

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



جامعة باجي مختار - عنابة
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR - ANNABA
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE



LABORATOIRE DE BIOCHIMIE ET DE TOXICOLOGIE ENVIRONNEMENTALE

THÈSE

En vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunotoxicologie

Thème

Etude des activités antibactériennes, antioxydantes et antiinflammatoires d'un nouveau N-sulfonylphtalimide : investigations *in vitro* et *in vivo* dans un modèle d'asthme expérimental chez le rat Wistar.

Présentée par : Mlle SILINI Ilhem

Membres du Jury

Nom & Prénom	Grade	Etablissement de rattachement	Qualité
BOUACHA Mabrouka	MCA	Université Badji Mokhtar - Annaba	Présidente
MOKADDEM Habiba	MCA	Université Badji Mokhtar - Annaba	Examinatrice
KHALDI Taha	MCA	CRBT Constantine	Examineur
BOUMENDJEL Amel	Pr.	Université Badji Mokhtar - Annaba	Directrice de thèse
BOURAOUI Houda	MCA	Université Badji Mokhtar - Annaba	Co-Directrice de thèse
BERREDJEM Malika	Pr.	Université Badji Mokhtar - Annaba	Invitée

Année universitaire : 2024/2025

Dédicaces

À la miséricorde d'Allah le Tout-Puissant,

À mes précieux parents,

Pour leur amour inconditionnel, leur soutien sans faille, et les sacrifices qu'ils ont consentis pour me permettre de réaliser mes rêves. Vous êtes ma source d'inspiration et ma plus grande force.

À mes frères Azzou, Mourad, Fouzi, et Karim,

Pour votre soutien constant, vos encouragements, et pour avoir été à mes côtés durant chaque étape de ce parcours. Votre présence a été essentielle à ma réussite.

À mes sœurs Fadila, Salima, et Nada,

Pour votre tendresse, votre soutien, et vos mots réconfortants qui m'ont aidée à aller de l'avant. Vous avez été ma force silencieuse à chaque instant.

À la vaste famille Silini et Boulacheb,

Votre soutien et vos prières ont été des sources d'inspiration inépuisables

À mes belles-sœurs, mes beaux-frères, mes neveux et nièces

Pour votre gentillesse, votre soutien et l'amour que vous avez apporté dans ma vie. Votre présence m'a été précieuse tout au long de ce parcours.

À tous mes amis et proches,

Votre encouragement et votre intérêt pour ma réussite ont été d'une valeur inestimable.

À ceux qui ont cru en moi,

Pour leur confiance, leur patience, et pour m'avoir montré l'importance de continuer malgré les obstacles, même quand le chemin paraissait difficile. Cette thèse est le fruit de cette confiance partagée.

Remerciements

Avant tout ... الحمد لله

Je tiens tout d'abord à exprimer ma gratitude la plus sincère envers toutes les personnes bienveillantes qui ont contribué à la réalisation de ce travail. Sans leur soutien, ce projet n'aurait jamais vu le jour.

Je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance à ma directrice de thèse, Madame **BOUMENDJEL Amel**, professeure au Département de Biochimie de l'Université Badji Mokhtar Annaba. Elle a été mon guide et mon soutien dès le début de mon parcours, depuis mon mémoire de master jusqu'à la fin de ma thèse. Son soutien constant, sa patience, et sa supervision attentionnée ont été essentiels pour moi. Elle a créé un environnement de travail stimulant qui m'a permis de grandir à chaque étape de ce parcours. Travailler sous sa direction a été un privilège, et je lui en suis infiniment reconnaissante.

Je tiens également à remercier Madame **BOURAOUI Houda**, Maître de conférences au Département de biochimie de l'Université Badji Mokhtar Annaba, pour son expertise et son engagement qui ont joué un rôle crucial dans la réalisation de l'activité antimicrobienne. Puisse-t-elle trouver, ici, l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Je tiens à adresser mes très sincères remerciements à Madame **BOUACHA Mabrouka**, Maître de conférences à l'Université Badji Mokhtar Annaba, de m'avoir fait l'honneur de présider le jury et aux membres du jury qui ont accepté d'examiner ce travail et de partager leurs précieux commentaires afin de l'améliorer : Dr **MOKADDEM Habiba** Maître de conférences à l'Université Badji Mokhtar Annaba, Dr **KHALDI Taha** Maître de conférences au centre de recherche en biotechnologie Constantine.

Je remercie sincèrement le Professeur **MESSARAH Mahfoud**, Directeur du Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie Environnementale (L.B.T.E.) à l'Université Badji Mokhtar à Annaba, qui a accueilli nos expérimentations avec beaucoup de bienveillance. Son soutien et son accueil chaleureux ont grandement contribué à la réussite de ce projet.

Je souhaite remercier le Professeur **DJAHOUDI AbdElGhani**, Responsable du Laboratoire de Microbiologie du Département de Pharmacie, Faculté de Médecine

à Annaba, pour nous avoir offert un accès à son laboratoire et pour ses conseils précieux sur les méthodes microbiologiques utilisées.

Un grand merci à Madame la Professeure **BERREDJEM Malika**, pour sa contribution à la fourniture de la molécule de phtalimide, ainsi qu'à Madame le Docteur **NEDJATI Sabrina**, chef de service du laboratoire de Microbiologie du CHU Dorban, pour m'avoir permis d'accéder à son laboratoire et de collecter les souches bactériennes

Je remercie aussi le Docteur **BOUDRAA**, directeur du laboratoire médical d'El Hadjar, pour son aide dans la réalisation des profils de résistance des souches bactériennes collectées.

Mes remerciements vont également à la doctorante Melle **AHMIDA Meriem** pour son aide inestimable, sa gentillesse et son dévouement. Ses encouragements ont été une source inestimable de soutien tout au long de ce projet. Puisse-t-elle être récompensée pour sa générosité.

Enfin, je souhaite exprimer ma gratitude à tous les professeurs qui m'ont enseigné et qui m'ont encouragée à persévérer dans mes études, ainsi qu'à mes collègues doctorants du Laboratoire de Biochimie et Toxicologie Environnementale, et toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail

Sommaire

<u>SOMMAIRE</u>	I
<u>RESUME</u>	II
<u>ABSTRACT</u>	III
<u>الملخص</u>	IV
<u>TABLE DE MATIERE</u>	V
<u>LISTE DES FIGURES</u>	IX
<u>LISTE DES TABLEAUX</u>	XI
<u>LISTE DES ANNEXES</u>	XII
<u>LISTE DES ABREVIATIONS</u>	XIII
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE : CHAPITRE 1. L'ASTHME ALLERGIQUE</u>	3
<u>PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE : CHAPITRE 2. STRESS OXYDATIF</u>	19
<u>PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE : CHAPITRE 3. LES SULFONYLPHTALIMIDES</u>	30
<u>CHAPITRE 4. MATERIELS ET METHODES</u>	40
<u>CHAPITRE 5. RESULTATS ET DISCUSSION</u>	59
<u>CONCLUSION</u>	93
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	95
<u>ANNEXES</u>	125

Résumé

Les maladies inflammatoires, le stress oxydatif et les infections bactériennes sont des enjeux majeurs de santé publique nécessitant de nouvelles approches thérapeutiques. Dans ce contexte, cette étude se concentre sur une molécule innovante, le N-sulfonylphthalimide, combinant une structure de phthalimide et un groupe sulfonamide, reconnue pour ses propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et antibactériennes. L'objectif principal était de valider ces propriétés dans un modèle expérimental d'asthme allergique chez des rats Wistar sensibilisés à l'ovalbumine (OVA) parallèlement traités avec la solution N-sulfonylphthalimide.

Pour évaluer les effets de la molécule, des analyses *in vitro* et *in vivo* ont été réalisées. Les capacités antioxydantes ont été examinées *in vitro* à l'aide des méthodes DPPH, ABTS, TAA et de la chélation des ions ferreux. Les activités *in vivo* ont porté sur l'évaluation des marqueurs de stress oxydatif, notamment les paramètres non enzymatiques (glutathion réduit, GSH) et enzymatiques (glutathion peroxydase, GPx ; superoxyde dismutase, SOD ; catalase, CAT), mesurés dans les poumons, le foie et les érythrocytes, ainsi que la peroxydation lipidique par la concentration du malondialdéhyde (MDA) dans ces mêmes tissus. L'inflammation bronchique a été étudiée en mesurant les taux de cellules inflammatoires et d'interleukine 4 (IL-4) dans le sérum et le liquide broncho-alvéolaire (LBA). Une analyse histopathologique a également été réalisée sur des coupes hépatiques afin d'examiner les éventuelles altérations structurelles dues au traitement. Enfin, l'activité antibactérienne a été évaluée par la méthode de dilution sur agar, permettant d'analyser l'efficacité de la molécule contre des bactéries Gram-positives et Gram-négatives.

Les analyses *in vitro* ont révélé que le N-sulfonylphthalimide possède une capacité de piégeage du radical libre DPPH• et une activité chélatrice des ions ferreux, démontrant ainsi une capacité protectrice contre les marqueurs altérés du stress oxydatif. Les évaluations *in vivo* ont montré que la sensibilisation à l'OVA provoque une peroxydation lipidique intense dans les poumons, le foie et les érythrocytes, ainsi qu'une diminution des systèmes antioxydants enzymatiques (GPx, SOD, CAT) et non enzymatiques (GSH). Cependant, l'administration de la molécule a réduit significativement les taux de MDA et rétabli les niveaux des marqueurs antioxydants. Sur le plan inflammatoire, le traitement par N-sulfonylphthalimide a atténué les augmentations des taux de cellules inflammatoires et d'interleukine-4 (IL-4) observées dans le sérum et le liquide broncho-alvéolaire. Par ailleurs, l'analyse histopathologique a révélé une amélioration de l'architecture hépatique. La molécule a également démontré une activité antibactérienne contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, avec des valeurs de CMI prometteuses.

Ces résultats mettent en évidence que le N-sulfonylphthalimide est une molécule dotée de propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et antibactériennes remarquables, ce qui renforce son potentiel en tant que candidat thérapeutique innovant pour la prise en charge des pathologies inflammatoires et infectieuses affectant les voies respiratoires.

Mots clés : antibactériennes ; antiinflammatoires ; antioxydantes ; asthme expérimental ; N-sulfonylphthalimide ; stress oxydatif.

Abstract

Inflammatory diseases, oxidative stress, and bacterial infections are major public health challenges that require new therapeutic approaches. In this context, this study focuses on an innovative molecule, N-sulfonylphthalimide, which combines a phthalimide structure with a sulfonamide group, recognized for its anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial properties. The main objective was to validate these properties in an experimental model of allergic asthma in Wistar rats sensitized to ovalbumin (OVA) and treated concurrently with the N-sulfonylphthalimide solution.

To assess the effects of the molecule, *in vitro* and *in vivo* analyses were performed. Antioxidant properties were examined *in vitro* using the DPPH, ABTS, TAA methods, and iron ion chelation. *In vivo* activities focused on the evaluation of oxidative stress markers, including non-enzymatic parameters (reduced glutathione, GSH) and enzymatic parameters (glutathione peroxidase, GPx; superoxide dismutase, SOD; catalase, CAT), measured in the lungs, liver, and erythrocytes. Lipid peroxidation was assessed by measuring malondialdehyde (MDA) concentrations in these tissues. Bronchial inflammation was analyzed by quantifying inflammatory cell counts and interleukin-4 (IL-4) concentrations in the serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF). A histopathological analysis was conducted on liver sections to examine potential structural alterations caused by the treatment. Finally, antibacterial activity was evaluated using the agar dilution method to assess the molecule's efficacy against both Gram-positive and Gram-negative bacteria.

In vitro analyses revealed that N-sulfonylphthalimide exhibited free radical scavenging activity (DPPH•) and iron-chelating activity, demonstrating a protective capacity against altered oxidative stress markers. *In vivo* evaluations showed that OVA sensitization caused significant lipid peroxidation in the lungs, liver, and erythrocytes, along with a reduction in enzymatic (GPx, SOD, CAT) and non-enzymatic (GSH) antioxidant systems. However, the administration of the molecule significantly decreased MDA levels and restored antioxidant activity.

On the inflammatory front, treatment with N-sulfonylphthalimide mitigated the increases in inflammatory cell counts and interleukin-4 (IL-4) observed in the serum and BALF. Furthermore, histopathological analysis revealed an improvement in liver architecture. The molecule also demonstrated antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria, with promising MIC results.

These findings highlight that N-sulfonylphthalimide is a molecule with remarkable anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial properties, reinforcing its potential as an innovative therapeutic candidate for the management of inflammatory and infectious diseases affecting the respiratory tract.

Keywords: antibacterial; anti-inflammatory; antioxidant; asthma experimental model; N-sulfonylphthalimide; oxidative stress

المخلص

الأمراض الالتهابية، الإجهاد التأكسدي، والالتهابات البكتيرية تمثل تحديات رئيسية للصحة العامة وتتطلب استراتيجيات علاجية جديدة. في هذا السياق، تركز هذه الدراسة على جزيء مبتكر، وهو N-سلفونيل فيثاليميد، الذي يجمع بين بنية الفثاليميد ومجموعة السلفوناميد، ويُعرف بخصائصه المضادة للالتهابات، والمضادة للأكسدة، والمضادة للبكتيريا. الهدف الرئيسي كان التحقق من هذه الخصائص في نموذج تجريبي للربو التحسسي لدى فئران ذكور من نوع Wistar، التي تم تحفيزها عن طريق مستضد مادة الزلال (OVA) وتم علاجها بالتوازي بمحلول N-سلفونيل فيثاليميد .

تقييم التأثيرات الحيوية للجزيء، تم إجراء تجارب *in vitro* و *in vivo* على مستوى التحاليل *in vitro*، تم فحص النشاط المضاد للأكسدة باستخدام اختبارات DPPH ، ABTS ، TAA ، بالإضافة إلى اختبار خلب أيونات الحديد. أما التحاليل *in vivo* فقد تضمنت قياس مؤشرات الإجهاد التأكسدي، مثل الجلوتاثيون المرجع (GSH)، بيروكسيديز الجلوتاثيون (GPx)، سوبرأوكسيد ديسموتاز (SOD) ، والكاتالاز (CAT) ، التي تم تقييمها في الرئتين، الكبد، وكريات الدم الحمراء. كما تم قياس مستوى بيروكسيد الدهون من خلال قياس تركيز (MDA) malondialdéhyde في نفس الأنسجة.

بالإضافة إلى ذلك، تم تحليل الالتهاب من خلال قياس نسب الخلايا الالتهابية ومستويات الإنترلوكين 4 (IL-4) في المصل وسائل غسيل القصبات الهوائية (LBA)، كما أجريت دراسة لتقييم نسبة التسلل وتجنيد الخلايا في الأنسجة الكبدية لفحص أي تغييرات هيكلية قد تكون ناتجة عن العلاج. وأخيراً، تم تقييم النشاط المضاد للبكتيريا باستخدام طريقة الانتشار على الأغار (*méthode de dilution*)، لتحليل فعالية الجزيء ضد البكتيريا موجبة الجرام وسالبة الجرام.

أظهرت التحاليل *in vitro* أن جزيء N-سلفونيل فيثاليميد يمتلك قدرة على تثبيط الجذور الحرة (DPPH•) ونشاطاً خالياً لأيونات الحديد، مما يدل على قدرته الوقائية ضد المؤشرات المتغيرة للإجهاد التأكسدي. أما التقييمات *in vivo* فقد أظهرت أن التحفيز بمستضد مادة الزلال (OVA) يؤدي إلى أكسدة شديدة للدهون في الرئتين، الكبد وكريات الدم الحمراء، بالإضافة إلى انخفاض واضح في نشاط الأنظمة المضادة للأكسدة الإنزيمية (SOD، GSH، GPX، CAT)، غير أن استعمال الجزيء يؤدي إلى انخفاض ملحوظ في مستويات MDA واستعادة مستويات المؤشرات المضادة للأكسدة.

فيما يتعلق بالتهاب الشعب الهوائية، ساهم العلاج بجزيء N-سلفونيل فيثاليميد في تخفيف تركيزات الخلايا الالتهابية ومستويات الإنترلوكين-4 (IL-4) التي لوحظت في المصل وسائل غسيل القصبات الهوائية. علاوة على ذلك، كشفت الدراسة النسيجية عن تحسن في البنية النسيجية للكبد. كما أظهرت الجزيئة نشاطاً مضاداً للبكتيريا ضد السلالات موجبة الجرام وسالبة الجرام، مع قيم CMI منخفضة تعكس فعاليتها.

تؤكد هذه النتائج أن N-سلفونيل فيثاليميد هو جزيء يتميز بخصائص مضادة للالتهابات، ومضادة للأكسدة، ومضادة للبكتيريا، مما يعزز إمكاناته كمرشح علاجي مبتكر لعلاج الأمراض الالتهابية والعدوى التي تصيب الجهاز التنفسي.

الكلمات المفتاحية: N-سلفونيل فيثاليميد، المضادة للالتهابات، المضادة للأكسدة، المضادة للبكتيريا، الربو التجريبي، الإجهاد التأكسدي.

Table de matière

Sommaire	I
Résumé	II
Abstract.....	III
الملخص.....	IV
Liste des figures.....	IX
Liste des tableaux.....	XI
Liste des annexes.....	XII
Liste des abréviations.....	XIII
Introduction générale	1
Chapitre 1 L'asthme Allergique : Processus Immunitaires et Impact Physiologique	3
1.1 Concepts Fondamentaux de l'Asthme Allergique	3
1.2 Epidémiologie.....	4
1.3 Facteurs Étiologiques et Contributifs à l'Asthme.....	5
1.3.1 Facteurs Intrinsèques à l'Hôte	6
1.3.2 Facteurs Extrinsèques Déclencheurs.....	8
1.4 Mécanismes pathophysiologiques de l'inflammation bronchique.....	9
1.4.1 Activation du système immunitaire dans l'asthme (sensibilisation).....	9
1.4.2 La réaction d'asthme immédiate ou précoce	10
1.4.3 La réaction d'asthme tardive :	11
1.4.4 Inflammation et remodelage bronchique	12
1.5 Biomarqueurs de l'inflammation des bronches	15
1.5.1 Médiateurs de la réponse immunitaire.....	15
1.5.2 Médiateurs du stress oxydant :	17
Chapitre 2. Stress Oxydatif : Principes de Base et Conséquences Physiologiques	19
2.1 Concepts fondamentaux du Stress Oxydatif	19
2.2 Radicaux libres	19
2.2.1 Production des Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO)	20
2.2.2 Les espèces réactives de l'azote (ERA ou RNS Reactive Nitrogen Species).....	22
2.3 Sources des espèces réactives (ERO, ERN)	23
2.4 Effets Pathologiques du Stress Oxydatif	23
2.5 Les défenses antioxydantes	26
2.5.1. Type d'antioxydants.....	26

2.5.2. Mécanisme de protection antioxydante	26
2.6 Lien entre le stress oxydatif et l'asthme	27
Chapitre 3. Les sulfonylphtalimides : structure, synthèse et propriétés biologiques	30
3.1 les phtalimides	30
3.1.1 Structure des phtalimides	30
3.1.2 Synthèse de phtalimides	31
3.1.2.1 Réaction de Mathews	31
3.1.2.2 Condensation directe	32
3.1.3 Activités biologiques des dérivés du phtalimide et étude des relations structure-activité ..	32
3.1.3.1 Activité anti-inflammatoire	33
3.1.3.2 l'activité antimicrobienne	34
3.1.4 Mécanisme d'action des dérivés de phtalimide (inhibiteur du TNF- α)	34
3.1.5 Lien entre les phtalimides et l'asthme	35
3.2 les sulfonamides	36
3.2.1 structure et chimie des sulfonamides	36
3.2.2 Propriétés pharmacologiques des sulfonamides et acylsulfonamides	36
Chapitre 4 : Matériel et méthodes	40
4.1 But et objectifs de l'étude	40
4.2 La molécule de <i>N</i> -sulfonylphtalimide	42
4.3 Détermination <i>in vitro</i> de l'activité antioxydante du <i>N</i> sulfonylphtalimide	43
4.3.1 Dosage DPPH (piégeage des radicaux libres)	43
4.3.2 Activité antioxydante totale (TAA) par la méthode du phosphomolybdène	44
4.3.3 Dosage de l'ABTS	44
4.3.4 Test de capacité de chélation des ions ferreux	46
4.4 Détermination <i>in vivo</i> de l'activité antioxydante du <i>N</i> -sulfonylphtalimide	46
4.4.1 Conception des groupes expérimentaux de rats	46
4.4.2 Les groupes expérimentaux	46
4.4.3 Sensibilisation des voies respiratoires	47
4.4.4 Traitement avec la molécule <i>N</i> -sulfonylphtalimide	48
4.4.5 Sacrifice des rats et prélèvement des échantillons	48
4.4.5.1 Récupération des échantillons de sang	48
4.4.5.2 Récupération de liquide du lavage broncho-alvéolaire	48
4.4.5.3 Prélèvement des organes	48
4.4.5.4 Préparation des homogénats de tissus	48
4.4.5.5 Préparation des érythrocytes	48
4.4.6 Estimation de la peroxydation lipidique (LPO)	49

4.4.7 Estimation des niveaux de glutathion réduit (GSH).....	49
4.4.8 Estimation des activités des enzymes antioxydantes	50
4.4.8.1 Mesure de l'activité glutathion peroxydase (GPX).....	50
4.4.8.2 Mesure de la catalase	50
4.4.8.3 Mesure de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD).....	50
4.5 Mesure des paramètres inflammatoires	50
4.5.1 Détermination de la formule de numération sanguine	50
4.5.2 Dosage des protéines.....	50
4.5.3 Dosage ELISA de l'interleukine-4	51
4.6 Préparation des coupes histologiques.....	52
4.7 Activité antibactérienne	53
4.7.1 Milieux de culture.....	53
4.7.2 Souches bactériennes	54
4.7.3 Repiquage des souches.....	56
4.7.4. Préparation des dilutions	56
4.7.5 Préparation des boîtes de Pétri	56
4.7.6 Préparation des suspensions bactériennes.....	57
4.7.7 Ensemencement par spots bactériens :.....	57
4.7.8 Incubation	58
4.7.9 Lecture des résultats.....	58
4.8 Analyses statistiques	58
Chapitre 5 : Résultats et discussion.....	59
Partie 1: Résultats.....	59
5.1 Les activités antioxydantes du <i>N</i> -sulfonylphtalimide <i>in vitro</i>	59
5.1.1 DPPH	60
5.1.2 Activité Antioxydante Totale	60
5.1.3 ABTS.....	60
5.1.4 FICAA.....	61
5.2 L'activité antioxydante <i>in vivo</i> (foie, poumons et érythrocytes).....	61
5.2.1 Effets du N sulfonylphtalimide sur les antioxydants non enzymatiques.....	61
5.2.1.1 Taux de malondialdéhyde	61
5.2.1.2 Taux du glutathion réduit	63
5.2.2 Effets du N sulfonylphtalimide sur les antioxydants non enzymatiques.....	63
5.2.2.1 Taux du glutathion peroxydase.....	63
5.2.2.2 Taux de catalase.....	64
5.2.2.3 Taux de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD).....	66

5.3 l'activité anti-inflammatoire du N sulfonylephthalimide.....	66
5.3.1 La formule leucocytaire sanguine.....	66
5.3.2 La formule leucocytaire dans le liquide du LBA.....	69
5.3.3 Dosage de l'interleukine-4	72
5.4 Effets histopathologiques du N sulfonylephthalimide au niveau du foie	73
5.5 Evaluation de l'activité antibactérienne du N sulfonylephthalimide	74
Partie 2: Discussion.....	77
Conclusion :	93
Références bibliographiques.....	95
Annexes	125
Publications & Communications scientifiques	131

Liste des figures

Figure 1: Physiopathologie de l'asthme	4
Figure 2: Sensibilisation des voies respiratoires par un allergène	10
Figure 3: Représentation schématique de la phase effectrice de l'asthme allergique	11
Figure 4: Caractéristiques histopathologiques du remodelage bronchique dans l'asthme	13
Figure 5: Phases de l'asthme allergique	14
Figure 6: La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants	19
Figure 7: Stress oxydative et maladies chroniques	19
Figure 8: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène	20
Figure 9: Origine des espèces réactives de l'oxygène	21
Figure 10: La cascade de production des principales espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN)	22
Figure 11: Représentation schématique des cibles biologiques du au processus de stress oxydant	23
Figure 12: Impacts cellulaires de la peroxydation des lipides	24
Figure 13: Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire	25
Figure 14: Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules	25
Figure 15: Mécanisme d'action du système antioxydant	27
Figure 16: Le stress oxydatif et nitrosant dans l'asthme	29
Figure 17: Structure et représentation du phthalimide	30
Figure 18: Réactions pour la préparation de la fraction phtalimide	31
Figure 19: Synthèse du phtalimide par la réaction de Mathews	32
Figure 20: Mécanisme de formation d'imide par condensation directe	32
Figure 21: Les nouveaux N-phénylphtalimide sulfonamides et les isostères N-phénylphtalimides amides	33
Figure 22: les nouveaux dérivés de phthalimide, structurellement apparentés à la thalidomide	34
Figure 23 : Mécanisme de signalisation des (TNF- α)	35
Figure 24: Structures de principes actifs comportant un groupement sulfonamide	36
Figure 25: Analogie structurale entre le PABA et les sulfamides antibactériens	38
Figure 26: Mode d'action des sulfonamides	38
Figure 27: Schéma récapitulatif du protocole expérimental	41
Figure 28: Synthèse du dérivé de N-sulfonylphtalimide de la phénylpipérazine	42
Figure 29: Conversion du radical DPPH• en DPPH, H	43
Figure 30: Formation et piégeage du radical ABTS•+ par un antioxydant donneur de H•	45
Figure 31: Protocole de sensibilisation intrapéritonéale et de provocation par aérosol	47

Figure 32: Réaction du malondialdéhyde avec l'acide thiobarbiturique.	49
Figure 33: Principe de dosage du glutathion	49
Figure 34: Schéma illustrant le principe de la méthode ELISA de type sandwich utilisée	51
Figure 35: Repiquage des souches bactériennes sur une boîte de Pétri GN	56
Figure 36: Préparation des boîtes de Pétri avec gélose Mueller-Hinton contenant diverses concentrations de la molécule PH.....	57
Figure 37: Préparation des suspensions bactériennes à partir de 21 souches	57
Figure 38: Variations du malondialdéhyde (n mol/mg de protéines) dans les érythrocytes, les poumons et foie chez des différents lots expérimentaux.....	62
Figure 39: Variation de la GSH (n mol/mg de protéines) dans le foie chez les rats témoins et traités..	63
Figure 40: Variation de la GPx (μ mol GSH/mg de protéines) dans le foie chez les rats témoins et traités.....	64
Figure 41: Variation de la CAT (μ mol de H_2O_2 /min/mg de protéine) dans les érythrocytes, les poumons et foie chez des différents lots expérimentaux.....	65
Figure 42: Variation de la SOD (unité SOD/mg de protéines) dans le foie chez les rats témoins et traités.....	66
Figure 43: Variation du taux de globules blancs du sang chez des différents lots expérimentaux	67
Figure 44: Variation des taux de lymphocytes sanguins chez des différents lots expérimentaux.....	68
Figure 45: Variation des taux de monocytes dans le sang chez des différents lots expérimentaux.	68
Figure 46: Variation des taux de granulocytes du sang chez des différents lots expérimentaux.	69
Figure 47: Variation du taux de leucocytes dans le liquide du LBA chez des différents lots.	70
Figure 48: Variation du taux de lymphocytes dans le liquide du LBA chez des différents lots expérimentaux.	71
Figure 49: Variation du taux de monocytes dans liquide du lavage broncho alvéolaire chez des différents lots expérimentaux.	71
Figure 50: Variation du taux de granulocytes dans le liquide du lavage broncho-alvéolaire chez les différents lots expérimentaux.	72
Figure 51: Variation de la concentration de l'interleukine-4 dans le sérum et le liquide du lavage broncho-alvéolaire (LBA) des différents lots expérimentaux.	73
Figure 52: Coupes histologiques du foie de rats des différents groupes expérimentaux (X40).	74
Figure 53: Répartition du nombre de souches par valeur de CMI pour la molécule PHT	76

Liste des tableaux

Tableau 1: Déterminants du Développement et de l'Expression de l'Asthme	6
Tableau 2: Principales cytokines impliquées dans l'asthme allergique	16
Tableau 3: Effet des dérivés réactifs de l'oxygène sur les fonctions respiratoires	18
Tableau 4: Sources de stress oxydant endogènes et exogènes.....	23
Tableau 5: Les caractéristiques de la molécule N-sulfonylphtalimide.....	42
Tableau 6: Mode opératoire du test ELISA.....	52
Tableau 7: Les souches bactériennes sélectionnées pour l'évaluation de l'activité antibactérienne.....	54
Tableau 8: Activités antioxydantes in vitro du N-sulfonylphtalimide	59
Tableau 9: Pourcentages de variations par augmentation (+) ou diminution (-) des cellules leucocytaires au niveau du liquide du LBA	69
Tableau 10: Les valeurs de la CMI ($\mu\text{g}/\text{mL}$) contre les bactéries testées à Gram négatif.....	75
Tableau 11: Les valeurs de la CMI ($\mu\text{g}/\text{mL}$) contre les bactéries testées à Gram positif.....	75

Liste des annexes

Annexe 1: Composition de l'aliment pour 1 kilogramme de nourriture (ONAB, Bejaïa)	125
Annexe 2: La gamme d'étalonnage du BSA (mg/ml).	125
Annexe 3: courbe d'étalonnage représente des concentrations connus de l'IL-4 standard	126
Annexe 4: la méthode de dilution de streptavidin-HRP	126
Annexe 5: Solutions utilisées pour le dosage des paramètres du stress oxydant.	127
Annexe 6: Réactifs utilisés pour le dosage des protéines totales.	127
Annexe 7: Réactifs utilisés pour le dosage de la superoxyde dismutase.	128
Annexe 8: Réactifs utilisés pour le dosage de la catalase.	128
Annexe 9: Spectre RMN 1H du N sulfonylphtalimide	129
Annexe 10: Spectre ¹³ C du N sulfonylphtalimide	129
Annexe 11: Spectre de masse du N sulfonylphtalimide	129
Annexe 12: Activité antibactérienne de la molécule testée : valeurs de CMI, comparaison à la ciprofloxacine, et classification bactériostatique/bactéricide.....	132

Liste des abréviations

ABTS : 2,2'-Azino-bis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique acide)

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ARN : Acide Ribonucléique

ATCC : American Type Culture Collection (souche de référence)

BHT : Butylhydroxytoluène

BSA : Albumine sérique bovine

CAT : Catalase

CCL : Chemokine (C-C motif) Ligand

CMI : Minimum Inhibitory Concentration (Concentration Minimale Inhibitrice)

COX : Cyclooxygénase

CPA : cellule présentatrice de l'antigène

DMSE : Dimethyl Sulfoxide Extract

DPPH : 2,2 Diphényl-1-picrylhydrazyl

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay (dosage d'immunoabsorption par enzyme liée)

EPO : Erythropoïétine

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FcεR : Récepteurs pour la région Fc des immunoglobulines E

FICAA : Ferrous Ion Chelating Ability Assay

GN : Gélose nutritive

GPx : Glutathion peroxydase

GR : Glutathion réductase

GSH : Glutathion réduit.

GSSG : Glutathion disulfure

GST : Glutathion S-transférase.

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HBR : Hyperréactivité

HOCl : Acide hypochloreux.

HRB : Hyperréactivité bronchique.

IC₅₀: Concentration d'inhibition à 50%.

IFN- γ : Interféron gamma
IgE : immunoglobulines E
IL : Interleukine
iNOS : Inductible nitric oxide synthase.
LPO : Peroxydation lipidique
LTC4 : Leucotriène C4.
MBP : Major basic protein.
MDA : Malondialdéhyde
MH : Mueller-Hinton Agar
NADP : Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NF- κ B : Facteur nucléaire kappa B
NK : Natural Killer (Cellules NK)
NO : Oxyde d'azote.
PABA : Acide Para-Amino-Benzoïque
SPHT : N-sulfonylphtalimide
RNS : Espèces réactives de l'azote
ROS : Espèces réactives de l'oxygène
SO2 : Sulfur Dioxide
SOD : Superoxyde dismutase
TAA : activité antioxydante totale
TBA : Acide Thiobarbiturique
TGFB : Transforming Growth Factor Beta (Facteur de Croissance Transformant Bêta)
Th2 : Lymphocytes T helper de type 2
TLR : Toll-Like Receptor (Récepteur de type Toll).
TNF : Facteur de nécrose tumorale

Introduction générale

Introduction générale

Les maladies inflammatoires, le stress oxydatif et les infections bactériennes représentent des problématiques majeures de santé publique, au cœur des préoccupations scientifiques et médicales actuelles. Parmi elles, les maladies respiratoires allergiques, telles que l'asthme, constituent des troubles inflammatoires chroniques des voies respiratoires, touchant plus de 300 millions de personnes dans le monde (**Kudo et al., 2013**). Ces pathologies posent un défi sanitaire global en raison de leur prévalence croissante et de leur complexité. L'asthme, en particulier, se caractérise par une inflammation persistante des voies respiratoires, entraînant une hyperréactivité bronchique et des obstructions récurrentes. Cette inflammation résulte de l'interaction complexe entre divers types de cellules immunitaires et de médiateurs inflammatoires (**Dworski, 2000 ; Machado et al., 2005**). Un déséquilibre entre les systèmes oxydant et antioxydant joue également un rôle clé dans les cycles récurrents d'inflammation des voies respiratoires observés lors des crises d'asthme (**Nadeem et al., 2008**).

Les approches thérapeutiques actuelles restent limitées, souvent marquées par une efficacité variable et des effets secondaires indésirables. Il devient donc impératif de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, plus ciblées et polyvalentes, pour améliorer les résultats cliniques des patients. L'inflammation dans l'asthme s'accompagne fréquemment d'un stress oxydatif accru, caractérisé par une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Cette situation affaiblit les défenses pulmonaires et rend les patients asthmatiques plus vulnérables aux surinfections bactériennes, aggravant ainsi la maladie (**Dworski, 2000**). Ces constats ont orienté les recherches vers des composés combinant des effets anti-inflammatoires, antioxydants et antibactériens. Ces molécules promettent de traiter simultanément l'inflammation des voies respiratoires et les infections, tout en s'attaquant à la résistance croissante aux antibiotiques (**Dworski, 2000**).

Les composés hétérocycliques contenant de l'azote, en particulier les phthalimides et leurs dérivés N-substitués, suscitent un vif intérêt en raison de leurs propriétés pharmacologiques diversifiées (**Luzzio et al., 1999 ; Antunes et al., 2003**). Ces molécules ont démontré des activités anti-inflammatoires, via la modulation des réponses immunitaires (**Stewart et al., 2010**), et antibactériennes, en ciblant la croissance bactérienne (**Nayab et al., 2015 ; Arif et al., 2016**). L'ajout de groupes sulfonamides à ces structures chimiques est une approche qui renforce leur activité pharmacologique et élargit leur champ d'application, notamment dans le traitement des infections et des inflammations. Depuis leur introduction en médecine dans les années 1930, les sulfonamides occupent une place importante en thérapeutique, grâce à leur

large spectre d'activités biologiques. Ils sont utilisés comme agents antibactériens (**Sköld, 2000**) et antioxydants (**Egbujor et al., 2023**), jouant un rôle essentiel dans diverses applications médicales.

La molécule N-sulfonylphthalimide, en combinant la structure d'un phthalimide à un groupe sulfonamide, représente une nouvelle entité chimique prometteuse. Cette combinaison lui confère des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et antibactériennes, explorées dans cette étude. Notre recherche vise à valider scientifiquement ces propriétés en étudiant les effets préventifs et thérapeutiques de cette molécule sur l'inflammation des voies respiratoires, à travers un modèle d'asthme allergique chez des rats Wistar. Parallèlement, des analyses *in vitro* ont permis d'approfondir la compréhension de ses activités antioxydantes et antibactériennes.

L'étude est structurée en cinq chapitres :

Chapitre 1 : Une revue approfondie sur l'asthme, incluant sa définition, ses données épidémiologiques, les mécanismes inflammatoires et les besoins thérapeutiques actuels.

Chapitre 2 : Une exploration détaillée du stress oxydatif, en mettant l'accent sur ses impacts dans l'asthme, les systèmes de défense et les biomarqueurs associés.

Chapitre 3 : Une présentation des phthalimides et des sulfonamides, incluant leurs propriétés chimiques, biologiques et leur intérêt pour la conception de nouvelles molécules comme le N-sulfonylphthalimide.

Chapitre 4 : Les "Matériels et Méthodes", décrivant les approches expérimentales utilisées :

- Tests *in vitro* d'activité antioxydante (DPPH, ABTS, TAA, chélation du fer).
- Évaluations *in vivo* sur un modèle d'asthme expérimental chez des rats Wistar :
 - Dosage des paramètres du stress oxydatif (GSH, MDA, GPX, SOD, CAT).
 - Mesure des paramètres inflammatoires (FNS, IL-4)
 - Examen histopathologique du foie
- Évaluation de l'activité antibactérienne contre des souches multirésistantes.

Chapitre 5 : Une présentation et une discussion détaillée des résultats obtenus, analysant les effets antioxydants, anti-inflammatoires et antibactériens de la molécule, en les comparant aux données de la littérature.

Cette thèse s'inscrit dans la recherche de solutions thérapeutiques innovantes, visant à offrir une meilleure prise en charge des maladies inflammatoires et infectieuses des voies respiratoires.

Partie bibliographique

Chapitre 1

L'asthme allergique : Processus immunitaires et impact physiologique

Chapitre 1 L'asthme allergique : Processus immunitaires et impact physiologique

La pathologie asthmatique est une affection touchant la barrière épithéliale des bronches, fréquemment liée aux allergies chez l'enfant. Bien qu'il soit désormais reconnu que l'asthme et les allergies sont des pathologies distinctes, le phénotype de l'asthme est influencé par la présence d'allergies (Asher et al., 2006). En raison de sa gravité et de sa prévalence, l'asthme représente un problème majeur à l'échelle mondiale.

1.1 Concepts fondamentaux de l'asthme allergique

L'asthme est une pathologie pulmonaire caractérisée par une hyperréactivité bronchique et une inflammation chronique (**Figure 1**), impliquant des cellules structurelles et inflammatoires présentes ou recrutées au niveau des voies respiratoires (Brannan, 2010). Cette maladie se manifeste par divers symptômes, notamment des sibilances, un essoufflement, une sensation de constriction thoracique, et de la toux, dont la fréquence et l'intensité peuvent fluctuer dans le temps. Ces symptômes sont associés à une obstruction partielle des voies aériennes, réversible spontanément ou par un traitement approprié (Bateman et al., 2008). Les manifestations cliniques entraînent des effets secondaires tels que la fatigue, des troubles du sommeil, et une diminution des activités physiques, altérant ainsi la qualité de vie des patients (Kellay et al., 2012).

Il est également reconnu que l'asthme présente une grande diversité clinique et comprend plusieurs phénotypes, chacun associé à des mécanismes biologiques et physiopathologiques spécifiques (Lötvall et al., 2011).

L'asthme allergique est le phénotype d'asthme le plus répandu et se caractérise généralement par une sensibilisation aux allergènes environnementaux (Schatz et Rosenwasser, 2014). Il est fréquent chez les enfants, mais il peut également apparaître à n'importe quel âge. Dans la plupart des cas, la sensibilisation aux allergènes survient dès la petite enfance (Rhodes et al., 2002). C'est une pathologie respiratoire chronique due à une réponse immunitaire de type Th2 excessive et inappropriée à des antigènes généralement inoffensifs, chez des personnes présentant une prédisposition génétique (Wills-Karp, 1999). Cette réponse est associée à une inflammation pulmonaire dominée par les éosinophiles, une surproduction de mucus et d'immunoglobulines de type E (IgE), associée à une hyperréactivité bronchique (Hammad et Lambrecht, 2006)

L'inflammation est maintenue par une polarisation immunitaire vers le profil Th2 et par des expositions répétées aux allergènes respiratoires (Hamid et Tulic, 2009). Ce processus stimule les phénomènes inflammatoires impliquant les mastocytes, les basophiles, ainsi que les éosinophiles, tout en favorisant la libération de divers médiateurs inflammatoires (Létuvé et al., 2013). La persistance de cette inflammation Th2 est un élément clé dans l'expression des symptômes et illustre l'importance du mécanisme allergique dans l'asthme (Chenivesse et Nadaï, 2020 ; Hassoun et al., 2023). À long terme, les effets de cette inflammation chronique conduisent souvent à un remodelage structurel des bronches (Broide, 2007).

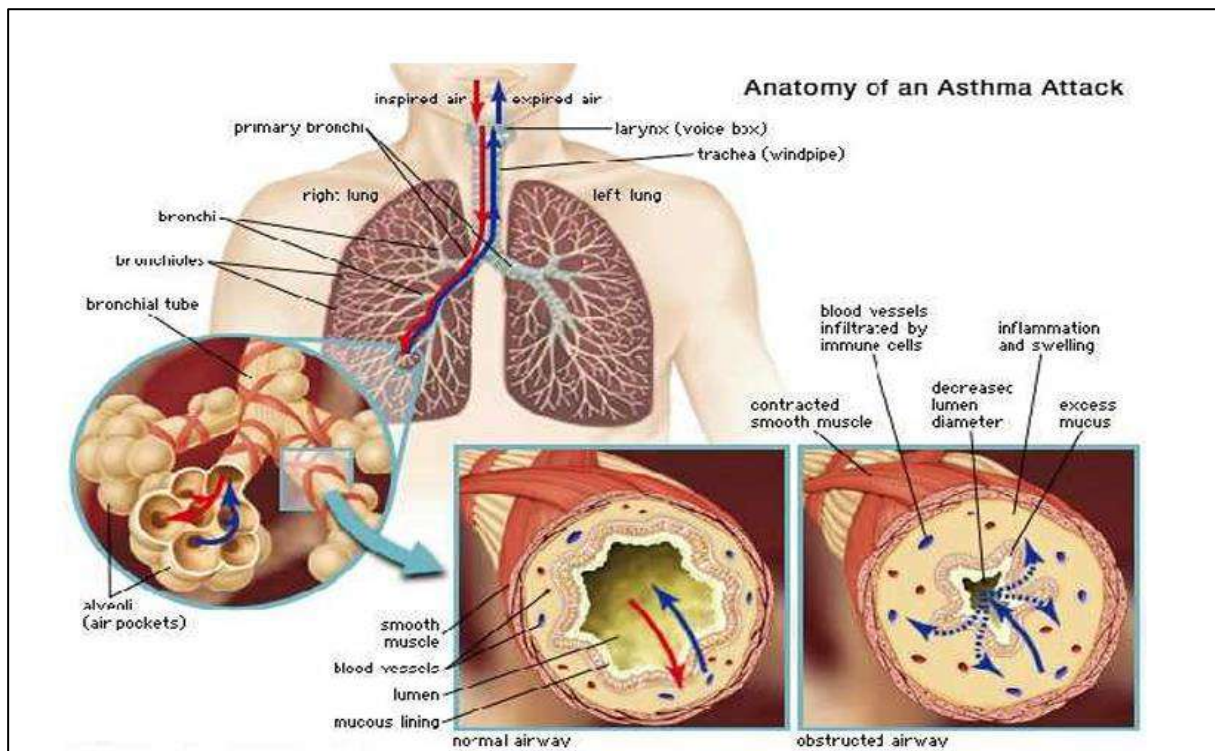


Figure 1: Physiopathologie de l'asthme (Encyclopédie Britannica, 2001)

1.2 Épidémiologie

L'asthme constitue un enjeu majeur de santé publique mondiale en raison de sa prévalence, de ses comorbidités associées, de son taux de mortalité, ainsi que de son impact économique significatif (Bahadori et al., 2009 ; Simpson et Sheikh 2014).

Au cours des dernières décennies, la prévalence de l'asthme et des allergies a fortement augmenté (D'Amato et al., 2001), en particulier chez les jeunes (Asher et al., 2006), mais de manière indépendante (Kuehni et al., 2001).

Environ 300 millions de personnes dans le monde sont atteintes d'asthme (Eder et al., 2006) et on estime qu'à l'horizon 2025, 100 millions de personnes supplémentaires pourraient être affectées (Masoli et al., 2004). Il existe d'importantes variations géographiques en termes de

prévalence, de gravité et de mortalité liées à l'asthme. Bien que la prévalence de l'asthme soit plus élevée dans les pays à revenu élevé, la majorité des décès liés à l'asthme surviennent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (**Stanojevic et al., 2012**). Malgré les avancées thérapeutiques des dernières décennies, il reste des progrès à réaliser concernant l'amélioration de l'éducation des patients, l'utilisation de nouvelles méthodes diagnostiques et la mise en place d'une prise en charge individualisée (**Dharmage et al., 2019**).

D'après les statistiques les plus récentes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 262 millions de personnes dans le monde souffraient d'asthme en 2019. Cette maladie entraîne environ 461 000 décès par an au niveau mondial (**Vos et al., 2020**).

La prévalence de l'asthme dans les pays du Maghreb (Algérie, Maroc, Tunisie) a été étudiée en 2009 à travers une enquête observationnelle épidémiologique pilotée par **Nafti et al., (2009)**. Les résultats indiquaient que la prévalence de l'asthme dans la population générale s'élevait à 3,45 % en Algérie, 3,89 % au Maroc et 3,53 % en Tunisie. Pour les enfants de moins de 16 ans, les taux observés étaient respectivement de 4,1 % en Algérie, 4,4 % au Maroc et 3,6 % en Tunisie (**Nafti et al., 2009**).

1.3 Facteurs étiologiques et contributifs à l'asthme

L'asthme peut être provoqué ou aggravé par plusieurs facteurs. Certains sont propres à chaque individu, comme la prédisposition génétique ou les influences hormonales, tandis que d'autres sont liés à l'environnement, tels que les allergènes, le tabagisme, la pollution atmosphérique, l'exercice physique, le régime alimentaire, ou encore les infections virales (**Tableau 1**).

Tableau 1: Déterminants du Développement et de l'Expression de l'Asthme

Déterminants du Développement et de l'Expression de l'Asthme

(Tableau tiré de la stratégie mondiale de gestion et de prévention de l'asthme, Initiative Mondiale pour l'Asthme – Ayuk et al., 2017)

Facteurs liés à l'hôte	↔	Facteurs environnementaux
<ul style="list-style-type: none"> • Génétique ex : gènes prédisposant à l'atopie, hyperréactivité bronchique, inflammation des voies aériennes). • Obésité • Sexe • Genre • Allergie • Stress, émotions fortes.... 	<ul style="list-style-type: none"> • Allergènes <ul style="list-style-type: none"> ➤ A l'intérieur : acariens domestiques, Animaux à fourrure (ex : chiens, chats, souris), cafards, champignons, moisissures, levures ➤ A l'extérieur : pollen, moisissures • Allergènes et sensibilisateurs professionnels (ex. farine, laboratoire, rongeurs, peintures). • Infections (principalement virales) • Microbiome • Tabagisme actif et passif • Exposition à la fumée de tabac • Pollution de l'air (intérieur et extérieur) • Régime Alimentaire • Paracétamol..... 	

1.3.1 Facteurs intrinsèques à l'hôte

L'**atopie** est le principal facteur de prédisposition à l'asthme et joue un rôle déterminant dans son déclenchement (Kei et Lynch, 2015 ; Meharzi et al., 2017). L'atopie se caractérise par une susceptibilité génétique au développement de réactions allergiques, souvent accompagnée d'une élévation des immunoglobulines E (IgE). Cette condition est fréquemment liée à l'asthme allergique, affectant environ 80 % des enfants asthmatiques (Robert et al., 2011). La sensibilisation semble constituer une étape intermédiaire dans la progression de l'asthme et des allergies. Les facteurs génétiques, notamment l'hérédité maternelle de l'asthme, jouent un rôle crucial. Ainsi, la période intra-utérine pourrait influencer l'apparition des manifestations atopiques.

Plus de 100 gènes ont été associés au développement de l'asthme (**Zeki et al., 2011**). L'analyse de la régulation génétique de l'asthme a révélé l'implication de plusieurs régions chromosomiques contenant des gènes impliqués dans la réponse immunitaire, tels que TLR2 (4q31.3), IL-13 (5q31), un récepteur des IgE (FcεR1B) (11q12), TGFB (19q13), et CCL5 (17q11) (**Bouzigon et al., 2010**). Une méta-analyse des études de criblage génétique liées à l'asthme et aux phénotypes associés a identifié quatre régions chromosomiques d'intérêt : 2p22-q13 pour l'asthme, 6p21 pour les niveaux d'IgE, ainsi que 3p11-q21 et 17p12-q24 pour l'atopie (**Bouzigon, 2010**). Ces résultats fournissent des ressources essentielles pour orienter les recherches d'association, en privilégiant l'exploration de ces régions spécifiques du génome (**Bouzigon et al., 2015**).

Il a également été suggéré récemment qu'une région chromosomique, 11p14, soit liée au trait allergique, caractérisé par le développement de plusieurs maladies allergiques chez un même individu (**Guilloud-Bataille et al., 2008**). En plus de ces gènes, certaines régions de susceptibilité contiennent des gènes impliqués dans la réponse tissulaire, tels que la métalloprotéase ADAM33, la dipeptidylpeptidase 10, et l'inhibiteur de la sérine protéase SPINK5, identifiés comme ayant un rôle dans l'asthme (**Blumenthal, 2005**). Ceci indique que le contrôle de la fonction barrière contre les allergènes pourrait être également impliqué dans la prédisposition à l'asthme.

Des études sur des familles atopiques ont permis d'identifier de nombreuses régions chromosomiques en lien avec les phénotypes allergiques, telles que 2q, 5q, 6p, 11q, 12q, 16q et 17q (**Blumenthal, 2005**). La majorité de ces gènes sont associés aux processus inflammatoires, notamment les interleukines 4, 10 et 13 (IL-4, IL-10, IL-13), l'interféron (IFN), ainsi que le facteur de nécrose tumorale (TNF) (**Weiss et al., 2009**).

Le sexe est reconnu comme un facteur de risque individuel pour l'asthme. L'asthme précoce, survenant avant l'âge de 12 ans, est plus fréquent chez les garçons, tandis que l'asthme qui débute à l'âge adulte, après 16 ans, est plus fréquent chez les femmes (**Almqvist et al., 2008**).

Les hormones influencent le développement de l'asthme allergique. En pratique clinique, la période prémenstruelle représente un moment à risque accru. Un autre pic de prévalence de l'asthme est observé chez les femmes au moment de la ménopause. Les œstrogènes et la progestérone peuvent affecter les fonctions pulmonaires et aggraver l'asthme (**Haggerty et al., 2003**).

L'obésité rend souvent l'asthme plus difficile à contrôler, probablement en raison d'une réponse insuffisante aux corticostéroïdes inhalés (**Raherison, 2012**).

Le stress augmente le risque de développer de l'asthme à l'âge adulte, et un mauvais état psychologique chez un patient peut entraîner des exacerbations plus fréquentes (**Wassenberg et Bergmann, 2013**).

1.3.2 Facteurs Extrinsèques Déclencheurs

Bien que l'atopie soit le facteur le plus souvent associé au développement de l'asthme, les facteurs environnementaux, qui sont généralement très répandus et difficiles à contrôler, jouent également un rôle crucial et interagissent avec la susceptibilité génétique (**Rancé et al., 2003**). Parmi ces facteurs, on retrouve :

- **Les pneumallergènes (allergènes inhalés)** : Dans l'asthme allergique, la crise est déclenchée par un allergène spécifique auquel les bronches sont déjà sensibilisées, comme par exemple :
 - Les acariens** : Les acariens sont les allergènes les plus couramment responsables des réactions allergiques chez les patients asthmatiques. Ils se retrouvent généralement dans la poussière, les tapis, les matelas, et les vêtements (**Poitevin, 2013**).
 - Les animaux domestiques** : Les allergènes provenant de la salive, des poils, et des squames d'animaux comme le chat, le chien, le cheval et les petits rongeurs peuvent aggraver ou déclencher des allergies respiratoires et l'asthme (**Lévesque et al., 2003 ; Rancé et al., 2009**).
 - Les moisissures et le pollen** : Des études montrent que les moisissures et le pollen sont des déclencheurs fréquents de maladies allergiques, d'infections respiratoires, et qu'ils jouent un rôle important dans l'apparition de l'asthme (**Lévesque et al., 2003 ; Caillaud, 2018**).
- **Les allergènes professionnels** : Dans le milieu professionnel, plus de 300 allergènes ont été identifiés comme étant à l'origine de cas d'asthme, leur nombre continuant de croître avec l'apparition de nouvelles professions, de nouveaux produits, et de procédés industriels récents (**Choudat, 2001 ; Spinelli et al., 2005**).

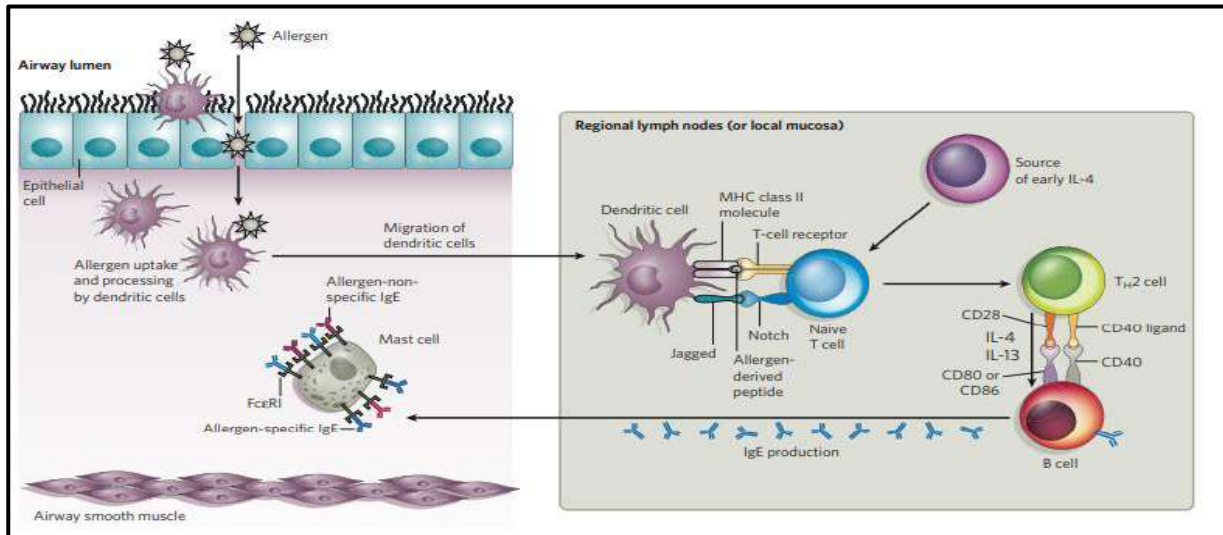
- **Allergènes d'origine alimentaire** : Les allergies alimentaires développées durant l'enfance augmentent le risque d'asthme. Les aliments les plus souvent impliqués sont le lait de vache, l'œuf, le poisson, l'arachide, et le soja (**Rancé et al., 2005 ; Moneret, 1996**).
- **Les infections respiratoires** : Les infections des voies respiratoires peuvent entraîner une exacerbation des symptômes chez les patients asthmatiques ou contribuer au développement de l'asthme dès les premiers stades (**Darveaux et al., 2014**).
- **Certains médicaments** : Les réactions allergiques ou d'hypersensibilité à certains médicaments, tels que l'aspirine, les analgésiques/anti-inflammatoires et les bêtabloquants, peuvent déclencher des crises d'asthme (**Brutsche et Frey, 2002**).
- **La pollution atmosphérique** : La pollution de l'air joue un rôle majeur dans l'apparition et l'exacerbation de l'asthme. Le tabagisme est également inclus dans cette catégorie en tant que cofacteur aggravant. Elle est également responsable d'une augmentation des niveaux sériques d'IgE (**Baena-Cagnani et al., 2009**) et peut provoquer une inflammation des voies respiratoires. Des études écologiques ont également démontré un lien entre l'exacerbation de l'asthme et la pollution atmosphérique. L'exposition à des concentrations élevées de polluants tels que les particules en suspension dans l'air (ozone (O₃), dioxyde d'azote (NO₂), dioxyde de soufre (SO₂) et particules inférieures à 10 micromètres) est associée à un risque accru d'hospitalisation (**Sanchez, 2015 ; Abelsohn et Dave, 2011**).
- **L'exercice physique** : Réalisé dans des conditions où l'air est froid et sec, l'exercice physique peut également déclencher une crise d'asthme (**Butcher, 2006**).

