

## LISTE DES FIGURES

<b>Fig.1:</b> <i>Nigella sativa</i> L. ....	7
<b>Fig.2:</b> Fleurs de <i>Nigella sativa</i> L. ....	8
<b>Fig.3:</b> Graines de <i>Nigella sativa</i> L.....	8
<b>Fig.4 :</b> Les graines de différentes espèces de nigelles.....	12
<b>Fig.5 :</b> Produits dérivés de la nigelle.....	16
<b>Fig.6 :</b> Biosynthèse de la thymoquinone dans les graines de <i>Nigella sativa</i> L...20	
<b>Fig.7 :</b> Structures chimiques des alcaloïdes isolés de <i>Nigella sativa</i> L. ....25	
<b>Fig.8 :</b> Structures chimiques des trois flavonoïdes isolés de <i>Nigella sativa</i> L. ..27	
<b>Fig.9 :</b> Structure des saponosides à hédéragénine isolés à partir des graines de <i>Nigella sativa</i> L. ....	29

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I:</b> La composition générale des graines de <i>Nigella sativa</i> L. ....	17
<b>Tableau II :</b> pourcentage de chaque fraction lipidique de l'huile de graines de Nigelle obtenue par deux méthodes.....	21
<b>Tableau III :</b> Composition (en pourcentage) des graines <i>Nigella sativa</i> L. en acides gras selon l'origine de l'échantillon. ....	22
<b>Tableau IV :</b> Les différentes classes de glycolipides de l'huile des graines de <i>Nigella sativa</i> L.....	23
<b>Tableau V :</b> Taux des minéraux dans les feuilles, tige et graines de <i>Nigella sativa</i> L.....	31
<b>Tableau VI :</b> Principaux composés et molécules isolés de <i>Nigella sativa</i> L. ...	32

# SOMMAIRE

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : PRESENTATION DE LA NIGELLE .....</b>	<b>3</b>
1. Historique.....	3
2. Etymologie.....	5
3. Botanique.....	6
4. Systématique.....	9
5. Ecologie .....	9
6. Conditions de culture.....	10
7. Drogue : caractéristiques et contrôles de qualité .....	11
8. Utilisations et conditionnements.....	13
 <b>CHAPITRE II : LA CHIMIE DE LA NIGELLE.....</b>	 <b>17</b>
1. Composition générale.....	17
2. Huiles de <i>Nigella Sativa L</i> .....	18
2.1. Huile essentielle.....	18
2.2. Huile fixe.....	21
3. Autres constituants de la graine de <i>Nigella sativa L</i> .....	24
3.1. Les Alcaloides .....	24
3.2. Les Flavonoides.....	25
3.3. Les Saponosides.....	27
3.4. Les acides aminés et la structure protéique.....	29
3.5. Les vitamines.....	30
3.6. La composition minérale de <i>Nigella sativa L</i> . ....	31

### **CHAPITRE III : PHARMACOLOGIE ET TOXICITE DE LA NIGELLE**

1. Propriétés antioxydantes.....	34
2. Propriétés anti-inflammatoires.....	38
3. Propriétés immunomodulatrices.....	40
4. Actions sur l'appareil respiratoire.....	42
4.1. Actions sur la fréquence respiratoire et la pression intra-trachéale.....	42
4.2. Propriétés bronchodilatatrices.....	42
4.3. Propriétés antiallergiques.....	44
4.4. Propriétés antitussives.....	46
5. Propriétés hépato-gastro-entérologiques.....	47
5.1. Propriétés antiulcéreux.....	47
5.2. Propriétés anticolitiques.....	48
5.3. Propriétés hépatoprotectrices.....	48
6. Actions sur la fonction rénale.....	51
6.1. Propriétés antinéphrotoxiques.....	51
6.2. Propriétés anti-lithiasiques.....	52
7. Actions sur l'appareil cardiovasculaire et les paramètres du sang.....	53
7.1. Actions sur la tension et la fréquence cardiaque.....	53
7.2. Propriétés cardioprotectrices.....	54
7.3. Hyperlipidémie et athérosclérose.....	54
7.4. Actions sur l'hémostase.....	56
7.5. Actions sur l'hyperhomocystéinémie.....	57
8. Propriétés antidiabétiques.....	58
9. Activités cytotoxiques et anticancéreuses.....	61
10. Actions sur le systèmes nerveux.....	63
10.1. Propriétés analgésiques.....	64

10.2. Propriétés anxiolytiques.....	66
10.3. Propriétés anti-convulsivantes et sédatives.....	68
11. Propriétés anti-infectieuses et antiparasitaires.....	70
11.1. Propriétés antibactériennes.....	70
11.2. Propriétés antivirales.....	72
11.3. Propriétés antifongiques.....	72
11.4. Propriétés antiparasitaires.....	74
12. Propriétés dermatologiques.....	77
12.1. Dermatoses de contact et eczéma.....	77
12.2. Soins des brûlures.....	78
13. Actions sur les fonctions de reproduction et fertilité.....	79
13.1. Actions sur la spermatogénèse et fertilité.....	79
13.2. Propriétés œstrogéniques.....	80
13.3. Propriétés galactogènes.....	81
13.4. Propriétés contraceptives.....	81
14. Toxicité de <i>Nigella sativa</i> L.....	82
<b>Conclusion .....</b>	<b>85</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>87</b>

## Introduction:

Pendant des millénaires, l'utilisation des plantes médicinales fut le principal recours pour guérir l'homme. Cette utilisation est généralement adaptée aux pathologies légères, en visant un traitement symptomatique.

