

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة
UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



16 / 1388

Mémoire En vue de l'Obtention du Diplôme de
Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire : Immunologie Approfondie

Département : Biologie

Thème : Effet du thym sur l'inflammation intestinale

Présenté par :

Bichara Gardia Moursal

Maman Sani Soulé Manzo Dayaba

Youssef Abdel-Salam Irobey

Devant le jury composé de :

Présidente : Mme Boukamara H

M.A.A

Université de Guelma

Examinatrice : Mme Kaidi S

M.A.A

Université de Guelma

Encadreur : Mme Bendjeddou D

Prof

Université de Guelma

Pr. Bendjeddou D.

Juin 2016

Remerciement

Nous remercions, avant tout, Dieu, Tout Puissant, Qui nous protège et nous guide.

Nous ne saurions débiter la rédaction de ce mémoire sans remercier :

- ❖ Notre encadreur **Pr Bendjeddou D**, non seulement pour nous avoir offert l'opportunité de travailler sur un projet aussi intéressant que réel, mais aussi pour son soutien, sa patience et ses conseils précieux. Votre attachement à l'engagement et au travail bien fait est l'objet de nos considérations.
- ❖ L'ensemble des enseignants de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers, en particulier ceux du département de biologie.
- ❖ La présidente ainsi que tous les membres du jury qui nous ont fait l'honneur d'évaluer ce modeste travail.

Nous remercions également toutes les techniciennes du laboratoire de Biochimie et d'immunologie, biologie moléculaire, de l'université de Guelma, ainsi que celles du laboratoire d'anatomie-pathologie de l'hôpital Ibn Zhor de Guelma, qui ont été toujours présentes et compréhensives. Nous remercions aussi le Dr Thebet pour son service rendu grâce auquel une partie de ce travail fut possible.

Nos famille respectives qui nous ont accordé leur confiance et n'ont jamais cessé de nous soutenir tant sur le plan financier que moral. Nous leurs sommes sincèrement reconnaissant.

Merci à nos ami (e)s & collègues avec qui nous avons partagé des moments inoubliables.

Enfin, merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail.

Bichara, Dayaba et Youssouf

Sommaire

Titre	page
Liste des figures	iv
Liste des tableaux	v
Liste des abréviations	vi
Introduction	1
Revue bibliographique	
1. Organisation générale du système immunitaire	3
1.1 Les composants de l'immunité	6
1.1.1 L'immunité innée ou naturelle	6
1.1.2 L'immunité acquise ou adaptative	7
1.2 Le système immunitaire intestinal	8
1.2.1 Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses	9
a. Le GALT organisé	9
b. Le GALT diffus	10
1.2.2 La réponse immunitaire intestinale	11
a. La reconnaissance de l'antigène	11
b. L'activation de lymphocytes T	11
c. L'activation de lymphocytes B	12
2. Définition et classification des réactions inflammatoires intestinales	13
2.1 Définition	13
2.2 Organisation générale du tube digestif	13
2.3 Les types des réactions inflammatoires intestinales	14
a. La rectocolite hémorragique	15
b. La maladie de Crohn	15
2.4 Immunobiologie des maladies inflammatoires de l'intestin	16
3. Exemple d'une réaction inflammatoire intestinale: colite	17
3.1 Mécanismes immunologiques	17
3.2 Manifestations cliniques et prévalence de la colite	18
3.3 Traitement	19

4. La phytothérapie	21
4.1. Définition	21
4.2. Les différents types de phytothérapie	21
4.3. L'intérêt de la phytothérapie	22
4.4. La phytothérapie des maladies inflammatoires intestinales	22
4.5. La plante étudiée : le thym	24
4.5.1. Généralité	24
4.5.2. Classification	24
4.5.3. Distribution géographique	25
4.5.4. Principes actifs du Thym	27
4.5.5. Usage traditionnel du Thym	27

Matériels et méthodes

Matériel biologique	29
1.1. Souris	29
1.2. Plante	30
2. Protocole expérimental	30
2.1. Préparation de la tisane	30
2.2. L'expérimentation	31
a. Prélèvement sanguin	32
b. Isolement des macrophages péritonéaux	33
c. Isolement des cellules des plaques de Peyer	33
d. Isolement et coupe histologique du côlon	34
e. Numération cellulaire	34

Résultats et discussion

1. Effet du traitement sur le poids corporel	35
2. Effet du traitement sur la longueur du côlon	36
3. Effet du traitement sur le poids et l'aspect macroscopique du côlon	37
4. Effet du traitement sur la Formule Numérique Sanguine (NFS)	38
5. Effet du traitement sur les macrophages péritonéaux	40
6. Effet du traitement sur les cellules des plaques de Peyer	42
7. Effet du traitement sur l'histologie du côlon	44

Conclusion et perspectives	48
Annexe	I
Bibliographie	II
Résumé	VII
Abstract	VIII
الملخص	IX

Liste des figures

Titre	page
Figure 1 : Les différentes voies de différenciation des cellules sanguines	4
Figure 2 : Organisation d'un ganglion lymphatique	5
Figure 3 : Organisation du tissu lymphoïde de la rate	6
Figure 4 : les types d'immunité adaptative	8
Figure 5 : Eléments lymphoïdes de la muqueuse intestinale	10
Figure 6 : le système digestif	14
Figure 7 : Photos de sections de côlon sain (gauche) et avec colite ulcéreuse	19
Figure 8 : Souris blanche	29
Figure 9 : Préparation de la tisane	30
Figure 10 : Inoculation de l'acide acétique par voie intra-rectale	31
Figure 11 : Protocole expérimental	32
Figure 12: prélèvement des macrophages péritonéaux	33
Figure 13 : Effet du traitement sur le poids corporel	35
Figure 14: Effet du traitement sur la longueur du côlon	36
Figure 15: Effet du traitement sur le poids du côlon	37
Figure 16 : effet du traitement sur l'aspect macroscopique du côlon	38
Figure 17 : Effet du traitement sur les macrophages péritonéaux	41
Figure 18 : Effet du thym sur l'acide acétique sur la vessie (Cystite)	42
Figure 19: Effet du traitement sur les cellules des plaques de Payer	43
Figure 20 : Structure histologique du côlon des souris témoins	44
Figure 21 : Effet du traitement sur l'histologie du côlon chez les souris AA	46
Figure 22 : Effet du traitement sur l'histologie du côlon des souris AA+P	47
Figure 23 : Score histologique	47

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification botanique du thym 25

Tableau 2 : Localisation des principales espèces du thym en Algérie 26

Tableau 3 : Effet du traitement sur la Formule Numérique Sanguine (NFS) 40

Produced with ScanTOPDF

Liste des abréviations

AA : Acide Acétique

AA+P : Acide Acétique + Plante

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène

CU : Colite Ulcéreuse

DSS : Sulfate de Dextran Sodique

EDTA : Ethylène-Diamine-tétra-Acétique

FNS : Formule Numérique Sanguine

HEV : High endothelial venules / Veinules endothéliales hautes

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques

MII : Maladies Inflammatoires de l'Intestin

PBS : *Phosphate Buffer Saline* (Tampon Phosphate Salin)

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

RCH : Rectocolite Hémorragique

T : Témoin

TNBS : Acide Trinitrobenzène Sulfonique

Produced With ScanTOPDF

Introduction

Produced with Scantopdf

Introduction

L'utilisation des plantes aromatiques par l'homme est une pratique antique. De nos jours, la majorité des habitants du globe terrestre utilise de très nombreuses plantes, compte tenu de leurs propriétés aromatiques, comme source d'assaisonnement ou comme remède en médecine traditionnelle (Yakhlef, 2010). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'environ 80% des habitants de la planète ont recours aux médecines traditionnelles à base de plantes en tant que soins de santé primaire (Madi, 2010).

L'Algérie est l'un des pays méditerranéens qui ont une longue tradition médicale et un savoir-faire traditionnel à base de plantes médicinales. Parmi ces dernières, la famille des lamiacées dont la composition chimique, de diverses parties des plantes, a fait l'objet d'un grand nombre de publications (Ramli, 2013).

Le thym est une plante aromatique de la flore méditerranéenne couramment utilisée comme épices et à des fins médicinales. Comme d'autres diverses espèces *Thymus*, le thym est traditionnellement utilisé pour ses effets antiseptiques, antispasmodiques et anti-inflammatoires.

Les thérapies médicamenteuses actuelles pour les maladies intestinales inflammatoires impliquent un traitement avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques, les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, mais l'application de ces médicaments est limitée en raison de leur toxicité et les effets secondaires. Par conséquent, il existe un intérêt croissant pour la recherche d'un autre traitement avec moins d'effets secondaires.

Il existe des preuves supportant l'utilité thérapeutique de l'administration orale de divers extraits végétaux dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Les données expérimentales obtenues dans les modèles de souris et de rat de la colite suggèrent que les effets bénéfiques des extraits de plantes pourraient être médiés par leurs effets sur la production muqueuse et / ou l'action des cellules immunitaires (Bukovska *et al.*, 2007).

Le but de notre étude est d'examiner les effets bénéfiques possibles du thym dans un modèle d'inflammation colique induite par l'acide acétique chez les souris par voie intrarectale. Nous allons également évaluer les différentes populations de cellules immunitaires impliquées dans le développement de cette réaction inflammatoire.

Notre travail est subdivisé en deux grandes parties à savoir une recherche bibliographique englobant des généralités sur le système immunitaire, classification des réactions inflammatoires intestinales et la phytothérapie suivie d'une partie expérimentale dans laquelle on décrit le matériel ainsi que les différentes méthodes utilisées dans notre étude suivie par l'illustration des résultats ainsi que leur discussion et enfin on termine par une conclusion générale et des perspectives.

Revue bibliographique

Produced with ScanTopDF

1- Organisation générale du système immunitaire

Au bout de 400 millions d'années, l'évolution nous a donné un appareil de défense hautement différencié et adaptable, le système immunitaire (Burmester *et al.*, 2000). C'est un arsenal extrêmement diversifié de molécules et de cellules qui patrouillent continuellement le sang et les tissus pour y repérer les envahisseurs et qui protègent les surfaces épithéliales des agressions constantes des agents infectieux présents dans l'environnement (De Franco *et al.*, 2009). Le but du système immunitaire de vertébrés consiste à reconnaître les organismes étrangers agressifs, d'empêcher leur propagation et finalement de les éliminer. Le système immunitaire comprend des milliards de cellules de types différents, qui interagissent entre elles pour combattre l'infection. A quelques exceptions près, les cellules du système immunitaire sont originaires d'un précurseur commun présent dans la moelle osseuse. Ce précurseur pluripotent est appelé cellule souche hématopoïétique. Les voies de différenciation des cellules sanguines sont présentées dans la figure (1).

Au cours du processus de maturation de la cellule souche hématopoïétique, apparaissent différents types de cellules souches à potentiel de différenciation plus limitée. Un type est appelé précurseur érythroïde puisqu'il est à l'origine de la lignée érythroïde des cellules sanguines : globules rouges transportant l'oxygène et les mégacaryocytes. Ces derniers restent dans la moelle osseuse d'où ils se différencient en plaquettes circulant dans le sang. Un deuxième type de cellules, le précurseur myéloïde, est à l'origine de la lignée monocytes/macrophages, des cellules dendritiques, granulocytes (neutrophiles, éosinophiles et basophiles) et des mastocytes. Toutes ces cellules appartiennent à la lignée myéloïde des globules blancs. Le troisième type est le précurseur lymphoïde commun. Il est à l'origine de la lignée lymphoïde, composée de petits lymphocytes et des cellules plus grandes, NK. Toutes ces cellules quittent à un certain moment de leur vie pour gagner, par la circulation sanguine, d'autres tissus et faire partie des organes lymphoïdes spécialisés (Parham, 2003).

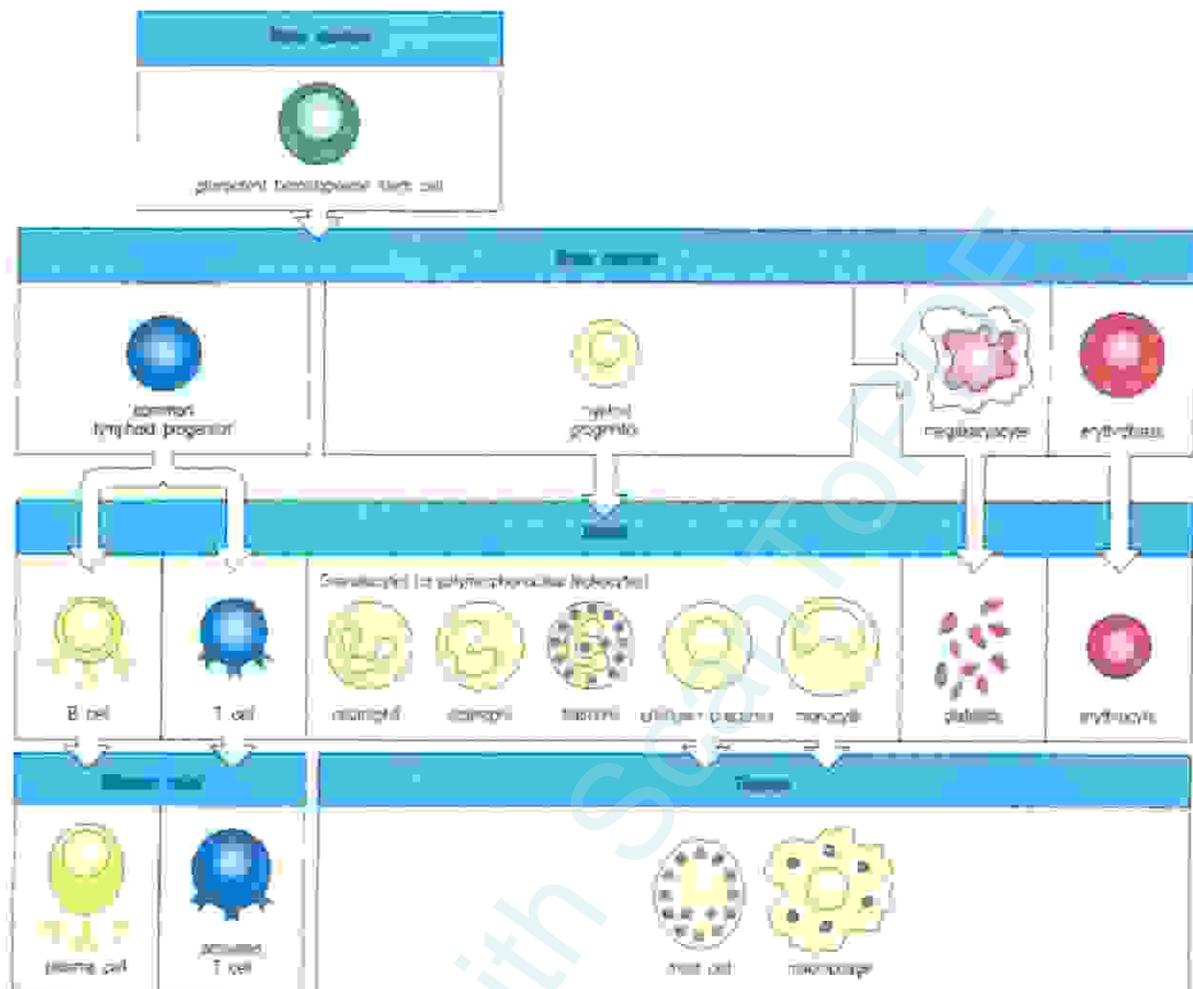


Figure 1: Les différentes voies de différenciation des cellules sanguines.

(Janeway *et al.*, 1998)

Les organes lymphoïdes sont des tissus organisés contenant un grand nombre de lymphocytes parmi un réseau de cellules non lymphoïdes. Dans ces organes, les interactions entre lymphocytes et cellules non lymphoïdes sont importantes, soit pour le développement des lymphocytes, soit pour l'initiation d'une réponse immune acquise ou la pérennité des lymphocytes. Généralement, les organes lymphoïdes sont divisés en organes lymphoïdes centraux ou primaires, où sont générés les lymphocytes, et organes lymphoïdes périphériques ou secondaires, où la réponse immune acquise débute et où les lymphocytes sont maintenus. Les organes lymphoïdes centraux sont la moelle osseuse et le thymus, un organe situé dans le haut de la poitrine.

Les principaux organes lymphoïdes périphériques sont les ganglions lymphatiques et la rate. Les ganglions lymphatiques sont des structures lymphoïdes hautement organisés, situés au point de convergence des vaisseaux du système lymphatique qui collectent le liquide extracellulaire dans les tissus pour le ramener dans le sang. Ce liquide est produit continuellement par la filtration du sang et s'appelle la lymphe, les vaisseaux sont appelés les vaisseaux lymphatiques ou lymphatiques. L'organisation d'un ganglion lymphatique est illustrée par la figure 2.

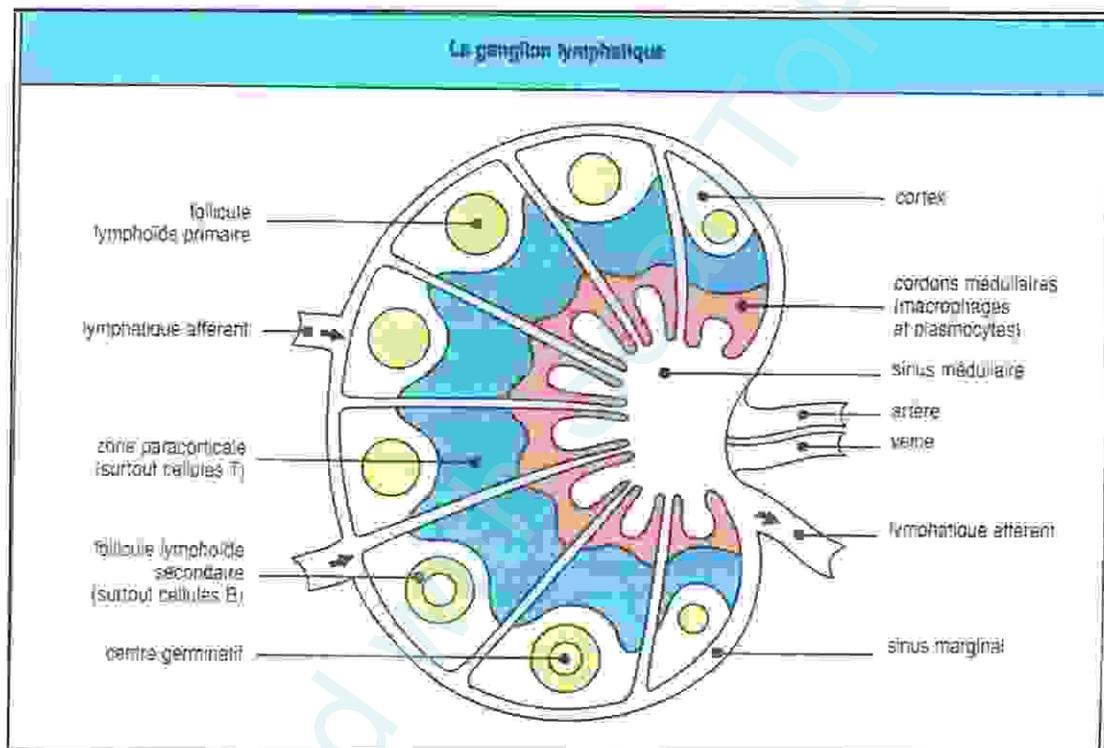


Figure 2 : Organisation d'un ganglion lymphatique (Janeway *et al.*, 2003)

Par contre, la rate est un organe de la taille d'un poing, situé juste derrière l'estomac. Elle capte les antigènes présents dans le sang et élimine également les globules rouges sénescents. La rate est occupée en majeure partie par la pulpe rouge, qui est le site de destruction des globules rouges. Les lymphocytes entourent les artéριοles qui pénètrent à l'intérieur de la rate, et constituent les aires dites de pulpe blanche. Celle-ci comprend une gaine lymphoïde périartériolaire (PALS pour « periaarteriolar lymphoid sheath »). Elle contient essentiellement des cellules T et est entourée d'une couronne de cellules B. La structure de la rate est présentée schématiquement dans la figure 3 (Janeway *et al.*, 2003).