1.4 Mécanismes pathophysiologiques de l'inflammation bronchique

1.4.1 Activation du système immunitaire dans l'asthme (sensibilisation)

L'asthme se distingue essentiellement par une réaction inflammatoire persistante au niveau des voies respiratoires, impliquant de manière significative le système immunitaire (**Lambrecht et Hammad 2015**). L'activation du système immunitaire dans l'asthme commence généralement par la reconnaissance d'allergènes spécifiques par les cellules immunitaires (**Figure 2**). Lorsqu'un individu sensibilisé inhale un allergène, les cellules dendritiques des voies aériennes capturent cet allergène et migrent vers les ganglions lymphatiques régionaux, où elles présentent des fragments de l'allergène aux lymphocytes T naïfs (**Lambrecht et Hammad 2010**). Cela conduit à la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes T helper de type 2 (Th2). Les lymphocytes Th2 sécrètent un ensemble de cytokines, notamment l'interleukine-4 (IL-4), l'interleukine-5 (IL-5), et l'interleukine-13 (IL-13), qui orchestrent la réponse immunitaire allergique (**Larche et al., 2003**). L'IL-4 et l'IL-13 sont particulièrement

importants pour la commutation de classe des immunoglobulines, encourageant les lymphocytes B à produire des immunoglobulines E (IgE). Les IgE circulantes se fixent ensuite aux récepteurs FcεRI, situés sur la surface des mastocytes et des basophiles, préparant le système immunitaire à une réponse rapide lors de futures expositions à l'allergène (Larche et al., 2003 ; Evrard, 2020). Cette phase de la réponse allergique est asymptomatique mais elle



met en veille un état immunitaire prêt à répondre rapidement en cas de réexposition des voies respiratoires à l'allergène (Galli et al., 2008).

Figure 2: Sensibilisation des voies respiratoires par un allergène (Galli, et al., 2008).

Une exposition répétée à cet antigène déclenche successivement deux types de réactions au niveau des bronches : une réaction précoce suivie d'une réaction tardive (Figure 3).

1.4.2 La réaction d'asthme immédiate ou précoce

La réaction se produit dans les minutes suivant une nouvelle exposition à l'allergène auquel la personne est déjà sensibilisée. Durant cette phase, l'allergène est reconnu par des IgE spécifiques qui se lient aux récepteurs FcεRI situés sur la surface des mastocytes et des basophiles. La formation du complexe IgE/allergène entraîne l'agrégation des récepteurs et l'activation des mastocytes et des basophiles, qui libèrent immédiatement le contenu de leurs granules cytoplasmiques. Cela inclut des médiateurs préformés, tels que l'histamine, les peroxydases, les facteurs chimiotactiques et les enzymes protéolytiques, ainsi que des médiateurs nouvellement produits, tels que les superoxydes, les cytokines, les facteurs d'activation plaquettaire, les leucotriènes et les prostaglandines (Holgate, 2008). Habituellement, cette réaction s'estompe en moins d'une heure.

Les médiateurs préformés sont responsables de la dilatation des vaisseaux sanguins et de l'augmentation de leur perméabilité, provoquant des œdèmes et des modifications fonctionnelles importantes pour les organes atteints, telles que la bronchoconstriction, la

sécrétion de mucus dans les voies respiratoires. Par contre, les médiateurs nouvellement formés sont impliqués dans le recrutement et l'activation locale des leucocytes, favorisant ainsi le développement de la réaction tardive de l'asthme (**Galli et al., 2008**).

1.4.3 La réaction d'asthme tardive :

Ensuite, certains patients peuvent connaître une seconde réaction asthmatique, appelée réaction tardive. Celle-ci se produit entre trois et huit heures après l'exposition à l'allergène (**O'Byrne et al., 1987**). Cette réaction est accompagnée d'une inflammation des bronches, caractérisée par une augmentation des lymphocytes et des éosinophiles, observée via l'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire (**Frew et al., 1990 ; Resnick et al., 1993**). Ces cytokines interagissent avec l'endothélium et l'épithélium bronchiques, stimulant la production de molécules d'adhésion comme le VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) et l'ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1), qui facilitent la migration des éosinophiles vers les poumons. Ces derniers libèrent des granules contenant des protéines cytotoxiques, notamment la MBP (Major Basic Protein), l'EPO (éosinophil peroxydase), l'EDN (éosinophil-derived neurotoxin) et l'ECP (éosinophil cationic protein) (**Gleich et Adolphson, 1986**). Par ailleurs, les cytokines sécrétées par les lymphocytes pourraient être à l'origine de l'inflammation chronique (**Broide, 1992**). La réaction tardive peut se prolonger sur une longue durée. De plus, l'exposition constante aux allergènes maintient une inflammation chronique et favorise le remodelage des tissus chez les patients atteints d'asthme persistant (**Muro et al., 2000 ; Bentley et al., 1997**). La production des cytokines de type Th2 est également associée à la gravité des symptômes (**Busse et Lemanske, 2001**).

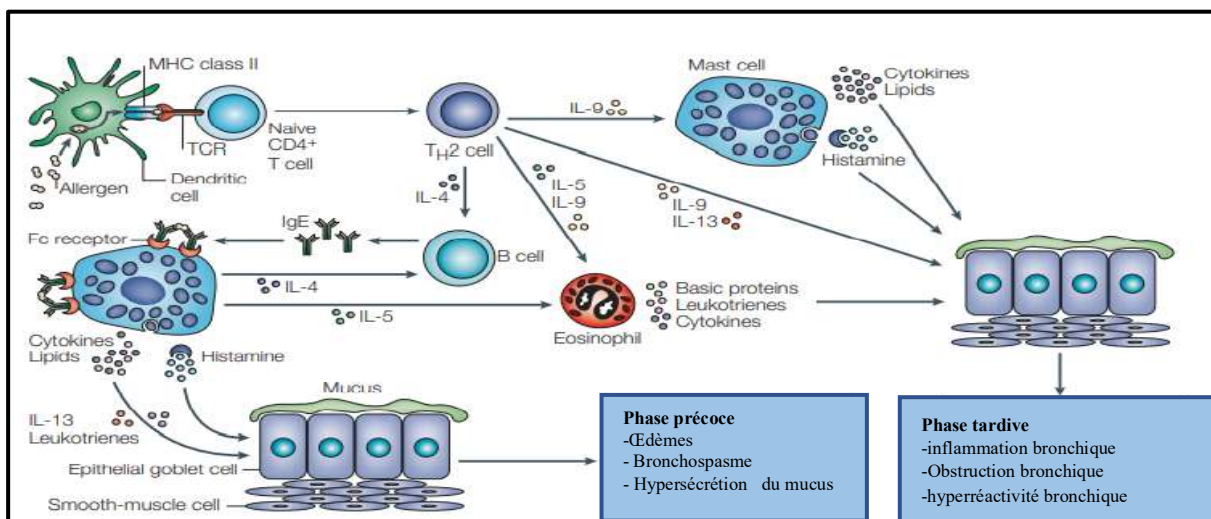


Figure 3: Représentation schématique de la phase effectrice de l'asthme allergique (**Hawrylowicz et O'Garra, 2005**).

1.4.4 Inflammation et remodelage bronchique

Les réactions d'asthme précoces et tardives qui surviennent après l'exposition à l'antigène sont suivies d'une réaction chronique qui peut durer des années. Cette réaction chronique est due à l'inflammation de type Th2, marquée par une augmentation des éosinophiles dans les parois bronchiques (Bousquet et al., 1992 ; Wegmann, 2009). Cette inflammation entraîne des lésions pulmonaires et un remodelage bronchique (Figure 4), provoquant une diminution progressive et irréversible de la fonction respiratoire et une résistance aux traitements (Benayoun et Pretolani, 2003). Les changements structurels incluent :

- **Hyperplasie et hypertrophie du muscle lisse bronchique**
- **Fibrose sous-épithéliale** : Accumulation excessive de fibres de collagène et de fibronectine causée par la prolifération des fibroblastes et des myofibroblastes (Redington, 2000 ; Maddox et Schwartz, 2002).
- **Hyperproduction de mucus** : Conduit à la formation de bouchons dans les voies bronchiques (Fahy, 2001).
- **Desquamation épithéliale** : Ce processus correspond à la destruction des cellules épithéliales différenciées sans affecter les cellules basales. Il est lié aux effets des médiateurs inflammatoires, tels que les protéines cytotoxiques, les radicaux libres, et les protéases sécrétées par les cellules inflammatoires (Benayoun et Pretolani, 2003).

Les modifications structurelles observées chez les asthmatiques pourraient être dues à la répétition des cycles de lésions et de réparations (Wang et al., 2003). Bien que des recherches importantes aient été menées, les mécanismes du remodelage des voies respiratoires restent mal compris, probablement en raison de la difficulté d'obtenir des données à long terme. La différenciation des cytokines et des cellules inflammatoires responsables des réponses reste complexe, bien que plusieurs médiateurs soient associés au remodelage (Minshall et al., 1997).

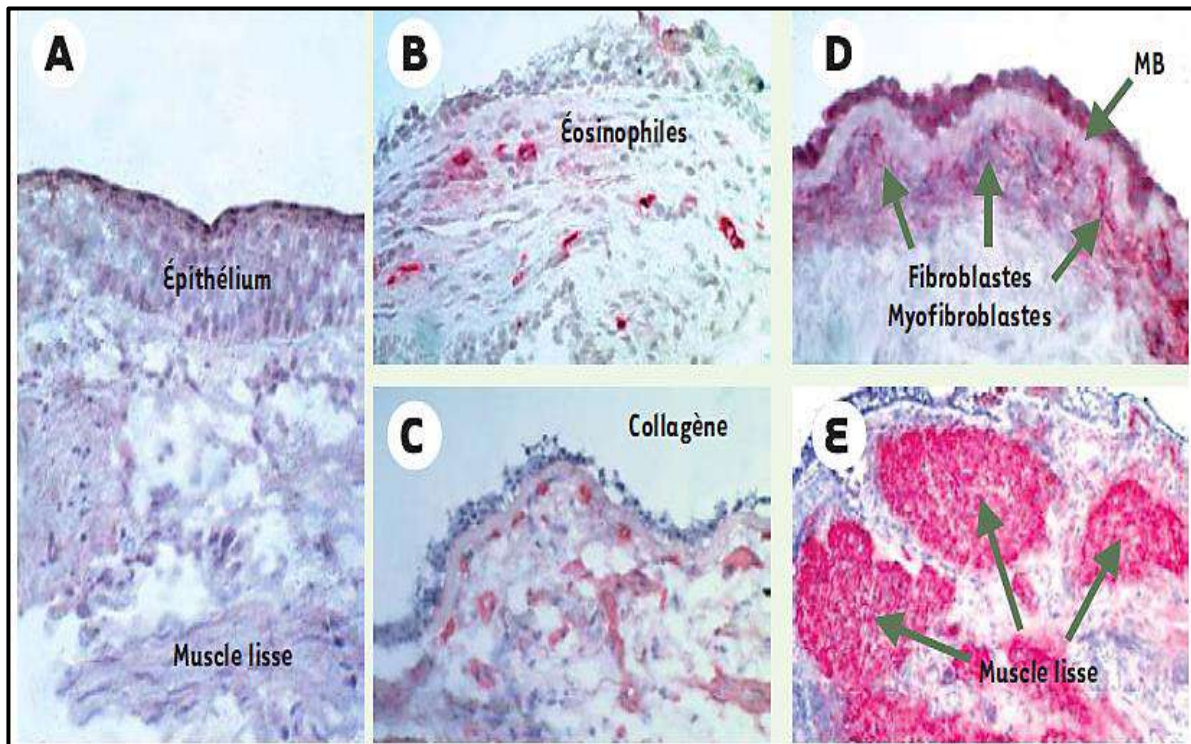


Figure 4: Caractéristiques histopathologiques du remodelage bronchique dans l'asthme. .
(Benayoun, et Pretolani., 2003).

La Figure 5 présente une vue d'ensemble des phases de l'asthme allergique. Ces phases résument les différents événements immunologiques et inflammatoires qui se produisent depuis l'exposition initiale à l'allergène jusqu'à l'établissement de la réponse asthmatique. Après avoir exploré chacune de ces phases en détail, cette figure sert à synthétiser les mécanismes sous-jacents et à faciliter la compréhension globale du déroulement de l'asthme allergique.

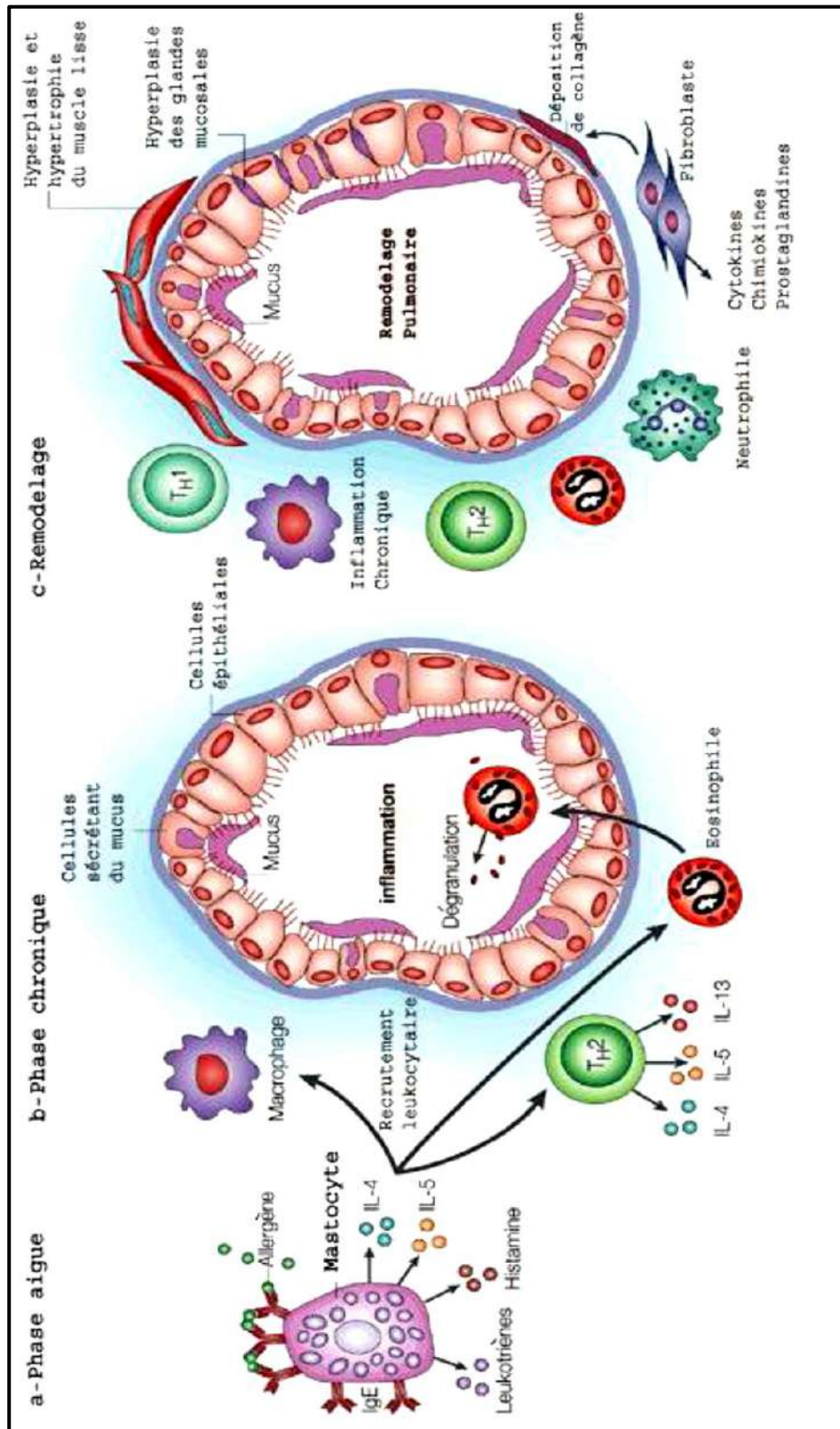


Figure 5: Phases de l'asthme allergique Gern et Busse, 2002).

1.5 Biomarqueurs de l'inflammation des bronches

1.5.1 Médiateurs de la réponse immunitaire

De nombreux médiateurs sont impliqués dans la physiopathologie de l'asthme et sont généralement sécrétés par différentes cellules. Les principaux médiateurs sont :

- **Les immunoglobulines E (IgE)** : Elles jouent un rôle central dans l'hypersensibilité immédiate et la réponse allergique. Les zones d'interaction entre IgE et FcεRI à la surface des mastocytes et des basophiles sont essentielles à la mise en place des mécanismes allergiques (**Jutel et al., 2005**).
- **Histamine** : Une amine vaso-active libérée principalement par les basophiles et les mastocytes. Elle agit sur plusieurs types de cellules à travers quatre récepteurs différents. L'absence de récepteur H1 provoque un dysfonctionnement dans la régulation des allergies, notamment en altérant la migration des cellules T vers les poumons. De plus, l'histamine contribue à la contraction des muscles lisses et à l'augmentation de la production de mucus bronchique, participant ainsi à l'obstruction des voies respiratoires (**Cowden et al., 2010 ; White, 1990**).
- **Chimiokines** : Les chimiokines sont responsables du recrutement des cellules inflammatoires vers les voies respiratoires et jouent un rôle clé dans le développement de l'asthme. Ce sont de petites protéines de 8 à 10 kDa qui contrôlent l'adhésion et la migration des cellules immunitaires. Les niveaux de certaines chimiokines, telles que CCL11 (éotaxine), CCL24, et CCL26, augmentent chez les patients asthmatiques, contribuant à l'inflammation (**Pease, 2006 ; Medina-Tato et al., 2006**).
- **Cytokines** : Les cytokines sont des messagers protéiques sécrétés de façon transitoire, impliqués dans les réponses inflammatoires liées à l'asthme (**Tableau 2**) Elles peuvent ainsi orienter et moduler la réponse inflammatoire de l'asthme, influençant potentiellement sa sévérité.

Tableau 2: Principales cytokines impliquées dans l'asthme allergique (**Mamessier et Magnan, 2006**).

Cytokine	Source cellulaire	Principaux effets dans les réactions allergiques
IL-4	Lymphocytes Th2 activés, mastocytes, basophiles, cellules NK1.	<ul style="list-style-type: none"> • Régule la différenciation des cellules T en cellules Th2. • Stimule la sécrétion d'IgE par les plasmocytes. • Sert de facteur de survie et de prolifération pour les mastocytes. • Induit la production d'éotaxine par les cellules épithéliales pulmonaires.
IL-5	Lymphocytes Th2 activés, lymphocytes B, mastocytes, éosinophiles.	<ul style="list-style-type: none"> • Assure la différenciation, l'activation, la maturation et la survie des éosinophiles.
IL-10	Lymphocytes T naïfs et mémoires Th1, Th2, lymphocytes B, cellules NK, monocytes, macrophages	<ul style="list-style-type: none"> • Bloque l'activation des macrophages et des lymphocytes.
IL-12	CPA, cellules dendritiques, Eosinophiles.	<ul style="list-style-type: none"> • Favorise la différenciation en lymphocytes Th1. • Stimule la production d'IFN-γ. • Supprime la synthèse des IgE.
IL-13	Lymphocytes Th2 activés, mastocytes, cellules NK.	<ul style="list-style-type: none"> • Commutation de classe vers le type E. • Accroît la sécrétion de mucus et d'éotaxine.
IFN-γ	Lymphocytes Th1, lymphocytes cytotoxiques et cellules NK.	<ul style="list-style-type: none"> • Principal agent d'activation des macrophages. • Stimule les cellules endothéliales. • S'oppose à la réponse Th2 et à la production d'IgE.
TNF-α	Macrophages, monocytes, cellules NK	<ul style="list-style-type: none"> • Favorise l'accumulation de leucocytes au site inflammatoire. • Incite les macrophages à produire de l'IL-1. • Active les cellules endothéliales et les fibroblastes.

- **Leucotriènes** : Ces médiateurs sont impliqués dans l'asthme et sont produits par différents types cellulaires. Le LTB₄ est un puissant agent chimiotactique pour les neutrophiles. Les LTC₄, LTD₄, et LTE₄ sont des broncho-constricteurs qui augmentent la perméabilité vasculaire et stimulent la sécrétion de mucus (**Dahlen, 2006**). Les leucotriènes représentent le seul inhibiteur utilisé dans un but thérapeutique (**Adcock et al., 2008 ; Leff, 2001 ; Dahlen, 2006**).

- **Médiateurs lipidiques** : Ils sont dérivés des phospholipides membranaires, principalement de l'acide arachidonique. Les principaux médiateurs incluent les leucotriènes (LT), les prostaglandines (PG), et le thromboxane (TX), qui agissent par vasodilatation et attraction cellulaire (**Ford-Hutchinson et al., 1980 ; Goldstein et al., 1978**).
- **Protéines de la phase aiguë** : Ces protéines sont importantes dans la réponse inflammatoire aiguë et sont produites par le foie en réponse à des cytokines telles que l'IL-6, une cytokine clé de cette phase. Elles sont impliquées dans l'homéostasie et la régulation de la réponse inflammatoire (**Engler., 1995**).

1.5.2 Médiateurs du stress oxydant :

Le stress oxydant est responsable de nombreux dommages cellulaires et se manifeste par un déséquilibre entre les oxydants et les systèmes antioxydants de défense. Ce déséquilibre peut résulter d'une surproduction de radicaux libres ou d'une carence en antioxydants (**Pham-Huy et al., 2008 ; Panday et Rizvi, 2011**). Des études ont démontré le rôle du stress oxydant dans diverses pathologies inflammatoires chroniques telles que la BPCO, l'asthme, et la mucoviscidose (**MacNee, 2001 ; Henricks et al., 2001 ; Munck, 2000**). Parmi les marqueurs du stress oxydant les plus étudiés chez les asthmatiques figurent le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'oxyde nitrique (NO), et la 8-iso prostaglandine $F_{2\alpha}$ (**Kirkham et Rahman, 2006**). Ces marqueurs sont générés par les cellules phagocytaires (comme les neutrophiles et les macrophages) et les cellules résidentes des tissus (comme les cellules musculaires lisses et épithéliales).

Un certain nombre d'études ont été consacrées aux effets des espèces réactives de l'oxygène. Ces effets sont résumés dans le **Tableau 3**.

Tableau 3: Effet des dérivés réactifs de l'oxygène sur les fonctions respiratoires (**Henricks et Nijkamp, 2001**).

Effets des espèces réactives de l'oxygène	
Le peroxyde d'hydrogène stimule directement la contraction des muscles lisses des bronches.	Le nombre et la fonction des cellules ciliées épithéliales sont réduits.
La réponse contractile aux substances telles que l'acétylcholine, la méthacholine, l'histamine, la 5-hydroxy-tryptamine, la bradykinine, et la substance P est amplifiée.	La structure des cellules épithéliales ciliées subit des altérations.
Le nombre et l'efficacité des récepteurs β -adrénergiques sont réduits	L'expression de certaines molécules d'adhésion est modifiée.
La prolifération des cellules musculaires lisses (myocytes) est stimulée.	Le recrutement des cellules inflammatoires locales est favorisé.
La perméabilité des bronches est accrue.	L'activation de certains facteurs de transcription est modifiée, conduisant à la production accrue de médiateurs inflammatoires tels que les éicosanoïdes et les cytokines.
La production de mucus est augmentée.	

En plus des travaux mettant en évidence l'implication du stress oxydatif dans l'asthme, notamment dans ses formes sévères ou lors des crises, plusieurs études montrent une réduction des capacités des systèmes antioxydants (**Comhair et al., 2000 ; Rahman et al., 1996**). Ainsi, l'ampleur du stress oxydatif peut également être évaluée en mesurant les niveaux des antioxydants endogènes, qu'ils soient enzymatiques (comme la SOD, GPx, CAT) ou non enzymatiques (comme le glutathion) (voir le deuxième chapitre). Ces antioxydants jouent un rôle essentiel pour atténuer l'excès de ROS généré.

Chapitre 2

Stress oxydatif : Principes de base et conséquences physiologiques

Chapitre 2. Stress oxydatif : Principes de base et conséquences physiologiques

L'oxygène, bien que vital pour les organismes aérobies, peut aussi être toxique, favorisant la formation de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Une perturbation de l'équilibre entre radicaux libres et antioxydants entraîne des effets néfastes, soit par défaillance des défenses antioxydantes, soit par augmentation du stress oxydatif (**Biesalski et al., 1997 ; Mette, 2006**).

2.1 Concepts fondamentaux du Stress Oxydatif

Le concept de stress oxydatif se réfère à un déséquilibre entre la production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et l'efficacité des systèmes antioxydants responsables de leur neutralisation et élimination (**Thorin et al., 2010**) (**Figure 6**). En 1985, **Sies (1991)** a formalisé le concept de stress oxydatif en le définissant comme une incapacité de l'organisme à se protéger contre les ERO en raison d'un déséquilibre lié soit à une production excessive de ces espèces réactives, soit à une diminution de la capacité antioxydante (**Sies, 1991 ; Lusic, 2006**). Lorsque cet excès de radicaux libres n'est pas compensé par les défenses naturelles, cela peut entraîner des dommages importants aux cellules, comme des cassures et mutations de l'ADN, l'inactivation d'enzymes, des modifications des structures protéiques, l'oxydation des sucres et la peroxydation des lipides (**Favier, 2003 ; Robert et al., 2009**).

Les travaux de **Selye (1936)** ont jeté les bases théoriques du stress, qui a évolué au cours des années 1970 pour décrire spécifiquement les effets du peroxyde d'hydrogène sur les érythrocytes, marquant ainsi son adoption dans le domaine de la biologie (**Sies, 2018**). Depuis la formalisation du concept, de nombreux travaux ont enrichi notre compréhension, en révélant notamment son rôle crucial dans l'apparition de diverses pathologies ainsi que son importance dans le maintien de l'homéostasie redox (**Sies, 2018**).

Actuellement, le stress oxydatif est défini comme un état où la production d'oxydants dépasse la capacité des systèmes antioxydants, perturbant ainsi l'équilibre cellulaire. Cette situation provoque des dommages aux macromolécules biologiques telles que l'ADN, les lipides et les protéines, et contribue au développement de nombreuses maladies (**figure7**), notamment l'inflammation, les maladies neurodégénératives, cardiovasculaires, le diabète, les troubles respiratoires, le vieillissement, ainsi que la progression tumorale et la carcinogenèse (**Fleming et Leo, 2021**).

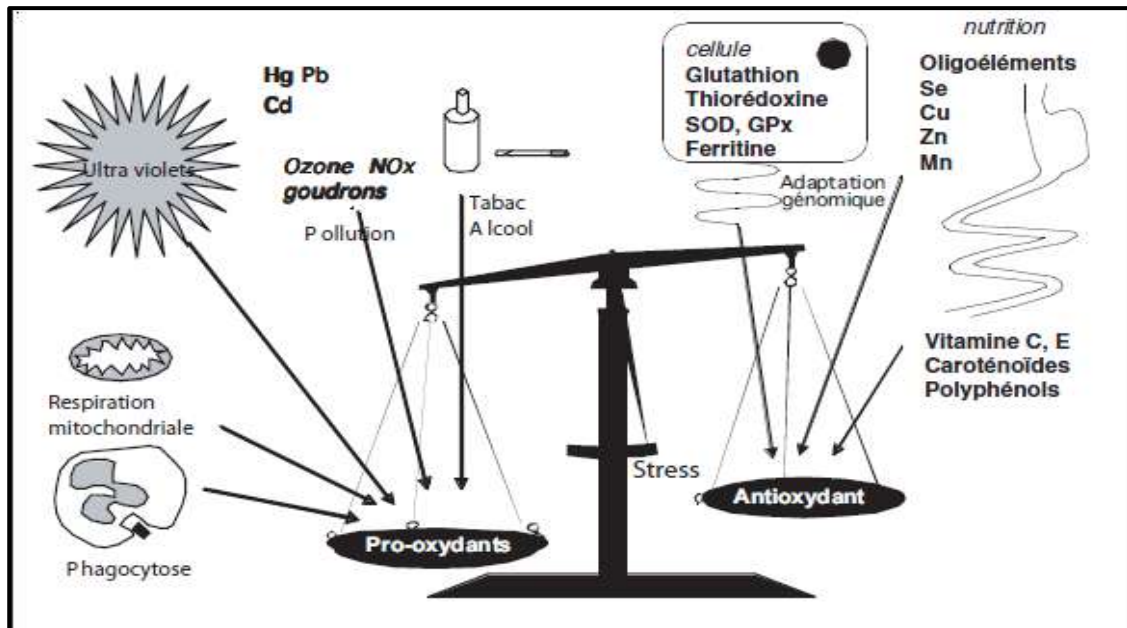


Figure 6: La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants (Flavier., 2003)

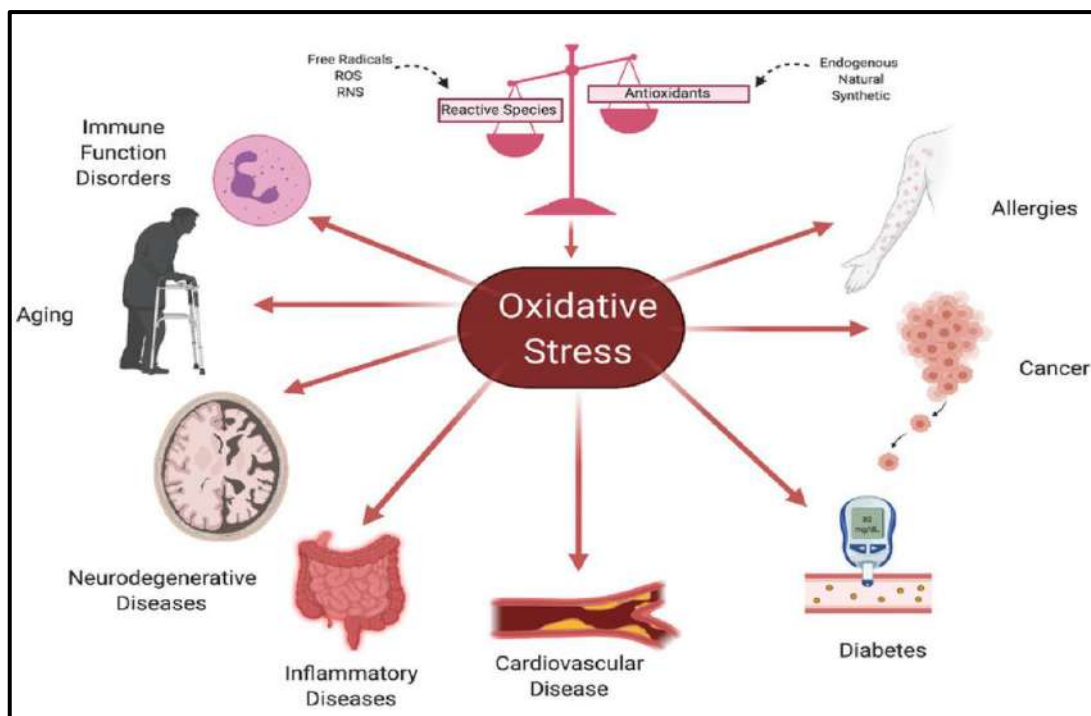


Figure 7: Stress oxydatif et maladies chroniques (Fleming et Luo, 2021)

2.2 Radicaux libres

Par définition, un radical libre est un atome, un groupe d'atomes ou une molécule possédant un électron (ou plusieurs) non-apparié(s) sur la couche périphérique de leur squelette moléculaire (Favier, 2003). Les radicaux libres sont principalement des substances très réactives et instables qui tendent à appairer leur électron non apparié avec un électron libre d'autres

composés, provoquant ainsi leur oxydation et devenant ainsi réduits, d'où leur nom d'oxydants. Le radical peut se débarrasser de l'électron libre en le transmettant à une autre molécule, le radical devient oxydé et l'accepteur d'électron devient réduit (Halliwell, 1993).

Bien que l'oxygène, sous forme moléculaire, puisse se comporter comme un radical libre, c'est surtout lors de la réduction partielle de l'oxygène par les électrons durant la respiration cellulaire mitochondriale que les EROs se forment (Halliwell 1993 ; Favier 2003).

Comme illustrés dans la (Figure 8), ces EROs comprennent notamment le superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le peroxyde d'azote.

On distingue les EROs primaires, directement issus de l'oxygène, qui jouent des rôles spécifiques dans les processus physiologiques ; des EROs secondaires, qui se forment suite à l'interaction des EROs primaires avec des composants cellulaires tels que les lipides, les protéines et les glucides (Favier, 2003).

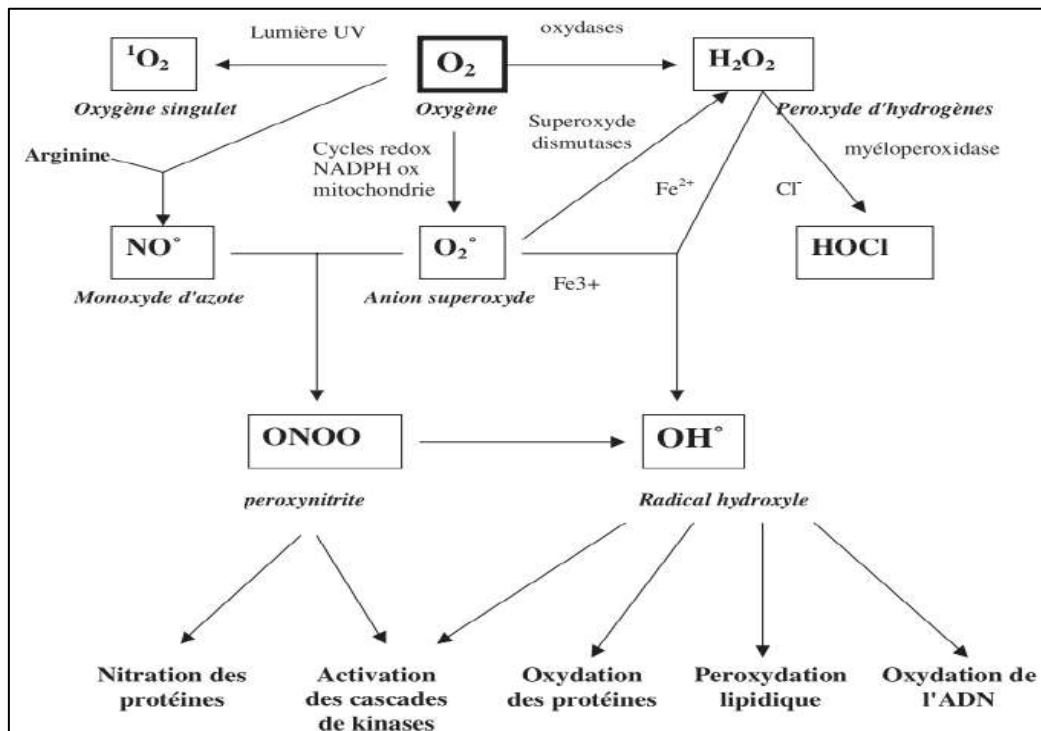


Figure 8: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène (Favier, 2003)

2.2.1 Production des Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO)

L'oxygène est indispensable à la production d'énergie chez de nombreux organismes aérobies, notamment par le biais de la phosphorylation oxydative au sein des mitochondries (Mazat et Ransac, 2011). Toutefois, au cours de ce processus, environ 2 % de l'oxygène utilisé est converti en radicaux superoxydes ($O_2^{\cdot-}$) lors de la première étape de réduction électronique de l'oxygène (Figure 9-1), générant ainsi des espèces réactives de l'oxygène (ERO)

potentiellement nuisibles. Pour contrôler ces radicaux, des enzymes spécifiques, appelées superoxydes dismutases (SOD), catalysent leur transformation en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) (Figure 9-2).

Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), bien qu'il ne soit pas un radical libre, est nocif et peut produire des radicaux hydroxyles (•OH) hautement réactifs par le biais de la réaction de Fenton (Figure 9-3). Pour contrer ces effets, des enzymes comme la catalase (CAT), qui facilite la conversion du H₂O₂ en eau (Figure 9-4), et la glutathion peroxydase (GPx), qui en catalyse la réduction par le glutathion (Figure 9-5), jouent un rôle déterminant. Le glutathion (GSH), présent en grande quantité dans les cellules, est essentiel pour neutraliser le H₂O₂ et limiter la production des ERO, grâce à ses puissantes propriétés antioxydantes et à sa capacité de lier les ions métalliques comme Cu²⁺ (Figure 9-3).

Les ERO secondaires incluent des composés tels que les radicaux peroxydes (RO₂•) (Figure 9-6), les hydroperoxydes (RO₂H) (Figure 9-7) et les radicaux alkoxydes (RO•) (Figure 9-8), qui participent aussi activement au stress oxydatif. Les systèmes antioxydants adaptatifs, y compris les enzymes et le glutathion, jouent un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre, en limitant les effets néfastes de ces espèces réactives. (Migdal, et Serres, 2011)

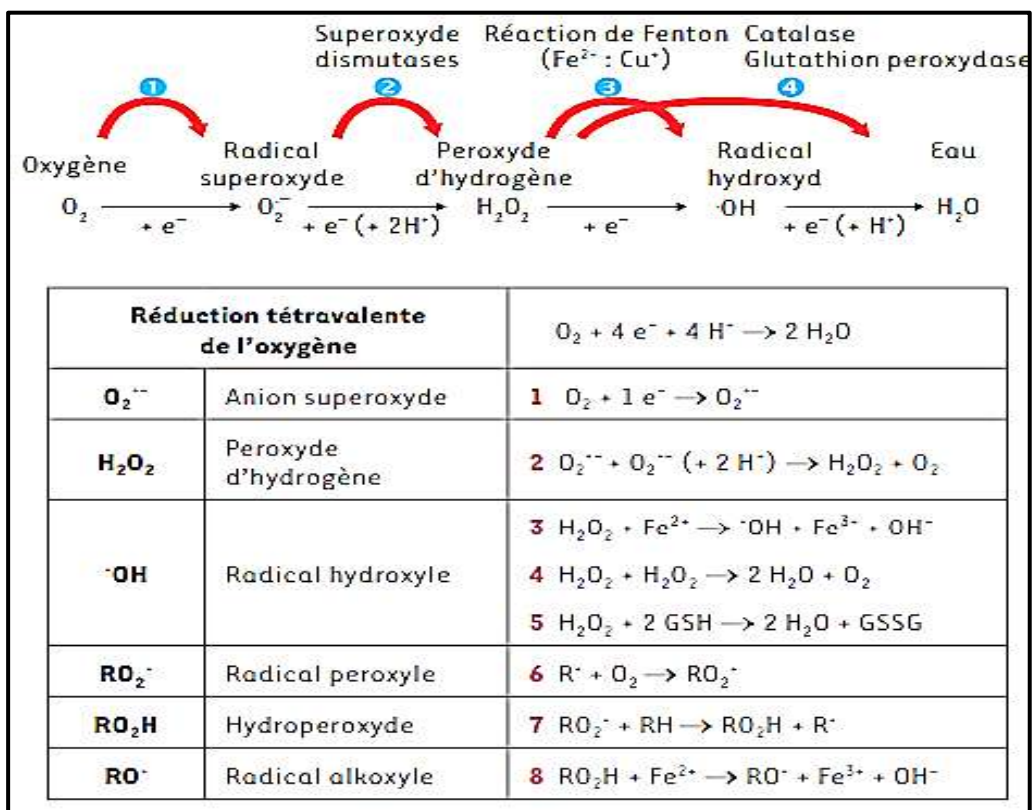


Figure 9: Origine des espèces réactives de l'oxygène. Les différentes étapes de la réduction de l'oxygène et la formation des intermédiaires partiellement réduits sont illustrées en détail.

(Migdal et Serres, 2011)

2.2.2 Les espèces réactives de l'azote (ERA ou RNS Reactive Nitrogen Species)

La production des espèces réactives de l'azote débute par des réactions catalysées par les enzymes NO synthétases (NOS). Le monoxyde d'azote (NO^\bullet) est une molécule clé produite notamment par les cellules endothéliales grâce à l'oxydation de l'arginine, processus nécessitant la présence de NADPH et d'oxygène (Massion et al., 2002).

Le NO^\bullet est une molécule très réactive, diffusible, et intervient dans divers processus physiologiques de l'organisme, tels que le maintien du tonus vasculaire, la neurotransmission, et la fonction rénale (Favier, 2003 ; Haleng et al., 2007). Toutefois, dans des conditions pathologiques, par exemple en cas d'inflammation chronique, une surexpression de l'enzyme iNOS peut mener à des concentrations élevées de NO^\bullet , entraînant des effets potentiellement délétères (Grisham et al., 1999). Cela en fait un oxydant radicalaire dont la réactivité est proche de celle du superoxyde (Vamecq et al., 2004).

Le NO^\bullet peut interagir avec d'autres espèces réactives, telles que le superoxyde, pour produire des composés particulièrement réactifs, tels que le peroxynitrite (ONOO^-), qui sont souvent plus nocifs que leurs précurseurs (Blanc et al., 2005).

Le peroxynitrite existe physiologiquement sous forme d'anion, mais en raison de son pKa proche du pH physiologique, il peut également exister sous sa forme acide, le HOONO (Flavier, 2003). Il est un oxydant puissant qui se diffuse facilement à travers les membranes et attaque de nombreuses cibles biologiques (Beckman et Koppenol, 1996). Cela inclut l'oxydation, la nitration, et la nitrosylation de molécules comme les protéines, les lipides et l'ADN, ainsi que la réactivité avec des métaux de transition, tels que les résidus de fer (Beckman et Koppenol, 1996).

Un résumé des principales espèces réactives de l'oxygène (ERO), et de l'azote (ERN) présentés dans la **Figure 10**.

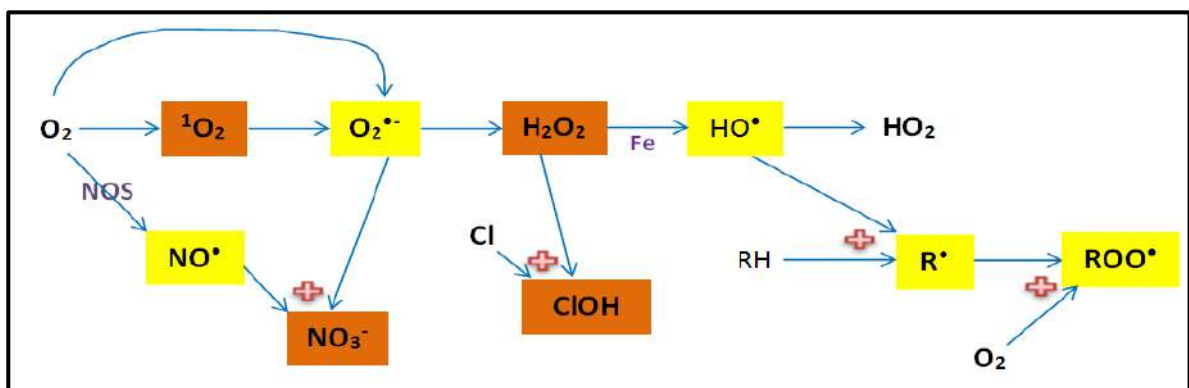


Figure 10: La cascade de production des principales espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN), les espèces non radicalaires en orange et les espèces radicalaires en jaune (Favier, 1997).

2.3 Sources des espèces réactives (ERO, ERN)

La production de ces espèces réactives de l’oxygène (ERO) et de l’azote (ERN), dans l’organisme des animaux et des humains est un processus continu et une partie normale de la physiologie humaine et animale. Ces espèces sont également produites dans des conditions pathologiques (Niki, 2016; Sies, 2018). D’autre part, les radicaux libres peuvent être générés à partir de sources endogènes ou exogènes, comme le montre le **Tableau 4** :

Tableau 4: Sources de stress oxydant endogènes et exogènes (Haleng et al., 2007).

Sources exogènes	Sources endogènes
Tabagisme	Enzymes de la chaîne respiratoire
Faible consommation des fruits et légumes	Mitochondriale
Alcool	NADPH-oxydase
Toxines et médicaments	Xanthine-oxydase
Pollution	Synthase de l’oxyde nitrique et
Radiations	Tétrahydrobioptérine
	Myéloperoxydase

2.4 Effets Pathologiques du Stress Oxydatif

Dans des conditions normales, les radicaux libres sont produits en petites quantités, jouant un rôle de médiateurs dans les réactions énergétiques et de défense. Cette production est contrôlée par des systèmes de défense physiologiques (Favier, 2003). Cependant, la multiplicité des sources de radicaux libres augmente le risque de lésions directes sur les molécules biologiques (Favier, 2003 ; Haleng et al., 2007) (Figure 11).

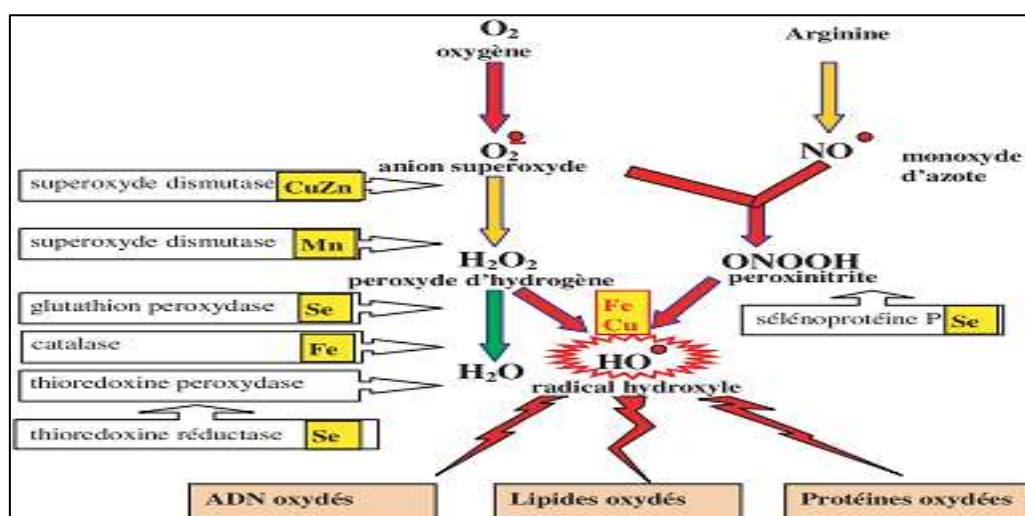


Figure 11: Représentation schématisée des cibles biologiques du au processus de stress oxydant (Favier 2003).

Sur le **plan lipidique**, l'interaction des radicaux libres avec les membranes enrichies en acides gras polyinsaturés entraîne la formation de substances toxiques, notamment l'hydroxynonéal et le malondialdéhyde, compromettant l'intégrité structurale et fonctionnelle des membranes. Cette situation réduit leur fluidité et leur perméabilité, perturbant les mécanismes de signalisation cellulaire ainsi que l'activité des récepteurs et des transmetteurs (**Haleng et al., 2007**). Les altérations de la fluidité et de la perméabilité des membranes dues à la peroxydation lipidique nuisent aux fonctions cellulaires, menant potentiellement à la mort cellulaire (**Cillard et Cillard , 2006**) (**figure 12**)

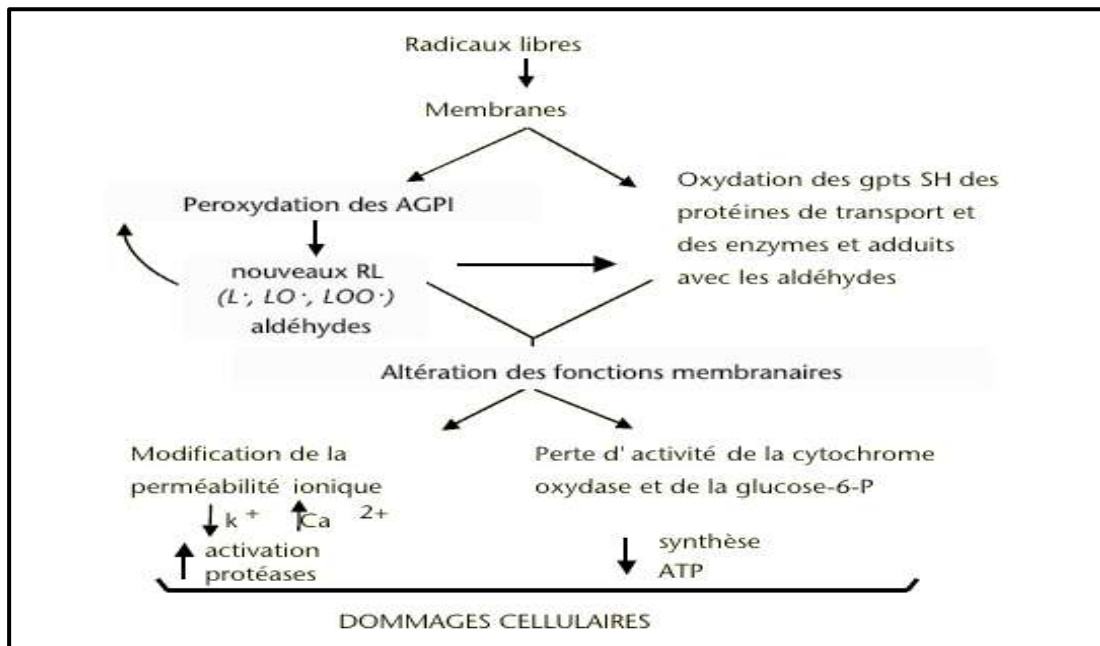


Figure 12: Impacts cellulaires de la peroxydation des lipides (**Cillard et Cillard , 2006**).

Concernant **les protéines (figure 13)**, le stress oxydatif engendre des altérations notables, incluant la fragmentation et des modifications structurales. Des acides aminés comme la cystéine et la méthionine sont particulièrement sensibles à ces modifications, ce qui mène à la formation de protéines carbonylées, indiquant un dysfonctionnement protéique et augmentant le risque de maladies inflammatoires et dégénérative (**Sahiner et al., 2011 ; Bai et al., 2019**). En outre, l'histidine, la proline, le tryptophane et la tyrosine, exposés aux espèces oxygénées activées, subissent une oxydation produisant des groupes carbonylés et des liaisons disruptives, telles que les ponts bi-tyrosine, affectant la fonction protéique. Ces atteintes, généralement irréversibles, peuvent diminuer l'activité enzymatique ou altérer la reconnaissance moléculaire (**Haleng et al., 2007**).

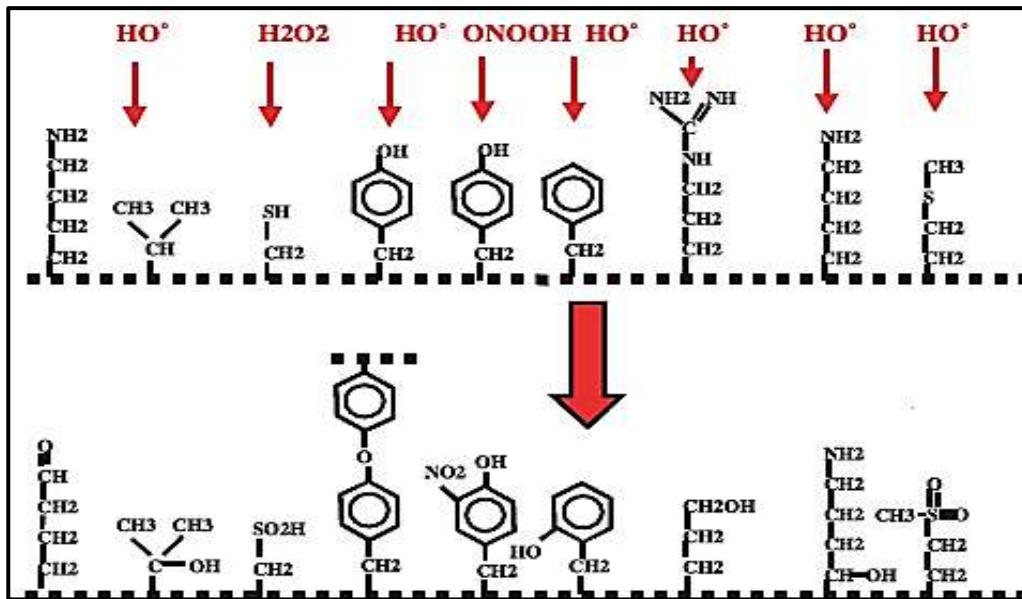


Figure 13: Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire (Haleng et al., 2007).

Quant à l'ADN (Figure 14), sa vulnérabilité aux dommages causés par les espèces oxygénées activées peut conduire à des mutations et à une instabilité génétique (Mironczuk-Chodakowska et al., 2018). Les radicaux libres, notamment le radical hydroxyle, capable de déclencher l'apoptose. Un exemple de ces dommages est la transformation de la guanine en 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG), qui perturbe l'association normale de la cytosine avec l'adénine, favorisant ainsi des mutations qui peuvent accélérer le vieillissement et initier des processus carcinogénèse (Haleng et al., 2007).

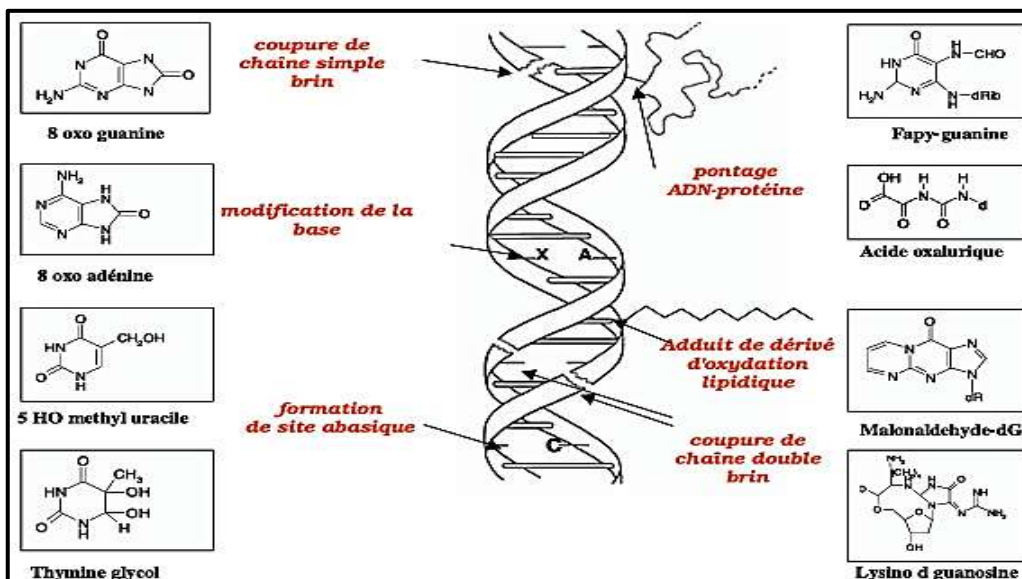


Figure 14: Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (Haleng et al., 2007).

2.5 Les défenses antioxydantes

Les antioxydants contribuent à empêcher la surproduction des espèces réactives d'oxygène et d'azote ou à les neutraliser avant qu'elles engendrent des dommages aux cellules. Leur action s'étend sur plusieurs fronts : ils peuvent capturer ces espèces réactives, se lier aux métaux de transition pour éviter leur participation à la production d'EROs, inhiber les enzymes responsables de la génération d'EROs, ou servir de cofacteurs aux enzymes antioxydantes **(Perron et Brumaghim, 2009)**.

2.5.1. Type d'antioxydants

Les systèmes de défense, synthétisés par notre organisme (endogènes), incluant à la fois les antioxydants enzymatiques et non-enzymatiques, collaborent en synergie pour préserver l'homéostasie oxydative. Les antioxydants enzymatiques neutralisent les espèces réactives de l'oxygène (ROS), offrant une première ligne de défense contre le stress oxydatif. Parmi eux des enzymes telles que la catalase, la superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (GPx) **(Sahiner et al., 2011)**.