Il y'a environ 500 000 plantes sur terre, 100 000 d'entre elles, environ, possèdent des propriétés médicinales attribuées à leurs principes actifs qui agissent directement sur l'organisme[50].

En effet, l'usage de plantes médicinales peut apporter directement des réponses à certains problèmes de santé, mais avant de pouvoir recommander l'usage de telle ou telle espèce pour une maladie, il est nécessaire de valider l'usage traditionnel qui en est fait. En d'autres termes, il convient d'évaluer scientifiquement l'activité pharmacologique de la plante médicinale retenue, et d'apprécier si celle-ci confirme sa réputation. De plus, il est impératif de vérifier également l'absence de toxicité des plantes employées. L'usage de plantes médicinales locales, en réponse à des problèmes de santé peut-être perçu comme une alternative aux médicaments conventionnels.

Parmi les plantes médicinales les plus utilisées et qui ont suscité un grand intérêt pour les pays méditerranéens et asiatiques, on cite *Nigella sativa* Linn.

Cette plante, appartenant à la famille des renonculacées, est communément connue sous le nom de "cumin noir" ou "nigelle".

A travers le monde, on ne dénombre pas moins d'une soixantaine de noms communs et trois noms latins. Les graines de *Nigella sativa* sont cultivées dans les pays de l'Afrique du nord et en Inde. C'est surtout en Turquie que *Nigella sativa* est largement cultivée et commercialisée en direction des pays du Moyen-Orient où elle est utilisée comme condiment et épice dans la préparation des sauces.

Par ailleurs, *Nigella sativa* est surtout employé comme remède naturel pour de nombreuses pathologies, notamment pour le traitement de l'asthme, de l'inflammation, de la toux, de l'eczéma et des états grippaux. La graine ou l'huile qui en est issue est employée comme diurétique, carminatif, cholagogue et vermifuge [84]. Sa popularité était raisonnée par la croyance idéologique de pouvoir guérir plusieurs maladies. En fait, cette plante a occupé une place spéciale pour son grand spectre d'application médicale dans la civilisation islamique, dûe au citation du Prophète Mohamed (salut et paix sur lui); « la graine noire est un remède pour toutes les maladies sauf la mort ». Ces paroles sont restées pour longtemps un mystère pour la science jusqu'à l'arrivée des techniques modernes qui ont réussi à prouver les vertus thérapeutiques des graines de cette plante.

Depuis 1959, plus de 200 études scientifiques concernant la composition chimique ou les propriétés pharmacologiques de ces graines, ont été publiées.

La plupart des indications revendiquées en médecine traditionnelle ont été confirmées et d'autres propriétés sont venues se greffer.

Notre travail, consiste à établir une étude bibliographique, présentant une synthèse des données actuelles de la plante en question. Ce travail est constitué de trois chapitres :

- I. Présentation de la nigelle : elle comprend son historique, son étymologie, sa description botanique, la systématique, sa culture, son utilisation et son conditionnement.
- II. Etude chimique de la nigelle.
- III. Propriétés pharmacologiques et les données toxicologiques de la nigelle.

## **CHAPITRE I : PRESENTATION DE LA NIGELLE**

### **1. Historique :**

L'espèce *Nigelle sativa* L. est cultivée depuis un temps immémorial pour ses graines condimentaires.

Elle était le « Chanquit » des anciens égyptiens. Elle est citée dans leurs papyrus comme un médicament pour les maladies pulmonaires et la toux.

Des archéologues ont trouvé une fiole d'huile de cumin noir dans le tombeau du Pharaon Toutânkhamon. Selon certaines sources, cette huile était utilisée comme produit de beauté par Cléopâtre et Néfertiti. C'était aussi l'un des précieux remèdes prodigués par les médecins personnels des pharaons qu'ils exploitaient pour son action digestive après les repas copieux et aussi contre les maux de tête, de dents, les infections diverses, les inflammations et allergies en tous genres [41-84].

Hippocrate (460-377 av. J.-C.), surnommé le père de la médecine, a mentionné dans son Corpus, près de 400 remèdes à base de plantes dont la nigelle.

Claude Galien (né vers 131 après J.-C.), conseille de brûler les graines de nigelle pour tuer les moucheron et les moustiques ; et Tragus les employait comme antihelminthiques.

Pedanius Dioscoride (40-90 après J.-C.), d'après la préface de son traité de materia medica, préconisait l'usage des graines de *Nigella sativa* contre les maux de tête, les affections des yeux, les maux de dents et les morsures d'araignées.

Oribase, médecin grec du 4<sup>ème</sup> siècle de l'ère chrétienne, fut l'un des médecins de l'empereur Julien, donne une recette (onction énergique) à base de nigelle pour lutter contre les symptômes susmentionnés [156,165].

Le prophète de l'islam MOHAMMED (paix et salut sur lui) la cita dans plusieurs citations [hadiths] comme un remède exceptionnel des maladies, Al Imam Ahmed rapporta dans son livre dénommé «Mousnad », que le prophète

MOHAMMED avait dit : « je vous recommande la graine noire qui est le ‘chouniz’ dans laquelle il y a le remède. »

Ainsi on trouve dans les livres « SAHIH D’ALBOUKHARI » et « SAHIH DE MOUSLIM » d’après Abi Houraira que le prophète avait dit : « je vous recommande la graine noire ou il y a remède contre tout mal, hormis la mort. » **[56, 96].**

Les successeurs du prophète et les médecins arabo-musulmans qui eurent le privilège d’élargir le champ d’application de cette plante de telle sorte qu’ils feraient une véritable panacée de leur médecine.