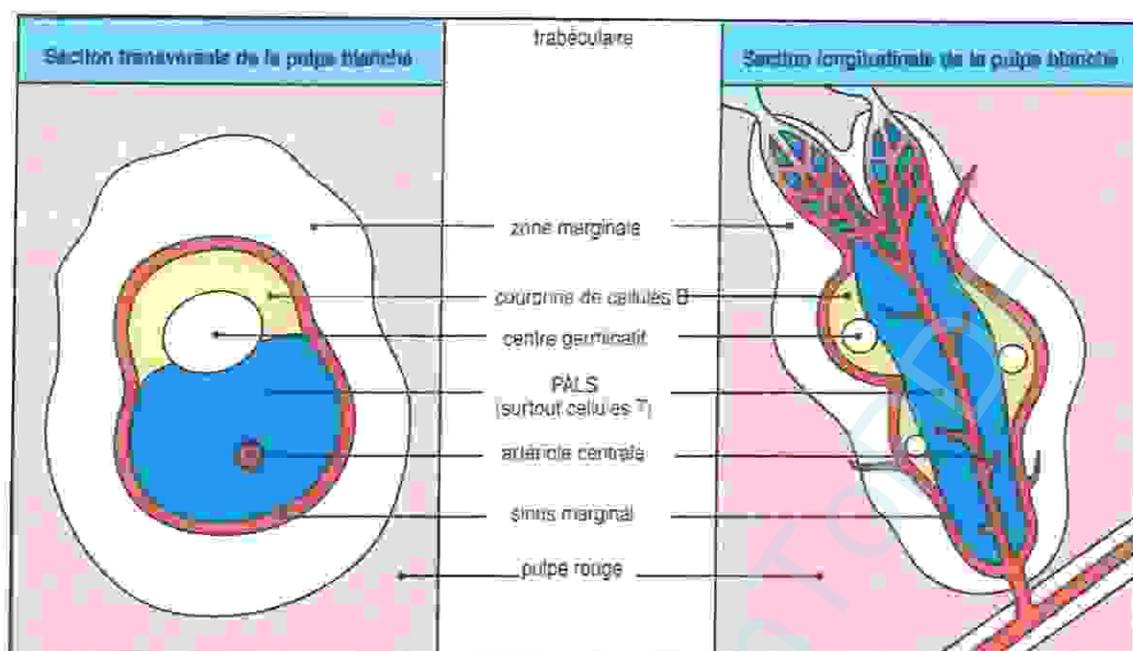


Figure 3 : Organisation du tissu lymphoïde de la rate (Janeway *et al.*, 2003)

1.1- Les composants de l'immunité

Les mécanismes immunitaires se répartissent en deux catégories : l'immunité innée ou naturelle et l'immunité acquise ou adaptative (De Franco *et al.*, 2009)

1.1.1- L'immunité innée ou naturelle

Les mécanismes de l'immunité innée sont les premiers à être mis en jeu. Toujours présents, ils peuvent être mobilisés rapidement sans toutefois être capables d'éliminer à chaque fois l'infection (Parham, 2003).

La défense immunitaire innée commence au niveau de la peau et des épithéliums des tractus respiratoire, intestinal, urinaire et reproducteur en mettant en jeu des peptides antimicrobiens qui confèrent une protection importante contre les infections bactériennes et fongiques. Dans le sang et les tissus, l'immunité innée est assurée principalement par les phagocytes qui reconnaissent des motifs communs (bactériens et viraux) et ingèrent les bactéries, et par les protéines du système du complément qui circulent dans le sang où elles sont activées par les membranes microbiennes pour détruire les pathogènes directement ou indirectement en recrutant des phagocytes.

Les phagocytes de l'immunité innée jouent un rôle central à deux niveaux de réponses immunitaires. D'abord, après activation par les surfaces microbiennes, ils libèrent des cytokines et des chimiokines qui amplifient la réponse à l'infection. Les cytokines et les chimiokines sont des médiateurs moléculaires qui remplissent un grand nombre de fonctions dans l'immunité : les cytokines et chimiokines produites par les phagocytes agissent en augmentant la perméabilité des vaisseaux sanguins et changeant leurs propriétés d'adhérence, mais aussi par signalisation directe pour attirer d'autres cellules et molécules du système immunitaire vers les sites infectés. L'ensemble de ces actions de cytokines et de chimiokines, appelé réponse inflammatoire, est responsable de la rougeur, du gonflement et de la douleur associés à l'infection bactérienne de tissus (De Franco *et al.*, 2009). Entre temps, les interférons et les cellules NK jouent un rôle capital en freinant la diffusion de l'infection virale :

- Les interférons agissent en induisant la production de protéines antivirales, qui limitent la capacité du virus de se répliquer dans la cellule ;
- Les cellules NK disposent d'une certaine aptitude à reconnaître et à tuer les cellules infectées par un virus (Malee *et al.*, 2007).

Ainsi, la réponse immunitaire innée contient l'infection, en attendant la mobilisation et la contribution plus puissante de la réponse immunitaire adaptative (Parham, 2003).

1.1.2- L'immunité acquise ou adaptative

A l'opposé de l'immunité innée, la réponse immunitaire adaptative se focalise spécifiquement sur le pathogène impliqué (Parham, 2003).

Il existe deux types d'immunité adaptative, appelés immunité humorale et immunité cellulaire, qui font intervenir différentes cellules et molécules, et sont destinées à opposer une défense respectivement aux microbes extracellulaires et intracellulaires (Figure 4). L'immunité humorale s'exerce par l'intermédiaire des protéines appelées anticorps, qui sont produites par les lymphocytes B. Par contre, l'immunité cellulaire s'exerce par l'intermédiaire des lymphocytes T. Certains lymphocytes T stimulent les phagocytes à détruire les microbes lorsqu'ils sont ingérés dans leurs vacuoles de phagocytose. D'autres lymphocytes T détruisent tous les types cellulaires de l'hôte qui hébergent des microbes infectieux dans leur cytoplasme (Abbas *et al.*, 2008).

Ces systèmes cellulaires peuvent répondre à leur antigène correspondant de façon extrêmement spécifique et subir une expansion clonale qui est à la base d'une réponse très efficace et de la formation de la mémoire immunologique (Burnester *et al.*, 2000).

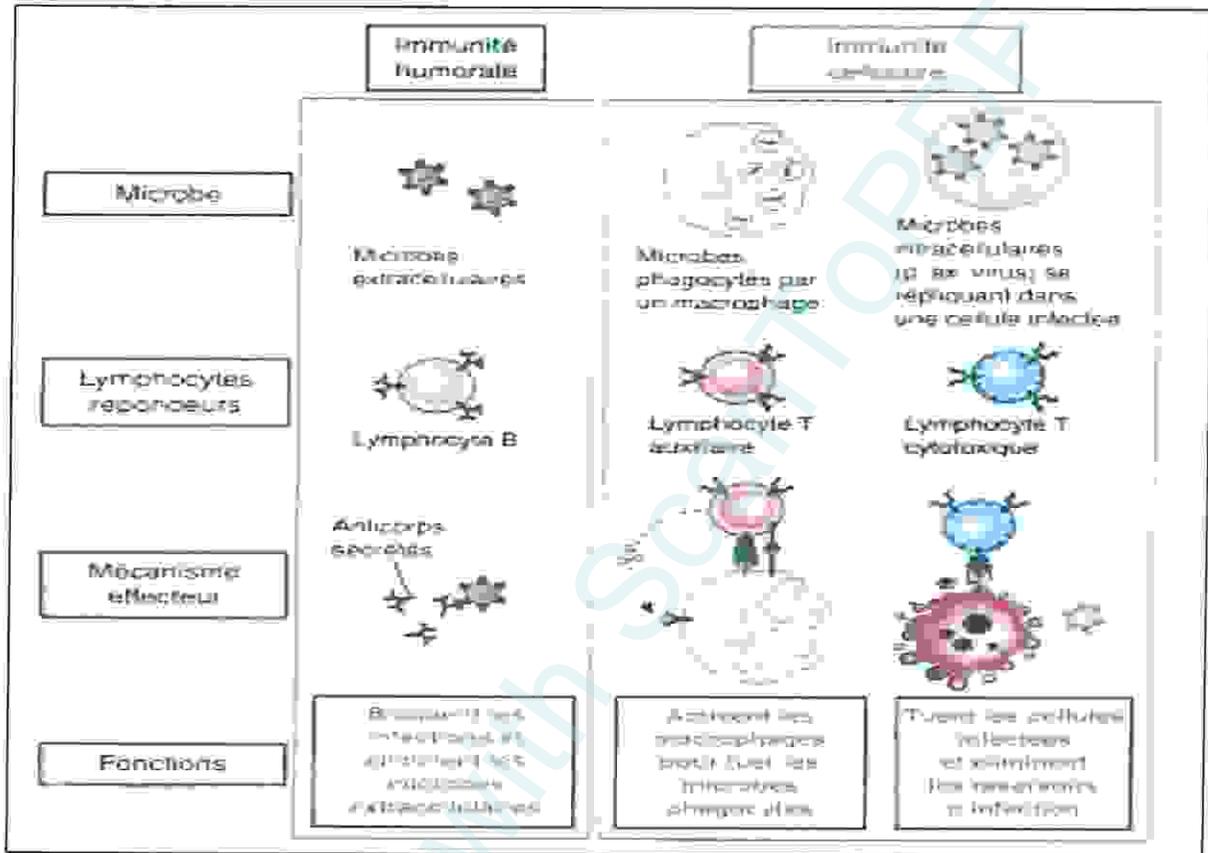


Figure 4 : les types d'immunité adaptative (Abbas *et al.*, 2008).

1.2. Le système immunitaire intestinal

Outre la digestion et l'assimilation des nutriments, la muqueuse est aussi le siège d'interaction avec des substances étrangères et des micro-organismes venus de l'extérieur. En effet, le tube digestif représente une immense surface de contact direct avec les aliments, les bactéries de la flore commensale, mais également avec certains pathogènes invasifs issus du milieu extérieur. Ainsi, l'intestin doit avoir une capacité de surveillance immunitaire.

1.2.1- Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses

La muqueuse intestinale est un site majeur d'interaction entre l'environnement du corps de l'individu et le monde extérieur. La voie orale est l'une des voies les plus fréquemment utilisées par les agents infectieux pour pénétrer dans l'organisme. En outre, l'intestin abrite une abondante flore microbienne, appelée également microbiome, qui inclut des bactéries commensales jouant un rôle essentiel pour notre survie en assurant la transformation des aliments, la production de certaines vitamines essentielles comme la vitamine K, et en contrôlant la croissance des bactéries potentiellement pathogènes (Chatenoud *et al.*, 2012).

Le système immunitaire intestinal spécifique de la défense de l'intestin est désigné par le nom GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) (Atindehou, 2012). Le GALT est divisé en deux compartiments : le GALT organisé et le GALT diffus (Figure 5).

a. Le GALT organisé

Le GALT organisé est le site d'induction de la réponse immunitaire intestinale. Il est formé des plaques de Peyer et des ganglions mésentériques où se font la maturation et l'activation des cellules effectrices de la réponse.

➤ **Les plaques de Peyer :** les plaques de Peyer de l'iléon terminal sont composées de follicules avec des centres germinatifs et des zones de manteau. Dans la région entre les follicules et l'épithélium intestinal qui leur est associé (région du dôme), on trouve de nombreuses cellules présentatrices de l'antigène. L'épithélium du dôme est caractérisé par la présence des cellules M qui possèdent de nombreux plis microscopiques sur leur face épithéliale et qui sont spécialisées dans l'incorporation et le transport d'antigènes. Sur leur surface apicale, elles sont équipées d'oligosaccharides particuliers. De plus, les cellules M peuvent introduire des lymphocytes et les monocytes qui, eux, peuvent internaliser des antigènes au sein du cytoplasme de la cellule M «hôte». Les lymphocytes T sont distribués dans le tissu inter-folliculaire et souvent aussi dans l'épithélium. Le nombre de lymphocytes et de plasmocytes intra-épithéliaux augmente considérablement pendant une inflammation (Burmester *et al.*, 2000).

➤ **Les ganglions mésentériques :** sont situés dans le mésentère intestinal et sont divisés en trois régions de composition cellulaire différente : le cortex, le paracortex et la zone médullaire. Le cortex est constitué de follicules primaires et secondaires riches en lymphocytes B et en cellules dendritiques. Le paracortex contient une forte proportion de

lymphocytes T et de cellules dendritiques. La zone médullaire est la région la plus profonde des ganglions, elle se compose de lymphocytes T et B et de plasmocytes (Lenoir, 2012).

b. Le GALT diffus

Le GALT diffus est l'effecteur de la réponse immunitaire. Il est formé des populations lymphocytaires dispersées entre les cellules épithéliales : les lymphocytes intra épithéliaux ou lymphocytes de la lamina propria (Lenoir, 2012). La lamina propria contient une population hétérogène de cellules lymphoïdes dispersées (lymphocytes B, lymphocytes T, plasmocytes, etc...), des cellules présentatrices d'antigènes (monocytes, macrophages, cellules dendritiques) et des cryptoplaques (Laffargue, 2015).

Les cryptoplaques sont des structures lymphoïdes qui ressemblent au thymus, distribuées dans la lamina propria à la base de certaines cryptes intestinales, d'où leur nom. Ces petits agrégats lymphoïdes contiennent un type de cellules particulières de description récente, les cellules inductrices de lymphocytes ou Lti (pour lymphoid-inducer cells) qui expriment le facteur de transcription ROR γ t. Ces cryptoplaques seraient les précurseurs des follicules lymphoïdes (Chatenoud *et al.*, 2012).

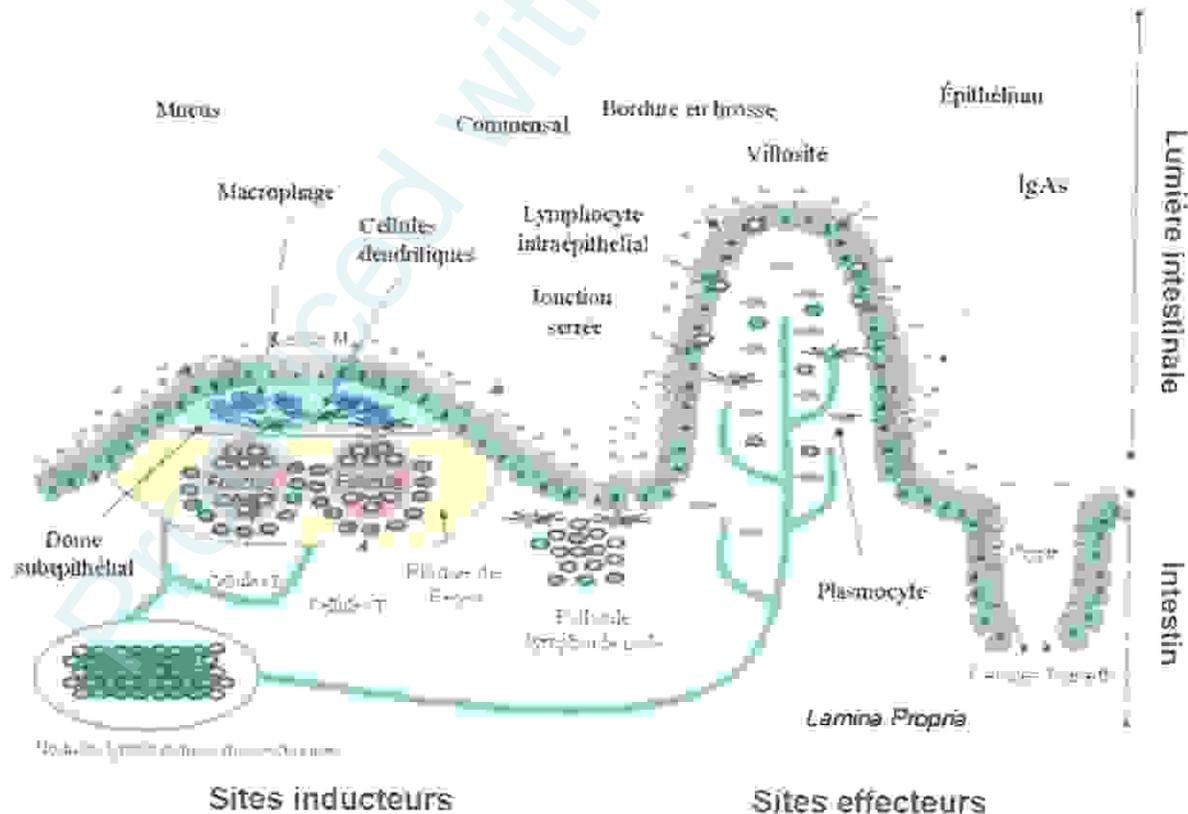


Figure 5 : Éléments lymphoïdes de la muqueuse intestinale (Gagnon, 2007)

1.2.2- La réponse immunitaire intestinale

Lors d'une agression au niveau intestinal, le GALT permet l'induction d'une réponse inflammatoire. L'antigène se trouvant dans la lumière intestinale est présenté aux cellules immunocompétentes situées dans les plaques de Peyer ainsi que dans des follicules isolés. Les cellules M incorporent par endocytose les antigènes pour les transférer ensuite aux cellules dendritiques qui les présentent à leur tour aux lymphocytes B. Tout cela entraîne l'activation et l'expansion clonale de ces lymphocytes qui vont ensuite acquérir l'isotype IgA par commutation de clones (switch). Débute enfin la maturation cellulaire grâce à l'action des lymphocytes T auxiliaires (Laffargue, 2015).

a. La reconnaissance de l'antigène

Les antigènes présents au niveau de la lumière intestinale sont pris en charge par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) via plusieurs mécanismes :

1) Les antigènes solubles peuvent traverser l'épithélium par voie trans- ou paracellulaire et être pris en charge par les CPA de la *lamina propria*.