D'autre part, les antioxydants non-enzymatiques, comprenant des petites molécules comme le glutathion réduit (GSH), un cofacteur enzymatique qui intervient dans la régulation des fonctions cellulaires et la protection des lipides membranaires **(Sahiner et al., 2011 ; Bai et al., 2019)**.

En complément, une variété d'antioxydants non-enzymatiques est obtenue principalement à travers l'alimentation (exogènes). Ces derniers se répartissent en plusieurs catégories, notamment les polyphénols (tels que les acides phénoliques et les flavonoïdes) constituant le groupe le plus significatif, suivis par les vitamines (comme les vitamines E et C), les caroténoïdes et certains minéraux (Zinc et Sélénium) **(Mironczuk-Chodakowska et al., 2018)**.

2.5.2. Mécanisme de protection antioxydante

Face à l'agression des radicaux libres, les cellules, les tissus et la matrice extracellulaire déclenchent des mécanismes de défense internes visant à neutraliser ces menaces et leurs dérivés, comme le montre la **Figure 15**. Ces mécanismes incluent la prévention, constituant la première ligne de défense, bloquant les interactions des radicaux libres et de leurs dérivés avec les substances biologiques de l'organisme ; la réparation, interrompant les réactions d'oxydation radicalaire ; et l'inactivation traitant les produits réactifs soit par réparation des dommages, soit par élimination **(Mironczuk-Chodakowska et al., 2018)** et ce dans le détail les étapes suivantes :

- Le radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) se forme par la réduction d'un seul électron de l'oxygène et sous l'action de la superoxyde dismutase (Cu/Zn-SOD ou Mn-SOD) se transforme en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2).
- Le H_2O_2 est ensuite réduit en eau et en oxygène par l'action combinée de la catalase (CAT) et de la glutathion peroxydase (GPx).
- Par ailleurs, le peroxyde d'hydrogène peut se convertir en radical hydroxyle (HO^{\cdot}) dans la réaction de Fenton, catalysée par des métaux de transition, impliquant ce radical dans des réactions en chaîne.
- Le glutathion réduit (GSH), grâce à son groupe thiol, intervient dans la restauration des protéines ou d'autres macromolécules à leur état réduit. De plus, le GSH réduit le H_2O_2 dans une réaction menée par le glutathion peroxydase et le glutathion oxydé résultant agit sur les thiols protéiques.
- Le glutathion disulfure est ensuite réduit en GSH par le glutathion réductase (GR), utilisant l'hydrogène de NADPH, qui est oxydé en $NADP^+$.

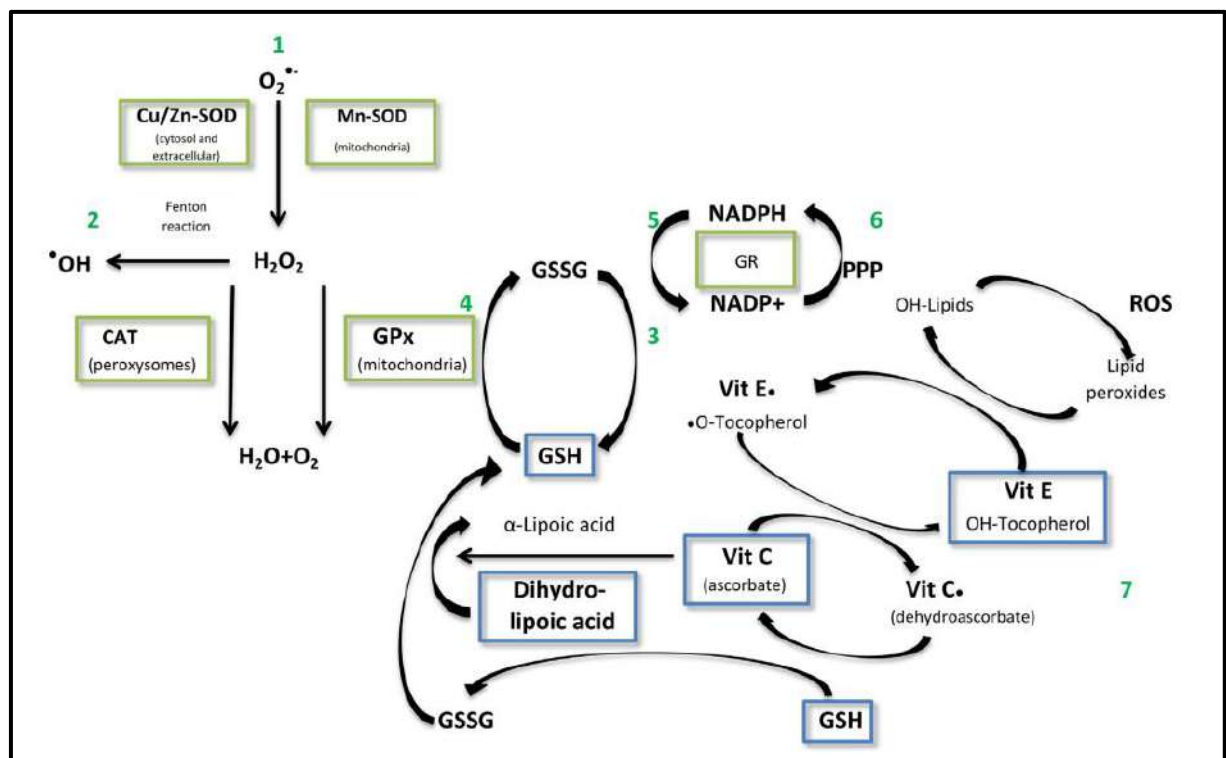


Figure 15: Mécanisme d'action du système antioxydant (Mironczuk-Chodakowska et al., 2018)

2.6 Lien entre le stress oxydatif et l'asthme

L'asthme, caractérisé par une inflammation chronique et une hyperréactivité des voies aériennes, est significativement influencé par une augmentation des espèces réactives de

l'oxygène et de l'azote, principalement produites par les cellules immunitaires telles que les macrophages, les neutrophiles et les éosinophiles (**Comhair et al., 2009**). L'activation de ces cellules entraîne une libération accrue d'EROs, contribuant directement à la détérioration de la fonction pulmonaire (**Sahiner et al., 2011**). Cela se manifeste par une augmentation de l'hyperréactivité bronchique, une production exacerbée de mucus, et la libération de divers médiateurs chimiques pro-inflammatoires (**Barnes, 1990**).

Le mécanisme sous-jacent à l'implication des cellules immunitaires dans l'asthme révèle la production de superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par des complexes enzymatiques comme la NADP oxydase, la xanthine oxydase et au travers des processus de respiration des mitochondries. L'anion superoxyde, un type d'EROs, se transforme naturellement ou enzymatiquement en H_2O_2 (**Sahiner et al., 2011**). Ces composés participent à la création de radicaux libres hautement cytotoxiques, tels que le radical hydroxyle ($\cdot OH$). Par l'action de leurs peroxydases, les cellules immunitaires catalysent l'interaction du H_2O_2 avec le chlorure (Cl^-), formant ainsi de l'acide hypochloreux ($HOCl$). De même, l' $O_2^{\cdot-}$ peut réagir avec le NO pour former le peroxyde d'azote ($ONOO^-$), un ERO particulièrement puissant, ce qui contribue à exacerber l'inflammation et la sensibilité des voies respiratoires (**Figure 16**) (**Dworski et al., 2000 ; Sahiner et al., 2011**).

Parallèlement, le stress oxydatif affecte négativement la fonction bêta-adrénergique pulmonaire, augmentant la sensibilité des muscles lisses des voies aériennes et favorisant ainsi des épisodes d'hyperréactivité et de bronchospasme (**Dworski et al., 2000**). L'impact du stress oxydatif dans l'asthme est également mis en évidence par la diminution des capacités antioxydantes dans les voies aériennes des patients asthmatiques. Des études montrent que les niveaux d'enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase (GPx), la superoxyde dismutase (SOD) et catalase (CAT) ainsi que des composants non enzymatiques tels que le glutathion réduit (GSH), sont significativement réduits. Cette réduction de la défense antioxydante rend les voies aériennes plus vulnérables aux dommages oxydatifs, aggravant ainsi les symptômes de l'asthme (**Zemmouri et al., 2017; Khaldi et al., 2018; Rouibah et al., 2019**).

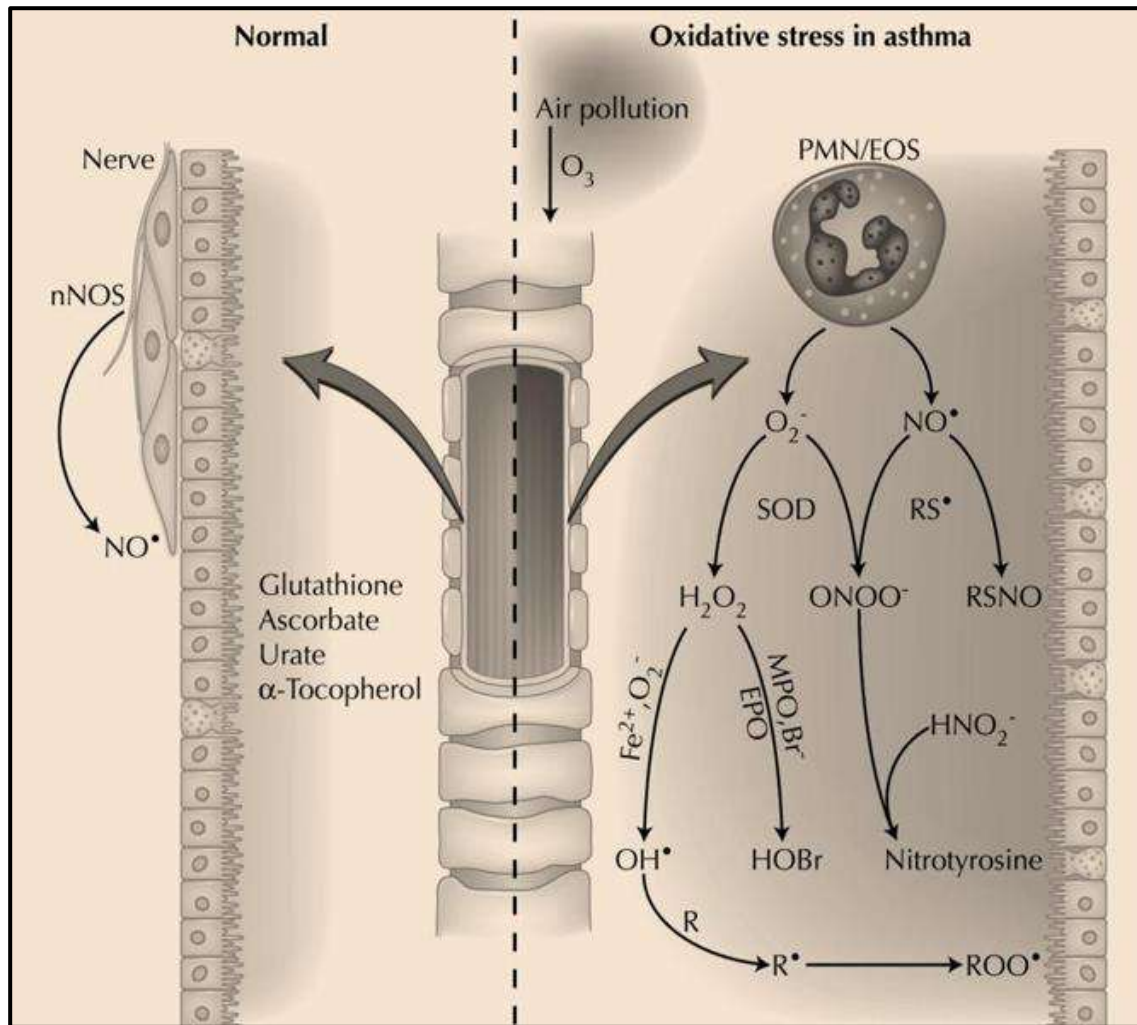


Figure 16: Le stress oxydatif et nitrosant dans l'asthme (Bowler, 2004).

Dans ce contexte, une approche thérapeutique ciblée sur la réduction du stress oxydatif et le renforcement des défenses antioxydantes des voies aériennes, en parallèle avec le contrôle de l'inflammation et de l'hyperréactivité bronchique (voir chapitre 3), pourrait offrir une stratégie prometteuse dans la gestion de l'asthme. La compréhension approfondie des interactions entre les cellules immunitaires et le stress oxydatif dans l'asthme.

Chapitre 3

Les sulfonylphtalimides : structure, synthèse et propriétés biologiques

Chapitre 3. Les sulfonylphthalimides : structure, synthèse et propriétés biologiques

La diversité structurale et l'importance biologique des hétérocycles contenant de l'azote ont fait de ces composés des cibles attrayantes pour la synthèse de nouvelles molécules pendant de nombreuses années. Parmi ces composés, les dérivés phthalimidiques nouvellement synthétisés présentent des activités variées et sont ainsi utilisés en chimie médicinale en raison de leur large éventail d'applications.

De plus, l'introduction des sulfonamides en médecine clinique dans les années 1930 a marqué un tournant pour le développement de la chimiothérapie. Ces composés constituent une classe importante de médicaments et montrent un large spectre d'activités biologiques (Venuti ,1998).

3.1 les phthalimides

3.1.1 Structure des phthalimides

Le phthalimide est un imide aromatique, un composé organique qui contient deux groupements carbonyle liés à un atome d'azote (Figure 17). En chimie organique, un imide est un amide secondaire dans lequel deux groupes carbonyles sont liés à un même atome d'azote (Azzawi et Razzak, 2011). Les phthalimides sont dérivés de l'acide phthalique (acide benzène-1,2-dicarboxylique) et sont classés parmi les hétérocycles azotés bicycliques non aromatiques (Jamel et al., 2019). Ces composés possèdent diverses activités pharmacologiques, notamment des effets analgésiques, anti-inflammatoires et antidépresseurs. Les caractéristiques structurales responsables de ces activités incluent un cycle aryle hydrophobe, un domaine de liaison hydrogène, un groupe donneur d'électrons, ainsi qu'un autre site hydrophobe distal (Jamel et al., 2019). Ces composés, hydrophobes et neutres, peuvent traverser les membranes biologiques et sont structurellement apparentés aux anhydrides d'acides (Azzawi et Razzak, 2011).

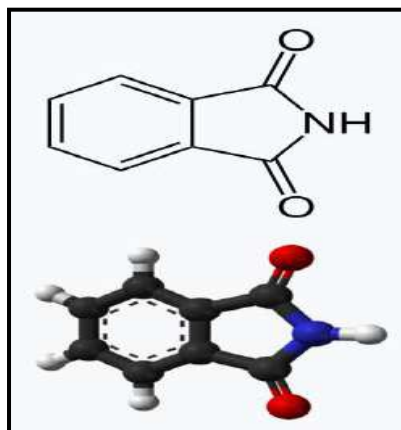


Figure 17: Structure et représentation du phthalimide (Chapman et al., 1979).

3.1.2 Synthèse de phthalimides

Certaines réactions de synthèse pour la préparation de la fraction phthalimide est résumée dans la **figure 18** :

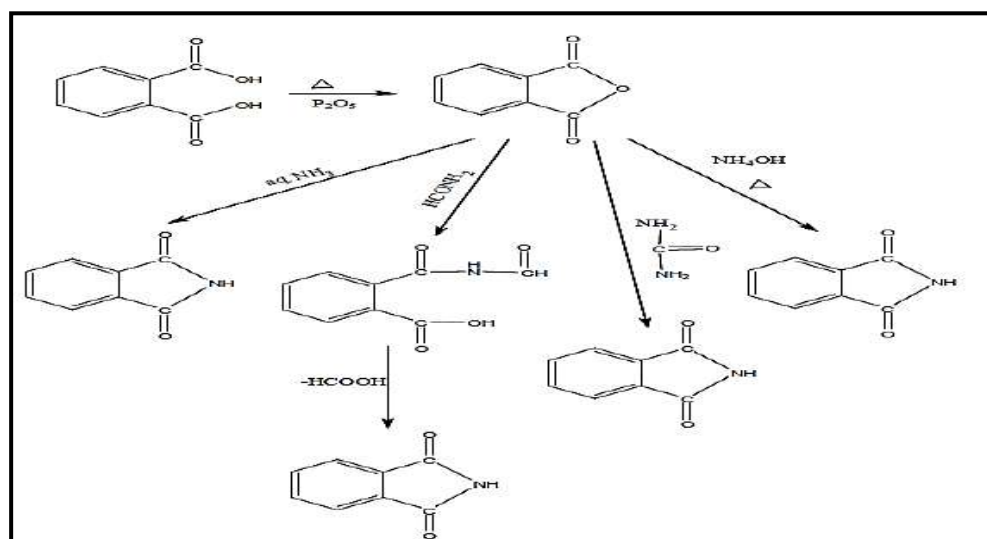


Figure 18: Réactions pour la préparation de la fraction phthalimide (**Kushwaha et Kaushik, 2016**).

3.1.2.1 Réaction de Mathews

La réaction de Mathews est une méthode d'hydrolyse "sèche" où un nitrile est transformé en phthalimide et en acide carboxylique par l'acide phthalique, ou un amide est converti par l'anhydride phthalique (**Mathews, 1896**). Une étude cinétique, utilisant la chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (GC/MS), a permis d'examiner le mélange réactionnel brut et de définir la voie de réaction, comme illustré dans la **Figure 19**. Initialement, le mélange réactionnel comprend des quantités équimolaires de nitrile (1) et d'acide phthalique (2). Au cours de la réaction, plusieurs intermédiaires se forment, tels que l'intermédiaire (3), l'amide correspondant (4), et l'anhydride phthalique (5). Ces composés intermédiaires réagissent pour donner finalement l'acide carboxylique (7) et le phthalimide (8). La première étape de la réaction consiste probablement en la protonation du nitrile, suivie par une attaque nucléophile, menant à l'intermédiaire (3). Par un échange de proton interne et une substitution, l'anhydride (5) et l'amide (4) sont formés. La réaction ultérieure des intermédiaires (4) et (5) produit l'intermédiaire (6), dont l'hydrolyse génère in situ l'acide (7) et le phthalimide (8). Le chauffage des intermédiaires (4) et (5) dans des conditions similaires permet également d'obtenir l'acide attendu (7) et le phthalimide (8). L'eau nécessaire à l'hydrolyse du nitrile est fournie in situ par l'acide phthalique, expliquant l'usage du terme "hydrolyse sèche" (**Chemat, 2002**).

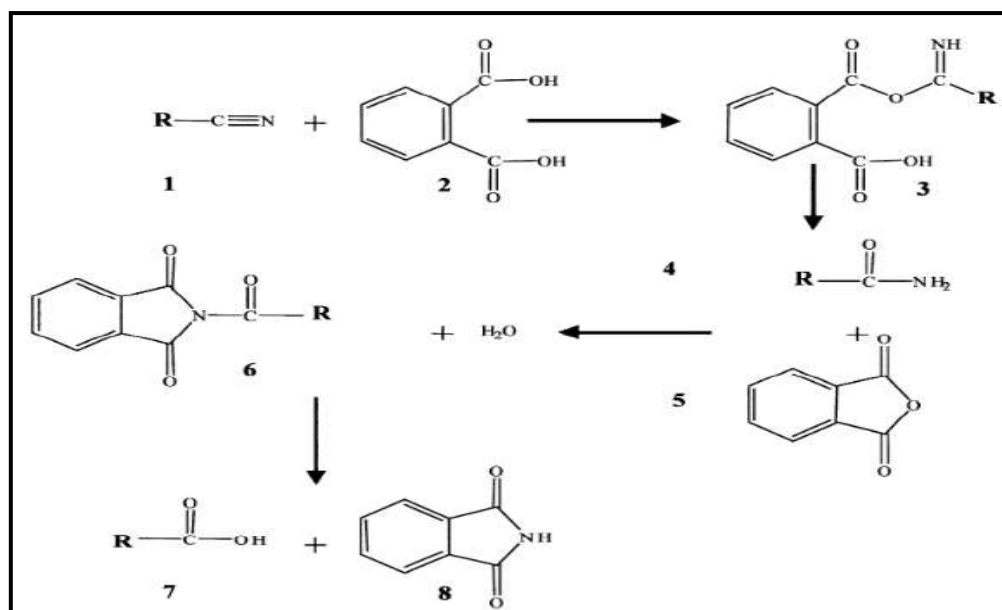


Figure 19: Synthèse du phthalimide par la réaction de Mathews (Farid Chemat, 2002).

3.1.2.2 Condensation directe

Chiriac et al. (2007) ont rapporté que les composés aromatiques ou aliphatiques des imides cycliques et leurs dérivés illustrés dans la Figure 20, sont obtenus par réaction des acides dicarboxyliques ou leurs anhydrides correspondants avec des réactifs portant un groupe fonctionnel réactif amino (NH₂), à travers une attaque nucléophile du groupe amino à une fraction anhydride.

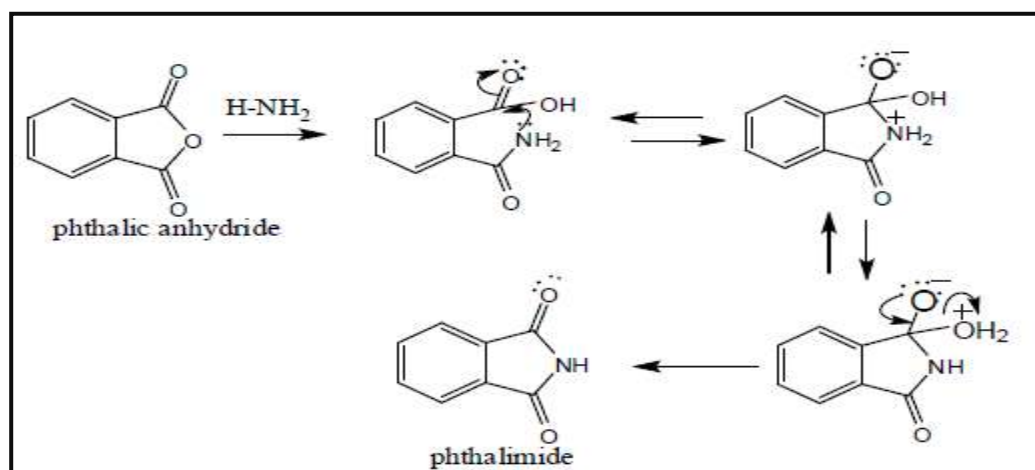


Figure 20: Mécanisme de formation d'imide par condensation directe (Chiriac et al., 2007).

3.1.3 Activités biologiques des dérivés du phthalimide et étude des relations structure-activité

Les phthalimides hétérocycliques sont des dérivés bien étudiés parmi les classes importantes de pharmacophores pour la préparation de divers médicaments, en raison de leurs propriétés structurales similaires (anneau aryle hydrophobe et groupe donneur d'électrons). Ils possèdent une variété d'activités biologiques importantes. En raison de leur large éventail d'applications

en chimie médicinale et en pharmacie (Bhat et Al-Omar, 2011 ; Mohamed et al. 2015), telles que l'activité antibactérienne (Lohan et al. 2014 ; Silva et al. 2014 ; Zhang et al. 2015), antifongique, anti-inflammatoire (Al-Qaisi et al. 2014 ; Buddana et al. 2015), antivirale (Shi et al. 2011), antagoniste (Lin et al. 2009) et anti-androgène (Roy et al. 2007), ils constituent un sujet de recherche important et vaste à l'heure actuelle. Outre leurs applications pharmaceutiques, les phthalimides servent également d'herbicides (Balachandran et al. 2012), Ils sont également utilisés dans la production de pesticides (Wang et al. 2013) et de colorants (Choi et al. 2010). Ils ont également des applications industrielles, comme agents de blanchiment, polymères résistants à la chaleur, et retardateurs de flamme (Krishnakumar et al. 2005). Pour la protection des amines en synthèse organique, le groupement phthalimide est un constituant important (Arif et al., 2019). Par ailleurs, les phthalimides ont été utilisés comme matériaux de départ et intermédiaires dans la synthèse de divers alcaloïdes et pharmacophores, illustrant leur rôle clé dans la chimie organique (Kushwaha et Kaushik, 2016).

3.1.3.1 Activité anti-inflammatoire

Lima et al. (2002) ont rapporté la synthèse de nouveaux sulfonamides N-phénylphthalimides et de leurs isostères N-phénylphthalimides amides (figure 21), considérés comme des hybrides de la thalidomide et d'inhibiteurs de la phosphodiesterase d'arylsulfonamides. Ces composés ont été évalués pour leur activité anti-inflammatoire, et les chercheurs ont constaté que le composé LASSBio 468, contenant une fraction sulfonyl-thiomorpholine, présentait la plus forte activité inhibitrice sur le recrutement des neutrophiles induit par le LPS, avec une ED50 de 2,5 mg/kg. Cette efficacité est corrélée avec son effet inhibiteur sur le TNF- α .

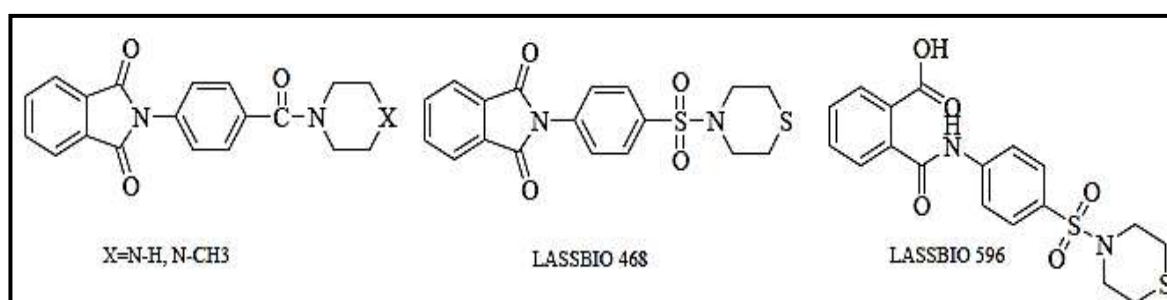


Figure 21: Les nouveaux N-phénylphthalimide sulfonamides et les isostères N-phénylphthalimides amides (Lima et al., 2002).

Machado et al., (2005), ont conçu et synthétisé de nouveaux dérivés de phthalimide, structurellement apparentés à la thalidomide (figure 22). Les composés cibles ont été testés dans un modèle inflammatoire pulmonaire aiguë et tous ces composés ont la capacité d'inhiber

la production de TNF- α et le recrutement de neutrophiles pulmonaires dans le modèle inflammatoire LPS – aiguë

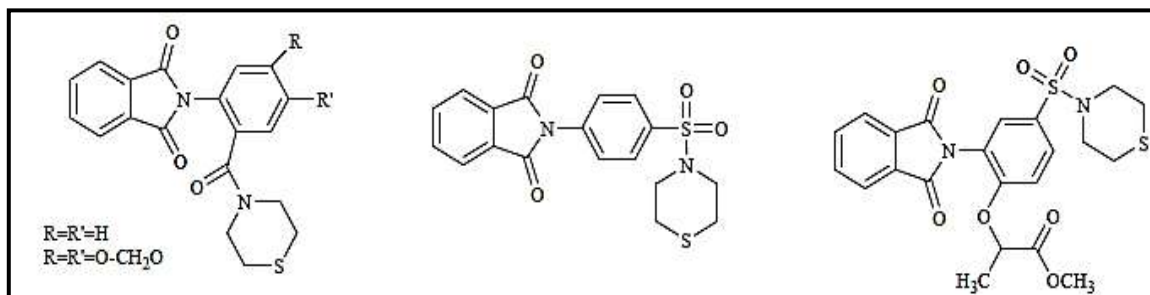


Figure 22: les nouveaux dérivés de phthalimide, structurellement apparentés à la thalidomide (Machado et al., 2005).

Shakir et al. (2007) ont synthétisé des isoindoline-1,3-diones aminoacétyléniques (composé 33) et ont démontré leurs activités anti-inflammatoires en réduisant l'œdème de la patte de rat induit par le carraghénane, ainsi qu'en modulant les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires.

3.1.3.2 l'activité antimicrobienne

Pawar et al. (2012) ont synthétisé et étudié des modifications structurelles du phthalimide, en créant divers dérivés N-alkyles (composé 9) et N-alkyloxy (composé 10). Il a été rapporté que ces modifications entraînent une modification de l'activité biologique. Les dérivés N-alkyles et N-alkyloxy présentent une puissante action fongicide, ce qui les rend largement utilisés en tant que pesticides, conservateurs, ainsi qu'en tant que produits pharmaceutiques.

Santos et al. (2009) ont synthétisé une série de dérivés du phthalimide. Tous les composés ont été évalués contre *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv en utilisant le test de sensibilité Alamar Blue. Ils ont suggéré que les composés principaux présentent un potentiel pour le traitement de la tuberculose et de la tuberculose multi-résistante. Il a été démontré que l'hybridation des structures de la thalidomide (phthalimide) et de la dapsonne (sulfonamide) a conduit à des composés actifs contre *M. leprae*. Cependant, les modifications impliquant le cycle pyrimidine, le groupe amino, ou le cycle pyridine ont toutes entraîné une diminution de l'activité anti-tuberculeuse contre *M. tuberculosis*.

3.1.4 Mécanisme d'action des dérivés de phthalimide (inhibiteur du TNF- α)

Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire pléiotropique impliquée dans de nombreuses réponses inflammatoires, notamment celles liées à l'asthme (Hughes et al., 1995). Produite par des cellules telles que les macrophages, les lymphocytes et les fibroblastes, elle joue un rôle central dans la régulation de la prolifération, de la différenciation et de l'apoptose des cellules.

Les agents biologiques inhibant le TNF- α se sont révélés efficaces dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques (Belaiche et al., 2000).

L'effet des dérivés des phthalimides sur l'expression du TNF- α est pensé être lié à l'inhibition du facteur de transcription NF κ B, ce qui diminue l'action de la kinase I κ B impliquée dans la voie de signalisation (Keifer et al., 2001) (figure 23).

Lima et al. (2002) ont synthétisé des analogues de phthalimides pour évaluer leur potentiel anti-inflammatoire en mesurant l'inhibition de l'expression du TNF- α induite par LPS. Le composé le plus efficace, LASSBio 468, a montré une inhibition significative des niveaux de TNF- α dans le fluide broncho-alvéolaire de rats traités, suggérant une action prometteuse sur la modulation des réponses inflammatoires.

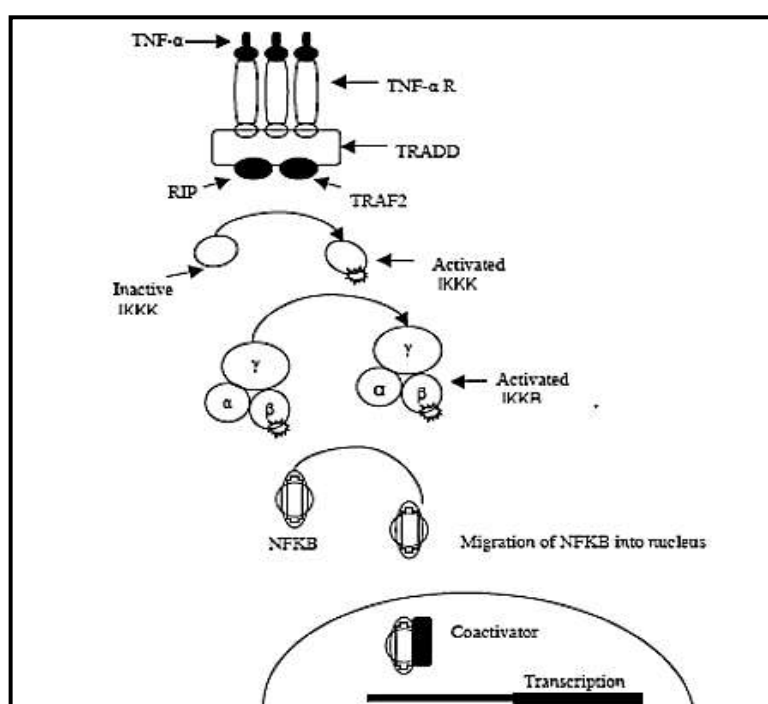


Figure 23 : Mécanisme de signalisation des (TNF- α) (Sharma et al., 2010).

3.1.5 Lien entre les phthalimides et l'asthme

Les analogues des phthalimides sont étudiés pour leurs propriétés anti-inflammatoires et leur potentiel en tant qu'agents antiasthmatiques, grâce à leur structure -CO-N(R)-CO-, qui les rend biologiquement actifs (Lima et al., 2002). Leur efficacité réside dans leur capacité à inhiber la production du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), une cytokine clé dans la réponse inflammatoire qui joue un rôle crucial dans des troubles auto-immuns tels que l'asthme (Okunrobo et al., 2006 ; Sharma et al., 2010). Ces composés ont trouvé une pertinence particulière dans la modulation de la réponse inflammatoire, ce qui en fait une option

prometteuse pour le développement de traitements thérapeutiques ciblant l'asthme et d'autres affections inflammatoires.

3.2 les sulfonamides

3.2.1 structure et chimie des sulfonamides

Un sulfonamide est un composé chimique caractérisé par la présence du groupe $-SO_2-N$ (Ovung et Bhattacharyya, 2021). En pharmacochimie, l'incorporation d'un atome de soufre dans une molécule biologiquement active tend à altérer ses propriétés physico-chimiques, telles que la lipophilicité et la solubilité, ainsi que son activité pharmacologique (Joshi et Khosla N, 2003 ; Ovung et Bhattacharyya , 2021).

Les études de relations structure-activité des composés soufrés ont mis en évidence l'importance de la chimie du soufre, qui est aujourd'hui un sujet de recherche intensif. Parmi les composés comportant un motif sulfonyle, on retrouve les sulfonamides (Nishimori et al., 2007). La chimie des groupes fonctionnels des sulfonamides constitue la base de plusieurs groupes de médicaments. Les sulfamides *in vivo* présentent une gamme d'activités pharmacologiques (Ovung et Bhattacharyya , 2021). Ces composés se répartissent en trois grandes classes thérapeutiques : les antibactériens, les antidiabétiques et les diurétiques (Figure 24).

De nombreux médicaments contenant le motif sulfonamide ($-SO_2-N$) sont classés parmi des composés pharmaceutiques, tels que le célécoxib (anti-inflammatoire), le zonisamide (antiépileptique) et le bendrofluméthiazide (traitement de l'hypertension artérielle)

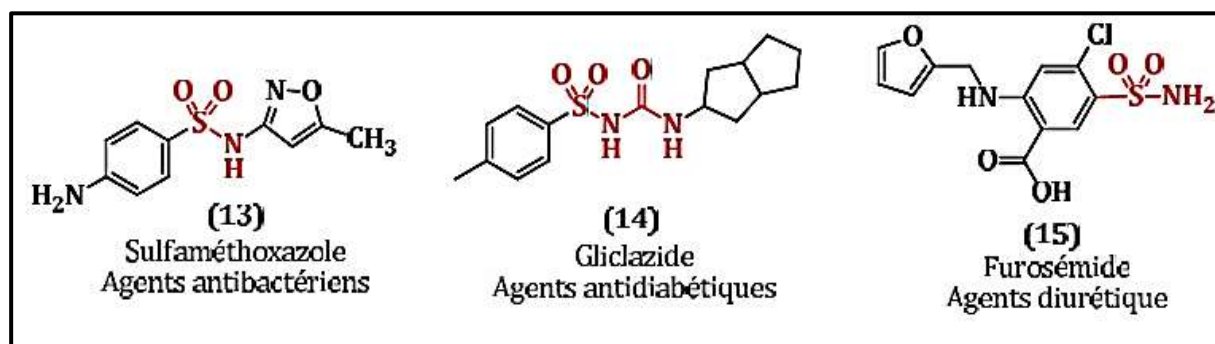


Figure 24: Structures de principes actifs comportant un groupement sulfonamide (Grib , 2016).

3.2.2 Propriétés pharmacologiques des sulfonamides et acylsulfonamides

Les sulfonamides représentent une classe majeure de médicaments dotés d'un large éventail d'activités biologiques (Cannor , 1998). Leur importance remonte à la première utilisation des

médicaments antibactériens contenant des sulfonamides. Ces composés à base de soufre sont couramment utilisés dans diverses applications pharmaceutiques et couvrent un large éventail de propriétés, incluant des activités antibactériennes (**Konda et al., 2015 ; Genc et al., 2008**), anti-inflammatoires (**Chandna et al., 2013 ; Bano et al., 2011**), antioxydantes (**Gocer et al., 2013 ; Garibov et al., 2016**), anticancéreuses (**Lu et al., 2016 ; Zhao et al., 2019**), en tant qu'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (**Akocak et al., 2016 ; Akocak et al., 2017 ; El-Gazzar et al., 2018**), et pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (**Bag et al., 2015 ; Rishton et al., 2000**). De plus, ils sont utilisés comme agents diurétiques, hypoglycémisants, antiviraux, ainsi qu'en tant qu'inhibiteurs de protéase (**Tu et al., 2008**). Actuellement, plus de 112 médicaments contenant un groupe sulfonamide ont été approuvés par la FDA (**Wang et al., 2017**).

Chez **les bactéries**, Les sulfonamides comptent parmi les agents antibactériens les plus utilisés au monde. Ils ont été les premiers agents chimiothérapeutiques efficaces utilisés de manière systématique pour la prévention et le traitement des infections bactériennes chez l'homme et certains animaux, principalement en raison de leur faible coût, de leur faible toxicité et de leur excellente efficacité contre les maladies bactériennes (**Supuran et al., 2003**). Ils agissent en inhibant la dihydroptéroate synthétase, une enzyme clé dans la synthèse des précurseurs des bases de l'ADN bactérien (**Pareek et al., 2013**). Leur activité bactériostatique provient de la similarité structurale entre les sulfonamides et l'acide para-aminobenzoïque (PABA), qui est le substrat de cette enzyme. (**Zesselet al., 2014**) (**Figure 25**). La similitude entre les structures des sulfonamides et du PABA permet aux sulfonamides de se substituer au PABA en inhibant l'enzyme dihydroptéroate synthétase, essentielle à la production de folate. Cette inhibition bloque la formation de dihydrofolate et de tétrahydrofolate, interrompant ainsi la synthèse de l'ADN bactérien et empêchant la division ou la réplication des cellules bactériennes (**Figure 26**) (**Pareek et al., 2013**).

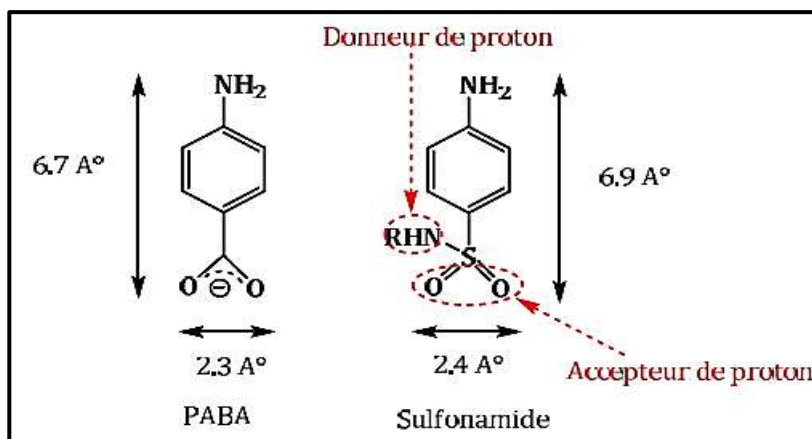


Figure 25: Analogie structurale entre le PABA et les sulfamides antibactériens (Grib I, 2016).

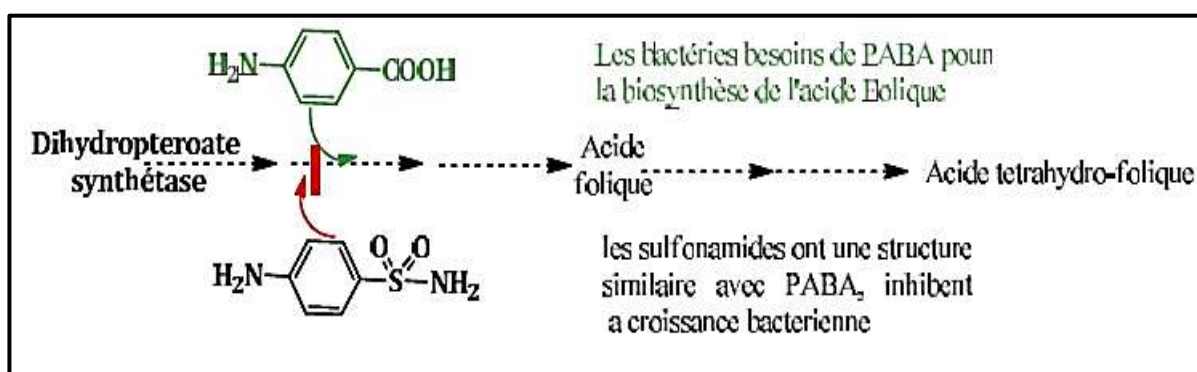


Figure 26: Mode d'action des sulfonamides (Grib I, 2016).

Les sulfonamides, en particulier leurs dérivés utilisés comme anti-inflammatoires, tels que le célécoxib, le rofécoxib et le valdécoxib, se distinguent par leur capacité à inhiber sélectivement l'enzyme Cox-2, un acteur clé de l'inflammation. Cette inhibition réduit efficacement les processus inflammatoires associés à des maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde et l'ostéoarthritis (Alani et al., 2024).

Les sulfonamides sont également couramment utilisés pour le traitement du glaucome grâce à leur capacité à inhiber l'anhydrase carbonique (Supuran, 2008). Les études sur les bioactivités des sulfonamides ont démontré que les médicaments sulfamides peuvent stimuler les cellules bêta à libérer de l'insuline. Dans les années 1950, le carbutamide a été le premier composé sulfonamide (sulfonyleurée) introduit en clinique pour le traitement du diabète sucré (Shakoor, 2013 ; Yousef et al., 2018).

Les sulfonamides ont également été utilisés pour traiter des maladies telles que l'obésité et le cancer (Supuran et al., 2003). Les médicaments contenant un groupement sulfonamide ont joué un rôle important dans le développement de nombreux agents anticancéreux approuvés par

Chapitre3. Les sulfonylephthalimides : structure, synthèse et propriétés biologiques

la FDA (Ho et al., 2020). Les dérivés de sulfonamides possèdent une action anticancéreuse potentielle basée sur différents mécanismes et cibles, tels que les inhibiteurs de l'aromatase, les protéines anti-apoptotiques Bcl-2, les inhibiteurs de la topoisomérase (Adhikari et al., 2017).

Les sulfonamides comprennent également les N-acylsulfonamides substitués, fréquemment utilisés en chimie médicinale comme bioisostères des acides carboxyliques (Schuster V L et al., 2000).

Les N-acylsulfonamides ont démontré diverses activités biologiques, notamment en tant qu'inhibiteurs antibactériens de la synthétase de ARN_t (Downey et al., 2013), comme précurseurs d'agents thérapeutiques pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (Egbujor , 2024) et comme inhibiteurs de la protéase NS3 du virus de l'hépatite C (VHC) (Li et al., 2010).

En conclusion, ce chapitre a exploré deux axes principaux, les phthalimides et les sulfonamides, en mettant en lumière leurs propriétés chimiques et biologiques. Notre travail s'est concentré sur l'étude et l'évaluation de l'effet d'une molécule N-sulfonylephthalimide, intégrant à la fois les motifs sulfonamide et phthalimide. La présence de ces deux motifs dans une même structure pourrait significativement améliorer l'activité pharmacologique, offrant ainsi des perspectives prometteuses pour des applications thérapeutiques potentielles.

Partie pratique

Chapitre 4

Matériel et méthodes

Chapitre 4 : Matériel et méthodes

4.1 But et objectifs de l'étude

Le but de cette recherche est d'étudier *in vivo* et *in vitro* les effets d'une molécule de **N-sulfonylphtalimide** nouvellement synthétisée (**Figure 27**), fournie par le laboratoire LCOA (Laboratoire de Chimie Organique Appliquée - Faculté des Sciences - UBMA). Ainsi, les principaux objectifs sont résumés comme suit :

1. **Etude *in vitro*** : évaluation du pouvoir antioxydant de la molécule par plusieurs méthodes conventionnelles.
2. **Étude *in vivo*** : investigations des effets anti-inflammatoires et antioxydants de la molécule sur un modèle d'asthme expérimental.
3. **Activité antibactérienne** : Exploration des propriétés antibactériennes vis-à-vis de souches bactériennes multirésistantes.

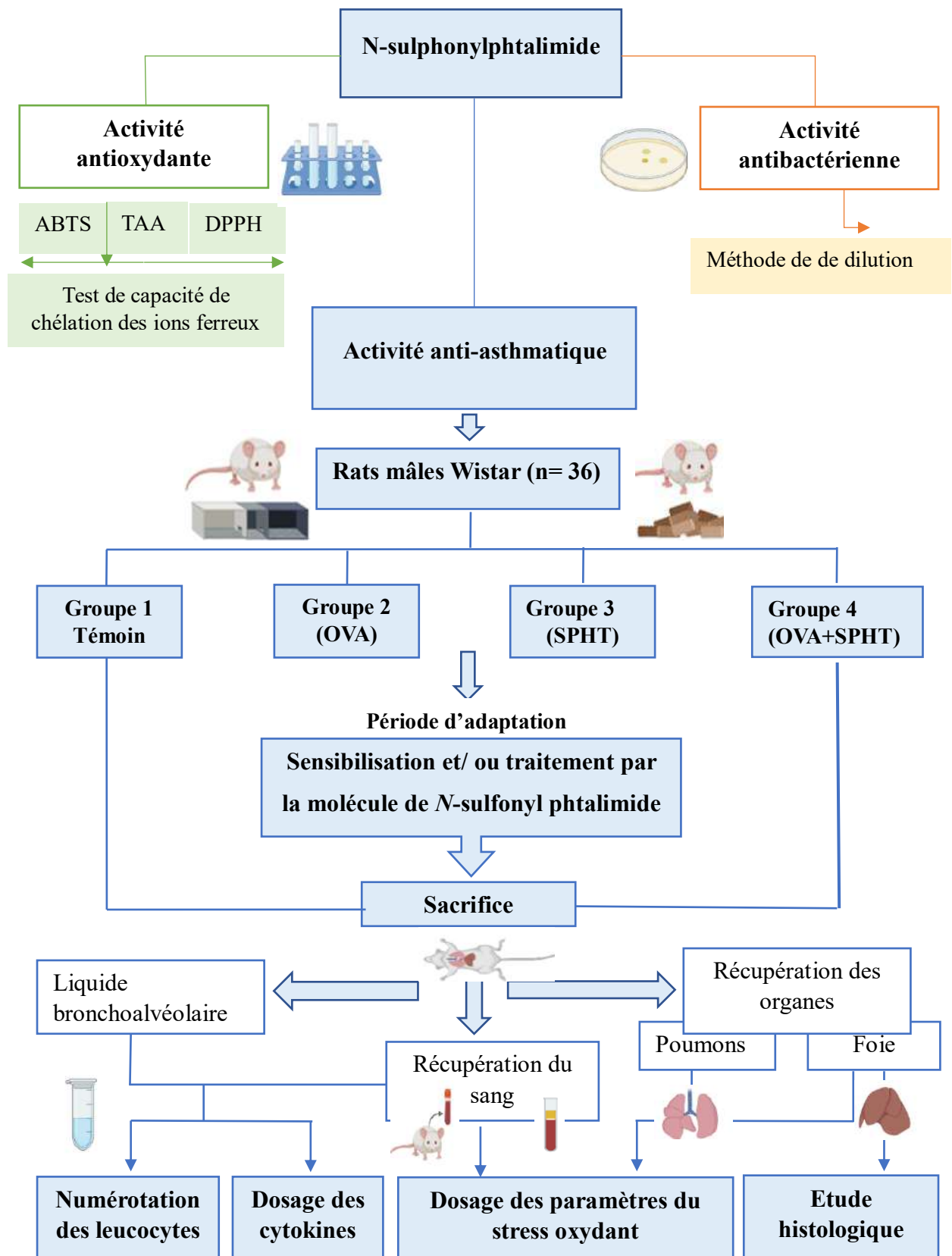


Figure 27: Schéma récapitulatif du protocole expérimental

4.2 La molécule de *N*-sulfonylphtalimide

La molécule de *N*-sulfonylphtalimide a été obtenue par la condensation d'anhydride phtalique et le dérivé sulfonamide 1 de la phénylpipérazine sous irradiation ultrasonique, en une seule étape (**Figure 28**). La structure du produit synthétisé a été établie sur la base des données spectroscopiques usuelles, RMN ¹H et RMN ¹³C, IR et SM. Les caractéristiques chimiques sont montrées dans le tableau 5. Cette molécule a été obtenue via les travaux de recherche de Grib Ismahene (**Grib et al., 2020**) et nous a été généreusement donnée par Professeure Berredjem Malika (LCOA).

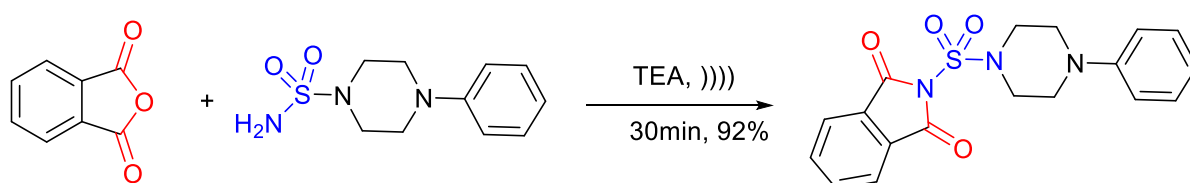
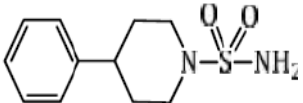
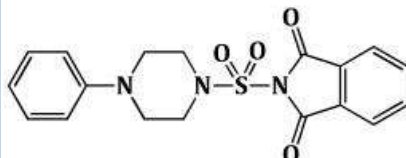


Figure 28: Synthèse du dérivé de *N*-sulfonylphtalimide de la phénylpipérazine (TEA ou triéthylamine, comme catalyseur, et avec un rendement de 92%)

Tableau 5: Les caractéristiques de la molécule *N*-sulfonylphtalimide (**Belhani et al., 2017**).

Substrat (R)	Formule brute	M (g/mol)	F (°C)	Structure
	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	371	237-239	

4.3 Détermination *in vitro* de l'activité antioxydante du *N* sulfonylphthalimide

L'activité antioxydante de la molécule de *N*-sulfonylphthalimide a été évaluée par trois méthodes distinctes.

4.3.1 Dosage DPPH (piégeage des radicaux libres)

Selon le protocole établi par **Sayadi (2005)**, la méthode DPPH repose sur la capacité d'un antioxydant à réduire le radical libre 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle, ce qui entraîne un changement de couleur (du violet au jaune) mesurable à 517nm (**Figure 29**). Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition (PI %) et en IC₅₀ (concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire et neutraliser 50% du radical DPPH).

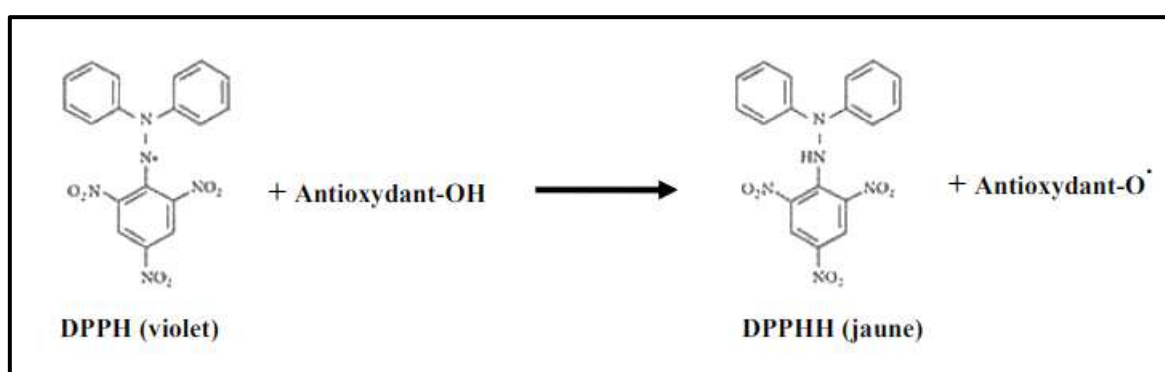


Figure 29: Conversion du radical DPPH• en DPPH, H (**Gülçin, 2012**).

Mode opératoire

Des aliquotes (50 mL) de différentes concentrations du composé testé ont été ajoutées à une solution de méthanol contenant 0,004 % de DPPH. Après 30 minutes d'incubation à température ambiante, l'absorbance a été mesurée par rapport à un blanc à 517 nm. L'inhibition des radicaux libres (DPPH) a été calculée en pourcentage d'inhibition (PI %) à l'aide de la formule suivante :

$$PI \% = [(A_{\text{control}} - A_{\text{échantillon}}) / A_{\text{blank}}] \times 100$$

A_{control} : absorbance de la réaction de contrôle (contenant tous les réactifs sauf l'échantillon testé).

$A_{\text{échantillon}}$: absorbance du composé testé.

Les résultats sont exprimés en IC₅₀ (µg /mL), qui représente la quantité d'antioxydant nécessaire pour réduire de 50 % la concentration initiale de DPPH. La fraction présentant la plus faible IC₅₀ est celle qui possède la meilleure activité anti-radicalaire. L'acide ascorbique a été utilisé comme témoin positif pour comparer l'activité antioxydante.

4.3.2 Activité antioxydante totale (TAA) par la méthode du phosphomolybdène

Dans cette méthode, décrite par **Prieto et al. (1999)**, la capacité antioxydante totale est basée sur la réduction du molybdate d'ammonium (VI) en molybdate d'ammonium (V) par l'échantillon, conduisant à la formation d'un complexe phosphate/molybdène (V) de couleur verte, mesuré à une absorbance maximale de 695 nm.

Mode opératoire

Une quantité de 0,1 mL de chaque échantillon (à 10 mg/mL) a été mélangée avec une solution réactive composée d'acide sulfurique (0,6 M), de phosphate de sodium (28 mM) et de molybdate d'ammonium (4 mM) dans un volume de 100 mL. Les tubes contenant le mélange ont ensuite été incubés dans un bain-marie bouillant à 95 °C pendant 90 minutes. Une fois l'incubation terminée, la solution a été refroidie à température ambiante, et l'absorbance a été mesurée à 695 nm à l'aide d'un spectrophotomètre, en utilisant un blanc comme référence.

Les résultats de l'activité antioxydante totale étaient le rapport entre le témoin positif et les échantillons à l'étude. Les résultats sont exprimés en μg de témoin positif (vitamine C) / μg d'échantillon, calculés selon la relation suivante : x témoin positif ($\mu\text{g/mL}$) / x échantillon ($\mu\text{g/mL}$).

4.3.3 Dosage de l'ABTS

Ce dosage a été réalisé en suivant la méthode de **Re et al. (1999)**. Ce test dit ABTS, pour 2,2'-Azino-Bis (acide 3-éthylbenzThiazoline-6-Sulfonique), est basé sur la capacité d'un antioxydant à stabiliser le radical cationique $\text{ABTS}^{+\cdot}$, de couleur bleu-vert, en le transformant en ABTS^+ incolore, par le piégeage d'un proton par l'antioxydant (**figure 30**).