Ibn Atiq, avait utilisé les graines de *Nigella sativa* macérés dans l’huile d’olive. On instille trois gouttes de cette huile dans chaque orifice nasal pour traiter la grippe qui s’accompagnait d’éternuements en salves **[88].**

Ibnou-Al-Kaim l’a cité comme remède de toutes les maladies du froid, l’utilisait pour traiter la grippe par instillation des gouttes huileuses sous chaque orifice nasale et ceux-ci après avoir cuit et macéré la graine de nigelle **[96].**

Ibnou Al Kaim ajoutait son utilisation dans la gâle surinfectée, les ulcères des membres inférieurs et dans la prévention des surinfections, des blessures, de même Ahmed Ibnou Ibrahim utilisait la poudre de Nigelle associé au henné dans le traitement de l’alopécie **[39,88].**

Ibn Sina et Ibn Takhane conseillaient la grillade des graines réduites en poudre. Celles-ci sont mises dans une bourse en tissu qu’on fait inhaler quotidiennement pour désobstruer les voies nasales, comme à la manière d’un spray. Ibn Sina, préconisait aussi la nigelle dans la dyspnée et dans le traitement de l’asthme et des bronchites. Cette même préparation prise avec de l’eau bouillie, possède des actions diurétiques et dissolvantes des calculs rénaux. D’autres part, la prise de l’huile de nigelle avec de l’huile d’olive était très réputée comme aphrodisiaque, vermifuge, et ténicide **[39, 54, 165].**



## 2. Etymologie : [9-36-84-88]

La nigelle (nom en français) est souvent désignée sous le nom de cumin noir, de toute épice, de nielle, de poivrete...

La nigelle possède trois noms latins synonymes : *Cumins nigrum*, *Nigella indica* et *Nigella sativa*, ce dernier étant le plus employé. Ce sont des noms dérivés du latin, « Niger » : noir.

La nigelle possède aussi une multitude de noms à travers le monde, Les arabes l'appellent : Sanouj, Habbat albaraka « graine de bénédiction », Kammoun asouad ou akeh'al « cumin noir » ou alkammoun al hindi, Habba saouda « la graine noire ».

Les Berbères la désignent par : Zerara, Tikamnin.

En wolof (Sénégal) : Garabou saidouna mouhamad

Autres dénominations internationaux de la nigelle sont les suivants :

- Anglais : Love-in-a-mist, Fennel flower, Onion seed, Black Cumin, Black Caraway, Black seed
- Allemand : Zwiebelsame, Nigella, Schwarzkümmel
- Grec : Melanthion
- Italien : Nigella coltivata, Grano nero
- Espagnol : Niguilla, Pasionara
- Norvégien : Svartkarve
- Suédois : Svartkummin
- Turquie : Corekotu siyah
- Hindi: Kalounji, Munga reala
- Perse: shouniz

### 3. **BOTANIQUE** : [44, 84, 100, 134, 166]

*Nigella sativa* est une plante annuelle herbacée atteignant 20 à 40 cm de haut, très brièvement pubescente.

La tige est dressée, simple ou rameuse.

Les feuilles pennatiséquées, divisées en lobes étroits, sont lancéolées à linéaires et présentent des onglets nectarifères, les feuilles inférieures sont petites et pétaloïdes et les supérieures sont longues.

Les fleurs sont petites à pétales blanchâtres et sépales pétaloïdes et présentent de nombreuses étamines insérées sur le réceptacle.

Les étamines sont hypogynes, inégales, disposées en huit séries rayonnantes.

Les anthères sont biloculaires, déhiscentes par deux fentes longitudinales.

Les carpelles, au nombre de cinq ou six, sont gonflés, à dos arrondi, soudés jusqu'en haut en une capsule globuleuse à longs becs. Les styles sont presque aussi longs que l'ovaire.

La plante est hermaphrodite à reproduction autonome dont le fruit est une capsule formée de 3 à 6 carpelles soudés entre eux jusqu'à la base des styles persistants. Chaque capsule contient plusieurs graines triangulaires blanchâtres. A maturité, elles s'ouvrent et l'exposition des graines à l'air les rendent noires.

Les graines sont noires, nombreuses et granuleuses, de 2 à 3,5 mm de longueur et sont disposées sur deux rangs.

Leur forme est pyramidale, à faces triangulaires sensiblement planes, marquées de rides transversales et finement chagrinées.

Au broyage, elles dégagent une odeur fortement aromatique, tenant du poivre et de l'anis et aussi de la noix de muscade.



Fig. 1: *Nigella sativa* L.



Fig. 2: fleurs de *Nigella arvensis* L.



Fig. 3: graines de *Nigella arvensis* L.

#### **4. SYSTEMATIQUE : [84, 88, 115, 166]**

Le genre *Nigella* appartient à la famille des Renonculacées qui compte environ 1800 espèces groupées en 40 genres :

Embranchement ..... Angiospermes.  
Classe.....Dicotylédones  
Sous classe.....Dialypétales  
Série.....Thalamiflores  
Ordre.....Ranales  
Famille.....Renonculacées  
Genre .....*Nigella*  
Espèce.....*Nigella sativa* L.