2) Les cellules M des plaques de Peyer peuvent transporter, par endocytose et phagocytose, les antigènes luminaux de leur pôle apical à leur pôle baso-latéral et les présenter aux CPA du dôme sous-épithélial.

3) Certaines CPA de la *lamina propria* sont capables d'étendre des prolongements cytoplasmiques entre les cellules épithéliales pour détecter et capturer directement les antigènes présents dans la lumière intestinale. Ce mécanisme de projection de dendrites requiert une signalisation TLR dépendante de la voie MyD88 chez les cellules épithéliales et l'expression du marqueur CX3CR1 par les DC (Élise, 2011).

Les CPA internalisent l'antigène et le convertissent en peptide antigénique exprimé à la surface des cellules, associé au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II afin d'être reconnu par les récepteurs des cellules T (TCR : T cell receptor). Les CPA activées peuvent interagir directement avec les lymphocytes T des plaques de Peyer ou migrer dans les ganglions mésentériques (Lenoir, 2012).

b. L'activation de lymphocytes T

Après reconnaissance et capture des antigènes microbiens, les cellules dendritiques (CD) vont polariser la réponse lymphocytaire T adaptative grâce à 3 signaux :

1) la présentation de l'antigène par le CMH II au récepteur des cellules T (TCR, T cell receptor),

2) l'expression de molécules de co-stimulation comme CD80/CD86 et CD40 qui interagissent respectivement avec les molécules CD28 et CD40 ligand (CD40L) présentes sur les lymphocytes T

3) la sécrétion de cytokines qui vont orienter la différenciation des cellules T naïves en lymphocytes T effecteurs (Th1, Th2, Th17) ou régulateurs (Treg). Les lymphocytes Th1, qui produisent de l'IFN γ , participent à l'immunité contre les pathogènes intracellulaires alors que les lymphocytes Th2 sont principalement impliqués dans l'activation des lymphocytes B en sécrétant des facteurs de croissance des cellules B comme l'IL-4. Les cellules Th17 jouent un rôle dans la défense de l'hôte contre un grand nombre de bactéries et de champignons et exacerbent l'inflammation lors de pathologies auto-immunes. En inhibant la fonction des cellules T effectrices, les Treg sont essentiels dans le contrôle des réponses inflammatoires et dans le maintien de la tolérance (Élise, 2011).

c. L'activation de lymphocytes B

L'activation et la différenciation des lymphocytes B naïfs en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines semblent dépendre de l'intégration de deux signaux : la reconnaissance de l'antigène par le récepteur des cellules B ou BCR (B cell receptor), qui entraîne une augmentation de l'expression des TLR par ces cellules, et l'interaction des lymphocytes B avec les lymphocytes T effecteurs via une synapse immunologique. Cette activation des cellules B par les lymphocytes T met en jeu une interaction entre la molécule de co-stimulation CD40 présente sur les lymphocytes B et le CD40L des lymphocytes T activés ainsi que la production de TGF β par les cellules stromales (Élise, 2011).

On assiste par la suite à la migration, *via* la voie lymphatique, des lymphocytes B activés synthétisant les IgA vers les ganglions mésentériques où se poursuit la maturation cellulaire en plasmoblastes à IgA.

Il se suit ensuite un « *homing* » des plasmoblastes dans la muqueuse intestinale. C'est ici que s'achève la différenciation en plasmocytes sécrétant des IgA dimériques. En plus du « *homing* », quelques plasmoblastes vont également vers d'autres muqueuses comme les bronches, les glandes mammaires en lactation pour s'y différencier et y produire des IgA.

Pour finir, on assiste à la migration des IgA vers la lumière intestinale (Laffargue, 2015).

2. Définition et classification des réactions inflammatoires intestinales

L'un des plus communs, sinon le plus commun des processus réactionnels de l'organisme, l'inflammation, fait partie intégrante des mécanismes de défense par lesquels celui-ci reconnaît, détruit et élimine les substances qui lui sont étrangères, les substances microbiennes en particulier. Ce processus de défense n'est pas sans inconvénients et l'inflammation, comme d'autres processus de défense, est le prix que l'organisme doit payer pour assurer le maintien de son intégrité (Khan *et al.*, 2000).

2.1. Définition

Dans un système digestif en santé, des réactions immunitaires contrôlées régulent les interactions entre les bactéries et le corps pour maintenir la tolérance immunologique et l'homéostasie intestinale. Dans certains cas, l'inflammation devient chronique, on parle alors de maladies inflammatoires de l'intestin (MII) (Labbé, 2011).

Les MII touchent de plus en plus de gens, surtout dans les pays développés, comme ceux de l'Amérique du Nord et de l'Europe. L'inflammation aiguë ou chronique du tube digestif entraînent des maladies graves et un facteur de risque de cancer colorectal chez l'homme et l'animal (Charbonneau, 2011). Elles touchent aussi bien les femmes que les hommes et affectent de façon préférentielle le jeune adulte (Matricon, 2010).

2.2. Organisation générale du tube digestif

Le tube digestif est un tube creux ouvert aux deux extrémités et dont la lumière est en contact direct avec l'environnement extérieur. Le tube digestif comprend la cavité buccale, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle (duodénum, jéjunum et iléon), le côlon (ascendant, transverse et sigmoïde), le rectum et l'anus. La structure du tube digestif varie sur toute sa longueur selon les fonctions particulières de chaque région (Figure 6) (Lenoir, 2011)

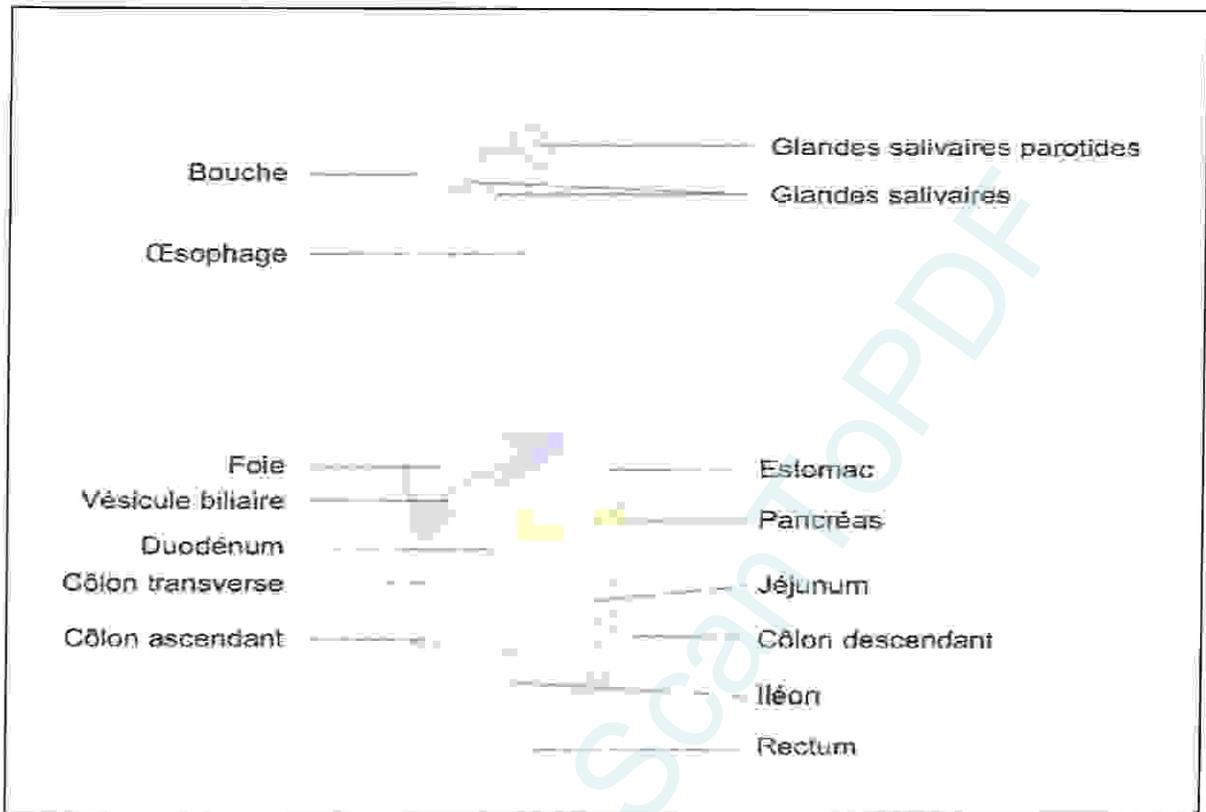


Figure 6 : le système digestif (Labbé, 2011).

2.3. Les types des réactions inflammatoires intestinales

Le tractus gastro-intestinal est susceptible d'être affecté par plusieurs maladies inflammatoires de l'intestin, parmi lesquelles les plus représentatives sont les maladies inflammatoires chroniques (MICI) touchant tout ou une partie du tube digestif. En pratique, elles sont surtout représentées par la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC) (Friciu, 2013). Ces deux maladies diffèrent par leur distribution, leurs caractéristiques macroscopiques et histologiques et leur facteur de risque (Spénlé, 2010). Plus ces affections durent longtemps, plus le risque de cancer colorectal augmente (Janati, 20014).

Les symptômes généraux associés dans certains cas à la RCH et la MC sont:

- Fièvre
- Anorexie
- Perte de poids

- Fatigue
- Sudations nocturnes
- Retard de croissance
- Aménorrhée primaire (Bernstein *et al.*, 2009)

a) La rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire intestinale chronique, évoluant par poussées, qui touche le recto-colon en partie ou en totalité (Schiele, 2009).

En raison de l'atteinte inflammatoire de tout ou partie du côlon, dont la muqueuse est érythémateuse, dépolie, granitée, et hémorragique, et parfois le siège d'ulcérations plus ou moins larges. La symptomatologie est marquée par des diarrhées sévères, des douleurs abdominales et des rectorragies. L'extension colique de la maladie et le degré d'altération pariétale, étroitement corrélés, conditionnent le tableau clinique. Cependant, l'atteinte constante du rectum induit un syndrome rectal très invalidant responsable de faux besoins, impériosité fécale, ténésme et épreintes. En raison de cette atteinte rectale, l'incontinence n'est pas rare et 74% des patients atteints de RCH auront l'expérience d'un épisode d'incontinence au cours de poussées de leur maladie, incontinence sévère et répétée dans 9% des cas (Bouguen, 2014).

La cicatrisation des ulcérations s'accompagne d'un appauvrissement en cellule caliciformes de pseudo-polypes. Au lavement baryte, on observe une diminution des mégacôlons toxiques et le carcinome colorectal constitue des complications réputées (Burmester *et al.*, 2000).

b) La maladie de Crohn

La MC a été décrite officiellement au début du 20^{ème} siècle aux États-Unis d'Amérique par le Dr. Burrill Bernard Crohn. La maladie de Crohn fait partie des maladies inflammatoires chroniques intestinales (Duchatellier, 2014). Cette maladie peut atteindre l'ensemble du tractus gastro-intestinal. Elle se présente toutefois le plus souvent, sous la forme d'une iléite terminale ou d'une entérocolite régionale. L'inflammation affecte toutes les structures de la paroi intestinale. Elle est remarquable par le caractère segmentaire des lésions et la tendance à former des fistules, des abcès ou des perforations (Burmester *et al.*, 2000).

Les symptômes de la MC varient en fonction de la partie intestinale touchée. On observe notamment, des diarrhées persistantes, des crampes abdominales, une fièvre et dans

certains cas, un saignement anal. Une perte d'appétit engendrant une perte de poids et de la fatigue peuvent aussi être observée (Blemur, 2014).

Le diagnostic de la maladie de Crohn est basé sur la présence d'ulcères intestinaux longitudinaux ou des déformations induites par des ulcères ou des motifs en pavés ronds, la présence de petites ulcérations aphteuses dans le tube digestif supérieur et inférieur avec granulomes non-caséux (Charbonneau, 2011).

2.4. Immunobiologie des maladies inflammatoires de l'intestin

La défense immunitaire contre les microbes intestinaux est défaillante à deux niveaux dans les MICI : la barrière muqueuse épithéliale est affaiblie et les réponses des immunités innée et acquise de l'hôte sont altérées.

Dans la muqueuse intestinale des patients atteints de MICI, les proportions des différentes populations bactériennes sont modifiées (dysbiose). Les bactéries potentiellement pathogènes telles que *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, et *Mycobacterium paratuberculosis* sont présentes en excès tandis que la concentration de bactéries bénéfiques du phylum Firmicutes est diminuée. La dysbiose pourrait être un élément déterminant dans l'immunopathogénèse des MICI en provoquant un déséquilibre dans la régulation des microbes de la flore commensale par les défenses immunitaires de l'hôte au niveau de la frontière muqueuse. La dysbiose favorise la prolifération de bactéries pathogènes invasives et la translocation bactérienne à travers la barrière de la muqueuse intestinale vers les ganglions mésentériques. Ces deux phénomènes participent au processus de perméabilisation de la barrière épithéliale qui est le prérequis à l'activation de la réponse immunitaire muqueuse. La barrière intestinale protège l'organisme des menaces bactériennes potentielles. Elle est constituée d'un biofilm bactérien, d'une couche de mucus et de l'épithélium intestinal au sein duquel se trouvent les cellules assurant les défenses immunitaires innées - cellules dendritiques, cellules de Paneth, macrophages et neutrophiles. Dans les MICI, chacune de ces défenses est altérée (Matricon, 2010).

3. Exemple d'une réaction inflammatoire intestinale : colite

Les lésions de la colite affectent le rectum et s'étendent aux régions contiguës du colon, où elles restent confinées (De Franco *et al.*, 2009). La section touchée est enflammée, ulcérée et des lésions généralement diffuses et superficielles sont observées, ne touchant que la muqueuse interne du colon. Bien que la colite ulcéreuse (CU) se limite uniquement au colon, l'inflammation peut toucher quelques centimètres de l'iléon chez les patients atteints de pancolite. Toutefois, les lésions à ce niveau demeurent superficielles et ne présentent pas d'ulcérations.

L'évolution de la maladie se produit par poussées en alternance avec des périodes de rémissions. Les complications reliées incluent des abcès au niveau de l'intestin, des polypes et la colectasie: une dilatation partielle ou totale et un amincissement de la paroi du colon. Les patients atteints de colite ulcéreuse sont deux (2) à trois (3) fois plus à risque de développer le cancer colorectal que les individus sains (Blemur, 2014).

La colite ulcéreuse est provoquée par une perte de l'homéostasie inflammatoire au niveau du tube digestif, causée par un ensemble de facteurs, parmi lesquels une réponse inappropriée du système immunitaire, une susceptibilité génétique et divers facteurs environnementaux (Précourt, 2011). La perte de tolérance envers la flore microbienne intestinale entraîne aussi une réponse immunitaire d'inflammation chronique inappropriée qui semble à l'origine de la colite ulcéreuse (Blemur, 2014).

La colite expérimentale provoquée par le sulfate de dextran sodique (DSS) dans l'eau de boisson chez les rongeurs a été introduite en 1990 par Okayasu *et al.* en 1990 (Larose, 2011). De nombreux modèles sont basés sur l'induction de l'inflammation intestinale par l'utilisation d'autres agents chimiques tels que : l'acide acétique, l'odoacétamide, l'acide trinitrobenzène sulfonique (TNBS), l'oxazolone etc. Ces agents peuvent être administrés par instillation rectale ou par voie orale. Ces différents modèles constituent la majorité des modèles utilisés pour l'étude au laboratoire de l'inflammation intestinale (Lenoir, 2012).

3.1. Mécanismes immunologiques

Dans les maladies inflammatoires intestinales, la réponse immune physiopathologique est dérégulée face aux antigènes des bactéries commensales, ce qui se manifeste par un déséquilibre sévère du profil de production des cytokines aux différents stades de la

maladie. Ce déséquilibre est souvent représenté comme une dominance ou un profil de polarisation T helper 1 ou T-helper 2 dans les maladies inflammatoires intestinales.

La colite ulcéreuse est plutôt associée à une réponse de type Th2 médiée par l'IL-15 et IL-13 et sans prédominance de l'IFN- γ (Larose, 2011). La pathogénicité de la CU est associée à une réponse Th2 atypique par les cellules NK. La réponse est atypique car la production des cytokines comme l'interleukine IL-3, IL-5 et TNF- α augmente, mais l'IL-4, cytokine impliquée dans la différenciation des cellules Th2, n'augmente pas (Blemur, 2014).

Cependant, les concepts de polarisation Th 1 et Th2 sont remis en cause par plusieurs études qui montrent que la colite ulcéreuse s'apparente aussi à un profil de cytokines de type Th 1 (implication du TNF- α) (Larose, 2011).

L'inflammation se développe dans les couches superficielles de muqueuses qui subissent une érosion due à l'infiltration des lymphocytes et des neutrophiles. L'accumulation des neutrophiles à la base de villosités épithéliales provoquent la formation d'abcès des cryptes, avec la destruction des sites importants pour le renouvellement des cellules souches épithéliales (De Franco *et al.*, 2009).

3.2. Manifestations cliniques et prévalence de la colite

Les taux d'incidence les plus élevés de CU se trouvent dans les populations d'Amérique du Nord, du Royaume-Uni et d'Europe. Dans les régions industrialisées mentionnées, les taux se stabilisent alors qu'ils continuent d'augmenter dans les populations du sud de l'Europe, de l'Asie ainsi que dans la plupart des pays en voie de développement.

La colite ulcéreuse est extrêmement rare en Amérique du sud et en Afrique, sauf en Afrique du sud où l'incidence dans la population caucasienne est de 2,6 par 100 000. Des taux d'incidence plus élevés sont observés chez les Américains caucasiens que chez les Afro-Américains et les taux d'incidence sont généralement plus bas en Asie que dans les populations occidentales (Labbé, 2011).

Les cas sont aussi plus nombreux dans les pays nordiques que dans les pays chauds. De plus, si une personne se déplace d'une zone non à risque et s'installe de manière permanente dans une zone à risque, elle augmente ses chances de développer une MII, possiblement en raison d'un nouveau mode de vie et de divers facteurs retrouvés dans son nouvel environnement. La déficience en vitamine D fréquente dans les pays nordiques a cependant aussi été récemment incriminée comme un facteur pouvant contribuer au

déclenchement de CU et expliquer partiellement le gradient nord-sud observé (Précourt, 2011).

L'inflammation dans le cas de la colite ulcéreuse, est restreinte à la muqueuse et la sous-muqueuse et s'étend de façon proximale à partir de l'anus pour inclure le côlon en partie ou en totalité (Figure 7) (Labbé, 2011).

Les premiers symptômes impliquent des selles liquides accompagnées de sang. Ensuite, des douleurs abdominales s'apparent à des crampes et des diarrhées soudaines, saignements au niveau du rectum et ténésmes (des tensions douloureuses au niveau de l'anus). Une perte d'appétit et de poids, avec de la fatigue sont aussi des symptômes communs associés. De plus, chez les enfants atteints de CU, un retard du processus de croissance peut être observé (Blemur, 2014).



Figure 7 : Photos de sections de côlon sain (gauche) et avec colite ulcéreuse (droite) (Labbé, 2011).