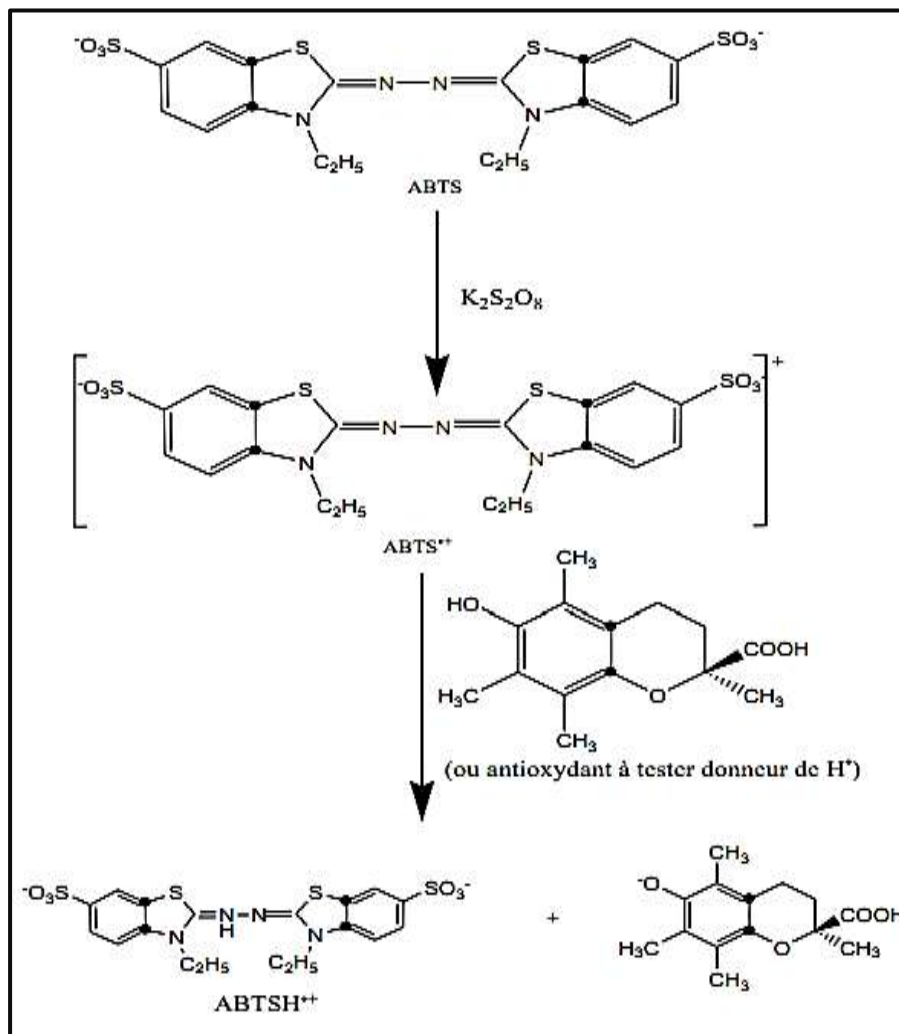


Figure 30: Formation et piégeage du radical ABTS^{•+} par un antioxydant donneur de H[•] (Gülçin, 2012).

Mode opératoire

Le radical cation ABTS^{•+} a été produit en faisant réagir une solution d'ABTS (7 mM) avec du persulfate d'ammonium (2,45 mM). Le mélange a été laissé à température ambiante, à l'obscurité, pendant 12 à 16 heures avant utilisation. Pour l'étude des échantillons de SPHT, la solution d'ABTS a été diluée avec de l'éthanol jusqu'à obtenir une absorbance de 0,70 (±0,02) à 734 nm. En bref, un millilitre de solution d'ABTS diluée a été mélangé avec 10 µL de l'échantillon ou des standards de Trolox. Le pourcentage d'inhibition a été calculé et les valeurs de TEAC (capacité antioxydante équivalente à celle du Trolox) ont été déterminées à partir de la diminution de l'absorbance de la courbe standard du Trolox.

4.3.4 Test de capacité de chélation des ions ferreux

La capacité de chélation des ions ferreux a été déterminée selon la méthode de **Decker et Welch (1990)** avec quelques modifications mineures.

Mode opératoire

Un volume de 100 µL de chaque solution stock d'échantillon (5 mg/mL) ont été mélangés avec 135 µL d'eau distillée et 5 µL de FeCl₂ (2 mM) dans une microplaque. La réaction a été initiée par l'ajout de 10 µL de ferrozine à 5 mM. Les solutions ont été soigneusement mélangées puis laissées reposer pendant 10 minutes à température ambiante. Après incubation, l'absorbance a été mesurée à 562 nm. L'eau distillée (100 µL) a été utilisée à la place de la solution d'échantillon pour le contrôle, et 10 µL d'eau distillée ont été employés à la place de la solution de ferrozine en tant que blanc. L'EDTA-Na₂ a été utilisé comme standard de référence. La capacité de chélation des ions ferreux a été calculée comme suit :

La capacité de chélation des ions ferreux (%) = $[(A_0 - (A_1 - A_2)) / A_0] \times 100$.

Où A₀ représente l'absorbance du contrôle, A₁ est l'absorbance de l'échantillon ou du standard, et A₂ est l'absorbance du blanc.

4.4 Détermination *in vivo* de l'activité antioxydante du *N*-sulfonylphtalimide

4.4.1 Conception des groupes expérimentaux de rats

Trente-six rats Wistar mâles pesant entre (100 et 150g) et âgés de 6 à 8 semaines ont été utilisés. Les rats ont été obtenus de l'Institut Pasteur d'Alger (Alger, Algérie) et ont eu un accès illimité à l'eau et à l'alimentation standard fournie par l'ONAB de Béjaïa (Algérie) (Voir annexe 1). Les animaux ont été hébergés 02 semaines dans des conditions de photopériode naturelle, avec une température moyenne maintenue à 21-25°C.

4.4.2 Les groupes expérimentaux

Les trente-six rats ont été répartis en quatre groupes distincts, comptant chacun 9 individus. Ces derniers ont été sensibilisés à l'ovalbumine et/ou ont reçu un traitement à base de la molécule de *N*-sulfonylphtalimide de 96 µmol/kg selon **Neves et al (2005)**, suivant un protocole bien adapté. En bref, les 4 lots sont constitués de :

- **Le lot 1 (Témoin)** : regroupe les rats témoins, traités seulement avec de l'eau physiologique sous les mêmes conditions que les autres groupes.
- **Le lot 2** : regroupe les rats sensibilisés à l'ovalbumine (**OVA**), constituant le modèle pour l'étude de l'asthme allergique expérimental.

- **Le lot 3** : regroupe de rats recevant un traitement oral avec 24–96 $\mu\text{mol/kg}$ de la molécule de *N*-sulfonylphtalimide (**SPHT**).
- **Le lot 4** : inclut les rats à la fois sensibilisés à l'OVA et traités avec la molécule de *N*-sulfonylphtalimide à la même dose précédemment citée (**OVA+SPHT**).

Cette structuration permet d'évaluer l'efficacité de la molécule de *N*-sulfonylphtalimide dans le traitement des effets induits par la sensibilisation à l'ovalbumine.

4.4.3 Sensibilisation des voies respiratoires

Pour induire une inflammation aiguë simulant un asthme allergique, les groupes (**OVA**) et (**OVA+SPHT**), ont été sensibilisés avec de l'ovalbumine (référence A5253-250G, grade II, Sigma Aldrich), suivant une méthode validée par **Moura et al., (2005)** ainsi que **Zemmouri et al., (2017)** :

- L'administration intra-péritonéale d'ovalbumine (concentration de 10 mg/mL) mélangée à un adjuvant d'hydroxyde d'aluminium (dissous dans une solution saline à 0,9% à une concentration de 1 mg/mL) a été effectuée le premier jour (J0) et répétée le quatorzième jour (J14), comme détaillé dans la (**Figure 31**).
- Les jours 21 à 23, les rats des groupes (**OVA**) et (**OVA+ SPHT**) ont subi une réaction anaphylactique déclenchée par l'inhalation d'ovalbumine (5 mg/mL) dans du sérum physiologique à (0,9%) via un nébuliseur (OMRON, NE-C29-E), conformément à **Moura et al. (2005)**. Cette procédure a été effectuée dans une chambre en plexiglas pendant 30 minutes.

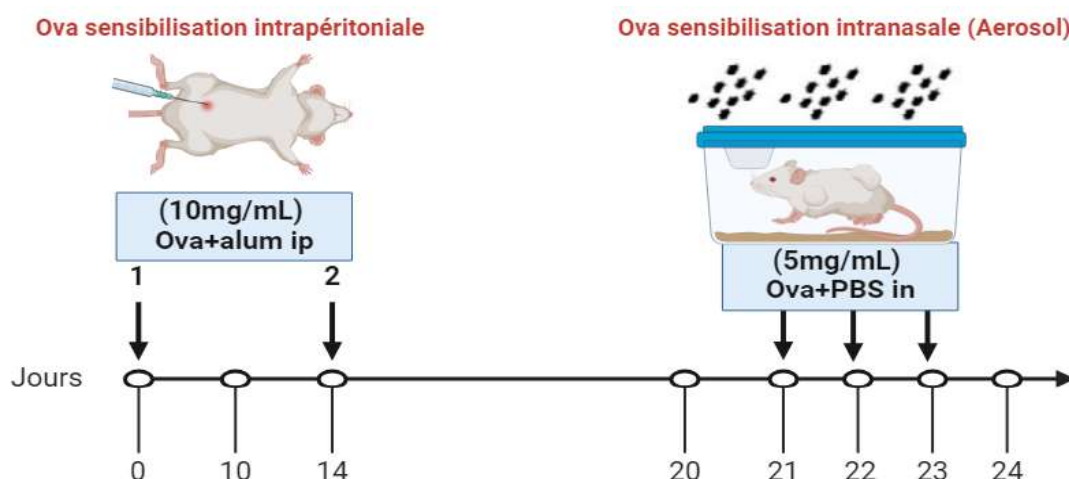


Figure 31: Protocole de sensibilisation par voie intrapéritonéale et de provocation par aérosol

4.4.4 Traitement avec la molécule *N*-sulfonylphtalimide

La molécule de *N*-sulfonylphtalimide a été dissoute dans le Tween-80 (5%) et diluée dans une solution saline puis administrée aux rats (lots SPHT et OVA+SPHT) à raison de 96 $\mu\text{mol/kg}$ (Neves et al., 2005) par voie intrapéritonéale 1 heure avant chaque provocation antigénique pendant les 3 jours de challenge .

4.4.5 Sacrifice des rats et prélèvement des échantillons

Après un protocole de 24 jours, la décapitation cervicale a été effectuée sur les rats, 24 heures après leur dernière exposition à l'aérosol.

4.4.5.1 Récupération des échantillons de sang

Le sang prélevé est placé dans des tubes secs et des tubes contenant de l'EDTA. Les tubes secs sont centrifugés à 3000 tours/min pendant 30 minutes pour séparer le sérum, lequel est stocké à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour des analyses biochimiques ultérieures, y compris les lysats érythrocytaires destinés à l'évaluation du stress oxydant. Les tubes contenant de l'EDTA sont utilisés immédiatement pour la numération formule sanguine (NFS).

4.4.5.2 Récupération de liquide du lavage broncho-alvéolaire

Après la récupération du sang, un lavage broncho-alvéolaire (LBA) a été réalisé par canulation de la trachée, suivie de l'insertion d'un cathéter. Une solution saline (ou PBS) à 0,9 % a été injectée dans les poumons à l'aide de seringues, puis réaspirée, en trois lavages successifs (Khaldi et al., 2018). Le liquide du LBA obtenu a été centrifugé à 1500 tr/min pendant 10 minutes. Le surnageant a été utilisé pour doser l'interleukine-4 et les protéines totales, tandis que le culot a servi à la numération cellulaire.

4.4.5.3 Prélèvement des organes

Suite à une dissection abdominale, le poumon et foie sont récupérés et rincés avec une solution saline à 0,9%. Ils sont alors séparés en deux sections : une destinée à être congelée pour l'analyse des paramètres du stress oxydant et l'autre fixée dans du formol 10% pour l'examen histologique.

4.4.5.4 Préparation des homogénats de tissus

Des échantillons de foie et de poumon (1 g) des rats ont été broyés à l'aide d'un broyeur à ultrasons, puis homogénéisés et centrifugés. Les surnageants ont été recueillis dans des tubes Eppendorf et conservés à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour les analyses ultérieures des paramètres du stress oxydatif.

4.4.5.5 Préparation des érythrocytes

Le culot érythrocytaire a subi un double lavage avec une solution de lyse, suivi de centrifugations (première à 3000 g pour 15 min, puis à 4000 g pour 30 min, toutes deux à 4°C).

Le surnageant recueilli a ensuite été transféré dans des tubes Eppendorf et stocké à -20°C en vue d'analyses futures des paramètres du stress oxydatif (Khalidi et al., 2018).

4.4.6 Estimation de la peroxydation lipidique (LPO)

La peroxydation lipidique a été déterminée en suivant la méthode d'Esterbauer et al. (1992), par quantification du malondialdéhyde (MDA) via le test TBARS. Ce test repose sur la détection d'un complexe formé avec l'acide thiobarbiturique (Figure 32), mesuré à une longueur d'onde de 530 nm.

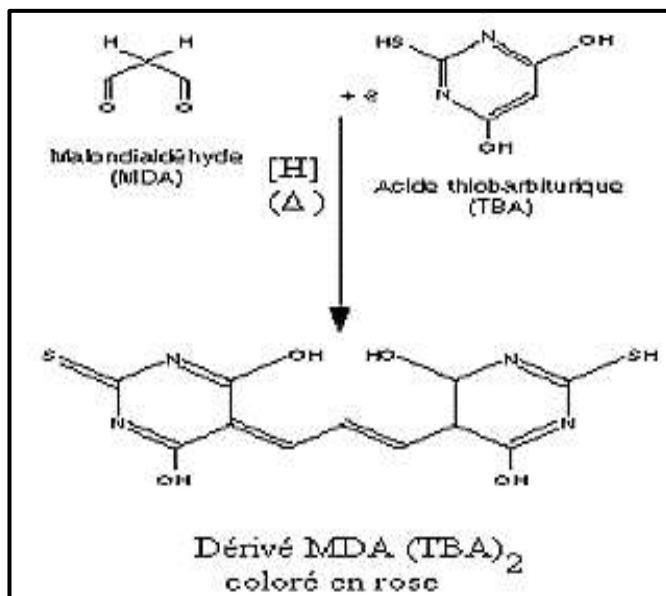


Figure 32: Réaction du malondialdéhyde avec l'acide thiobarbiturique.

4.4.7 Estimation des niveaux de glutathion réduit (GSH)

D'après la méthode colorimétrique décrite par Weckbecker et Cory (1988), la mesure des niveaux de glutathion réduit (GSH) dans les échantillons s'effectue par la réaction du GSH avec le DTNB. Comme le démontre la Figure 33, cette interaction entraîne la coupure du DTNB et la libération de l'acide thionitrobenzoïque (TNB), responsable de la coloration jaune observable à 412 nm. Ainsi, la concentration de GSH est exprimée en nmol de GSH par mg de protéine.

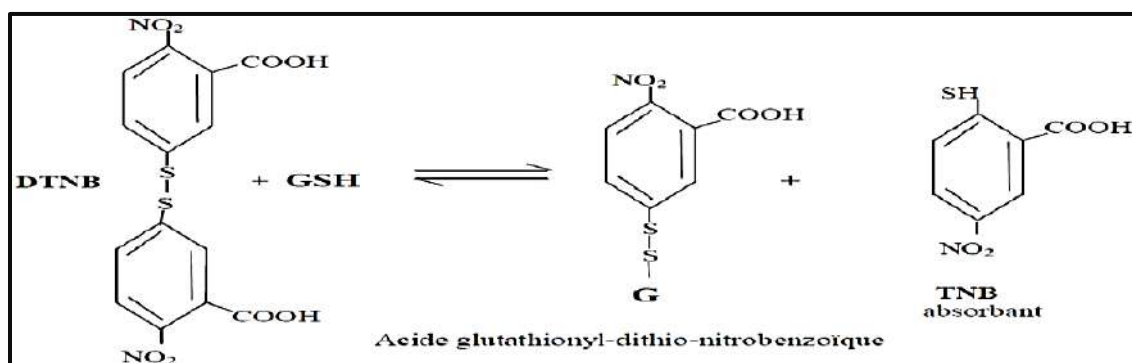
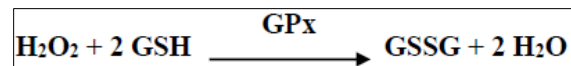


Figure 33: Principe de dosage du glutathion

4.4.8 Estimation des activités des enzymes antioxydantes

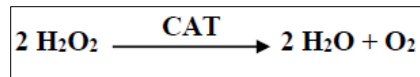
4.4.8.1 Mesure de l'activité glutathion peroxydase (GPX)

La méthode de **Flohé et Günzler (1984)** a été utilisée pour mesurer l'activité de la glutathion peroxydase (GPx). Dans ce protocole, le glutathion réduit (GSH) sert à réduire le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en glutathione disulfide (GSSG), en présence de GPx. L'activité enzymatique est déterminée à une absorbance de 420 nm et est exprimée en mmol de GSH par mg de protéine, indiquant la conversion du GSH en GSSG catalysée par la GPx, conformément au schéma réactionnel suivant :



4.4.8.2 Mesure de la catalase

L'activité de la Catalase (CAT) a été mesurée selon la méthode **d'Aebi (1984)**. Le principe de ce test repose sur la dégradation du peroxyde d'hydrogène en présence de catalase, conformément à la réaction suivante :



4.4.8.3 Mesure de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD)

La méthode de mesure de l'activité de la SOD repose sur le test NBT, qui utilise la photoréduction d'un complexe riboflavine/méthionine pour générer des anions superoxydes. L'oxydation du NBT par ces anions (O_2^-) est utilisée comme indicateur de l'activité de la SOD. En conditions aérobies, le mélange de riboflavine, méthionine et NBT produit une coloration bleuâtre, mais la présence de SOD inhibe cette oxydation, comme rapporté par **Beyer et Fridovich (1987)**.

4.5 Mesure des paramètres inflammatoires

4.5.1 Détermination de la formule de numération sanguine

La Formule de Numération Sanguine (NFS) a été établie grâce à un analyseur automatique de cellules sanguines ERMA INC, modèle PCE-210N.

4.5.2 Dosage des protéines

Selon la méthode colorimétrique décrite par **Bradford (1976)**, la quantification des protéines a été effectuée en utilisant une courbe d'étalonnage basée sur l'Albumine de Sérum Bovin (BSA), permettant ainsi de déterminer leur concentration (**Annexe 2**).

4.5.3 Dosage ELISA de l'interleukine-4

a. Principe

Le dosage de l'interleukine-4 (IL-4) dans le sérum et le liquide du LBA des rats a été effectué à l'aide du kit Invitrogen Rat Interleukin-4 (Rt IL-4), utilisant la méthode ELISA sandwich (référence : KRC0041 ; lot : 1260054A1). La première étape du test, appelée "coating", est déjà réalisée lors de l'achat du kit, et consiste à fixer l'anticorps de capture spécifique de l'IL-4 de rat au fond des puits (**Figure 34**).

Lors de la deuxième étape, l'échantillon (potentiellement contenant l'antigène IL-4) ou le standard (contenant des doses connues d'IL-4) est ajouté aux puits. Ensuite, un second anticorps, couplé à la biotine, est ajouté. Pendant la première incubation, un complexe sandwich se forme, l'IL-4 se liant à l'anticorps immobilisé au fond des puits et à l'anticorps biotinylé.

Après le lavage, la peroxydase liée à la streptavidine, est ajoutée pour transformer le substrat Tétraméthylbenzidine (TMB) en un produit bleu. L'ajout d'une solution d'arrêt change la couleur au jaune, et l'intensité de cette couleur est proportionnelle à la concentration d'IL-4. La concentration est déterminée en la comparant à la gamme étalon du standard.

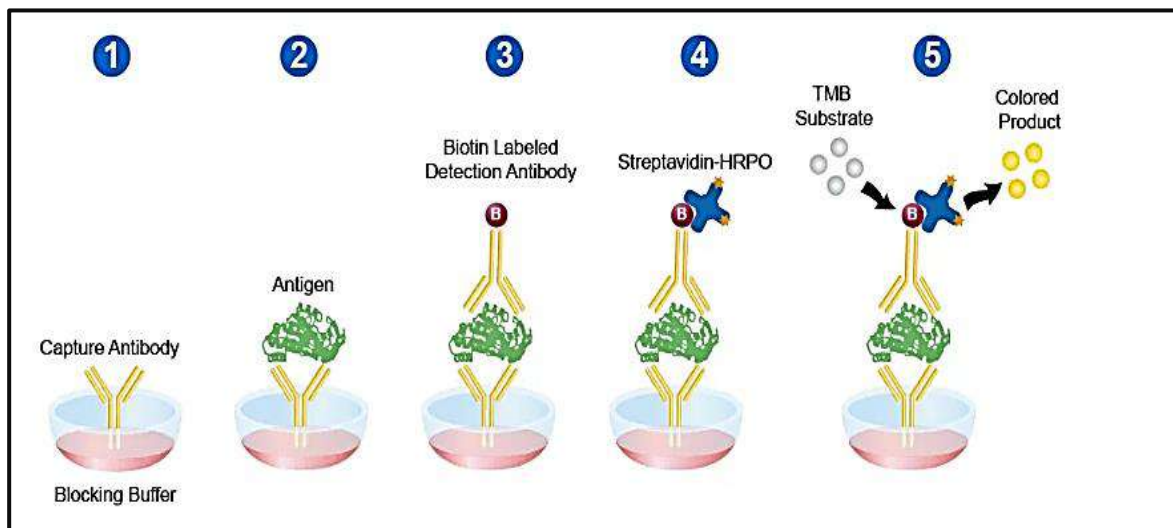


Figure 34: Schéma illustrant le principe de la méthode ELISA de type sandwich utilisée

b. Mode opératoire

Les puits de la microplaque ont été distribués entre les échantillons de contrôle, les solutions étalons, les prélèvements de sérum et le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA). Le protocole expérimental est décrit dans le tableau 6.

Tableau 6: Mode opératoire du test ELISA

Déposer dans chaque Puits	Contrôles 50 µl	Standards 50 µl	Echantillons	
			Sérum 100 µl	LBA 50 µl
Tampon	50 µl	50 µl	-	50 µl
<u>anti-IL-4</u> biotinylée	-	50 µl	50 µl	50 µl
Incubation 2h				
Aspirer et Laver avec la solution de lavage (4 fois)				
Streptavidin-HRP		100 µl	100 µl	100 µl
Incubation 30 min				
Aspirer et Laver avec la solution de lavage (4 fois)				
Chromogène TMB	50 µl	50 µl	50 µl	50 µl
Incubation 30 min à l'obscurité				
Solution d'arrêt	100 µl	100 µl	100 µl	100 µl
Lecture à l'aide d'un lecteur de plaque à 450 nm				

4.6 Préparation des coupes histologiques

Les coupes histologiques ont été réalisées au **Service d'Anatomie Pathologique de l'hôpital Nouaouria Abdallah d'El Bouni (Annaba)**. La méthode employée s'inspire des protocoles standardisés et éprouvés, notamment celui décrit par **Hould (1984)**, en suivant des étapes rigoureusement séquencées pour garantir une préservation optimale des tissus et une visualisation fiable des structures microscopiques.

1. **Fixation des échantillons** : Les échantillons ont d'abord été fixés dans une solution de formol neutre tamponné à 10 % pendant 24 heures. Cette étape critique permet de conserver la morphologie et les structures cellulaires en inhibant l'autolyse et la dégradation tissulaire.
2. **Déshydratation** : Les échantillons fixés ont été successivement immergés dans des bains croissants d'éthanol (70 %, 95 % et 100 %). Ce processus graduel a permis de remplacer l'eau contenue dans les tissus par l'éthanol, étape essentielle pour préparer les échantillons à l'inclusion.
3. **Inclusion et réalisation des blocs** : Après déshydratation, les échantillons ont été clarifiés à l'aide de xylène, puis imprégnés dans de la paraffine liquide à 58 °C. Les blocs de paraffine obtenus ont ensuite été découpés en tranches ultrafines (4-5 µm) à l'aide d'un microtome rotatif.

4. **Coloration** : Les coupes obtenues ont été étalées sur des lames de verre préalablement traitées pour une meilleure adhésion. Les tissus ont ensuite été colorés selon la méthode classique de l'hématoxyline-éosine (H&E). L'hématoxyline a permis de visualiser les noyaux en bleu, tandis que l'éosine a coloré le cytoplasme et les composants extracellulaires en rose, offrant ainsi un contraste optimal pour l'observation des structures tissulaires.
5. **Séchage et observation** : Une fois colorées, les préparations ont été déshydratées à nouveau, montées à l'aide d'un baume synthétique et laissées à sécher à température ambiante. Les coupes histologiques finalisées ont été examinées au microscope optique (**Optica**). Les images des observations les plus représentatives ont été capturées à l'aide d'un appareil photo numérique intégré pour une analyse et une illustration ultérieure.

4.7 Activité antibactérienne

Notre étude vise à évaluer l'activité antibactérienne de la molécule N-sulfonylphthalimide vis-à-vis de souches bactériennes sélectionnées en raison de leurs fréquences élevées, de leur forte virulence, ainsi que de leur résistance aux antibiotiques. Les tests d'activité antibactérienne sont effectués au laboratoire de microbiologie de la faculté de pharmacie, université Badji Mokhtar-Annaba.

4.7.1 Milieux de culture

Gélose nutritive (GN) : est un milieu à usage large pour la croissance de micro-organismes.

La GN est composée de : Extrait de viande : 1,0 g/L ; Extrait de levure : 2,5 g/L ; Peptone : 5,0 g/L ; Chlorure de sodium : 5,0 g/L ; Agar-agar : 15,0 g/L.

Ce milieu de composition relativement simple, est utilisé pour repiquer les bactéries et vérifier la pureté des inocula.

Gélose Mueller Hinton (MH) : La gélose Mueller-Hinton (MH) est un milieu de référence, recommandé pour les tests de sensibilité aux antibiotiques des bactéries peu exigeantes. Il est crucial d'utiliser des géloses fraîchement coulées et correctement conservées pour prévenir leur déshydratation.

L'utilisation de la gélose Mueller-Hinton pour les tests de sensibilité aux antibiotiques des bactéries est normalisée afin d'assurer une reproductibilité fiable des résultats. Cette méthode est décrite en détail par Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) ainsi que le Comité

de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) en collaboration avec l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Pour 1 litre de milieu, la composition du MH est : Hydrolysate acide de caséine 17,5 g ; Extrait de viande 2,0 g ; Amidon soluble 1,5 g ; Agar-agar 17,0 g.

4.7.2 Souches bactériennes

Un total de 21 souches bactériennes a été utilisé pour évaluer l'activité antibactérienne de la molécule N-sulfonylphthalimide (SPHT). Les souches comprennent à la fois des bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Les souches cliniques ont été obtenues du laboratoire de microbiologie du Centre Hospitalier Universitaire Dr. Dorban à Annaba (Algérie). Les souches typées ont été fournies par le laboratoire de microbiologie de la Faculté de Pharmacie, Université Badji Mokhtar-Annaba (Algérie).

Les souches utilisées dans le cadre de cette étude sont énumérées dans le **tableau 07**.

Tableau 7: Les souches bactériennes sélectionnées pour l'évaluation de l'activité antibactérienne

Bactéries Gram négatif			
1	<i>Acinetobacter</i> OXA 23	10	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1
2	<i>Acinetobacter baumannii</i> 13 Col ^R	11	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 2
3	<i>Acinetobacter baumannii</i> 5 Imp ^R	12	<i>Salmonella</i> sp.
4	<i>Acinetobacter baumannii</i> 12 Gent ^R	13	<i>Serratia</i> sp.
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC27853	14	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922
6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NDMI	15	<i>Escherichia coli</i> BLSE
7	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	16	<i>Escherichia coli</i> OXA
8	<i>Klebsiella pneumoniae</i> C ⁻	17	<i>Escherichia coli</i> MCRI
9	<i>Klebsiella pneumoniae</i> C ⁺		
Bactéries Gram positif			
18	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	20	<i>Enterococcus faecalis</i>
19	<i>Staphylococcus aureus</i> cipro ^R	21	<i>Bacillus cereus</i>

OXA : Oxacilline / Col : colistine / Imp : imipénème / Gent : gentamycine / cipro : ciprofloxacine/ BLSE : β -lactamase à spectre étendu/ MCR : Mobile Colistin Resistance-1/
C⁻ : catalase négatif/ C⁺ : Catalase positif

Les souches choisies possèdent un profil de résistance à plusieurs antibiotiques, dont certains sont des céphalosporines de troisième génération. Leur profil détaillé est le suivant :

- *Sphingomonas paucimobilis* : Colistine^R– Céfixime^R–Aztréonam^R.
- *Klebsiella pneumoniae 1* : Ampicilline^R- Amoxicilline /Acide clavulanique^R – Céfazoline^R - Céfoxitine^R – Céfotaxime^R – Ceftazidime^R - Gentamicine^R- Fosfomycine^R- Chloramphénicol^R.
- *Klebsiella pneumoniae 2* : Ampicilline^R- Amoxicilline /Acide cluvanique^R – Céfazoline^R- Céfotaxime^R - Gentamicine^R- Chloramphénicol^R.

Les bêtalactamines de troisième génération, tels que le céfotaxime, le ceftazidime ou le céfixime, sont couramment utilisés pour traiter des infections bactériennes sévères. Leur efficacité repose sur leur capacité à cibler une large gamme de pathogènes, mais la résistance à ces antibiotiques complique sérieusement les options de traitement, surtout face aux bactéries multirésistantes (Gross, 2024).

D'autre part, Parmi les souches bactériennes à Gram négatif, quatre souches distinctes d'*Acinetobacter baumannii* ont été sélectionnées en raison de leur profil de résistance spécifique :

- ***Acinetobacter baumannii* résistante à l'OXA-23** : Cette souche possède une enzyme bêta-lactamase de type OXA-23, qui confère une résistance aux carbapénèmes, des antibiotiques souvent utilisés en dernier recours pour les infections graves.
- ***Acinetobacter baumannii* résistante à la colistine** : La colistine est un antibiotique de dernier recours utilisé contre des bactéries multirésistantes, ce qui rend la résistance à cet antibiotique particulièrement préoccupante.
- ***Acinetobacter baumannii* résistante à l'imipénème** : L'imipénème fait partie des carbapénèmes, souvent prescrits pour des infections sévères. La résistance à cet antibiotique limite sérieusement les options de traitement disponibles.
- ***Acinetobacter baumannii* résistante à la gentamicine** : La gentamicine est un aminoglycoside utilisé pour traiter les infections causées par des bactéries à Gram négatif. La résistance à cet antibiotique complique davantage la prise en charge des infections (Perez et al., 2007).

4.7.3 Repiquage des souches

Comme illustré dans la **Figure 35**, les étapes suivantes ont été suivies pour le repiquage des souches :

- Avec une anse de platine stérile prélever une petite quantité de la culture bactérienne en stock.
- Sur une boîte de Pétri contenant de la GN pré-coulée et refroidie, strier la surface en traçant un quadrillage avec l'anse de platine afin de répartir uniformément l'inoculum et de favoriser l'isolement des colonies bactériennes.
- Les boîtes sont incubées à 37°C pendant 24h.



Figure 35: Repiquage des souches bactériennes sur une boîte de Pétri GN

4.7.4. Préparation des dilutions

La molécule N-sulfonylphthalimide a été dissoute dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) à une concentration initiale de 2250 µg/mL. À partir de cette concentration, une série de dilutions successives au facteur 2 a été réalisée de manière à obtenir des concentrations dégressives. Pour chaque étape, 2mL de la solution précédente a été mélangé avec 2 mL de DMSO. Ce processus a permis d'obtenir une gamme de concentrations allant de 2250 à 35,155 µg/mL, chaque dilution étant la moitié de la concentration précédente.

4.7.5 Préparation des boîtes de Pétri

Les boîtes de gélose Muller-Hinton, contenant chacune une concentration différente de la molécule, ont été préparées en ajoutant 2 mL de chaque dilution de la molécule SPHT à 18 mL de gélose fondue. Après homogénéisation, la gélose a été versée dans des boîtes de Pétri stériles et laissée à solidifier (**Figure 36**).



Figure 36: Préparation des boîtes de Pétri avec gélose Mueller-Hinton contenant diverses concentrations de la molécule SPHT

4.7.6 Préparation des suspensions bactériennes

Une suspension bactérienne est préparée dans 2 mL d'eau physiologique à partir de chaque souche repiquée préalablement (**Figure 37**). La concentration est ensuite ajustée à $1,5 \times 10^8$ UFC/mL, correspondant au standard Macfarlane 0,5. Les suspensions bactériennes sont préparées juste avant l'ensemencement du milieu MH.



Figure 37: Préparation des suspensions bactériennes à partir de 21 souches

4.7.7 Ensemencement par spots bactériens :

Après solidification de la gélose MH préparée, des gouttelettes de 5 μ L de chaque suspension bactérienne ont été déposées à la surface de la gélose sous forme de spots. Les 21 souches bactériennes ont été testées sur chaque boîte (contenant une dilution différente de la substance), en duplicata pour assurer la reproductibilité des résultats.

Chaque boîte de Pétri a été numérotée en fonction de la dilution de la substance qu'elle contenait. Une flèche a été dessinée sur chaque boîte pour indiquer clairement le point de départ de la lecture des spots bactériens, facilitant ainsi l'analyse des résultats et évitant toute confusion.

4.7.8 Incubation

Les boîtes ont été incubées à 37°C pendant 18 à 24 heures en aérobiose

4.7.9 Lecture des résultats

Après incubation, nous observons la croissance des bactéries déposées en spots sur la gélose, en fonction des différentes concentrations testées. Les résultats sont interprétés en examinant visuellement la présence ou l'absence de colonies bactériennes à chaque concentration, ce qui permet de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) ou le seuil à partir duquel la molécule SPHT inhibe la croissance bactérienne.

La CMI est un paramètre clé dans l'interaction entre une molécule et les micro-organismes. Elle est définie comme la plus faible concentration (en µg/mL) capable d'inhiber la croissance d'une bactérie ou d'un champignon, et elle permet d'évaluer la sensibilité d'un agent pathogène à une molécule donnée.

Une CMI basse indique une plus grande sensibilité à l'antibiotique, tandis qu'une CMI élevée traduit une sensibilité réduite et un risque accru de résistance aux antibiotiques.

4.8 Analyses statistiques

Toutes les données, à l'exception de celles relatives à la microbiologie, sont exprimées sous forme de moyenne ± écart-type (SD) pour neuf rats par groupe. Les calculs ont été réalisés à l'aide de Microsoft Excel (2010). Les différences significatives entre les moyennes des groupes ont été analysées par le test de Student, avec une valeur de $p < 0,05$ indiquant une signification statistique.

Chapitre5

Résultats et discussion

Chapitre 5 : Résultats et discussion

La 1^{ère} partie : Résultats

5.1 Les activités antioxydantes du N-sulfonylphtalimide *in vitro*

Pour déterminer avec précision la capacité antioxydante, l'application de diverses méthodes est indispensable, en raison de la complexité inhérente aux réactions d'oxydation.

Le N-sulfonylphtalimide (SPHT) est un composé récemment étudié pour ses propriétés antioxydantes potentielles. Afin d'évaluer ses capacités antioxydantes, plusieurs tests *in vitro* ont été effectués, incluant le test de piégeage des radicaux DPPH, l'activité antioxydante totale (TAA), le test ABTS, ainsi que l'essai de la capacité de chélation des ions ferreux (FICAA). Chaque test permet de mesurer des aspects spécifiques de l'activité antioxydante, tels que la capacité à neutraliser des radicaux libres ou à chélater des métaux de transition, et permet d'obtenir une vision globale de l'efficacité du composé.

Les résultats obtenus pour l'échantillon de N-sulfonylphtalimide sont analysés et comparés à des standards antioxydants bien connus (témoins positifs), tels que la vitamine C, le BHT, le Trolox, et l'EDTA, afin de déterminer l'efficacité relative du SPHT comme agent antioxydant. Les essais ont été réalisés en triplicata et les résultats sont exprimés en valeur d'IC₅₀ ± SE (Ecart standard). Les résultats de ces essais sont résumés dans le **tableau 8** et sont analysés en détail dans la section suivante.

Tableau 8: Activités antioxydantes *in vitro* du N-sulfonylphtalimide

Echantillons	Activité antioxydante			
	DPPH IC ₅₀ (µg/mL)	TAA (mg/g)	ABTS (µg/mL)	FICAA (µg/mL)
N-sulfonylphtalimide	73.07 ± 1.00	0.345 ± 0.40	64.59 ± 0.50	43.79 ± 0.10
Vit C	43.15 ± 1.03	00.21 ± 0.10	-	-
BHT	302.00 ± 1.00	-	-	-
Trolox	-	-	74.54 ± 0.40	-
EDTA	-	-	-	23.52 ± 0.09

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type.

5.1.1 DPPH

Le DPPH IC_{50} est un indicateur de la capacité d'un composé à neutraliser les radicaux libres DPPH, avec une valeur plus faible indiquant une meilleure activité antioxydante. Les résultats montrent que :

- Le N-sulfonylphtalimide a un IC_{50} de $73,07 \pm 1,00 \mu\text{g/mL}$, ce qui indique une activité antioxydante relativement forte.
- La vitamine C présente un IC_{50} de $43,15 \pm 1,03 \mu\text{g/mL}$, ce qui signifie qu'elle est plus efficace que le SPHT dans la réduction des radicaux libres DPPH.
- Le BHT, souvent utilisé comme antioxydant de référence, possède un IC_{50} beaucoup plus élevé de $302,00 \pm 1,00 \mu\text{g/mL}$, ce qui montre que le SPHT est significativement plus performant que le BHT.

Ces résultats suggèrent que la molécule N-sulfonylphtalimide a une bonne activité antioxydante, bien qu'elle soit surpassée par la vitamine C, tandis que le BHT est moins efficace en comparaison.

5.1.2 Activité Antioxydante Totale

L'essai d'activité antioxydante totale (TAA) évalue l'efficacité globale d'un composé à exercer une action antioxydante, en quantifiant sa capacité à neutraliser divers types d'espèces réactives de l'oxygène. Pour ce paramètre :

- Le N-sulfonylphtalimide montre une activité avec un rapport de $0,345 \pm 0,40 \text{ mg/g}$.
- Cependant, la vitamine C présente une activité avec un rapport de $0,21 \pm 0,10 \text{ mg/g}$, ce qui est inférieur à celle du SPHT.

Cela indique que l'échantillon SPHT possède la plus grande capacité antioxydante comparée à la vitamine C.

5.1.3 ABTS

Le test ABTS mesure la capacité de neutralisation des radicaux $ABTS^{\bullet+}$. Les résultats montrent que :

- Le N-sulfonylphtalimide présente une IC_{50} de $64,59 \pm 0,50 \mu\text{g/mL}$.
- Le Trolox, un standard de référence, a une IC_{50} légèrement plus faible de $74,54 \pm 0,40 \mu\text{g/mL}$.

Cela indique que le SPHT semble être plus puissant que le **Trolox** en termes de capacité antioxydante.

5.1.4 FICAA

Le test de la capacité de chélation des ions ferreux (FICAA pour Ferrous Ion Chelating Ability Assay) détermine l'efficacité d'un composé à se lier aux ions Fe^{2+} , empêchant la génération de radicaux libres via la réaction de Fenton. Les résultats montrent que :

- Le N-sulfonylphthalimide présente une activité avec un rapport $43,79 \pm 0,10 \mu\text{g/mL}$.
- L'EDTA, un agent chélateur puissant utilisé comme référence, a une activité avec un rapport de $23,52 \pm 0,09 \mu\text{g/mL}$, ce qui le rend plus efficace que le PH.

Bien que le SPHT présente une bonne capacité de chélation, l'EDTA demeure significativement plus efficace.

Conclusion

Ces résultats montrent que N sulfonylphthalimide possède un bon potentiel antioxydant, bien que ses performances soient parfois légèrement inférieures à celles d'antioxydants de référence comme la vitamine C ou le Trolox dans certains tests. Cependant, son efficacité supérieure à celle du BHT dans l'essai DPPH et ses performances proches du Trolox dans l'essai ABTS sont prometteuses.

5.2 L'activité antioxydante *in vivo* (foie, poumons et érythrocytes)

L'organisme met en place diverses stratégies reposant sur des antioxydants endogènes, impliquant à la fois des mécanismes enzymatiques et non enzymatiques. Dans ce cadre, nous avons mesuré les niveaux de MDA, GSH, GPx, SOD et CAT dans les poumons, ainsi que dans les érythrocytes et le foie des rats témoins et traités.

5.2.1 Effets du N sulfonylphthalimide sur les antioxydants non enzymatiques

5.2.1.1 Taux de malondialdéhyde

Les résultats obtenus (**Figure 38**) montrent une augmentation très hautement significative ($p \leq 0,001$) des concentrations de MDA dans le foie, les poumons et les érythrocytes des rats exposés à l'ovalbumine par rapport au groupe témoin. Cependant, un traitement avec la molécule N-sulfonylphthalimide révèle une diminution significative ($p \leq 0,05$) des concentrations de MDA chez les rats traités seulement avec SPHT par rapport aux rats témoins aussi bien dans les érythrocytes que dans les poumons et le foie.

Pour les rats sensibilisés avec l'OVA et traités par le SPHT, la réduction des taux de MDA, par rapport aux rats sensibilisés avec l'OVA, est très hautement significative ($p \leq 0,001$) dans le foie et les érythrocytes et hautement significative ($p \leq 0,01$) dans les poumons.

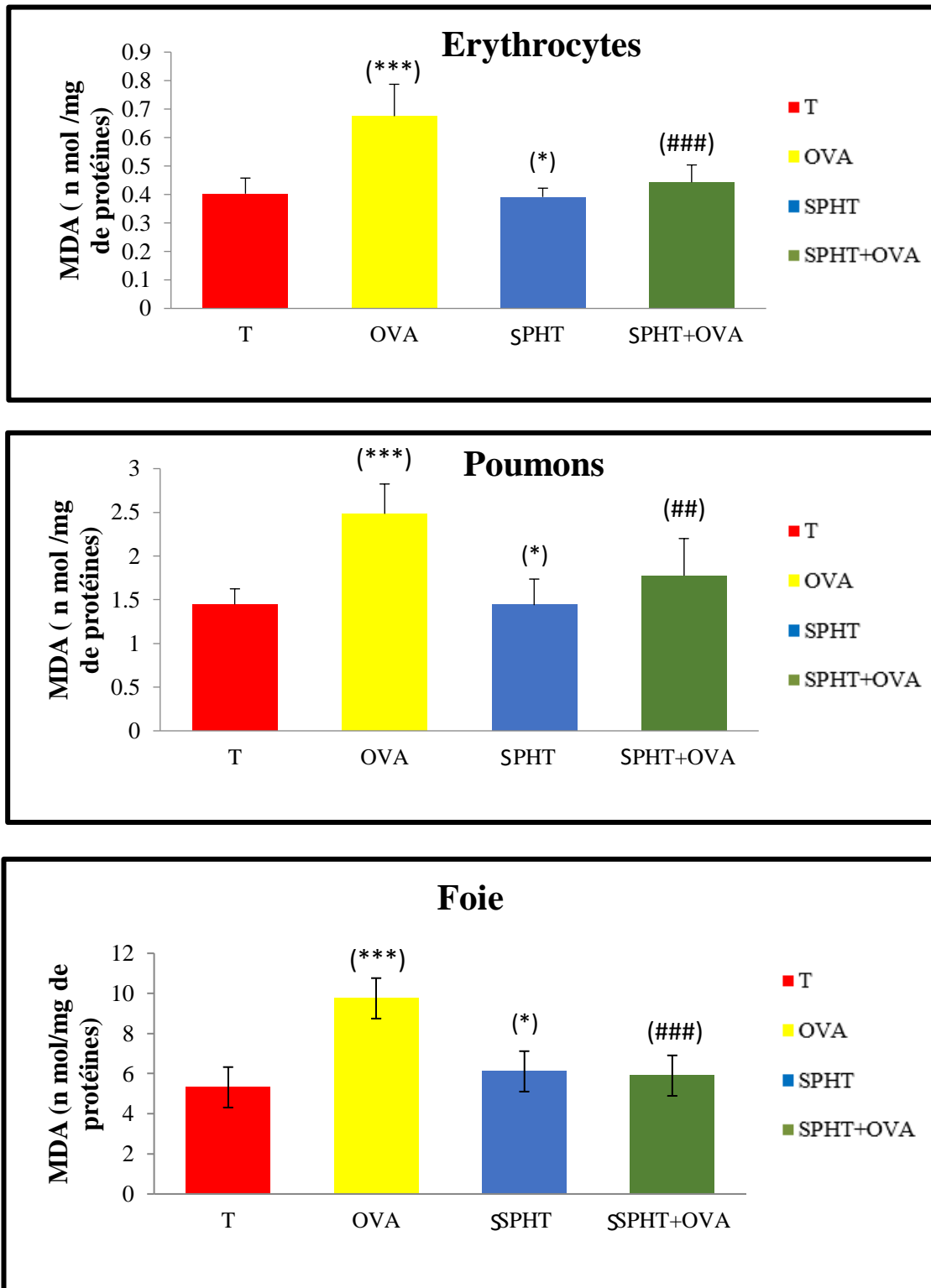


Figure 38: Variations du malondialdéhyde (n mol/mg de protéines) dans les érythrocytes, les poumons et foie chez des différents lots expérimentaux.

*: Différence significative comparativement au témoin ($p \leq 0,05$).

**: Différence hautement significative comparativement au témoin ($p \leq 0,01$).

: Différence hautement significative comparativement au lot OVA sensibilisé ($p \leq 0,01$).

: Différence très hautement significative comparativement au lot OVA sensibilisé ($p \leq 0,001$).

5.2.1.2 Taux du glutathion réduit

L'exposition à l'ovalbumine chez les rats entraîne une réduction hautement significative ($p \leq 0,01$) des niveaux de GSH dans le foie, par rapport aux rats du groupe témoin. Toutefois, un traitement avec la molécule N sulfonylphthalimide a permis une augmentation très hautement significative ($p \leq 0,001$) des niveaux de GSH dans le foie chez les rats traités (OVA+SPHT). On constate également une augmentation hautement significatif significative ($p \leq 0,01$) des taux de GSH chez les rats des lots traités (SPHT) par rapport aux témoins comme illustré dans la (Figure 39).

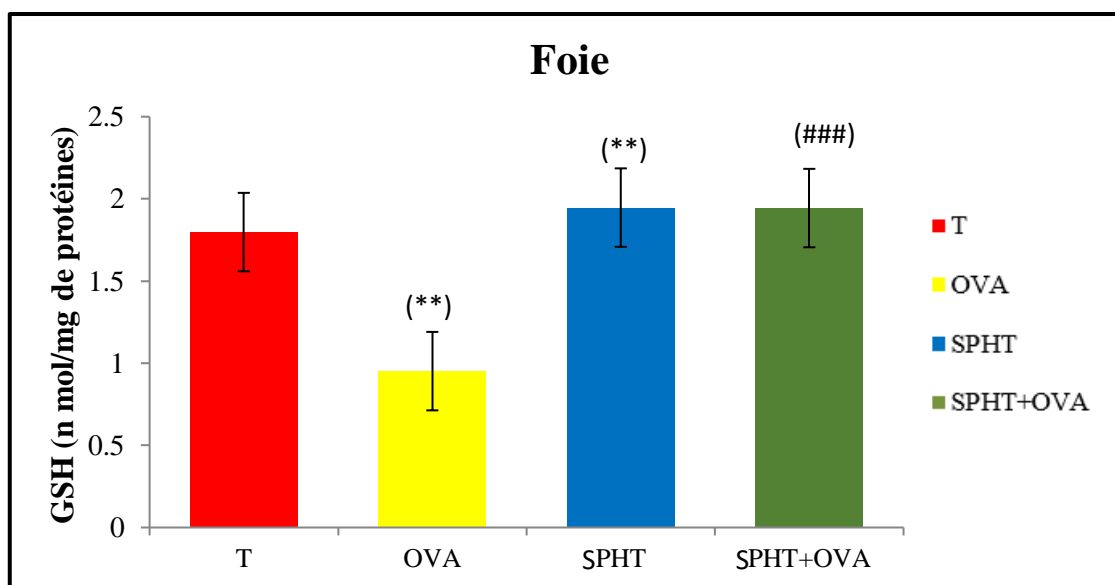


Figure 39: Variation de la GSH (n mol/mg de protéines) dans le foie chez les rats témoins et traités.

** : Différence hautement significative comparativement au témoin ($p \leq 0,01$).

: Différence très hautement significative comparativement au lot OVA sensibilisé ($p \leq 0,001$).

5.2.2 Effets du N sulfonylphthalimide sur les antioxydants non enzymatiques

5.2.2.1 Taux du glutathion peroxydase

D'après la figure 40, on observe une différence significative ($p \leq 0,05$) de l'activité enzymatique de la GPx entre le lot témoin et le lot sensibilisé (OVA). Le traitement des rats sensibilisés avec la molécule N-sulfonylphthalimide entraîne une augmentation de la concentration de la GPx dans le foie par rapport au lot sensibilisé. Cette augmentation est significative ($p \leq 0,05$). En revanche, le traitement des rats uniquement avec le N sulfonylphthalimide présente une augmentation hautement significative ($p \leq 0,01$) par rapport au lot témoin.

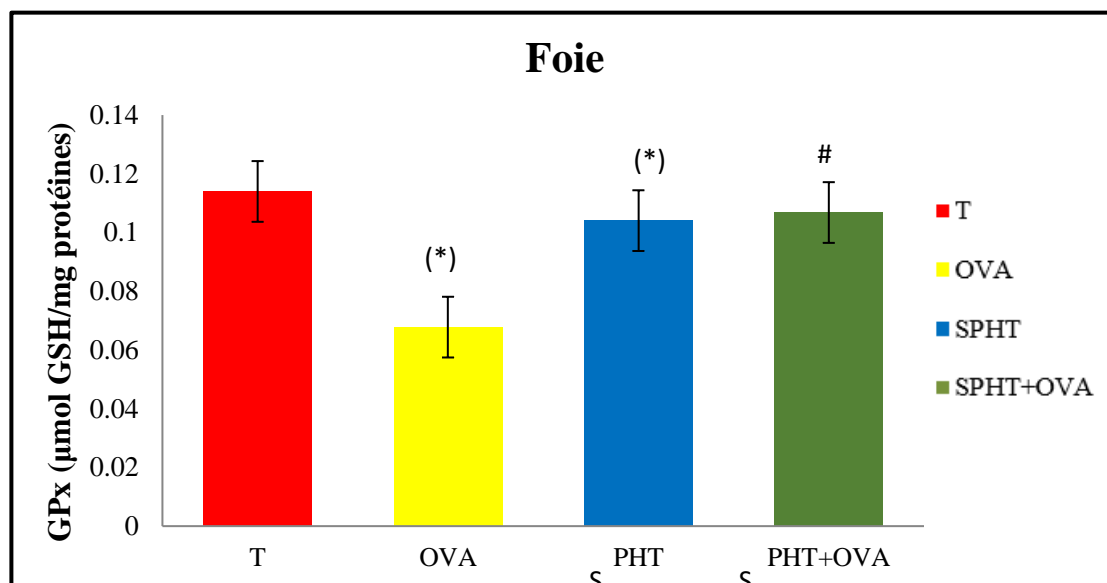


Figure 40: Variation de la GPx ($\mu\text{mol GSH/mg}$ de protéines) dans le foie chez les rats témoins et traités.

*: Différence significative comparativement au témoin ($p \leq 0,05$).

: Différence significative comparativement au lot sensibilisé ($p \leq 0,05$).

5.2.2.2 Taux de catalase

Dans la **figure 41**, les résultats montrent les variations des taux de la catalase dans les érythrocytes et les poumons chez les différents lots des rats. On note une diminution hautement significative ($p \leq 0,01$) du taux de catalase chez le lot OVA par rapport au lot témoin dans les érythrocytes et significative ($p \leq 0,05$) au niveau des poumons et du foie. Tandis que les rats traités par la molécule N sulfonylphthalimide, ils montrent une augmentation significative ($p \leq 0,05$) du taux de CAT par rapport aux rats témoins aussi bien au niveau des érythrocytes, qu'au niveau des poumons et du foie. Aussi, on observe l'augmentation du taux de la catalase chez les lots sensibilisés et traités avec la molécule N sulfonylphthalimide par rapport au lot sensibilisé à l'ovalbumine et cette augmentation est très hautement significative ($p \leq 0,001$) au niveau des érythrocytes et significative ($p \leq 0,05$) au niveau des poumons et du foie.

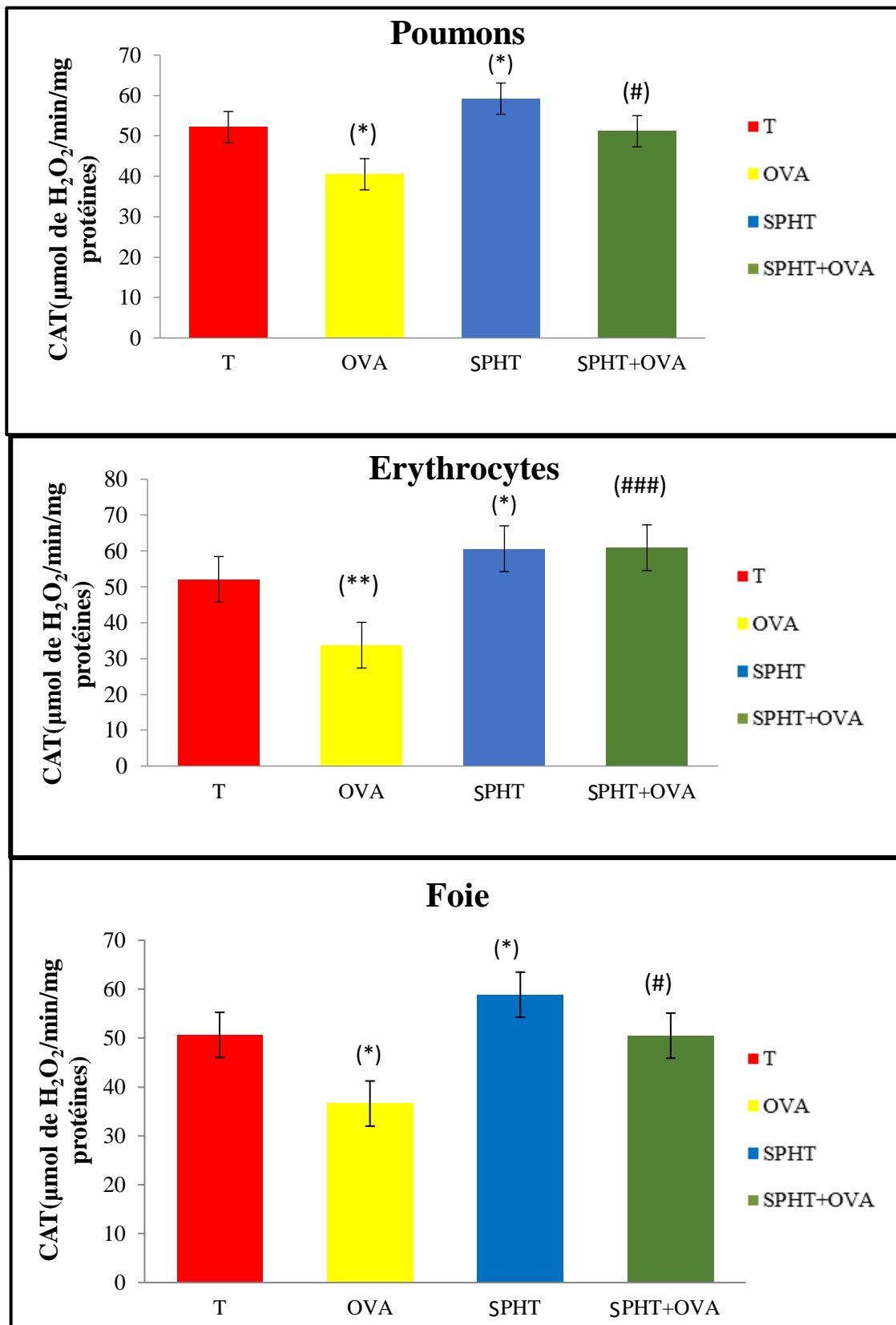


Figure 41: Variation de la CAT ($\mu\text{mol de H}_2\text{O}_2/\text{min/mg}$ de protéine) dans les érythrocytes, les poumons et foie chez des différents lots expérimentaux.

*: Différence significative comparativement au témoin ($p \leq 0,05$).

** : Différence hautement significative comparativement au témoin ($p \leq 0,01$).

: Différence significative comparativement au lot sensibilisé ($p \leq 0,05$).

: Différence très hautement significative comparativement au lot OVA sensibilisé ($p \leq 0,001$).