#### **5. ECOLOGIE :**

*Nigella sativa* est originaire de l'Asie occidentale et de l'Europe méridionale où elle est cultivée partout comme plante condimentaire, on la rencontre en Asie mineur, en Syrie, dans l'Inde, en Egypte, en Turquie, en Iraq, en Pakistan et en Europe centrale d'où elle a été probablement introduit dans l'Afrique du Nord. Elle est cultivé depuis toujours en plein champs, surtout dans les pays chauds où elle se naturalise souvent [9, 39].

Au Maroc, elle est cultivée dans les champs et jardins, dans la péninsule Tingitante et dans le Rif, en terre légères et fertiles. Parfois elle pousse d'une façon spontanée dans les Oasis du Sud [81,115].

## **6. CONDITIONS DE CULTURES :**

### **6.1. Les conditions climatiques :**

La culture des plantes de la graine noire est meilleure dans la plupart des terrains agricoles surtout ceux légèrement épais, frais, rudes ayant une fertilité élevée et une bonne aération. Leur fructification est plus élevée dans les régions tempérées et dans celles un peu plus chaudes avec une humidité atmosphérique basse.

L'humidité et la température élevée font exposer les plantes aux infections des champignons et aux insectes et, par conséquent, diminuent la quantité de fruits récoltés et graines en raison de la baisse du taux de feuillage de la plante.

Il faut aussi noter que ces plantes ne supportent pas les terrains arides, de même que ceux salés ou acides à cause de la baisse de la poussée du feuillage vert et celle de la récolte des graines, toutes dues à l'absorption exagérée de quelques éléments tels que le magnésium, l'aluminium, ainsi qu'à la décroissance de l'absorption des substances nutritives importantes comme le phosphore, le potassium et l'azote [36,56,84].

### **6.2. La période de culture :**

Il est préférable de semer les graines entre le mois de septembre jusqu'en fin d'octobre afin d'éviter les baisses de rendement des fruits et des graines. En effet, la poussée des feuilles et la floraison sont faibles lorsque le semis est retardé.

Le meilleur espacement entre culture est de 15x15 cm, il faut ameublir le sol et détruire les mauvaises herbes par binage.

La germination nécessite l'obscurité, néanmoins il faut veiller à ce que la profondeur des semis des graines ne soit pas trop importante, sinon on risque une mauvaise levée, généralement elle est de 2 cm. Avec 2 kg de semis en moyenne par hectare, la dose suffisante d'engrais par hectare est 5 kg d'azote,

de phosphates et de potassium, ou bien on utilise du fumier. Il est nécessaire pendant les stades de floraison et de fructification d'irriguer en vue d'éviter l'échaudage des graines, afin de garantir un bon rendement par la suite. La nigelle peut être aussi semée sur des billons en rigoles comme les oignons [36, 156].

### **6.3. La récolte des graines :**

Après la pleine formation des fruits et la maturité des graines, il faut faucher à 5 cm environ du niveau du sol des plantes dès que la plupart des feuilles sont jaunes brunes. Alors, le fauchage doit avoir lieu le matin de bonne heure et avant le lever du soleil en vue d'empêcher la vaporisation des gouttes de rosée saturant d'humidité les plantes pendant la nuit.

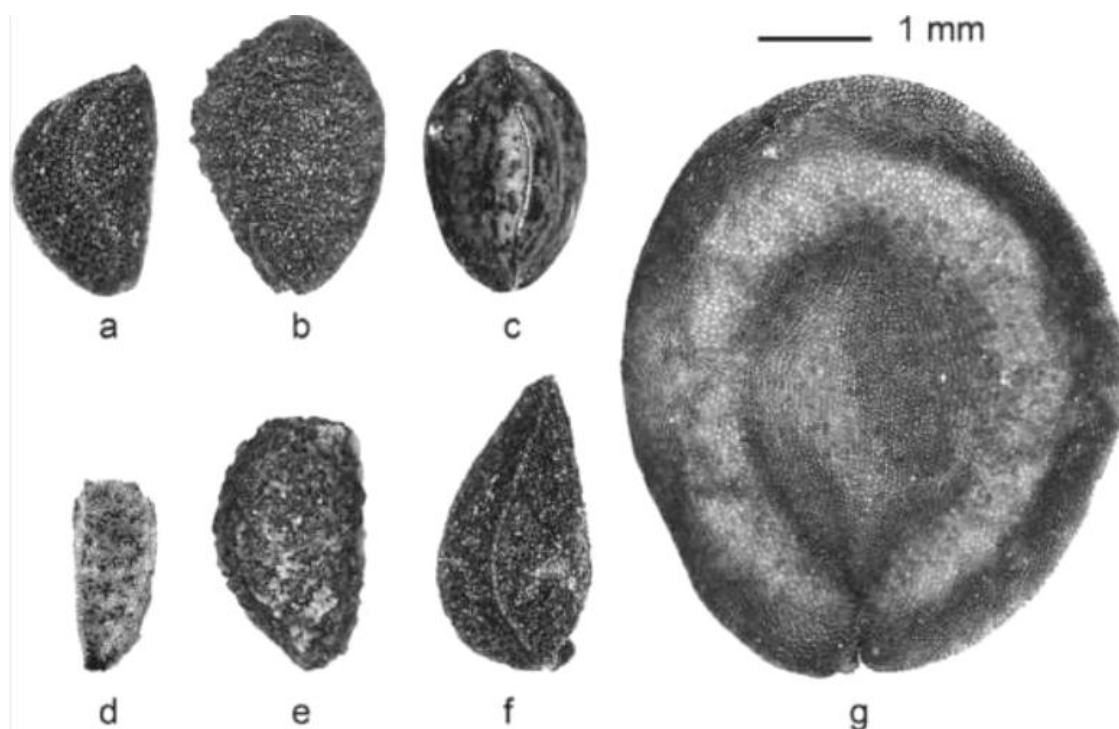
Les plantes fauchées doivent ensuite être transportées sous forme de gerbes avant le lever du soleil. Elles sont déposées dans un lieu bien propre, en les plaçant sur des toiles en plastique cirées ou sur des couvertures de coton ou de lin en vue d'empêcher les fruits de tomber par terre, de façon à conserver leur pureté. Enfin, elles doivent être exposées en plein air et continuellement remuées pour un séchage parfait avant d'être battues, blutées et débarrassées à la fois des graines et des fruits avant d'entasser les graines dans des sacs en jute [56-84].