3.3. Traitement

Historiquement, au début du 20^e siècle, des médecins remarquèrent que certains patients avaient une diminution de leurs symptômes de colite ulcéreuse lorsqu'ils prenaient leur médication pour leur arthrite rhumatoïde. Sachant qu'une réponse immunitaire désordonnée est présente dans les deux maladies. Ces observations ont contribué au développement des principaux traitements des maladies inflammatoires de l'intestin qui visaient à atténuer la réponse immunitaire. Les traitements actuels visent à contrôler les

symptômes plutôt que de traiter directement les mécanismes pathogéniques sous-jacents. Les corticoïdes, les aminosalicylates et les agents immunosuppresseurs, comme l'azathioprine, sont couramment utilisés. Certains antibiotiques sont aussi efficaces dans certains cas (David, 2012).

Les traitements biologiques représentent la nouvelle vague de traitement contre les MII. Un anticorps monoclonal anti-TNF α , l'infliximab, commercialisé sous le nom de Remicade, est utilisé en clinique depuis 1997. Son efficacité a été démontrée chez les patients atteints de CU et il est maintenant utilisé en thérapeutique d'induction et d'entretien. L'infliximab est approuvé pour le traitement de la CU qui ne répond pas aux thérapies conventionnelles mentionnées précédemment. Il s'agit d'un traitement efficace, mais coûteux et il peut être dangereux, certains cas de mortalité due à la tuberculose ayant été enregistrés. Dans certains cas de maladies réfractaires à la médication, la chirurgie est indiquée. En effet, l'ablation du côlon et du rectum, même si elle n'est pas souhaitable, guérit la CU. Toutefois, moins de 10% des patients ont recours à ce type d'opération (Labbé, 2011).

4. La phytothérapie

4.1. Définition

Depuis la nuit des temps, les hommes apprécient les vertus apaisantes et analgésiques des plantes. Aujourd'hui encore, les deux tiers de la pharmacopée ont recours à leurs propriétés curatives. A travers les siècles, les traditions humaines ont su développer la connaissance et l'utilisation des plantes médicinales (Encyclopédie des plantes médicinales, 2001).

La phytothérapie (En grec, *Phyton*= végétal et *Therapein*= soigner) est l'art de soigner par les plantes (Soussi, 2015). La phytothérapie permet à la fois de traiter le terrain du malade et les symptômes de sa maladie (Cazau-beyret, 2013).

Ainsi de nombreuses formes de plantes peuvent être utilisées : tisanes (infusés, décoctés), poudres, extraits secs, extraits liquides etc (Roux *et al.*, 2007). Par ailleurs la phytothérapie requiert une connaissance parfaite de substances chimiques contenues dans un organe végétal et une bonne connaissance de mode d'emploi (Ramli, 2013).

4.2. Les différents types de phytothérapie

On peut distinguer différents types de thérapies par les plantes :

Aromathérapie: vient du grec « aroma » qui signifie odeur et « therapia » qui signifie soin. Il s'agit donc d'une méthode de soin naturelle par les « odeurs » qui utilise les essences des plantes, ou huiles essentielles, substances aromatiques secrétées par de nombreuses familles de plantes, ces huiles sont des produits complexes à utiliser souvent à travers la peau (Gayda, 2013).

La gemmothérapie: l'utilisation des bourgeons et les radicules de la plante (Ramli, 2013).

Phytothérapie pharmaceutique: utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans de l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme de sirop, de gouttes, de gélules, de lyophilisats... (Zeghad, 2009).

Herboristerie: correspond à la méthode de phytothérapie la plus classique et la plus ancienne. L'herboristerie se sert de la plante fraîche ou séchée; elle utilise soit la plante entière, soit une partie de celle-ci (écorce, fruits, fleurs). La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau : décoction, infusion, macération. Ces préparations existent aussi sous forme plus moderne de gélule de poudre de plante sèche que le sujet avale (Larousse médicale, 2006).

Homéopathie: Du grec *homoios* : semblable, et *pathos* : maladie. Méthode thérapeutique basée sur la similitude entre les symptômes provoqués chez l'homme sain par une substance et les symptômes du malade, et sur la prescription de doses très faibles de cette substance (Dubois, 2011).

4.3. L'intérêt de la phytothérapie

Malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages. Le grand intérêt de la phytothérapie est la bonne tolérance des plantes, lorsque celles-ci sont utilisées aux bonnes posologies. De plus, l'utilisation des plantes en tant que médicaments est souvent basée sur des observations empiriques et des traditions qui datent parfois de milliers d'années. Les effets secondaires, le plus souvent peu marqués, sont donc généralement mieux connus que pour les molécules de synthèse (Ramli, 2013).

Aujourd'hui, les traitements à base des plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques (considérés comme la solution quasi universelle aux infections graves) décroît, les bactéries et les virus se sont peu à peu adaptés aux médicaments et leur résistent de plus en plus (Zeghad, 2009).

4.4. La phytothérapie des maladies inflammatoires intestinales

Traiter l'inflammation en phytothérapie n'est pas toujours aisé. En effet, la matière médicale ne contient pas de corticoïde ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), mais des drogues végétales à constituants et effets épars (Goetz, 2011). Il existe un nombre important de plantes médicinales anti-inflammatoires pour soutenir notre intestin. La première étape de la guérison de l'intestin est d'éliminer les irritants qui créent l'inflammation [1].

Les tisanes représentent une source majeure dans le traitement des inflammations intestinales. Parmi les tisanes les plus consommées :

L'infusé de verveine odorante (*Aloysia triphylla* (L'Hérit.) Britton) est connu pour ses propriétés aromatiques, digestives et anti-spasmodiques. La consommation à titre préventif de l'infusé de verveine odorante exerce un effet protecteur vis-à-vis de l'inflammation colique, effet observé sur les marqueurs cliniques de l'inflammation mais également au niveau des altérations de la muqueuse colique. Bien que la verveine odorante ne limite pas la colonisation du tissu colique par les cellules de l'immunité innée, elle pourrait moduler les cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes B et T CD8+) impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire (Lenoir, 2012).

La réglisse a été longtemps employée pour adoucir toutes les fonctions digestives telles que l'aérophagie, les gastrites, l'ulcère de l'estomac et du duodénum, les spasmes digestifs, la constipation spasmodique et les colites (Caël, 2009). Une étude en 2008 publiée dans « The pharmacological research » a conclu que les propriétés anti-inflammatoires de la réglisse pourraient traiter l'inflammation aiguë chez les participants. Selon cette recherche, la réglisse empêche l'inflammation en activant les voies NF-kappa β et STAT-3 [1].

Plusieurs autres traitements sont utilisés sous diverses formes pour soigner les inflammatoires intestinales. Parmi ces plantes, nous avons :

Le *Boswellia serrata*, les chercheurs ont découvert que ses composés actifs appelés acides boswelliques ont une action anti-inflammatoire, en fait l'une des meilleures substances anti-inflammatoires. Le *Boswellia* est aussi un bon remède et un anti-inflammatoire pour l'intestin et est particulièrement utile pour traiter la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, mais l'on doit être patient car son action peut prendre un certain temps pour devenir efficace pour l'intestin [1].

Il est possible d'utiliser en traitement de fond la teinture ou l'extrait fluide de plante entière d'*Oenothera biennis*, à raison de 5 g par jour pour un adulte pour la colite.

L'un des traitements de choix de toute inflammation du tube digestif reste la **camomille** sous toutes ses formes (infusion, teinture, extrait sec et huile essentielle).

Pour la maladie de Crohn, c'est la poudre de feuille sèche d'**absinthe** qui a montré la possibilité de limiter la prise de corticoïdes.

L'extrait d'**ulmaire** montre un effet anti-inflammatoire qui inhibe par voie gastrique la synthèse des IL-2 des splénocytes, et par suppression de la production des cytokines pro-inflammatoires.

L'huile d'onagre est une thérapie moderne, puisque seule la racine était utilisée et spécifiquement dans l'inflammation du côlon (Goetz, 2011).

4.5. La plante étudiée : le thym

Les plantes médicinales sont les plantes utilisées en phytothérapie pour leurs principes actifs, elles peuvent être vendues en herboristerie, en pharmacie, avec ou sans prescription selon la réglementation du pays (Ramli, 2013).

En fait, il s'agit d'une plante qui est utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux. Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Environ 35 000 espèces de plantes sont employées partout dans le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisé par les êtres humains. Les plantes médicinales continuent de répondre à un besoin important malgré l'influence croissante du système sanitaire moderne (Zeghad, 2009).

Les plantes ayant des propriétés médicamenteuses peuvent également être employées pour des usages alimentaires, condimentaires, ou encore servir à la préparation de boissons hygiéniques (Soussi, 2015).

4.5.1. Généralité

Le nom « *Thymus* » dérive du mot grec « thymos » qui signifie « parfumer » à cause de l'odeur agréable que la plante dégage (Yakhlef, 2010).

Le thym est une épice importante dans la cuisine à domicile ainsi que dans les industries alimentaires et de l'arôme. En plus, c'est une plante médicinale largement utilisée, avec une ancienne tradition qui remonte aux Egyptiens, qui l'utilisaient dans les onguents pour l'embaumement, puis les Grecs et les Romains qui l'utilisaient à des fins thérapeutiques (Zenasni, 2014).

4.5.2. Classification

En 1963, Quezel et Santa ont désigné plus de 100 espèces de plantes aromatiques appartenant à la famille des labiées (Haddouche, 2011).

La classification botanique de thym est présentée dans le tableau n°1 (Kholkhali, 2014).

Tableau 1 : Classification botanique du thym (Kholkhal, 2014).

Règne	Plantes
Sous règne	Plantes vasculaires
Embranchement	Spermaphytes
Sous embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Sous classe	Dialypétales
Ordre	Labiales
Famille	Lamiacées
Genre	<i>Thymus</i>

4.5.3. Distribution géographique

Dans le monde : le genre *Thymus* est l'un des 250 genres les plus diversifiés de la famille des labiées. Il existe près de 350 espèces de thym réparties entre l'Europe, l'Asie de l'ouest et la méditerranée. C'est un genre très répandu dans le nord-ouest africain (Maroc, Algérie, Tunisie et Libye), il pousse également sur les montagnes d'Ethiopie et d'Arabie du sud-ouest en passant par la péninsule du Sinaï en Egypte. On peut le trouver également en Sibérie et même en Himalaya. Selon une étude environ 110 espèces différentes du genre *Thymus* se concentrent dans le bassin méditerranéen (Benayache, 2013).

En Algérie, l'Algérie est connue par sa richesse en plantes médicinales au regard de sa superficie et de sa diversité bioclimatique. Le *Thymus* de la famille des Lamiacées ou Labiées, comprend plusieurs espèces botaniques réparties sur tout le littoral et même dans les régions internes jusqu'aux zones arides. Il est représenté en Algérie par de nombreuses espèces qui ne se prêtent pas aisément à la détermination en raison de leur variabilité et leur tendance à s'hybrider facilement. Sa répartition géographique est représentée dans le **tableau n°2** (Kholkhal, 2014).

Tableau 2 : Localisation des principales espèces du thym en Algérie (Kholkhal, 2014).

Espèces	Découverte par	Localisation	Nom local
<i>Thymus capitatus</i>	Hoffman et Link	Rare	--
<i>Thymus fontanesii</i>	Boiss et Reuter	Commun dans le Tell Endémique Est Algérie-Tunisie	--
<i>Thymus commutatus</i>	Battandier	Endémique Oran	--
<i>Thymus numidicus</i>	Poiret	Assez rare dans : Le sous-secteur de l'atlas tellien La grande et la petite Kabylie De Skikda à la frontière tunisienne, Tell constantinois	Tizaatarte
<i>Thymus guyonii</i>	Noé	Rare dans le sous- secteur des Hauts plateaux Algérois, Oranais et constantinois	--
<i>Thymus lancéolatus</i>	Desfontaine	Rare dans : Le secteur de l'atlas tellien (Terni de Médéa Benchicao) et dans le sous-secteur des Hauts plateaux algérois, Oranais (Tiaret) et constantinois	Zaâteur
<i>Thymus pallidus</i>	Coss	Très rare dans le sous- secteur de l'Atlas Saharien et constantinois	Zizerdite
<i>Thymus hirtus</i>	Willd	Commun sauf sur le littoral	DjertilHamrya
<i>Thymus glandulosus</i>	Lag	Très rare dans le sous- secteur des Hauts Plateaux Algérois	--
<i>Thymus algériensis</i>	Boiss et Reuter	Très commun dans le sous-secteur des Hauts Plateaux Algérois et Oranais	DjertilZaitra
<i>Thymus munbyanus</i>	Boiss et Reuter	Endémique dans le secteur Nord Algérois	Djertil

4.5.4. Principes actifs du Thym

Le thym est riche en thymol (40 %). Celui-ci serait vingt-cinq fois plus actif que l'un des principaux désinfectants naturels : le phénol. Il contient également des flavonoïdes (apigénol et lutéolol), des acides phénols (caféique et rosmarinique), des triterpènes, des tanins et une résine.

Le thym déshydraté serait riche en vitamine C, apportant des propriétés antioxydantes et contribuant à renforcer l'organisme face aux agressions extérieures. Il présenterait un apport non négligeable en fer, participant au transport de l'oxygène dans le sang, à la formation des globules rouges, des cellules, des hormones et des transmetteurs neuronaux. Il apporterait également de la vitamine K, nécessaire pour la fabrication des protéines et des os, et du calcium, toujours pour les os, mais aussi pour les dents, la régulation de la pression sanguine et la régulation de la contraction musculaire. Le thym serait également une bonne source de manganèse, facilitant le processus métabolique et la lutte contre les radicaux libres [2].

4.5.5. Usage traditionnel du Thym

Le thym est utilisé fréquemment par les populations autochtones grâce à ses diverses propriétés importantes. Citons ci-dessous les plus connues et appliquées: Cette plante aromatique très odorante, utilisée dans la cuisine algérienne pour faire les différents plats; recommandée contre tous les types de faiblesse, et indiquée pour les crampes d'estomac, les inflammations pulmonaires et les palpitations, ainsi que les affections de la bouche, les contusions (lésion produite par un choc sans déchirure de la peau), et les accidents articulaires (Madi, 2010). Il est considéré aussi comme l'un des remèdes populaires les plus utiles et efficaces, dans le traitement des affections respiratoires « rhume, grippe, et angine ». Il contribue également dans le nettoyage et la cicatrisation des plaies, et aussi l'expulsion des gaz intestinaux (Haddouche, 2011).

De nombreuses études semblent indiquer que certains extraits moléculaires du thym principalement les flavonoïdes, possèdent des propriétés anti-inflammatoires. Cette activité est due à la capacité de ces extraits de moduler le fonctionnement du système immunitaire par inhibition de l'activité des enzymes qui peuvent être responsables des inflammations, ils

peuvent aussi moduler l'adhésion des monocytes durant l'inflammation athérosclérotique en inhibant l'expression des médiateurs inflammatoires (Zeghad, 2009).

Les flavonoïdes sont des puissants inhibiteurs de la prolifération des lymphocytes B et T. Cet effet peut être variable: en effet, les flavones (apigénine, lutéoline et 7,3',4'-hydroxyflavone) et les flavonols (kaempférol, quercétine et myricétine) inhibent la prolifération des lymphocytes T alors que seule la myricétine est active sur les lymphocytes B. L'explication est encore inconnue.

L'effet antiprolifératif des flavonoïdes pourraient s'expliquer par leur capacité à inhiber l'activité de certaines protéines kinases (protéine Kinase C ou protéine tyrosine kinase). Par ailleurs, les flavonoïdes sont susceptibles de diminuer la libération d'histamine des basophiles et des mastocytes (Benguerba, 2008).

Des recherches récentes ont démontré que les flavonoïdes, notamment les flavonols, peuvent prévenir de la douleur musculaire en accélérant la réparation des tissus au niveau moléculaire. De manière spécifique, ils inhibent l'enzyme NOS responsable de la synthèse de l'oxyde nitrique, qui est déclencheur chimique de l'inflammation (Madi, 2010).

Matériels et méthodes

Produced with ScanTopDF

Matériel et méthodes

Ce travail qui s'est déroulé du 04 Avril au 15 Mai 2016, a été réalisé en grande partie dans le laboratoire de Biochimie et d'immunologie de l'université 8 Mai 1945-Guelma, dans le laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital Ibn Zhor de Guelma, ainsi dans un autre laboratoire d'analyses médicales privé. Il s'agit d'une étude sur l'effet du thym sur l'inflammation intestinale en particulier sur les paramètres hématologiques, morphologie des intestins, les macrophages péritonéaux et les plaques de Peyer chez la souris.

1. Matériel biologique

1.1. souris

Pour la réalisation de ce travail, nous avons utilisé 9 souris femelles blanches de la souche BALB/C, d'un poids corporel moyen de 32 à 39 g, âgées de 4 semaines et fournies par l'animalerie de l'institut de pharmacie de Constantine (figure 8). Ces souris ont été soumises à une période d'adaptation de trois jours, aux conditions de l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers de l'université de Guelma à une température ambiante et nourries de façon équilibré, elles sont gardées dans des cages en polyéthylène, tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois.

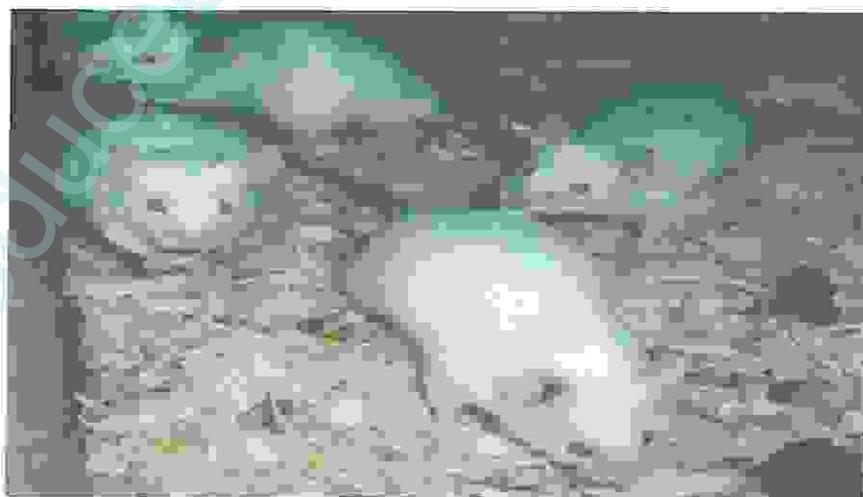


Figure 8 : Souris blanche

1.2. Plante

La plante étudiée a été achetée sous la forme de thym en feuilles sèches chez un herboriste au niveau du marché local de Guelma en avril 2016.

2. Protocol expérimental

2.1. Préparation de la tisane

Les feuilles du thym ont été rincées puis mises dans un bocal de 500 ml en raison de 4 g par un litre d'eau. Le mélange a été porté à l'ébullition, filtré et refroidi avant de le donner aux souris. La boisson a été changée tous les deux jours (figure 9).



Figure 9 : Préparation de la tisane

2.2. L'expérimentation

L'expérimentation est réalisée sur 9 souris réparties d'une manière aléatoire en 3 lots à raison de 3 individus par lot.