5.2.2.3 Taux de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD)

Les résultats du dosage de la superoxyde dismutase au niveau du foie sont illustrés dans la **figure 42**. Une réduction très hautement significative ($p \leq 0,001$) est enregistrée du taux de la SOD chez les rats sensibilisés par l'OVA en comparaison avec le groupe témoin. Au contraire une augmentation très hautement significative ($p \leq 0,001$) du taux de la SOD chez les rats sensibilisés et traités par la molécule N sulfonylphtalimide (SPHT+OVA) par rapport au lot témoin. On note une variation très hautement significative ($p \leq 0,001$) chez les lots traités avec la molécule N sulfonylphtalimide par rapport au lot T.

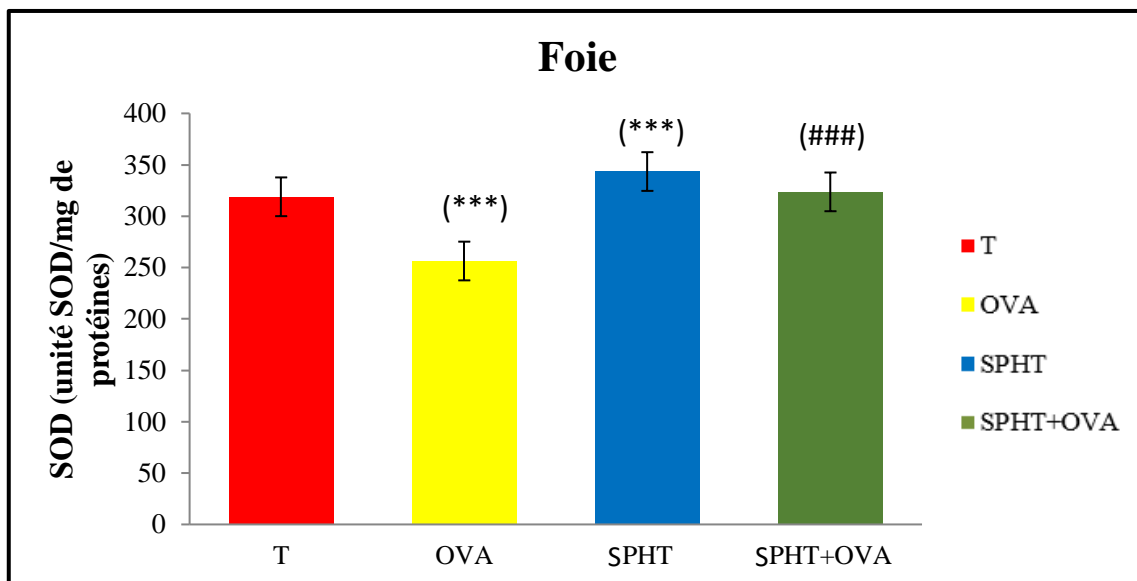


Figure 42: Variation de la SOD (unité SOD/mg de protéines) dans le foie chez les rats témoins et traités.

***: Différence très hautement significative comparativement au témoin ($p \leq 0,001$).

: Différence très hautement significative comparativement au lot sensibilisé ($p \leq 0,001$).

5.3 l'activité anti-inflammatoire du N sulfonylphtalimide

Afin d'analyser les variations de la réponse inflammatoire, nous présentons ici les résultats du comptage cellulaire et du dosage de l'interleukine-4, effectués à la fois dans le sang et dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), tout en comparant les quatre groupes expérimentaux (T, OVA, SPHT et OVA/SPHT).

5.3.1 La formule leucocytaire sanguine

Le comptage cellulaire a permis de quantifier le nombre total de globules blancs par microlitre de sang, ainsi que celui de chaque sous-population leucocytaire, notamment les basophiles, éosinophiles, neutrophiles, monocytes et lymphocytes. Cela nous a permis d'effectuer des

comparaisons en termes de pourcentages de variation et de significativité statistique entre les quatre groupes étudiés.

Les leucocytes : Chez les rats exposés à l'OVA, nous observons une augmentation hautement significative ($p \leq 0,01$) du nombre de leucocytes par rapport aux rats témoins. Cette élévation marque une réaction inflammatoire probablement liée à la sensibilisation. Par ailleurs, une diminution hautement significative des leucocytes a été enregistrée chez les rats sensibilisés et traités (OVA+SPHT), comparativement aux rats du groupe OVA. Quant au lot SPHT, il ne montre pas de variation significative des taux de leucocytes par rapport au lot témoin (**Figure 43**).

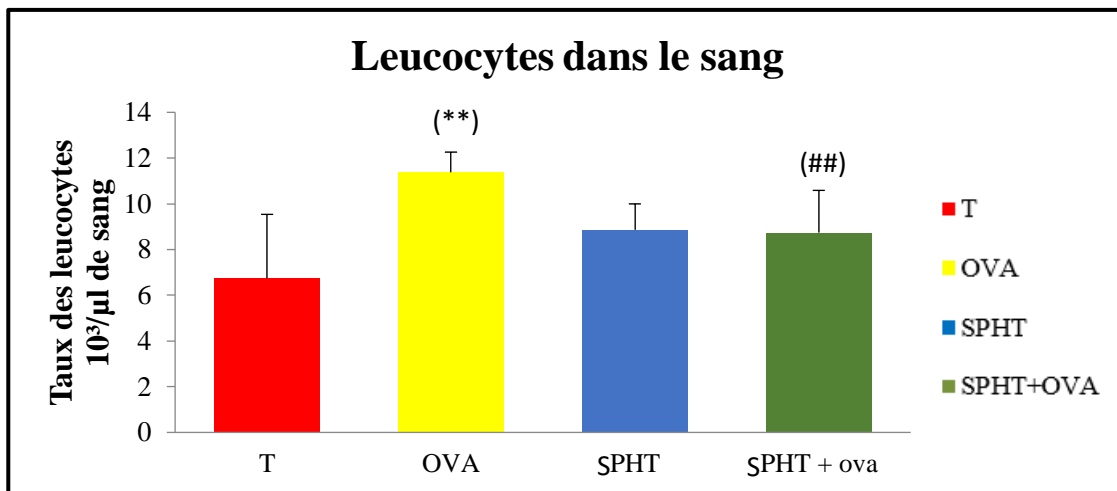


Figure 43: Variation du taux de globules blancs du sang chez des différents lots expérimentaux

** : Différence hautement significative comparativement au témoin ($p \leq 0,01$).

: Différence hautement significative comparativement au lot sensibilisé ($p \leq 0,01$).

Les lymphocytes : Le taux de lymphocytes chez le lot exposé à l'ovalbumine augmente de manière hautement significative ($p \leq 0,01$) par rapport au lot témoin. En revanche, ce taux diminue de façon hautement significative ($p \leq 0,01$) chez les rats sensibilisés et traités avec le phthalimide (OVA/SPHT) en comparaison avec les rats sensibilisés à l'OVA. On ne note aucune variation significative quant au lot SPHT (**figure 44**).

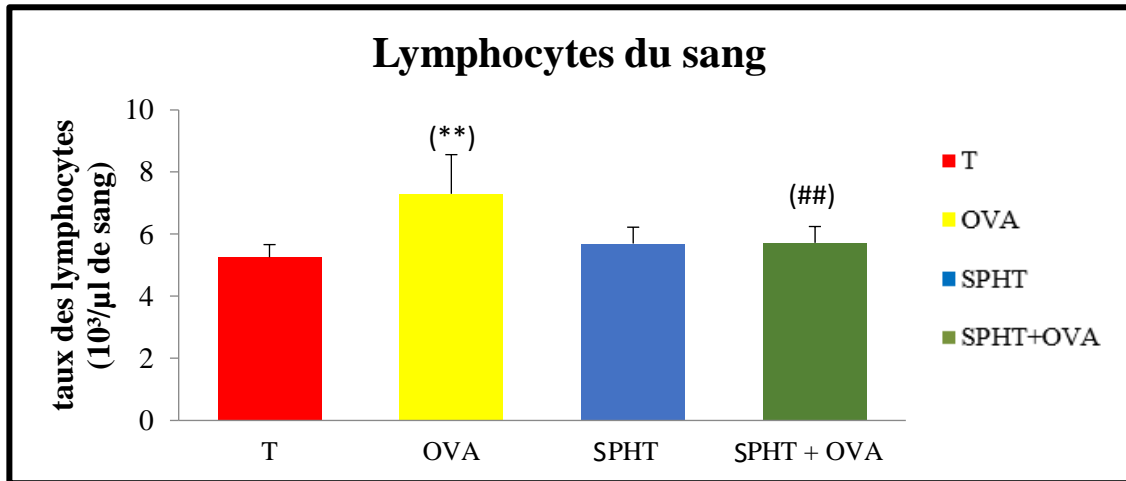


Figure 44: Variation des taux de lymphocytes sanguins chez des différents lots expérimentaux.

** : Différence hautement significative comparativement au témoin ($p \leq 0,01$).

: Différence hautement significative comparativement au lot sensibilisé ($p \leq 0,01$).

Les monocytes : Les résultats montrent une augmentation très hautement significative ($p \leq 0,001$) du taux de monocytes dans le groupe de rats sensibilisés à l'ovalbumine (OVA) en comparaison avec le lot témoin. Par contre, ce taux diminue d'une façon hautement significative ($p \leq 0,01$) chez les rats sensibilisés et traités par le phthalimide (OVA/SPHT) par rapport aux rats sensibilisés par l'OVA. Quant au lot SPHT, il ne montre pas de variation significative des taux de monocytes par rapport au lot témoin (**figure 45**).

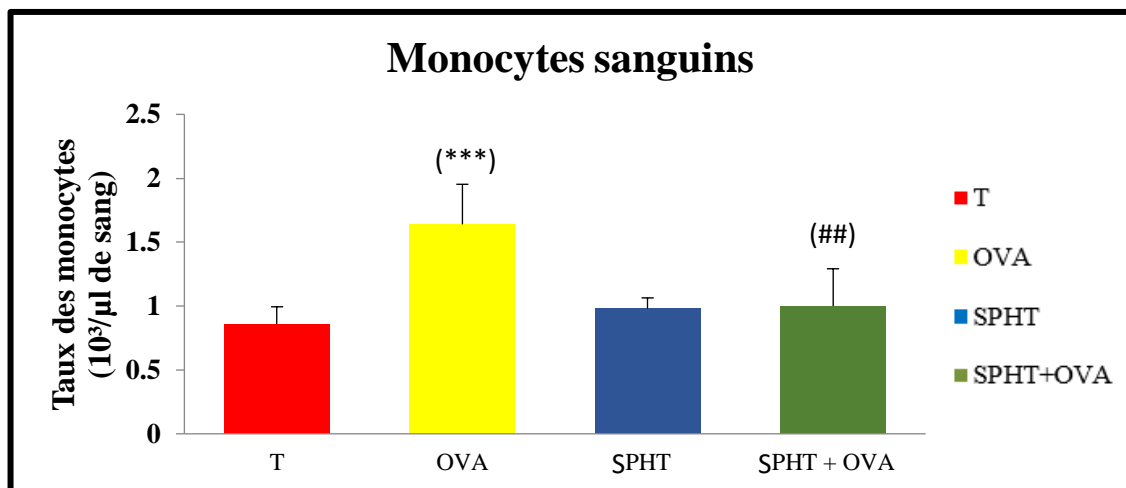


Figure 45: Variation des taux de monocytes dans le sang chez des différents lots expérimentaux.

*** : Différence très hautement significative comparativement au témoin ($p \leq 0,001$).

: Différence hautement significative comparativement au lot sensibilisé ($p \leq 0,01$).

Les granulocytes : le taux des granulocytes chez le lot exposé à l'ovalbumine augmente de façon significative ($p \leq 0,05$) par rapport au lot témoin. Par contre, ce taux diminue d'une façon hautement significative ($p \leq 0,01$) chez les rats sensibilisés et traités par le phthalimide (OVA/SPHT) par rapport aux rats sensibilisés par l'OVA. Au niveau du lot de rats chez lesquels le phthalimide a été administré (SPHT), on note une augmentation significative ($p \leq 0,05$) par rapport au lot témoin (**figure 46**).

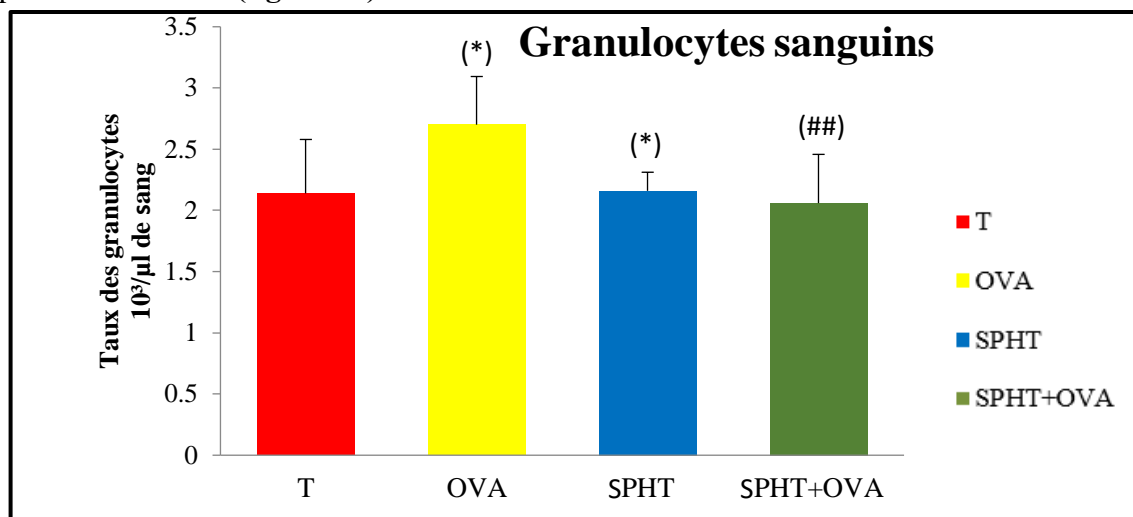


Figure 46: Variation des taux de granulocytes du sang chez des différents lots expérimentaux.

*: Différence significative comparativement au témoin ($p \leq 0,05$).

: Différence hautement significative comparativement au lot sensibilisé ($p \leq 0,01$).

5.3.2 La formule leucocytaire dans le liquide du LBA

Les résultats des variations des taux de leucocytes dans le liquide du lavage broncho-alvéolaire (LBA) sont donnés en termes de pourcentages de variation dans le **tableau 9**

Tableau 9: Pourcentages de variations par augmentation (+) ou diminution (-) des cellules leucocytaires au niveau du liquide du LBA

Variations (%)	Lots expérimentaux			
	Témoin	OVA	OVA/SPHT	SPHT
Leucocytes par rapport au lot T	-	+152.63***	- 18.42	-18.42
Leucocytes par rapport au lot OVA	-	-	- 67.70###	
Lymphocytes par rapport au lot T	-	+115**	+20	+25
Lymphocytes par rapport au lot OVA	-	-	- 44.18##	-
Monocytes par rapport au lot T	-	+160***	+20	+20
Monocytes par rapport au lot OVA	-	-	- 53.84##	-
Granulocytes par rapport au lot T		+145***	+5	-20
Granulocytes par rapport au lot OVA			-61.22###	

** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ comparativement aux rats témoins ;

$p \leq 0,01$; ### $p \leq 0,001$ comparativement aux rats sensibilisés à l'ovalbumine

Les leucocytes : Les résultats obtenus indiquent une augmentation très hautement significative ($p \leq 0,001$) de la concentration en globules blancs (GB) chez les rats sensibilisés par l'OVA par rapport aux rats témoins. Par contre, une diminution très significative du taux de GB ($p \leq 0,001$) est observée chez les rats sensibilisés et traités avec le phthalimide (OVA + SPHT) par rapport aux rats sensibilisés par l'OVA. Quant au lot SPHT, il montre une diminution significative ($p \leq 0,05$) des taux de leucocytes par rapport au lot témoin (**figure 47**).

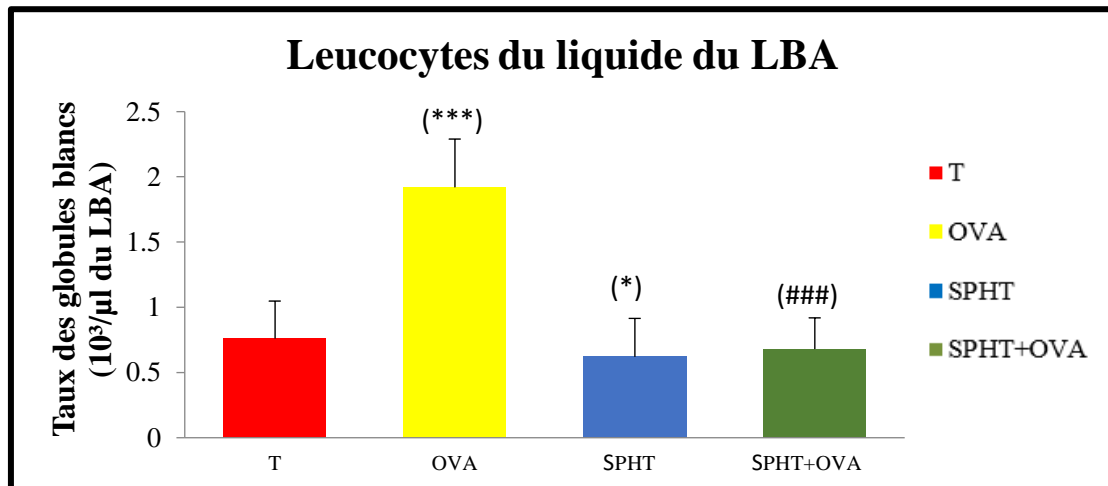


Figure 47: Variation du taux de leucocytes dans le liquide du LBA chez des différents lots.

*: Différence significative comparativement au témoin ($p \leq 0,05$).

***: Différence très hautement significative comparativement au témoin ($p \leq 0,001$).

: Différence très hautement significative comparativement au lot sensibilisé ($p \leq 0,001$).

Les lymphocytes : Le taux des lymphocytes chez le lot exposé à l'ovalbumine augmente de façon hautement significative ($p \leq 0,01$) par rapport au lot témoin. Par contre, ce taux diminue d'une façon hautement significative ($p \leq 0,01$) chez les lots sensibilisés et traités par le phthalimide (OVA/SPHT) par rapport aux rats sensibilisés par l'OVA. On note que le lot SPHT montre une augmentation significative ($p \leq 0,05$) des taux de lymphocytes par rapport au lot témoin (**figure 48**).

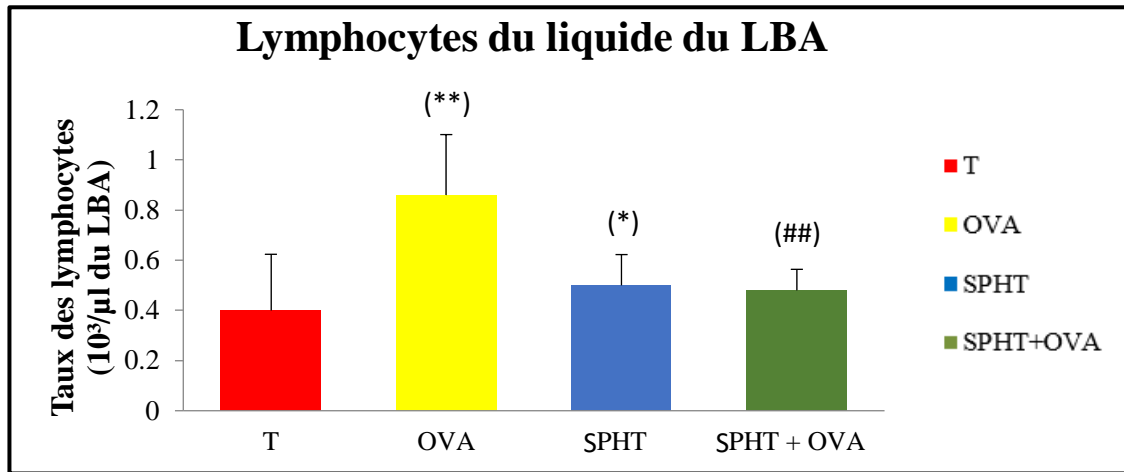


Figure 48: Variation du taux de lymphocytes dans le liquide du LBA chez des différents lots expérimentaux.

*: Différence significative comparativement au témoin ($p \leq 0,05$).

** : Différence hautement significative comparativement au témoin ($p \leq 0,01$).

: Différence hautement significative comparativement au lot sensibilisé ($p \leq 0,01$).

Les monocytes : Le taux des monocytes chez le lot exposé à l'ovalbumine augmente de façon très hautement significative ($p \leq 0,001$) par rapport au lot témoin. Par contre, ce taux diminue d'une façon hautement significative ($p \leq 0,01$) chez les lots sensibilisés et traités par le phthalimide (OVA/SPHT) par rapport aux rats sensibilisés par OVA. Quant au lot (SPHT), il ne montre pas de variation significative des taux de monocytes par rapport au lot témoin (**figure 49**).

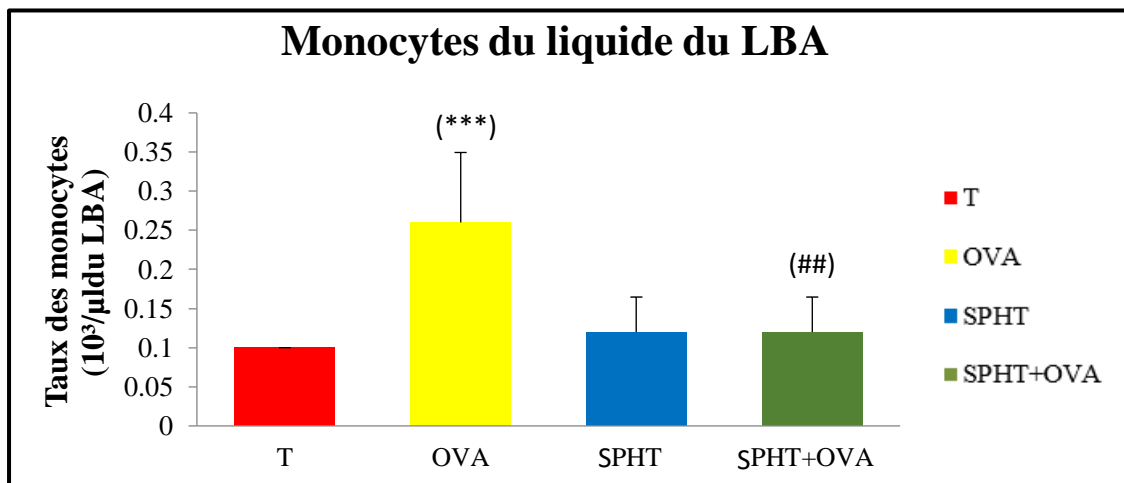


Figure 49: Variation du taux de monocytes dans liquide du lavage broncho alvéolaire chez des différents lots expérimentaux.

***: Différence très hautement significative comparativement au témoin ($p \leq 0,001$).

: Différence hautement significative comparativement au lot sensibilisé ($p \leq 0,01$).

Les granulocytes : Le taux des granulocytes chez le lot exposé à l'ovalbumine augmente de façon très hautement significative ($p \leq 0,001$) par rapport au lot témoin. Par contre, ce taux diminue d'une façon très hautement significative ($p \leq 0,001$) chez les lots sensibilisés traités par le phthalimide (OVA+SPHT) par rapport aux rats sensibilisés par l'OVA. Au niveau du lot de rats chez lequel le phthalimide a été administré (SPHT) on note une diminution significative ($p \leq 0,05$) par rapport au lot témoin (**figure 50**).

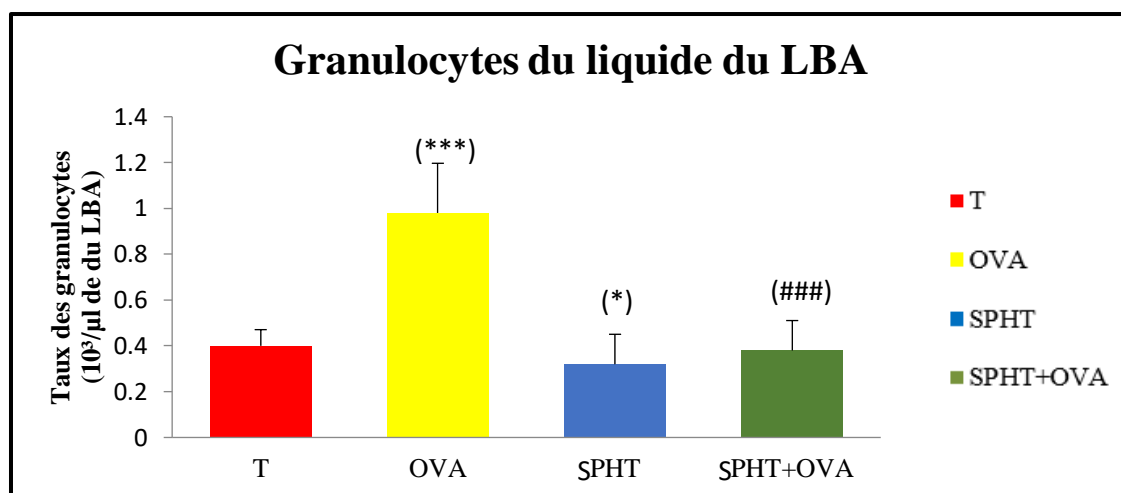


Figure 50: Variation du taux de granulocytes dans le liquide du lavage broncho-alvéolaire chez les différents lots expérimentaux.

*: Différence significative comparativement au témoin ($p \leq 0,05$).

***: Différence très hautement significative comparativement au témoin ($p \leq 0,001$).

: Différence très hautement significative comparativement au lot sensibilisé ($p \leq 0,001$).

5.3.3 Dosage de l'interleukine-4

Les variations observées du taux d'interleukine-4 dans le sérum et le liquide du lavage broncho-alvéolaire chez les différents lots de rats sont présentées dans la **figure 51**. On constate une augmentation significative ($p \leq 0,05$) de la concentration d'IL-4 dans le sérum et une augmentation très hautement significative ($p \leq 0,001$) dans le liquide du LBA des rats sensibilisés (OVA) par rapport aux rats témoins. À l'inverse, le traitement par le phthalimide a entraîné une diminution significative ($p \leq 0,05$) de ces taux chez les rats sensibilisés (OVA/SPHT) par rapport aux rats seulement sensibilisés (OVA), et ce au niveau du sang, et une diminution très hautement significative ($p \leq 0,001$) au niveau des poumons. Les rats traités avec le phthalimide montrent une augmentation significative ($p \leq 0,05$) des taux d'IL-4 par rapport aux rats témoins, tant au niveau du sérum qu'au niveau du liquide du LBA.

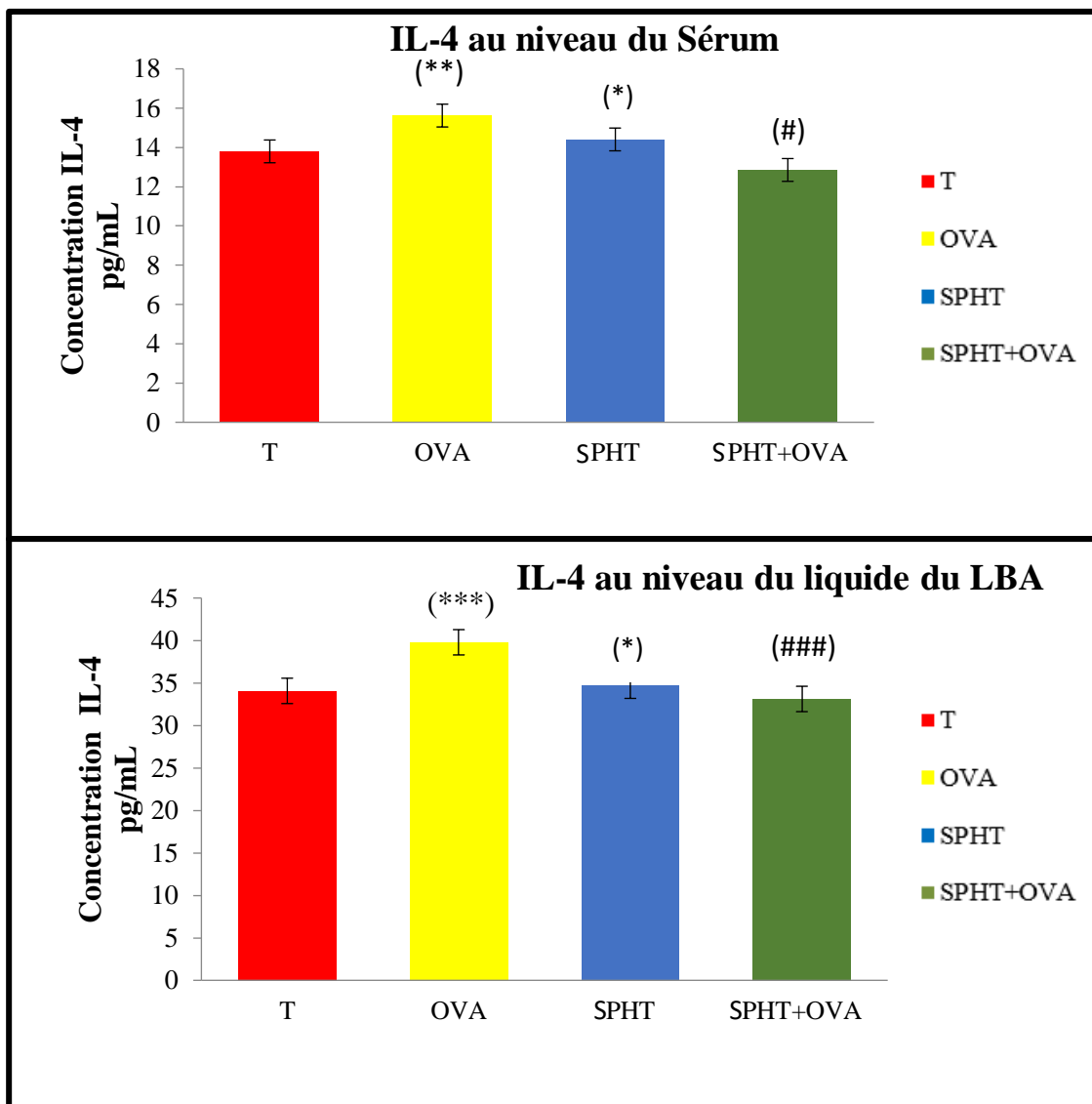


Figure 51: Variation de la concentration de l'interleukine-4 dans le sérum et le liquide du lavage broncho-alvéolaire (LBA) des différents lots expérimentaux.

*: Différence significative comparativement au témoin ($p \leq 0,05$).

** : Différence hautement significative comparativement au témoin ($p \leq 0,01$).

***: Différence très hautement significative comparativement au témoin ($p \leq 0,001$).

: Différence significative comparativement au lot sensibilisé ($p \leq 0,05$).

: Différence très hautement significative comparativement au lot sensibilisé ($p \leq 0,001$).

5.4 Effets histopathologiques du N sulfonylephthalimide au niveau du foie

L'observation microscopique du foie des rats du groupe témoin (Figure 52) montre une structure histologique régulière et une morphologie normale des cellules hépatocytaires. Les hépatocytes apparaissent uniformes et bien organisés, sans signes de lésions ou d'inflammation, il n'y a pas d'altérations apparentes des espaces sinusoidaux, ce qui est attendu dans un foie sain (Figure 52-A). En revanche, le groupe traité avec l'OVA présente des altérations histologiques

telles que la dilatation de l'espace sinusoidal (flèches rouges), une infiltration de cellules inflammatoires (cercle jaune) et une nécrose des cellules (double flèche verte) (Figure 52-B). Cependant, le groupe OVA-SPHT montre une réduction de l'espace sinusoidal (flèches bleues) et une diminution des cellules inflammatoires (cercle vert) (Figure 52-C). Le groupe traité avec le SPHT présente une apparence cellulaire normale, comparable à celle du groupe témoin (Figure 52-D).

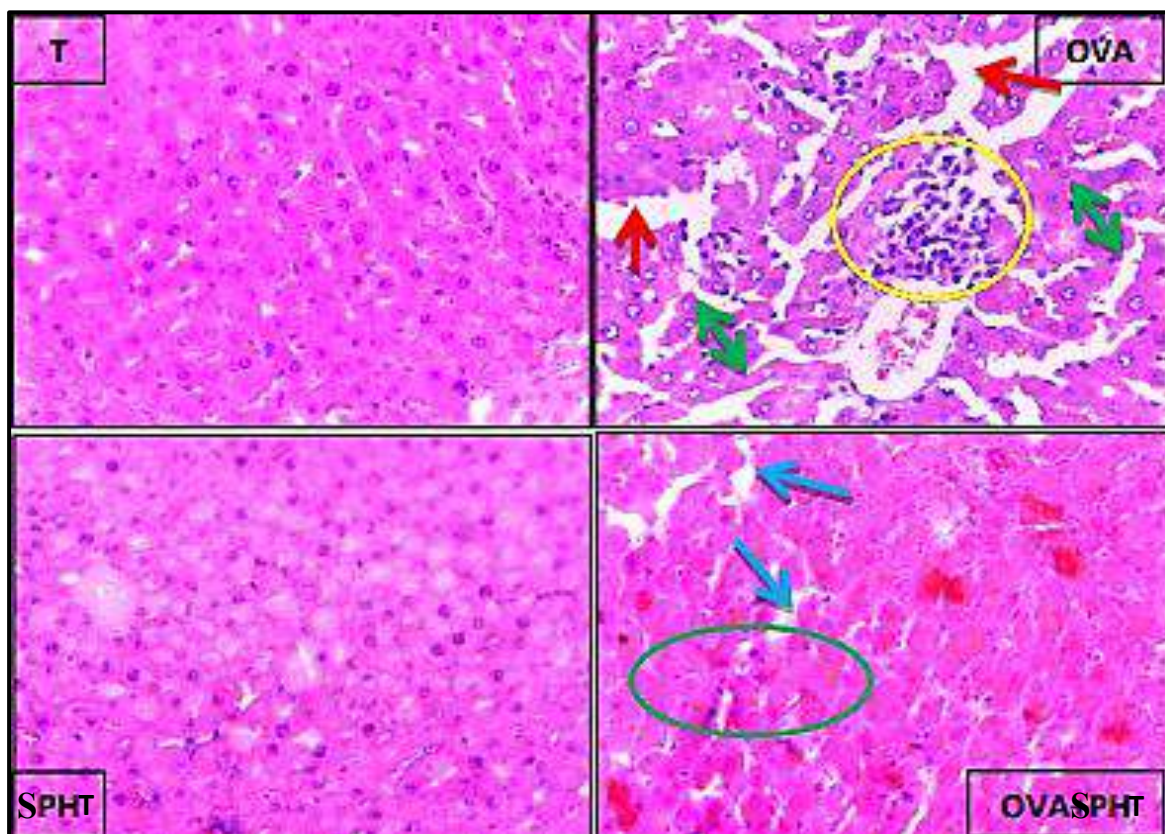


Figure 52: Coupes histologiques du foie de rats des différents groupes expérimentaux (X40).

(T) structure histologique normale, (OVA) dilatation de l'espace sinusoidal (flèches rouges), infiltration de cellules inflammatoires (cercle jaune) et nécrose des cellules (double flèche verte), (PHT) structure histologique normale. (OVA+PHT) réduction de l'espace sinusoidal (flèches bleues) et diminution des cellules inflammatoires (cercle vert)."

5.5 Evaluation de l'activité antibactérienne du N sulfonylphtalimide

Le profil antibactérien de la molécule SPHT a été évalué contre vingt et une souches bactériennes en déterminant la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Les valeurs de la CMI obtenues après traitement des bactéries à Gram négatif aux différentes concentrations de SPHT sont regroupées dans le **tableau 10**. La CMI varie dans un intervalle compris entre **3,51** et **28,125 µg/mL**.

Tableau 10: Les valeurs de la CMI ($\mu\text{g/mL}$) contre les bactéries testées à Gram négatif

Bactéries à Gram négatif		CMI ($\mu\text{g/mL}$)
1	<i>Acinetobacter OXA 23</i>	14,06
2	<i>Acinetobacter baumannii 13 Col^R</i>	14,06
3	<i>Acinetobacter 5 baumannii Imp^R</i>	3,51
4	<i>Acinetobacter baumannii 12 Gen^R</i>	28,125
5	<i>Pseudomonas aeruginosa ATCC27853</i>	3,51
6	<i>Pseudomonas aeruginosa NDMI</i>	3,51
7	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	28,125
8	<i>Klebsiella pneumoniae C⁻</i>	3,51
9	<i>Klebsiella pneumoniae C⁺</i>	3,51
10	<i>Klebsiella pneumoniae 1</i>	28,125
11	<i>Klebsiella pneumoniae 2</i>	28,125
12	<i>Salmonella sp.</i>	28,125
13	<i>Serratia sp.</i>	3,51
14	<i>Escherichia coli ATCC 25922</i>	3,51
15	<i>Escherichia coli BLSE</i>	28,125
16	<i>Escherichia coli OXA</i>	3,51
17	<i>Escherichia coli MCRI</i>	28,125

Figure 53: Résultats de la CMI ($\mu\text{g/mL}$) pour les bactéries à Gram Négatif Testées

Les valeurs de la CMI enregistrés contre les bactéries à Gram positif sont regroupées dans le **tableau 11**. La CMI de la molécule SPHT varie de 3.51 à 14.06 $\mu\text{g/mL}$.

Tableau 11: Les valeurs de la CMI ($\mu\text{g/mL}$) contre les bactéries testées à Gram positif

Bactéries à Gram positif		CMI ($\mu\text{g/mL}$)
18	<i>Staphylococcus aureus ATCC 29213</i>	3,51
19	<i>Staphylococcus aureus CIPRO R</i>	7,031
20	<i>Enterococcus faecalis</i>	14,06
21	<i>Bacillus cereus</i>	3,51

Les résultats obtenus montrent une bonne activité inhibitrice de la molécule SPHT contre toutes les bactéries testées, avec un intervalle de CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) allant de 3,51 à 28,125 $\mu\text{g/mL}$. (**Figure 53**).

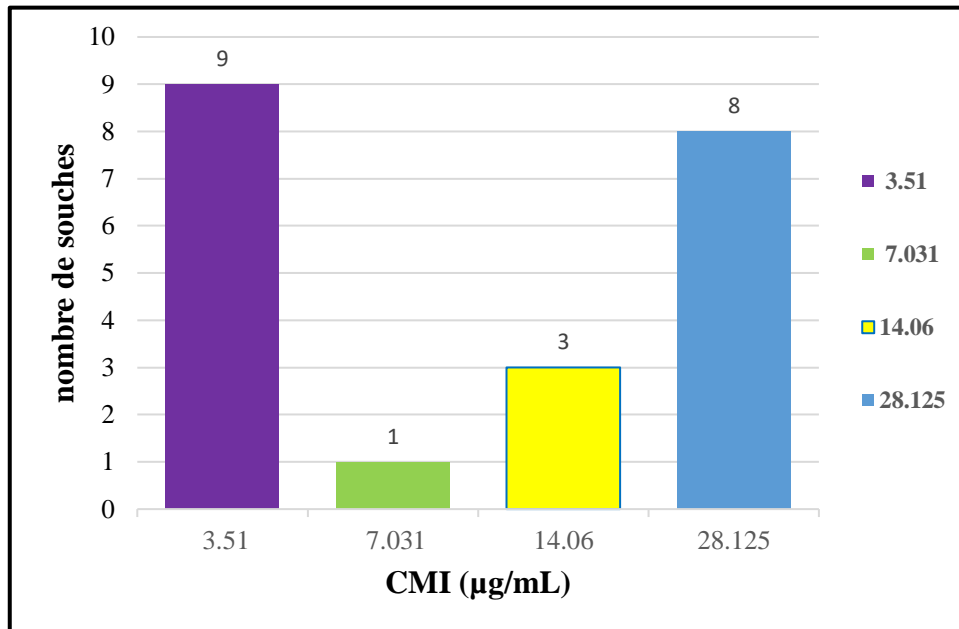


Figure 54: Répartition du nombre de souches par valeur de CMI pour la molécule SPHT.

2^{ème} partie : Discussion

Les maladies liées au stress oxydatif et à l'inflammation chronique, telles que l'asthme allergique, représentent un défi majeur pour la santé publique. En effet, cette pathologie inflammatoire chronique des voies respiratoires se caractérise par une hyperréactivité bronchique et une infiltration de cellules inflammatoires. Ces mécanismes sont souvent aggravés par le stress oxydatif, qui joue un rôle central dans l'exacerbation des symptômes (MacNee, 2001 ; Henricks et Nijkamp, 2001 ; Reimund, 2002).

Dans ce contexte, le modèle expérimental d'asthme allergique chez le rat Wistar utilisé dans cette étude reproduit les principales caractéristiques de l'asthme humain, telles que l'inflammation locale et systémique ainsi que les déséquilibres redox, comme le confirment les données de la littérature (Chekchaki et al., 2017 ; Zemmouri et al., 2017 ; Khaldi et al., 2018 ; Rouibah et al., 2019 ; Ahmida et al., 2024). Ce modèle constitue donc une plateforme fiable pour explorer les mécanismes physiopathologiques et évaluer le potentiel thérapeutique de nouvelles molécules.

L'objectif de ce travail de recherche est donc d'étudier les propriétés biologiques d'un nouveau dérivé de N-sulfonylphtalimide, récemment synthétisé par l'équipe du LCOA, en évaluant son potentiel antioxydant *in vitro* et son activité antioxydante et anti-inflammatoire *in vivo* chez le rat Wistar sensibilisé et provoqué à l'ovalbumine. Ainsi, cette recherche s'inscrit dans un effort global visant à développer de nouveaux agents thérapeutiques capables de répondre aux défis posés par les pathologies chroniques, comme l'asthme allergique, en intégrant des approches ciblant l'inflammation, le stress oxydatif et les surinfections bactériennes, notamment l'activité antibactériennes vis-à-vis des souches multirésistantes.

Les avancées récentes en chimie organique, notamment dans la conception de nouveaux composés hétérocycliques, offrent des perspectives prometteuses pour le développement de traitements innovants. Ces recherches se concentrent sur la conception méthodique de structures bioactives capables de cibler des mécanismes physiopathologiques complexes, comme ceux observés dans l'asthme allergique. À cet égard, les travaux menés par nos collègues chimistes du laboratoire LCOA sur la synthèse de composés hétérocycliques mettent en lumière leur importance pour la découverte de nouveaux médicaments dotés de diverses activités pharmacologiques (Berredjem et al., 2004 ; Grib et al., 2020 ; Grib et al., 2024 ; Guerfi et al., 2024).

La chimie des hétérocycles reste l'un des domaines les plus dynamiques, tant pour ses avancées méthodologiques que pour ses applications. Ces structures jouent un rôle clé en pharmacie, où elles constituent la base de nombreuses petites molécules thérapeutiques. Parmi ces composés,

les phtalimides N-substitués, comme les dérivés de N-sulfonylphtalimide, se distinguent par leurs modifications structurales qui pourraient renforcer leur efficacité tout en réduisant les effets secondaires. Ces molécules ont démontré des propriétés biologiques polyvalentes, notamment anti-inflammatoires, antimicrobiennes et antioxydantes (**Heirlings et al., 2004 ; Marchi et al., 2012 ; Siddiqui et al., 2013 ; Guo et al., 2020**).

Les tests *in vitro* réalisés sur le N-sulfonylphtalimide ont révélé des propriétés antioxydantes intéressantes, mises en évidence à travers différents essais, notamment DPPH, ABTS, TAA et FICAA. Dans cette étude, le N-sulfonylphtalimide a d'abord été évalué pour son activité antioxydante à l'aide de l'essai DPPH, qui mesure la capacité d'un composé à neutraliser les radicaux libres (**Lai et al., 2001**). En complément, le test de chélation des ions ferreux (FICAA) détermine l'efficacité d'un composé à se lier aux ions Fe^{2+} , empêchant ainsi la génération de radicaux libres via la réaction de Fenton (**Karthik et al., 2015**).

Les résultats montrent que le N-sulfonylphtalimide présente une activité de chélation des ions ferreux intéressante, avec une valeur d'IC₅₀ de $43,79 \pm 0,10 \mu\text{g/mL}$, bien qu'elle soit inférieure à celle de l'EDTA ($23,52 \pm 0,09 \mu\text{g/mL}$). Ces données indiquent que, bien que l'EDTA soit plus efficace pour chélater les ions Fe^{2+} , le N-sulfonylphtalimide conserve un potentiel significatif. Par ailleurs, le N-sulfonylphtalimide ne se limite pas à la chélation des ions Fe^{2+} : sa double fonction, combinant une activité de chélateur et de neutralisation des radicaux libres, en fait un antioxydant polyvalent. Cette propriété lui permet de limiter la disponibilité des métaux de transition impliqués dans des réactions oxydatives nocives.

L'étude de **Karthik et al. (2015)** a exploré les propriétés antioxydantes de nouveaux composés phtalimidiques, en évaluant leur capacité à piéger les radicaux libres DPPH• et à chélater les ions ferreux. Ces résultats ont été comparés à deux antioxydants synthétiques de référence : l'acide ascorbique (Vitamine C) et l'EDTA. Les nouveaux composés ont montré des valeurs d'IC₅₀ aussi basses que $15,40 \mu\text{g/mL}$, inférieures à celles de la Vitamine C ($16,94 \mu\text{g/mL}$). Ces performances témoignent de l'efficacité de certaines structures phtalimidiques dans la neutralisation des radicaux libres (**Nayab et al., 2017 ; Bisht et al., 2021**).

En termes de chélation des ions ferreux, certains composés phtalimidiques ont affiché des valeurs d'IC₅₀ proches de $14,12 \mu\text{g/mL}$, comparables ou légèrement supérieures à celles de l'EDTA ($13,88 \mu\text{g/mL}$). Cela est particulièrement significatif, car les ions Fe^{2+} participent activement aux réactions pro-oxydantes telles que la réaction de Fenton.

En comparaison avec notre travail, ces données soulignent l'importance de la structure chimique dans l'activité antioxydante et de chélation. Bien que le N-sulfonylphtalimide présente des résultats prometteurs dans les tests DPPH et FICAA, d'autres études, comme celles

de **Chidan et al. (2015)**, suggèrent que l'ajout de groupes substituants (méthoxy, accepteurs ou donneurs d'électrons) pourrait améliorer l'efficacité globale. De même, **Arif et al. (2016)** ont rapporté des valeurs d'IC₅₀ aussi faibles que 22,16 µg/mL, ce qui rivalise avec des standards comme l'acide ascorbique.

L'évaluation de l'activité par le test ABTS indique également que le N-sulfonylphthalimide est un antioxydant efficace. Avec une IC₅₀ de 64,59 ± 0,50 µg/mL, il surpasse le Trolox (74,54 ± 0,40 µg/mL). Ce résultat met en lumière la capacité du N-sulfonylphthalimide à rivaliser avec des antioxydants de référence, tout en suggérant une possible activation du facteur nucléaire Nrf2, comme décrit par **Egbujor et al. (2023)**.

Enfin, les travaux de **Gök et al. (2021)**, qui ont synthétisé des analogues de la dopamine contenant des groupes sulfonamides, montrent également une activité antioxydante notable, certains composés surpassant même le Trolox et l'α-tocophérol. De manière similaire, notre N-sulfonylphthalimide semble tirer avantage de son motif sulfonamide, qui joue un rôle significatif dans son pouvoir antioxydant.

Cependant, en ce qui concerne la capacité antioxydante totale (TAA), la molécule N-sulfonylphthalimide affiche une activité supérieure, avec une valeur de 0,345 ± 0,40 mg/g contre 00,21 ± 0,10 mg/g pour la vitamine C. Ces résultats montrent que le N-sulfonylphthalimide demeure plus performant en termes de capacité antioxydante globale par rapport au Vitamine C. Il convient de souligner que, malgré une recherche approfondie, aucune étude antérieure n'a exploré la TAA de composés à base de phtalimide ou de sulfonamide. Par conséquent, ce travail constitue la première investigation dans ce domaine, mettant en lumière le potentiel antioxydant du N-sulfonylphthalimide et, plus largement, de cette classe de composés. Enfin, certaines corrélations intéressantes émergent entre l'activité antioxydante observée et des éléments structuraux spécifiques, tels que la nature de l'espaceur reliant le cycle aromatique au groupe acide carboxylique, ou encore le type de substituant en position ortho par rapport au groupe hydroxyle, qui pourrait jouer un rôle clé dans cette activité (**García et al., 2012**).

En résumé, le N-sulfonylphthalimide s'est distingué par ses capacités de chélation des ions ferreux, un mécanisme clé pour lutter contre le stress oxydatif, mais également d'une manière générale il a démontré ses performances antioxydantes dans les différents tests *in vitro*, notamment les tests ABTS et DPPH, rivalisant avec des standards reconnus tels que la vitamine C et le Trolox. Ces résultats indiquent que le N-sulfonylphthalimide possède un fort potentiel en tant qu'antioxydant multi-mécanismes, et offrant des perspectives prometteuses pour des applications futures dans la neutralisation des radicaux libres.

Afin de confirmer ces résultats prometteurs obtenus *in vitro* nous avons élargi nos recherches aux modèles *in vivo*. Plus précisément, nous avons évalué l'efficacité de cette molécule dans un modèle d'asthme, caractérisé par une inflammation des voies respiratoires induite par exposition à un allergène chez le rat Wistar, afin d'explorer son rôle potentiel dans la modulation de la réponse inflammatoire. En réalité, aucune étude antérieure n'a été menée pour examiner l'effet de cette molécule dans la lutte contre l'asthme allergique.

Il est utile d'insister sur le fait que l'asthme induit par les allergènes est largement associé à une inflammation aiguë des voies respiratoires et à un remodelage des voies aériennes pulmonaires (**Bulani et al., 2011**). Ainsi, la sensibilisation aux allergènes représente un facteur de risque significatif dans l'apparition des pathologies allergiques tel que l'asthme. Pour étudier cette maladie, divers modèles expérimentaux d'asthme sont couramment utilisés, notamment chez des animaux tels que le cobaye, le chat et la souris, comme le rapportent plusieurs études (**Hollenberg, 2008**). Étant donné que les modèles murins d'asthme reproduisent une inflammation et une hyperréactivité bronchique similaires à celles de l'asthme bronchique humain (**Moura et al., 2005 ; Bulani et al., 2011**), une étude *in vivo* a été menée sur des rats de souche Wistar afin de mettre en exergue la relation de cause à effet entre l'exposition à un allergène et la réponse de l'organisme, notamment à une thérapie quelconque. Dans ce modèle d'asthme expérimental, largement décrit dans la littérature et adopté par notre laboratoire depuis une décennie (**Shin et al., 2009 ; Zemmouri et al., 2020 ; Khaldi et al., 2022 ; Ahmida et al., 2024**), l'administration par inhalation répétée de l'allergène, ici l'ovalbumine, préalablement injecté par voie intrapéritonéale, provoque une réaction inflammatoire des voies respiratoires chez les animaux sensibilisés. Il est important de noter que l'implication des cellules inflammatoires est essentielle dans le déclenchement de la physiopathologie de l'asthme.

Tel que souligné dans la partie théorique de cette thèse, la physiopathologie de l'asthme allergique repose sur l'activation et l'interaction de plusieurs types de cellules immunitaires. Les lymphocytes B, sous l'effet des cytokines produites par les lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2), se différencient en plasmocytes capables de produire des immunoglobulines E (IgE). Ces IgE se fixent sur les récepteurs spécifiques des mastocytes présents dans les poumons, les sensibilisant ainsi. Parallèlement, les cellules Th2 jouent un rôle central dans la coordination et l'orchestration de la réponse immuno-inflammatoire des voies respiratoires.

Lorsque l'allergène — en l'occurrence l'ovalbumine dans notre modèle expérimental — pénètre dans l'organisme, il est capté par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Ces CPA interagissent avec les lymphocytes Th2, entraînant une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13. Ces cytokines favorisent non seulement la

production d'IgE mais également le recrutement et l'activation des cellules inflammatoires dans les voies respiratoires (Umetsu et al., 2002 ; Belleau et al., 2005 ; Yuk et al., 2007 ; Lambrecht et Hammad, 2015).

Plusieurs études (Wardlaw et al., 1990 ; Nadeau, 1994) ont démontré que l'exposition à un allergène entraîne des modifications significatives dans la proportion relative de différents leucocytes, tant dans la circulation sanguine que dans les voies respiratoires. Parmi ces leucocytes, les éosinophiles occupent une place particulière. Sous l'effet des cytokines (notamment l'IL-5) et de signaux chimiotactiques, les éosinophiles migrent vers les poumons, où ils traversent l'endothélium vasculaire par diapédèse. Cette accumulation dans les voies respiratoires constitue une étape clé du processus inflammatoire, contribuant à l'hyperréactivité bronchique et aux lésions tissulaires (Yuk et al., 2007).

Dans notre étude, nous avons analysé l'afflux cellulaire en comptant les cellules leucocytaires dans le sang et le liquide du lavage broncho-alvéolaire (LBA). Nos résultats ont montré une augmentation hautement significative ($p \leq 0,01$) des leucocytes et des lymphocytes, une augmentation très hautement significative ($p \leq 0,001$) des monocytes, ainsi qu'une augmentation significative ($p \leq 0,05$) des granulocytes chez les rats sensibilisés à l'OVA par rapport aux témoins. Dans le liquide du LBA, nous avons observé une augmentation très hautement significative du nombre total de cellules chez les rats sensibilisés à l'OVA, avec une croissance de 115 % pour les lymphocytes et de 145 % pour les granulocytes, indiquant un recrutement de ces cellules vers les poumons, notamment des éosinophiles, qui sont des acteurs clés de l'inflammation dans l'asthme (Boumendjel et al., 2012). Ces résultats confirment la présence d'un état inflammatoire, comme précédemment décrit par Xiang-hua et al. (2009). Ils sont également en accord avec d'autres études, notamment celles de Ahmida et al. (2024) et Zemmouri et al. (2017), qui ont rapporté des augmentations similaires des cellules inflammatoires dans des modèles expérimentaux d'asthme, confirmant ainsi le rôle des éosinophiles dans le processus inflammatoire.

D'autre part, des diminutions hautement significatives ($p \leq 0,05$) du taux sanguin de leucocytes ont été observées chez les rats sensibilisés à l'OVA et traités avec le N-sulfonylphthalimide, comparés aux rats uniquement sensibilisés à l'OVA. De plus, le taux de granulocytes a diminué de manière très hautement significative dans le groupe OVA/PHT, comparé au groupe OVA. Cela suggère que cette molécule agit comme un traitement permettant de réduire l'inflammation en ramenant les taux de leucocytes à leur valeur normale et en diminuant le recrutement des éosinophiles au niveau des poumons. Le recrutement et l'activation des éosinophiles sont considérés comme les principales caractéristiques de la réaction en phase tardive de l'allergie,

en corrélation avec la gravité de la maladie (Clark et al., 2004 ; Humbles et al., 2004). Ce phénomène est confirmé par l'étude de Josiane et al. (2005), qui montre que le dérivé de phthalimide (2-4-[3-(1H-1,2,3,4-tétrazol-5-yl) propoxy] phenethyl-1,3-isoindolinedione ; LASSBio 552) est capable de bloquer l'accumulation d'éosinophiles dans le foyer inflammatoire déclenché par un allergène. Selon les auteurs, ce mécanisme d'inhibition serait partiellement lié à la suppression de l'afflux des cellules T CD4+ et à la production de cysteinyl leucotriènes. Dans une autre étude réalisée par Lima et al. (2002) sur des souris, les auteurs ont montré que le N-phénylphthalimide sulfonamides (LASSBio 468) inhibe la réponse inflammatoire déclenchée par le lipopolysaccharide (LPS), en inhibant le Facteur de Nécrose Tumorale (TNF)- α et le recrutement des neutrophiles. Le TNF- α joue un rôle essentiel dans l'orchestration de la réponse inflammatoire dans les voies respiratoires, où il agit comme un agent de chimiotaxie, attirant activement les neutrophiles et les éosinophiles sur le site de l'inflammation. De plus, le TNF- α augmente l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules épithéliales (Rajizadeh et al., 2019).