## **7. Drogue : caractéristiques et contrôle de qualité.**

Les graines, mûres et entières, sont appréciées selon les caractères organoleptiques comme leurs tailles, leurs couleurs, leurs formes, leurs textures, leurs odeurs et leurs arômes. Cette analyse permettra de différencier les différentes espèces du genre *Nigella* (figure 4). La qualité de la graine suit les critères des bonnes pratiques de fabrication relatifs à chaque pays, tels que la couleur et la saveur ainsi que l'absence de contamination microbienne, d'insectes, de matières étrangères, de composants toxiques.

### 7.1. Caractères macroscopiques

La graine de *Nigella sativa* est de couleur noir mat, de 2 à 3,5 mm de long et d'une épaisseur pouvant aller jusqu'à 2 mm. De forme ovale, elle est tri- ou quadrangulaire, aplatie, légèrement cintrée sur sa face postérieure. La surface des graines présente un fin réseau et elle peut être rugueuse. L'odeur de la graine broyée est aromatique, elle évoque le cumin ou pour certains l'origan ou la carotte, la saveur est amère puis légèrement piquante et poivrée (figure 4) [156].



**Fig.4** : Les graines de différentes espèces de nigelles, d'après [156].

a *N. arvensis* L., b *N. damascena* L., c *N. hispanica* L., d *N. integrifolia* Regel, e *N. nigellastrum* Willk., f *N. sativa* L., g *N. orientalis* L.



## **7.2. Caractères microscopiques**

L'identification microscopique paraît inutile car les graines ont une forme et des caractères organoleptiques marqués.

Le tégument de la graine est formé de trois tuniques :

- Externe : formée de cellules coniques papilliformes, à parois brunes et épaisses.
- Moyenne : formée de cellules aplaties, allongées tangentiellement.
- Interne : formée d'une rangée de petites cellules cubiques.

L'albumen est riche en huile et en aleurone [134].

## **7.3. Essais chimiques**

Les essais chimiques portant sur les graines à l'état brut sont destinés à vérifier la qualité de la drogue, c'est-à-dire : le dosage des cendres, l'humidité, les substances toxiques, les résidus phytosanitaires, les éléments étrangers, les micro-organismes et les éléments radioactifs.

Les essais chimiques portant sur l'huile fixe et l'huile essentielle de *Nigella sativa* permettent de déterminer leurs teneurs en acides gras et composés aromatiques.

Les méthodes d'analyse utilisées sont les différentes chromatographies, en phase gazeuse (GC) parfois couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS), liquide à haute pression (CLHP) et sur couche mince (CCM) [156].

## **8. UTILISATIONS :**

### **8.1. Usages traditionnels :**

En effet, la nigelle a été utilisée dans les pays du Proche à l'Extrême Orient depuis des siècles pour traiter des maladies comme : l'asthme bronchique, la bronchite, les rhumatismes et douleurs inflammatoires associées, pour augmenter la production de lait chez la femme allaitante, pour traiter les

désordres digestifs et favoriser l'élimination, pour stimuler le système immunitaire et lutter contre les infestations parasitaires [49].

Elle s'utilise seule ou associée à d'autres substances naturelles (miel, huile d'olive, plantes médicinales...), et sous différentes formes galéniques suivant le mode d'administration, dans le traitement de ces différentes affections [36].

Dans la médecine traditionnelle marocaine, on trouve plusieurs formes d'utilisation des graines de nigelle :

- En poudre : la poudre de graines fraîchement moulues est inhalée en cas de rhume, grippe, migraine, sinusite, affection pulmonaire et asthme. Elle est ainsi appliquée sur les dents en cas de rage dentaire.

Par voie orale et à faible dose, la poudre agirait en tant que galactagogue, emménagogue, réchauffant, fortifiant, antinauséeux, vermifuge, antipyrétique et antidote des poisons et des venins

- En pommade : elle est incorporée dans une pommade et appliquée sur les verrues, cors, dartres et vitiligo ; on l'utilise également en application dans l'hémiplégie, la paralysie des membres et la paralysie faciale.

- En suppositoire : la graine est employée en fumigations ou incorporée à des suppositoires, contre les hémorroïdes. [38,134].

Au Sénégal, la nigelle est utilisée dans la prévention et le traitement de nombreuses maladies dont les maux de ventre, l'ulcère gastrique, la constipation, les douleurs divers, l'asthme, le rhume, la sinusite, l'angine, les helminthes, les affections dermatologiques, l'hypertension artérielle, la drépanocytose, les infections ... [36].