La colite expérimentale a été provoquée par la méthode de Mann et Demers. 200 μ l d'acide acétique aqueux (10%) a été instillé dans la lumière du rectum par l'intermédiaire d'une canule en plastique à environ 30 mm de l'orifice. Dix secondes plus tard, le colon a été rincé deux fois en utilisant 200 μ l de solution saline (préparation voir annexe) pour chaque lavage (figure 10) (Tezelman *et al.*, 1996).



Figure 10 : Inoculation de l'acide acétique par voie intra-rectale

Le déroulement du traitement ainsi que les paramètres analysés sont présentés sur le diagramme ci-dessous (figure 11). Les termes Témoin (T), traité avec l'acide acétique (AA) et traitée avec l'acide acétique + plante (AA+P) seront utilisés pour distinguer les lots.

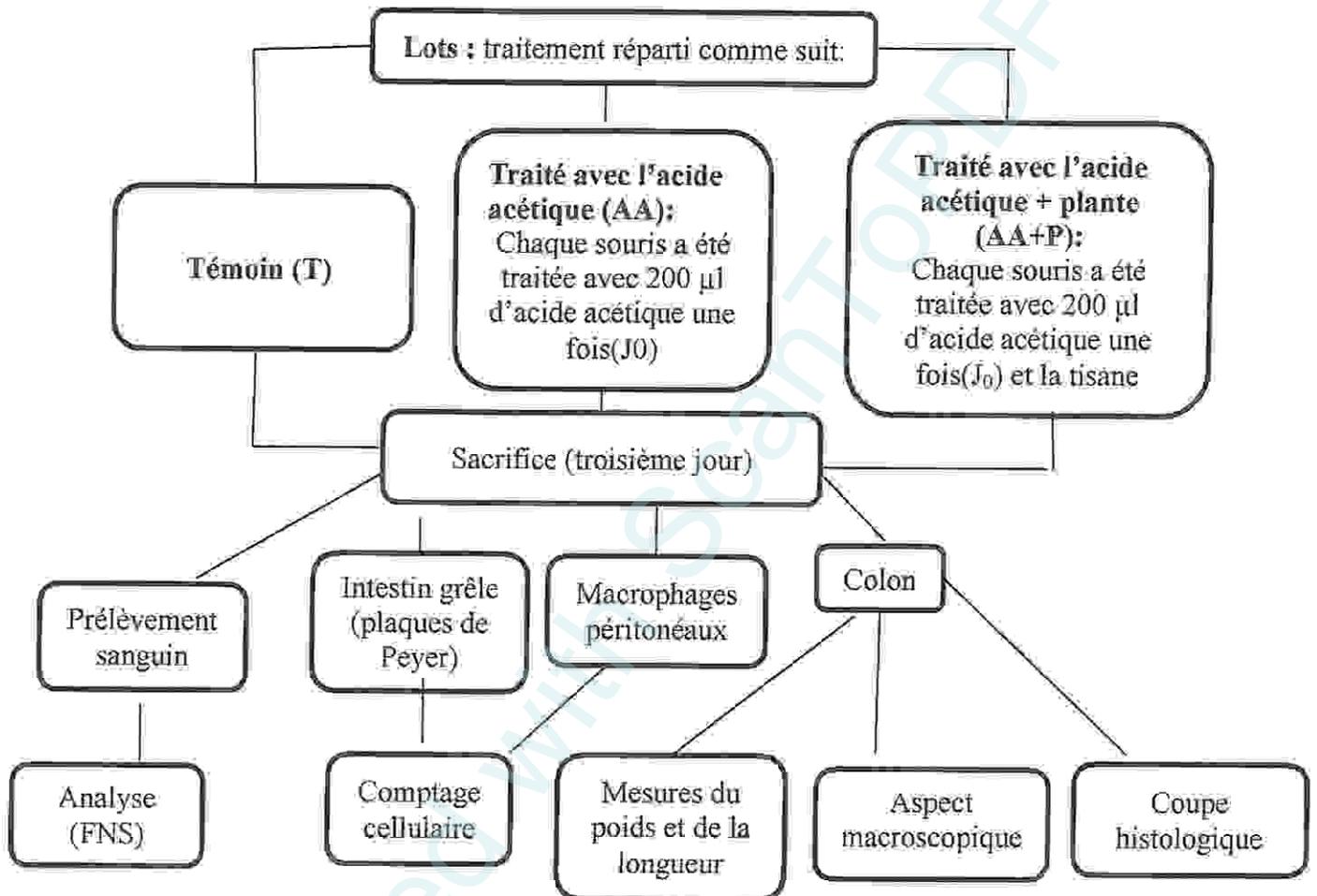


Figure 11 : Protocole expérimental

a) Prélèvement sanguin

Les souris sont euthanasiées dans un dessiccateur avec du chloroforme, puis décapitées. Le sang a été recueilli immédiatement dans des tubes à l'Éthylène-Diamine-tétra-Acétique (EDTA) étiquetés pour la réalisation de la Formule Numérique Sanguine (FNS).

b) Isolement des macrophages péritonéaux

Après avoir préparé et stérilisé les instruments ainsi que la planche à dissection avec l'alcool, les souris ont été placées sur la phase dorsale. Une boutonnière cutanée de 0.5 fut ouverte sur la ligne médio-ventrale du tronc en avant de l'orifice urinaire. La peau est proprement écartée pour découvrir les muscles péritonéaux

A l'aide d'une seringue stérile, 5 ml de la solution PBS ont été introduit dans la cavité péritonéale (figure 12). Après 5 minutes, le liquide de lavage est récupéré dans un tube stérile et centrifugé 5 minutes à 1500 tours/min. Le culot issu de cette première centrifugation a été remis en suspension dans 3ml de PBS (Phosphate Buffer Saline) (préparation voir annexe) et centrifugé 5 munit à 1500 tours/min (trois fois) (Hasrane *et al.*, 2015).

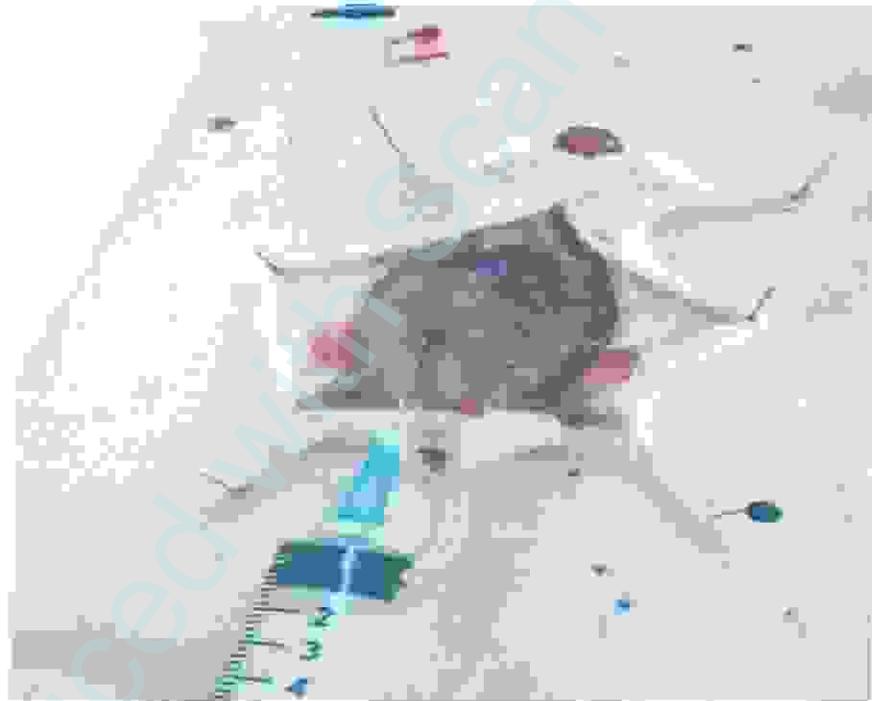


Figure 12: prélèvement des macrophages péritonéaux

c) Isolement des cellules des plaques de payer

Après avoir ouvert la cavité péritonéale pour accéder aux intestins, les plaques de payer sont isolées à l'aide de deux pinces sous la loupe binoculaire. Elles sont déposées dans une boîte de pétri contenant du PBS puis dilacérée. La suspension cellulaire est placée dans un tube après être filtrée sur une gaze fixée à un entonnoir et puis centrifugée pendant 10 mn à 1500 tours /minute. Le traitement de lavage est répété 3 fois (Garba *et al.*, 2010).

d) Isolement et coupe histologique du côlon

Après l'isolement des intestins grêles, le côlon est aussi isolé, pesé, mesuré et vidé. Nous avons coupé 5 cm à partir du point de liaison avec l'intestin grêle puis conservé dans des tubes contenant du formol (10%) en vue de réaliser des coupes histologiques.

Dans le laboratoire d'Anatomie pathologie de l'hôpital Ibn Zohr de Guelma, Les échantillons sont mis dans des petits blocs et plongés dans une nouvelle solution aqueuse de formol à 10% pour la fixation pendant quelques heures. La fixation terminée, le bloc contenant échantillon est placé dans un automate. Dans cet appareil, le bloc est plongé automatiquement dans plusieurs bains : formol, éthanol, xylène, paraffine etc. Cette étape dure 17 heures de temps. Au sorti de l'automate, l'échantillon est retiré du bloc, déposé au centre d'une moule et remplie de paraffine sur laquelle est fixé le bloc. Après refroidissement totale de la paraffine, la moule est retirée et l'échantillon se trouve piégé dans la paraffine solidifiée fixée au bloc : c'est l'inclusion de l'échantillon dans la paraffine. Des coupes fines de 3 à 5 microns d'épaisseur coupées grâce au microtome sont étalées sur des lames. Après un instant de fixation, les lames sont incubées à 100 °c pendant 20 minutes. A la fin de l'incubation, les lames sont colorées et analysées au microscope optique.

e) Numération cellulaire

La numération cellulaire a été réalisée sur chaque suspension cellulaire finale. Le comptage est effectué sur une cellule de Malassez et les résultats sont exprimés en cellules par litre de liquide pour les macrophages péritonéaux et les cellules des plaques de Peyer.

Le nombre de cellules par litre est calculé selon l'équation suivante:

$$N = (n / v).f$$

- N (Nombre de cellules par litre) ;
- n (nombre de cellules comptées) ;
- v (volume de comptage en litre)
- et f (facteur de dilution) de valeur.

Les résultats obtenus sont exprimés en moyenne ± écart-type.

Résultats et discussion

Résultats et discussion

1. Effet du traitement sur le poids corporel

Les variations du poids corporel des animaux après le traitement par l'acide acétique (AA) et l'acide acétique + thym (AA+P) sont représentées dans la figure 13. Les résultats montrent une perte de poids corporel des animaux et qui varie selon le traitement suivi. Le poids a changé de $35,66 \pm 2,08$ g à $33,33 \pm 2,31$ g pour les souris traitées avec de l'acide acétique seul. Par contre cette variation est plus importante de $34,66 \pm 3,05$ g à $27,66 \pm 2,08$ g pour les souris traitées avec acide acétique + plante.

Comme certaines plantes médicinales ont le pouvoir de brûler les graisses, un effet amaigrissant du thym couplé à la perte de l'appétit due à l'inflammation semble être la raison plausible qui pourrait expliquer l'importante perte du poids corporel chez les souris du lot AA+P.

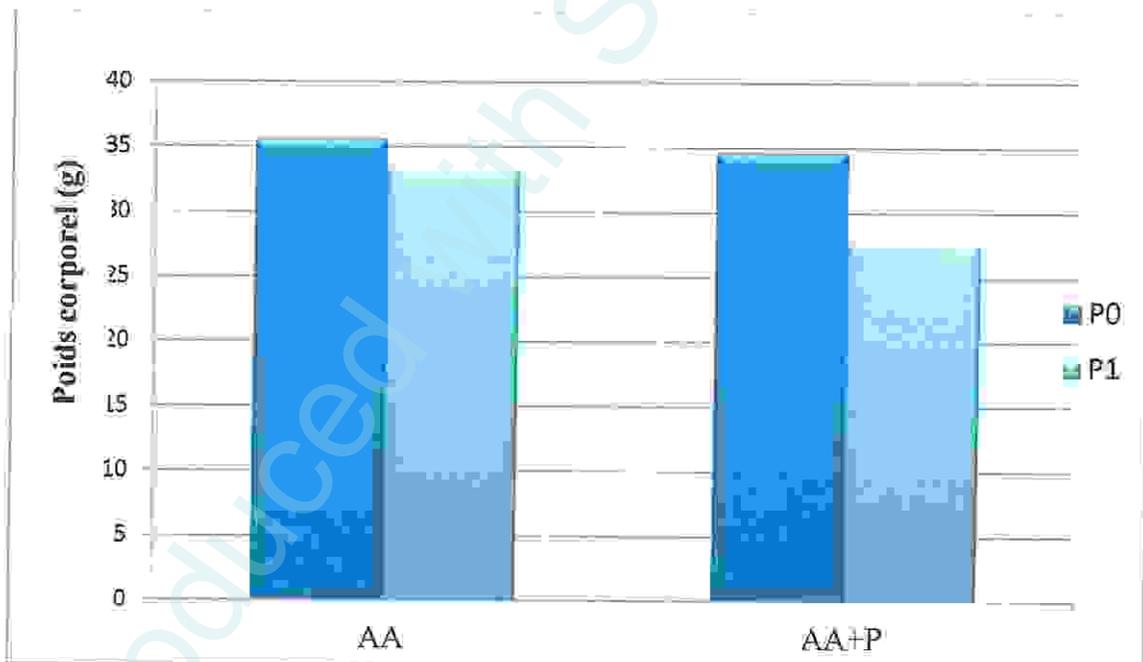


Figure 13 : Effet du traitement sur le poids corporel

P0 : poids avant le traitement ; P1 : poids après le traitement ; AA. lot traité avec l'acide acétique ; AA+P: lot traité avec l'acide acétique + plante.

2. Effet du traitement sur la longueur du côlon

Les résultats représentés par la figure 14, montrent une variation de la longueur relative du colon sous l'effet du traitement. Cette longueur a connu une faible diminution ($11,3 \pm 0,5$ cm) chez les souris du lot AA+P par rapport aux témoins qui est de ($11,6 \pm 1,08$), cependant, l'acide a induit une diminution marquante ($10,66 \pm 1,10$ cm) chez les souris du lot AA comparativement aux témoins.

Le rétrécissement du côlon (ou sténos) aux endroits où la paroi est épaissie par l'inflammation est la complication courante de la colite (De franco *et al.*, 2009). La diminution de la longueur du côlon dont nous avons remarqué chez les souris de deux lots traités s'explique alors par la présence de l'inflammation. Cette rétraction est plus marquée chez les souris du lot AA par rapport aux AA+P. Cette différence de la rétraction du côlon chez les souris AA+P a été limitée par l'usage de l'infusée du thym. Ainsi, ce dernier pourrait avoir un effet protecteur sur la longueur du côlon.

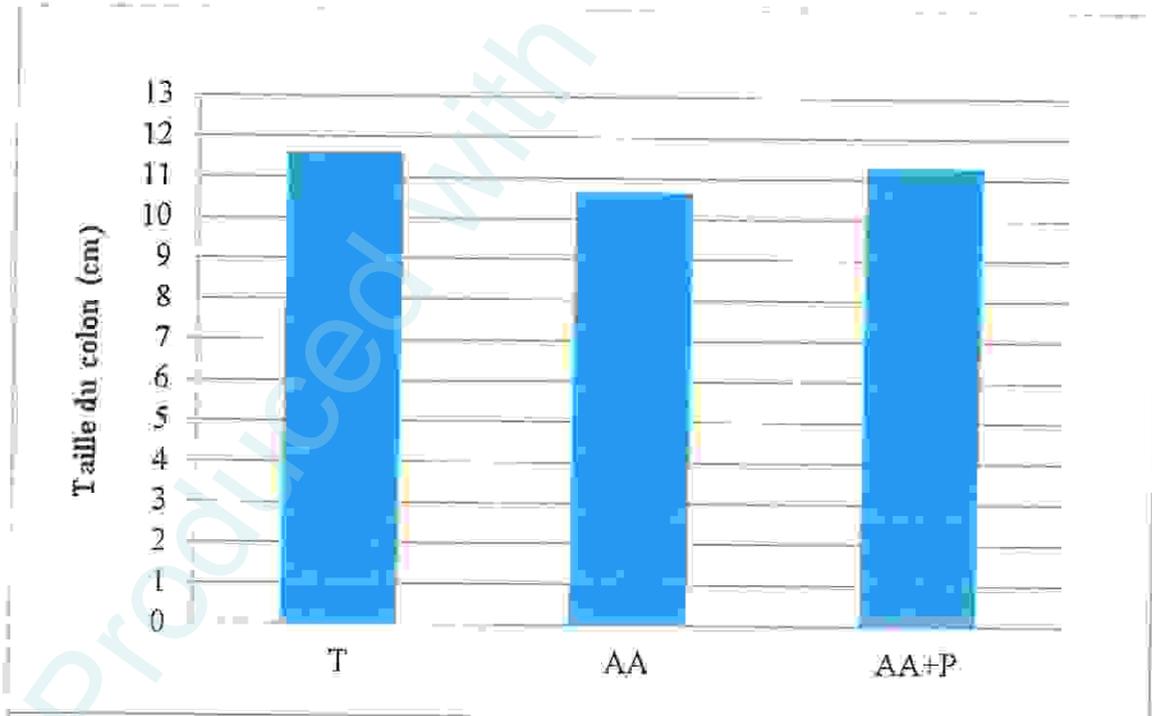


Figure 14: Effet du traitement sur la longueur du côlon

T: lot témoin ; AA : lot traité avec l'acide acétique

AA+P: lot traité avec l'acide acétique + la plante

3. Effet du traitement sur le poids et l'aspect macroscopique du côlon

Les résultats ont montré une variation du poids relatif du côlon chez les souris du groupe AA et AA+P par rapport aux témoins (figure 15). Le poids enregistré est de $1,18 \pm 0,23$ g chez les souris du lot AA+P et de $1,26 \pm 0,09$ g chez les AA, alors que celui des témoins est de $1,20 \pm 0,11$ g. A l'œil nu, l'aspect du côlon représente un saignement important chez les souris du lot AA par rapport à celles du lot AA+P où le saignement est de faibles traces (figure 16). En ce qui concerne le contenu du côlon ; le côlon des souris AA est plein tandis que celui des souris AA+P est moyennement rempli. Les fèces sont molles et sanguinolentes pour les souris du lot AA, diarrhéiques pour les souris du lot AA+P en comparaison avec celles des témoins qui ont montré un aspect normal.

L'augmentation du poids relatif du côlon chez les souris du lot AA s'explique par son contenu important, qui peut être lui-même expliqué par la marquante inflammation qui provoque la douleur réduisant ainsi le besoin d'éliminer les fèces. Par contre, la diminution dans le poids relatif du côlon des souris du lot AA+P s'explique par la présence des diarrhées qui ont accru le rythme d'élimination des selles.

