



Populaire الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la  
Recherche Scientifique  
جامعة البليدة 1  
Université Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et la Vie  
Département de Biotechnologie

### *Mémoire*

*En vue de l'obtention du Diplôme d'un Master Académique*

### *Option*

*Biotechnologie et Pathologie Moléculaire*

### *Thème*

# **Valorisation des Huiles Essentielles du Thym en Aromathérapie**

*Présenté par* BENACHENHOU RYM & SAHARI Ibtissem

Date de Soutenance : 20/09/2020 à 13h00 (Salle 266)

*Devant le jury :*

|                   |                     |               |               |
|-------------------|---------------------|---------------|---------------|
| Mme LOUERRAD Y.   | MCB                 | Univ. Blida 1 | Présidente    |
| Mme BOKRETA S.    | MAA                 | Univ. Blida 1 | Examinatrice  |
| M. BOUKHATEM M.N. | MCA                 | Univ. Blida 1 | Promoteur     |
| Mme BELKADI A.    | Docteur Vétérinaire | CRD SAIDAL    | Co-promotrice |

*Session 2019 / 2020*

## *Dédicaces*

*J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail en signe de respect et de reconnaissance :*

*A ma chère mère pour son amour, son soutien, son encouragement et pour tous ce qu'elle m'a apporté de belles choses au cours de ma vie. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni ma forte reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances qu'elle a enduré pour mon éducation, pour mon bien être. Elle m'a supporté et aidé pour que je puisse arriver à ce stade. Que Dieu te protège.*

*A la mémoire de mes grands-parents. Que Dieu les accueille en son vaste paradis.*

*A ma chère et adorable cousine Z. DENOUKH pour sa présence à mes côtés, son aide, sa compréhension, ainsi que toute sa famille.*

*A mon super et adorable binôme Rym ainsi que sa famille.*

*A mes chères amies M. LAARBI BOUAMRAN, S.DJEMAI, S.BENAIIDA, H. MEDJDOUL et F. MANSOURI pour leur présence, amitié, aide et conseils, vous êtes mes âmes sœurs.*

*Je dédie également mes collègues Mlle M.BELAROUÏ et Mlle W.TABTOUCHI qui m'ont accompagné tout au long de mes études.*

*A tous les étudiants de la promotion de biotechnologie et pathologie moléculaire qui ont été comme ma deuxième famille, Que Dieu vous accorde le succès dans votre vie.*

***-IBTISSEM-***

## ***Dédicaces***

*A laide d'Allah tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pue réaliser ce modeste travail que je dédie :*

*A mes parents, qui ont consacré leur existence à bâtir la mienne, pour leur soutien, patience et soucis de tendresse et d'affection, que dieu leur procure bonne santé et longue vie.*

*A ma très chère mère, celle qui a attendu avec patience les fruits de sa bonne éducation avec ses prières et son amour.*

*A mon cher père, pour son amour, ses conseils et ses sacrifices afin que rien n'entrave le déroulement de mes études.*

*A mes sœurs : Zakia, Sarah et son époux Ilyes, Sabrina et son époux Ouail, et Loubna, que j'aime beaucoup, qui ont été toujours la à mes cotés, qui m'ont aidé en toute étape de ma vie.*

*A mes tantes, oncles, cousins, cousines ainsi toute la grande famille.*

*A ma chère grand mère que dieu te protège.*

*A mon binôme Ibtissem qui a partagé avec moi les moments difficiles de ce travail et à sa famille.*

*A mes amies Nawel ,Ikram, Farida ,Amina et Hadjer, pour les bons et mauvais moment partagés, future ou passé, avec toute ma profonde amitié.*

*A mes copines wafia et mouna, en témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de Tous les moments que nous avons passé ensemble.*

*A toute promotion master biotechnologie et pathologies moléculaire 2020.*

***- Rím-***

# REMERCIEMENTS

Ce mémoire n'aurait pas pu être ce qu'il est, sans l'aide d'ALLAH source de toute connaissance qui nous a donné la force afin de l'accomplir.

Nous remercions vivement les membres de ce respectueux jury :

- Madame **LOUERRAD** (Maître de Conférences à l'Université Blida 1): nous sommes très honorées que vous ayez accepté la présidence du jury de ce mémoire. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.
- Madame **BOKRETA** (Maître Assistante à l'Université Blida 1): Vous nous avez honoré d'avoir examiné notre mémoire de fin d'études ; nous vous sommes très reconnaissantes et nous vous adressons nos sincères remerciements et soyez assurée de notre profonde gratitude.
- Monsieur **BOUKHATEM** (Maître de Conférences à l'Université Blida 1) : Nous tenons à vous remercier chaleureusement et vivement pour avoir accepté de nous encadrer et orienter tout au long de notre mémoire de fin d'études.
- Madame **BELKADI** (Docteur Vétérinaire au niveau du Laboratoire Pharmaco-toxicologie, CRD Saidal d'Alger) : Nous tenons à vous remercier chaleureusement et vivement pour nous avoir accepté dans votre laboratoire et guider, en tant que Co-promotrice, tous au long de notre stage avec toute l'équipe du laboratoire. Nous vous remercions également ainsi que tous les personnels du laboratoire Pharmaco-Toxicologie du CRD SAIDAL pour leur soutien moral et matériel.

Nous adressons nos vifs remerciement et reconnaissance à tous le corps enseignant du Département de Biotechnologies ainsi qu'à ceux de la Faculté SNV et particulièrement toutes celle et tous ceux qui nous ont enseigné durant notre cursus universitaire.

# SOMMAIRE

---

---

|                        |      |
|------------------------|------|
| Liste des Figures      | vii  |
| Liste des Tableaux     | viii |
| Liste des Abréviations | xi   |
| Résumé                 | x    |
| Abstract               | xi   |
| ملخص                   | xii  |

|              |   |
|--------------|---|
| Introduction | 1 |
|--------------|---|

## Chapitre 1: DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

---

|  |    |
|--|----|
| 1.1. Monographie de la plante étudiée: Le Thym commun ( <i>Thymus vulgaris</i> L.) | 4  |
| 1.1.1. Condensé historique   | 4  |
| 1.1.2. Description botanique   | 5  |
| 1.1.3. Dénominations internationales   | 5  |
| 1.1.4. Place dans la systématique  | 5  |
| 1.1.5. Habitat et répartition géographique   | 7  |
| 1.1.6. Bienfaits et vertus thérapeutiques de la plante                             | 7  |
| 1.1.6.1. Utilisation interne   | 7  |
| 1.1.6.2. Utilisation externe   | 8  |
| 1.1.7. Précautions d'emploi et effets secondaires                                  | 8  |
| 1.1.8. Huile essentielle de <i>Thymus vulgaris</i>                                 | 9  |
| 1.1.8.1. Production et composition   | 9  |
| 1.1.8.2. Notion de chémotype   | 10 |
| 1.1.8.3. Bienfaits thérapeutiques de l'huile essentielle                           | 11 |
| 1.1.8.4. Contre-indications de l'huile essentielle                                 | 11 |

## Chapitre 2: MATERIEL et METHODES

---

|  |    |
|--|----|
| 2.1. Matériel                              | 15 |
| 2.1.1. Huile essentielle du thym commun    | 15 |
| 2.1.2. Appareillages et produits chimiques | 15 |

|   |    |
|---|----|
| 2.1.3. Matériel animal  | 15 |
| 2.2. Méthodes   | 16 |
| 2.2.1. Analyse chromatographique de l'huile essentielle                     | 16 |
| 2.2.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire topique <i>in vivo</i>   | 16 |
| 2.2.3. Etude histopathologique  | 16 |
| 2.2.4. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire dans un modèle de colite | 17 |
| 2.2.4.1. Répartition des lots   | 17 |
| 2.2.4.2. Induction de la colite ulcéreuse hémorragique                      | 17 |
| 2.2.4.3. Administration des différents traitements                          | 18 |
| 2.2.4.4. Fin de l'expérience  | 19 |
| 2.2.4.5. Evaluations cliniques  | 20 |

### **Chapitre 3: RESULTATS et DISCUSSION**

---

|   |    |
|---|----|
| 3.1. Détermination du profil chromatographique  | 23 |
| 3.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire topique <i>in vivo</i>               | 25 |
| 3.3. Pouvoir anti-inflammatoire dans un modèle animal de rectocolite hémorragique     | 26 |
| 3.3.1. Effet de l'acide acétique sur l'induction de la rectocolite hémorragique       | 26 |
| 3.3.2. Evaluation macroscopique de la partie colorectale et scores                    | 27 |
| 3.3.3. Evolution pondérale des souris après traitement de la rectocolite hémorragique | 29 |
| 3.3.4. Mortalité  | 30 |
| 3.3.5. Évaluation de l'indice d'activité de la maladie                                | 31 |
| <b>CONCLUSION</b>   | 36 |
| <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>  | 38 |

# Liste des Figures

---

---

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1.1.</b> Illustration de l'aspect morphologique de <i>Thymus vulgaris</i> .   | 6  |
| <b>Figure 1.2.</b> Répartition des espèces du genre <i>Thymus</i> dans le monde.  | 7  |
| <b>Figure 1.3.</b> La chaîne biosynthétique prévue pour la production de monoterpènes dans le <i>Thymus vulgaris</i> .                      | 9  |
| <b>Figure 1.4.</b> Exemple de chromatogrammes montrant trois chémotypes différents de l'essence du thym commun.                             | 11 |
| <b>Figure 2.1.</b> Elevage de souris au niveau du laboratoire pharmaco-toxicologie.   | 17 |
| <b>Figure 2.2.</b> Administration de l'acide acétique par voie rectale en « position Trendelenburg ».                                       | 18 |
| <b>Figure 2.3.</b> Administration des traitements par gavage intra-gastrique.   | 19 |
| <b>Figure 2.4.</b> Sacrifice des animaux.   | 20 |
| <b>Figure 3.1.</b> Structure chimique de quelques composés détectés dans l'essence aromatique de <i>Thymus vulgaris</i> .                   | 23 |
| <b>Figure 3.2.</b> Comportement des souris après induction de la rectocolite hémorragique.  | 27 |
| <b>Figure 3.3.</b> Morphologie des côlons après différents traitements et induction de la rectocolite hémorragique.                         | 28 |
| <b>Figure 3.4.</b> Score macroscopique des différents lots.   | 28 |
| <b>Figure 3.5.</b> Effet des différents traitements sur l'évolution pondérale des souris présentant une rectocolite ulcéreuse hémorragique. | 30 |
| <b>Figure 3.6.</b> Taux de mortalité pour chaque lot.   | 30 |
| <b>Figure 3.7.</b> Effet des différents traitements sur le rapport poids/longueur du colon.   | 31 |

# Liste des Tableaux

---

---

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau 1.1.</b> Classification botanique du <i>Thymus vulgaris</i> .   | 5  |
| <b>Tableau 2.1.</b> Scores macroscopiques de cotation de l'ulcère.   | 20 |
| <b>Tableau 2.2.</b> Scores cliniques pour établir l'indice d'activité de la maladie.   | 21 |
| <b>Tableau 3.1.</b> Composition chimique de l'huile essentielle de <i>Thymus vulgaris</i> distillée, à échelle industrielle, par entraînement à la vapeur d'eau sous pression. | 23 |
| <b>Tableau 3.2.</b> Principaux composés décelés dans l'huile essentielle du <i>Thymus vulgaris</i> provenant de différents écosystèmes.  | 24 |



# Liste des Abréviations

---

---

® = Marque enregistrée

AA = Acide Acétique

AINS = Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens

ANOVA = Analyse de Variances

CG-SM = Chromatographie Gazeuse-Spectrométrie de Masse

CRD = Centre de Recherche et de Développement

HE = Huile Essentielle

IAM = Indice d'Activité de la Maladie

MICI = Maladies Intestinales Chroniques de l'Intestin

NIST = National Institute of Standards and Technology

NMRI = Naval Medical Research Institute

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

ONAB = Office National de l'Alimentation du Bétail

ORL = Oto-Rhino-Laryngologie

P/L = rapport Poids/Longueur

R = Référence

RCH = Rectocolite Hémorragique

RCUH = Rectocolite Ulcéreuse Hémorragique

T = Témoin

TNF = Facteurs de Nécrose Tumorale

# RESUME

---

---

La rectocolite hémorragique (RCH) fait partie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Provoquant des inflammations récurrentes localisées le long du tube digestif ou sur des zones précises, ces maladies s'imposent aujourd'hui comme un véritable problème de santé publique. Les symptômes digestifs de la RCH sont principalement constitués d'une diarrhée sanglante, douloureuse et fréquemment accompagnée de glaires mélangés ou non aux selles. Et, si de nombreuses recherches scientifiques s'intéressent à ces maladies, aucune thérapeutique n'offre aujourd'hui des possibilités de guérison aux patients. Les personnes atteintes de RCH sont classées parmi les plus grands consommateurs de thérapies complémentaires et alternatives. Ces dernières deviennent actuellement très populaires y compris dans les pays occidentaux. L'objectif assigné à notre travail consiste à évaluer l'effet préventif de l'huile essentielle (HE) du thym commun (*Thymus vulgaris*) dans un modèle d'inflammation colique induite par l'acide acétique. Lors d'une inflammation de 7 jours, la consommation préventive de l'HE à faible dose (1,2 µL/kg) retarde l'apparition des diarrhées et saignements rectaux, limite la rétraction du côlon et la diminution de la prise de poids des souris. Les résultats préliminaires obtenus montrent que le traitement des souris à l'essence de thym atténue les lésions macroscopiques coliques induites par l'inflammation. Une consommation préventive de cette essence offre des effets protecteurs lors de l'inflammation intestinale similaires au contrôle positif (Sulfasalazine). Une étude histopathologique suivie par une exploration des voies de signalisation impliquées pourraient permettre de mieux comprendre les effets protecteurs de cette essence aromatique.

**Mots-Clés:** *Thymus vulgaris* L. ; Huiles essentielles ; Inflammation intestinale ; Rectocolite hémorragique ; Activité anti-inflammatoire ; Carvacrol.

# ABSTRACT

---

---

Ulcerative colitis (UC) is one of the chronic inflammatory bowel diseases (IBD). Causing recurrent inflammation localized along the digestive tract or in specific parts, these diseases are now emerging as a real public health problem. The digestive symptoms of UC are mainly bloody, painful diarrhea which is frequently associated with mucus. While there is a great deal of scientific research into these inflammatory diseases, no therapy or drugs offer a cure for patients. People with UC are ranked among the highest consumers of complementary and alternative medicines. These are currently becoming very popular, including in Western countries. The objective of our work is to evaluate the preventive effect of Thyme (*Thymus vulgaris*) essential oil (TEO) in an animal model of Hemorrhagic and ulcerative colitis induced by acetic acid. During a 7-day inflammation, the preventive consumption of low-dose TEO (1.2  $\mu\text{L}/\text{kg}$ ) delays the onset of diarrhea and rectal bleeding, limits colon retraction and reduction in weight gain some mice. Our preliminary findings showed that the treatment of mice with TEO reduces the macroscopic lesions induced by inflammation. Preventive consumption of TEO offers protective effects against intestinal inflammation similar to the positive control (Sulfasalazine). A histopathological study followed by an exploration of the signaling pathways involved could provide a better understanding of the protective effects of this aromatic herb.

**Keywords:** *Thymus vulgaris* L.; Essential oils ; Intestinal inflammation; Ulcerative colitis; Anti-inflammatory activity; Carvacrol.