## **8.2. Usages culinaires : [157,167, 168, 169]**

Grâce à leur arôme citronné et légèrement piquant, les graines de nigelle sont présentes dans de nombreuses cuisines, comme condiment dans le pain, les gâteaux, et les autres plats.

Elles sont retrouvées ainsi dans la cuisine de proche et moyen orient, en Afrique du nord,...

Leur petit gout piquant leur permet de remplacer le poivre.

En Inde, les grains peuvent être utilisées entières avec les légumes, souvent après avoir été grillées à sec pour en rechausser l'arôme.

Elles agrémentent aussi les pains traditionnels, les naans (pain de régions d'Asie centrale et du sud), ainsi que les salades, le riz, le poisson,...

Elles entrent aussi dans la composition du « panache phoron », les 5 épices de bengalais, qui est un mélange de quantités égales de cumin, fenouil, moutarde, fenugrec et nigelle.

Leur saveur se mélange bien avec celle des fruits de coriandre, de la sarriette ou du thym.

Les graines de nigelle sont très employées par les marocains pour aromatiser le pain : quelque graines sont ajoutées à la pâte avant la cuisson.

Elles entrent aussi dans le Ras al-hanout, un mélange de 24 à 27 épices [166].

## **8.3. Conditionnement : [168]**

La poudre est conditionnée dans des sachets en kraft ou en plastique, des pots et des bouteilles en plastiques. L'huile est en flacon avec des contenances différentes.

De même des produits dérivés de la graine noire : savon, confiture, champoing, pommade entres autres sont conditionnés selon leurs formes galéniques.



Huile de massage corporel à base de nigelle



Gélule de poudre de nigelle



Champoign à la nigelle



Thé noir à la nigelle

**Fig. 5** : Produits dérivés de la nigelle [168].

## CHAPITRE II : LA CHIMIE DE LA NIGELLE

En raison de leur large domaine d'usage médicinal, les graines de *Nigella sativa* ont fait l'objet de plusieurs études phytochimiques intensives dans le but d'identifier ses principes actifs. Ces études ont révélé que ces graines sont très riches en plusieurs constituants tant de métabolites secondaires que primaires, dont la teneur varie selon les conditions géographiques et climatiques, ainsi que les méthodes d'études (extraction et détection).

*Nigella sativa* L. pourrait constituer une importante source de protéines (21%) et de sels minéraux : phosphate, calcium, potassium, magnésium et sodium [3].

### I. COMPOSITION GENERALE

Cette analyse a été réalisée sur des graines de Nigelle de Turquie en 1993 [132].

Tableau 1 résume ces valeurs.

Composition	Teneur en %
Eau	6,4
Cendres	4,0
Lipides	32,0
Protéines	20,2
Fibres	6,6
Glucides	37,4

**Tableau I:** La composition générale des graines de *Nigella sativa* L.

La composition générale des graines de *Nigella sativa* montre une teneur relativement importante en glucides (37,4%), en lipides avec 32% et en protéines avec 20%.

## II. Les huiles de *Nigella sativa* L.

### 1. L'Huile Essentielle :

Les huiles essentielles (HE) sont des produits odorants obtenus à partir de plantes par entraînement à la vapeur d'eau, par hydrodistillation à partir des végétaux entiers ou en partie, ou par expression de certains agrumes.

Cette définition est restrictive car elle exclut, d'une part, les produits odorants d'origine animale, et d'autre part, les essences obtenues par d'autres procédés d'extraction [81].

La composition chimique d'une huile essentielle est assez complexe, on y trouve généralement de nombreux constituants appartenant principalement à deux grandes familles chimiques : les composés terpéniques et les composés aromatiques, dérivés de phénylpropane.

Les acides organiques, les cétones de faible poids moléculaire et les coumarines volatiles entrent également en faible proportion dans la constitution des HE.

Cependant, cette complexité de la composition chimique des HE suscite plusieurs remarques :

- Parmi de nombreux constituants d'une HE, l'un domine généralement, on l'appelle composé majoritaire.

- A l'intérieur d'une espèce végétale, on observe des variations chimiques (qualitatives et quantitatives) importantes, ce qui conduit à admettre l'existence de chimiotypes (exemple : Thymus à thymol, à géraniol, à carvacrol, à linalool, etc...) [9].

La composition chimique des HE varie avec le milieu et l'époque de la végétation. Elle peut aussi se modifier au cours de l'extraction et durant la conservation.

Les graines de *Nigella sativa* contiendraient entre 0,5 % et 1,6 % d'HE [49].

En 1986, la séparation des différents constituants de l'HE de graines de *Nigella sativa* L. en provenance d'Egypte a été obtenue par CPG couplée à la spectrométrie de masse.

Les résultats obtenus ont montré la présence de 67 composants.

L'HE extraite contient environ 46% d'hydrocarbures monoterpéniques dont le principal est le  $p$ -cymène ( $\approx 32\%$ ) et l' $\alpha$ -pinène ( $\approx 9\%$ ).

Un autre composant principal est la thymoquinone (24,5%).

L'HE contient également du carvacrol (1,1%) et de la thymohydroquinone (0,64%).

Il est très intéressant de noter la présence en faible quantité de 8 disulfides car ceux-ci peuvent contribuer par leur teneur en soufre à la qualification de saveur piquante attribuée aux graines de Nigelle [3].

Récemment, L'huile essentielle de *Nigella sativa* cultivée au Sahara algérien (Timimoune et Adrar), extraite par deux méthodes différentes, l'hydrodistillation et distillation par micro-onde a été analysée par CPG et GC-MS, 112 composés ont été identifiés et caractérisés, le  $p$ -cymène représente toujours le composé le plus abondant suivi de la thymoquinone [57].