Suite à l'exposition aux allergènes, l'IL-1 β déclenche la génération de cellules Th2, entraînant l'activation des éosinophiles sur le site de l'inflammation des voies aériennes, qui libèrent diverses cytokines, dont l'IL-5 (Rajizadeh et al., 2019). Le LASSBio 468, qui résulte de la fonctionnalisation d'un groupe phthalimide avec un groupe arylsulfonamide, a été décrit comme un inhibiteur sélectif du TNF- α par Montana et al. (1998). Cette étude a révélé l'importance du groupe sulfonyle et a également mis en évidence le rôle du cycle phthalimide dans l'activité anti-inflammatoire. Pour étudier plus en détail le rôle du groupe sulfonyle dans le fragment arylsulfonamide, Lima et al. (2002) ont remplacé ce groupe par une unité carbonyle isostérique dans le composé N-phénylphthalimide amides. L'évaluation pharmacologique du composé amide (LASSBio 596) a révélé une perte significative d'activité par rapport au composé original (LASSBio 468), suggérant que la structure phényl-sulfonyl-pipérazine joue un rôle clé dans l'activité anti-inflammatoire.

Le potentiel anti-inflammatoire des composés phthalimide a été investigué dans plusieurs études, notamment celle de Totawar et al. (2023), qui a montré une réduction significative de l'œdème chez les animaux traités, confirmant l'efficacité des phthalimides dans la réduction de l'inflammation, indépendamment de leur effet spécifique sur l'asthme. Les résultats obtenus fournissent une perspective complémentaire sur l'activité anti-inflammatoire de ces composés, démontrant leur efficacité dans un modèle expérimental différent (l'œdème de la patte induit par la carraghénane).

Dans l'inflammation asthmatique, les cellules infiltrées, telles que les éosinophiles, les lymphocytes, ainsi que les macrophages et les mastocytes, sécrètent des cytokines de type Th2 (Yuk et al., 2007), notamment l'IL-4, qui stimule la production accrue d'IgE en induisant une commutation isotypique de l'IgM vers l'IgE (Manis et al., 2002 ; Murphy et Reiner, 2002). L'un des rôles de l'IL-4 est de favoriser l'activation des cellules B, conduisant à la production d'anticorps IgE, qui se lie aux récepteurs des mastocytes. Lorsque l'OVA, agissant comme un allergène, se lie aux anticorps IgE des mastocytes, cela conduit à une dégranulation, entraînant la libération de médiateurs inflammatoires tels que l'histamine, les prostaglandines, et les leucotriènes. À ce titre, nous avons mesuré l'interleukine-4 (IL-4), et notre étude a montré que la sensibilisation à l'ovalbumine a entraîné une augmentation de l'IL-4, une cytokine pro-inflammatoire de type Th2 (augmentation de 13,27 % dans le sérum et de 13,79 % dans le liquide du LBA). En revanche, le traitement des rats sensibilisés avec notre molécule a réduit la concentration d'IL-4 de 17 % dans le sérum et de 16,74 % dans le liquide du LBA. L'étude de Huang et al. (2018) a mesuré les niveaux d'IL-4 et d'IL-13 dans le LBA isolé de cinq souris par groupe. Les niveaux d'IL-4 et d'IL-13 étaient fortement augmentés dans le groupe OVA par rapport au groupe témoin, et cette augmentation a été inhibée par le traitement au dérivé phtalimide de 52 % et 59 %, respectivement. Ces résultats sont en accord avec ceux de notre étude, qui montre également une diminution significative des niveaux d'IL-4 sous l'effet du traitement au phtalimide, confirmant ainsi l'effet inhibiteur de ce composé sur les cytokines Th2.

Des études antérieures ont démontré l'effet potentiel des phtalimides sur l'inflammation et la fibrose. En effet, Araujo et al. (2014) ont montré que la réduction des granulocytes après l'administration du phtalimide LASSBio-596 chez des rats Wistar pourrait jouer un rôle clé dans l'efficacité du traitement de l'asthme. Leurs résultats suggèrent que ce composé peut efficacement stimuler la différenciation des cellules Th0 naïves en Th1. De plus, Amirshahrokhi (2013) a démontré chez des souris présentant des lésions pulmonaires induites par le paraquat (PAQ) que le traitement par la thalidomide (α -N-phthalimido glutarimide) réduit la production de TNF- α , IL-1 β , IL-6 et TGF- β 1, contribuant ainsi à l'effet anti-inflammatoire et antifibrotique de la thalidomide.

Il est important de noter que de nombreuses études menées sur des modèles animaux d'asthme induit par l'OVA montrent systématiquement une augmentation remarquable de l'expression génique du TNF- α et de l'IL-1 β (Rajizadeh et al., 2019 ; Jasemi et al., 2022 ; Shakerinasab et al., 2022). L'effet antifibrotique est particulièrement lié à l'inhibition du TGF- β . En outre, diverses autres études ont mis en évidence l'effet anti-fibrotique de la thalidomide dans

différents organes, notamment dans la fibrose pulmonaire induite par la bléomycine (Tabata et al., 2007), la péritonite (Mondello et al., 2009), la pancréatite (Malleo et al., 2008), ainsi que dans le diabète expérimental (Amirshahrokhi et al., 2012).

Concernant le groupe sulfonyle, l'étude de Babar et al. (2024) a démontré que les arylsulfonamides présentent un effet anti-inflammatoire significatif. Parmi les composés évalués dans cette étude, plusieurs ont montré une inhibition marquée des niveaux d'interleukine-6 (IL-6) dans les macrophages dérivés de souris (RAW-264.7) induits par le LPS, ce qui est en accord avec l'objectif de réduction des marqueurs inflammatoires. En particulier, un composé a réduit l'expression de divers marqueurs pro-inflammatoires tels que l'IL-1 β , la chimiokine ligand 2 (CCL2), la cyclooxygénase-2 (COX-2) et l'antigène CD68, en modulant l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF κ B). Ces résultats suggèrent que les sulfonamides, tout comme les phtalimides, possèdent un potentiel prometteur pour être développés comme agents anti-inflammatoires. Pris dans leur ensemble, les résultats obtenus lors des essais *in vivo* sur l'effet anti-inflammatoire du N-sulfonylphtalimide suggèrent qu'il pourrait constituer une stratégie thérapeutique prometteuse pour le traitement de l'asthme.

D'autre part, l'exposition à l'ovalbumine agit comme un facteur pro-oxydant, entraînant un stress oxydatif caractérisé par un déséquilibre entre les systèmes antioxydants de défense et la production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ce déséquilibre est souvent mis en évidence par des niveaux élevés de biomarqueurs oxydants, qui signalent des processus inflammatoires actifs (Birben et al., 2012). En réponse à ce stress, l'organisme déploie des mécanismes antioxydants endogènes, à la fois enzymatiques et non enzymatiques. Dans notre étude, nous avons mesuré plusieurs de ces biomarqueurs, notamment le MDA, le GSH, la GPx, la SOD et la CAT, dans les poumons, les érythrocytes et le foie des rats témoins et traités.

Les radicaux libres dérivés de l'oxygène, souvent issus de la dégradation des acides gras polyinsaturés, provoquent la peroxydation lipidique des membranes cellulaires. Cela entraîne la formation de malondialdéhyde (MDA), un indicateur clé du stress oxydatif en raison de ses propriétés oxydantes marquées (You et al., 2014 ; Adam-Bonci et al., 2021). L'accumulation de MDA reflète une incapacité des défenses antioxydantes à neutraliser les ROS, ce qui mène à des dommages membranaires causés par des radicaux hydroxyles générés à partir du peroxyde d'hydrogène non métabolisé. Ce processus dégrade les lipides membranaires et oxyde les acides aminés aromatiques sensibles, en particulier ceux contenant des groupements thiol, augmentant ainsi les produits de carbonylation des protéines (Dworski et al., 2000 ; Laguerre, 2007).

Nos résultats confirment ces observations. En effet, une augmentation très hautement significative ($p \leq 0,001$) du taux de MDA a été observée dans les érythrocytes, les poumons et

le foie des rats sensibilisés à l'ovalbumine, témoignant de dommages membranaires sévères dans ces tissus. Ces données sont cohérentes avec d'autres études ayant montré une augmentation de la peroxydation lipidique après exposition à divers allergènes tels que l'ovalbumine, le LPS ou les acariens (Tiwari et al., 2014 ; You et al., 2014 ; Khaldi et al., 2017 ; Ahmida et al., 2024). Cette élévation du MDA pourrait être due à une activation des cellules inflammatoires dans les alvéoles pulmonaires, lesquelles libèrent de grandes quantités de superoxyde et de peroxyde d'hydrogène. Par exemple, le superoxyde peut interagir avec le NO• pour former des peroxynitrites (ONOOH), des molécules hautement toxiques (Bulani et al., 2011). En outre, la présence de MDA dans le tissu pulmonaire pourrait favoriser la chimiotaxie des leucocytes et stimuler la libération d'histamine, prolongeant ainsi l'inflammation (You et al., 2014).

Quant au traitement des rats sensibilisés à l'ovalbumine avec le N-sulfonylphtalimide (lot OVA/SPHT), il a permis de réduire significativement les taux de MDA, avec une diminution très hautement significative ($p \leq 0,001$) dans le foie et les érythrocytes, et hautement significative ($p \leq 0,01$) dans les poumons. Ces résultats confirment ceux de Carvalho et al. (2010), qui ont démontré que l'administration du dérivé de phtalimide LASSBio-596 (10 mg/kg) réduisait la peroxydation lipidique dans un modèle d'inflammation pulmonaire induite par la microcystine chez des souris mâles. Ils corroborent également les observations de Mahapatra et al. (2010), où des dérivés de phtalimide ont réduit les niveaux de substances réactives à l'acide thiobarbiturique chez des rats diabétiques.

Le glutathion (GSH), un antioxydant central dans la défense cellulaire, joue un rôle crucial contre les lésions oxydatives, notamment dans les poumons. Ce tripeptide interagit avec les radicaux libres pour former du glutathion oxydé (GSSG), qui est ensuite régénéré par la glutathion réductase en utilisant le NAD(P)H comme donneur d'électrons (Sugiura et Ichinose, 2008). Dans notre étude, les rats sensibilisés à l'ovalbumine présentaient une réduction hautement significative ($p \leq 0,01$) des niveaux de GSH dans le foie, confirmant une altération des défenses antioxydantes. Cependant, un traitement avec le N-sulfonylphtalimide a entraîné une augmentation très hautement significative ($p \leq 0,001$) des niveaux de GSH dans ce tissu.

Ces résultats sont en accord avec des travaux antérieurs qui ont rapporté une diminution similaire des niveaux de GSH dans des contextes d'inflammation pulmonaire allergique et d'asthme (Zemmouri et al., 2017 ; Khaldi et al., 2018 ; Rouibah et al., 2019). La restauration des niveaux de GSH par le N-sulfonylphtalimide indique ses propriétés antioxydantes, susceptibles de protéger efficacement contre le stress oxydatif en neutralisant les radicaux libres.

Il est bien établi que le glutathion protège les membranes cellulaires contre la peroxydation lipidique, en partie grâce à l'action de la glutathion peroxydase (GPx) (Lee et al., 2010). Cette enzyme intracellulaire contenant du sélénium, catalyse la réduction du H₂O₂ en eau, renforçant ainsi le rôle crucial du GSH comme cofacteur indispensable (Sugiura et Ichinose, 2008 ; Mittal et al., 2014). D'après la figure 40, une différence significative ($p \leq 0,05$) de l'activité enzymatique de la GPx a été observée entre le lot témoin et le lot sensibilisé (OVA). Cette diminution est attribuée à une surproduction de peroxyde d'hydrogène, entraînant un épuisement du GSH, entre autres, et une altération des défenses antioxydantes. En revanche, le traitement des rats sensibilisés avec la molécule N-sulfonylphtalimide a induit une augmentation significative de l'activité de la GPx dans le foie par rapport au lot sensibilisé. Cette élévation traduit une restauration des mécanismes enzymatiques de protection contre le stress oxydatif, mettant en évidence le rôle crucial de la GPx dans la protection des cellules et le potentiel antioxydant du N-sulfonylphtalimide. De manière similaire, une étude menée par El-Aarag et al. (2021) a évalué les effets d'un nouvel analogue du phtalimide en comparaison avec la thalidomide sur des lésions hépatiques induites chez la souris. Les résultats ont révélé que cet analogue avait une action antioxydante marquée, avec une augmentation notable de l'activité de la GPx, surpassant même l'effet de la thalidomide. Cette comparaison soutient fortement nos observations, démontrant que l'activation de la GPx joue un rôle clé dans les défenses cellulaires, tant dans des modèles d'inflammation que dans des lésions hépatiques induites. Ainsi, l'analogue du phtalimide étudié par El-Aarag et al. (2021) et la molécule N-sulfonylphtalimide partagent un mécanisme antioxydant similaire, accentuant leur potentiel thérapeutique contre les dommages oxydatifs.

Outre la glutathion peroxydase (GPx), d'autres enzymes antioxydantes jouent un rôle essentiel dans la défense de l'organisme contre les espèces réactives de l'oxygène (ERO). Parmi elles, la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (CAT) occupent une place centrale et ont été évaluées dans le cadre de notre étude.

En premier lieu, nous rappelons que la SOD joue un rôle clé dans la neutralisation des radicaux libres. Cette enzyme convertit l'ion superoxyde (O₂⁻), un radical libre hautement réactif et potentiellement dangereux, en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), une molécule moins nocive. Il existe principalement deux isoformes de cette enzyme : l'une présente dans le cytoplasme (Cu⁺⁺, Zn⁺⁺) et l'autre localisée dans les mitochondries (Mn⁺⁺). La mise en évidence de ces isoformes par McCord et Fridovich (1969) a marqué un tournant dans la compréhension des systèmes antioxydants, démontrant l'existence de radicaux libres dans les organismes vivants et soulignant leur implication dans les processus biologiques fondamentaux.

Cependant, il est important de noter que l'augmentation des ERO peut perturber la fonction de la SOD. En effet, ces espèces réactives peuvent faciliter la libération du zinc de son site actif, diminuant ainsi l'efficacité de l'enzyme (**Johnson, 2011**). Quant à la catalase (CAT), il s'agit d'une autre enzyme clé du système antioxydant. Elle agit en catalysant la décomposition du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), un produit intermédiaire potentiellement toxique issu de l'activité de la SOD, en eau (H_2O) et en oxygène (O_2). Présente principalement dans les peroxysomes, la CAT joue un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre redox cellulaire en limitant l'accumulation de H_2O_2 . Comme pour la SOD, l'activité de la catalase peut être altérée par un stress oxydatif excessif, ce qui compromet la défense de l'organisme contre les ERO (**Zhang et al., 2007 ; Missebukpo et al., 2013**). Ce rappel théorique constitue une base pour mieux interpréter les résultats obtenus dans notre expérimentation, au cours de laquelle on observe une diminution très hautement significative ($p \leq 0,001$) de l'activité de la SOD chez les rats sensibilisés par l'OVA, comparativement au groupe témoin. Ces résultats sont en accord avec les travaux de **Chekchaki et al. (2017)** et **Khaldi et al. (2022)**, qui ont également noté une réduction marquée de la SOD chez des rats exposés à l'ovalbumine. En revanche, le traitement par la molécule N-sulfonylphtalimide (SPHT+OVA) a entraîné une augmentation très hautement significative ($p \leq 0,001$) de l'activité de la SOD par rapport au lot sensibilisé. Ces observations corroborent les conclusions d'**El-Aarag et al. (2021)**, qui ont mis en évidence une augmentation similaire de l'activité de la SOD chez des animaux traités par un analogue du phtalimide. Comme le suggèrent **Zuo et al. (2013)**, cette augmentation est étroitement liée à une réduction du stress oxydatif, contribuant potentiellement à atténuer l'inflammation et l'obstruction des voies respiratoires dans l'asthme. Ces résultats soulignent l'efficacité du N-sulfonylphtalimide dans la modulation des systèmes antioxydants et la protection contre les dommages oxydatifs.

Concernant la catalase (CAT), une diminution hautement significative ($p \leq 0,01$) de son activité a été constatée chez les rats sensibilisés par l'OVA, en particulier dans les érythrocytes, ainsi qu'une diminution significative ($p \leq 0,05$) dans les poumons et le foie. Ces résultats sont en accord avec les travaux de **Rouibah et al. (2019)**. En revanche, le traitement par le N-sulfonylphtalimide a conduit à une augmentation significative ($p \leq 0,05$) de l'activité de la CAT dans les érythrocytes, les poumons et le foie, par rapport au lot sensibilisé. Ces résultats concordent avec ceux de **Carvalho et al. (2010)**, qui ont observé une augmentation similaire de l'activité antioxydante après un traitement avec LASSBio 596. De plus, l'étude d'**El-Aarag et al. (2021)** a également rapporté une stimulation de l'activité de la CAT dans un modèle de

lésions hépatiques, confirmant l'effet protecteur des dérivés du phtalimide sur les systèmes enzymatiques.

L'analyse histologique réalisée sur le foie confirme et valide les observations obtenues précédemment. Dans le groupe témoin, la structure histologique du foie est normale, avec une morphologie régulière des hépatocytes. Ces cellules apparaissent uniformes, bien organisées et exemptes de signes de lésions ou d'inflammation. Les espaces sinusoidaux sont également intacts, reflétant un état hépatique sain (Figure 52-A).

En revanche, le groupe traité avec l'ovalbumine (OVA) présente des altérations histopathologiques notables, notamment une dilatation des espaces sinusoidaux, une infiltration de cellules inflammatoires et une nécrose des hépatocytes (Figure 52-B). Ces résultats concordent avec ceux rapportés par **Chekchaki et al. (2017)** et **Khaldi et al. (2022)**, qui ont également observé des altérations histologiques similaires chez des rats sensibilisés à l'ovalbumine.

Les lésions hépatiques observées dans ce contexte pourraient être attribuées à un déséquilibre du système antioxydant. En effet, nos analyses ont révélé une diminution significative de l'activité des enzymes antioxydantes, telles que la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (CAT), au niveau du foie. Ce déséquilibre témoigne d'un stress oxydatif important, probablement dû à une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), dépassant la capacité de détoxification naturelle de l'organisme (**Patel et Bahadur, 2011**).

Bien que l'infiltration inflammatoire ait principalement été observée dans les poumons, les altérations dégénératives des hépatocytes pourraient refléter une réponse toxique systémique à l'ovalbumine. Le dysfonctionnement des mécanismes antioxydants, associé à une capacité limitée du foie à régénérer ses cellules endommagées, explique probablement la nécrose observée dans ce groupe.

Dans le groupe traité avec le phtalimide (OVA-SPHT), les altérations histologiques sont significativement réduites. On observe une diminution de la dilatation des espaces sinusoidaux et une réduction notable de l'infiltration inflammatoire (Figure 52-C). Ces observations peuvent être attribuées à l'amélioration de l'activité antioxydante *in vivo*, qui a limité les dommages oxydatifs au niveau du foie. Les hépatocytes du groupe OVA-SPHT présentent une morphologie proche de celle observée dans le groupe témoin (Figure 52-D).

Ces résultats rejoignent ceux rapportés par **El-Aarag et al. (2021)**, qui ont également démontré l'effet protecteur des dérivés du phtalimide contre les lésions hépatiques, indépendamment de l'agent déclencheur. Dans les deux études, qu'il s'agisse de lésions induites par l'ovalbumine ou par le tétrachlorure de carbone (CCl₄), le phtalimide a permis de réduire les dommages

hépatiques, y compris la nécrose, l'inflammation et la fibrose. Ces résultats mettent en évidence le potentiel thérapeutique des dérivés du phtalimide dans la gestion des altérations hépatiques. Cependant, contrairement à notre étude et à celle d'**El-Aarag et al. (2021)**, l'étude de **Carvalho et al. (2010)** n'a pas réussi à inverser les lésions toxiques induites par la microcystine-LR. Les auteurs attribuent cet échec à la courte durée du traitement (seulement 2 heures), qui aurait limité l'efficacité des molécules anti-inflammatoires utilisées. À l'inverse, dans notre étude et celle d'**El-Aarag et al. (2021)**, une durée de traitement prolongée a permis une meilleure atténuation des lésions hépatiques. Ces observations suggèrent que la durée du traitement est un facteur déterminant pour maximiser l'efficacité des dérivés du phtalimide.

En conclusion, cette étude démontre que le N-sulfonylphtalimide restaure en partie l'activité des enzymes antioxydantes (SOD, CAT, GPx), atténuant ainsi les effets du stress oxydatif. Bien que des altérations hépatiques aient été observées, le traitement a exercé un effet protecteur notable contre les dommages induits par l'ovalbumine. Ces résultats mettent en lumière son potentiel à moduler les défenses antioxydantes et à réduire les effets du stress oxydatif, ouvrant des perspectives intéressantes pour des applications thérapeutiques.

Par ailleurs, les dérivés des phtalimides et des sulfonamides ont suscité aussi un intérêt croissant en tant qu'agents antimicrobiens efficaces. Les sulfonamides, connus depuis 1935 pour leurs propriétés antibactériennes agissent sur les bactéries qui dépendent de la synthèse endogène de l'acide folique en inhibent la dihydrofolate synthétase, ce qui perturbe la production des bases puriques et pyrimidiques nécessaires à la croissance, rendant ces dernières incapables de produire les éléments nécessaires à leur croissance (**Böhni, 1976 ; Buxeraud et Faure, 2016**). De même, les phtalimides ont montré des activités biologiques diverses (**Fernandes et al., 2023**) notamment une activité antimicrobienne (**Amin et al., 2013 ; El-Gaby et al., 2000**). Les composés portant un noyau phtalimide présentent un intérêt croissant pour la conception de nouveaux agents antimicrobiens, comme le montrent de nombreuses études (**Amin et al., 2013**). Ce potentiel est en partie dû aux propriétés physico-chimiques du noyau phtalimide lui-même. En effet, le noyau chimique des phtalimides (-CO-N(R)-CO-) est hydrophobe, ce qui augmente leur capacité à traverser les membranes biologiques *in vivo* (**Bansode et al., 2009**). Cette propriété hydrophobe permet une meilleure pénétration des cellules cibles, rendant ces composés particulièrement prometteurs pour le développement d'agents thérapeutiques capables de surmonter les barrières biologiques et d'atteindre efficacement leurs cibles intracellulaires. Notre molécule N-sulfonylphtalimide représente un hybride de ces deux classes, combinant des propriétés favorables pour une action antimicrobienne améliorée. Dans ce contexte, l'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité antibactérienne de N-

sulfonylphthalimide in vitro sur diverses souches bactériennes Cette évaluation microbiologique de N-sulfonylphthalimide est essentielle pour déterminer son efficacité potentielle en tant qu'agent thérapeutique. Face à l'augmentation alarmante des résistances bactériennes aux antibiotiques conventionnels, il est devenu crucial de développer de nouvelles molécules capables de contourner ces mécanismes de résistance.

Dans cette étude, nous avons évalué in vitro l'activité antibactérienne de la molécule N-sulfonylphthalimide en utilisant la technique de dilution sur géloses par spots vis-à-vis de bactéries à Gram-positif suivantes : *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213, Cipro^R), *Enterococcus faecalis* et *Bacillus cereus*, ainsi que de bactéries à Gram-négatif comme *Acinetobacter baumannii* (OXA, Col^R, Imp^R, Gen^R), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853, NDM1), *Klebsiella pneumoniae* (C⁻, C⁺), *Escherichia coli* (ATCC 25922, BLSE, OXA, MCR1), *Salmonella* sp., *Serratia* sp., et *Sphingomonas paucimobilis*. Les résultats obtenus montrent que l'activité antibactérienne du composé (SPHT) a montré des effets antibactériens dans 98 % des concentrations testées (Tableau 10, Tableau 11), les valeurs CMI montrent que N-sulfonylphthalimide possède une activité antibactérienne notable contre la majorité des souches testées, y compris des souches résistantes aux antibiotiques couramment utilisés . En particulier, une concentration minimale inhibitrice (CMI) de 3,51 µg/mL a été déterminée contre des bactéries Gram-négatives telles que *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, *Pseudomonas NDM1*, *Klebsiella pneumoniae* C⁻, *Klebsiella pneumoniae* C⁺, ainsi qu'*Escherichia coli* ATCC 25922 et *Escherichia coli* OXA. Toutefois, des valeurs plus élevées de CMI ont été observées pour certaines souches, notamment *Sphingomonas paucimobilis*, *Salmonella* sp., *Serratia* sp., et *Escherichia coli* BLSE et MCR1, avec une CMI de 28,125 µg/mL. Pour les bactéries Gram-positives, une CMI de 3,51 µg/mL a été enregistrée pour *Bacillus cereus* et *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, tandis que des valeurs de 7,031 µg/mL et 14,06 µg/mL ont été observées pour *Staphylococcus aureus* résistant à la ciprofloxacine et *Enterococcus*, respectivement. Ces résultats suggèrent que N-sulfonylphthalimide peut être efficace contre une large gamme de bactéries, y compris certaines souches résistantes, mais que l'efficacité varie en fonction de la souche et de sa résistance intrinsèque aux composés antimicrobiens.

La littérature met en lumière le potentiel antimicrobien des dérivés de phtalimide, dont les CMI sont comparables à celles des antibiotiques cliniques (Orzeszko et al., 2002). Des travaux ultérieurs, tels que ceux de Santos et al. (2009) et Lamie et al. (2015), ont porté sur la synthèse et l'évaluation de dérivés de phtalimide, confirmant leur efficacité et leur potentiel en tant qu'agents antimicrobiens prometteurs.

Une comparaison avec l'étude de **Rateb et al. (2016)** révèle des similitudes intéressantes pour les souches bactériennes communes étudiées. Pour les bactéries à Gram-positif, *Staphylococcus aureus* et *Bacillus cereus*, les résultats montrent une efficacité comparable. Dans l'étude de **Rateb et al. (2016)**, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) varient entre 0,98 et 3,9 µg/mL pour ces deux souches, tandis que dans notre étude, les CMI sont de 3,51 µg/mL pour *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 et *Bacillus cereus*. Pour les bactéries à Gram-négatif, *Escherichia coli* présente dans l'étude de **Rateb et al. (2016)** des CMI comprises entre 0,49 et 7,81 µg/mL selon les composés testés., tandis que dans notre étude, *Escherichia coli* ATCC 25922 présente une CMI de 3,51 µg/mL, ce qui est en accord avec l'intervalle d'activité rapporté **Rateb et al. (2016)**.

Dans l'étude de **Barbarossa et al. (2023)**, les CMI pour *Acinetobacter baumannii* sont comprises entre 16 et 32 µg/mL. Nos résultats se distinguent par des valeurs inférieures pour certaines souches, notamment *Acinetobacter baumannii* OXA 23 et *Acinetobacter baumannii* 13 Col^R, où la CMI est de 14,06 µg/mL. Bien que pour *Acinetobacter baumannii* Gen^R, la CMI atteigne 28,125 µg/mL, elle reste cohérente avec les valeurs supérieures observées dans l'étude de **Barbarossa et al. (2023)**.

Après avoir comparé N-sulfonylphthalimide aux dérivés phtalimides, il apparaît clairement que ce composé présente une activité antimicrobienne plus efficace à des concentrations plus faibles et pourrait constituer une alternative prometteuse, non seulement en termes d'efficacité antimicrobienne, mais aussi en offrant une constance dans les résultats, là où les dérivés phtalimides montrent une variabilité. Pour approfondir cette évaluation, nous avons également comparé N-sulfonylphthalimide avec d'autres familles de sulfonamides. Une étude menée par **Boufas et al. (2014)** a évalué l'activité antimicrobienne de quatre sulfonamides synthétiques (2a, 2b, 2c, 2d). Parmi ces composés, 2b a montré la meilleure efficacité, avec des CMI allant de 32 à 128 µg/ml contre *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*. En comparaison, N-sulfonylphthalimide a présenté des CMI significativement plus faibles (3,51 µg/ml), indiquant une plus grande puissance à des doses réduites. Ces résultats renforcent l'idée que N-sulfonylphthalimide offre une meilleure efficacité antibactérienne. D'après **Boufas et al. (2014)**, l'anneau aromatique des sulfonamides, via son doublet non liant, joue un rôle important dans leur activité antibactérienne, en facilitant leur interaction avec les sites de liaison bactériens. Ces interactions sont qualifiées d'interactions acide-base dures, selon la théorie des acides et bases de Pearson, et sont principalement contrôlées par des forces électrostatiques. Les descripteurs structuraux tels que le gap énergétique, la polarisabilité, et les charges de Mulliken

sur les atomes d'azote et d'hydrogène sont des facteurs déterminants qui influencent cette activité.

Une étude **Becheker et al. (2014)** a comparé l'activité antibactérienne de quatre molécules sulfonamides (1a-1d). Les composés 1b, 1c et 1d ont montré une bonne activité (CMI = 64 µg/ml), tandis que 1a était moins efficace (CMI = 256-512 µg/ml). La présence de groupes phényle et fluor est déterminante pour l'efficacité des sulfonamides, améliorant leur biodisponibilité et leur activité antimicrobienne, un résultat cohérent avec les études antérieures (**Messah et al., 2008 ; Ozdemir et al., 2009 ; Chohan et al., 2010 ; Kumar et al., 2017**). Ces résultats sont également alignés avec ceux de cette étude, confirmant que des substituants spécifiques augmentent l'efficacité des sulfonamides. Ces observations mettent en évidence l'importance des substituants sur l'efficacité des sulfonamides. En suivant cette logique, il est crucial d'évaluer d'autres dérivés de sulfonamides afin de confirmer leur potentiel antibactérien et d'identifier de nouveaux composés prometteurs.

Dans ce contexte, l'étude menée par **Ghrib et al., (2016)** a exploré l'activité antibactérienne des molécules N-sulfonylphthalimide sur des souches de référence et cliniques telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, et *Staphylococcus aureus*, La détermination de CMI par méthode de dilution en milieu liquide a fourni des très bons résultats sur certaines souches bactériennes avec des CMI allant jusqu'à 16 µg/ml.

L'évaluation de l'activité antibactérienne de N-sulfonylphthalimide a révélé une efficacité notable contre une large gamme de souches bactériennes, y compris des souches résistantes aux antibiotiques courants. Comparée aux études antérieures, cette molécule a démontré une activité accrue, en particulier à des concentrations plus faibles, renforçant ainsi son potentiel en tant qu'agent antimicrobien efficace.

Les résultats obtenus mettent en évidence l'activité antibactérienne prometteuse des N-sulfonylphthalimides, en particulier pour certaines souches bactériennes. Bien que le mécanisme d'action précis reste à déterminer, ces composés représentent des candidats intéressants pour le développement de nouvelles molécules antimicrobiennes. Leur structure, associée à la présence de groupes fonctionnels spécifiques, pourrait constituer une base pour des optimisations futures, renforçant leur potentiel en tant qu'alternatives aux antibiotiques classiques. Ces résultats soulignent l'importance d'approfondir les investigations pour évaluer leur efficacité et leur mode d'action. Il convient également de noter que, malgré leur appartenance à la même espèce, chaque souche bactérienne présente des caractéristiques distinctes qui peuvent moduler leur réponse aux traitements.

Conclusion

Conclusion :

Notre étude avait pour objectif principal d'explorer les propriétés biologiques de la molécule N-sulfonylphthalimide, avec un accent particulier sur ses activités antioxydantes, anti-inflammatoires et antibactériennes, dans le cadre de la gestion de pathologies respiratoires telles que l'asthme.

Dans un premier temps, nous avons évalué son potentiel antioxydant à travers des analyses *in vitro*, en utilisant des tests reconnus comme le DPPH, l'ABTS, le TAA et la capacité de chélation des ions ferreux. Ces analyses ont confirmé que le N-sulfonylphthalimide possède un fort pouvoir de piégeage des radicaux libres et une capacité à réduire le stress oxydatif. Cette propriété antioxydante a particulièrement motivé son évaluation dans un modèle expérimental d'asthme allergique, une pathologie où le stress oxydatif joue un rôle central dans la physiopathologie.

Dans ce modèle, les effets de la molécule ont été analysés à partir d'échantillons prélevés dans le liquide du lavage broncho-alvéolaire (LBA), le sang, ainsi que dans les tissus pulmonaires et hépatiques. Cette approche a permis de mettre en évidence un effet à la fois systémique et local sur l'inflammation bronchique. La réduction significative des niveaux de malondialdéhyde (MDA) reflète une atténuation des dommages oxydatifs, tandis que les systèmes antioxydants endogènes (GSH, GPx, SOD, CAT) ont montré une amélioration notable, traduisant une régulation positive des mécanismes de défense contre le stress oxydatif.

En parallèle, les marqueurs inflammatoires, tels que la formule leucocytaire sanguine et l'interleukine-4 (IL-4), ont été significativement réduits, traduisant un effet anti-inflammatoire marqué. Les résultats histopathologiques au niveau du foie ont confirmé une réduction de l'inflammation et une restauration de l'architecture normale des tissus. Ces données mettent en évidence le potentiel thérapeutique du N-sulfonylphthalimide dans la gestion des mécanismes locaux et systémiques associés à l'asthme allergique.

Par ailleurs, l'activité antibactérienne de la molécule a été testée contre un panel de souches multirésistantes, telles que *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Ces bactéries, impliquées dans les

Conclusion

surinfections respiratoires exacerbant les symptômes asthmatiques, ont montré une sensibilité significative à la molécule, renforçant son potentiel en tant qu'agent antimicrobien.

Ces résultats confirment que le N-sulfonylphthalimide est une molécule multifonctionnelle présentant des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antibactériennes. En particulier, sa capacité à contrer le stress oxydatif, un facteur clé de l'asthme allergique, en fait un candidat prometteur pour des applications thérapeutiques innovantes.

Des recherches complémentaires sont nécessaires pour traduire ces résultats en applications cliniques. Il serait pertinent de tester l'efficacité de la molécule dans des modèles d'infection fongique, comme l'aspergillose bronchopulmonaire allergique causée par *Aspergillus* sp., une complication fréquente chez les patients asthmatiques.

En parallèle, il est crucial d'approfondir la compréhension des mécanismes d'action au niveau moléculaire, notamment via des études de docking moléculaire. Cela permettra d'identifier les interactions spécifiques entre la molécule et ses cibles biologiques, facilitant ainsi son développement thérapeutique.

L'optimisation des formulations galéniques, en particulier sous forme d'inhalateurs ou de nébuliseurs, pourrait non seulement améliorer l'efficacité thérapeutique, mais aussi faciliter l'administration chez les patients, notamment dans le traitement des infections respiratoires.

Des études approfondies de pharmacocinétique et de pharmacodynamie sont également nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes d'action et ajuster les protocoles de traitement. En outre, il est essentiel d'évaluer le profil toxicologique à long terme de la molécule afin de garantir sa sécurité d'emploi.

Enfin, des études sur les effets neuroprotecteurs et anticancéreux potentiels de la molécule devraient être explorées, ouvrant ainsi de nouvelles avenues thérapeutiques.

Ces perspectives permettront de positionner la molécule comme un candidat thérapeutique polyvalent et d'accélérer sa transition vers la phase préclinique, voire clinique, en favorisant son développement global.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

- Abelson, A., & Stieb, D. M. (2011). Health effects of outdoor air pollution : approach to counseling patients using the Air Quality Health Index. *Canadian Family Physician*, 57(8), 881-887.
- Adam-Bonci, T. I., Bonci, E. A., Pârvu, A. E., Herdean, A. I., Moț, A., Taulescu, M., & Irimie, A. (2021). Vitamin D supplementation: Oxidative stress modulation in a mouse model of ovalbumin-induced acute asthmatic airway inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13). <https://doi.org/10.3390/ijms22137089>
- Adcock, I. M., Caramori, G., & Chung, K. F. (2008). New targets for drug development in asthma. *The Lancet*, 372(9643), 1073-1087. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61449-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61449-X)
- Adhikari, N., Amin, S. A., Saha, A., & Jha, T. (2017). Combating breast cancer with non-steroidal aromatase inhibitors (NSAIs): Understanding the chemico-biological interactions through comparative SAR/QSAR study. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 137, 365-438. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.041>
- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 105, 121–126. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3)
- Ahmida, M., Zadam, M. H., Djaber, N., Khaldi, T., Bensouici, C., Khattabi, L., ... & Boumendjel, M. (2024). Exploring the In vitro and In vivo therapeutic efficacy of Juniperus oxycedrus Cade oil: Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-asthmatic effects in an allergic asthma model. *Cellular and Molecular Biology*, 70(7), 58-65. <https://doi.org/10.14715/cmb/2024.70.7.8>
- Akocak, S., Alam, M. R., Shabana, A. M., Sanku, R. K. K., Vullo, D., Thompson, H., ... & Ilies, M. A. (2016). PEGylated bis-sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors can efficiently control the growth of several carbonic anhydrase IX-expressing carcinomas. *Journal of medicinal chemistry*, 59(10), 5077-5088. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jmedchem.6b00492>
- Akocak, S., Lolak, N., Nocentini, A., Karakoc, G., Tufan, A., & Supuran, C. T. (2017). Synthesis and biological evaluation of novel aromatic and heterocyclic bis-sulfonamide Schiff bases as carbonic anhydrase I, II, VII and IX inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 25(12), 3093-3097. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.03.063>

Références bibliographiques

- Alani, B. G., Salim, K. S., Mahdi, A. S., & Al-Temimi, A. A. (2024). Sulfonamide derivatives: Synthesis and applications. *Int. J. Front. Chem. Pharm. Res*, 4, 1-15. <https://doi.org/10.53294/ijfcpr.2024.4.1.0021>
- Al-Azzawi, A. M., & Razzak, M. A. (2011). Synthesis, characterization and antibacterial activity of several new Schiff bases linked to phthalimide moiety. *Kar. J. Pharma. Sci*, 2, 124-133.
- Almqvist, C., Worm, M., Leynaert, B., & Working Group of GA2LEN WP 2.5 'Gender'. (2008). Impact of gender on asthma in childhood and adolescence : a GA2LEN review. *Allergy*, 63(1), 47-57. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01524.x>
- Al-Qaisi, J. A., Alhussainy, T. M., Qinna, N. A., Matalka, K. Z., Al-Kaissi, E. N., & Muhi-Eldeen, Z. A. (2014). Synthesis and pharmacological evaluation of aminoacetylenic isoindoline-1, 3-dione derivatives as anti-inflammatory agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 7(6), 1024-1030. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2010.12.030>
- Amin, K. M., El-Masry, A. H., Mohamed, N. A., Awad, G. E., & Habib, B. S. (2013). Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of some novel isoindole-1,3-dione derivatives.
- Amirshahrokhi, K. (2013). Anti-inflammatory effect of thalidomide in paraquat-induced pulmonary injury in mice. *International Immunopharmacology*, 17(2), 210-215. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.06.005>
- Amirshahrokhi, K., & Ghazi-Khansari, M. (2012). Thalidomide attenuates multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice by inhibition of proinflammatory cytokines. *Cytokine*, 60(2), 522-527. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.07.029>
- Andrews, K. L., Jones, S. C., & Mullan, J. (2014). *Asthma self management in adults : A review of current literature. Collegian*, 21(1), 33-41. <https://doi.org/10.1016/j.colegn.2012.12.005>
- Antunes, R., Batista, H., Srivastava, R. M., Thomas, G., Araújo, C. C., Longo, R. L., ... & Pavão, A. C. (2003). Synthesis, characterization and interaction mechanism of new oxadiazolo-phthalimides as peripheral analgesics. IV. *Journal of molecular structure*, 660(1-3), 1-13. [https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(03\)00418-6](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(03)00418-6)
- Araujo, G. L., Vieira, A. E. D., Barreiro, E. J., Lima, L. M., Cardoso, C. N., Emiliano, N. F., ... & Tagliati, C. A. (2014). Toxicological in vitro and subchronic evaluation of LASSBio-596. *Food and chemical toxicology*, 73, 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.07.037>
- Arif, R., Nayab, P. S., & Rahisuddin, P. (2016). Synthesis, characterization, DNA binding, antibacterial, and antioxidant activity of new bis-phthalimides. *Russian Journal of General Chemistry*, 86, 1374-1380. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.12.001>

Références bibliographiques

- Arif, R., Nayab, P. S., Akrema, Abid, M., Yadava, U., & Rahisuddin. (2019). Investigation of DNA binding and molecular docking propensity of phthalimide derivatives: in vitro antibacterial and antioxidant assay. *Journal of Analytical Science and Technology*, 10, 1-9. <https://doi.org/10.1186/s40543-019-0177-1>
- Asher, M. I., Anderson, H. R., Stewart, A. W., Crane, J., Ait-Khaled, N., Anabwani, G., ... & Comm, I. S. (1998). Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms : the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *The European respiratory journal*, 12(2), 315-335. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12020315>
- Asher, M. I., Montefort, S., Björkstén, B., Lai, C. K., Strachan, D. P., Weiland, S. K., & Williams, H. (2006). Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood : ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The lancet*, 368(9537), 733-743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)
- Ayuk, A. C., Ubesie, A., Odimegwu, C. L., & Iloh, K. (2017). Use of Global initiative for asthma (GINA) guidelines in asthma management among paediatric residents in a Sub Saharan African country : a cross-sectional descriptive study. *The Pan African Medical Journal*, 27. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.27.120.9260>

B

- Babar, D. A., Khansole, G., Kumar Singh, V., Shinde, A., Vaishnavi, K., Balaji, A. S., & Rode, H. B. (2024). N, N-Diarylsulfonamide Reduces Proinflammatory Cytokine Interleukin-6 Levels in Cells through Nuclear Factor- κ B Regulation. *ChemMedChem*, e202300598. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202300598>
- Baena-Cagnani, C. E., Gómez, R. M., Baena-Cagnani, R., & Canonica, G. W. (2009). Impact of environmental tobacco smoke and active tobacco smoking on the development and outcomes of asthma and rhinitis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 9(2), 136-140.
- Bag, S., Tulsan, R., Sood, A., Cho, H., Redjeb, H., Zhou, W., ... & Török, M. (2015). Sulfonamides as multifunctional agents for Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(3), 626-630. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.12.006>
- Bahadori, K., Doyle-Waters, M. M., Marra, C., Lynd, L., Alasaly, K., Swiston, J., & FitzGerald, J. M. (2009). Economic burden of asthma : a systematic review. *BMC pulmonary medicine*, 9, 1-16. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-9-24>
- Bai, F., Fang, L., Hu, H., Yang, Y., Feng, X., & Sun, D. (2019). Vanillic acid mitigates the ovalbumin (OVA)-induced asthma in rat model through prevention of airway

Références bibliographiques

- inflammation. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 83(3), 531-537. <https://doi.org/10.1080/09168451.2018.1543015>
- Balachandran, V., Lalitha, S., & Rajeswari, S. (2012). Density functional theory, comparative vibrational spectroscopic studies, NBO, HOMO–LUMO analyses and thermodynamic functions of N-(bromomethyl) phthalimide and N-(chloromethyl) phthalimide. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 91, 146-157. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.01.034>
 - Bano, S., Javed, K., Ahmad, S., Rathish, I. G., Singh, S., & Alam, M. S. (2011). Synthesis and biological evaluation of some new 2-pyrazolines bearing benzene sulfonamide moiety as potential anti-inflammatory and anti-cancer agents. *European journal of medicinal chemistry*, 46(12), 5763-5768. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.015>
 - Bansode, T. N., Shelke, J. V., & Dongre, V. G. (2009). Synthesis and antimicrobial activity of some new N-acyl substituted phenothiazines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(12), 5094-5098. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.07.006>
 - Barbarossa, A., Ceramella, J., Carocci, A., Iacopetta, D., Rosato, A., Limongelli, F., ... & Sinicropi, M. S. (2023). Benzothiazole-Phthalimide Hybrids as Anti-Breast Cancer and Antimicrobial Agents. *Antibiotics*, 12(12), 1651. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121651>
 - Barnes, P. J. (1990). Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radical Biology and Medicine*, 9(3), 235-243. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(90\)90034-G](https://doi.org/10.1016/0891-5849(90)90034-G)
 - Bateman, E. D., Hurd, S. S., Barnes, P. J., Bousquet, J., Drazen, J. M., FitzGerald, M., ... & Zar, H. J. (2008). Global strategy for asthma management and prevention : GINA executive summary. *European Respiratory Journal*, 31(1), 143-178.
 - Becheker, I., Berredjem, H., Boutefnouchet, N., Berredjem, M., & Ladjama, A. (2014). Antibacterial activity of four sulfonamide derivatives against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(11), 893-899.
 - Beckman, J. S., & Koppenol, W. H. (1996). Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite : the good, the bad, and ugly. *American Journal of Physiology-cell physiology*, 271(5), C1424-C1437. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1996.271.5.C1424>
 - Belaiche, J., & Louis, E. (2000). Treatment of Crohn disease in adults with tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) antibodies. *Revue Medicale de Liege*, 55(9), 827-832.
 - Belhani, B., Berredjem, M., Le Borgne, M., Bouaziz, Z., Lebreton, J., & Aouf, N. E. (2015). A one-pot three-component synthesis of novel α -sulfamidophosphonates under ultrasound irradiation and catalyst-free conditions. *RSC Advances*, 5(49), 39324-39329. <https://doi.org/10.1039/C5RA03473F>

Références bibliographiques

- Belleau, J. T., Gandhi, R. K., McPherson, H. M., & Lew, D. B. (2005). Research upregulation of CD23 (FcεRII) expression in human airway smooth muscle cells (huASMC) in response to IL-4, GM-CSF, and IL-4/GM-CSF. *Clinical and Molecular Allergy*, 3, 1-12. <https://doi.org/10.1186/1476-7961-3-6>
- Benayoun, L., & Pretolani, M. (2003). Le remodelage bronchique dans l'asthme : mécanismes et enjeux thérapeutiques. *M/S : médecine sciences*, 19(3), 319-326.
- Bentley, A. M., Kay, A. B., & Durham, S. R. (1997). Human late asthmatic reactions. *Clinical & Experimental Allergy*, 27.
- Berger, M. M. (2006). Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances. *Nutrition clinique et métabolisme*, 20(1), 48-53. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2005.12.005>
- Berredjem, M., Winum, J. Y., Toupet, L., Masmoudi, O., Aouf, N. E., & Montero, J. L. (2004). N-Chlorosulfonyloxazolidin-2-ones: Synthesis, Structure, and Reactivity Toward Aminoesters. *Synthetic communications*, 34(9), 1653-1662. <https://doi.org/10.1081/SCC-120030753>
- Beyer, W. F., & Fridovich, I. (1987). Assaying for superoxide dismutase activity: Some large consequences of minor changes in conditions. *Analytical Biochemistry*, 161(2), 559-566. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(87\)90489-1](https://doi.org/10.1016/0003-2697(87)90489-1)
- Bhat, M. A., & Al-Omar, M. A. (2011). Synthesis, characterization and in vivo anticonvulsant and neurotoxicity screening of Schiff bases of phthalimide. *Acta poloniae pharmaceutica*, 68(3), 375-380.
- Biesalski, H. K., Böhles, H., Esterbauer, H., Fürst, P., Gey, F., Hundsdörfer, G., ... & Weisburger, J. (1997). Antioxidant vitamins in prevention. *Clinical nutrition*, 16(3), 151-155. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(97\)80245-2](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(97)80245-2)
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *The World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9-19. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>
- Bisht, A. S., & Bisht, R. (2021). Microwave assisted synthesis of phthalimide amino derivatives with their antioxidant potential. *Current Trends in Pharmacy and Pharmaceutical Chemistry*, 3(3), 23-27. <https://doi.org/10.18231/j.ctppc.2021.007>
- Blanc, M. C., Moinard, C., & Cynober, L. (2005). Monoxyde d'azote. *Radicaux libres et stress oxydant*. Paris, Lavoisier : p, 25-43.
- Blumenthal, M. N. (2005). The role of genetics in the development of asthma and atopy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 5(2), 141-145.

Références bibliographiques

- Böhni, E. (1976). Bacteriostatic and bactericidal activity of two trimethoprim-sulfonamide combinations. *Chemotherapy*, 22(3-4), 262-273. <https://doi.org/10.1159/000221933>
- Boufas, W., Dupont, N., Berredjem, M., Berrezag, K., Bechecker, I., Berredjem, H., & Aouf, N. E. (2014). Synthesis and antibacterial activity of sulfonamides. SAR and DFT studies. *Journal of Molecular Structure*, 1074, 180-185. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.05.066>
- Boumendjel, A., Tridon, A., Messarah, M., Ughetto, S., Meharzi, S., & Boulakoud, M. S. (2012). Eosinophilic activity and bronchial hyperresponsiveness within an asthmatic paediatric population. *Allergologia et Immunopathologia*, 40(5), 301-305. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2011.06.003>
- Bousquet, J., Chanez, P., Lacoste, J. Y., White, R., Vic, P., Godard, P., & Michel, F. B. (1992). Asthma : a disease remodeling the airways. *Allergy*, 47(1).
- Bouzigon, E. (2010). *Asthme : du phénotype aux génotypes*. *Revue Française d'Allergologie*, 50(3), 193–196. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2010.01.033>
- Bouzigon, E., Forabosco, P., Koppelman, G. H., Cookson, W. O., Dizier, M. H., Duffy, D. L., ... & Lewis, C. M. (2010). Meta-analysis of 20 genome-wide linkage studies evidenced new regions linked to asthma and atopy. *European Journal of Human Genetics*, 18(6), 700-706. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.224>
- Bouzigon, E., Nadif, R., Le Moual, N., Dizier, M. H., Aschard, H., Boudier, A., ... & Siroux, V. (2015). Facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme et de l'allergie : synthèse des résultats de l'étude EGEA. *Revue des maladies respiratoires*, 32(8), 822-840. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2014.12.005>
- Bowler, R. P. (2004). Oxidative stress in the pathogenesis of asthma. *Current allergy and asthma reports*, 4(2), 116-122. <https://doi.org/10.1007/s11882-004-0056-7>
- Bradford, M. M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical biochemistry*, 72(1-2), 248-254. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(76\)90527-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3)
- Brannan, J. D. (2010). Bronchial hyperresponsiveness in the assessment of asthma control : Airway hyperresponsiveness in asthma : its measurement and clinical significance. *Chest*, 138(2), 11S-17S. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0231>
- Broide, D. (2008). New perspectives on mechanisms underlying chronic allergic inflammation and asthma in 2007. *Journal of allergy and clinical immunology*, 122(3), 475-480. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.06.025>
- Broide, D. H., Paine, M. M., & Firestein, G. S. (1992). Eosinophils express interleukin 5 and granulocyte macrophage-colony-stimulating factor mRNA at sites of allergic inflammation in asthmatics. *The Journal of clinical investigation*, 90(4), 1414-1424. <https://doi.org/10.1172/JCI116008>

Références bibliographiques

- Brutsche, M. H., & Frey, U. (2002). Pathogenèse et diagnostic de l'asthme. In *Forum Med Suisse* (Vol. 19, pp. 455-463).
- Buddana, S. K., Varanasi, Y. V. N., & Shetty, P. R. (2015). Fibrinolytic, anti-inflammatory and anti-microbial properties of α -(1-3) -glucans produced from *Streptococcus mutans* (MTCC 497). *Carbohydrate polymers*, 115, 152-159. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.08.083>
- Bulani, V., Biyani, K., Kale, R., Joshi, U., Charhate, K., Kumar, D., & Pagore, R. (2011). Inhibitory effect of *Calotropis gigantea* extract on ovalbumin-induced airway inflammation and Arachidonic acid induced inflammation in a murine model of asthma. *Int J Cur Bio Med Sci.*, 1(2), 19-25.
- Buss, W. W., Lemanski, R. F., & Asthma, N. (2001). *Engl. J Med*, 344, 350-362.
- Butcher, J. D. (2006). Exercise-induced asthma in the competitive cold weather athlete. *Current sports medicine reports*, 5(6), 284-288. <https://doi.org/10.1007/s11932-006-0054-8>
- Buxeraud, J., & Faure, S. (2016). Les quinolones et les sulfamides. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(558), 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2016.06.004>

C

- Caillaud, D., & de Travail ANSES, G. (2018). Moisissures intérieures et santé respiratoire : résultats des études épidémiologiques longitudinales récentes. *Revue Française d'Allergologie*, 58(5), 389-391. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.04.004>
- Carvalho, G. M., Oliveira, V. R., Soares, R. M., Azevedo, S. M., Lima, L. M., Barreiro, E. J., ... & Zin, W. A. (2010). Can LASSBio 596 and dexamethasone treat acute lung and liver inflammation induced by microcystin-LR?. *Toxicol*, 56(4), 604-612. <https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2010.06.005>
- Chandna, N., Kumar, S., Kaushik, P., Kaushik, D., Roy, S. K., Gupta, G. K., ... & Sharma, P. K. (2013). Synthesis of novel celecoxib analogues by bioisosteric replacement of sulfonamide as potent anti-inflammatory agents and cyclooxygenase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 21(15), 4581-4590. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.05.029>
- Chapman Jr, J. M., Cocolas, G. H., & Hall, I. H. (1979). Hypolipidemic activity of phthalimide derivatives. 1. N-substituted phthalimide derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 22(11), 1399-1402. <https://doi.org/10.1021/jm00197a022>
- Chekchaki, N., Khaldi, T., Rouibah, Z., Rouag, M., Sekiou, O., Messarah, M., & Boumendjel, A. (2017). Anti-inflammatory and antioxidant effects of two extracts from *Pistacia lentiscus* in liver and erythrocytes, in an experimental model of asthma. *Methods*, 18, 19.

Références bibliographiques

- Chemat, F. (2002). Towards the rehabilitation of the Mathews' 'dry' hydrolysis reaction using microwave technology. *Tetrahedron letters*, 43(32), 5555-5557. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)01127-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)01127-9)
- Chenivesse, C., & de Nadaï, P. (2020). Épidémiologie et physiopathologie de l'inflammation de type 2 dans l'asthme sévère : Epidemiology and pathophysiology of type 2 inflammation in severe asthma. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 12(2), 2S385-2S391. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(20\)30727-8](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(20)30727-8)
- Chidan Kumar, C. S., Loh, W. S., Chandraju, S., Win, Y. F., Tan, W. K., Quah, C. K., & Fun, H. K. (2015). Synthesis, structural and antioxidant studies of some novel N-ethyl phthalimide esters. *PLoS One*, 10(3), e0119440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119440>
- Chiriac, C. I., Nechifor, M., Tanasa, F., & Marioara, N. (2007). Formamide, a novel challenging reagent for the direct synthesis of non-N-substituted cyclic imides. *Rev. Roum. Chim*, 52, 883-886
- Chohan, Z. H., Shad, H. A., Youssoufi, M. H., & Hadda, T. B. (2010). Some new biologically active metal-based sulfonamide. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(7), 2893-2901. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.03.014>
- Choi, J. H., Lee, H. Y., & Towns, A. D. (2010). Dyeing properties of novel azo disperse dyes derived from phthalimide and color fastness on poly (lactic acid) fiber. *Fibers and Polymers*, 11, 199-204. <https://doi.org/10.1007/s12221-010-0199-1>
- Choudat, D. (2001). Allergies professionnelles. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 41(1), 42-44. [https://doi.org/10.1016/S0335-7457\(01\)80019-8](https://doi.org/10.1016/S0335-7457(01)80019-8)
- Cillard, J., & Cillard, P. (2006). Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations. *Oleagineux, corps gras, lipides*, 13(1), 24-29. <https://doi.org/10.1051/ocl.2006.6666>
- Clark, K., Simson, L., Newcombe, N., Koskinen, A. M., Mattes, J., Lee, N. A., ... & Foster, P. S. (2004). Eosinophil degranulation in the allergic lung of mice primarily occurs in the airway lumen. *Journal of Leucocyte Biology*, 75(6), 1001-1009. <https://doi.org/10.1189/jlb.0803391>
- Comhair, S. A., & Erzurum, S. C. (2010). Redox control of asthma : molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*, 12(1), 93-124. <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2425>
- Comhair, S. A., Bhatena, P. R., Dweik, R. A., Kavuru, M., & Erzurum, S. C. (2000). Rapid loss of superoxide dismutase activity during antigen-induced asthmatic response. *The Lancet*, 355(9204), 624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04736-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04736-4)
- Connor, E. E. (1998). Sulfonamide antibiotics. *Primary care update for ob/gyns*, 5(1), 32-35. [https://doi.org/10.1016/S1068-607X\(97\)00121-2](https://doi.org/10.1016/S1068-607X(97)00121-2)

Références bibliographiques

- Cowden, J. M., Riley, J. P., Ma, J. Y., Thurmond, R. L., & Dunford, P. J. (2010). Histamine H4 receptor antagonism diminishes existing airway inflammation and dysfunction via modulation of Th2 cytokines. *Respiratory research*, 11, 1-12. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-86>

D

- Dahlén, S. E. (2006). Treatment of asthma with antileukotrienes : first line or last resort therapy?. *European journal of pharmacology*, 533(1-3), 40-56. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.12.070>
- D'Amato, G., Liccardi, G., D'Amato, M., & Cazzola, M. (2001). Outdoor air pollution, climatic changes and allergic bronchial asthma. *European Respiratory Journal*, 20(3), 763–776. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00204501>
- Darveaux, J. I., & Lemanske Jr, R. F. (2014). Infection-related asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology : In Practice*, 2(6), 658-663. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.09.011>
- Decker, E. A., & Welch, B. (1990). Role of ferritin as a lipid oxidation catalyst in muscle food. *Journal of Agricultural and food Chemistry*, 38(3), 674-677. <https://doi.org/10.1021/jf00093a019>
- Dharmage, S. C., Perret, J. L., & Custovic, A. (2019). Epidemiology of asthma in children and adults. *Frontiers in pediatrics*, 7, 246. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00246>
- Downey, J. D., Saleh, S. A., Bridges, T. M., Morrison, R. D., Daniels, J. S., Lindsley, C. W., & Breyer, R. M. (2013). Development of an in vivo active, dual EP1 and EP3 selective antagonist based on a novel acyl sulfonamide bioisostere. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(1), 37-41. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.11.046>
- Durand, G., & Beaudoux, J. L. (2011). *Biochimie médicale : Marqueurs actuels et perspectives*. Lavoisier.
- Dworski, R. (2000). Oxidant stress in asthma. *Thorax*, 55(suppl 2), S51-S53. https://doi.org/10.1136/thorax.55.suppl_2.s51

E

- Eder, W., Ege, M. J., & von Mutius, E. (2006). *The Asthma Epidemic*. *New England Journal of Medicine*, 355(21), 2226–2235.