يعتبر إلتهاب القولون التقرحي من بين أحد أمراض الأمعاء الإلتهابية المزمنة، حيث تسبب تلك الأمراض إلتهابات متكررة موضعية على طول الجهاز الهضمي أو في مناطق محددة منه، مما جعلها تشكل الآن مشكلة صحية عامة و مزمنة. كما تتمثل الأعراض المرضية للإلتهاب القولون التقرحي بشكل رئيسي في الإسهال الدموي المؤلم المصحوب في كثير من الأحيان بالمخاط، سواء كان ممزوجا بالبراز أم لا. و بالرغم من وجود عدد كبير من البحوث العلمية المنجزة حول هذه الأمراض، إلا أنه و لحد الساعة لم يتوصل الأطباء و الباحثين في إيجاد علاج فعال للحد من الأعراض المرضية لتلك الإلتهابات. لذلك فقد توجه معظم المرضى المصابين بإلتهاب القولون التقرحي في البحث عن حلول أخرى من بينها علاجات طبيعية بديلة من أجل التخفيف من حدة الآلام. و من أجل تثمين النباتات العطرية المستخلصة من الزعتر البري (*Thymus vulgaris*) من خلال إستخدام فئران التجارب كنموذج لإلتهاب القولون التقرحي المفتعل بحمض الأسيتيك. حيث أدى إستهلاك الزيوت الأساسية العطرية لنبتة الزعتر البري (جرعة تقدر ب 1.2 ميكرو لتر/كغ) إلى تأخير ظهور الإسهال و توقف النزيف الدموي على مستوى المستقيم و المعى الغليظ، بالإضافة إلى إستقرار في وزن فئران التجارب. كما كشفت النتائج الأولية المتحصل عليها أن علاج الفئران بزيت الزعتر يخفف من الأعراض المرضية الناجمة عن إلتهاب القولون التقرحي و بصفة مماثلة لما تم التحصل عليه بإستخدام دواء من نوع "Sulfasalazine". في الأخير، يمكن القول بأن إجراء بعض البحوث الإضافية - كالدراصة النسيجية مع إستكشاف مسارات الإشارات الفعالة على المستوى الخلوي - تعتبر ضرورية في فهم و معرفة دقيقة للتأثيرات الوقائية لهذه الزيوت الأساسية العطرية بالنسبة لإلتهابات الجهاز الهضمي.

**الكلمات الرئيسية :** *Thymus vulgaris*، الزيوت الأساسية العطرية، إلتهاب الأمعاء، إلتهاب القولون التقرحي، نشاط مضادات الإلتهابات، Carvacrol.

# INTRODUCTION

---

---

Ni rares, ni orphelines, mais néanmoins répandues, plusieurs maladies laissent la médecine conventionnelle, et surtout les patients désemparés. Diarrhées, sang dans les selles, perte de poids et un déclenchement le plus souvent entre 15 et 35 ans, les symptômes de la rectocolite hémorragique (RCH) ressemblent beaucoup à ceux de la maladie de Crohn. Cependant, l'inflammation à l'origine de la RCH ne s'attaque qu'aux muqueuses du rectum (anus) et au côlon (le dernier tronçon du tube digestif). La rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn sont autant de pathologies à la symptomatologie et au diagnostic complexes (**Marteau et al., 2004 ; Dalibon, 2015**).

Avec la maladie de Crohn, la RCH fait partie des maladies intestinales chroniques de l'intestin (MICI), caractérisées par une hyperactivité du système immunitaire digestif. L'atteinte du rectum est pratiquement constante et les lésions remontent par contiguïté le long du côlon jusqu'au caecum. Ce qui est important, c'est que dans les segments touchés, l'atteinte est uniforme, continue, sans intervalle de muqueuses saines contrairement aux lésions de la maladie de Crohn. Il existe une réaction inflammatoire et oedématisée de la paroi colique. La muqueuse est congestionnée, rouge, très fragile, saignant facilement. Des ulcérations et des fissures sont fréquentes mais moins profondes que dans la maladie de Crohn et il n'y a pas autant de tendance à la fistulisation. L'incidence familiale est élevée (**Cosnes, 2005; Rivière, 2020**).

S'il existe des médicaments pour soulager la RCH, ils ne suffisent pas à soulager tous les patients. Et lorsqu'il n'y a plus d'autres options, c'est l'ablation pure et simple du côlon qui est envisagée. Mais cette opération, qui n'est pas sans conséquences sur la qualité de vie, ne résout le problème que dans la moitié des cas. Pour les autres, l'inflammation se répand à nouveau depuis le rectum vers le petit intestin qui lui a été directement attaché. En conséquence, patients comme médecins espèrent l'arrivée de nouveaux médicaments efficaces (**Peyrin-Biroulet et al., 2015**).

À ce jour, il n'existe pas de traitement susceptible de guérir la maladie. Néanmoins, il y a sur le marché des traitements permettant de diminuer l'intensité et la durée des poussées et de prévenir les récurrences. Cependant, la plupart de ces traitements deviennent inefficaces (**Simon, 2013 ; Mille, 2018**).

L'utilisation des herbes médicinales largement répandue dans la médecine traditionnelle est très prometteuse. Le thym commun (*Thymus vulgaris*) est une plante médicinale connue pour ses vertus thérapeutiques digestives et antispasmodiques et couramment consommée en infusion **(Dauqan and Abdullah, 2017 ; Mandal and DebMandal, 2016 ; Miraj and Kiani, 2016)**.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet d'une consommation préventive de l'huile essentielle du thym à deux doses nutritionnelles (12  $\mu\text{L}/\text{kg}$  et 1,2  $\mu\text{L}/\text{kg}$ ) sur le développement d'une inflammation intestinale induite par l'acide acétique chez les souris pendant 7 jours. L'effet du thym a été évalué sur différents paramètres cliniques (diarrhée, saignements rectaux, évolution pondérale, aspects des selles et indice d'activité de la maladie). Par ailleurs, notre travail se veut aussi une revue de la littérature des propriétés anti-inflammatoires topique de l'essence aromatique du thym commun afin de bien cerner les potentielles utilisations de cette plante à parfum en phyto-aromathérapie ou encore comme ingrédient actif à visée anti-inflammatoire dans les préparations pharmaceutiques.

## **Chapitre 1**

**SYNTHESE**

**BIBLIOGRAPHIQUE**

# Chapitre 1 : Synthèse Bibliographique

---

---

## 1.1. Monographie de la plante étudiée: Le Thym commun (*Thymus vulgaris* L.)

### 1.1.1. Condensé historique

Le mot « thymus » provient du mot Grec « thymos » qui signifie odeur ; il est utilisé en tant qu'une plante aromatique qui avait plusieurs utilisations, particulièrement comme condiment dans la cuisine méditerranéenne. Les gens utilisent le thym depuis plusieurs siècles grâce à ses bienfaits et ses usages comme plante aromatisante et médicinale. Les premières déclarations enregistrées peuvent être mentionnés dans les travaux de Dioscorides (premier siècle après JC) sur les plantes médicinales et les poisons, qui mentionnent « Thymo », « Serpol » et « Zygis » et aussi dans « Pline's Natural History ». Au niveau de la région méditerranéenne, le thym a été énormément utilisé comme épice (Morales, 2002 ; Stahl-Biskup and Venskutonis, 2012). Les égyptiens et les étrusques ont mélangé le thym aux onguents pour embaumer leurs morts parce qu'ils ont pensé que cette plante était une source de courage. En Europe, les romains ont utiles le thym en cosmétique en différentes sortes et aussi pour purifier leurs maisons et parfumer du fromage et les liqueurs (Zeghib, 2013).

C'est surtout à partir du Moyen Age que ses vertus médicinales commencent à être reconnues, notamment pour lutter contre les épidémies, principalement de lèpre ou de peste. Le thym est déjà cité comme médicament par d'éminents savants de l'époque (Galien, Aetius, Dioscoride et Pline). On le retrouve avec certitude chez Albertus Magnus, Sainte Hildegarde de Bingen et Trotula, qui célébrait ses vertus en particulier comme remède contre la coqueluche. A partir du XVI<sup>ème</sup> siècle, il est signalé dans les traités de médecine pour guérir une large variété d'affections. Il faudra attendre le XIX<sup>ème</sup> siècle toutefois pour que ses composants actifs soient répertoriés ; le thym servant au siècle précédent surtout à des fins aromatiques (Singletary, 2016 ; Stahl-Biskup and Sáez, 2002).

De nos jours, l'huile essentielle (HE) de thym et le thymol, un de ses composants, sont couramment utilisés pour la confection de savons et de cosmétiques divers. En Amérique du Nord, l'une des marques les plus populaires de rince-bouche (Listerine®) contient du thymol comme ingrédient principal. Il entre aussi dans la composition de quelques dentifrices. En Europe, le thym compte encore parmi les plantes les plus fréquemment recommandées contre la toux et l'inflammation des voies respiratoires (Basch et al., 2004 ; Fabio et al., 2007. Vlachojannis et al., 2015).



### 1.1.2. Description botanique

C'est un sous-arbrisseau vivace de 10-30 cm de hauteur, d'une couleur vert blanchâtre ou grisâtre, très aromatique, avec des tiges ligneuses, dressées ou ascendantes, non radicales, tortueuses, ce qui forment un petit buisson très serré, et des feuilles petites (Fig. 1.1). Ces dernières sont de forme ovales à rectangulaires et certains composants aériens charnus sont utilisés pour la production de l'huile volatile (Prasanth Reddy et al., 2014 ; Dauqan and Abdullah, 2017). De plus, ces feuilles persistantes sont de couleur gris-vert, elles sont opposées, oblongues-lancéolées à linéaires, de 5–10 mm de long et de 0,8–2,5 mm de large et en pointillés bien que ces fleurs sont violet clair de 5 mm de long avec un calice glandulaire poilu, portées soit par des bractées foliaires sur les rameaux soit elles sont trouvées en têtes terminales ovales ou arrondies (Goetz and Ghedira, 2012 ; Hosseinzadeh et al., 2015 ; Stahl-Biskup and Venskutonis, 2012).

### 1.1.3. Dénominations internationales

Plusieurs dénominations et synonymes ont été attribués au thym des jardins (Goetz and Ghedira, 2012 ; Braun and Cohen, 2015). Nous citerons quelques exemples:

- Français : thym vulgaire, thym des jardins, farigoule, barigoule, thym commun.
- Anglais: common thyme, garden thyme, culinary thyme, french thyme.
- Espagnol: farigola, tem, timó, tomillo común.
- Portugais: timo, tomilho, tomilho-vulgar.
- Arabe: saatar, Zaatar, الزعتر

### 1.1.4. Place dans la systématique

La systématique de *Thymus vulgaris* est rapportée dans le Tab. 1.1.

**Tableau 1.1.** Classification botanique du *Thymus vulgaris* (Goetz and Ghedira, 2012).

|                    |                           |
|--------------------|---------------------------|
| Règne              | Plantes                   |
| Sous règne         | Plantes vasculaires       |
| Embranchement      | Spermaphytes              |
| Sous embranchement | Angiospermes              |
| Classe             | Dicotylédones             |
| Sous classe        | Dialypétales              |
| Ordre              | Labiales                  |
| Famille            | Lamiacées                 |
| Genre              | <i>Thymus</i>             |
| Espèce             | <i>Thymus vulgaris</i> L. |

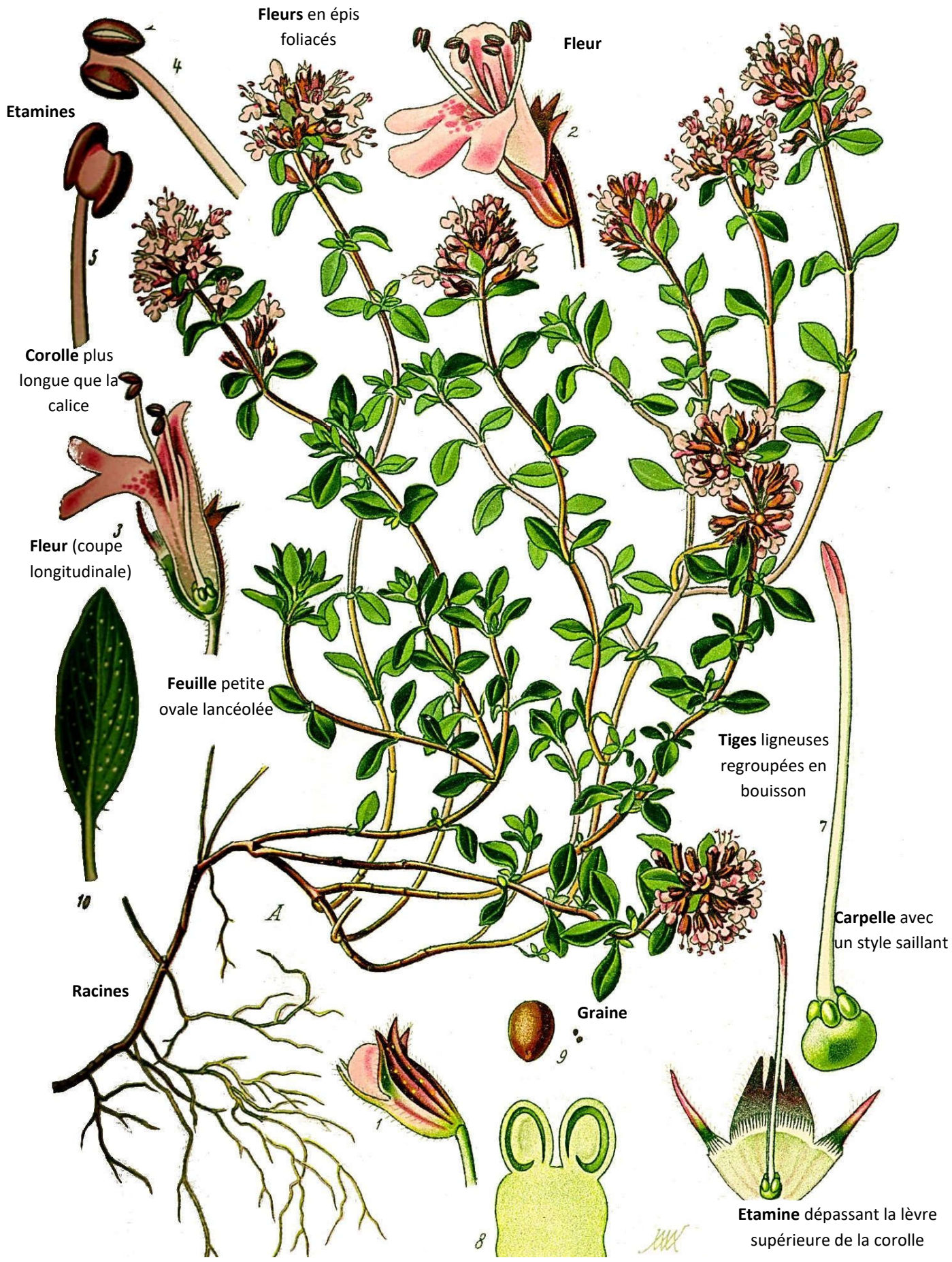
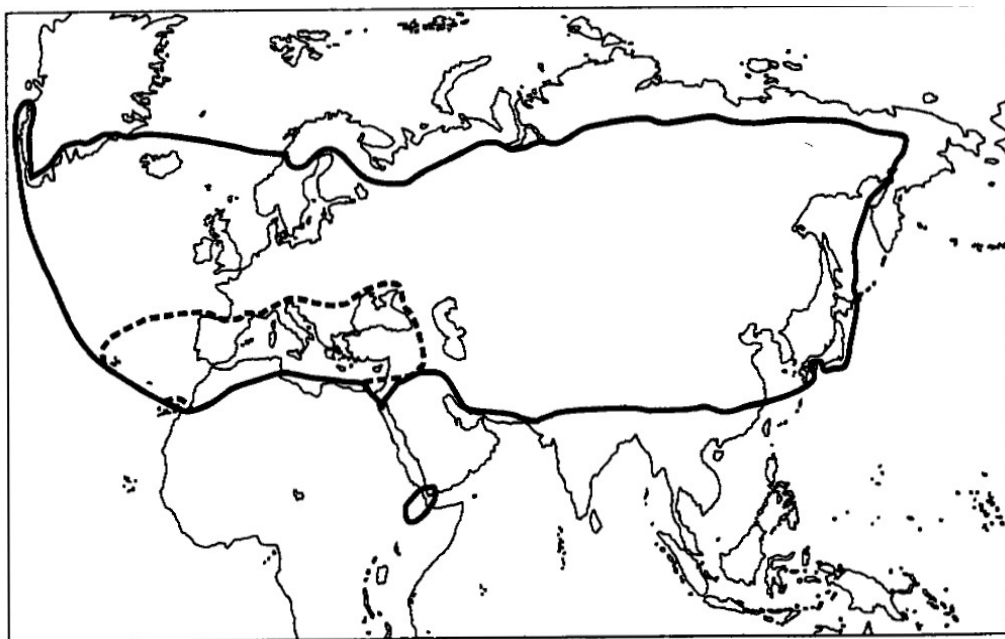


Figure 1.1. Illustration de l'aspect morphologique de *Thymus vulgaris* (images.google.fr).