Contrairement à ces deux études précédentes, Moretti et ses collaborateurs ont trouvé que le composant majeur est le  $p$ -cymène suivi du thymol alors que la thymoquinone présente un taux faible. Une autre analyse de cette huile par CG-MS avait donné, la thymoquinone comme composé majoritaire [124].

Ces derniers résultats montrent de grandes variations, même lorsqu'il s'agit de plantes provenant de régions différentes d'un même pays car la notion de conditions environnementales influence très fortement les compositions chimiques des HE d'une même espèce.

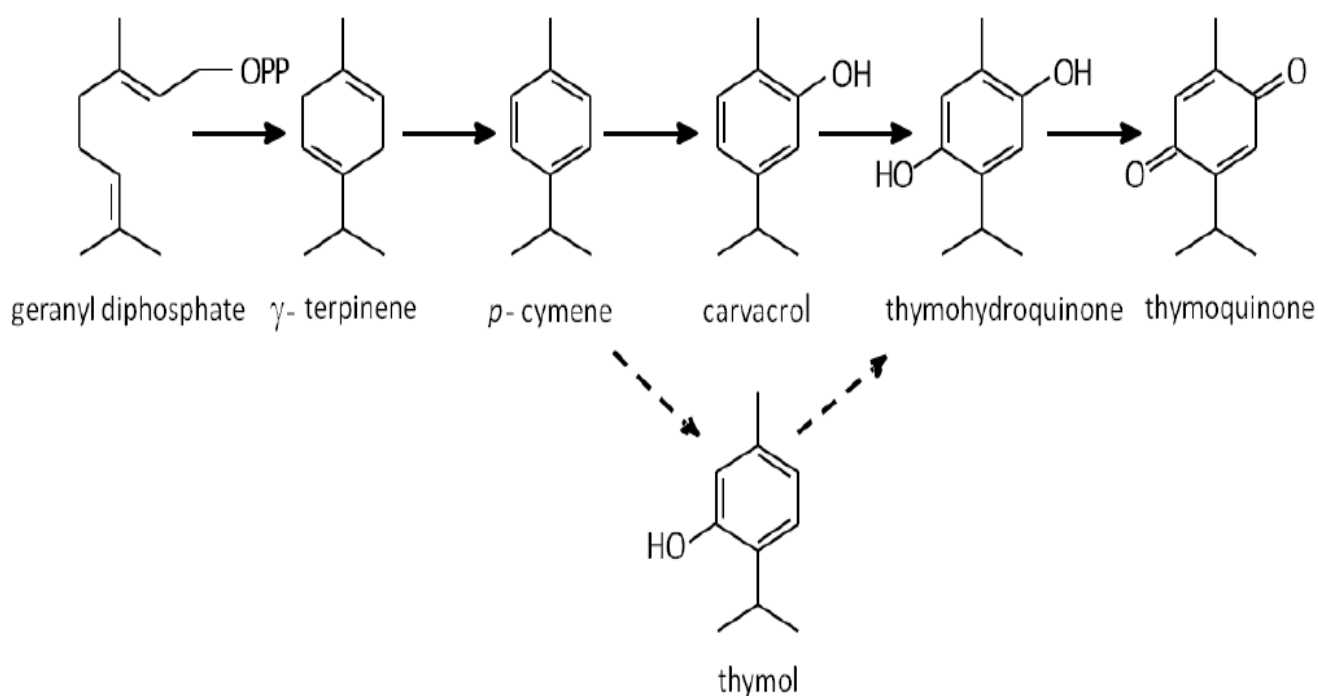
En 2001, Antuonio et al., ont étudié l'effet de trois cultures différentes, c'est-à-dire semées (3 mars, 9 avril et 7 mai) et récoltées à trois dates différentes (19 et

25 juillet et 1er août) sur la composition en HE de graines de *Nigella sativa* originaires du Maroc.

Cette étude a montré une grande variabilité de la composition en HE selon les dates de culture avec :

- une teneur en HE totale extraite variant de 0,28% (2ème culture) à 0,5% (1ère culture).
- des composés apparaissant lors de culture tardive (sesquiterpènes à haut poids moléculaire).

Nous pouvons penser que les conditions climatiques des mois de mars, avril et mai ont joué un rôle important dans la variation de la composition de l'HE [58].



**Fig. 6 :** biosynthèse de la thymoquinone dans les graines de *Nigella sativa* L [49].



## 2. L'huile fixe

Une huile végétale est un mélange à consistance liquide ou semi-liquide à température ambiante, de substances majoritairement hydrophobes, solubles dans les solvants organiques apolaires ou peu polaires, non volatiles : on parle alors d'« huile fixe ou grasse ».

Les huiles végétales s'extraient naturellement par compression de la matière qui les contient, préalablement concassée. La compression est exercée à froid ou à chaud [50].

Chez l'espèce *Nigella sativa*, Grossly et coll. étaient les premiers à extraire l'huile végétale par expression des graines, et à étudier ses propriétés physiques et chimiques. Par la suite, Burs et al. ont adopté la méthode d'obtention des solvants organiques dument choisis. Ils ont employé dans ce but de l'éther de pétrole à froid et à chaud puis le benzène à froid [81].

L'huile fixe : Représente 37,9-39,2% du poids de la graine [37,141].