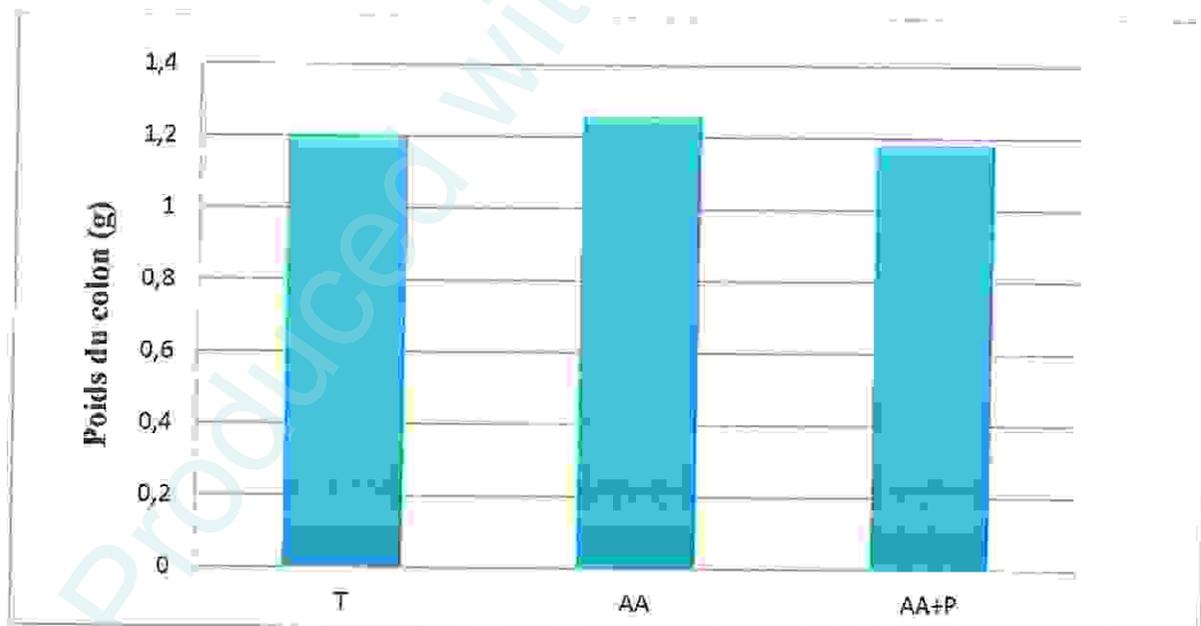


Figure 15: Effet du traitement sur le poids du côlon

T : lot témoin ; AA : lot traité avec l'acide acétique
AA+P: lot traité avec l'acide acétique + la plante

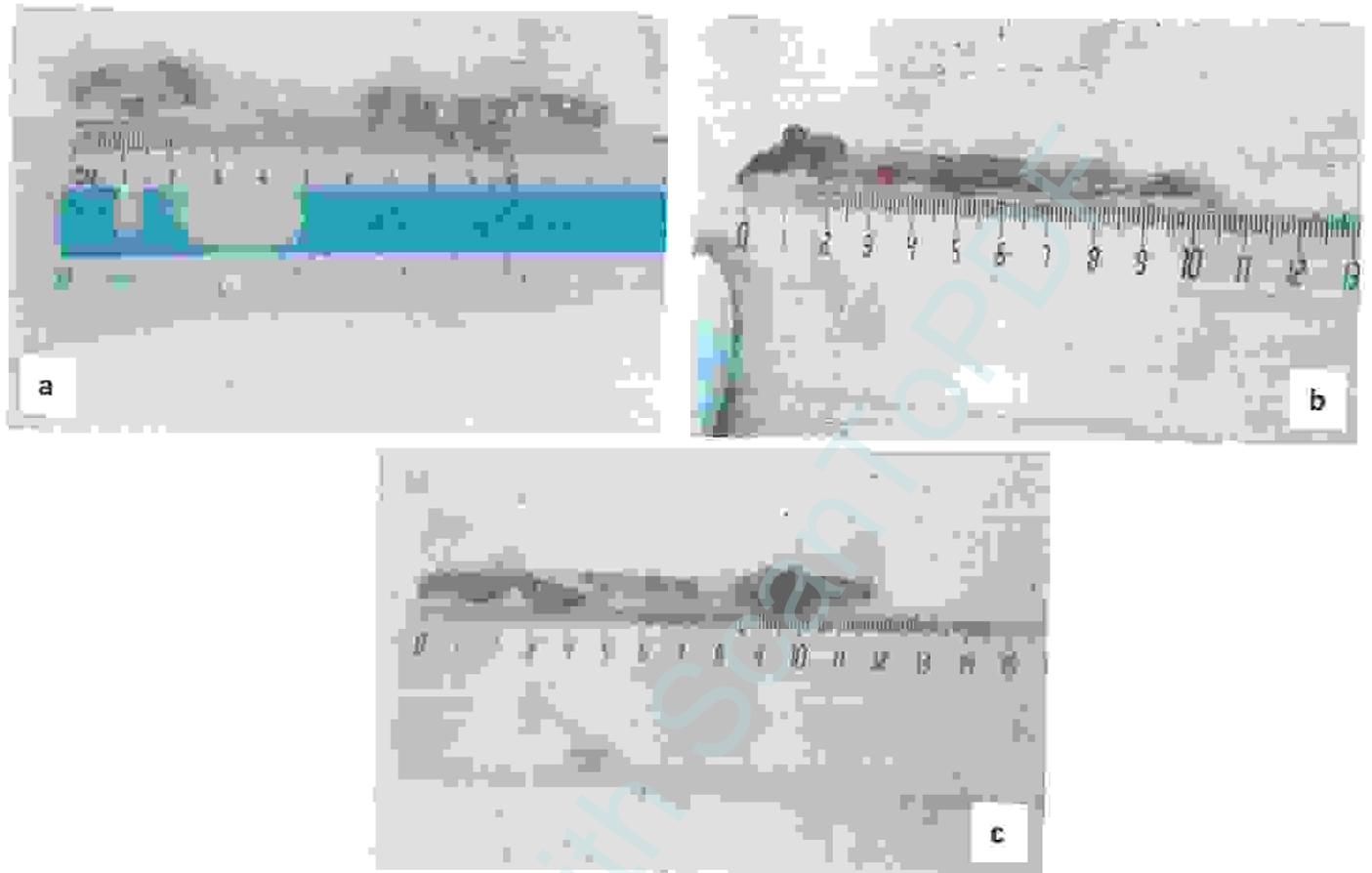


Figure 16 : Effet du traitement sur l'aspect macroscopique du côlon

- a) Côlon du témoin
- b) côlon du traitée avec l'acide acétique
- c) Côlon du traitée avec l'acide + la plante

4. Effet du traitement sur la Formule Numérique Sanguine (FNS)

La Formule Numérique Sanguine (FNS) peut déceler une variation relative des éléments figurés du sang et permet ainsi d'orienter les diagnostics cliniques. Le tableau 3 montre le nombre total de leucocytes et le pourcentage de quelques sous-populations leucocytaires (monocytes + granulocytes et lymphocytes). Le tableau 3 révèle une augmentation considérable des leucocytes totaux chez les souris des lots AA et AA+P par rapport aux témoins. Il y a une diminution importante du pourcentage des lymphocytes chez les souris traitées avec l'acide acétique ($60,60 \pm 10,04 \%$) et chez les souris traitées avec l'acide acétique + la plante ($55,33 \pm 1,91 \%$) par rapport aux témoins ($77,16 \pm 7,36 \%$). Par contre,

une importante augmentation du pourcentage des monocytes + granulocytes est observée chez les souris des lots AA ($39,4 \pm 10,4 \%$) et AA+P ($44,66 \pm 1,71\%$).

Le nombre des érythrocytes ($7,30 \pm 0,67 \cdot 10^6 / \mu\text{l}$) des souris AA est très proche de ceux des témoins ($7,2 \pm 0,7 \cdot 10^6 / \mu\text{l}$), alors qu'on note une hausse du nombre des globules rouges chez les souris du lot AA+P ($10,93 \pm 0,09 \cdot 10^6 / \mu\text{l}$) par rapport aux témoins. Nous avons également constaté une grande différence entre les plaquettes des souris des lots AA ($487 \pm 198,68 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$) et AA+P ($759 \pm 0,1 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$) par rapport aux témoins ($380,5 \pm 10,6 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$).

L'augmentation du taux des globules blancs (leucocytose) remarquée est une des caractéristiques de la réaction inflammatoire. Cette augmentation a concerné les cellules monocytaires et granulocytaires mais pas les lymphocytes qui ont connu une diminution importante. Lors d'une inflammation, les macrophages produisent plusieurs facteurs de croissance tels : M-CSF, G-CSF, GM-CSF, PDGF (de l'anglais Platelet-Derived Growth Factor). Les M-CSF, G-CSF et GM-CSF permettent la prolifération des précurseurs hématopoïétiques des monocytes et des granulocytes de la moelle osseuse qui viendront ensuite prêter main forte aux phagocytes déjà présents au site lésé [3]. Cette diminution du nombre de lymphocytes chez les deux lots de souris traitées peut être expliquée par l'orientation de la différenciation des cellules souches vers la lignée de cellules monocytaires et granulocytaires d'où nous avons observé une augmentation remarquable de ces deux groupes cellulaires chez les deux lots (AA et AA+P). Les monocytes et les granulocytes sont les cellules de la première vague cellulaire qui migrent vers le site d'inflammation en franchissant la paroi vasculaire par la diapédèse (Kahn *et al.*, 2000). Cette caractéristique d'être le premier groupe cellulaire à intervenir dans la réaction inflammatoire innée explique l'augmentation du pourcentage de Monocytes + granulocytes dans notre étude chez les souris des lots AA et AA+P. Ce résultat (l'augmentation du pourcentage de Monocytes + granulocytes chez les souris des lots AA et AA+P) est en accord avec celui d'une étude où le chercheur a trouvé que l'analyse des populations cellulaires circulantes montre une augmentation des granulocytes après administration du DSS (Lenoir, 2012). Cette mobilisation des granulocytes peut être mise en relation avec le phénomène inflammatoire se caractérisant par une colonisation rapide de la muqueuse colique par les polynucléaires neutrophiles (PNN).

Concernant les plaquettes, ces dernières sont essentiellement des cellules de l'hémostase qui interviennent dans l'angiogenèse (formation des vaisseaux sanguins) et la synthèse des

composants de la matrice extracellulaire de la paroi des vaisseaux et leur adventice (Kahn *et al.*, 2000). Cette accumulation des plaquettes dans les tissus enflammés est à l'image de nos résultats qui montrent une augmentation considérable du nombre de thrombocytes chez les souris des lots AA et AA+P par rapport aux témoins. Nous avons constaté chez les souris du lot AA+P une cicatrisation avancée du site inflammatoire au niveau du côlon. Ceci montre que les plaquettes jouent un rôle cicatrisant dans les lésions causées par l'inflammation.

Tableau 3 : Effet du traitement sur la Formule Numérique Sanguine (NFS)

Paramètres	Groupes expérimentaux		
	Témoin (T)	Acide acétique (AA)	Acide acétique + plante (AA+P)
GB ($10^3/\mu\text{l}$)	6,76 ± 0,32	8,53 ± 0,64	7,76 ± 0,25
%LYM	77,16 ± 7,36	60,6 ± 10,04	55,33 ± 1,91
%(MON + GRA)	22,83 ± 7,36	39,4 ± 10,4	44,66 ± 1,71
GR ($10^6 / \mu\text{l}$)	7,2 ± 0,7	7,30 ± 0,67	10,93 ± 0,09
Plaquettes ($10^3/\mu\text{l}$)	380,5 ± 10,6	487 ± 198,68	759 ± 0,1

5. Effet du traitement sur les macrophages péritonéaux

Les résultats de comptage montrent une diminution considérable des macrophages péritonéaux chez les souris du lot AA+P ($33,33 \pm 27,04 \cdot 10^8 \text{cell/l}$) et du lot AA ($40 \pm 17,96 \cdot 10^8 \text{cell/l}$) par rapport aux témoins ($46 \pm 16,59 \cdot 10^8 \text{cell/l}$) (figure 17).

Les macrophages constituent, avec les polynucléaires, le premier mécanisme de défense cellulaire contre les agressions extérieures. On les rencontre dans tous les tissus, allant du cerveau, qui est relativement protégé et peu accessible, jusqu'aux intestins qui sont continuellement mis en présence d'aliments et des microbes. En fonction de leur localisation, ils sont connus sous différentes appellations (De franco *et al.*, 2009). Les macrophages sont

dotés d'une très grande mobilité, se déplacent spontanément vers les sites où sont localisés les agresseurs lorsque les besoins s'en font sentir pour participer à la réaction inflammatoire. Cette migration est sous l'effet de cytokines particulières : les chimiokines produites par les macrophages se trouvant sur le site agressé [4]. L'inflammation s'accompagne donc toujours par le recrutement des macrophages vers le site inflammatoire. Cette diminution des macrophages péritonéaux chez les souris des lots AA et AA+P par rapport aux témoins observée dans notre étude se justifie alors par la migration de ces cellules vers le site de l'inflammation sous l'effet des chimiokines (I-L8, Fractalkine...Ect) secrétées par les macrophages du site inflammatoire pour le recrutement des macrophages frais enfin d'amplifier la réaction inflammatoire. Nous avons aussi observé une inflammation de la vessie (une cystite) chez les souris du lot AA (figure 18).

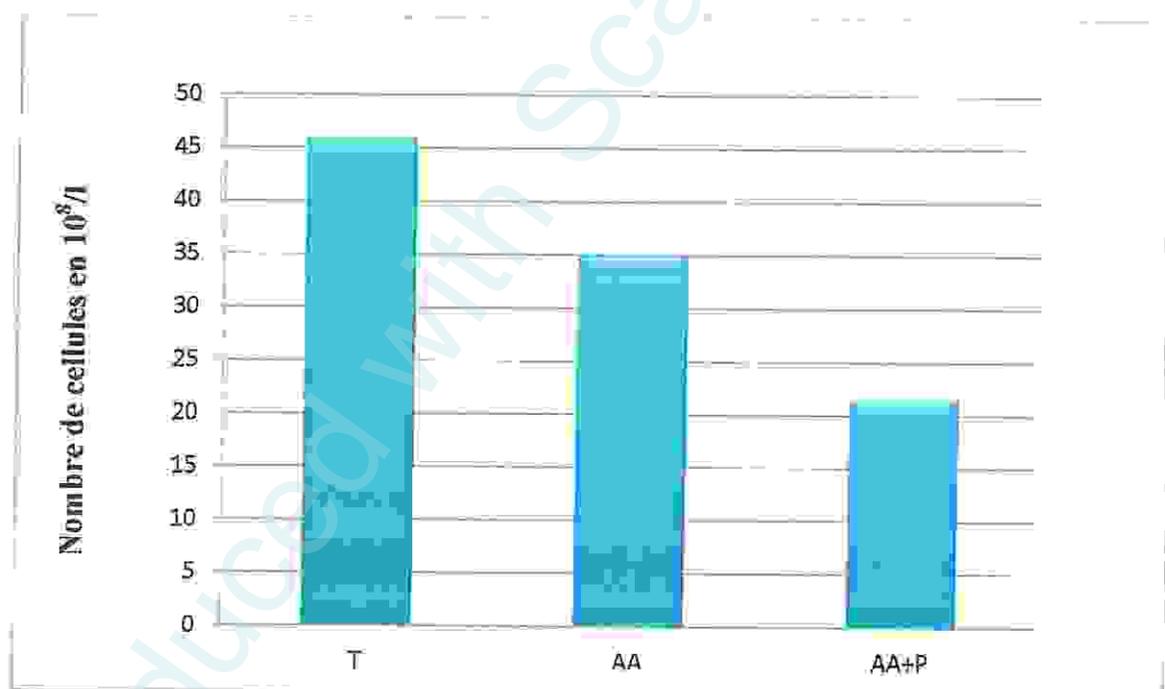


Figure17 : Effet du traitement sur les macrophages péritonéaux

T : lot témoin ; AA : lot traité avec l'acide acétique
 AA+P: lot traité avec l'acide acétique + la plante

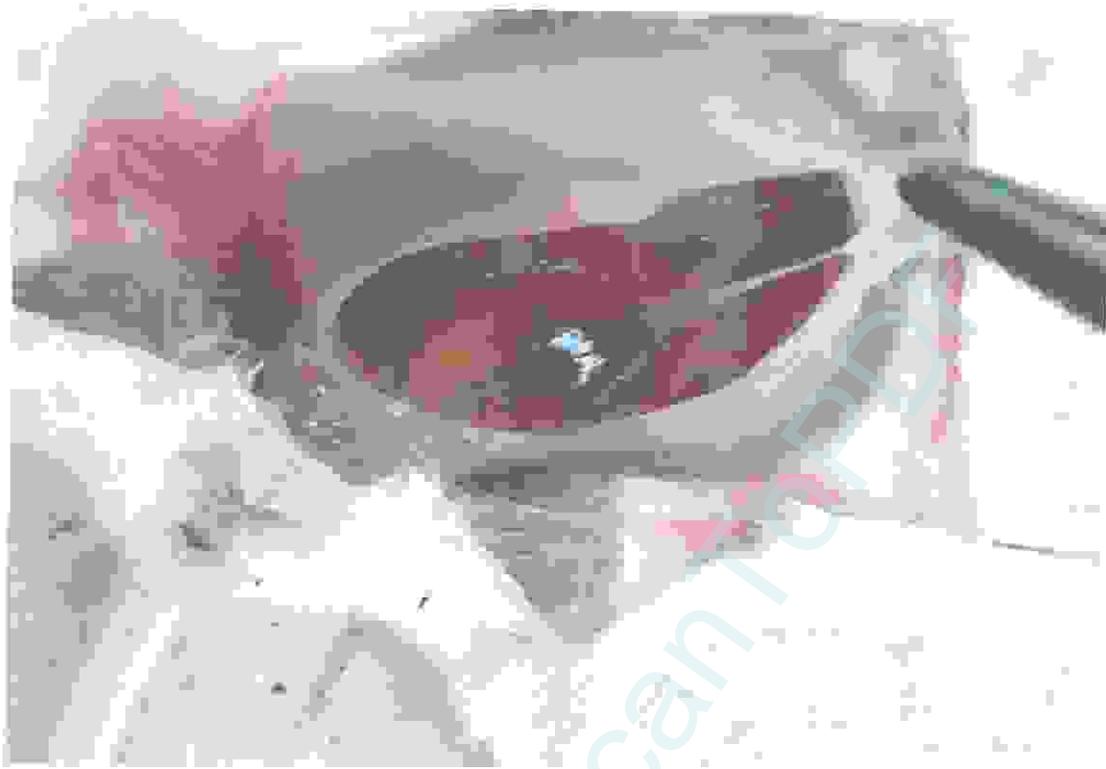


Figure 18 : Effet de l'acide acétique sur la vessie (Cystite).