Références bibliographiques

- Egbujor, M. C. (2024). Sulfonamide Derivatives: Recent Compounds with Potent Anti-alzheimer's Disease Activity. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents)*, 24(1), 82-104. <https://doi.org/10.2174/0118715249278489231128042135>
- Egbujor, M. C., Garrido, J., Borges, F., & Saso, L. (2023). Sulfonamide a valid scaffold for antioxidant drug development. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 20(2), 190-209. <https://doi.org/10.2174/1570193X19666220411134006>
- El-Aarag, B., Attia, A., Zahran, M., Younes, A., & Tousson, E. (2021). New phthalimide analog ameliorates CCl4 induced hepatic injury in mice via reducing ROS formation, inflammation, and apoptosis. *Saudi journal of biological sciences*, 28(11), 6384-6395. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.07.014>
- El-Gazzar, M. G., Nafie, N. H., Nocentini, A., Ghorab, M. M., Heiba, H. I., & Supuran, C. T. (2018). Carbonic anhydrase inhibition with a series of novel benzenesulfonamide-triazole conjugates. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 33(1), 1565-1574. <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1513927>
- Encyclopédie Britannica, (2001). Edition Deluxe.
- Engler, R. (1995). Protéines de la réaction inflammatoire. *Revue Française des Laboratoires*, 276(1995), 93-99. [http://dx.doi.org/10.1016%2FS0338-9898\(95\)80365-3](http://dx.doi.org/10.1016%2FS0338-9898(95)80365-3)
- Esterbauer, H., Gebicki, J., Puhl, H., & Jürgens, G. (1992). The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radical Biology and Medicine*, 13(4), 341-390. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(92\)90181-F](https://doi.org/10.1016/0891-5849(92)90181-F)
- European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). (2000, September). Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by agar dilution. *Clinical Microbiology and Infection*, 13(6).
- Evrard, B. (2020). Physiopathologie de l'allergie IgE-dépendante. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(521), 20-31. [https://doi.org/10.1016/s1773-035x\(20\)30124-6](https://doi.org/10.1016/s1773-035x(20)30124-6)

F

- F. Lamie, P., N. Phillopes, J., O. El-Gendy, A., Rarova, L., & Gruz, J. (2015). Design, synthesis and evaluation of novel phthalimide derivatives as in vitro anti-microbial, anti-oxidant and anti-inflammatory agents. *Molecules*, 20(9), 16620-16642. <https://doi.org/10.3390/molecules200916620>

Références bibliographiques

- Fahy, J. V. (2001). Remodeling of the airway epithelium in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 164(supplement_2), S46-S51. https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.supplement_2.2106066
- Favier, A. (1997). Le stress oxydant : Intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Annales de Biologie Clinique*, 55(1), 9–16.
- Favier, A. (2003). Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Médecine/Sciences*, 19(2), 108–115.
- Fernandes, G. F., Lopes, J. R., Dos Santos, J. L., & Scarim, C. B. (2023). Phthalimide as a versatile pharmacophore scaffold: Unlocking its diverse biological activities. *Drug Development Research*, 84(7), 1346-1375. <https://doi.org/10.1002/ddr.22094>
- Fleming, E., & Luo, Y. (2021). Co-delivery of synergistic antioxidants from food sources for the prevention of oxidative stress. *Journal of Agriculture and Food Research*, 3, 100107. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2021.100107>
- Flohe, L., & Günzler, W. A. (1984). Analysis of glutathione peroxidase. *Methods in Enzymology*, 105, 114–121. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05015-1](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05015-1)
- Ford-Hutchinson, A. W., Bray, M. A., Doig, M. V., Shipley, M. E., & Smith, M. J. H. (1980). Leukotriene B, a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes. *Nature*, 286(5770), 264-265. <https://doi.org/10.1038/286264a0>
- Frew, A. J., & Kay, A. B. (1990). Eosinophils and T-lymphocytes in late-phase allergic reactions. *Journal of allergy and clinical immunology*, 85(3), 533-539. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(90\)90090-Q](https://doi.org/10.1016/0091-6749(90)90090-Q)
- Fujimura, K. E., & Lynch, S. V. (2015). Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell host & microbe*, 17(5), 592-602. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.007>

G

- Galli, S. J., Tsai, M., & Piliponsky, A. M. (2008). The development of allergic inflammation. *Nature*, 454(7203), 445-454. <https://doi.org/10.1038/nature07204>
- García, G., Serrano, I., Sánchez-Alonso, P., Rodríguez-Puyol, M., Alajarín, R., Griera, M., ... & Díez-Marqués, M. L. (2012). New losartan-hydrocaffeic acid hybrids as antihypertensive-antioxidant dual drugs: Ester, amide and amine linkers. *European journal of medicinal chemistry*, 50, 90-101. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.01.043>

Références bibliographiques

- Garibov, E., Taslimi, P., Sujayev, A., Bingol, Z., Çetinkaya, S., Gulçin, İ., ... & Supuran, C. T. (2016). Synthesis of 4, 5-disubstituted-2-thioxo-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidines and investigation of their acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, carbonic anhydrase I/II inhibitory and antioxidant activities. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 31(sup3), 1-9. <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1198901>
- Genç, Y., Özkanca, R., & Bekdemir, Y. (2008). Antimicrobial activity of some sulfonamide derivatives on clinical isolates of Staphylococcus aureus. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 7, 1-6. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-7-17>
- Gern, J. E., & Busse, W. W. (2002). Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nature Reviews Immunology*, 2(2), 132-138. <https://doi.org/10.1038/nri725>
- Gleich, G. J., & Adolphson, C. R. (1986). The eosinophilic leukocyte : structure and function. *Advances in immunology*, 39, 177-253. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)60351-X](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)60351-X)
- Göçer, H., Akıncıoğlu, A., Öztaşkın, N., Göksu, S., & Gülçin, İ. (2013). Synthesis, Antioxidant, and Antiacetylcholinesterase Activities of Sulfonamide Derivatives of Dopamine-R elated Compounds. *Archiv der pharmazie*, 346(11), 783-792. <https://doi.org/10.1002/ardp.201300228>
- Gök, N., Akıncıoğlu, A., Erümit Binici, E., Akıncıoğlu, H., Kılınç, N., & Göksu, S. (2021). Synthesis of novel sulfonamides with anti-Alzheimer and antioxidant capacities. *Archiv der Pharmazie*, 354(7), 2000496. <https://doi.org/10.1002/ardp.202000496>
- Goldstein, I. M., Malmsten, C. L., Kindahl, H. A. N. S., Kaplan, H. B., Rådmark, O., Samuelsson, B., & Weissmann, G. (1978). Thromboxane generation by human peripheral blood polymorphonuclear leukocytes. *The Journal of experimental medicine*, 148(3), 787-792. <https://doi.org/10.1084/jem.148.3.787>
- Goudable, J., & Favier, A. (1997). Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutrition clinique et métabolisme*, 11(2), 115-120. [https://doi.org/10.1016/S0985-0562\(97\)80058-1](https://doi.org/10.1016/S0985-0562(97)80058-1)
- Grib, I. (2016). Synthèse de nouveaux N-sulfonylimines et N-acylsulfonamides modifiés : Évaluation de l'activité antibactérienne et antitumorale (Thèse de doctorat). Faculté des sciences, Département de chimie.
- Grib, I., Berredjem, M., Djouad, S. E., Benzaid, C., Rachedi, K. O., Bahadi, R., ... & Bouasla, R. (2024). Efficient synthesis, crystallographic study, antimicrobial activity and in silico studies of novel bioactive α -aminophosphonates based on pyridine moiety. *Journal of Molecular Structure*, 1309, 138138. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138138>
- Grib, I., Berredjem, M., Rachedi, K. O., Djouad, S. E., Bouacida, S., Bahadi, R., ... & Belhani, B. (2020). Novel N-sulfonylphthalimides: Efficient synthesis, X-ray characterization, spectral investigations, POM analyses, DFT computations and antibacterial activity. *Journal of Molecular Structure*, 1217, 128423. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128423>

Références bibliographiques

- Grisham, M. B., Jourdain, D., & Wink, D. A. (1999). I. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implications in inflammation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 276(2), G315-G321. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1999.276.2.G315>
- Gross, V. (2024). An integrative approach to characterize and predict cell death and escape to beta-lactam antibiotic treatments (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay).
- Guerfi, M., Berredjem, M., Dekir, A., Bahadi, R., Djouad, S. E., Sothea, T. O., ... & Boussaker, M. (2024). Anticancer activity, DFT study, ADMET prediction, and molecular docking of novel α -sulfamidophosphonates. *Molecular Diversity*, 28(3), 1023-1038. <https://doi.org/10.1007/s11030-023-10630-w>
- Guilloud-Bataille, M., Bouzigon, E., Annesi-Maesano, I., Bousquet, J., Charpin, D., Gormand, F., ... & Dizier, M. H. (2008). Evidence for linkage of a new region (11p14) to eczema and allergic diseases. *Human genetics*, 122, 605-614. <https://doi.org/10.1007/s00439-007-0439-7>
- Gülçin, I. (2012). Antioxidant activity of food constituents: an overview. *Archives of toxicology*, 86, 345-391. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0774-2>
- Guo, S. X., He, F., Dai, A. L., Zhang, R. F., Chen, S. H., & Wu, J. (2020). Synthesis and biological activities of novel trifluoromethylpyridine amide derivatives containing sulfur moieties. *RSC advances*, 10(59), 35658-35670. <https://doi.org/10.1039/D0RA07301F>
- Haggerty, C. L., Ness, R. B., Kelsey, S., & Waterer, G. W. (2003). The impact of estrogen and progesterone on asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 90(3), 284-291. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61794-2](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61794-2)

H

- Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P. (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*, 62(10).
- Halliwell, B. (1993). The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis*, 23, 118-118. <https://doi.org/10.1159/000216921>
- Hamid, Q., & Tulic, M. (2009). Immunobiology of asthma. *Annual review of physiology*, 71(1), 489-507. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163200>
- Hammad, H., Lambrecht, B. N. (2006). Rôle des différentes populations de cellules dendritiques dans l'asthme allergique. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 46(3), 128-130. [https://doi.org/10.1016/S1877-0320\(06\)70307-8](https://doi.org/10.1016/S1877-0320(06)70307-8)

Références bibliographiques

- Hassoun, D., Hoarau, C., Nocent-Ejnaini, C., & Mahay, G. (2023). L'asthme et l'allergie, rencontres de type 2 : Asthma and allergy, type 2 encounters. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 15(1), 1S6-1S11. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(23\)00012-5](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(23)00012-5)
- Hawrylowicz, C. M., & O'garra, A. (2005). Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nature Reviews Immunology*, 5(4), 271-283. <https://doi.org/10.1038/nri1589>
- Heirlings, L., Siró, I., Devlieghere*, F., Van Bavel, E., Cool, P., De Meulenaer, B., ... & Debevere, J. (2004). Influence of polymer matrix and adsorption onto silica materials on the migration of α -tocopherol into 95% ethanol from active packaging. *Food additives and contaminants*, 21(11), 1125-1136. <https://doi.org/10.1080/02652030400010439>
- Henricks, P. A., & Nijkamp, F. P. (2001). Reactive oxygen species as mediators in asthma. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 14(6), 409-421. <https://doi.org/10.1006/pupt.2001.0319>
- Ho, T. C., Chan, A. H., & Ganesan, A. (2020). Thirty years of HDAC inhibitors: 2020 insight and hindsight. *Journal of medicinal chemistry*, 63(21), 12460-12484. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00830>
- Holgate, S. T. (2008). Pathogenesis of asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 38(6), 872-897. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02971.x>
- Hollenberg, A. N. (2008). The role of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) neuron as a metabolic sensor. *Thyroid*, 18(2), 131-139. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0251>
- Hould, R. (1984). *Techniques d'histopathologie et de cytopathologie*. Centre collégial de développement de matériel didactique (CCDMD). <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.11.038>
- Huang, J., Su, M., Lee, B. K., Kim, M. J., Jung, J. H., & Im, D. S. (2018). Suppressive effect of 4-hydroxy-2-(4-hydroxyphenethyl) isoindoline-1, 3-dione on ovalbumin-induced allergic asthma. *Biomolecules & Therapeutics*, 26(6), 539. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2018.006>
- Hughes, J. M., Stringer, R. S., Black, J. L., & Armour, C. L. (1995). The effects of tumour necrosis factor α on mediator release from human lung. *Pulmonary Pharmacology*, 8(1), 31-36. <https://doi.org/10.1006/pulp.1995.1004>
- Humbles, A. A., Lloyd, C. M., McMillan, S. J., Friend, D. S., Xanthou, G., McKenna, E. E., ... & Gerard, C. (2004). A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science*, 305(5691), 1776–1779. <https://doi.org/10.1126/science.1100283>

Références bibliographiques

- Jamel, N. M., Al-Hammed, K. A., & j Ahmed, B. (2019). Methods of Synthesis Phthalimide Derivatives and Biological Activity-Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11(9), 3348-3354.
- Jasemi, S. V., Khazaei, H., Fakhri, S., Mohammadi-Noori, E., & Farzaei, M. H. (2022). Naringenin improves ovalbumin-induced allergic asthma in rats through antioxidant and anti-inflammatory effects. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (eCAM)*, 2022(4), 9110–798. <https://doi.org/10.1155/2022/9110798>
- Johnson, M. A., Macdonald, T. L., Mannick, J. B., Conaway, M. R., & Gaston, B. (2001). Accelerated S-nitrosothiol breakdown by amyotrophic lateral sclerosis mutant copper, zinc-superoxide dismutase. *Journal of Biological Chemistry*, 276(43), 39872-39878. <https://doi.org/10.1074/jbc.M102781200>
- Joshi, S., & Khosla, N. (2003). QSAR study on antibacterial activity of sulphonamides and derived Mannich bases. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 13(21), 3747-3751. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.08.017>
- Jutel, M., Blaser, K., & Akdis, C. A. (2005). Histamine in allergic inflammation and immune modulation. *International archives of allergy and immunology*, 137(1), 82-92. <https://doi.org/10.1159/000085108>

K

- Karthik, C. S., Mallesha, L., & Mallu, P. (2015). Investigation of antioxidant properties of phthalimide derivatives. *Canad Chem Trans*, 3, 199-206.
- Keifer, J. A., Guttridge, D. C., Ashburner, B. P., & Albert Jr, S. (2001). Inhibition of NF- κ B activity by thalidomide through suppression of I κ B kinase activity. *Journal of Biological Chemistry*, 276(25), 22382-22387. <https://doi.org/10.1074/jbc.M100938200>
- Khaldi, T., Chekchaki, N., Boumendjel, M., Taibi, F., Abdellaoui, M., Messarah, M., & Boumendjel, A. (2018). Ameliorating effects of Nigella sativa oil on aggravation of inflammation, oxidative stress and cytotoxicity induced by smokeless tobacco extract in an allergic asthma model in Wistar rats. *Allergologia et Immunopathologia*, 46(5), 472-481. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.02.005>
- Khaldi, T., Chekchaki, N., Rouibah, Z., Chouala, K., Cheniti, H., Boumendjel, M., ... & Boumendjel, A. (2022). Preventive effects of oral administration of Nigella sativa oil against smokeless tobacco induced toxicity and oxidative stress in the liver and kidney of allergic

Références bibliographiques

- asthma induced rats. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 14(3), 291-300. <https://doi.org/10.1007/s13530-022-00142-9>
- Kirkham, P., & Rahman, I. (2006). Oxidative stress in asthma and COPD : antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacology & therapeutics*, 111(2), 476-494. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.10.015>
 - Konda, S., Raparathi, S., Bhaskar, K., Munaganti, R. K., Guguloth, V., Nagarapu, L., & Akkewar, D. M. (2015). Synthesis and antimicrobial activity of novel benzoxazine sulfonamide derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(7), 1643–1646. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.01.026>
 - Krishnakumar, V., Balachandran, V., & Chithambarathanu, T. (2005). Density functional theory study of the FT-IR spectra of phthalimide and N-bromophthalimide. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 62(4-5), 918-925. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2005.02.051>
 - Kudo, M., Ishigatsubo, Y., & Aoki, I. (2013). Pathology of asthma. *Frontiers in microbiology*, 4, 263. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00263>
 - Kuehni, C. E., Davis, A., Brooke, A. M., & Silverman, M. (2001). Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence?. *The lancet*, 357(9271), 1821-1825. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04958-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04958-8)
 - Kumar, M., Narasimhan, B., Ramasamy, K., Mani, V., Mishra, R. K., & Majeed, A. B. A. (2017). Synthesis, antimicrobial, and cytotoxic evaluation of 4-(1-aryl-5-halo-2-oxo-1,2-dihydro-indol ylideneamino) -N-substituted benzene sulfonamides. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S2845-S2852. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.11.009>
 - Kushwaha, N., & Kaushik, D. (2016). Recent advances and future prospects of phthalimide derivatives. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6(3), 159-171. <https://dx.doi.org/10.7324/JAPS.2016.60330>

L

- Laguerre, M., Lecomte, J., & Villeneuve, P. (2007). Evaluation of the ability of antioxidants to counteract lipid oxidation: Existing methods, new trends, and challenges. *Progress in Lipid Research*, 46(5), 244–282. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2007.05.002>.
- Lai, L. S., Chou, S. T., & Chao, W. W. (2001). Studies on the antioxidative activities of Hsiantso (Mesona procumbens Hemsl) leaf gum. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(2), 963-968. <https://doi.org/10.1021/jf001146k>

Références bibliographiques

- Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2010). The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *The Lancet*, 376(9743), 835-843. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61226-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61226-3)
- Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2015). The immunology of asthma. *Nature immunology*, 16(1), 45-56. <https://doi.org/10.1038/ni.3049>
- Larché, M., Robinson, D. S., & Kay, A. B. (2003). The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(3), 450-463. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.169>
- Lee, M. Y., Lee, N. H., Seo, C. S., Lee, J. A., Jung, D., Kim, J. H., & Shin, H. K. (2010). Alpinia katsumadai seed extract attenuate oxidative stress and asthmatic activity in a mouse model of allergic asthma. *Food and chemical toxicology*, 48(6), 1746-1752. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.04.004>
- Leff, A. R. (2001). The Antileukotriene Working Group consensus conference overview. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 6(86), 1-3. [http://dx.doi.org/10.1016%2FS1081-1206\(10\)62304-6](http://dx.doi.org/10.1016%2FS1081-1206(10)62304-6)
- Létuvé, S., & Taillé, C. (2013). Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. *EMC-Pneumologie*, 10(2), 1-8.
- Lévesque, B., Auger, P. L., Bourbeau, J., Duchesne, J. F., Lajoie, P., & Menzies, D. (2003). Qualité de l'air intérieur. *Environnement et santé publique: fondements et pratiques Volume Chapitre*, 12, 16.
- Li, X., Zhang, Y. K., Liu, Y., Zhang, S., Ding, C. Z., Zhou, Y., ... & Wright, J. (2010). Synthesis of new acylsulfamoyl benzoxaboroles as potent inhibitors of HCV NS3 protease. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(24), 7493-7497. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.10.007>
- Lima, L. M., Castro, P., Machado, A. L., Fraga, C. A. M., Lugnier, C., De Moraes, V. L. G., & Barreiro, E. J. (2002). Synthesis and anti-inflammatory activity of phthalimide derivatives, designed as new thalidomide analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 10(9), 3067-3073. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00152-9](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00152-9)
- Lin, P. P., Hsieh, Y. M., & Tsai, C. C. (2009). Antagonistic activity of Lactobacillus acidophilus RY2 isolated from healthy infancy feces on the growth and adhesion characteristics of enteroaggregative Escherichia coli. *Anaerobe*, 15(4), 122-126. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2009.01.009>
- Lohan, S., Monga, J., Cameotra, S. S., & Bisht, G. S. (2014). In vitro and in vivo antibacterial evaluation and mechanistic study of ornithine based small cationic lipopeptides against antibiotic resistant clinical isolates. *European journal of medicinal chemistry*, 88, 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.06.039>

Références bibliographiques

- Lötvall, J., Akdis, C. A., Bacharier, L. B., Bjermer, L., Casale, T. B., Custovic, A., ... & Greenberger, P. A. (2011). Asthma endotypes : a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(2), 355-360. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.037>
- Lu, X. Y., Wang, Z. C., Ren, S. Z., Shen, F. Q., Man, R. J., & Zhu, H. L. (2016). Coumarin sulfonamides derivatives as potent and selective COX-2 inhibitors with efficacy in suppressing cancer proliferation and metastasis. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26(15), 3491-3498. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.06.037>
- Lusic, A. J. (2000). Insight review articles. *Nature*, 407, 233-241.
- Luzzio, F. A., Zacherl, D. P., & Figg, W. D. (1999). A facile scheme for phthalimide \rightleftharpoons phthalimidine conversion. *Tetrahedron letters*, 40(11), 2087-2090. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)00152-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)00152-5)

M

- Machado, A. L., Lima, L. M., Araújo-Jr, J. X., Fraga, C. A. M., Koatz, V. L. G., & Barreiro, E. J. (2005). Design, synthesis and antiinflammatory activity of novel phthalimide derivatives, structurally related to thalidomide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(4), 1169-1172. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.12.012>
- MacNee, W. (2001). Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *European journal of pharmacology*, 429(1-3), 195-207. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01320-6](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01320-6)
- Maddox, L., & Schwartz, D. A. (2002). The pathophysiology of asthma. *Annual review of medicine*, 53(1), 477-498. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.53.082901.103921>
- Magnan, A., Pipet, A. (2011). *Controverse : l'asthme sévère est allergique*. *Revue Française d'Allergologie*, 51(3), 204-207. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2011.01.004>
- Mahapatra, S. P., Ghode, P., Jain, D. K., Chaturvedi, S. C., Maiti, B. C., & Maity, T. K. (2010). Synthesis and hypoglycemic activity of some phthalimide derivatives. *J. Pharm. sci. res*, 2(9), 567-578.
- Malleo, G., Mazzon, E., Genovese, T., Di Paola, R., Muià, C., Crisafulli, C., ... & Cuzzocrea, S. (2008). Effects of thalidomide in a mouse model of cerulein-induced acute pancreatitis. *Shock*, 29(1), 89-97.
- Mamessier, E., & Magnan, A. (2006). Cytokines in atopic diseases : revisiting the Th2 dogma. *European Journal of Dermatology*, 16(2), 103-113.

Références bibliographiques

- Manis, J. P., Tian, M., & Alt, F. W. (2002). Mechanism and control of class-switch recombination. *Trends in immunology*, 23(1), 31-39.
- Marchi, L., Abdala, N., Oliveira, L., Amaral, R., Coutinho, E., & Pimenta, L. (2012). Stand-alone lateral interbody fusion for the treatment of low-grade degenerative spondylolisthesis. *The Scientific World Journal*, 2012(1), 456346. <https://doi.org/10.1100/2012/456346>
- Masoli, M., Fabian, D., Holt, S., Beasley, R., & Global Initiative for Asthma (GINA) Program. (2004). The global burden of asthma : executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 59(5), 469-478.
- Massah, A. R., Adibi, H., Khodarahmi, R., Abiri, R., Majnooni, M. B., Shahidi, S., ... & Zolfigol, M. A. (2008). Synthesis, in vitro antibacterial and carbonic anhydrase II inhibitory activities of N-acylsulfonamides using silica sulfuric acid as an efficient catalyst under both solvent-free and heterogeneous conditions. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(10), 5465-5472. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.04.011>
- Massion, P., Preiser, J. C., & Balligand, J. L. (2002). Les espèces réactives de l'azote : bénéfiques ou délétères?. *Nutrition clinique et métabolisme*, 16(4), 248-252. [https://doi.org/10.1016/S0985-0562\(02\)00167-X](https://doi.org/10.1016/S0985-0562(02)00167-X)
- Mazat, J. P., & Ransac, S. (2010). Le complexe bc1 de la chaîne respiratoire mitochondriale fonctionne selon l'hypothèse du cycle Q de Mitchell-La preuve par une approche stochastique. *Médecine/sciences*, 26(12), 1079-1086. <https://doi.org/10.1051/medsci/201026121079>
- McCord, J. M., & Fridovich, I. (1969). The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions: I. Radicals generated by the interaction of sulfite, dimethyl sulfoxide, and oxygen. *Journal of Biological Chemistry*, 244(22), 6056-6063. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)63505-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)63505-7)
- Medina-Tato, D. A., Watson, M. L., & Ward, S. G. (2006). Leukocyte navigation mechanisms as targets in airway diseases. *Drug discovery today*, 11(19-20), 866-879. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.08.008>
- Meharzi, S., Mansouri, R., Chekchaki, N., Bouchair, N., Belgharssa, A., Tridon, A., ... & Boumendjel, A. (2017). Indoor aeroallergens in asthmatic pediatric population in annaba (Algeria). *Aerosol and Air Quality Research*, 17(10), 2482-2490.
- Migdal, C., & Serres, M. (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *médecine/sciences*, 27(4), 405-412. <https://doi.org/10.1051/medsci/2011274017>
- Minshall, E. M., Leung, D. Y., Martin, R. J., Song, Y. L., Cameron, L., Ernst, P., & Hamid, Q. (1997). Eosinophil-associated TGF- β 1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial

Références bibliographiques

- asthma. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 17(3), 326-333. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.17.3.2733>
- Mironczuk-Chodakowska, I., Witkowska, A. M., & Zujko, M. E. (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in medical sciences*, 63(1), 68-78. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.05.005>
 - Missebukpo, A., Metowogo, K., Diallo, A., Lawson-Evi, P., Eklu-Gadegbeku, K., Aklikokou, K. A., & Messanvi, G. (2013). Antioxidant effects of *Ixora coccinea* Linn. in a rat model of ovalbumin-induced asthma. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7(42), 2794-2800.
 - Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S. P., & Malik, A. B. (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(7), 1126–1167. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>
 - Mohamed, T. A., Shaaban, I. A., Farag, R. S., Zoghaib, W. M., & Afifi, M. S. (2015). Synthesis, antimicrobial activity, structural and spectral characterization and DFT calculations of Co (II), Ni (II), Cu (II) and Pd (II) complexes of 4-amino-5-pyrimidinecarbonitrile. *Spectrochimica Acta Part A : Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 135, 417-427. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.07.018>
 - Mondello, S., Mazzon, E., Di Paola, R., Crisafulli, C., Mondello, P., Buemi, M., ... & Cuzzocrea, S. (2009). Thalidomide suppresses sclerosing encapsulating peritonitis in a rat experimental model. *Shock*, 32(3), 332-339.
 - Moneret-Vautrin, D. A., Kanny, G., & Thevenin, F. (1996). Asthma caused by food allergy. *La Revue de Medecine Interne*, 17(7), 551-557. [https://doi.org/10.1016/0248-8663\(96\)83091-8](https://doi.org/10.1016/0248-8663(96)83091-8)
 - Montana, J. G., Buckley, G. M., Cooper, N., Dyke, H. J., Gowers, L., Gregory, J. P., ... & Warneck, J. B. (1998). Aryl sulfonamides as selective PDE4 inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 8(19), 2635-2640. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(98\)00491-0](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(98)00491-0)
 - Moura, C. T. M., Bezerra, F. C., De Moraes, I. M., Magalhães, P. J. C., & Capaz, F. R. (2005). Increased responsiveness to 5-hydroxytryptamine after antigenic challenge is inhibited by nifedipine and niflumic acid in rat trachea in vitro. *Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology*, 32(12).
 - Munck, A. (2000). Mucoviscidose : inflammation, stress oxydant, infection. Essais de manipulation nutritionnelle. *Nutrition clinique et métabolisme*, 14(3), 201-205. [https://doi.org/10.1016/S0985-0562\(00\)80023-0](https://doi.org/10.1016/S0985-0562(00)80023-0)
 - Muro, S., Minshall, E. M., & Hamid, Q. A. (2000). The pathology of chronic asthma. *Clinics in chest medicine*, 21(2), 225-244. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70263-X](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70263-X)

Références bibliographiques

- Murphy, K. M., & Reiner, S. L. (2002). The lineage decisions of helper T cells. *Nature Reviews Immunology*, 2(12), 933-944. <https://doi.org/10.1038/nri954>

N

- Nadeau, S. (1994). Exercice, asthme et froid : étude des mécanismes cellulaires et moléculaires (Thèse de doctorat, Université du Québec à Trois-Rivières).
- Nadeem, A., Masood, A., & Siddiqui, N. (2008). Oxidant—antioxidant imbalance in asthma : scientific evidence, epidemiological data and possible therapeutic options. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 2(4), 215-235. <https://doi.org/10.1177/1753465808094971>
- Nafti, S., Taright, S., El Ftouh, M., Yassine, N., Benkheder, A., Bouacha, H., ... & El Hasnaoui, A. (2009). Prevalence of asthma in North Africa : the Asthma Insights and Reality in the Maghreb (AIRMAG) study. *Respiratory medicine*, 103, S2-S11. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(09\)70022-8](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(09)70022-8)
- Nayab, P. S., Akrema, Ansari, I. A., Shahid, M., & Rahisuddin. (2017). New phthalimide-appended Schiff bases: Studies of DNA binding, molecular docking and antioxidant activities. *Luminescence*, 32(5), 829-838. <https://doi.org/10.1002/bio.3259>
- Nayab, P. S., Pulaganti, M., Chitta, S. K., & Oves, M. (2015). Synthesis, spectroscopic studies of novel N-substituted phthalimides and evaluation of their antibacterial, antioxidant, DNA binding and molecular docking studies. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 10(3), 703-713. <http://orcid.org/0000-0002-7139-6976>
- Neves, J. S., Lima, L. M., Fraga, C. A., Barreiro, E. J., Miranda, A. L., Diaz, B. L., ... & Martins, M. A. (2005). Evaluating the prophylactic potential of the phthalimide derivative LASSBio 552 on allergen-evoked inflammation in rats. *European journal of pharmacology*, 511(2-3), 219-227. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.02.011>
- Niki, E. (2016). Oxidative stress and antioxidants : Distress or eustress?. *Archives of biochemistry and biophysics*, 595, 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.11.017>
- Nishimori, I., Minakuchi, T., Kohsaki, T., Onishi, S., Takeuchi, H., Vullo, D., ... & Supuran, C. T. (2007). Carbonic anhydrase inhibitors: the β -carbonic anhydrase from *Helicobacter pylori* is a new target for sulfonamide and sulfamate inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(13), 3585-3594. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.04.063>

O

Références bibliographiques

- O'byrne, P. M., Dolovich, J., & Hargreave, F. E. (1987). Late asthmatic responses. *The American review of respiratory disease*, 136(3), 740-751. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.3.740>
- Okunrobo, L. O., Usifoh, C. O., & Scriba, G. K. (2006). Synthesis and pharmacological evaluation of 2-hydroxymethylbenzamides as anti-inflammatory and analgesic agents. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 63(1), 25-31.
- Orzeszko, A., Kamińska, B., & Starościak, B. J. (2002). Synthesis and antimicrobial activity of new adamantane derivatives III. *Il Farmaco*, 57(8), 619-624. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(02\)01199-0](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(02)01199-0)
- Ovung, A., & Bhattacharyya, J. (2021). Sulfonamide drugs: Structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. *Biophysical reviews*, 13(2), 259-272. <https://doi.org/10.1007/s12551-021-00795-9>
- Özdemir, Ü. Ö., Güvenç, P., Şahin, E., & Hamurcu, F. (2009). Synthesis, characterization and antibacterial activity of new sulfonamide derivatives and their nickel (II), cobalt (II) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 362(8), 2613-2618. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2008.11.029>

P

- Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2011). Biomarkers of oxidative stress in red blood cells. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, 155(2).
- Pareek, A., Rani, P., & Kishore, D. (2013). A short review on: Sulphonamides. *Int J Pharm Bio Sci*, 4(1), 812-820.
- Patel, J. M., & Bahadur, A. (2011). Histopathological manifestations of sub-lethal toxicity of copper ions in *Catla*. [http://idosi.org/aejts/3\(1\)11/1.pdf](http://idosi.org/aejts/3(1)11/1.pdf)
- Pawar, N. S., Patil, J. U., Suryawanshi, K. C., Chaudhary, S. R., & Patil, P. B. (2012). An improved microwave irradiation method for synthesis of some new N-alkyl and N-alkyloxy phthalimides. *Der Pharma Chemica*, 4, 15-22.
- Pease, J. E. (2006). Asthma, allergy and chemokines. *Current drug targets*, 7(1), 3-12.
- Perez, F., Hujer, A. M., Hujer, K. M., Decker, B. K., Rather, P. N., & Bonomo, R. A. (2007). Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(10), 3471-3484. <https://doi.org/10.1128/aac.01464-06>

Références bibliographiques

- Perron, N. R., & Brumaghim, J. L. (2009). A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell biochemistry and biophysics*, 53, 75-100. <https://doi.org/10.1007/s12013-009-9043-x>
- Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science : IJBS*, 4(2), 89.
- Poitevin, B. (2013). Asthme : rôle des acteurs environnementaux (2e partie). *La Revue d'Homéopathie*, 4(4), 124-132. <https://doi.org/10.1016/j.revhom.2013.10.007>
- Prieto, P., Pineda, M., & Aguilar, M. (1999). Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E. *Analytical biochemistry*, 269(2), 337-341. <https://doi.org/10.1006/abio.1999.4019>

R

- Raheison, C. (2012). L'asthmatique obèse : une prise en charge spécifique?. *Revue Française d'Allergologie*, 52(3), 227-229. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2012.01.014>
- Rahman, I., Morrison, D., Donaldson, K., & MacNee, W. (1996). Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 154(4), 1055-1060. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.4.8887607>
- Rajizadeh, M. A., Najafipour, H., Fekri, M. S., Rostamzadeh, F., Jafari, E., Bejeshk, M. A., & Masoumi-Ardakani, Y. (2019). Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of myrtenol in rats with allergic asthma. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 18(3), 1488–1498. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.1100749>
- Rance, F., De Blic, J., & Scheinmann, P. (2003). Prevention of asthma and allergic diseases in children. *Archives de Pédiatrie : Organe Officiel de la Société Française de Pédiatrie*, 10(3), 232-237. [https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(03\)00328-2](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(03)00328-2)
- Rancé, F., Deschildre, A., Bidat, É., Just, J., Couderc, L., Wanin, S., & Weiss, L. (2009). Prévention secondaire et tertiaire de l'asthme allergique de l'enfant. *Revue Française d'Allergologie*, 49(8), 585-592. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2009.10.003>
- Rance, F., Grandmottet, X., & Grandjean, H. (2005). Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clinical & Experimental Allergy*, 35(2), 167-172. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02162.x>
- Rateb, H. S., Ahmed, H. E., Ahmed, S., Ihmaid, S., & Afifi, T. H. (2016). Discovery of novel phthalimide analogs: Synthesis, antimicrobial and antitubercular screening with molecular docking studies. *EXCLI journal*, 15, 781. <https://doi.org/10.17179/excli2016-654>

Références bibliographiques

- Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biol. Med.* 26 : 1231-1237. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00315-3)
- Redington. (2000). Fibrosis and airway remodelling. *Clinical & Experimental Allergy*, 30, 42-45. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00096.x>
- Reimund, J. M. (2002). Stress oxydant au cours des syndromes inflammatoires chroniques. *Nutrition clinique et métabolisme*, 16(4), 275-284. [https://doi.org/10.1016/S0985-0562\(02\)00171-1](https://doi.org/10.1016/S0985-0562(02)00171-1)
- Resnick, M. B., & Weller, P. F. (1993). Mechanisms of eosinophil recruitment. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 8, 349-349. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb/8.4.349>
- Rhodes, H. L., Thomas, P., Sporik, R., Holgate, S. T., & Cogswell, J. J. (2002). A birth cohort study of subjects at risk of atopy : twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(2), 176-180. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.2104032>
- Rishton, G. M., Retz, D. M., Tempest, P. A., Novotny, J., Kahn, S., Treanor, J. J., ... & Citron, M. (2000). Fenchylamine sulfonamide inhibitors of amyloid β peptide production by the γ -secretase proteolytic pathway: potential small-molecule therapeutic agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of medicinal chemistry*, 43(12), 2297-2299. <https://doi.org/10.1021/jm990622z>
- Robert, F., Bebin, K., Garrau, J. M., Gueriot, J. F., Foret, R., Brack, M., & Garrel, C. (2009). Evaluation et correction du stress oxydatif du porcelet en post-sevrage. *Journées Rech Porc*, 41, 173-8.
- Robert, V., Triffaux, E., Savignac, M., & Pelletier, L. (2011). Implication of calcium channels in effector functions of T-lymphocytes responsible for allergic asthma. *Revue française d'allergologie*, 51(6), 541-547. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2011.07.007>
- Rouibah, Z., Ben Mensour, A., Rekik, O., Boumendjel, M., Taibi, F., Bouaziz, M., ... & Boumendjel, A. (2022). Chemical composition, antioxidant activities, in an allergic asthma model, of *Olea europaea* L. leaf extracts from Collo (Skikda, Algeria). *Drug and Chemical Toxicology*, 45(1), 197-208. <https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1679827>
- Roy, J., Breton, R., Martel, C., Labrie, F., & Poirier, D. (2007). Chemical synthesis and biological activities of 16 α -derivatives of 5 α -androstane-3 α , 17 β -diol as antiandrogens. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(8), 3003-3018. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.02.007>

Références bibliographiques

- Sahiner, U. M., Birben, E., Erzurum, S., Sackesen, C., & Kalayci, O. (2011). Oxidative stress in asthma. *World Allergy Organization Journal*, 4, 151-158. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e318232389e>
- Sanchez, M. (2015). *Évolution de l'asthme au long cours : aspects méthodologiques et lien avec la pollution atmosphérique* (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).
- Santos, J. L., Yamasaki, P. R., Chin, C. M., Takashi, C. H., Pavan, F. R., & Leite, C. Q. (2009). Synthesis and in vitro anti Mycobacterium tuberculosis activity of a series of phthalimide derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(11), 3795-3799. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.04.042>
- Schatz, M., & Rosenwasser, L. (2014). *The Allergic Asthma Phenotype. The Journal of Allergy and Clinical Immunology : In Practice*, 2(6), 645-648. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.037>
- Schuster, V. L., Itoh, S., Andrews, S. W., Burk, R. M., Chen, J., Kedzie, K. M., ... & Woodward, D. F. (2000). Synthetic Modification of Prostaglandin F₂ α Indicates Different Structural Determinants for Binding to the Prostaglandin F Receptor Versus the Prostaglandin Transporter. *Molecular Pharmacology*, 58(6), 1511-1516.
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138(3479), 32-32. <https://doi.org/10.1038/138032a0>
- Shakerinasab, N., Bejeshk, M. A., Pourghadamyari, H., Najafipour, H., Eftekhari, M., Mottaghipisheh, J., & Doustimotlagh, A. H. (2022). The hydroalcoholic extract of *Nasturtium officinale* reduces lung inflammation and oxidative stress in an ovalbumin-induced rat model of asthma. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2022/5319237>
- Shakir, R., Muhi-Eldeen, Z. A., Matalka, K. Z., & Qinna, N. A. (2012). Analgesic and Toxicity Studies of Aminoacetylenic Isoindoline-1, 3-dione Derivatives. *International Scholarly Research Notices*, 2012(1), 657472. <https://doi.org/10.5402/2012/657472>
- Shakoob MD, M. (2013). Sulfa allergy: cross-reactivity versus multiple concurrent allergies.
- Sharma, U., Kumar, P., Kumar, N., & Singh, B. (2010). Recent advances in the chemistry of phthalimide analogues and their therapeutic potential. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 10(8), 678-704. <https://doi.org/10.2174/138955710791572442>
- Shi, J. B., Xu, S., Wang, Y. P., Li, J. J., & Yao, Q. Z. (2011). Synthesis of new pyrimidine nucleoside derivatives with nitric oxide donors for antiviral activity. *Chinese Chemical Letters*, 22(8), 899-902. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2011.01.010>

Références bibliographiques

- Shin, Y. S., Takeda, K., & Gelfand, E. W. (2009). Understanding asthma using animal models. *Allergy, asthma & immunology research*, 1(1), 10-18. <https://doi.org/10.4168/aaair.2009.1.1.10>
- Siddiqui, R., Saify, Z. S., Akhter, S., Saeed, S. M. G., Haider, S., & Leghari, Q. A. (2018). Synthesis, Characterization and evaluation of antioxidant potential of 2, 6-diphenylpiperidine-4-one compounds and their novel imine derivatives. *Pak. J. Pharm. Sci*, 31(6), 2361-2365.
- Sies, H. (1991). Oxidative stress : from basic research to clinical application. *The American journal of medicine*, 91(3), S31-S38. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90281-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90281-2)
- Sies, H. (2018). On the history of oxidative stress : Concept and some aspects of current development. *Current Opinion in Toxicology*, 7, 122-126. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2018.01.002>
- Silva, S. D. C., Souza, M. G. M., Cardoso, M. J. O., Silva Moraes, T., Ambrósio, S. R., Veneziani, R. C. S., & Martins, C. H. G. (2014). Antibacterial activity of *Pinus elliottii* against anaerobic bacteria present in primary endodontic infections. *Anaerobe*, 30, 146-152. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.09.013>
- Simpson, C. R., & Sheikh, A. (2014). 1 Epidemiology of Asthma. *Clinical Asthma: Theory and Practice*, 1.
- Sköld, O. (2000). Sulfonamide resistance : mechanisms and trends. *Drug resistance updates*, 3(3), 155-160. <https://doi.org/10.1054/drup.2000.0146>
- Spinelli, V., Boniface, S., Lehucher-Michel, M. P., Vervloet, D., & Magnan, A. (2005). L'asthme au nickel. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 45(2), 103-107. <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2004.12.003>
- Stewart, S. G., Braun, C. J., Ng, S. L., Polomska, M. E., Karimi, M., & Abraham, L. J. (2010). New thalidomide analogues derived through Sonogashira or Suzuki reactions and their TNF expression inhibition profiles. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(2), 650-662. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.12.001>
- Stewart, S. G., Spagnolo, D., Polomska, M. E., Sin, M., Karimi, M., & Abraham, L. J. (2007). Synthesis and TNF expression inhibitory properties of new thalidomide analogues derived via Heck cross coupling. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(21), 5819-5824. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.08.042>
- Sugiura, H., & Ichinose, M. (2008). Oxidative and nitrate stress in bronchial asthma. *Antioxidants & Redox Signaling*, 10(4), 785-797. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1937>
- Supuran, C. T. (2008). Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature reviews Drug discovery*, 7(2), 168-181. <https://doi.org/10.1038/nrd2467>

Références bibliographiques

- Supuran, C. T., Casini, A., & Scozzafava, A. (2003). Protease inhibitors of the sulfonamide type: anticancer, antiinflammatory, and antiviral agents. *Medicinal Research Reviews*, 23(5), 535-558. <https://doi.org/10.1002/med.10047>

T

- Tabata, C., Tabata, R., Kadokawa, Y., Hisamori, S., Takahashi, M., Mishima, M., ... & Kubo, H. (2007). Thalidomide prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *The Journal of Immunology*, 179(1), 708-714. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.1.708>
- Thorin-Trescases, N., Voghel, G., Farhat, N., Drouin, A., Gendron, M. È., & Thorin, É. (2010). Âge et stress oxydant-Vers un déséquilibre irréversible de l'homéostasie endothéliale. *médecine/sciences*, 26(10),875-880. <https://doi.org/10.1051/medsci/20102610875>
- Tiwari, M., Dwivedi, U. N., & Kakkar, P. (2014). Tinospora cordifolia extract modulates COX-2, iNOS, ICAM-1, pro-inflammatory cytokines and redox status in murine model of asthma. *Journal of ethnopharmacology*, 153(2), 326-337. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.01.031>
- To, T., Stanojevic, S., Moores, G., Gershon, A. S., Bateman, E. D., Cruz, A. A., & Boulet, L. P. (2012). Global asthma prevalence in adults : findings from the cross-sectional world health survey. *BMC public health*, 12, 1-8. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-204>
- Totawar, P., Varala, R., Kotra, V., & Pulle, J. (2023). Synthesis of phthalimide and naphthalimide derived Biginelli compounds and evaluation of their anti-inflammatory and anti-oxidant activities. *Current Chemistry Letters*, 12(2), 249-256. <http://dx.doi.org/10.5267/j.ccl.2023.1.004>
- Tu, H., Powers, J. P., Liu, J., Ursu, S., Sodom, A., Yan, X., ... & Wang, Z. (2008). Distinctive molecular inhibition mechanisms for selective inhibitors of human 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(19), 8922-8931. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.08.065>

U

- Umetsu, D. T., Akbari, O., DeKruyff, R. H., Shearer, W. T., Rosenwasser, L. J., & Bochner, B. S. (2003). Regulatory T cells control the development of allergic disease and asthma. *Journal*

Références bibliographiques

of *Allergy and Clinical Immunology*, 112(3), 480-487. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(03\)01869-4](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(03)01869-4)

V

- Vamecq, J., Vallée, L., Storme, L., Gelé, P., & Bordet, R. (2004). Les acteurs immédiats du stress oxydatif. *La Lettre du pharmacologue (Boulogne)*, 18(1), 16-23.
- Venuti, M. C. (1990). In Hansch, C., Sammes, PG, Taylor, JB and Drayton, CJ (Eds.) *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol. 2.
- Vos, T., Lim, S. S., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., ... Abdelalim, A. (2020). *Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet*, 396(10258), 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)

W

- Wang, J., Gu, B. J., Masters, C. L., & Wang, Y. J. (2017). A systemic view of Alzheimer disease—insights from amyloid- β metabolism beyond the brain. *Nature reviews neurology*, 13(10), 612-623. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.111>
- Wang, L., McParland, B. E., & Paré, P. D. (2003). The functional consequences of structural changes in the airways : implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest*, 123(3), 356S-362S. [https://doi.org/10.1016/S0012-3692\(15\)35205-3](https://doi.org/10.1016/S0012-3692(15)35205-3)
- Wang, S., Wang, J., Gong, P., Gao, J. G., Liu, R. Z., Wang, Y. E., Xin, X. Q., & Wang, J. H. (2013). *Food Re Dev*, 82(1), 1.
- Wang, T., Zhang, Y. H., Ji, H., Chen, Y. P., & Peng, S. X. (2008). Synthesis and bioactivity of novel phthalimide derivatives. *Chinese Chemical Letters*, 19(1), 26-28. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2007.10.049>
- Wardlaw, A. J., Brightling, C., Green, R., Woltmann, G., & Pavord, I. (2000). Eosinophils in asthma and other allergic diseases. *British medical bulletin*, 56(4), 985-1003. <https://doi.org/10.1258/0007142001903490>
- Wassenberg, J., & Bergmann, M. (2013). Quel stress pour les allergiques?. *Revue Française d'Allergologie*, 53(3), 192-194. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2013.01.018>
- Weckbecker, G., & Cory, J. G. (1988). Ribonucleotide reductase activity and growth of glutathione-depleted mouse leukemia L1210 cells in vitro. *Cancer letters*, 40(3), 257-264. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(88\)90084-5](https://doi.org/10.1016/0304-3835(88)90084-5)

Références bibliographiques

- Wegmann, M. (2009). Th2 cells as targets for therapeutic intervention in allergic bronchial asthma. *Expert review of molecular diagnostics*, 9(1), 85-100. <https://doi.org/10.1586/14737159.9.1.85>
- Weiss, S. T., Raby, B. A., & Rogers, A. (2009). Asthma genetics and genomics 2009. *Current opinion in genetics & development*, 19(3), 279-282. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.05.001>
- White, M. V. (1990). The role of histamine in allergic diseases. *Journal of allergy and clinical immunology*, 86(4), 599-605. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(05\)80223-4](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(05)80223-4)
- Wills-Karp, M. (1999). Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. Annual review of immunology, 17(1), 255-281. <https://europepmc.org/article/MED/10358759>

X

- Xiang-hua, L., Xian-yu, T., Zhang, D., Xu, J.-F., Wang, W.-Y., & al. (2009). Effects of Wuwei Dilong Decoction on inflammatory cells and cytokines in asthma model guinea pigs. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 29(3), 220–223. [https://doi.org/10.1016/S0254-6272\(09\)60070-4](https://doi.org/10.1016/S0254-6272(09)60070-4)

Y

- You, H., Chen, S., Mao, L., Li, B., Yuan, Y., Li, R., & Yang, X. (2014). The adjuvant effect induced by di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) is mediated through oxidative stress in a mouse model of asthma. *Food and Chemical Toxicology*, 71, 272–281. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.06.012>
- Yousef, F., Mansour, O., & Herbali, J. (2018). Sulfonamides: historical discovery development (structure-activity relationship notes). *In-vitro In-vivo In-silico Journal*, 1(1), 1-15.
- Yuk, J. E., Woo, J. S., Yun, C. Y., Lee, J. S., Kim, J. H., Song, G. Y., ... & Kim, I. S. (2007). Effects of lactose- β -sitosterol and β -sitosterol on ovalbumin-induced lung inflammation in actively sensitized mice. *International Immunopharmacology*, 7(12), 1517-1527. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.07.026>

Z

Références bibliographiques

- Zeki, A. A., Kenyon, N. J., Yoneda, K., & Louie, S. (2012). The adult asthmatic. *Bronchial Asthma : A Guide for Practical Understanding and Treatment*, 149-177. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6836-4_6
- Zemmouri, H., Ammar, S., Boumendjel, A., Messarah, M., El Feki, A., & Bouaziz, M. (2014). Chemical composition and antioxidant activity of *Borago officinalis* L. leaf extract growing in Algeria. *Arabian Journal of Chemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.11.059>
- Zemmouri, H., Boumendjel, A., & Messarah, M. (2020). Effets de l'extrait de feuilles de *Borago officinalis* sur l'inflammation et les paramètres du stress oxydants dans un modèle murin d'asthme expérimental. *Revue Française d'Allergologie*, 60(4), 385. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.02.228>
- Zemmouri, H., Sekiou, O., Ammar, S., El Feki, A., Bouaziz, M., Messarah, M., & Boumendjel, A. (2017). *Urtica dioica* attenuates ovalbumin-induced inflammation and lipid peroxidation of lung tissues in rat asthma model. *Pharmaceutical biology*, 55(1), 1561-1568. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.131090>
- Zessel, K., Mohring, S., Hamscher, G., Kietzmann, M., & Stahl, J. (2014). Biocompatibility and antibacterial activity of photolytic products of sulfonamides. *Chemosphere*, 100, 167-174.
- Zhang, J., Movahedi, A., Wang, X., Wu, X., Yin, T., & Zhuge, Q. (2015). Molecular structure, chemical synthesis, and antibacterial activity of ABP-dHC-cecropin A from drury (*Hyphantria cunea*). *Peptides*, 68, 197-204. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.09.011>
- Zhang, Q. F., Jiang, Z. T., & Li, R. (2007). Complexation of allyl isothiocyanate with β -cyclodextrin and its derivatives and molecular microcapsule of allyl isothiocyanate in β -cyclodextrin. *European Food Research and Technology*, 225, 407-413. <https://doi.org/10.1007/s00217-006-0431-9>
- Zhao, C., Rakesh, K. P., Ravidar, L., Fang, W. Y., & Qin, H. L. (2019). Pharmaceutical and medicinal significance of sulfur (SVI)-Containing motifs for drug discovery: A critical review. *European journal of medicinal chemistry*, 162, 679-734. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.017>
- Zuo, L., Otenbaker, N. P., Rose, B. A., & Salisbury, K. S. (2013). Molecular mechanisms of reactive oxygen species-related pulmonary inflammation and asthma. *Molecular immunology*, 56(1-2), 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2013.04.002>
- Zuo, L., Otenbaker, N. P., Rose, B. A., & Salisbury, K. S. (2013). Molecular mechanisms of reactive oxygen species-related pulmonary inflammation and asthma. *Molecular immunology*, 56(1-2), 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2013.04.002>

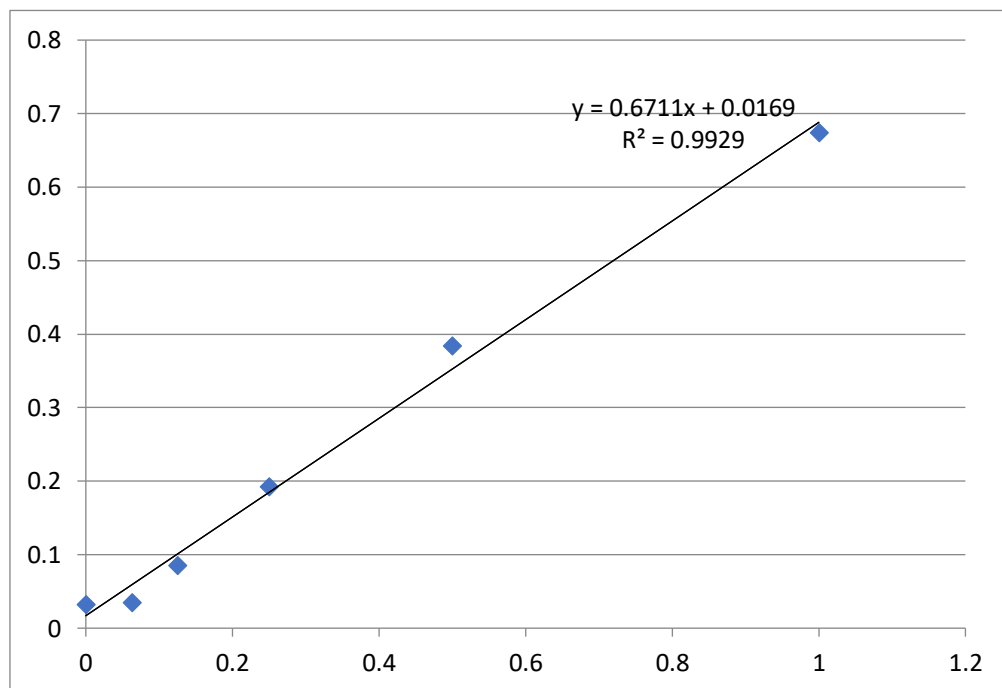
Annexes

Annexes

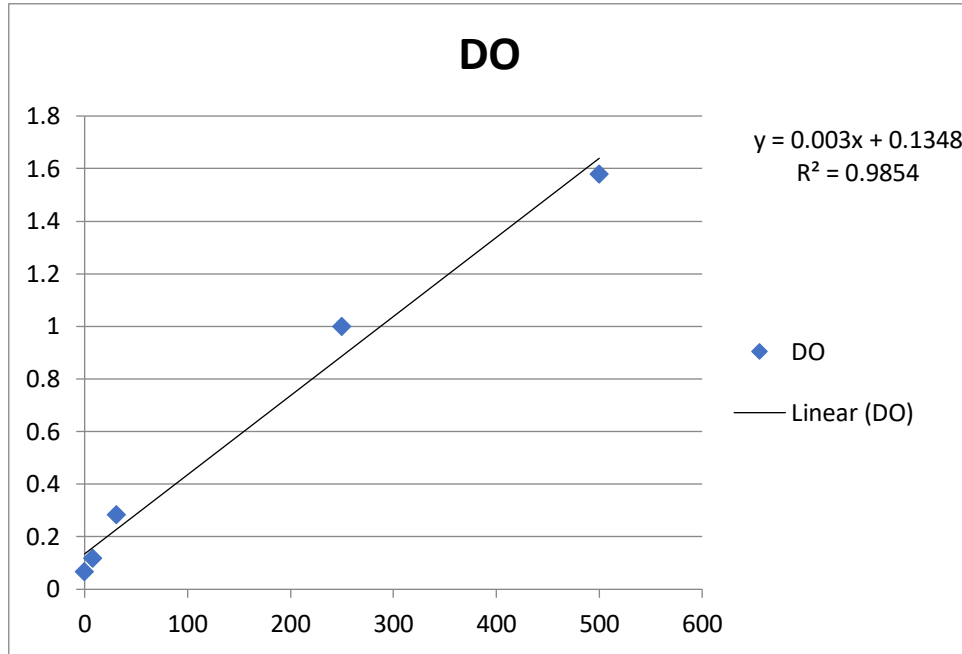
Annexe 1: Composition de l'aliment pour 1 kilogramme de nourriture (ONAB, Bejaïa)

Matière alimentaire	Quantité en g/kg d'aliment	Pourcentage (%)
Mais	620	62
Soja	260	26
Phosphate	16	1.6
Calcaire	9	0.9
Cellulose	10	1.0
Minéraux	10	1.0
Vitamines	10	1.0

Annexe 2: La gamme d'étalonnage du BSA (mg/ml).