### 1.1.5. Habitat et répartition géographique

Le thym commun est originaire des pays méditerranéens et balkaniques et du Caucase; on le cultive maintenant dans de nombreuses régions subtropicales. On le trouve surtout sur les sols calcaires (basiques) secs : garrigues, bordures de haies ou de fossés, pourtour de vignes, zones pâturées par les chèvres et les moutons qui ne l'apprécient guère et ainsi, indirectement, assurent son extension en taches monospécifiques. Comme le thym commun s'adapte à de nombreux climats et sols et qu'il possède un arôme agréable, on le cultive dans le monde entier comme aromate. Au nord des Alpes, il ne résiste pas à l'hiver. Les espèces adaptées aux climats rudes sont le thym d'hiver, le thym de montagne et le serpolet (Ezz et al., 2009 ; Goetz and Ghedira, 2012). Cette plante est largement répandue dans le Nord-Ouest Africain (Maroc, Tunisie, Algérie et Libye) et pousse aussi sur les montagnes d'Éthiopie et d'Arabie du Sud-ouest en passant par péninsule du Sinaï en Égypte, et se trouve également en Sibérie ou encore en Himalaya (Fig. 1.2) (Hosseinzadeh et al., 2015 ).



**Figure 1.2.** Répartition des espèces du genre *Thymus* dans le monde (ligne continue).

La ligne pointillée représente toutes les sections sauf *T. serpyllum* et *T. hyphodromi* subsect. *serpyllastrum* (Morales, 1997).

### 1.1.6. Bienfaits et vertus thérapeutiques de la plante

#### 1.1.6.1. Utilisation interne

La plante soulage un large panel de pathologies respiratoires : calme les quintes de toux, notamment dans les affections de type coqueluche, bronchite, pleurésie, ainsi que d'autres de la

sphère pulmonaire (emphysème) par son effet spasmolytique. Elle participe à diminuer les sécrétions nasales ou rhinorrhées. Le thym est aussi d'une bonne aide pour les asthmatiques car il permet de dégager plus facilement les voies respiratoires. C'est d'ailleurs un bon stimulant pour les bronches (**Pinn, 2001 ; Basch, 2004 ; Peter, 2006**).

Antiseptique et antifongique réputé, le thym commun soulage les inflammations de la sphère bucco-pharyngée, caries, soins dentaires divers, sous forme de bains de bouche. L'efficacité antibactérienne du thym a été prouvée dans la lutte contre *Helicobacter pylori*, une bactérie souvent liée aux ulcères de l'estomac (**Esmaili et al., 2012**). Le thym a longtemps été prescrit aux enfants comme puissant vermifuge afin d'éliminer les parasites.

De plus, ses vertus spasmolytiques sont salutaires dans le soulagement des dérèglements intestinaux tels que diarrhée, ballonnements, flatulences, colopathies diverses. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) reconnaît l'usage du thym "contre les dyspepsies (digestion difficile) et autres désordres gastro-intestinaux". Le Thym est aussi très utile dans le traitement des gastro-entérites sous forme d'infusions (**Babaei et al., 2008 ; Direkvand-Moghadam and Khosravi, 2012**).

#### **1.1.6.2. Utilisation externe**

Sur de nombreuses pathologies dermatologiques, ses vertus antivirales, antimicrobiennes et antiseptiques sont mises à profit dans le traitement des mycoses, des plaies, de la gale, de l'herpès et, globalement, d'un large panel d'affections cutanées allant jusqu'au zona (**Dursun et al., 2003**). L'OMS reconnaît ses propriétés antiseptiques et cicatrisantes sur les plaies superficielles de la peau et contre les irritations de la bouche (inflammation des amygdales, laryngite) (**Rhind and Pirie, 2012**). Certaines variétés de thym, dont le thym à *p*-cymène, sont utilisées afin de soulager les affections ostéo-articulaires telles que les rhumatismes ou l'arthrose (**Stahl-Biskup and Sáez, 2002**).

#### **1.1.7. Précautions d'emploi et effets secondaires**

Les effets indésirables du thym commun sont très rares: allergie de la peau, réaction d'hypersensibilité, nausées ou douleurs abdominales. A titre de précaution, l'usage du thym est déconseillé chez les femmes enceintes, celles qui allaitent et les enfants de moins de quatre ans. Les personnes sous traitement anticoagulant devront veiller à avoir une consommation relativement faible de thym, afin de limiter les apports de la vitamine K présente dans cette plante et qui participe au processus de coagulation du sang (**Martínez-González et al., 2007**).

## 1.1.8. Huile essentielle de *Thymus vulgaris*

### 1.1.8.1. Production et composition

L'obtention de l'HE de thym vulgaire se fait à partir de la distillation de ses sommités fleuries et de ses tiges fleuries. L'essence aromatique est habituellement incolore. Son odeur est assez chaude et puissante, mêlant des fragrances épicées et herbacées (Badi et al., 2004).

La teneur en HE de la plante varie de 5 à 25 ml/Kg et sa composition fluctue selon le chémotype considéré. Les feuilles de thym contiennent 0,5 à 2,5 % d'HE dont la composition varie beaucoup selon la zone de culture, la variété (cultivar) et surtout les conditions climatiques (chaud, froid, sec ou humide). Ce sont les variétés chémotypes. On distingue 7 races chimiques ou chémotypes de thym: thymol, carvacrol, linalool, thuyanol,  $\alpha$ -terpinéol, géraniol et *p*-cymène (Keefover-Ring et al., 2009).

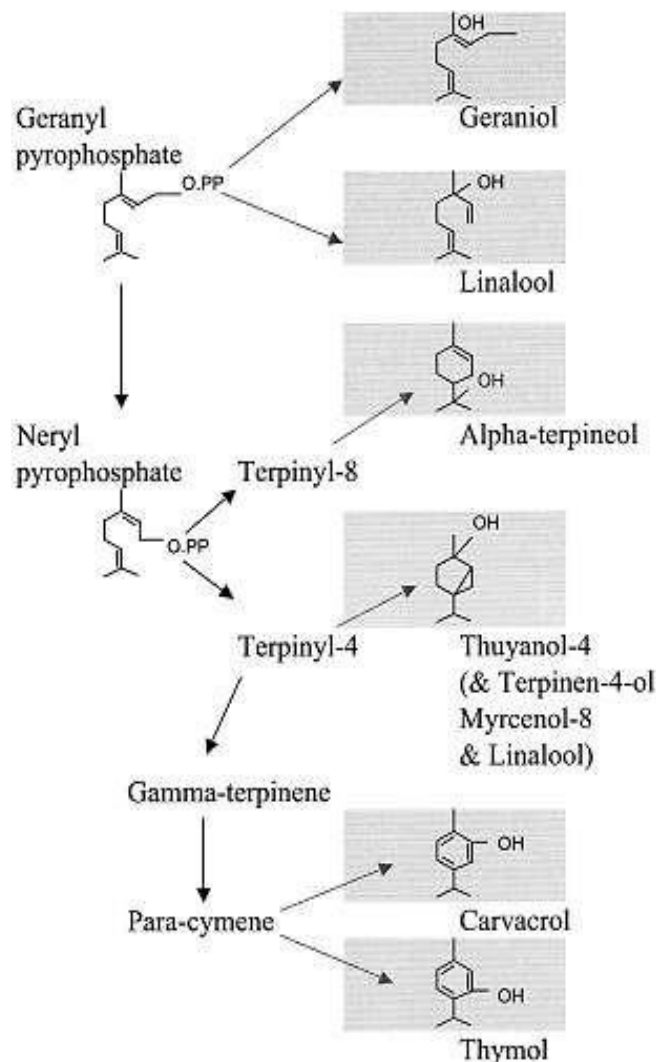


Figure 1.3. La chaîne biosynthétique prévue pour la production de monoterpènes dans le *Thymus vulgaris* (Thompson et al., 2003).

En pharmacopée, il s'agit exclusivement de l'utilisation des parties aériennes du thym et, surtout, de la feuille et de la fleur, qui sont alors séchées. Les composants du thym sont assez nombreux (**Fig. 1.3**), en particulier dans ses HE : thymol, un anti-infectieux puissant ; géraniol, antifongique et antiviral (pour la peau) ; linalool, antifongique (pour les affections de type candidose) et vermifuge. Les HE contiennent différents composants, et en particulier le *p*-cymène (antalgique) (**Bonjardim et al., 2012**). Le thym contient encore des flavonoïdes (apigénol et lutéolol). Ces derniers ont aussi des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes (**Funakoshi-Tago et al., 2011**). Le thym frais est aussi une source importante de vitamine C, et le thym séché de calcium, de manganèse et de vitamine K (**Dauqan and Abdullah, 2017**).

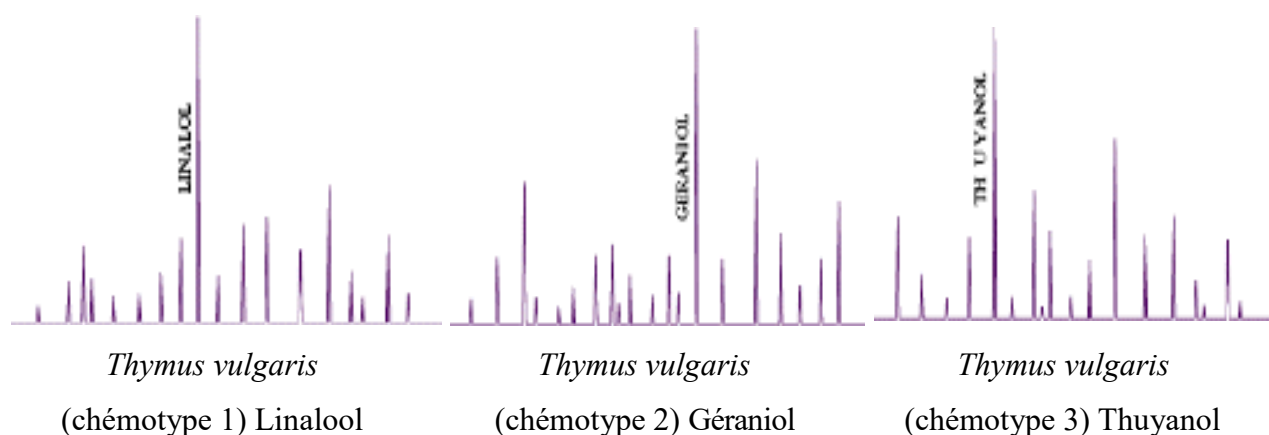
### 1.1.8.2. Notion de chémotype

Différents facteurs tels que l'ensoleillement, l'altitude, la nature et la composition du sol, peuvent influencer sur la biosynthèse végétale. Ainsi, les composés aromatiques ne sont pas immuables pour une même plante. Afin de différencier dans une même espèce cette variation chimique, on utilise le terme de chémotype ou race chimique. Cette notion de chémotype est devenue essentielle et fondamentale en aromathérapie car les indications thérapeutiques qui découlent de ces divers éléments chimiques peuvent être très différentes (**Pibiri, 2005**).

Parmi les HE distillée du thym vulgaire, 4 ressortent du lot:

- L'HE à **thymol** (**Fig. 1.4**) est réputée pour ses propriétés antibactérienne et antifongique. Elle est très souvent citée pour le traitement des mycoses et des parasites cutanés. Dermocaustique, cette huile doit être impérativement diluée avant d'être appliquée sur la peau.
- L'HE à **thuyanol**, naturellement riche en thuyanol (20 à 45 % selon les provenances), est réputée être bactéricide, virucide puissante, immunostimulante, stimulante hépatocytaire, neurotonique, hormon-like et aide à réguler le taux de sucre dans le sang. Elle est particulièrement indiquée pour le traitement des problèmes de foie, d'intoxication alimentaire ainsi que des problèmes de la sphère bucco-dentaire et de la sphère ORL. Contrairement à l'huile à thymol, cette essence est non agressive et peut être utilisée pure voie externe. Elle est la plus chère aussi.
- L'HE à **linalool** (65-85%) a des propriétés proches de celle à thymol. Elle est en effet un antiseptique général puissant. Son intérêt réside dans le fait qu'elle possède des propriétés supplémentaires : elle est reconnue être vermifuge, neurotonique et utérotonique. Son parfum est plus doux et plus fleuri que les deux autres HE.
- L'HE à **géraniol** (11-26% de géraniol et 14-40% d'acétate de géranyle) a des propriétés proches du géranium (*Pelargonium asperum*) ou de citronnelle (*Cymbopogon martinii*). Outre

ses propriétés antimicrobienne et antivirale, cette essence est fluidifiante et expectorante. C'est aussi un utérotonique, neurotonique et cardiotonique (Pothier *et al.*, 2001 ; Baudoux and Zhiri, 2009; Satyal *et al.*, 2016).



**Figure 1.4.** Exemple de chromatogrammes montrant trois chémotypes différents de l'essence du thym commun (Pibiri, 2005).

### 1.1.8.3. Bienfaits thérapeutiques de l'huile essentielle

L'HE du thym vulgaire a des propriétés antispasmodiques, vasodilatatrices (en application externe), anti-infectieuses, antimicrobiennes, antivirales, fongicides, parasitocides, antiseptiques, fortifiantes, analgiques, et régulatrices de l'appétit (Rota *et al.*, 2008 ; Nikolić *et al.*, 2014). Elle est aussi expectorante, astringente, antitussive, vermifuge, tonique (et neurotonique psychique), immuno-stimulante et ré-équilibrante (Vigo *et al.*, 2004; Hosseinzadeh *et al.*, 2015).

Plus généralement, l'huile est bénéfique lors de coup de froid et d'infections respiratoires (bronchite, otite, rhinite, grippe, sinusite, rhume), mais aussi lors de faiblesse des poumons ou de l'estomac, d'asthme, de tuberculose, d'infection urinaire, de candidose, de fatigue nerveuse, d'obésité, de déprime et de dépression, de vers intestinaux et d'anémie. Véritable battante contre les champignons et les infections, l'HE de thym à thymol lutte de manière efficace contre les maladies infectieuses comme l'herpès ou les aphtes. Ses propriétés antifongiques stoppent la propagation des champignons et aide à la cicatrisation (Stahl-Biskup and Sáez, 2002 ; Basch *et al.*, 2004 ; Goetz and Ghedira, 2012 ; Braun and Cohen, 2015).