6. Effet du traitement sur les cellules des plaques de Peyer

Une diminution remarquable des cellules des plaques de Peyer est observée chez les souris du groupe AA+P ($38,33 \pm 25,46.10^8 \text{cell/l}$) par contre celles du groupe AA ($40 \pm 29,44.10^8 \text{cell/l}$) sont légèrement en hausse par rapport aux témoins ($54 \pm 12,85. 10^8 \text{cell/l}$) (figure 19).

Les plaques de Peyer sont le MALT situé dans la partie basse de l'intestin grêle. Ces follicules voient leur concentration augmenter à l'approche du côlon [5]. Au niveau de l'épithélium de ces structures, on trouve les cellules M (cellules Microfolds), capables de transférer les pathogènes et antigènes présents dans la lumière de l'intestin vers le tissu lymphoïde sous-épithélial. Ces plaques contiennent des lymphocytes T, surtout des cellules T helper (CD4+) et cytotoxiques (CD8+), des cellules dendritiques matures et des macrophages. Cette zone contient aussi plusieurs follicules composées de lymphocytes B IgM+, qui sont des cellules plasmiques précurseurs des cellules qui produisent les IgA (Larose, 2011). Les cellules dendritiques ayant capturé les antigènes, et les lymphocytes sensibilisés par des antigènes au niveau des plaques de Peyer migrent alors dans les ganglions mésentériques pour

s'activer et ensuite rejoindre les villosités intestinales [6]. De ce fait, la diminution du nombre des cellules des plaques de Peyer, des lots AA et AA+P par rapport aux témoins peut être expliquée par deux suppositions.

- Premièrement, les cellules sensibilisées ont migré vers les ganglions mésentériques pour s'activer et ensuite rejoindre les villosités intestinales. Une étude précédente a montré que la sensibilisation des lymphocytes T et B de la plaque de Peyer se déroule de la façon suivante. L'antigène acheminé jusqu'aux ganglions mésentériques soit à l'état libre soit par les cellules dendritiques va activer les lymphocytes T naïfs parvenus dans le ganglion via les HEV (Larosé, 2011).

Nos résultats s'accordent aussi avec les travaux de (Lenoir, 2012) où il a montré qu'après l'induction de l'inflammation par le sulfate de dextran sodique (DSS), les lymphocytes gagnent les ganglions Mésentériques où ont lieu les étapes de maturation et d'expansion clonale en partie sous l'influence du TGF- β sécrété par les cellules dendritiques.

- Deuxièmement, mise à part les lymphocytes, il existe aussi des cellules phagocytaires au niveau des plaques de Peyer. Cette chute peut être expliquée dans un deuxième lieu par la migration de ces cellules phagocytaires vers le site inflammatoire sans attendre la réponse immunitaire spécifique.

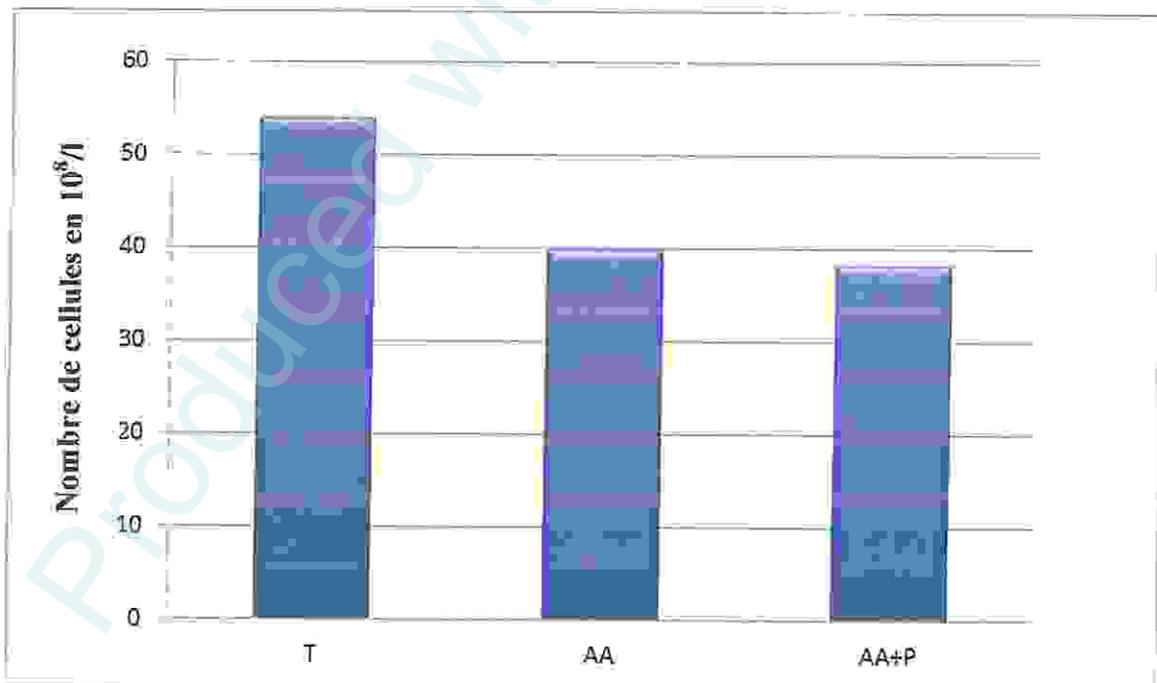


Figure 19: Effet du traitement sur les cellules des plaques de Payer

T : lot témoin ; AA : lot traité avec l'acide acétique

AA+P: lot traité avec l'acide acétique + la plante

7. Effet du traitement sur l'histologie du colon

L'architecture d'un organe se caractérise par la disposition précise des différents types cellulaires, agencés en ensembles cohérents. Chaque structure et composante cellulaire joue un rôle essentiel toujours dans le sens de la préservation fonctionnelle et le maintien de l'intégrité. Concernant la structure de la paroi colique, elle est caractérisée par la présence de quatre tuniques (Bouregba *et al.*, 2015).

✓ La muqueuse est lisse et constituée par un épithélium de type intestinal avec de nombreuses cellules caliciformes, qui sont d'autant plus nombreuses que l'on se rapproche du rectum.

✓ La sous-muqueuse : Elle est classique. Sans particularité, si ce n'est qu'elle peut être effondrée par les nodules lymphoïdes.

✓ La musculuse: Elle est formée par une couche circulaire interne épaisse avec de nombreux renforcements circulaires

✓ La séreuse: Sans particularités. Tissu adipeux abondant. Quelques formations adipeuses (les appendices épiploïdes).

Cet aspect normal est retrouvé au niveau des coupes histologiques du côlon des souris témoins (figure 20).

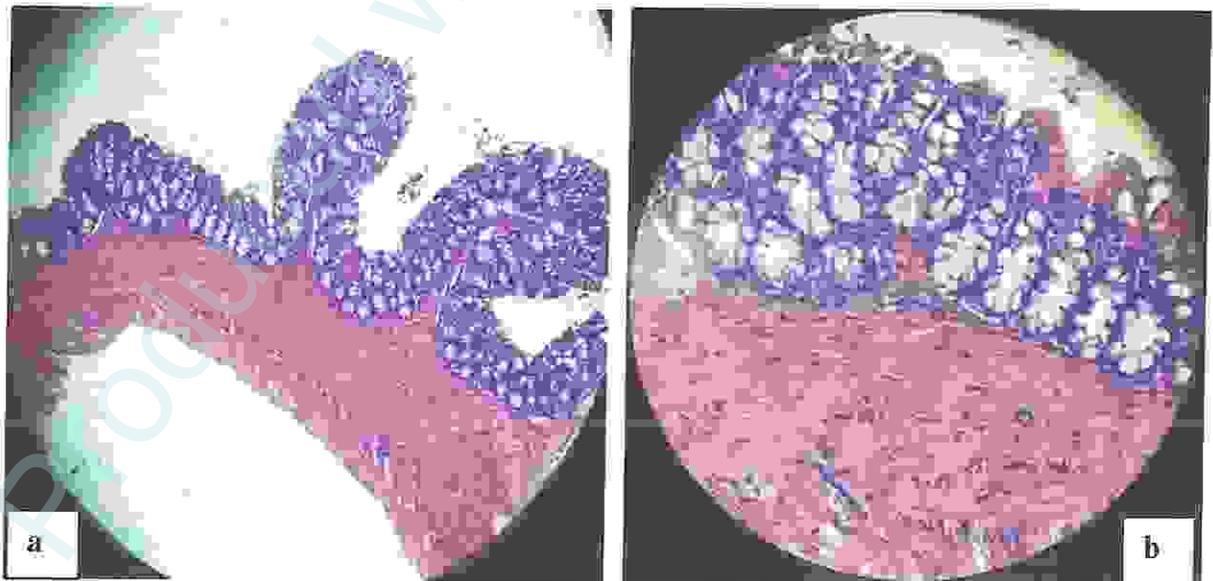


Figure 20 : L'histologie du côlon chez les souris témoins

(a : grossissement $\times 10$; b : grossissement $\times 40$)

Divers états pathologiques s'établissent en fonction de la cause et peuvent donner lieu à des remaniements caractéristiques, avec altération de la composition ou modification de la différenciation, apparition de populations cellulaires anormales (cellules inflammatoires), ou encore des phénomènes de mortalité cellulaire par nécrose ou apoptose. Sept paramètres distincts (désorganisation architecturale de l'épithélium, infiltration de polynucléaires, œdème, inflammation limitée à la muqueuse, étendue à la sous-muqueuse, congestion vasculaire, dilatation glandulaire) ont été notés comme suit pour évaluer le score histologique de la destruction tissulaire : 0 morphologie normale ; 2, désorganisation architecturale de l'épithélium ; 2, infiltration de polynucléaires ; 1, œdème ; 2, inflammation limitée à la muqueuse ; 1, inflammation étendue à la sous-muqueuse ; 2, congestion vasculaire ; 2, dilatation glandulaire (Lenoir, 2012 modifiée).

L'histologie du côlon des souris AA présente une désorganisation architecturale de l'épithélium avec dilatation glandulaire, congestion vasculaire importante, œdème, une infiltration des polynucléaires. L'inflammation a touché la sous-muqueuse avec présence des lésions (figure 21). Par contre, celle du côlon des souris AA+P présente un épithélium partiellement abrasé (structure très proche de celui des témoins) une faible infiltration des polynucléaires, inflammation limitée à la muqueuse et une faible congestion vasculaire (figure 22).

L'analyse au microscope optique nous a permis d'évaluer les atteintes histologiques au niveau du côlon. L'atteinte histologique induite par l'acide acétique est bien marquée chez les souris AA (score histologique : 12) (figure 23). Chez les souris AA+P, l'infusée du thym a permis de limiter partiellement la destruction de l'épithélium, empêché la dilatation glandulaire et l'œdème, et réduit la gravité des destructions coliques (score histologique : 8) (figure 23). Dans ces conditions, l'infusée du thym a montré un effet immunomodulateur.

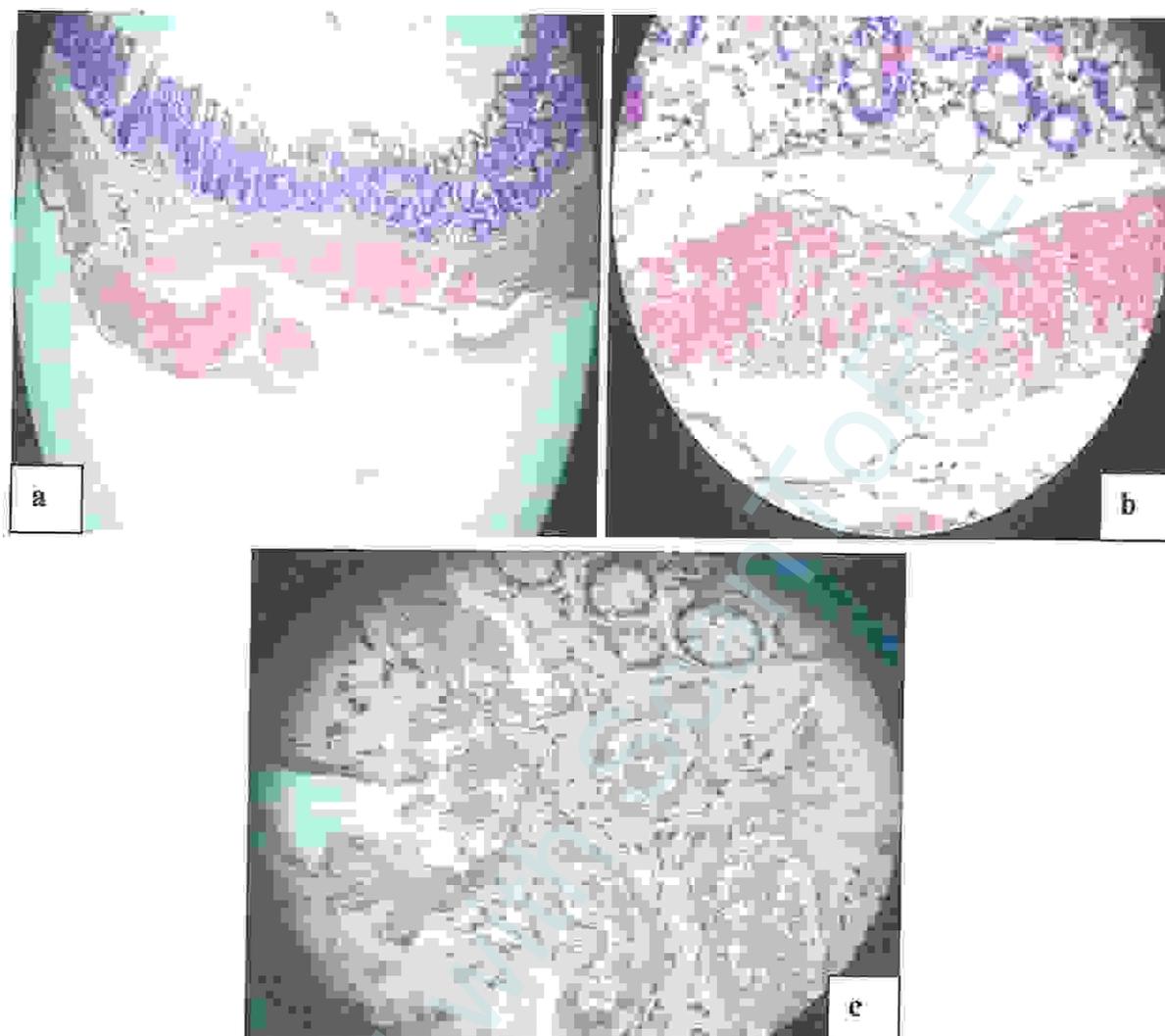


Figure 21 : Effet du traitement sur l'histologie du côlon chez les souris AA
a : grossissement $\times 10$; b : congestion vasculaire ;
c : infiltration de polynucléaires au grossissement $\times 40$

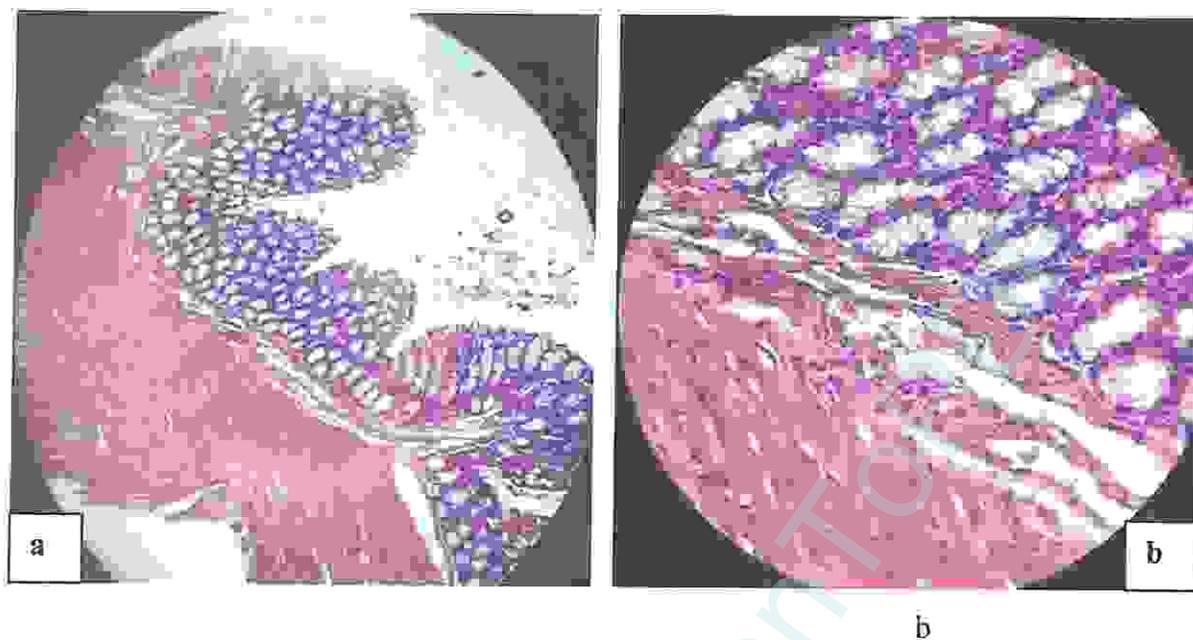


Figure 22 : Effet du traitement sur l'histologie du côlon des souris AA+P
(a : grossissement $\times 10$; b. grossissement $\times 40$)

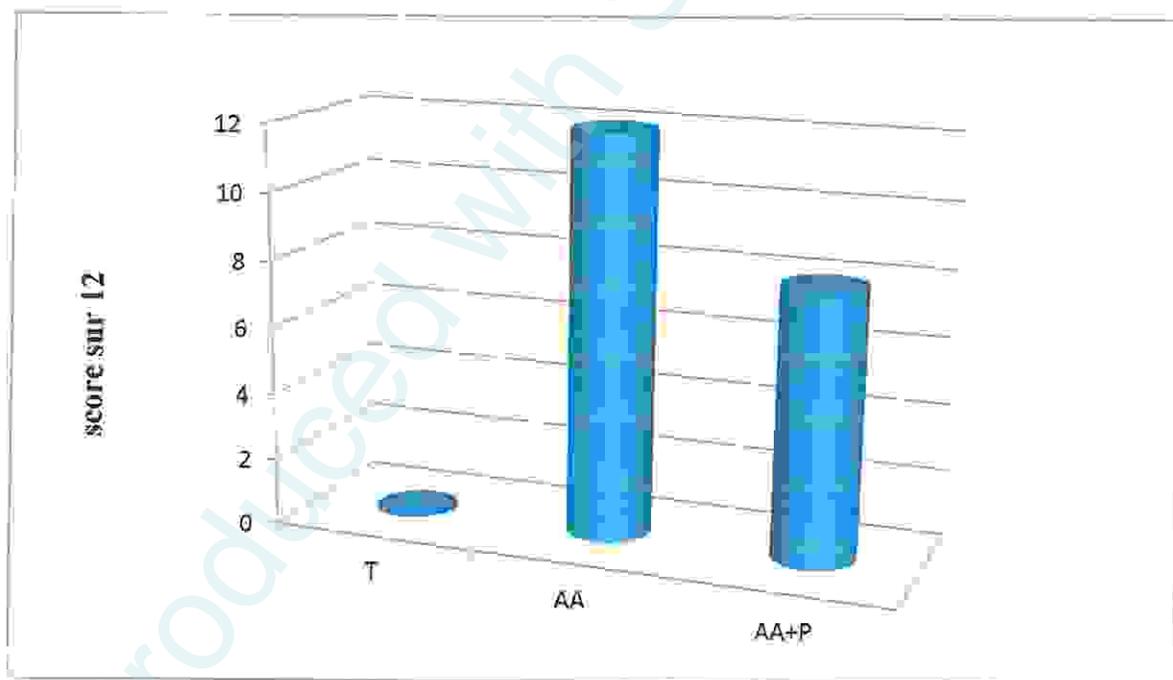


Figure 23 : Score histologique

Conclusion

Produced With ScanTOPDF

Conclusion et perspectives

De nos jours, le regain d'intérêt de la médecine moderne pour des plantes autrefois utilisées pour leurs saveurs aromatiques dans l'art culinaire, vient d'une part, du fait que les plantes représentent une source inépuisable de substances et de composés naturels bioactifs et d'autre part, le besoin de la recherche d'une meilleure médication par une thérapie plus douce sans effets secondaires.