Annexe 3: courbe d'étalonnage représente des concentrations connus de l'IL-4 standard



Annexe 4: la méthode de dilution de streptavidin-HRP

# of 8-Well Strips	Volume of Streptavidin-HRP (100X)	Volume of Diluent
2	20 μ L solution	2 mL
4	40 μ L solution	4 mL
6	60 μ L solution	6 mL
8	80 μ L solution	8 mL
10	100 μ L solution	10 mL
12	120 μ L solution	12 mL

Annexe 5: Solutions utilisées pour le dosage des paramètres du stress oxydant.

Solutions	Composition	Quantités
Solution de lavage (pH=7,4)	- KH ₂ PO ₄	1,36 g
	- NaCl	9 g
	- Eau distillée	1 L
Solution de BRADFORD	- Bleu de Coomassie (G-250)	100 mg
	- Ethanol 95%	50 mL
	- Acide ortho-phosphorique	100 mL
Tampon phosphate (pH=7,4)	- Eau distillée	1 L
	- Tris 50 mM	6,057 g
TCA-BHT	- NaCl 150 mM	8,775 g
	- TCA	20 g
	- BHT	1 g
Tris-TBA	- Eau distillée	100 mL
	- Tris	0,315 g
	- TBA	1,729
Tampon TBS (pH=7,4)	- Eau distillée	100 mL
	- NaCl 150 mM	4,387 g
GSH	- Tris 50 mM	3,028 g
	- Eau distillée	500 mL
DTNB	- GSH	0,491 g
	- Eau distillée	16 mL
TCA	- DTNB	5,151 g
	- Eau distillée	13 mL
TCA	- TCA	0,4 g
	- Eau distillée	40 mL

Annexe 6: Réactifs utilisés pour le dosage des protéines totales.

Réactif (Biuret)	Tartate de potassium sodium	15 mmol/ L
	Iodure de sodium	100 mmol/ L
	Iodure de potassium	5 mmol/ L
	Sulfate de cuivre	19 mmol/ L
Etalon	Sérum albumine bovine	7 g/ dL

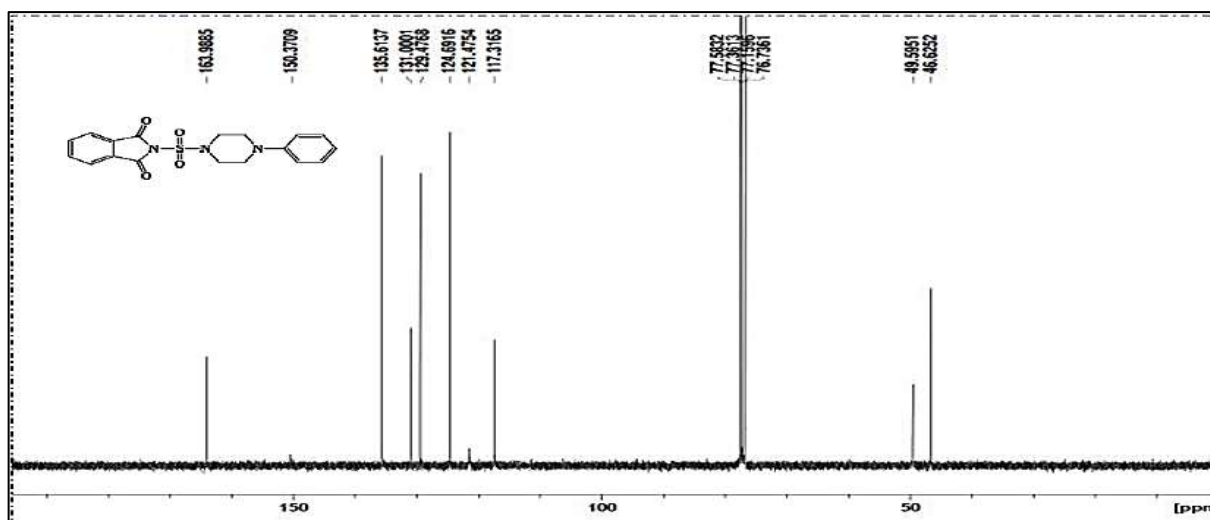
Annexe 7: Réactifs utilisés pour le dosage de la superoxyde dismutase.

Prélever dans les cuvettes	Cuve de référence (zéro du spectrophotomètre)	Cuve illuminée		Concentration du milieu réactionnel
		Totale (B)	Echantillon (E)	
EDTA-Met	1000µl	1000µl	1000µl	EDTA (0,1mM) Met (13mM)
Tampon phosphate	892,2µl	892,2µl	892,2µl	
Echantillon	Xµl	—	Xµl	—
Tampon phosphate	1000-Xµl	1000µl	1000µl	50mM
NBT	85,2µl	1000µl	85,2µl	75µM
Riboflavine	22,6µl	85,2µl	22,6µl	2µM

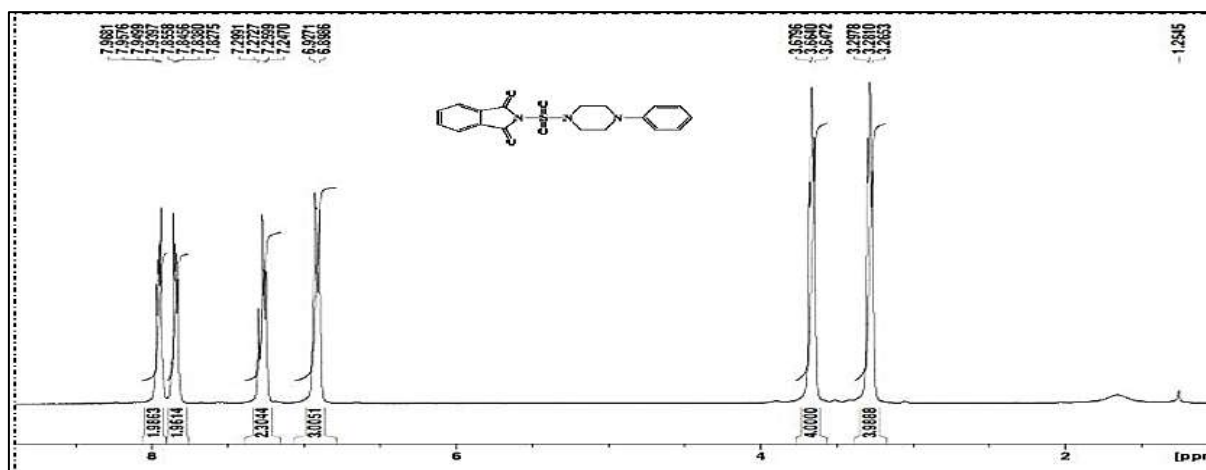
Annexe 8: Réactifs utilisés pour le dosage de la catalase.

	Essai (µl)	Blanc (µl)
Tampon phosphate (100mM ; pH 7,5)	780	800
H ₂ O ₂ 500Mm	200	200
Surnageant (1 à 1,5 mg protéine/ml)	20

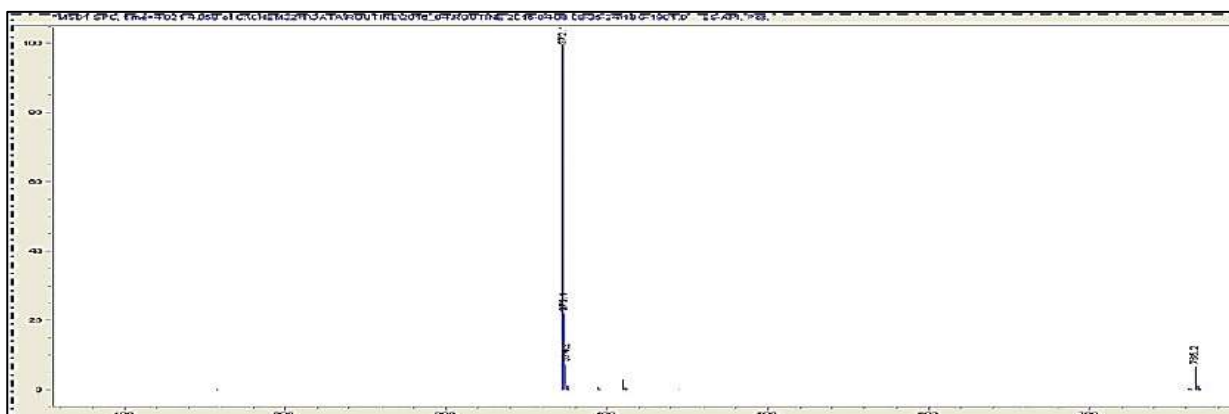
Annexe 9: Spectre RMN 1H du N sulfonylephthalimide (Grib et al., 2016)



Annexe 10: Spectre ¹³C du N sulfonylephthalimide (Grib et al., 2016)



Annexe 11: Spectre de masse du N sulfonylephthalimide (Grib et al., 2016)



Annexe 12: Activité antibactérienne de la molécule testée : valeurs de CMI, comparaison à la ciprofloxacine, et classification bactériostatique/bactéricide

	Les souches bactériennes	CMI (ug/ml)	Ciprofloxacine (ug/ml)	bactériostatique ou bactéricide
1	<i>Acinetobacter OXA 23</i>	14,06	64	Bactéricide
2	<i>Acinetobacter baumannii 13 Col^R</i>	14,06		Bactéricide
3	<i>Acinetobacter 5 baumannii Imp^R</i>	3,51	4	Bactéricide
4	<i>Acinetobacter baumannii 12 Gen^R</i>	28,125		Bactériostatique
5	<i>Pseudomonas aeruginosa ATCC27853</i>	3,51	8	Bactéricide
6	<i>Pseudomonas aeruginosa NDM1</i>	3,51	16	Bactéricide
7	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	28,125		Bactériostatique
8	<i>Klebsiella pneumoniae C⁻</i>	3,51	2	Bactéricide
9	<i>Klebsiella pneumoniae C⁺</i>	3,51		Bactéricide
10	<i>Klebsiella pneumoniae 1</i>	28,125	8	Bactéricide
11	<i>Klebsiella pneumoniae 2</i>	28,125	8	Bactéricide
12	<i>Salmonella sp.</i>	28,125		Bactériostatique
13	<i>Serratia sp.</i>	3,51		Bactéricide
14	<i>Escherichia coli ATCC 25922</i>	3,51	512	Bactéricide
15	<i>Staphylococcus aureus ATCC 29213</i>	3,51	32	Bactéricide
16	<i>Staphylococcus aureus CIPRO R</i>	7,031		Bactéricide
17	<i>Enterococcus faecalis</i>	14,06		Bactéricide
18	<i>Bacillus cereus</i>	3,51	2	Bactéricide
19	<i>Staphylococcus aureus ATCC 29213</i>	3,51		Bactériostatique
20	<i>Staphylococcus aureus CIPRO R</i>	7,031	1	Bactéricide
21	<i>Enterococcus faecalis</i>	14,06		bactériostatique

**Publications et
Communications
scientifiques**



Original Article

Anti-oxidant and antibacterial activities of novel *N*-sulfonylphthalimide in an ovalbumin-induced inflammation in Wistar rats

Ilhem Silini¹, Zineb Rouibah¹, Houada Bouraoui¹, Meryem Ahmida¹, Sabrina Nedjai²,
Ismahene Grib³, Malika Berredjem³, Abd El Ghani Djahoudi⁴, Mahfoud Messarah⁴,
Amel Boumendjel^{*}

¹ Laboratory of Biochemistry and Environmental Toxicology, Department of Biochemistry, Faculty of Sciences, Badji Mokhtar University-Annaba, Algeria

² Service de Microbiologie, CHU Dohban (Pont blanc), Annaba, Algeria

³ Laboratory of Applied Organic Chemistry LCOA, Synthesis of Biomolecules and Molecular Modelling Group, Badji Mokhtar University, Annaba, Algeria

⁴ Laboratory of Microbiology, Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, Badji Mokhtar University, Annaba, Algeria

Article Info

Abstract



Article history:

Received: April 26, 2024

Accepted: July 30, 2024

Published: September 30, 2024

Use your device to scan and read the article online



Phthalimide and *N*-substituted phthalimide have a special structure that helps them to be pharmaceutically useful and biologically active. In this study, we investigated the antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial effects of a synthetic phthalimide-containing derivative in an experimental asthma model. *In vitro* determination of antioxidant and chelating activity was carried out by spectrophotometric methods. The *in vivo* antioxidant activity was carried out in Wistar rats sensitized to ovalbumin in the experimental model of asthma. Our results reveal that the synthesized *N*-sulfonylphthalimide molecule has a scavenging capacity against the free radical 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl (DPPH•) and a chelating activity on ferrous ions and revealed its protective capacity against altered markers of oxidative stress in the experimental asthma model. All the previous results were confirmed by the result of the histopathological study of the liver. Moreover, neo-synthesized *N*-sulfonylphthalimide 2 showed antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria with interesting MIC values. Finally, our study highlights the anti-inflammatory, anti-asthmatic, and antibacterial effects of the *N*-sulfonylphthalimide molecule, which could potentially be a drug of choice in asthmatic pathology, especially during bacterial superinfections in the respiratory tract.

Keywords: Neo-synthesized *N*-sulfonylphthalimide; Anti-oxidant; Inflammation; Antibacterial; Asthma experimental model

1. Introduction

In asthma, inflammation plays a crucial role in airway hyperresponsiveness and obstruction. Studies have shown that inflammatory processes involving various immune cells and mediators contribute to the pathogenesis of asthma. Targeting inflammation through interventions such as regulating the NOTCH signaling pathway and inhibiting epithelial-mesenchymal transition may offer potential therapeutic strategies for managing asthma. Understanding the complex inflammatory mechanisms in asthma is essential for developing effective treatments that alleviate symptoms and improve patient outcomes [1,2].

Inflammation in asthma is frequently associated with increased generation of reactive oxygen species (ROS), caused by increased oxidative stress that occurs in the airways of asthmatic patients. This weakens the lungs, making them susceptible to various bacterial superinfections that complicate the state of asthma. The use of drugs

that have antioxidant effects has become of interest and has prompted the synthesis of a large number of chemicals that reduce diseases of the respiratory system and at the same time allow the fight against bacteria [1].

Phthalimide and *N*-substituted phthalimide compounds contain a cyclic imide structure that is known to interact with biological systems effectively. This unique structure allows these compounds to exhibit diverse pharmacological activities, including anti-inflammatory properties by modulating immune responses and antibacterial effects by targeting bacterial growth and survival mechanisms. The presence of functional groups in their structure enables interactions with specific biological targets, making them valuable candidates for drug development and therapeutic interventions in various medical conditions. Further research into the mechanisms of action and specific molecular interactions of these compounds can provide insights

* Corresponding author.

E-mail address: amel.boumendjel@univ-annaba.org (A. Boumendjel).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14715/cmb.2024.70.9.16>

into their potential applications in pharmacology and medicine [2,3].

Phthalimide and N-substituted phthalimide have a special structure that helps them to be pharmaceutically useful and biologically active, including anti-inflammatory [2] and antibacterial [3] activities. In this study, we investigated the antioxidant, anti-inflammatory, and antibacterial effects of a synthetic phthalimide-containing derivative in an experimental asthma model in ovalbumin-sensitized Wistar rats.

2. Materials and methods

2.1. Chemicals

The N-sulfonylphthalimide 2 (PH) (Figure 1) is easily synthesized in excellent yield (92%) by condensation of phthalic anhydride and sulfonamide derivative 1 of phenylpiperazine under ultrasound irradiation. The structure of the synthesized compound (PH) is unambiguously confirmed by usual spectroscopic methods ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS, EA and IR [3].

2.2. *In vitro* determination of antioxidant and chelating activity

2.2.1. DPPH radical scavenging assay

The DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) radical-scavenging effect was evaluated following the procedure described in a previous study [4]. In succinct terms, the aliquots (50 μL) of various concentrations of the compound tested (PH) were added to 5 mL of a 0.004% methanol solution of DPPH. After 30 min of incubation at room temperature, the absorbance was read against a blank at 517 nm. The inhibition of free radicals DPPH in percentage (IP %) was calculated in the following way: $IP\% = [(A_{\text{blank}} - A_{\text{sample}}) / A_{\text{blank}}] \times 100$, where IP is the inhibition percentage; A_{blank} is the absorbance of the control reaction (containing all reagents except the test sample), and A_{sample} is the absorbance of the test compound. The results are expressed as IC₅₀, the amount of antioxidants necessary to decrease the initial concentration of DPPH by 50%. The lower IC₅₀ values indicate a higher antioxidant activity. Synthetic ascorbic acid was used as positive control (antioxidant).

2.2.2. Total Antioxidant Activity (TAA) by phosphomolybdenum method

The total antioxidant capacity is based on the reduction of ammonium molybdate (IV) to ammonium molybdate (V) by the sample and the subsequent formation of green phosphate/ Mo (V) compounds with a maximum absorption at 695 nm [4]. A quantity of 0.1 mL of each sample (10 mg/mL) was mixed with the reagent solution (0.6 M sulfuric acid, 28 mM sodium phosphate and 4 mM ammonium molybdate in 100 mL). The tubes were incubated in boiling water bath at 95°C for 90 min. Then the solution was cooled to room temperature and absorbance was read at 695 nm with spectrophotometer against a blank. The total antioxidant activity results were the ratio between

the positive control and the samples under study. The results are expressed in μg positive control (Vitamin C)/ μg sample, after the calculation of the following relation: x positive control ($\mu\text{g}/\text{mL}$)/ x sample ($\mu\text{g}/\text{mL}$).

2.2.3. ABTS assay

2,2'-Azinobis(3-ethyl-benzothiazoline-6-sulfonic acid (ABTS) radical cation (ABTS $^{\cdot+}$) was produced by reacting ABTS solution (7 mM) with ammonium persulfate (2.45 mM). The mixture was allowed to stand in dark at room temperature for 12-16 h before use. For the study of PH samples, the ABTS solution was diluted with ethanol to an absorbance of 0.70 (± 0.02) at 734 nm. In brief, one milliliter of diluted ABTS solutions was mixed with 10 μL of sample or Trolox standards and the percentage inhibition was calculated and TEAC (Trolox equivalent antioxidant capacity) values were determined from the decreases in absorbance from the Trolox standard curve [4].

2.2.4. Ferrous ion-chelating ability assay

The ferrous ion-chelating ability was determined according to the method of Decker and Welch [5] with minor modifications. One hundred microliters of each sample stock solution (5 mg/mL) were mixed with 135 μL of distilled water and 5 μL of 2 mM FeCl_2 in a microplate. The reaction was initiated by the addition of 10 μL of 5 mM ferrozine. The solutions were well mixed and allowed to stand for 10 min at room temperature. After incubation, the absorbance was measured at 562 nm. Distilled water (100 μL) instead of sample solution was used as a control. Distilled water (10 μL) instead of ferrozine solution was used as a blank; Ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt; EDTA- Na_2 was used as reference standard. The ferrous ion-chelating ability was calculated as follows:

Ferrous ion- chelating ability (%) = $[(A_0 - (A_1 - A_2)) / A_0] \times 100$, where A_0 is the absorbance of the control, A_1 is the absorbance of the sample or standard and A_2 is the absorbance of the blank.

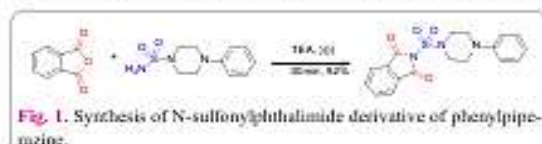
2.3. *In vivo* antioxidant activity

2.3.1. Animals

Thirty-two male rats (Albino Wistar), weighing approximately 100-150 g at the age of 6-8 weeks, were provided from Algiers Pasteur Institute. All animals were housed in cages that were cleaned every two days and kept in regular settings of 25°C and a cycle of 12h light and 12h dark, with free access to food and water. Before beginning the experiments, the rats were given a 15-day adaptation period. The experimental procedures were carried out according to the National Institute of Health Guidelines for Animal Care and approved by our Ethics Committee of our DGRSDT institution (under number's project PRFU: D01N01UN230120200008).

2.3.2. Experimental groups design

Experimental rats were distributed in 4 groups of nine ($n=9$) males receiving the following treatments: Rats of group 1 were untreated and served as control (C). Animals of group 2 were orally given a dose of N-sulfonylphthalimide (PH) of 24-96 $\mu\text{mol}/\text{kg}$, according to Neves et al [6]. While rats of group 3 were sensitized by ovalbumin (OVA). Animals of group 4 were sensitized and treated by N-sulfonylphthalimide (OVA + PH).



2.3.3. Sensitization and airway challenge

OVA and OVA/PH groups were sensitized with ovalbumin (grade II, ref. A5253-250 G, Sigma Aldrich), according to the methods of Moura et al. [7] and Yang et al. [8]. They were actively sensitized by intraperitoneal injections of ovalbumin (1 mg/mL) with alum (1 mg/mL in saline) as an adjuvant on days 0 and 14. On days 21, 22 and 23, the rats were challenged, for 30 min, with inhalation of either OVA (5 mg/mL) via a nebulizer (OMRON, NE-C29-E) coupled to a plastic box. C and PH groups received injections and were challenged with saline only.

2.3.4. Preparation of Liver Homogenates

Liver was quickly removed, washed in 0.9 % NaCl solution and weighed after the careful removal of the surrounding connective tissues, and then, a quantity of 1 g was homogenized in 2 mL of phosphate buffer solution (PBS: Tris 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7.4) at 1:2 (w/v), in ice-cold condition. Homogenates were centrifuged at 3,000×g for 35 min at 4°C; the supernatants were divided into aliquots and then stored at -20°C [9].

2.3.5. Estimation of Lipid Peroxidation (LPO) Levels

The detection of malondialdehyde (MDA) resulting from the degradation of polyunsaturated fatty acids with 3 or 4 double bonds peroxidized by a colorimetric reaction with thiobarbituric acid (TBA), is a highly sensitive method for determining lipid peroxidation *in vitro*. This assay is performed according to the method by Esterbauer et al. [10] in liver tissue. Supernatant (375 µL) was homogenized by sonication with PBS (150 µL), TCA-BHT (375 µL) (trichloroacetic acid- butyl hydroxytoluene) in order to precipitate proteins, and then centrifuged (1000 g, 10 min, and 4 °C). After that, 400 µL of supernatant was mixed with 80 µL of HCl (0.6 M) and TBA (320 µL) dissolved in Tris, and the mixture was heated at 80°C for 10 min. The absorbance of the resultant supernatant was read at 530 nm.

2.3.6. Estimation of reduced glutathione (GSH) Levels

Glutathione level is determined in the liver tissue according to the method of Weckbercker and Cory [11]. The principle of this assay is based on measuring the optical absorbance of the 2-nitro-5-mercapturic resulting from the reduction of 5, 5-dithio-bis-2-nitrobenzoic acid (DTNB) by groups SH of glutathione. To this end, deproteinization is made to keep only SH groups specific to glutathione. Briefly, liver supernatant (0.8 mL) was added to 0.25% sulphosalicylic acid (0.3 mL) and tubes were centrifuged at 2500 g for 15 min. The supernatant (0.5 mL) was mixed with 0.025 mL of 0.01M DTNB and 1 mL phosphate buffer (0.1 M, pH 7.4). Finally, absorbance at 412nm was recorded. Total GSH content was expressed as n mol GSH/mg protein.

2.3.7. Measurement of glutathione peroxidase (GPx) activity

The enzymatic activity of GPx was measured by the method of Flohe and Günzler [12]. This method is based on the reduction of hydrogen peroxide (H₂O₂) in the presence of reduced glutathione (GSH). The latter is transformed into glutathione disulphide (GSSG) under the influence of GPx. Supernatant obtained after centrifuging liver homogenate at 1500 g for 10 min followed by 10,000 g for 30

min at 4°C was used for GPx assay. Reaction mixture (1 mL) was prepared which contained 0.3mL of phosphate buffer (0.1 M, pH 7.4), 0.2mL of GSH (2 mM), 0.1mL of sodium azide (10 mM), 0.1mL of H₂O₂ (1mM) and 0.3 mL of liver supernatant. After incubation at 37°C for 15 min, reaction was terminated by addition of 0.5mL 5% TCA. Tubes were centrifuged at 1500 g for 5 min and the supernatant was collected. 0.2 mL of phosphate buffer (0.1 M, pH 7.4) and 0.7 mL of DTNB (0.4 mg/mL) were added to 0.1 mL of reaction supernatant. After mixing, absorbance was recorded at 420 nm.

2.3.8. Measurement of catalase (CAT) activity

CAT activity was measured at 240nm using a UV/visible by the variation of the consecutive optical density at the dismutation of hydrogen peroxide (H₂O₂) [13]. The reaction mixture consists of 780 µL phosphate buffer (pH 7.5), 200 µL of hydrogen peroxide (500mM) and 20 µL supernatant in a final volume of 1 mL. Absorbance was recorded at 240 nm every 15s for 1 min. The enzyme activity was calculated by using an extinction coefficient of 0.043mM cm⁻¹.

2.3.9. Measurement of superoxide dismutase (SOD) activity

The dosage of SOD activity was carried out by the NBT test, which is a photoreduction method riboflavin complex/methionine, which generates superoxide anions [14]. The oxidation of NBT by the superoxide anion O₂⁻ is used due to the presence of SOD detection base. In an aerobic environment, riboflavin blend, methionine and NBT give a bluish coloration. The presence of SOD inhibits the oxidation of NBT. Briefly, 5 µL of the supernatant was combined with 1mL of EDTA/methionine (0.3 mM), 1890mL phosphate buffer (pH 7.8), 85 µL of 2.6mM NBT; 22 µL of riboflavin (0.26mM) were added as the last and the light was switched. The reaction changes in absorbance at 560 nm were recorded after 20 min.

2.3.10 Histopathological Examination

Liver was dissected and immediately fixed in formal solution to 10% for 24 h, processed by using a graded ethanol series, and then embedded in paraffin (increased to 56/58°C). The paraffin sections were cut into 5µm thick slices using a microtome (Leica RM2125RT), followed by staining with hematoxylin and eosin (Leica ST4040) and a mounting EUKITT. Finally, the sections were observed and analyzed under an optical microscope (Leica DM LB 2) and then photographed.

2.4. Antibacterial Activity Assay

Susceptibility testing of selected strains of Gram-positive and Gram-negative bacteria against the neo-synthesized N-sulfonylphthalimide was performed using the diffusion method according to the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [15].

Briefly, for each strain, a bacterial suspension corresponding to 0.5 Mac Farland was prepared. Solution of the compound in Dimethyl sulfoxide (DMSO) was prepared to obtain semi-log dilutions of half-to-half. In Petri dishes, 2 mL of each concentration are added to 18 mL of Muller-Hinton Agar and left to solidify. Each Petri dish was seeded by spotting the strains. The incubation was done at 37°C for 18-24h. The clinical strains were obtained from

the laboratory of microbiology of the University Hospital Center of Dr. Durban in Annaba (Algeria). The typed Strains were provided by Laboratory of Microbiology, Faculty of Pharmacy, University of Annaba (Algeria). As a negative control, DMSO was used. For each strain growth, different concentrations of N-sulfonylphthalimide were appreciated and the Minimal Inhibitory Concentration (MIC) values were determined.

2.5. Statistical analysis

All data are expressed as mean ± SD for nine rats of each group, with biological replicates included to ensure robustness of the findings. These calculations were performed using Microsoft Excel (2010). Significant differences between the group's means were determined by the Student's t-test. The statistical significance of difference was taken as $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Determination of *in vitro* antioxidant activities

In order to estimate antioxidants capacities of N-sulfonyl phthalimide (PH) sample we used DPPH, TAA, ABTS and Ferrous ion-chelating ability assay. Concerning DPPH assay we found that PH sample has antioxidant activity better than BHT. In ABTS test, PH was also found to be the most potent followed by Trolox. Whereas, in TAA, Vit C has the most capacity antioxidant compared with PH sample the same with ferrous ion chelating ability assay (FICAA) shows that EDTA has the most ability to chelate ions followed by PH sample. The results are presented in Table 1.

3.2. Effects of treatments on lipid peroxidation and non-enzymatic antioxidant (GSH)

In OVA-treated group, results (Figure 2) showed a highly significant increase in MDA level ($p < 0.001$) and a highly significant decrease in the liver GSH contents ($p < 0.01$). Whilst, the co-administration of PH with OVA has improved the GSH content ($p < 0.001$) and showed a decrease in liver MDA level ($p < 0.001$) compared to the OVA-treated group.

3.3. Effects of treatments on antioxidant enzymes

Antioxidant enzyme activities of the hepatic tissues are shown in Figure 3. Thus, SOD, CAT, and GPx activities decreased significantly in OVA-treated group ($p < 0.001$, $p < 0.05$ and $p < 0.05$) respectively, compared to the control. In addition, a significant recovery of SOD, CAT, and GPx ($p < 0.001$, $p < 0.05$, and $p < 0.05$) respectively, was observed in response to the presence of PH.

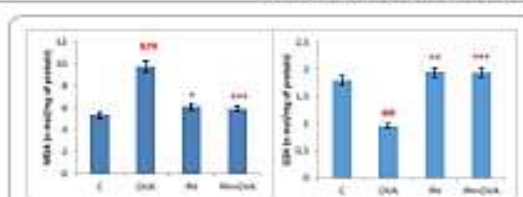


Fig. 2. Effect of PH on non-enzymatic antioxidant (GSH) and lipid peroxidation (MDA). Values are given as mean ± SD. Significant difference: all treated groups compared to the control one ($## p < 0.01$ and $### p < 0.001$). All treated groups compared to the OVA treated one ($* p < 0.05$, $** p < 0.01$, and $*** p < 0.001$).

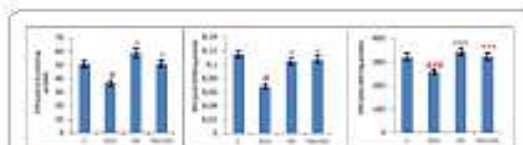


Fig. 3. Effect of PH on enzymatic antioxidant (GPx, CAT, and SOD). Values are given as mean ± SD. Significant difference: all treated groups compared to the control one ($# p < 0.05$ and $### p < 0.001$). All treated groups compared to the OVA treated one ($* p < 0.05$ and $*** p < 0.001$).

3.4. Histopathological Results

Microscopic observation of rat liver control shows a regular histological structure and normal hepatocyte cell morphology (Figure 4-A). In contrast, OVA-treated group had histological alterations such as dilatation of sinusoidal space (red arrows), infiltration of inflammatory cells (yellow circle) and cell necrosis (double green arrow direction) (Figure 4-B). However, the OVA-PH group showed a reduction of sinusoidal space (blue arrows), decrease in inflammatory cells (green circle) (Figure 4-C). No histological changes in the liver of PH group compared to the control group were found (Figure 4-D).

3.5. Antibacterial Activity

The compound (PH) has shown antibacterial effects in 98% of the tested concentrations (Table 2). The MIC modal of 3.51 µg/mL was determined against Gram-negative bacteria except *E. coli* ESBL producer and *Acinetobacter baumannii* 13 Colistine resistant with, respectively, 28.125 µg/mL and 14.06 µg/mL values. In case of Gram-positive bacteria, the MIC values recorded were 3.51 µg/

Table 1. Antioxidant *in vitro* activities of N-sulfonyl phthalimide.

Samples	Antioxidant activity			
	DPPH IC ₅₀ (µg/mL)	TAA (mg/g)	ABTS (µg/mL)	FICAA (µg/mL)
N-sulfonyl phthalimide	73.07 ± 1.00	03.45 ± 0.40	64.59 ± 0.50	43.79 ± 0.10
Vit C	43.15 ± 1.03	00.21 ± 0.10	-	-
BHT	302.00 ± 1.00	-	-	-
Trolox	-	-	74.54 ± 0.40	-
EDTA	-	-	-	23.52 ± 0.09

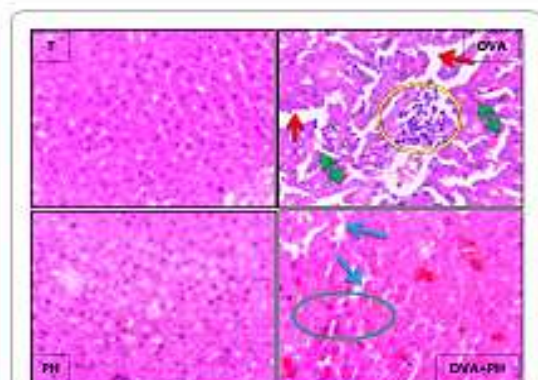


Fig. 4. Histological sections of the liver in rats of different Experimental groups (X40): (T) normal histological structure, (OVA) dilatation of sinusoidal space (red arrows), infiltration of inflammatory cells (yellow circle) and cells necrosis (double green arrow direct ion), (PH) normal histological structure. (OVA+PH) reduction of sinusoidal space (blue arrows) and decrease in inflammatory cells (green circle).

Table 2. MICs values of N-sulfonylphthalimide against tested bacteria.

Strains	MIC (µg/mL) values
Gram-negative bacteria :	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KPC-	3.51
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KPC+	3.51
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 2	3.51
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	3.51
<i>E.coli</i> ESBL producer	28.125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC27853	3.51
<i>Pseudomonas</i> NDM1	3.51
<i>Acinetobacter baumannii</i> 13 ColR	14.06
<i>Ae. baumannii</i> 5 <i>hupR</i> 5	3.51
Gram-positive bacteria :	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	3.51
<i>St. aureus</i> Cipro R	7.031
<i>Enterococcus faecalis</i>	14.06

mL against *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, the value of 7.03 µg/mL was recorded with *Staphylococcus aureus* Ciprofloxacin resistant and 14.06 µg/mL with *Enterococcus faecalis*.

4. Discussion

Phthalimide and N-substituted phthalimides are a crucial class of compounds because they possess important biological activities [16]. In addition, in general, the compounds containing the sulfonamide group are interesting derivatives that have polyvalent and potential biological activities (such as anti-inflammatory, anti-tumor, etc.). So, in order to confirm the antioxidant effect of a new N-sulfo-

nylphthalimide and its anti-asthma therapeutic effect, we used an allergic asthma model in rats. Indeed, oxidative stress plays an important role in the pathophysiology of asthma in which damage to oxidative stress biomarkers is an established consequence of inflammation [17] [18].

Our results show that synthesized N-sulfonylphthalimide molecule has scavenging ability against the free radical 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl (DPPH•) and chelating activity on ferrous ions, according to Karthik et al [19] the scavenging ability against the free radical 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl (DPPH•) in which the IC50 values of the higher radical inhibition activity it was 15.40 µg/mL, comparing to the Vit C (16.94 µg/mL). In addition, this synthesized phthalimide was capable of chelating Fe²⁺ ions whose found that N-sulfonylphthalimide has the best value (14.12 µg/mL) comparing to standards (EDTA 13.88 µg/mL). Fe²⁺ ions initiate free radicals through the Fenton and Haber-Weiss reaction. This reaction is a reaction between ferrous ion and hydrogen peroxide which produces highly reactive hydroxyl radicals implicated in many diseases [20]. Also, our molecule has a total antioxidant capacity so some correlations are evident between the antioxidant activity measured and the type of spacer linking the aromatic ring to the carboxylic acid group or the type of substituent on ortho-position to the hydroxyl group responsible for the activity [21].

To reinforce the precedent results we exposed rats to allergen by inhalation-induced inflammatory airway response and treated them with N-sulfonylphthalimide molecule, the results were compared firstly with the control group (C) and secondly with the OVA group (OVA-sensitized rats). Our data show evaluation of certain oxidative stress biomarkers, especially in liver. The diminution level of GSH which could be explained by an adaptive response to oxidative stress, and the elevated level of MDA in the OVA-challenged group could be linked to the peroxidation damages of biological membranes, caused by an increased reactive Fe²⁺ and/or inactivation of enzymes involved in antioxidant defense and it's confirmed by the decreasing of GPx, SOD, and CAT activities. This result is in agreement with those of Chekchaki et al [22] and Khaldi et al [23], which showed in their experimental work oxidative inactivation of SOD, catalase, and the decrease in MDA formation in OVA Treated asthmatic rats.

All the previous results were confirmed by the result of the histopathological study of liver. Hence an infiltration of inflammatory cells in the OVA-Challenged group was observed and dilatation in sinusoids and cell necrosis, due certainly to immune reaction and possibly to the formation of reactive radicals and to subsequent lipid peroxidation. As a result, the accumulated hydroperoxides in this organ could cause cytotoxicity associated with membrane phospholipids peroxidation, the basis of liver damage. A similar concept was found in the literature by Khaldi et al [23] demonstrating the alterations in liver histoarchitecture in asthma rat model.

Furthermore, our study provides evidence of the anti-inflammatory and anti-asthmatic effect of the N-sulfonylphthalimide molecule. In fact, phthalimides possess a structural feature -CO-N(R)-CO- and an imide ring this framework plays an immense role which helps them to be biologically active and pharmaceutically useful [24]. As the results of Lima et al [25] confirm the role of the phthalimide ring in the anti-inflammatory activity. As part of an

ongoing effort to develop new thalidomide analogues as anti-inflammatory lead candidates, Machado et al [2] describe the synthesis and anti-inflammatory activity of novel N-phenyl-phthalimide functionalized derivatives. The target compounds were assayed in an acute lung inflammatory model and all compounds were able to inhibit TNF- α production and subsequent neutrophil recruitment in the LPS-acute lung inflammatory model [2]. Indeed, the administration of N-sulfonylphthalimide provided significant protection to the altered markers of oxidative stress, since the histological observation of rat liver tissues, of the OVA/PH group, showed a decrease in the influx of inflammatory cells to the as well as in the signs of inflammation and reduce the sinusoidal dilatation. Additionally, N-sulfonylphthalimides can inhibit enzymes like cyclooxygenase (COX), involved in the inflammatory pathway, thereby reducing the production of pro-inflammatory prostaglandins. This mechanism supports the observed reduction in inflammation and corroborates findings from other studies on similar compounds.

The combination of pharmacophores is widely used to improve the activity of the derivatives compared to the starting drug [26] [27] [28]. Phthalimide derivatives are mostly studied for their antimycobacterial activity [29]. Paraiso and Alea [30] found one of the fourth new compounds, showed an appreciable antimycobacterial activity. In this study, the neo-synthesized N-sulfonylphthalimide 2 showed an antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria with interesting MICs values. It's not always the case for phthalimide derivatives previously tested in anterior studies in which a weak inhibitory activity against the tested bacteria was determined [3]. Previous studies have demonstrated that phthalimide derivatives exhibit significant anti-inflammatory and antimicrobial activities [1, 2]. However, the specific mechanisms by which N-sulfonylphthalimides exert these effects remain underexplored. However, proposed mechanisms for the antibacterial activity of phthalimides include inhibition of protein synthesis by binding to bacterial ribosomes, inhibition of cell wall synthesis by targeting essential enzymes, disruption of bacterial cell membrane integrity, and inhibition of key bacterial enzymes like topoisomerases. Finally, this novel compound has the potential to be considered a new core drug for the treatment of multidrug-resistant bacteria.

5. Conclusion

The treatment of rats sensitized to ovalbumin with N-sulfonylphthalimide against asthma and inflammation, was proven to be effective in reduction of inflammatory markers in blood and liver and scavenging of the generated free radicals through the stimulation of antioxidant enzymes activities. According to these results, it's possible to develop new anti-asthma compounds based on the synthesis of N-sulfonylphthalimide. The positive antibacterial activity of the N-sulfonylphthalimide should be undertaken to develop a potent antibacterial substance although further studies are needed on a wider range of microorganisms including Fungi and with lower concentrations of N-sulfonylphthalimide.

Acknowledgements

The authors would like to thank the DGRSDT (General Directorate for Scientific Research and Technological De-

velopment) for the agreement of this research work, via PRFU project (D01N01UN230120200008).

Author contribution

Silini Ithem, Rouibah Zineb, and Ahmida Meryem performed the in vitro and in vivo experiments, analyzed the data, and wrote the article. **Djahoudi Abdelghani and Bouraoui Houda** conceived and performed the microbiological experiments. **Nedjai Sabrina, Grib Ismahene and Berredjem Malika** provided chemicals and microbiological samples. **Boumendjel Amel and Messarah Mahfoud** contributed to the study conception and design and manuscript correction.

Interest conflict

Authors reported no conflict of interest.

Consent for publications

The author read and proved the final manuscript for publication.

Availability of data and material

All data generated during this study are included in this published article.

References

- Dworcki R (2000) Oxidant stress in asthma. *Thorax* 55(2): 51-53. doi: 10.1136/thorax.55.suppl_2.S51
- Machado AL, Lima LM, Araújo-Jr JX, Fraga CAM, Gonçalves Koatz VL, Barreiro (2005) Design, synthesis and anti-inflammatory activity of novel phthalimide derivatives, structurally related to thalidomide. *Bioorg Med Chem Lett* 15(4): 1169-1172. doi: 10.1016/j.bmcl.2004.12.012
- Grib I, Berredjem M, Rachedi KO, Djoud SE, Bouacida S, Bahadi R, et al. (2023) Novel N-sulfonylphthalimides: Efficient synthesis, X-ray characterization, spectral investigations, POM analyses, DFT computations and antibacterial activity. *J Mol Struct* 1289, 128423. doi: 10.1016/j.molstruc.2020.128423
- Zemmouri H, Annar S, Boumendjel A, Messarah M, El Feki A, Bouaziz M (2019) Chemical composition and antioxidant activity of *Borago officinalis* L. leaf extract growing in Algeria. *Arab J Chem* 12(8): 1954-1963. doi: 10.1016/j.arabj.2014.11.059
- Decker EA and Welch B (1990) Role of ferritin as lipid oxidation catalyst in muscle food. *J Agric Food Chem* 38: 674-677. doi: 10.1021/jf00093a019
- Neves JS, Lima LM, Fraga CAM, Barreiro EJ, Miranda ALP, Diaz BL, et al. (2005) Evaluating the prophylactic potential of the phthalimide derivative LASSBio 552 on allergen-evoked inflammation in rats. *Eur J Pharmacol* 511: 219-227. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.02.011
- Moura CTM, Bezerra FC, De Moraes IM, Magalhães PJC, Capaz FR (2005) Increased responsiveness to 5-hydroxytryptamine after antigenic challenge is inhibited by nifedipine and niflumic acid in rat trachea in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 32: 1119-1123. doi: 10.1111/j.1440-1681.2005.04308.x
- Yang EJ, Lee JS, Song BB, Yun CY, Kim DH, Kim IS (2011) Anti-inflammatory effects of ethanolic extract from *Lagotis comita* in airway inflammation in mice. *J Ethnopharmacol* 136:422-427. doi: 10.1016/j.jep.2010.05.066
- Khaldi T, Chekelaki N, Rouibah Z, Chouala K, Chenni H, Boumendjel M, et al. (2022) Preventive effects of oral administration of *Nigella arvensis* oil against smokeless tobacco induced toxicity and oxidative stress in the liver and kidney of allergic asthma

- induced rats. *Toxicol Environ Health Sc* 14(3): 291-300. doi: 10.1007/s13530-022-00142-9
10. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jürgens G (1992) The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 13: 341-390. doi: 10.1016/0891-5849(92)90181-F
 11. Weckbecker G, Cury JG (1988) Ribonucleotide reductase activity and growth of glutathione-depleted mouse leukemia L1210 cells in vitro. *Cancer Lett* 40: 257-264. doi: 10.1016/0304-3835(88)90084-5
 12. Flohe L, Günzler WA (1984) Analysis of glutathione peroxidase. *Meth Enzymol* 105:114-121. doi: 10.1016/S0076-6879(84)05015-1
 13. Aebi H (1984) Catalase in vitro. *Meth Enzymol* 105: 121-126. doi: 10.1016/S0076-6879(84)05016-3
 14. Beyer WF, Fridovich I (1987) Assaying for superoxide dismutase activity: some large consequences of minor changes in conditions. *Anal Biochem* 161: 559-566. doi: 10.1016/0003-2697(87)90489-1
 15. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) (2000) Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by agar dilution. *Clin Microbiol Infect* 13(6). doi: 10.1046/j.1469-0699.2000.00142.x
 16. Guo SX, He F, Dai AL, Zhang RF, Chen SH, Wu J (2020) Synthesis and biological activities of novel trifluoromethylpyridine amide derivatives containing sulfur moieties. *RSC Adv* 10: 35658-35670. doi: 10.1039/D0RA07301F
 17. Wood L G, Gibson P G, Gag M L (2003) Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma. *Eur Respir J* 21: 177-186. doi: 10.1183/09031936.03.00017003a
 18. Zemmouri H, Sekiou O, Ammar S, El Feki A, Bouaziz M, Messarah M, Boumendjel A (2017) *Urtica dioica* attenuates ovalbumin-induced inflammation and lipid peroxidation of lung tissues in rat asthma model. *Pharm Biol* 55(1): 1561-1568. doi: 10.1080/13880209.2017.1310905
 19. Kanthik CS, Mallesha L, Mallu P (2015) Investigation of Antioxidant Properties of Phthalimide Derivatives. *Can Chem Trans* 3(2): 199-206. doi: 10.13179/canchemtrans.2015.03.02.0194
 20. Keher JP (2000) The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicol* 149: 43-50. doi: 10.1016/S0300-483X(00)00231-6
 21. Garcia G, Serrano I, Sánchez-Alenso P, Rodríguez-Puyol M, Alajarín R, Griera M, et al. (2012) New losartan-hydrocaffeic acid hybrids as antihypertensive-antioxidant dual drugs: Ester, amide and amine linkers. *Euro Journal Med Chem* 50: 90-101. doi: 10.1016/j.ejmech.2012.01.043
 22. Chekchaki N, Khaldi T, Rouilali Z, Rouag M, Sekim O, Messarah M, Boumendjel A (2017) Anti-inflammatory and antioxidant effects of two extracts from *Pistacia lentiscus* in liver and erythrocytes, in an experimental model of asthma. *Int J Pharma Sci Rev Res* 42(1) (15): 77-84.
 23. Khaldi T, Chekchaki N, Boumendjel M, Taibi F, Abdelkoui M, Messarah M, Boumendjel A (2018) Ameliorating effects of *Nigella arvensis* oil on aggravation of inflammation, oxidative stress and cytotoxicity induced by smokeless tobacco extract in an allergic asthma model in Wistar rats. *Allergol Immunopath* 46(5): 472-481. doi: 10.1016/j.aller.2018.02.005
 24. Kishwaha N, Kaushik D (2016) Recent Advances and Future Prospects of Phthalimide Derivatives. *J App Pharma Sci* 6(03): 159-171. doi: 10.7324/JAPS.2016.60330
 25. Lima M, Lúcia, Paulo C, Machado AL, M Fraga CA, Lugnier C, et al. (2002) Synthesis and anti-inflammatory activity of phthalimide derivatives, designed as new thalidomide analogues. *Bioorg Med Chem* 10(9): 3067-3073. doi: 10.1016/S0968-0896(02)00152-9
 26. Ahmed HE, Abdel-Salam HA, Shaker MA (2016) Synthesis, characterization, molecular modeling, and potential anticancer and anticancer activities of novel 2-aminoindoline-1,3-dione derivatives. *Bioorg Chem* 66:1-11. doi: 10.1016/j.bioorg.2016.03.003
 27. Feng LS, Liu ML, Wang B, Chai Y, Hao XQ, Meng S, et al. (2010) Synthesis and *in vitro* antimycobacterial activity of bulfoxacin ethylene isatin derivatives. *Eur J Med Chem* 45(8): 3407-12. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.04.027
 28. Kazikova O, Lopatina T, Giniyanullina G, Miro M, Soica C (2020) Antimycobacterial activity of azepanobetulin and its derivative: *In vitro*, *in vivo*, ADMET and docking studies. *Bioorg Chem* 104:104-209. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104209
 29. Akgün H, Karmelekoğlu I, Berk B, Kurmaz I, Sanlyayık G, Oktem S, et al. (2012) Synthesis and antimycobacterial activity of some phthalimide derivatives. *Bioorg Med Chem* 1,20(13): 4149-54. doi: 10.1016/j.bmc.2012.04.060
 30. Paraiso WK and Ake G (2013) Synthesis and *in vitro* antimycobacterial activity determination of phthalimide derivatives. *Maula J Sci* 8 (2): 27-34.

Séminaires nationaux et internationaux



People's Democratic Republic of Algeria
Ministry of Higher Education and Scientific Research
University August 20, 1955 Skikda
Faculty of Sciences
Department of Agronomic Sciences
Laboratory for the Optimization of Agricultural Production in Sub-humid Zones (LOPAZS)

INTERNATIONAL SEMINAR ON VALORIZATION OF AGRONOMIC, ECOLOGICAL AND FOOD RESOURCES (ISVAEFR 2022)
18, 19 & 20 OCTOBER 2022

The President of the International Seminar on the Valorization of Agronomic, Ecological and Food Resources, certified that :
Mrs. : ILHEM SILINI
Presented a Poster communication entitled:

EFFETS ANTI-INFLAMMATOIRES D'UNE MOLECULE NOUVELLEMENT SYNTHETISEE, LE N-SULFONYL PHTALIMIDE, DANS UN MODELE D'ASTHME EXPERIMENTAL CHEZ LES RATS WISTAR

CO-AUTEURS : AMEL BOUMENDJEL, ZINEB ROUBAH, HOUDA BOURAOUI, MERIEM AHMIDA, ISMAHENE GHERIB, MALIKA BENREDJEM, MAHFOUD MESSARAH ET ABDESLEM BOUZINA

Université 20 Août 1955- Skikda
Faculté des Sciences
Département des Sciences Agronomiques
Laboratoire pour l'Optimisation des Ressources Agronomiques, Ecologiques & Alimentaires 18 - 19 - 20 Octobre 2022
- ISVAEFR 2022 -

Université Frères Mentouri-Constantine I
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Microbiologie

JOURNÉE NATIONALE SUR L'ANTIBIORÉSISTANCE ET ENVIRONNEMENT

JNARE
12 Décembre 2022

ATTESTATION
DE PARTICIPATION

CETTE ATTESTATION EST FIÈREMENT DÉCERNÉE À

Mme. SILINI Ilhem

Co-Auteurs: BOURAOUI houda, GRIB Ismahene, BERREDJEM Malika, BOUZINA, Abdeslem, DJAHOUDI Abd El Ghani, MESSARAH Mahfoud et BOUMENDJEL Amel
Pour présentation d'une communication Affichée intitulée :
EVALUATION IN VITRO DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE D'UN NOUVEAU N- SULFONYLPHTALIMIDE

Doyen de la Faculté
كلية علوم الطبيعة والحياة
أ.د. دشيمان العبد

Présidente de la journée
Dr. SEKHRI-ABDELNEJOUA





DEMOCRATIC AND POPULAR ALGERIAN REPUBLIC
MINISTRY OF HIGHER EDUCATION AND SCIENTIFIC RESEARCH
SETIF 1 UNIVERSITY FERHAT ABBAS
FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF PHARMACY
TEL : 0021336 62 05 42 ; 00213777156810
Email : dep_pharm@yahoo.com ; a.flilissa@univ-setif.dz



1st International Seminar on the Interest of Chemistry in the Development of Medical Sciences (SIICDSM2025) Sétif from 04 to 09/05/2025

CERTIFICATE OF PARTICIPATION

The president of the organizing committee of the **'1st International Seminar on the Interest of Chemistry in the Development of Medical Sciences (SIICDSM2025) Sétif from 04 to 09/05/2025'**

Certifies that:

Mrs/Miss : SILINI ILHEM

Has successfully participated in this event with a poster communication entitled:

"Le n-sulfonylphthalimide : une alternative innovante contre les bactéries multirésistantes"

Co-authors: H. Bouraoui, I. Grib, M. Berredjem, A. Djahoudi, M. Messarah and A. Boumendjel

President of scientific committee
Pr. Mounira AMRANE

President of the organizing committee
Pr. Abdenacer FLILISSA

Pr. AMRANE Mounira
Biochimie Clinique
Maison Chef du Laboratoire
du CLCC de Sétif

Université Sétif - FERHAT Abbas
Faculté de Médecine
1^{er} Séminaire International sur
l'Intérêt de la Chimie dans le
Développement des Sciences Médicales.
(SIICDSM 2025)

Pr. Flilissa Abdenacer
- PROFESSEUR -
Département de Pharmacie
FACULTÉ DE MÉDECINE UFAS-1



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE FARHAT ABBAS-SETIF 1
FACULTE DE MEDICINE -DEPARTEMENT DE PHARMACIE
TEL : 036 62 05 42, 0777156810
Email : dep_pharm@yahoo.com ; a.flilissa@univ-setif.dz



1^{er} Séminaire International sur l'Intérêt de la Chimie dans le Développement des Sciences Médicales (SIICDSM2025) Sétif du 04 au 09/05/2025

ATTESTATION DE PARTICIPATION

Le président du comité d'organisation du **1^{er} Séminaire International sur l'Intérêt de la Chimie dans le Développement des Sciences Médicales (SIICDSM2025) Sétif du 04 au 09/05/2025**

atteste que :

M^{me} SILINI Ilhem

a participé à cette manifestation avec une communication par affiche intitulée :

"POTENTIEL ANTIMICROBIEN DU N-SULFONYLPHTHALIMIDE DANS LA GESTION DES SURINFECTIONS BACTÉRIENNES ASSOCIÉES À L'ASTHME"

Co-auteurs : BOUMENDJEL Amel, BOURAOUI H. , GRIB I. , BERREDJEM M., DIAHOUDI A., MESSARAH M

Présidente de Comité Scientifique
Pr. Mounira AMRANE

Président de Comité d'Organisation
Pr. Abdenacer FLILISSA

Pr. AMRANE Mounira
Biochimie Clinique
Maison Chef du Laboratoire
du CLCC de Sétif

Université SÉTIF - FERHAT Abbas
Faculté de Médecine
1^{er} Séminaire International sur
l'Intérêt de la Chimie dans le
Développement des Sciences Médicales.
(SIICDSM 2025)

Pr. Flilissa Abdenacer
- PROFESSEUR -
Département de Pharmacie
FACULTÉ DE MÉDECINE UFAS-1