### 1.1.8.4. Contre-indications de l'huile essentielle

La puissance des huiles essentielles est à l'origine même de leur action très efficace sur l'organisme. Cependant, certaines molécules peuvent présenter des risques de toxicité qu'il est important de connaître.

L'origine naturelle et végétale des huiles essentielles les font souvent considérer, à tort, comme inoffensives. Les huiles essentielles sont des préparations très concentrées et peuvent provoquer des symptômes d'intoxication en cas de surdosage. Elles sont résorbées par inhalation, ingestion ou contact cutané.

L'utilisation de l'essence aromatique du thym commun est déconseillée pendant toute la période de la grossesse et durant l'allaitement. Elle est aussi proscrite chez les personnes épileptiques. En outre, elle peut provoquer des irritations cutanées ou des allergies ; il est donc nécessaire de vérifier la tolérance à cette huile en l'appliquant en faible dose (**Goetz and Ghedira, 2012**).

Les huiles essentielles riches en phénols (Carvacrol, Thymol) et en aldéhydes « aromatiques », telles que les espèces du genre *Thymus*, peuvent entraîner des irritations, voir des brûlures sur la peau et plus encore sur les muqueuses.

La présence de cétones monoterpéniques (comme la menthone, la carvone, la verbénone, le camphre) et de certains oxydes terpéniques (1,8 cinéole, alpha-pinène, bêta-pinène, alpha-terpinène) dans les huiles du thym peuvent entraîner une altération du système nerveux. Le risque augmente principalement lors d'une utilisation prolongée ou à forte dose de ces huiles essentielles. Le risque varie également selon la voie d'administration employée (la voie interne présentant plus de risque).

Les huiles essentielles du thym présentent des molécules potentiellement allergisantes (dépendamment de la sensibilité de chaque personne). Certaines molécules sont notamment connues pour être à l'origine de réactions allergiques comme le limonène, le linalool, le géraniol, les citrales ou encore les lactones sesquiterpéniques qui peuvent entraîner des dermatites bulleuses après application sur la peau. Notons qu'un usage prolongé d'une même huile peut également favoriser l'apparition de l'allergie chez un sujet non allergique auparavant (**Poirot, 2016**).

Chaque année, le nombre d'intoxication aux huiles essentielles (particulièrement chez les enfants) augmente de façon régulière, et ce depuis les années 2000. Dans les Hauts de France, 73% des personnes concernées par un empoisonnement étaient des enfants de moins de 15 ans, dont 60% avaient entre 1 et 4 ans.

Les huiles essentielles à phénols sont des anti-infectieux majeurs. Nous les retrouvons chez les *Lamiaceæ* (thymol et carvacrol des Thymus). Ces huiles majeures sont réputées dermo-caustiques et hépatotoxiques. L'hépatotoxicité d'une huile essentielle est rapportée à la présence de certaines molécules aromatiques, notamment les phénols. Mais les choses ne sont pas aussi simples : l'huile essentielle, prise dans son intégralité, peut diminuer la toxicité d'une molécule contenue dans l'ensemble. C'est le cas, par exemple, pour l'huile essentielle de Thym à thymol.



Étudié séparément, le thymol s'avère toxique pour la cellule hépatique (hépatocyte) alors que l'huile dans son intégralité à faible dose présente des propriétés hépatoprotectrices (EMA, 2013). Certaines molécules aromatiques agissent sur le système cardiovasculaire. Ainsi, le thymol et le carvacrol, composés majoritaires de l'essence du thym, exercent un blocage au niveau des canaux calciques de cellules cardiaques humaines (Magyar et al., 2004). Selon la même étude, la quantité de ces composés que l'on peut retrouver dans un unique flacon de divers bains de bouche, serait capable de provoquer une arythmie voire même un arrêt cardiaque. De plus, le thymol et le carvacrol ont montré une action hypotensive chez des rats normotendus (Aydin et al., 2007).

## **Chapitre 2**

# **MATERIEL et METHODES**

# Chapitre 2 : Matériel et Méthodes

---

---

## 2.1. Matériel

### 2.1.1. Huile essentielle du thym commun

L'huile essentielle du thym commun (*Thymus vulgaris*) a été fournie par la société « Ziphee.Bio » spécialisée dans la production des HE et des engrais biologiques, sise à Lakhdaria (Bouira). Le procédé d'extraction utilisé est l'entraînement à la vapeur d'eau conduit à échelle industrielle. Elle a été conservée dans des flacons stériles teintés à 4°C et à l'abri de l'air et de la lumière, pendant toute la durée de notre travail, pour éviter d'éventuels phénomènes d'oxydation ou de contamination.

### 2.1.2. Appareillages et produits chimiques

#### Réactifs chimiques:

- Acide acétique à 5%
- Solution saline à 0,9%

**Médicaments:** Produit de référence : sulfasalazine (100 mg/kg)

#### Petit matériel

- Sonde de gavage pour souris
- sonde intra-rectale
- Trousse de dissection
- Pied à coulisse digital
- Loupe

### 2.1.3. Matériel animal

L'évaluation du pouvoir anti-inflammatoire (inflammation colique induite par l'acide acétique) de l'essence du thym a été effectuée sur des souris albinos NMRI pesant entre 20 à 40 ont été utilisées pour l'étude. Les souris ont été maintenues dans des conditions standard de température ( $22 \pm 1$  ° C), d'humidité relative ( $55 \pm 10\%$ ) et de 12 h / 12 h de cycle lumière / obscurité, et nourries avec un régime alimentaire standard en granulés et de l'eau *ad libitum*.

## 2.2. Méthodes

### 2.2.1. Analyse chromatographique de l'huile essentielle

La composition chimique de l'HE du thym commun pourra être déterminée par Chromatographie en Phase Gazeuse - Spectrométrie de Masse. La fragmentation sera effectuée par impact électronique sous un champ de 70eV. La colonne utilisée sera de préférence une colonne capillaire avec une épaisseur du film de 0.25 µm. La température de la colonne sera en mode programmation, par exemple de 45 à 240 °C à raison de 2 °C.min<sup>-1</sup>. Le gaz vecteur est l'hélium dont le débit sera fixé à 1.2 mL.min<sup>-1</sup>. Le mode d'injection est *split* (rapport de fuite : 1/70). L'appareil doit être relié à un système informatique gérant une bibliothèque de spectre de masse (Wiley7, NIST 2002) pour l'identification des constituants est basée sur la comparaison de leurs spectres de masse respectifs avec les spectres de la bibliothèque informatisée.

### 2.2.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire topique *in vivo*

L'activité anti-inflammatoire topique de l'HE pourra être évaluée *in vivo* sur des souris saines. L'œdème sera induit, au niveau de l'oreille gauche de chaque souris, par application d'une solution irritante d'acétone contenant 5% d'huile de croton comme agent phlogogène, ou encore par l'application du xylène pure. L'oreille droite va servir de témoin. La méthodologie à suivre sera celle décrite par **Al-Reza et al. (2010)**. Les différents traitements seront appliqués une demi-heure avant l'induction de l'inflammation par une solution d'huile de croton (ou de xylène). Après 6 heures, les souris seront sacrifiées et des pièces circulaires, de 5 mm de diamètre, doivent être coupées et retirées des oreilles traitées (gauches) et non traitées (droites). Ces pièces seront pesées et conservées immédiatement dans du formol à 10% pour l'étude histopathologique. L'activité anti-inflammatoire sera exprimée par le pourcentage de réduction de l'œdème chez les souris traitées par rapport au contrôle négatif, selon la formule suivante :

$$\% \text{ de réduction de l'œdème} = \left[ \frac{(\Delta T -) - \Delta E}{(\Delta T -)} \right] \times 100$$

$\Delta T -$  : Différence entre les moyennes du poids de l'oreille (gauche - droite) pour le lot Témoin - ;  $\Delta E$  : Différence entre les moyennes du poids de l'oreille (gauche - droite) pour le lot essai (HE ou Témoin +).

### 2.2.3. Etude histopathologique

Afin de confirmer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aromatique du thym commun au niveau cellulaire, des coupes histologiques doivent être réalisées sur les pièces circulaires des oreilles gauches et droites coupées précédemment. La coloration effectuée sera celle de Hématoxyline-Eosine selon la procédure de **Martoja et al. (1967)**.

## 2.2.4. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire dans un modèle de colite hémorragique

### 2.2.4.1. Répartition des lots

Afin d'évaluer, *in vivo*, l'effet de l'huile essentielle du thym sur la rectocolite ulcéreuse hémorragique (RCUH), des souris NMRI ont été utilisées et réparties en cinq groupes de dix individus (**Fig. 2.1**). Les animaux ont été pesés et identifiés au niveau de la queue avec un feutre indélébile. Les animaux ont été mis dans des cages moyennes à raison de 8 ou 10 par cage avec des étiquettes, pour ensuite les mettre tous à jeun pendant 16 h.



**Figure 2.1.** Elevage de souris NMRI au niveau du laboratoire pharmaco-toxicologie (CRD SAIDAL, Alger). (**Originale, 2020**)

### 2.2.4.2. Induction de la colite ulcéreuse hémorragique

- Avant l'administration de la solution d'acide acétique il est important de s'assurer que les souris défèquent tout en les manipulant ou en les observant pendant un certain temps. Cela permettra d'insérer la sonde intra-rectale.
- prendre l'animal en décubitus en tenant par la queue en sorte de maintenir tête en bas
- Lubrifier la sonde intra-rectale avant de l'introduire dans la partie anale de l'animal
- Instiller 150  $\mu$ l de la solution d'acide acétique à 5% (V/V, dans le sérum salé à 0.9%) (**Fig.2.2**).
- maintenir l'animal par la queue en position verticale, la tête vers le bas, pendant 30 secondes pour permettre une distribution uniforme de la solution avant de le placer en douceur dans sa cage.



**Figure 2.2.** Administration de l'acide acétique par voie rectale».

**(Originale, 2020)**

### **2.2.4.3. Administration des différents traitements**

Deux heures après induction de la colite à l'acide acétique, nous avons procédé à l'administration des traitements (**Fig. 2.3**) suivants:

- Lot Témoin (T): chaque souris du lot reçoit 0,5 ml du sérum physiologique par voie orale tous les jours jusqu'à la fin de l'expérimentation.
- Lot acide acétique (AC): chaque souris du lot reçoit 0,5 ml d'eau distillée par voie orale tous les jours jusqu'à la fin de l'expérimentation.
- Lot référence (R): chaque souris du lot reçoit 0,5 ml de la solution préparée après calcul de la dose du médicament (Sulfasalazine, 100 mg/kg) par voie orale tous les jours jusqu'à la fin de l'expérimentation.
- Lot essais (E1, E2): chaque souris du lot reçoit 0,5 ml de l'HE du thym à deux concentrations différentes (12  $\mu$ L/kg et 1,2  $\mu$ L/kg), tous les jours, jusqu'à la fin de l'expérimentation.

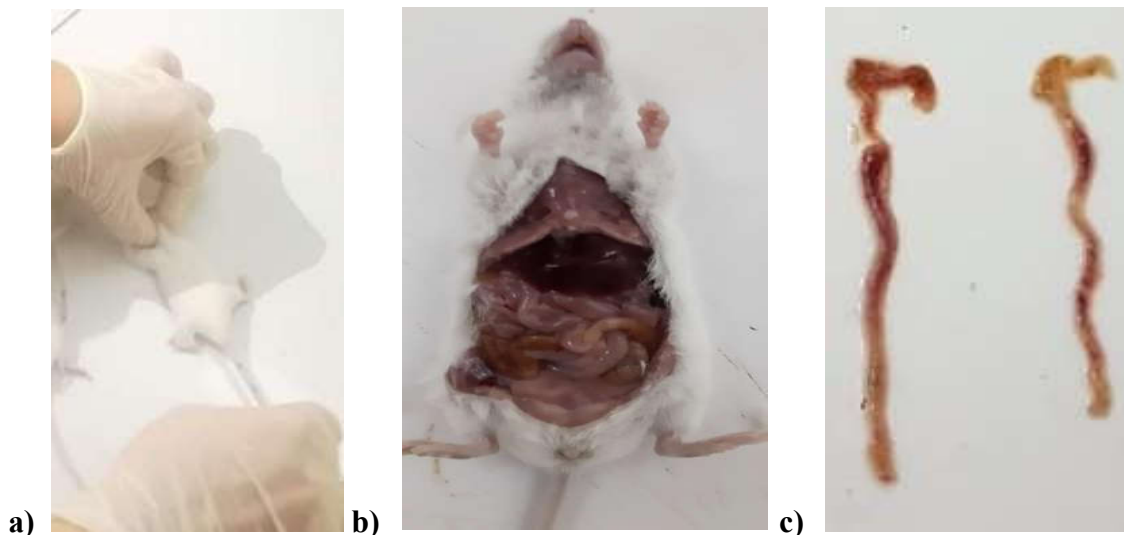
La durée du traitement dépendra de la gravité des symptômes apparues, et surtout du taux de mortalité.



**Figure 2.3.** Administration des traitements par gavage intra-gastrique (Originale, 2020).

#### 2.2.4.4. Fin de l'expérience

- Après 7 jours de traitement, mettre les animaux à jeun, les sacrifier le lendemain par dislocation cervicale et faire une dissection de l'appareil digestif (Fig. 2.3 ab);
- Prélever les colons délicatement (Fig. 2.4 c), en coupant soigneusement au niveau de la partie de la jonction iléo-caecale et celle du rectum proximal ;
- Enlever les adhérences et rincer délicatement le colon avec de l'eau physiologique ;
- Mesurer la longueur du colon à l'aide d'une règle graduée et les peser ;
- A l'aide d'une loupe et d'une lampe Wood, faire le score macroscopique à savoir la cotation des ulcères et toutes les observations cliniques macroscopiques (Tableau 2.1)
- A la fin, récupérer une partie du colon, le foie et la rate pour ensuite les mettre dans du formol à 10% pour une éventuelle étude histopathologique.



**a)** Dislocation cervicale ; **b)** Dissection de l'appareil digestif ; **c)** Prélèvement du colon.

**Figure 2.4.** Sacrifice des animaux (Originale, 2020)

#### 2.2.4.5. Evaluations cliniques

L'effet de l'essence du thym, ainsi que celui des différents traitements administrés, a été évalué, durant toute la période expérimentale, sur quelques paramètres physiologiques (évolution pondérale), cliniques (aspect et coloration des selles, présence de diarrhées, saignements rectaux), marqueurs de l'inflammation (longueur du côlon, scores macroscopiques) et taux de mortalité.

- **Evaluation macroscopique de la colite hémorragique**

Le score d'inflammation macroscopique a été évalué en aveugle par les systèmes de notation qui prennent en compte la zone d'inflammation et la présence ou l'absence d'ulcères. Les critères d'évaluation des dommages macroscopiques sont basés sur les caractéristiques cliniques en utilisant une échelle oscillant entre 0 à 4 (**Tab. 2.1**).

**Tableau 2.1.** Scores macroscopiques de cotation de l'ulcer.

| Score | Ulcération   |
|-------|--|
| 0     | Aucune modification macroscopique                                |
| 1     | Erythème localisé uniquement dans les muqueuses                  |
| 2     | Léger œdème de la muqueuse, léger saignement ou petites érosions |
| 3     | Œdème modéré, légers ulcères saignants ou érosions               |
| 4     | Ulcération grave, œdème et nécrose tissulaire                    |

- **Évaluation de l'Indice d'Activité de la Maladie**

L'indice d'activité de la maladie (IAM) a été utilisé pour évaluer le degré et l'étendue de l'inflammation intestinale et qui a été quantifiée par un score clinique évaluant la perte de poids, la consistance des selles et la présence de saignements enregistrées quotidiennement. Chaque paramètre a été noté (**Tab. 2.2**).



