022 Apr 29;50(2):1045–56.
85. Khalef L, Lydia R, Filicia K, Moussa B. Cell viability and cytotoxicity assays: Biochemical elements and cellular compartments. *Cell Biochem Funct*. 2024 Apr 9;42(3).
86. Mathew M, Subramanian S. In vitro screening for anti-cholinesterase and antioxidant activity of methanolic extracts of ayurvedic medicinal plants used for cognitive disorders. *PLoS One*. 2014;9(1):e86804.
87. Doumas M, Dupuis A, Albouy M, Venisse N, Pierre Eugene P, Migeot V, et al. Synthèse et évaluation de dérivés halogénés du Bisphénol A et des parabènes. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021 Oct;82(5):468.
88. Pagnout C, Jomini S, Bauda P. Revised Procedure of the Bacterial Reverse Mutation Test for Genotoxic Evaluation of Nanoparticles. In 2014. p. 43–58.
89. Jehl F, Chabaud A, Grillon A. L'antibiogramme : diamètres ou CMI ? *J des Anti-infectieux*. 2015 Dec;17(4):125–39.
90. Elfadil A, Ibrahim K, Abdullah H, Mokhtar J, Al-Rabia M, Mohammed H. Synergistic Activity of 3-Hydrazinoquinoxaline-2-Thiol in Combination with Penicillin Against MRSA. *Infect Drug Resist*. 2024 Jan;Volume 17:355–64.
91. Dabernat H, Seguy M, Delmas C. Évaluation de l'activité in vitro de la télithromycine sur *Haemophilus influenzae*. *Pathol Biol*. 2002 Jan;50(1):58–62.
92. JOLYGUILLOU M. Intérêt du E-test dans le suivi de l'antibiothérapie. *Réanimation*. 2006 Jun;15(3):237–40.
93. Duffin RN, Blair VL, Kedzierski L, Andrews PC. Alkyl gallium(III) quinolinolates:

Références Bibliographiques

- A new class of highly selective anti-leishmanial agents. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2020 Jan 15 [cited 2023 Sep 27];186:111895. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523419310475>
94. Rivas F, Medeiros A, Comini M, Suescun L, Rodríguez Arce E, Martins M, et al. Pt-Fe ferrocenyl compounds with hydroxyquinoline ligands show selective cytotoxicity on highly proliferative cells. *J Inorg Biochem*. 2019 Oct;199:110779.
 95. Sharaf-El-Deen S, Soliman S, Brakat R. Evaluation of the antiparasitic and antifibrotic effects of gallic acid on experimental hepatic schistosomiasis *mansoni*. *J Helminthol*. 2024 Jan 3;98:e3.
 96. Yin XD, Ma KY, Wang YL, Sun Y, Shang XF, Zhao ZM, et al. Design, Synthesis, and Antifungal Evaluation of 8-Hydroxyquinoline Metal Complexes against Phytopathogenic Fungi. *J Agric Food Chem*. 2020 Oct 7;68(40):11096–104.
 97. El Wahidi M, El Amraoui B, El Amraoui M, Bamhaoud T. Screening of antimicrobial activity of macroalgae extracts from the Moroccan Atlantic coast. *Ann Pharm Françaises*. 2015 May;73(3):190–6.
 98. Joaquim AR, Reginatto P, Lopes MS, Bazana LCG, Gionbelli MP, de Cesare MA, et al. New 8-hydroxyquinoline derivatives highlight the potential of this class for treatment of fungal infections. *New J Chem*. 2021;45(38):18158–70.
 99. Pippi B, Joaquim AR, Merkel S, Zanette RA, Nunes MEM, da Costa Silva DG, et al. Antifungal activity and toxicological parameters of 8- hydroxyquinoline- 5- sulfonamides using alternative animal models. *J Appl Microbiol*. 2021 Jun 22;130(6):1925–34.
 100. Ma X, Lu J, Yang P, Zhang Z, Huang B, Li R, et al. 8-Hydroxyquinoline-modified ruthenium(II) polypyridyl complexes for JMJD inhibition and photodynamic antitumor therapy. *Dalt Trans*. 2022;51(36):13902–9.
 101. Wang YF, Tang JX, Mo ZY, Li J, Liang FP, Zou HH. The strong *in vitro* and *vivo* cytotoxicity of three new cobalt(II) complexes with 8-methoxyquinoline. *Dalt Trans*. 2022;51(22):8840–7.
 102. Wu Y yuan, Liao WH, Niu Z ling, Zhou SH, Wu TT, Li Z, et al. Gallium Metal–Organic Nanoparticles with Albumin-Stabilized and Loaded Graphene for Enhanced Delivery to HCT116 Cells. *Int J Nanomedicine*. 2023 Jan;Volume 18:225–41.
 103. Lu JJ, Ma XR, Xie K, Chen MR, Huang B, Li RT, et al. Lysosome-targeted