Dans ce travail, nous avons cherché à mettre en évidence l'effet du thym sur l'inflammation intestinale dans un modèle expérimental d'inflammation colique induite par l'acide acétique chez la souris. Nous avons évalué plusieurs paramètres à savoir les atteintes histologiques, les populations de cellules immunitaires dans le sang circulant, les tissus lymphoïdes secondaires associés à l'intestin et la cavité péritonéale. En plus, nous avons également examiné différentes caractéristiques du côlon dont la longueur, le poids et l'aspect macroscopique.

Notre étude a révélé que l'acide acétique provoque une colite combinée à une réponse inflammatoire qui conduit à la destruction des tissus intestinaux. Toutefois, l'utilisation de l'acide acétique précédé d'une consommation préventive de l'infusée du thym réduit de manière considérable la destruction tissulaire intestinale bien que l'inflammation s'installe. Elle a ainsi montré que l'usage préventif de l'infusé du thym, traditionnellement consommé pour ses propriétés aromatiques et digestives, pouvait offrir des effets protecteurs au cours de l'inflammation en agissant sur les altérations de la muqueuse colique ainsi que sur l'immunité intestinale.

Sachant que notre recherche a été étendue sur une durée de trois jours qui n'a permis que d'évaluer la réponse immunitaire innée, à cet effet nous proposons comme perspectives des études complémentaires menées:

- ✓ sur une durée étendue pour évaluer la réponse immunitaire adaptative,
- ✓ avec des extraits standardisés du thym sur un modèle d'inflammation intestinale pourraient permettre d'identifier les molécules exactes qui caractérisent les effets immunomodulateurs de cette plante.

Annexe

Produced with ScanTOPDF

Solutions utilisées

Nom de la solution	Composition	Quantité du réactif
Phosphate Buffer saline (PBS) PH7.4 10mM	NaCl	20 g
	Na ₂ HPO ₄	1 g
	NaH ₂ PO ₄	1 g
	Eau distillée	2000 ml
Formol aldéhyde 10%	Formol aldéhyde	1 ml
	Eau distillée	9 ml
Acide acétique 10%	Acide acétique	1 ml
	Eau distillée	9 ml
Solution alcaline	NaCl	0.9 g
	Eau distillée	100 ml
La tisane	thym	4 g
	Eau de robinet	1000 ml

Bibliographie

Produced With ScantOPDF

Bibliographie

Abbas AK. et Lichtman AH. (2009): Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. 3^eed. Elsevier Masson ed., Issy-Les-Moulineaux, 300 p.

Atindehou MM. (2012) : Caractérisation structurale et biologique de nouveaux agents antibactériens naturels actifs dans les infections intestinales : des peptides de la chromatine A et de principes actifs de *Chromalaenaodrata*. Thèse de doctorat. Science du vivant. Strasbourg : Université de Strasbourg, 419 p.

Benayache F. (2013) : Etude phytochimique et biologique de l'espèce *Thymus numidicus* Poiret. Mémoire de Master. Chimie structurale : synthèse organique et substances naturelles. Constantine : Université Constantine 1, 138 p.

Benguerba A. (2008) : Etude phytochimique et de la phase butanolique de l'espèce *Inula crithmoides L.* Mémoire de Magister. Phytochimie. Constantine. Université Mentouri, 91 p.

Bernstein CN., Fried M., Krabshuis JH., Cohen H., Fedail S. et al. (2009) : Maladies inflammatoires chroniques intestinales: une approche globale. World Gastroenterology Organisation. Global Guidelines, 27 p.

Blemur L. (2014) : Microsphères de carboxyméthylamidon: alginate pour la livraison intestinale de la diamine oxydase. Mémoire de Maîtrise. Biochimie. Montréal : Université du Québec, 86p.

Bouguen G. (2014) : Optimisation de la prise en charge de la Rectocolite hémorragique : de la théorie à la pratique. Thèse de doctorat. Biologie et Science de la santé. Rennes : Université de Rennes 1, 171 p.

Bouregba S. et Boulenouar F. (2015) : Cancer du côlon. Thèse de doctorat. Médecine. Tlemcen : Université Abou BekrBelkaid, 112 p.

Bukovská A., Cikos S., Juhas S., Piřková G., Rehář P. et Koppel J. (2007). Effects of a Combination of Thyme and Oregano Essential Oils on TNBS-Induced Colitis in Mice. Published online. Mediators of Inflammation.

Burmester GR. et Pezzutto A. (2000): Atlas de poche d'immunologie. Flammarion ed. Paris, 290 p.

Caël D. (2009) : Contribution à l'étude de la réglisse (*glycyrrhizaglabral.*): ses utilisations thérapeutiques et alimentaires. Thèse de doctorat. Pharmacie. Nancy : Université Henri Poincaré, Nancy 1, 121 p.

Cazau-beyret N. (2013): Prise en charge des douleurs articulaires par aromathérapie et phytothérapie. Thèse de doctorat, Pharmacie. Toulouse: université Toulouse III Paul Sabatier, 195 p.

Chatenoud L. et Jean-François B. (2012): Immunologie. 6^e édition. Lavoisier ed. Paris, 469 p.

David G. (2012): Le locus Iq32 : susceptibilité aux maladies inflammatoires de l'intestin et rôles biologiques de C1orf106 et KIF21B. Mémoire Maîtrise. Sciences Biomédicales. Montréal: Université de Montréal, 126p.

De Franco, Robertson M., Richard M. et al., (2009). La réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. De boeck ed. bruxelles, 365p.

Dubois C. (2011): L'homéopathie comme alternative ou complément aux thérapeutiques classiques en maternité. Mémoire de Master. Sage-femmes. Nancy : Ecole de Sage-femmes Albert Fruhinsholz, 67p.

Duchatellier CF. (2014): L'utilisation des corticostéroïdes et le retard de croissance linéaire chez les enfants atteints de la maladie de Crohn. Mémoire de Maîtrise. Sciences Biomédicales. Montréal : Université de Montréal, 66 p.

Fernandez EM. (2011): Rôle du peptidoglycane et du récepteur NOD2 dans les capacités immunorégulatrices des lactobacilles. Thèse de doctorat. Biochimie et Biologie Moléculaire. Lille : Université du Droit et de la Santé de Lille II, 125 p.

Friciu MM. (2013): Nouvelles formes pharmaceutiques de la mésalamine pour la livraison colonique. Mémoire de Maîtrise. Biochimie. Montréal: Université du Québec, 127p.

Gagnon M. (2007): Rôle des probiotiques lors d'infections entériques d'origine bactérienne et virale : analyses in vitro et études in vivo chez des modèles murins. Thèse de doctorat. Sciences et technologie des aliments. Laval : Université Laval, 117p.

Garba SM., Guerroudj A. et Ouologuem B. (2010): l'effet des constituants du lait sur le système immunitaire. Mémoire. Biologie Moléculaire et Cellulaire: Immunologie Approfondie. Guelma : Université. 8 mai 45. 40 p.

Gayda A. (2013): Étude des principales huiles essentielles utilisées en rhumatologie. Thèse de doctorat, Pharmacie. Toulouse : université Toulouse III Paul Sabatier, 119 p.

Goetz, P. (2011): Phytothérapie de l'inflammation (partie II). Springer-Verlag France. Phytothérapie. 9, 310-317

Haddouche K. (2011) : Étude de l'effet antibactérien des huiles essentielles de *Thymus ciliatus* et *Thymus spenciliatus*. Mémoire de Master. Science des aliments. Tlemcen : Université Abou Bekr Belkaid, 57 p.

Hasrane M. et Ramdhane B. (2015) : Effet de la micro-cystine LR administrée par voie orale et intra-péritonéale sur quelques paramètres du système immunitaire. Mémoire. Biologie Moléculaire et Cellulaire : Immunologie Approfondie. Guelma : Université. 8 mai 45. 32p.

Janati AL (2014) : La santé orale compromise comme facteur de risque potentiel pour le cancer colorectal sporadique (COLDENT): une étude de faisabilité. Mémoire de Maîtrise. Sciences buccodentaires. Montréal : Université de Montréal, 100 p.

Janeway CA., Travers P., Walport M. et Shlomchik MJ. (2003): Immunobiologie. 2^eed. De Boeck ed. Paris, 761 p.

Kahn MF., Meyer O., Peltier A. et Piette JC. (2000): Maladies et syndromes systémiques. 4^e édition. Flammarion ed. Paris, 1459 p.

Kholkhal F. (2014) : Étude Phytochimique et Activité Antioxydante des extraits des composés phénoliques de *Thymus ciliatus* et *Thymus spenciliatus*. Thèse de doctorat. Produits naturels, Aspects nutritionnels et Activités Biologiques. Tlemcen : Université Abou Bekr Belkaid, 144 p.

Labbé C. (2011) : MAST3 : facteur de risque génétique aux maladies inflammatoires de l'intestin et modulateur d'inflammation. Thèse de doctorat. Sciences biomédicales. Montréal: Université de Montréal, 240 p.

Laffargue C. (2015) : Intérêt des probiotiques dans la prévention de pathologies et conseils en officine. Thèse de doctorat. Pharmacie. Toulouse : université Toulouse III Paul Sabatier, 133 p.

Larose PC. (2011) : Évaluation des propriétés anti-inflammatoires et immunostimulantes de produits de fermentation de lactosérum par *L.kefiranoformans* 2c2. Mémoire de Maîtrise. Chimie. Montréal : Université du Québec, 157 p.

Lenoir L. (2012) : Effet protecteur des polyphénols de la verveine odorante dans un modèle d'inflammation colique chez le rat. Thèse de doctorat. Nutrition. Auvergne : Université d'Auvergne, 263p.

Madi A. (2010) : Caractérisation et comparaison du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales (Thym et Sauge) et la mise en évidence de leurs activités biologiques. Mémoire de Magister. Constantine : Université Mentouri Constantine, 116 p.

Male D., Brostoff J., Roth DB et Roitt L. (2007): Immunologie. 7^eed. Elsevier Masson ed., Issy-Les-Moulineaux, 603 p.

Matricon J. (2010) : Etude de l'implication du Nerf Growth Factor et des Acid-Sensing Ion Channels dans l'hypersensibilité colique induite par butyrate chez le rat. Thèse de doctorat. Neurosciences. Auvergne : Université d'Auvergne, 283 p.

- Parham P. (2003)** : le système immunitaire. De Boeck ed. Paris, 407 p.
- Precourt L. (2011)** : Rôles et régulation des enzymes antioxydants paraionnasses au niveau intestinal et implication dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Thèse de doctorat. Nutrition. Montréal : Université de Montréal, 386p.
- Ramli I. (2013)** : Étude, in vitro, de l'activité anti leishmanienne de certaines plantes médicinales locales : cas de la famille des *lamiacées*. Thèse de Magister. Biologie Appliquée. Constantine : Université de Constantine 1, 101 p.
- Roux D. et Catier O. (2007)** : botanique pharmacognosie phytothérapie. 3^e édition. Wolters Kluwer ed. France, 140 p.
- Schiele S. (2009)** : La rectocolite ulcérohémorragique chez l'enfant et l'adolescent. Plaidoyer pour une approche psychosomatique associée. Thèse de doctorat. Troisième cycle de Médecine Spécialisée. Nancy : Université Henri Poincaré, Nancy 1, 161 p.
- Soussi S. (2015)** : Les interactions entre les plantes médicinales et les médicaments des pathologies cardiovasculaires. Thèse de doctorat. Pharmacie. Toulouse : université Toulouse III Paul Sabatier, 178 p.
- Spenle C. (2010)** : La laminine-511, acteur de l'inflammation et de la progression tumorale dans l'intestin ?. Thèse de doctorat. Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie. Strasbourg : Université de Strasbourg, 263 p.
- Tezelman S., Terzioglu T. et Yalti T. (1997)**: The effect of prostaglandin E₁ on experimental colitis in the rat. Springer-Verlag. Colorect Dis. 12, 63-66.
- Vican P. (2001)**: Encyclopédie des plantes médicinales. Larousse ed. Hong Kong, 335 p.
- Yakhlef G. (2010)** : Etude de l'activité biologique des extraits de feuilles de *thymus vulgaris* L. et *laurus nobilis* L. Mémoire de Magister. Biochimie Appliquée. Batna : université El hadj Lakhdar, 83 p.
- Zeghad N. (2009)** : Etude du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales d'intérêt économique (*Thymus vulgaris*, *Rosmarinus officinalis*) et évaluation de leur activité antibactérienne. Mémoire de Magister. Biotechnologie végétale. Constantine : Université Mentouri Constantine, 96 p.
- Zenasni L. (2014)**: Etude de polymorphisme chimique des huiles essentielles de *Thymus satureioides* Coss et d'*Origanum compactum* Benth et du genre *Nepeta* et évaluation de leur propriété antibactérienne. Thèse de doctorat en Biochimie-Pharmacologie. Rabat : Université Mohammed v – Agdal, 155 p.

Sites web

- [1]- Maplante (16 juin 2014) Les meilleurs plantes anti-inflammatoires pour l'intestin : <http://www.maplante.com/plantes-anti-inflammatoires>. (Consulté le 16 mars 2016).
- [2]- Laboratoires YVES PONROY. Thym- contre les infections de l'hiver : Pectorales : <https://www.ponroy.com/plantes/T/le-thym>. (Consulté le 15/03/2016)
- [3]. Biosanté France). Immunité innée. <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/limmunite-innee>. (Consulté le 1 juin 2016)
- [4]- Larousse encyclopédie : 2006
<http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/macrophage>. (Consulté le 1 juin 2016)
- [5]. Santé médecine. Les plaques de Peyer : <http://www.sante-medecine.journaldesfemmes.com/plaques-de-peyer-definition>. (Consulté le 1 juin 2016)
- [6]- Access- Lyon. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses : [http://www.acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/immunite-et-vaccination/cellules-immunes-et-organes-lymphoïdes/fiches-Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses/les-plaques-de-Peyer](http://www.acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/immunite-et-vaccination/cellules-immunes-et-organes-lymphoïdes/fiches-Les%20tissus%20lymphoïdes%20associés%20aux%20muqueuses/les-plaques-de-Peyer). (Consulté le 1 juin 2016)

Résumé

Les maladies inflammatoires intestinales représentent un problème grave chez l'homme, ainsi que pour les animaux. L'utilisation des plantes médicinales s'avère être le meilleur moyen pour aboutir à un traitement efficace.

Ainsi, notre étude consiste à évaluer l'effet du thym sur l'inflammation intestinale induite par l'acide acétique chez la souris. Cette étude a révélé un recrutement important des macrophages péritonéaux, une augmentation considérable du nombre des leucocytes avec un taux élevé des granulocytes-monocytes traduisant une réaction inflammatoire. Cette dernière, confirmée par l'analyse des coupes histologiques du côlon, est destructrice pour la muqueuse intestinale des souris ayant reçu uniquement l'acide acétique alors qu'elle est protectrice pour les souris traitées à la fois avec l'acide et l'infusée du thym. Ainsi nous avons démontré que l'infusée du thym a un effet immunomodulateur qui a prévenu l'effet nuisible de l'inflammation sur les tissus.

De ce fait, l'industrie pharmaceutique pourrait mettre le thym dans son programme de recherche afin de déceler les vertus de cette plante, utilisée traditionnellement dans le traitement des maladies digestives.

Mots clés : acide acétique, côlon, immunomodulateur, inflammation intestinale, souris, thym.

Summary

Inflammatory bowel diseases represent a serious problem to humans and veterinary medicine. The use of medicinal plants proves to be the best way to lead to an effective treatment.

Thus, this study was carried out to evaluate the effect of thyme on intestinal inflammation induced by acetic acid in mice. This study revealed an important recruitment of peritoneal macrophages, a significant increase in the number of leukocytes with high levels of granulocyte-monocyte, reflecting an inflammatory reaction. This inflammation, confirmed by the analysis of histological sections of the colon, is destructive for the intestinal mucosa of mice that received only acetic acid while it is protective in mice treated with both the acid and infused thyme. Thus we have demonstrated that infused thyme has an immunomodulatory effect which prevented the harmful effect of inflammation on the tissues.

Thus, the pharmaceutical industry could put the thyme in its research program to identify the virtues of this plant, traditionally used in the treatment of digestive diseases.

Keywords: acetic acid, colon, immunomodulatory, intestinal inflammation, mouse, thyme.

تمثل الأمراض الالتهابية المعوية مشكاً خطيراً للإنسان والحيوان. وقد أثبت أن استخدام النباتات الطبية يمثل أفضل وسيلة لتحقيق علاج فعال. وعليه، اهتمت دراستنا بتقييم تأثير الزعتر على الالتهاب المعوي المحرض باستخدام حمض الخليك عند الفئران. وقد كشفت هذه الدراسة عن توظيف هام للبالغات الكبيرة الصفاقية، زيادة كبيرة في عدد الكريات البيضاء خاصة منها الخلايا المحببة ووحيدات النوى التي أظهرت مستويات عالية، ويعبر هذا عن عملية التهابية، والتي أكدها تحليل المقاطع النسيجية للمعي الغليظ. وقد اتضح أن الاستجابة الالتهابية كانت ضارة لمخاطية المعوية للفئران المعاملة بحمض الخليك فقط، في حين كانت واقية عند الفئران التي المعاملة بحمض الخليك والزعتر معاً. وهكذا أثبت أن للزعتر تأثير معدل للمناعية والذي حال دون إحداث التأثير الضار للأنسجة المصاحبة للعملية الالتهابية. وهكذا، يمكن للصناعة الدوائية وضع الزعتر في برنامجها البحثي للتعرف على فضائل هذا النبات المستخدم في العلاج التقليدي لأمراض الجهاز الهضمي.

الكلمات المفتاحية: حمض الخليك، المعوي الغليظ، المناعية، الالتهاب المعوي، الفئران، الزعتر.