**Tableau 2.2.** Scores cliniques pour établir l'indice d'activité de la maladie.

| <b>Paramètres</b>   | <b>Score</b> | <b>Echelle</b>                       |
|---|--------------|--------------------------------------|
| <b>Variation de perte de poids</b>  | 0            | Aucune                               |
|   | 1            | 1-5 %                                |
|   | 2            | 5-10 %                               |
|   | 3            | 10-20 %                              |
|   | 4            | > 20 %                               |
| <b>Consistance des selles</b>   | 0            | Selles normales ou dures             |
|   | 1-2          | Selles molles                        |
|   | 3-4          | Diarrhées                            |
| <b>Saignements</b>  | 0            | Pas de saignement                    |
|   | 1-2          | Saignement léger                     |
|   | 3-4          | Saignement important                 |
| <b>Indice d'Activité de la Maladie</b><br>basé sur le calcul des 3 scores<br>cités précédemment | 0-2          | Absence de la pathologie             |
|   | 2-3          | Faible installation de la pathologie |
|   | 4-5          | Installation de la pathologie        |

## **Chapitre 3**

# **RESULTATS et DISCUSSION**

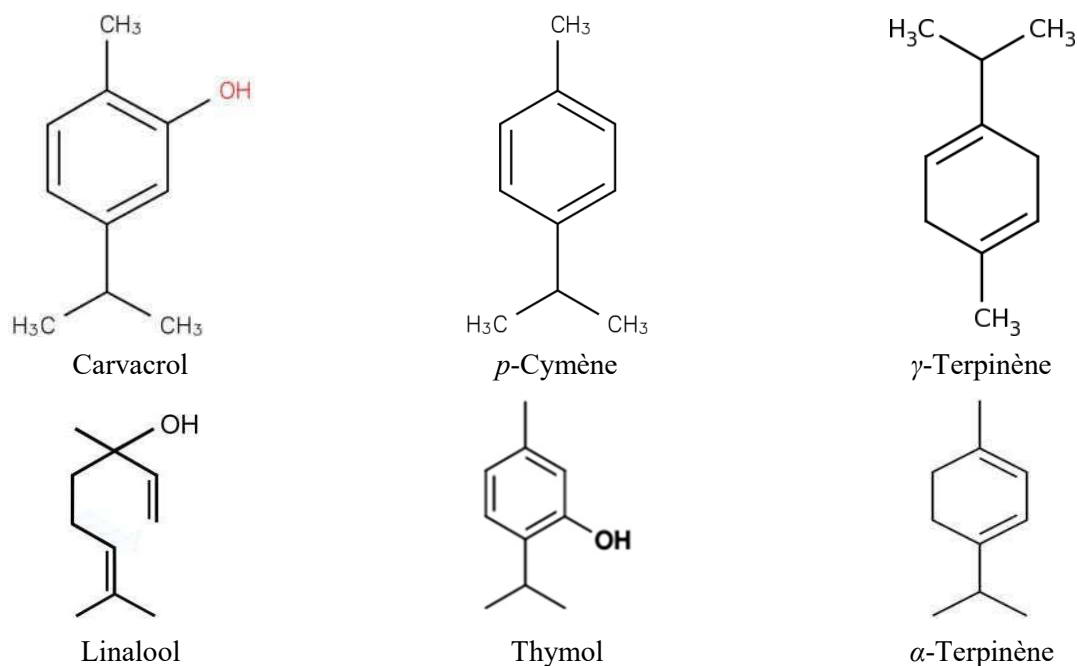
# Chapitre 3: RÉSULTATS et DISCUSSION

## 3.1. Détermination du profil chromatographique

Les résultats de la composition chimique de l'HE de *Thymus vulgaris*, déterminée par CG-SM, sont rapportés dans le **Tab. 3.1**. Notre étude a été axée sur les composés volatiles majoritaires de l'HE tandis que les molécules ayant des fragments de masse inférieure à 0.1% n'ont pas été rapportées. L'examen de ce tableau montre que l'essence du thym commun étudié est composée majoritairement du carvacrol avec un taux de 83.8% (**Fig. 3.1**).

**Tableau 3.1.** Composition chimique de l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* distillée, à échelle industrielle, par entraînement à la vapeur d'eau sous pression.

| N° | Composés                | %    |
|----|-------------------------|------|
| 1  | <i>p</i> -Cymène        | 8,15 |
| 2  | $\gamma$ -Terpinène     | 4,96 |
| 3  | Linalool                | 1,44 |
| 4  | Thymol                  | 0,23 |
| 5  | Carvacrol               | 83,8 |
| 6  | Carvacrol méthyle éther | 0,19 |



**Figure 3.1.** Structure chimique de quelques composés détectés dans l'essence aromatique de *Thymus vulgaris*.

Des résultats similaires aux nôtres ont été rapportés par plusieurs auteurs (**Abedini et al., 2014 ; Oliva et al., 2015**). Une étude publiée par une équipe Iranienne (**Abedini et al., 2014**) dans la revue « Journal of Essential Oil Bearing Plants », a révélé que le carvacrol était le composé majoritaire de l'essence distillée de la partie aérienne fraîche de *T. vulgaris* avec un taux de 57.3%, suivi par le linalool (11.8%) et le thymol (10.7%). Un autre travail, publié par une équipe Egyptienne (**El-Nekeety et al., 2011**) dans la revue « Toxicon », a révélé aussi la prédominance du carvacrol dans l'essence de *T. vulgaris* avec un taux de 45%.

En revanche, d'autres équipes ont rapportés des résultats complètement différents aux nôtres où la principale caractéristique de l'HE de *Thymus vulgaris* était sa teneur élevée en thymol (**Perina et al., 2015 ; Zeljković et al., 2015 ; Nabavi et al., 2015**). D'après **Pavela et al. (2009)**, les analyses ont montré que les substances majoritaires pour *T. vulgaris* étaient le thymol (60.3%) et le *p*-cymène (10.1%).

La variabilité chimique des HE des espèces du genre *Thymus* dépend de plusieurs facteurs qui, généralement, sont d'ordre climatique et environnemental (**Tab. 3.2**), mais peuvent être aussi d'ordre génétique, saisonnier (stade végétatif) ou industriel (méthodologie d'extraction).

**Tableau 3.2.** Principaux composés décelés dans l'huile essentielle du *Thymus vulgaris* provenant de différents écosystèmes.

| Auteurs (année)                 | Pays                  | Principaux composés (majoritaire et caractéristique)   |
|---------------------------------|-----------------------|--|
| <b>Pina-Vaz et al. (2004)</b>   | Portugal              | ▪ carvacrol (70.3%), <i>p</i> -cymène (11.7%), $\gamma$ -Terpinène (3.2%), linalool (2.2%), thymol (0.6%)                              |
| <b>Sacchetti et al. (2005)</b>  | Italie                | ▪ <i>p</i> -cymène (15.3%), géraniol (8%), thujone (7.3%), $\gamma$ -terpinène (5.6%)  |
| <b>Klarić et al. (2007)</b>     | Croatie               | ▪ <i>p</i> -cymène (36.5%), thymol (33%), 1,8-cinéole (11.3%), $\alpha$ -terpinéol (4.8%), carvacrol (4%), bornéol (2%), linalool (2%) |
| <b>Yahyazadeh et al. (2008)</b> | Iran                  | ▪ thymol (46%), <i>p</i> -cymène (17.6%), $\gamma$ -terpinène (14.8%)  |
| <b>Imelouane et al. (2009)</b>  | Maroc                 | ▪ camphre (39.39%), camphène (17.57%), $\alpha$ -pinène (9.55%), 1,8-cinéole (5.57%), bornéol (5.03%), $\beta$ -pinène (4.32%)         |
| <b>Kloucek et al. (2011)</b>    | République de Tchèque | ▪ thymol (42.5%), <i>p</i> -cymène (29.5%)<br>▪ linalool (58%), thymol (15.2%)   |
| <b>Miladi et al. (2013)</b>     | Tunisie               | ▪ thymol (41.33%), <i>p</i> -cymène (18.08%), and $\gamma$ -terpinene (13.12%)   |
| <b>Abedini et al. (2014)</b>    | Iran                  | ▪ carvacrol (57.3 %), linalool (11.8 %), thymol (10.67 %).   |

|                                 |           |   |
|---------------------------------|-----------|---|
| <b>Sidali et al. (2014)</b>     | Algérie   | ▪ <b>carvacrol</b> (55.2%), $\gamma$ -terpinene (12.6%), <i>p</i> -cymène (9.3%), linalool (3.9%), $\alpha$ -terpinene (2.8%) |
| <b>Kazemi (2015)</b>            | Iran      | ▪ 1,8-cinéole (6.23 %), camphre (15.14 %), $\alpha$ -pinène (8%), camphène (10.5%), carvacrol (18.5%), thymol (20.35%)        |
| <b>Grespan et al. (2015)</b>    | Brésil    | ▪ <b>carvacrol</b> (45.5%), $\alpha$ -terpineol (22.9%), endo-borneol (14.3%)   |
| <b>Rus et al. (2015)</b>        | Roumanie  | ▪ <i>p</i> -cymène (32.9%), carvacrol (20%), $\gamma$ -terpinène (14.3%), thymol (3.3%)                                       |
| <b>Kohiyama et al. (2015)</b>   | Brésil    | ▪ bornéol (40.6), camphene (12.3), carvacrol (6.4), $\alpha$ -pinène (6.1)  |
| <b>Varga et al. (2015)</b>      | Roumanie  | ▪ thymol (32.2%), <i>p</i> -cymène (21.7%), $\gamma$ -terpinène (13%), carvacrol (5.1%), linalool (3.4%)                      |
| <b>Deletre et al. (2015)</b>    | France    | ▪ thymol (30.5%), <i>p</i> -cymène (23.7%), carvacrol (13.6%), $\alpha$ -terpinène (8.4%), linalool (4%)                      |
| <b>Benameur et al., (2019)</b>  | Algérie   | ▪ thymol (34.50%), <i>p</i> -cymene (22.27%) and linalool (5.35%), $\alpha$ -pinene (2.8%)                                    |
| <b>Paulus et al., (2020)</b>    | Brésil    | ▪ thymol (47%), o-cimene (21.6%), carvacrol (11.4%), Terpinolene (3.3%)   |
| <b>Jafri and Ahmad (2020)</b>   | Inde      | ▪ thymol(54.7%), carvacrol (12.4%), terpineol (4%), nerol acetate (2.8%).   |
| <b>Perez et al., (2020)</b>     | Argentine | ▪ thymol (30.2%), <i>p</i> -cymene (22.9%), $\alpha$ -terpineol (12.4%), linalool (10.2%).                                    |
| <b>Boukhatem et al., (2020)</b> | Algérie   | ▪ <b>carvacrol</b> (56.8%), <i>p</i> -cymene (12.8%), $\gamma$ -terpinene (11.17%), thymol (3.99%)                            |

### 3.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire topique *in vivo*

On recherche depuis de nombreuses années, dans l'industrie pharmaceutique, des substances permettant de traiter l'inflammation. A cet égard, nombreuses sont celles qui ont déjà été décrites, connue dans la littérature sous les appellations d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Outre que les AINS connus présentent souvent des effets secondaires non négligeables, il demeure intéressant de disposer de nouveaux produits à activité anti-inflammatoire, notamment pour des affections cutanées. L'essence du thym commun pourra faire partie intégrante de l'arsenal thérapeutique dans la lutte contre les pathologies inflammatoires.

De nombreux végétaux sont connus pour leur activité anti-inflammatoire, c'est le cas en particulier du thym commun. Bien que les vertus thérapeutiques de cette essence aromatique soient connues, très peu sont les publications scientifiques qui mettent en exergue cette activité.

Le thym a toujours été utilisé pour soigner les blessures et certaines affections cutanées mineures grâce à ses propriétés antiseptiques. De plus, en favorisant l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (**Wagner et al., 1986**) (médiateurs lipidiques impliqués dans l'inflammation), le thym agit comme un anti-inflammatoire (**Anamura et al., 1988**) (diminution de la douleur, du gonflement, etc.). Une étude récente (**Boukhatem et al., 2020**) publiée dans la revue « Scientia Pharmaceutica » a révélé que, d'une façon générale, les coupes histologiques réalisées au niveau des oreilles droites des souris, ont dévoilé une diminution de l'œdème et un faible recrutement des polynucléaires neutrophiles dans les lots traités avec l'essence du thym et ce uniquement pour de faibles doses en HE (0.25 et 0.05  $\mu\text{L}/\text{kg}$ ). Aussi, l'intensité de l'inflammation diminue avec la réduction de la dose appliquée en HE. Ceci semble être contradictoire avec l'observation macroscopique où les auteurs avaient noté que la réduction d'œdème est en corrélation avec l'augmentation des doses. La seule explication la plus plausible, selon l'avis des mêmes auteurs, reste celle de l'effet irritant des huiles du thym au niveau cutané. En effet, beaucoup de travaux ont signalé une certaine toxicité et irritation lors d'une application topique de l'huile pure ou à forte dose (**Basch et al., 2004 ; Fachini-Queiroz et al., 2012**).

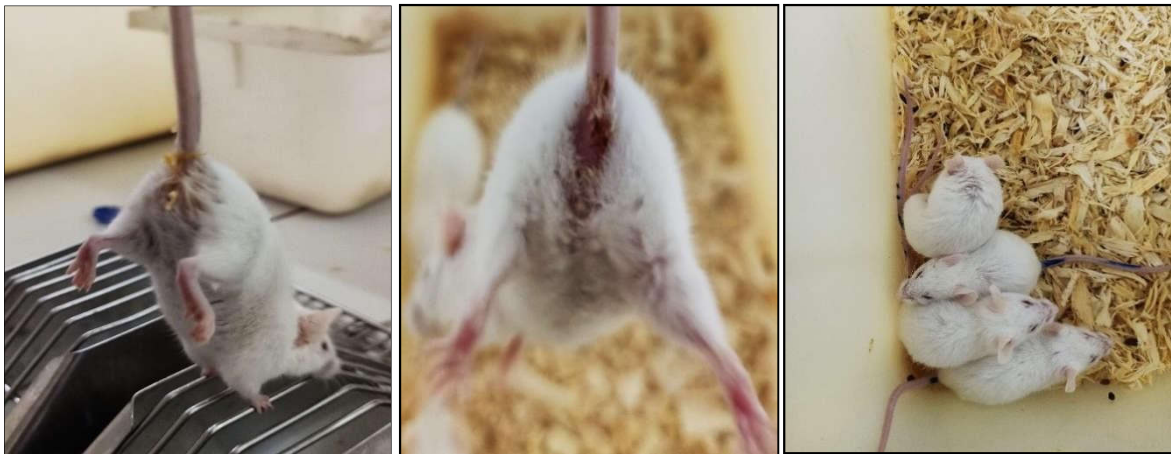
### **3.3. Pouvoir anti-inflammatoire dans un modèle animal de rectocolite hémorragique**

L'inflammation intestinale fait interagir le système immunitaire intestinal avec de nombreux facteurs environnementaux et est fréquemment associée à une augmentation du stress oxydant via la production d'espèces réactives de l'oxygène par les cellules immunitaires. De nombreuses études ont montré, sur des modèles animaux d'inflammation intestinale, les effets protecteurs de certaines plantes aromatiques et médicinales. Le thym commun (*Thymus vulgaris*) est une plante médicinale connue pour ses vertus thérapeutiques digestives et antispasmodiques et couramment consommée en infusion. L'objectif de cette étude est d'explorer l'efficacité de l'essence du thym contre la RCUH et ses potentielles applications comme une prometteuse thérapie complémentaire, ainsi que L'evidence-Based-Medicine disponibles pour différentes molécules naturelles végétales.