Références Bibliographiques

- cyclometalated iridium(III) complexes: JMJD inhibition, dual induction of apoptosis, and autophagy. *Metallomics*. 2022 Sep 26;14(9).
104. Ferretti V, Matos CP, Canelas C, Pessoa JC, Tomaz AI, Starosta R, et al. New ternary Fe(III)-8-hydroxyquinoline–reduced Schiff base complexes as selective anticancer drug candidates. *J Inorg Biochem*. 2022 Nov;236:111961.
105. Pihet M, Marot A. Diagnostic biologique des candidoses. *Rev Francoph des Lab*. 2013 Mar;2013(450):47–61.
106. NAZIM B, ISMAIL B, HOUARI T, ZAKARIA N. In vitro antimitotic activity of gall extract of *Pistacia terebinthus*. *Curr Perspect Med Aromat Plants*. 2020 Dec 22;
107. Raheel R, Saddiqe Z, Iram M, Afzal S. In vitro antimitotic, antiproliferative and antioxidant activity of stem bark extracts of *Ficus benghalensis* L. *South African J Bot*. 2017 Jul;111:248–57.
108. Melappa G, Prakash B. IN VITRO ANTIMITOTIC, ANTIPROLIFERATIVE AND GC-MS STUDIES ON THE METHANOLIC EXTRACT OF ENDOPHYTIC FUNGI, *PENICILLIUM SPECIES OF TABEBUIA ARGENTEA BUR & K. SCH*. Vol. 65, *FARMACIA*. 2017.
109. Lawung R, Cherdrakulkiat R, Nabu S, Prachayasittikul S, Isarankura-Na-Ayudhya C, Prachayasittikul V. Repositioning of 8-hydroxyquinoline derivatives as a new promising candidate for combating multidrug resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *EXCLI J*. 2018;17:840–6.
110. Benabdelkader Z, Dellaoui Y. Quinoléines à intérêt antifongique. Vol. 2023.
111. Jiang H, Taggart JE, Zhang X, Benbrook DM, Lind SE, Ding WQ. Nitroxoline (8-hydroxy-5-nitroquinoline) is more a potent anti-cancer agent than clioquinol (5-chloro-7-iodo-8-quinoline). *Cancer Lett*. 2011 Dec 15;312(1):11–7.

Résumé

Résumé : Dans ce travail, dix composés synthétiques dérivés de la 8-hydroxyquinoline ont été évalués pour leurs activités antibactérienne, antifongique et antimitotique. L'évaluation de l'activité antibactérienne par la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) par microdilution a donné un résultat négatif, probablement en raison de la gamme de concentration trop faible utilisée. L'activité antifongique a été déterminée par la méthode d'antifongigramme (diffusion des disques), et certains composés ont montré une activité, tandis que d'autres n'en ont pas montré. L'activité antimitotique a été réalisée par l'ensemencement des oignons dans différentes concentrations des composés à tester, et certains composés ont montré une activité antimitotique. Cette étude a permis d'évaluer le potentiel antibactérien, antifongique et antimitotique de ces nouveaux composés dérivés de la 8-hydroxyquinoléine, ouvrant ainsi la voie à d'autres investigations pour leur utilisation dans diverses applications.

Mots clés : Dérivés de la 8-hydroxyquinoline, activité antibactérienne, CMI, microdilution, activité antifongique, antifongigramme, activité antimitotique

Abstract: In this work, ten synthetic compounds derived from 8-hydroxyquinoline were evaluated for their antibacterial, antifungal and antimitotic activities. Evaluation of antibacterial activity by determination of the minimum inhibitory concentration (MIC) by microdilution gave a negative result, probably due to the low concentration range used. Antifungal activity was determined by the antifungus method (disk diffusion), and some compounds showed activity, while others did not. Antimitotic activity was carried out by seeding onions in the compounds, and some compounds showed antimitotic activity. This study assessed the antibacterial, antifungal and antimitotic potential of these new 8-hydroxyquinoline-derived compounds, paving the way for further investigations into their use in various applications.

Key words: 8-hydroxyquinoline derivatives, antibacterial activity, MIC, microdilution, antifungal activity, antimitotic activity

ملخص: في هذا العمل، تم تقييم عشرة مركبات اصطناعية مشتقة من 8-هيدروكسي كينولين لأنشطتها المضادة للبكتيريا، المضادة للفطريات، والمضادة للانقسام الخلوي. أعطى تقييم النشاط المضاد للبكتيريا عن طريق تحديد التركيز الأدنى المثبط (MIC) باستخدام التخفيف الدقيق نتيجة سلبية، على الأرجح بسبب استخدام نطاق تركيز منخفض جداً. تم تحديد النشاط المضاد للفطريات باستخدام طريقة اختبار مضادات الفطريات (انتشار الأقراص)، وأظهرت بعض المركبات نشاطاً، بينما لم تظهر مركبات أخرى أي نشاط. تم إجراء اختبار النشاط المضاد للانقسام الخلوي عن طريق زرع البصل في المركبات، وأظهرت بعض المركبات نشاطاً مضاداً للانقسام الخلوي. سمحت هذه الدراسة بتقييم الإمكانيات المضادة للبكتيريا، المضادة للفطريات، والمضادة للانقسام الخلوي لهذه المركبات الجديدة المشتقة من 8-هيدروكسي كينولين، مما يفتح الطريق لمزيد من البحث لاستخدامها في تطبيقات متنوعة.

الكلمات المفتاحية: مشتقات 8-هيدروكسي كينولين، نشاط مضاد للبكتيريا، التركيز الأدنى المثبط، التخفيف الدقيق، نشاط مضاد للفطريات، اختبار مضادات الفطريات، نشاط مضاد للانقسام الخلوي.