#### **3.3.1. Effet de l'acide acétique sur l'induction de la rectocolite ulcéreuse hémorragique**

Lors de l'administration d'acide acétique (0,15 mL par la voie intra-rectale) aux souris du lot contrôle négatif, plusieurs changements physiologiques ont été remarqués, particulièrement des troubles de l'appareil digestif qui ont été observés tels que des diarrhées aigües et des saignements couvrant l'anus. Nous avons noté aussi une immobilisation des souris dans des coins des cages à cause de la souffrance et une diminution de leurs activités habituelles (**Fig.**

**3.2).** Par contre et avec le lot témoin (sans instillation rectale d'acide acétique), aucuns changements physiologique ou comportemental n'ont été constatés.



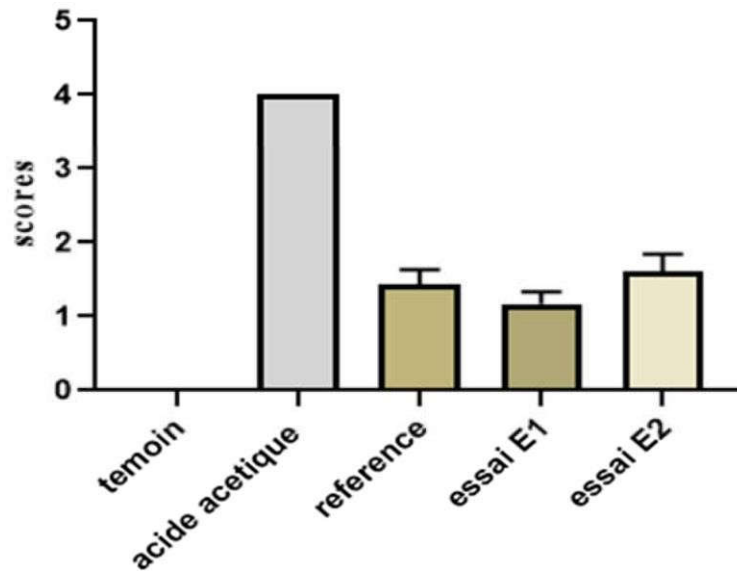
**Figure 3.2.** Comportement des souris après induction de la RCUH (Originale, 2020).

Les lots traités par la Sulfasalazine (un anti-inflammatoire intestinal utilisé dans la prise en charge de la maladie de Crohn, des polyarthrites rhumatoïdes et des RCUH), nous avons remarqué une légère diarrhée due à la réduction de la perte d'électrolytes et d'eau dans la lumière intestinale, et par conséquent, cette thérapeutique n'a pas montré une diminution importante et significative des lésions colorectale. Pour le lot traité avec l'huile essentiel du thym (12  $\mu\text{L}/\text{kg}$ ), nous avons noté une hypothermie légère, les selles devenaient molles avec parfois une diarrhée muqueuse, un érythème accompagné parfois de rectorragies. Cependant, le comportement des animaux était normal. Pour le lot traité par une dose de 1,2  $\mu\text{L}/\text{kg}$  d'HE, nous avons remarqué une normothermie, des selles molles et absence d'hémorragie. Uniquement une asthénie et un ralentissement de leurs mouvements (perte de leur activité) qui ont été constatés.

### **3.3.2. Evaluation macroscopique de la partie colorectale et scores**

L'analyse macroscopique consiste à évaluer les changements phénotypiques associés à l'administration rectale de l'acide acétique comme agent ulcérogène et à définir le degré de sévérité de l'atteinte colique par le score macroscopique fait sur la base de l'aspect morphologique du côlon. Dans notre étude, les caractéristiques macroscopiques ont été déterminées par le système de notation établi par un protocole de Saidal. Le score de l'inflammation macroscopique du colon a été évalué en aveugle par les systèmes de notation qui prend en compte la zone d'inflammation et la présence ou l'absence d'ulcères.

Les côlons des souris témoins n'ont pas montré de manifestations physiopathologiques, avec absence de toute inflammation ou changement de la structure et l'architecture du côlon (**Fig. 3.3-A**), cela s'est justifié par un score inflammatoire macroscopique nul, traduisant ainsi un côlon sain.



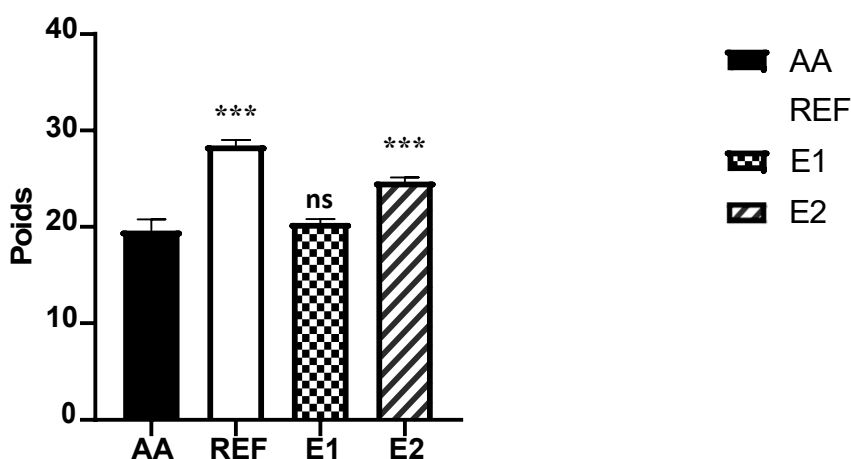
**Figure 3.3.** Score macroscopique d'indice d'activité de la maladie des différents lots. Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  et \*\*\* $p < 0,001$  significativement différent du groupe Témoin.



En revanche, l'instillation intra-rectale d'acide acétique chez les souris du groupe contrôle négatif un score de  $4 \pm 0,29$  (**Fig. 3.4**). Chez les souris du contrôle positif traitées par le médicament de référence (Sulfasalazine, 100 mg/kg), nous avons obtenu un score macroscopique de  $1.42 \pm 0,19$  ( $p > 0,001$ ). L'essence aromatique du thym ( $12 \mu\text{L/kg}$ )

### 3.3.3. Evolution pondérale des souris après traitement de la rectocolite hémorragique

Pour les souris du lot traité par la Sulfasalazine (100 mg/kg), leur poids a augmenté d'une manière très hautement significative ( $28.46 \pm 0.55$  mg ;  $p < 0,0001$ ) par rapport au lot acide acétique (**Fig. 3.5**). Le traitement des souris du lot E1 par une dose de  $12 \mu\text{L/kg}$  d'HE du thym n'est pas significatif ( $20.39 \pm 0.41$  mg). Par contre, une augmentation très hautement significative ( $p < 0.0001$ ) a été notée en utilisant la dose  $1,2 \mu\text{L/kg}$  d'HE ( $24.67 \pm 0.45$  mg) comparativement aux résultats du groupe acide acétique ( $19.61 \pm 1.18$  mg).

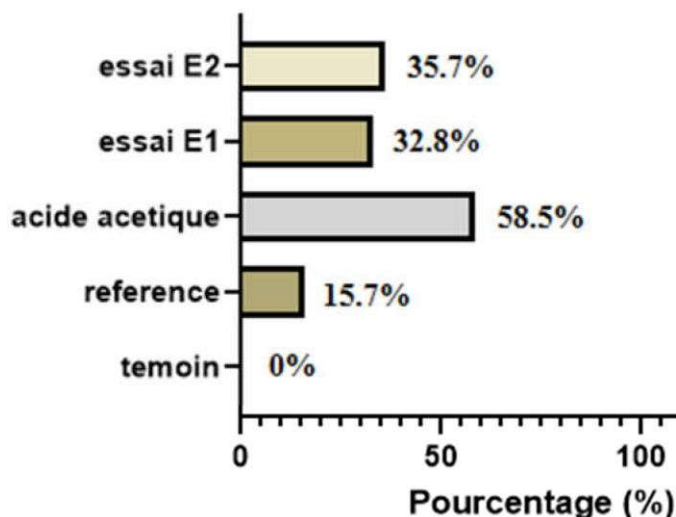


**Figure 3.4.** Effet des différents traitements sur l'évolution pondérale des souris présentant une rectocolite ulcéreuse hémorragique.

AA: Acide Acétique (5%) REF : Référence (Sulfasalazine, 100 mg/kg), E1 : (HE du thym ;  $12 \mu\text{L/kg}$ ) ; E2 : (HE du thym ;  $1,2 \mu\text{L/kg}$ ). Les histogrammes sont représentés par la Moyenne  $\pm$  SEM ( $n = 7$ ). La signification statistique a été déterminée avec le test ANOVA univarié, suivi par le test de comparaison par paire de Dunnett (\*\*\*) :  $p < 0,001$ ) ; ns : différence non significative ( $p > 0,05$ ).

### 3.3.4. Mortalité

Le taux de mortalité des souris atteintes de colite induite par acide acétique était de 58,5%, tandis que celui du groupe témoin simulé était nulle (**Fig. 3.6**). Le taux de mortalité dans le groupe essai E1 (animaux colitiques traités avec  $12 \mu\text{L/kg}$  d'HE de thym) est de 32.8% et dans le groupe essai E2 ( $1,2 \mu\text{L/kg}$ ) était de 35.7%. Le traitement avec Sulfasalazine a réduit le taux de mortalité à 15.7%.



**Figure 3.5.** Taux de mortalité pour chaque lot.

### 3.3.5. Évaluation de l'indice d'activité de la maladie

L'indice d'activité de la maladie (IAM) a été utilisé pour évaluer le degré et l'étendue de l'inflammation intestinale qui a été quantifiée par un score clinique évaluant la perte de poids, la consistance des selles et la présence de saignements enregistrés quotidiennement. Chaque paramètre a été noté (**Tab. 2.2**).

Dans lot d'acide acétique, il y a toujours une présence de la pathologie qui s'augmente durant toutes les jours (de J2 jusqu'au J7) chez toutes les souris, avec mortalité pour certaines. Des études antérieures (**Datt et al., 2017**) ont suggéré que les rats ayant reçus de l'acide acétique avaient une perte de poids maximale importante. La consistance des selles et le sang occulte fécal de chaque animal ont été évalués quotidiennement. Le groupe témoin d'acide acétique avait des diarrhées accompagnées saignements rectaux importants, ce qui a considérablement augmenté le score IAM en comparaison avec le groupe des rats en bonne santé. La colite induite par l'acide acétique est un modèle de MICI simplement inductible, et la phase inflammatoire ressemble à la phase aiguë d'inflammation intestinale chez l'homme. L'administration de l'acide acétique a entraîné une hydropisie, une nécrose, une érosion et une ulcération. Le traitement à l'acide acétique a conduit à une augmentation significative des scores des lésions des muqueuses (ulcération), indiquant ainsi la reproduction réussie du modèle de colite induite par l'acide acétique.

Pour lot référence, il a été noté une diminution de la sévérité de la pathologie (sévère) (score IAM >5) à pour J2 jusqu'au J4, et à partir de J5 nous avons noté une pathologie faible à modéré par rapport aux premiers jours avec une guérison de certains souris (S1, S5). A J6, la maladie a diminué (très faible) jusqu'à J7, ce qui confirme une guérison de souris ayant la RCUH par la Sulfasalazine. Dans le lot traité par l'huile essentielle du thym à 12 µL/kg, nous avons remarqué que toutes les souris ont une installation de la RCUH avec un score IAM supérieur à 5 et ce

pendant tous les jours du traitement, avec une diminution de la gravité de la RCHU de J2 à J7 sauf les S3 qui avait une absence de pathologie durant toute l'expérimentation (score IAM =1). Dans le lot traité avec 1,2 µL/kg, nous avons remarqué qu'à J2, toutes les souris ont une installation de la pathologie (score IAM > 5) sauf le S9 qui a une absence de la pathologie (IAM = 2). Dans le troisième jour, les souris S1, S6 et S9 ont une absence de la pathologie c'est ce qui confirme l'effet de l'HE du thym à faible concentration sur la RCHU chez les souris. Une diminution importante de score IAM de J2 à J7 était enregistré dans ce lot traité par une faible concentration d'HE.

En conclusion, une faible concentration d'HE du thym a marqué un effet anti-inflammatoire important chez certains de souris, avec un faible taux de mortalité. Les résultats obtenus montrent que le traitement des souris à l'essence du thym (faible dosage) limite la rétraction du côlon et atténue les lésions macroscopiques coliques induite par l'inflammation. En outre, il prévient le saignement rectal et les diarrhées hémorragiques ce qui représente un indice de l'intégrité épithéliale. Cet effet préventif du thym se montre proche de celui de la Sulfasalazine, un anti-inflammatoire prescrit pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, parmi lesquelles la RCHU et la maladie de Crohn. Les résultats obtenus montrent que la consommation de l'huile de thym pourrait offrir des effets protecteurs contre l'altération de la muqueuse colique due à l'inflammation.

Actuellement, la prise en charge des MICI en général, et des RCH en particulier, repose sur des médicaments anti-inflammatoires intestinaux, des corticoïdes, voire des médicaments immunomodulateurs, afin de contrôler les poussées inflammatoires et de maintenir la période de rémission de façon durable. Les facteurs déclenchant les poussées ne sont pas non plus clairement identifiés, mais il semble que la fatigue, le stress et tout ce qui génère une inflammation dans l'organisme (infection intercurrente, intervention chirurgicale) puissent jouer un rôle (**Reenaers and Louis, 2015 ; Peyrin-Biroulet et al., 2016 ; Lee et al., 2018**). Dans ce contexte où la médecine conventionnelle n'a pas toutes les réponses et où les patients sont en souffrance, la phytothérapie peut être un soutien solide dans le vécu de la maladie. Bien que cette maladie chronique du système digestif semble encore incurable aujourd'hui, les personnes qui en souffrent peuvent se tourner vers l'aromathérapie pour y puiser un soulagement efficace et durable des symptômes (**Oubaha et al., 2017 ; Andrianjafy and Peyrin-Biroulet, 2018**).

Une revue de synthèse publiée en août 2015 dans le journal « Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine » a révélé que les essences végétales extraites des herbes aromatiques peuvent réduire efficacement l'inflammation, soulager les symptômes d'indigestion et traiter les infections cutanées, entre autres avantages (**Ali et al., 2015**).

L'inflammation est donc au cœur des MICI. Pour lutter contre et rééquilibrer le terrain, les scientifiques se sont tournés vers un des secrets de la médecine traditionnelle ayurvédique, le Salai Guggul, ou *Boswellia serrata*, plus connue sous le nom d'encens. Originaires des régions montagneuses d'Inde, la résine de *Boswellia* est utilisée depuis des millénaires, en Inde, au Moyen-Orient, en Afrique, lors de cérémonies religieuses, mais aussi en médecine traditionnelle contre les inflammations du système articulaire, respiratoire et intestinal. Ses atouts : une activité anti-inflammatoire puissante sur la sphère intestinale sans les effets secondaires fréquents des médicaments, comme les dérivés aminosalicylés (Mésalazine) (Gupta et al., 1997 ; Gupta et al., 2001).

Une préparation à base d'extrait d'encens aurait des résultats comparables à ceux de la mésalazine (son efficacité est limitée dans la maladie de Crohn) (Holtmeier et al., 2011). Les symptômes typiques, comme les crampes abdominales, les diarrhées et les douleurs articulaires, ont pu être améliorés chez deux tiers des patients. Des expériences comparables ont été menées dans le cas de la rectocolite hémorragique. L'encens, tout comme la myrrhe, contient des acides triterpéniques qui ont des effets anti-inflammatoires dans la rectocolite hémorragique. La myrrhe a aussi une action antispasmodique, puisqu'elle diminue l'intensité des contractions abdominales et détend les muscles de l'intestin. Plus que tout, une préparation qui associe les trois éléments suivants, l'encens, la myrrhe et du charbon de café a de réelles vertus. Une petite étude a montré que cette préparation a donné lieu à une période sans symptôme (comme avec la mésalazine). Ceci confère au *Boswellia* une balance bénéfice-risque favorable, comme le souligne une étude allemande publiée en 2001 sur des patients souffrant d'une maladie de Crohn ou de RCH (Gerhardt et al., 2001). Son action anti-inflammatoire repose sur la présence de terpénoïdes dont les acides boswelliques, qui agissent sur une enzyme, la 5-lipoxygénase, et inhibent la formation de leucotriènes hautement inflammatoires à partir de l'acide arachidonique.

Parmi toutes ses indications en aromathérapie, l'HE de menthe poivrée (*Mentha piperita*) est très recommandée pour lutter contre les problèmes du tube digestif (Grigoleit and Grigoleit, 2005 ; Cash et al., 2106 ; Cappello et al., 2017 ; Alammari et al., 2019). Tonique du système digestif, elle favorise la sécrétion de bile par le foie puis facilite son évacuation vers l'intestin. Elle permet ainsi une meilleure digestion des lipides et neutralisation des toxines ce qui limite l'obstruction du tube digestif. Cet effet positif sur la digestion diminue les cas de diarrhées et aide à remettre en ordre l'appareil digestif "endommagé" (Merat et al., 2010). Les propriétés anti-inflammatoires de cette huile essentielle proviennent du menthol qui agit par suppression des médiateurs de l'inflammation. Cette action est particulièrement mise à profit dans les inflammations chroniques du colon (Bastaki et al., 2018).

Des scientifiques américains ont étudié l'action anti-inflammatoire du safran des Indes ou curcuma. Lors de l'étude, des capsules contenant de l'extrait de curcuma ont été administrées à des enfants souffrant de la maladie de Crohn ou de la RCH. La plupart des enfants ont bien supporté une dose de 4 gr. Celle-ci a permis d'améliorer les symptômes de la MICI. L'ingrédient actif du curcuma est la curcumine, dont il a été démontré qu'elle réduit l'inflammation, un facteur clé de la colite ulcéreuse. Un rapport publié en septembre 2011 dans la revue « Indian Journal of Pharmacology » a révélé que l'huile de curcuma offre des propriétés anti-inflammatoires importantes (**Liju et al., 2011**).

# CONCLUSION

---

---

La RCUH est une maladie inflammatoire intestinale pouvant atteindre le rectum et le côlon. Les autres segments du tube digestif ne sont jamais concernés par l'inflammation. Elle se traduit par des phases d'activité (ou « poussée ») d'intensité variable alternant avec des phases de rémission complète.

L'objectif de cette étude est d'explorer l'efficacité de l'essence du thym sur la RCUH et ses potentielles applications comme une prometteuse thérapie complémentaire, ainsi que L'evidence-Based-Medicine disponibles pour différentes molécules naturelles végétales tout en ayant conscience de la nécessité de faire appel aux sciences expérimentales et aux essais cliniques pour leur évaluation.

La composition chimique de l'essence aromatique a été faite par analyse chromatographique et a révélé que le carvacrol est le composé majoritaire de cette huile.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'effet d'une consommation préventive de l'huile essentielle du thym à deux doses nutritionnelles (12  $\mu\text{L}/\text{kg}$  et 1,2  $\mu\text{L}/\text{kg}$ ) sur le développement d'une inflammation intestinale induite par l'acide acétique chez les souris pendant 7 jours. Aussi, l'indice d'activité de la maladie a été utilisé pour évaluer le degré et l'étendue de l'inflammation intestinale qui a été quantifiée par un score clinique évaluant la perte de poids, la consistance des selles et la présence de saignements enregistrées quotidiennement. En outre, différentes évaluations ont été étudiées telles que l'évolution pondérale, l'évaluation macroscopique, la détermination de l'indice de l'activité de la maladie ainsi que le rapport poids/longueur du colon.

Les résultats préliminaires obtenus montrent que le traitement des souris à l'essence de thym (faible dosage) limite la rétraction du côlon et atténue les lésions macroscopiques coliques induite par l'inflammation. Une consommation préventive de cette essence offre des effets protecteurs lors de l'inflammation intestinale similaires au contrôle positif (Sulfasalazine).

Comme perspectives, une étude histopathologique suivie par une exploration des voies de signalisation impliquées pourraient permettre de mieux comprendre les effets protecteurs de cette essence aromatique. De plus, il serait intéressant d'évaluer aussi l'effet d'une consommation quotidienne d'huile du thym commun (doses nutritionnelles minimales) sur d'autres marqueurs de l'inflammation (score histologique, activité myéloperoxydase, cytokines) et du stress oxydant (peroxydation lipidique, glutathion, défenses antioxydantes enzymatiques). En outre, les cellules immunitaires peuvent être identifiées dans le sang ainsi que dans les structures lymphoïdes secondaires par cytométrie en flux.

En somme, l'objectif premier de notre travail a été atteint puisque nous avons cerné le bien-fondé de l'utilisation de la fraction aromatique du thym commun en aromathérapie anti-inflammatoire sur un modèle animal de rectocolite ulcéreuse hémorragique.

## Références Bibliographiques

---

---

1. Abedini, S., Sahebkar, A., & Hassanzadeh-Khayyat, M. (2014). Chemical composition of the essential oil of *Thymus vulgaris* L. grown in Iran. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 17(3), 538-543.
2. Alammari, N., Wang, L., Saberi, B., Nanavati, J., Holtmann, G., Shinohara, R. T., & Mullin, G. E. (2019). The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. *BMC complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 21.
3. Ali, B., Al-Wabel, N. A., Shams, S., Ahamad, A., Khan, S. A., & Anwar, F. (2015). Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(8), 601-611.
4. Al-Reza, S. M., Yoon, J. I., Kim, H. J., Kim, J. S., & Kang, S. C. (2010). Anti-inflammatory activity of seed essential oil from *Zizyphus jujuba*. *Food and Chemical Toxicology*, 48(2), 639-643.
5. Anamura, S., Dohi, T., Shirakawa, M., Okamoto, H., and Tsujimoto, A. Effects of phenolic dental medicaments on prostaglandin synthesis by microsomes of bovine tooth pulp and rabbit kidney medulla. *Archives of Oral Biology* 1988;33(8):555-560.
6. Andrianjafy, C., & Peyrin-Biroulet, L. (2018). Thérapies complémentaires et alternatives: quelle place dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales?. HEGEL.
7. Awaad, A. S., El-Meligy, R. M., & Soliman, G. A. (2013). Natural products in treatment of ulcerative colitis and peptic ulcer. *Journal of Saudi Chemical Society*, 17(1), 101-124.
8. Aydin, Y., Kutlay, O., Ari, S., Duman, S., Uzuner, K., & Aydin, S. (2007). Hypotensive effects of carvacrol on the blood pressure of normotensive rats. *Planta Medica*, 73(13), 1365-1371.
9. Babaei, M., Abarghoei, M. E., Ansari, R., Vafaei, A. A., Taherian, A. A., Akhavan, M. M., & Mousavi, S. (2008). Antispasmodic effect of hydroalcoholic extract of *Thymus vulgaris* on the guinea-pig ileum. *Natural Product Research*, 22(13), 1143-1150.
10. Badi, H. N., Yazdani, D., & Nazari, F. (2004). Effects of spacing and harvesting time on herbage yield and quality/quantity of oil in thyme, *Thymus vulgaris* L. *Industrial Crops and Products*, 19(3), 231-236.
11. Basch, E., Ulbricht, C., Hammerness, P., Bevins, A., & Sollars, D. (2004). Thyme (*Thymus vulgaris* L.), thymol. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 4(1), 49-67.



12. Bastaki, S. M., Adeghate, E., Amir, N., Ojha, S., & Oz, M. (2018). Menthol inhibits oxidative stress and inflammation in acetic acid-induced colitis in rat colonic mucosa. *American Journal of Translational Research*, 10(12), 4210.
13. Baudoux D, Zhiri A. 2009. Huiles essentielles chémotypées et leurs synergies, Edition Inspir Development.
14. Benameur, Q., Gervasi, T., Pellizzeri, V., Pľuchtová, M., Tali-Maama, H., Assaous, F., & Marino, A. (2019). Antibacterial activity of *Thymus vulgaris* essential oil alone and in combination with cefotaxime against bla ESBL producing multidrug resistant Enterobacteriaceae isolates. *Natural Product Research*, 33(18), 2647-2654.
15. Bonjardim, L. R., Cunha, E. S., Guimarães, A. G., Santana, M. F., Oliveira, M. G., Serafini, M. R., & Quintans-Júnior, L. J. (2012). Evaluation of the anti-inflammatory and antinociceptive properties of p-cymene in mice. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 67(1-2), 15-21.
16. Boukhatem, M. N., Darwish, N. H., Sudha, T., Bahlouli, S., Kellou, D., Benelmouffok, A. B., & Mousa, S. A. (2020). In Vitro Antifungal and Topical Anti-Inflammatory Properties of Essential Oil from Wild-Growing *Thymus vulgaris* (Lamiaceae) Used for Medicinal Purposes in Algeria: A New Source of Carvacrol. *Scientia Pharmaceutica*, 88(3), 33.
17. Braun, L., & Cohen, M. (2015). *Herbs and Natural Supplements, Volume 2: An Evidence-Based Guide (Vol. 2)*. Elsevier Health Sciences.
18. Cappello, G., Spezzaferro, M., Grossi, L., Manzoli, L., & Marzio, L. (2007). Peppermint oil (Mintoil®) in the treatment of irritable bowel syndrome: A prospective double blind placebo-controlled randomized trial. *Digestive and Liver Disease*, 39(6), 530-536.
19. Cash, B. D., Epstein, M. S., & Shah, S. M. (2016). A novel delivery system of peppermint oil is an effective therapy for irritable bowel syndrome symptoms. *Digestive Diseases and Sciences*, 61(2), 560-571.
20. Cosnes, J. (2005). Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: Quel pronostic?. *La Revue du praticien. Médecine Générale*, (698-99), 818-820.
21. Dalibon, P. (2015). Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique, de grandes similitudes. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(545), 20-24.
22. Datt, N., Patyar, R. R., & Patyar, S. (2017). Comparative evaluation of different doses of vinpocetine alone and in combination with sulfasalazine in experimentally induced inflammatory bowel disease in rats. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10, 88-93.

23. Dauqan, E. M., & Abdullah, A. (2017). Medicinal and functional values of thyme (*Thymus vulgaris* L.) herb. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*, 5(2), 17-22.
24. Deletre, E., Chandre, F., Williams, L., Duménil, C., Menut, C., & Martin, T. (2015). Electrophysiological and behavioral characterization of bioactive compounds of the *Thymus vulgaris*, *Cymbopogon winterianus*, *Cuminum cyminum* and *Cinnamomum zeylanicum* essential oils against *Anopheles gambiae* and prospects for their use as bednet treatments. *Parasites & Vectors*, 8(1), 316.
25. Direkvand-Moghadam, A., & Khosravi, A. (2012). The impact of a novel herbal Shirazi *Thymus vulgaris* on primary dysmenorrhea in comparison to the classical chemical Ibuprofen. *Journal of Research in Medical Sciences*, 17(7), 668.
26. Dursun, N., Liman, N., Özyazgan, I., Günes, I., & Saraymen, R. (2003). Role of thymus oil in burn wound healing. *Journal of Burn Care & Research*, 24(6), 395-399.
27. El-Nekeety, A. A., Mohamed, S. R., Hathout, A. S., Hassan, N. S., Aly, S. E., & Abdel-Wahhab, M. A. (2011). Antioxidant properties of *Thymus vulgaris* oil against aflatoxin-induce oxidative stress in male rats. *Toxicol*, 57(7-8), 984-991.
28. Esmaili, D., Mobarez, A. M., & Tohidpour, A. (2012). Anti-helicobacter pylori activities of shoya powder and essential oils of *Thymus vulgaris* and *Eucalyptus globulus*. *The Open Microbiology Journal*, 6, 65.
29. European Medicines Agency (EMA). (2013). Assessment report on *Thymus vulgaris* L., *vulgaris zygis* L., herba, EMA/HMPC/342334/2013.
30. Ezz, A. L. (2009). Plant growth strategies of *Thymus vulgaris* L. in response to population density. *Industrial Crops and Products*, 30(3), 389-394.
31. Fabio, A., Cermelli, C., Fabio, G., Nicoletti, P., & Quaglio, P. (2007). Screening of the antibacterial effects of a variety of essential oils on microorganisms responsible for respiratory infections. *Phytotherapy Research*, 21(4), 374-377.
32. Fachini-Queiroz, F. C., Kummer, R., Cunha, J. M., Grespan, R., & Cuman, R. K. N. (2012). Effects of thymol and carvacrol, constituents of *Thymus vulgaris* L. essential oil, on the inflammatory response. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012. doi:10.1155/2012/657026
33. Farzaei, M. H., Bahramsoltani, R., Abdolghaffari, A. H., Sodagari, H. R., Esfahani, S. A., & Rezaei, N. (2016). A mechanistic review on plant-derived natural compounds as dietary supplements for prevention of inflammatory bowel disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 10(6), 745-758.

34. Funakoshi-Tago, M., Nakamura, K., Tago, K., Mashino, T., & Kasahara, T. (2011). Anti-inflammatory activity of structurally related flavonoids, Apigenin, Luteolin and Fisetin. *International immunopharmacology*, 11(9), 1150-1159.
35. Ganji-Arjenaki, M., & Rafieian-Kopaei, M. (2019). Phytotherapies in inflammatory bowel disease. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 24.
36. Gerhardt, H., Seifert, F., Buvari, P., Vogelsang, H., & Repges, R. (2001). Therapy of active Crohn's disease with *Boswellia serrata* extract H15. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 39(01), 11-17.
37. Goetz, P., & Ghedira, K. (2012). *Thymus vulgaris* L.(Lamiaceae): Thym. In *Phytothérapie anti-infectieuse* (pp. 357-365). Springer, Paris.
38. Grespan, R., Aguiar, R. P., Giubilei, F. N., Fuso, R. R., Damião, M. J., Silva, E. L., & Cuman, R. K. N. (2014). Hepatoprotective effect of pretreatment with *Thymus vulgaris* essential oil in experimental model of acetaminophen-induced injury. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
39. Grigoleit, H. G., & Grigoleit, P. (2005). Peppermint oil in irritable bowel syndrome. *Phytomedicine*, 12(8), 601-606.
40. Gröchenig, H. P., Waldhör, T., Haas, T., Wenzl, H., Steiner, P., Koch, R., & Ludwiczek, O. (2019). Prevalence and indicators of use of complementary and alternative medicine in Austrian patients with inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 31(10), 1211-1219.
41. Gupta, I., Parihar, A., Malhotra, P., Gupta, S., Lüdtke, R., Safayhi, H., & Ammon, H. P. (2001). Effects of gum resin of *Boswellia serrata* in patients with chronic colitis. *Planta Medica*, 67(05), 391-395.
42. Gupta, I., Parihar, A., Malhotra, P., Singh, G. B., Lüdtke, R., Safayhi, H., & Ammon, H. P. (1997). Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *European Journal of Medical Research*, 2(1), 37-43.
43. Hilsden, R. J., Verhoef, M. J., Rasmussen, H., Porcino, A., & DeBruyn, J. C. (2011). Use of complementary and alternative medicine by patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(2), 655-662.

44. Holtmeier, W., Zeuzem, S., Preiß, J., Kruis, W., Böhm, S., Maaser, C., & Zeitz, M. (2011). Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of *Boswellia serrata* in maintaining remission of Crohn's disease: good safety profile but lack of efficacy. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(2), 573-582.
45. Hosseinzadeh, S., Jafarikukhdan, A., Hosseini, A., & Armand, R. (2015). The application of medicinal plants in traditional and modern medicine: a review of *Thymus vulgaris*. *International Journal of Clinical Medicine*, 6(09), 635.
46. Imelouane, B., Amhamdi, H., Wathelet, J. P., Ankit, M., Khedid, K., & El Bachiri, A. (2009). Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of thyme (*Thymus vulgaris*) from Eastern Morocco. *International Journal of Agriculture and Biology*, 11(2), 205-208.
47. Jafri, H., & Ahmad, I. (2020). *Thymus vulgaris* essential oil and thymol inhibit biofilms and interact synergistically with antifungal drugs against drug resistant strains of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *Journal de Mycologie Medicale*, 30(1), 100911.
48. Joos, S., Rosemann, T., Szecsenyi, J., Hahn, E. G., Willich, S. N., & Brinkhaus, B. (2006). Use of complementary and alternative medicine in Germany—a survey of patients with inflammatory bowel disease. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6(1), 19.
49. Kazemi, M. (2015). Phytochemical composition of *Thymus vulgaris* L. essential oil. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 18(3), 751-753.
50. Keefover-Ring, K., Thompson, J. D., & Linhart, Y. B. (2009). Beyond six scents: defining a seventh *Thymus vulgaris* chemotype new to southern France by ethanol extraction. *Flavour and Fragrance Journal*, 24(3), 117-122.
51. Klarić, S. M., Kosalec, I., Mastelić, J., Pieckova, E., & Pepeljnak, S. (2007). Antifungal activity of thyme (*Thymus vulgaris* L.) essential oil and thymol against moulds from damp dwellings. *Letters In Applied Microbiology*, 44(1), 36-42.
52. Kloucek, P., Smid, J., Frankova, A., Kokoska, L., & Pavela, R. (2012). Fast screening method for assessment of antimicrobial activity of essential oils in vapor phase. *Food Research International*, 47(2), 161-165.
53. Kohiyama, C. Y., Ribeiro, M. M. Y., Mossini, S. A. G., Bando, E., & Machinski, M. (2015). Antifungal properties and inhibitory effects upon aflatoxin production of *Thymus vulgaris* L. by *Aspergillus flavus* Link. *Food chemistry*, 173, 1006-1010.
54. Krebs, S., Omer, T. N., & Omer, B. (2010). Wormwood (*Artemisia absinthium*) suppresses tumour necrosis factor alpha and accelerates healing in patients with Crohn's disease—a controlled clinical trial. *Phytomedicine*, 17(5), 305-309.

55. Kunnumakkara, A. B., Sailo, B. L., Banik, K., Harsha, C., Prasad, S., Gupta, S. C., & Aggarwal, B. B. (2018). Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked?. *Journal of Translational Medicine*, 16(1), 14.
56. Kwon, S., Hsieh, Y. S., Shin, Y. K., Kang, P., & Seol, G. H. (2018). Linalyl acetate prevents olmesartan-induced intestinal hypermotility mediated by interference of the sympathetic inhibitory pathway in hypertensive rat. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 102, 362-368.
57. Lee, H. S., Park, S. K., & Park, D. I. (2018). Novel treatments for inflammatory bowel disease. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 33(1), 20.
58. Liju, V. B., Jeena, K., & Kuttan, R. (2011). An evaluation of antioxidant, anti-inflammatory, and antinociceptive activities of essential oil from *Curcuma longa*. *Indian Journal of Pharmacology*, 43(5), 526.
59. Magyar, J., Szentandrassy, N., Bányász, T., Fülöp, L., Varró, A., & Nánási, P. P. (2004). Effects of terpenoid phenol derivatives on calcium current in canine and human ventricular cardiomyocytes. *European Journal of Pharmacology*, 487(1-3), 29-36.
60. Mandal, S., & DebMandal, M. (2016). Thyme (*Thymus vulgaris* L.) oils. In *Essential oils in food preservation, flavor and safety* (pp. 825-834). Academic Press.
61. Marteau, P., Seksik, P., Beaugerie, L., Bouhnik, Y., Reimund, J. M., Gambiez, L., & Godeberge, P. (2004). Recommandations pour la pratique clinique dans le traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 28(10), 955-960.
62. Martínez-González, M. C., Goday Buján, J. J., Martínez Gómez, W., & Fonseca Capdevila, E. (2007). Concomitant allergic contact dermatitis due to *Rosmarinus officinalis* (rosemary) and *Thymus vulgaris* (thyme). *Contact Dermatitis*, 56(1), 49-50.
63. Martoja, R., & Martoja-Pierson, M. (1967). *Initiation aux techniques de l'histologie animale*.
64. Merat, S., Khalili, S., Mostajabi, P., Ghorbani, A., Ansari, R., & Malekzadeh, R. (2010). The effect of enteric-coated, delayed-release peppermint oil on irritable bowel syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, 55(5), 1385-1390.
65. Miladi, H., Slama, R. B., Mili, D., Zouari, S., & Ammar, E. (2013). Essential oil of *Thymus vulgaris* L. and *Rosmarinus officinalis* L.: Gas chromatography-mass spectrometry analysis, cytotoxicity and antioxidant properties and antibacterial activities against food-borne pathogens. *Natural Science*, 5(6), 729-739.

66. Mille, F. (2018). Traitement de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn. In *Pharmacie Clinique et Thérapeutique* (pp. 203-232). Elsevier Masson.
67. Miraj, S., & Kiani, S. (2016). Study of pharmacological effect of *Thymus vulgaris*: A review. *Der Pharmacia Lettre*, 8(9), 315-320.
68. Morales, R. (1997). Synopsis of the genus *Thymus* L. in the Mediterranean area. *Lagascalia*, 19 (1-2), 249-262.
69. Morales, R. (2002). The history, botany and taxonomy of the genus *Thymus*. *Thyme: the genus Thymus*, 1, 1-43.
70. Nabavi, S. M., Marchese, A., Izadi, M., Curti, V., Daglia, M., & Nabavi, S. F. (2015). Plants belonging to the genus *Thymus* as antibacterial agents: From farm to pharmacy. *Food Chemistry*, 173, 339-347.
71. Nikolić, M., Glamočlija, J., Ferreira, I. C., Calhelha, R. C., Fernandes, Â., & Soković, M. (2014). Chemical composition, antimicrobial, antioxidant and antitumor activity of *Thymus serpyllum* L., *Thymus algeriensis* Boiss. and Reut and *Thymus vulgaris* L. essential oils. *Industrial Crops and Products*, 52, 183-190.
72. Nyamwamu, N. C., Okari, O. J., & Gisesa, W. N. O. (2020). A survey of medicinal plants used by the gusii community in the treatment of digestive disorders and other inflammatory conditions. *Journal of Medicinal Plants*, 8(3), 21-33.
73. Oliva, M. D. L. M., Carezzano, M. E., Giuliano, M., Daghero, J., Zygadlo, J., Bogino, P., & Demo, M. (2015). Antimicrobial activity of essential oils of *Thymus vulgaris* and *Origanum vulgare* on phytopathogenic strains isolated from soybean. *Plant Biology*, 17(3), 758-765.
74. Omer, B., Krebs, S., Omer, L. M., & Noor, T. O. (2007). Immune modulation by Wormwood (*Artemisia absinthium*)—results of a double blind, placebo controlled trial on Crohn's disease patients. *Planta Medica*, 73(09), P\_007.
75. Oubaha, S., Elhidaoui, I., Nguema, A. E., Samlani, Z., & Krati, K. (2017). Les remèdes à base de plantes médicinales dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable (SII). *Phytothérapie*, 15(5), 290-296.
76. Paulus, D., Luchesi, L. A., Busso, C., Frata, M. T., & de Oliveira, P. J. B. (2020). Chemical Composition, antimicrobial and antioxidant activities of essential oils of four species of the Lamiaceae family. *European Journal of Medicinal Plants*, 129-140.

77. Pavela, R., Vrchotová, N., & Tříška, J. (2009). Mosquitocidal activities of thyme oils (*Thymus vulgaris* L.) against *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). *Parasitology Research*, 105(5), 1365.
78. Perez, A. P., Perez, N., Lozano, C. M. S., Altube, M. J., de Farias, M. A., Portugal, R. V., & Romero, E. L. (2019). The anti MRSA biofilm activity of *Thymus vulgaris* essential oil in nanovesicles. *Phytomedicine*, 57, 339-351.
79. Perina, F. J., Amaral, D. C., Fernandes, R. S., Labory, C. R., Teixeira, G. A., & Alves, E. (2015). *Thymus vulgaris* essential oil and thymol against *Alternaria alternata* (Fr.) Keissler: effects on growth, viability, early infection and cellular mode of action. *Pest Management Science*, 71(10), 1371-1378.
80. Peter, K. V. (2006). *Handbook of herbs and spices* (Vol. 3). Woodhead publishing, Cambridge, England
81. Peyrin-Biroulet, L., Bouhnik, Y., Roblin, X., Bonnaud, G., Hagège, H., & Hébuterne, X. (2016). Algorithmes de prise en charge de la rectocolite hémorragique en 2015: Consensus National Français. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 23(1), 32-42.
82. Pibiri, M. C. (2005). Assainissement microbiologique de l'air et des systèmes de ventilation au moyen d'huiles essentielles. Thèse de Doctorat en Sciences, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse (No. oai: infoscience. epfl. ch: thesis-3311).
83. Pina-Vaz, C., Gonçalves Rodrigues, A., Pinto, E., Costa-de-Oliveira, S., Tavares, C., Salgueiro, L., & Martinez-de-Oliveira, J. (2004). Antifungal activity of *Thymus* oils and their major compounds. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 18(1), 73-78.
84. Pinn, G. (2001). Herbal therapy in respiratory disease. *Australian Family Physician*, 30(8), 775.
85. Poirot, T. (2016). Bon usage des huiles essentielles, effets indésirables et toxicologie. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine, France.
86. Pothier, J., Galand, N., El Ouali, M., & Viel, C. (2001). Comparison of planar chromatographic methods (TLC, OPLC, AMD) applied to essential oils of wild thyme and seven chemotypes of thyme. *Il Farmaco*, 56(5-7), 505-511.
87. Prasanth Reddy, V., Ravi Vital, K., Varsha, P. V., & Satyam, S. (2014). Review on *Thymus vulgaris* traditional uses and pharmacological properties. *Medicinal Aromatic Plants*, 3(164), 2167-0412.

88. Reenaers, C., & Louis, É. (2015). Complications de la rectocolite hémorragique et impact des traitements actuels sur l'histoire naturelle de ces complications. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 22(2), 38-44.
89. Rhind, J. P., & Pirie, D. (2012). *Essential oils: a handbook for aromatherapy practice*. Singing Dragon.
90. Rivière, P. (2020). *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin de l'adulte et microbiote. Côlon & Rectum*.
91. Rota, M. C., Herrera, A., Martínez, R. M., Sotomayor, J. A., & Jordán, M. J. (2008). Antimicrobial activity and chemical composition of *Thymus vulgaris*, *Thymus zygis* and *Thymus hyemalis* essential oils. *Food Control*, 19(7), 681-687.
92. Rus, C., Sumalan, R. M., Alexa, E., Copolovici, D. M., Pop, G., & Botau, D. (2015). Study on chemical composition and antifungal activity of essential oils obtained from representative species belonging to the Lamiaceae family. *Plant, Soil and Environment*, 61(7), 297-302.
93. Sacchetti, G., Maietti, S., Muzzoli, M., Scaglianti, M., Manfredini, S., Radice, M., & Bruni, R. (2005). Comparative evaluation of 11 essential oils of different origin as functional antioxidants, antiradicals and antimicrobials in foods. *Food Chemistry*, 91(4), 621-632.
94. Satyal, P., Murray, B. L., McFeeters, R. L., & Setzer, W. N. (2016). Essential oil characterization of *Thymus vulgaris* from various geographical locations. *Foods*, 5(4), 70.
95. Sidali, L., Brada, M., Fauconnier, M. L., & Lognay, G. (2014). Composition chimique et activité antimicrobienne de l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* du Nord d'Algérie. *Phyto Chem & BioSub Journal*, 8(3).
96. Silva, G. L., Luft, C., Lunardelli, A., Amaral, R. H., Melo, D. A., Donadio, M. V., & Mello, R. O. (2015). Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory effects of lavender essential oil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 87(2), 1397-1408.
97. Silva, J., Abebe, W., Sousa, S. M., Duarte, V. G., Machado, M. I. L., & Matos, F. J. A. (2003). Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of *Eucalyptus*. *Journal of Ethnopharmacology*, 89(2-3), 277-283.
98. Simon, M. (2013). Rectocolite hémorragique: traitement médical. *Côlon & rectum*, 7(1), 11-17.



99. Singh, R., Chandrashekhara, S., Bodduluri, S. R., Baby, B. V., Hegde, B., Kotla, N. G., & Langille, M. G. (2019). Enhancement of the gut barrier integrity by a microbial metabolite through the Nrf2 pathway. *Nature Communications*, 10(1), 1-18.
100. Singletary, K. (2016). Thyme: history, applications, and overview of potential health benefits. *Nutrition Today*, 51(1), 40-49.
101. Stahl-Biskup, E., & Sáez, F. (Eds.). (2002). *Thyme: the genus Thymus*. CRC Press.
102. Stahl-Biskup, E., & Venskutonis, R. P. (2012). Thyme. In *Handbook of herbs and spices* (pp. 499-525). Woodhead Publishing.
103. Thompson, J. D., Chalchat, J. C., Michet, A., Linhart, Y. B., & Ehlers, B. (2003). Qualitative and quantitative variation in monoterpene co-occurrence and composition in the essential oil of *Thymus vulgaris* chemotypes. *Journal of Chemical Ecology*, 29(4), 859-880.
104. Varga, E., Bardocz, A., Belak, A., Maraz, A., Boros, B., & Horvath, G. (2015). Antimicrobial activity and chemical composition of thyme essential oils and the polyphenolic content of different *Thymus* extracts. *Farmacia*, 63, 3.
105. Vigo, E., Cepeda, A., Perez-Fernandez, R., & Gualillo, O. (2004). *In-vitro* anti-inflammatory effect of *Eucalyptus globulus* and *Thymus vulgaris*: nitric oxide inhibition in J774A. 1 murine macrophages. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56(2), 257-263.
106. Vlachojannis, C., Chrubasik-Hausmann, S., Hellwig, E., & Al-Ahmad, A. (2015). A preliminary investigation on the antimicrobial activity of Listerine®, its components, and of mixtures thereof. *Phytotherapy Research*, 29(10), 1590-1594.
107. Wagner, H., Wierer, M., and Bauer, R. In vitro inhibition of prostaglandin biosynthesis by essential oils and phenolic compounds. *Planta Medica*, 1986;(3):184-187.
108. Yahyazadeh, M., Omidbaigi, R., Zare, R., & Taheri, H. (2008). Effect of some essential oils on mycelial growth of *Penicillium digitatum* Sacc. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 24(8), 1445-1450.
109. Zeghib, A. (2013). Etude phytochimique et activités antioxydante, antiproliférative, antibactérienne et antivirale d'extraits et d'huiles essentielles de quatre espèces endémiques du genre *Thymus*. Thèse de Doctorat en Sciences, Département de Chimie, Spécialité : Chimie organique, Option : Phytochimie.
110. Zeljković, S. Ć., & Maksimović, M. (2015). Chemical composition and bioactivity of essential oil from *Thymus* species in Balkan Peninsula. *Phytochemistry Reviews*, 14(3), 335-352.