Les triacylglycérols (TAG) représentent la fraction la plus importante des lipides viennent ensuite les acides gras libres; puis les diacylglycérols (DAG) et les monoacylglycérols (MAG).

classe de lipides	méthode par pression à froid	méthode d'extraction par solvant
lipides polaires	$3,7 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,8$
acides gras libres	$14,2 \pm 0,5$	$8,3 \pm 0,2$
triacylglycérols	$57,5 \pm 2,0$	$63,2 \pm 2,2$
monoacylglycérols	$4,8 \pm 0,7$	$5,7 \pm 0,5$
diacylglycérols	$5,1 \pm 0,7$	$4,1 \pm 0,8$
stérols libres	$3,0 \pm 0,8$	$5 \pm 0,6$
esters de stérols	$2,5 \pm 0,$	$4,4 \pm 0,4$
inconnu	$5,4 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,3$

**Tableau II** : pourcentage de chaque fraction lipidique de l'huile de graines de Nigelle obtenue par deux méthodes [141].

L'analyse phytochimiques des graines de nigelle de différentes provenances montre que le principal acide gras insaturé est l'acide linoléique suivi par l'acide oléique, alors que l'acide gras saturé majoritaire est l'acide palmitique.

La présence d'autres acides gras ; myristoléique, palmitoléique, stéarique, arachidonique, éicosénoïque, béhénique, lignocérique à été également détectée (voir tableau 3).

Acides gras	Arabie	Egypte	Iran	Turquie	Tunisie
C 14:0 ac.myristique	0,9 ± 0,08	11,1 ± 1,1	0,4	0.3±0,1	3.2± 0.1
C 14:1 ac.myristoléique	0,18 ± 0,03	traces	16,5	-----	-----
C 16:0 ac.palmitique	<b>11,9 ± 0,18</b>	<b>12,1 ± 3,4</b>	<b>12,5</b>	<b>12.0±02</b>	<b>12.2 ± 0.1</b>
C 16:1 ac.palmitoléique	0,3 ± 0,01	0,5 ± 0,1	-----	0.2 ±001	-----
C 18:0 ac.stéarique	2,28 ± 0,11	3,7 ± 1,7	3,4	2.8 ±02	6.3 ± 0.3
C 18:1 ac.oléique	<b>23,58 ± 1,03</b>	<b>18,9 ± 5,4</b>	<b>23,4</b>	<b>20,1 ±1.8</b>	<b>12.7 ± 0.2</b>
C 18:2 ac.linoléique	<b>59,34 ± 1,96</b>	<b>47,5 ± 6,5</b>	<b>55,6</b>	<b>49,6±9,1</b>	<b>61.3 ± 0.4</b>
C 18:3 ac.linolénique	0,3 ± 0,12	2,1 ± 0,4	0,4	0.3± 01	1.5 ± 0.2
C 20:0 ac.arachidonique	0,14 ± 0,02	1,2 ± 0,8	-----	0.2± 001	0.2 ±0.05
C 20:1 ac.écoseinoïque	-----	-----	-----	0.4 ±001	0.4 ±0.1
C 20:2 ac.éicosadiénoïque	-----	-----	3,1	-----	-----
C 22:0 ac.béhénique	-----	-----	-----	-----	2.2 ± 0.1
C 22:2	-----	0,9 ± 0,4	-----	-----	-----
C 22:1 ac.érucique	-----	0,7 ± 0,4	-----	3.5±03	-----
C 24:0 ac.lignocérique	1,08 ± 0,012	0,2 ± 0,1	-----	0.3±005	-----
<b>acides gras saturés</b>	<b>16,3</b>	<b>29,2</b>	<b>17</b>	<b>15,6±2,5</b>	<b>24.1 ±0.8</b>
<b>acides gras insaturés</b>	<b>83,7</b>	<b>69,7</b>	<b>82,5</b>	<b>73,7±5</b>	<b>75.9 ± 0.8</b>

**Tableau III** : Composition (en pourcentage) des graines *Nigella sativa* L. en acides gras selon l'origine de l'échantillon [17, 37, 43, 90].

D'autres études portées sur la composition en acylglycérols ont montré que l'acide linoléique reste l'acide gras majoritaire dans les MAG, les DAG et les TAG quelque soit le mode d'extraction [141].

L'analyse des phospholipides (PL) par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) a permis d'identifier principalement sept constituants; phosphatidyl choline (46% des PL), phosphatidyl éthanolamine (25%), phosphatidyl sérine (12%), phosphatidyl inositol (9,56%), lysophosphatidyl choline (4,23%), phosphatidyl glycérol (1,51%) et lysophosphatidyl éthanolamine (1,2%) [90,142].

Une étude complémentaire sur les glycolipides de *Nigella sativa* a permis de séparer et d'identifier six composés dont le plus abondant est le digalactosyl diacyl glycérol qui forme 55,6% des glycolipides totaux [90,143].

Sous classes de glycolipides	Teneur en g/100g de GL
Digluco-side diacylglycérol	55,60
Glucocérébroside	11,90
Glucoside acétylé de stérol	9,95
Glucoside de stérol	9,45
Monogalactosyl diacylglycérol	7,88
Sulfoquinovosyl diacylglycérol	5,08

**Tableau IV** : Les différentes classes de glycolipides de l'huile des graines de *Nigella sativa* L [143].

Ultérieurement la richesse de l'huile de la nigelle en stérols a été mis en évidence par différentes équipes de travail. D'après ces chercheurs les stérols représentent 17,41-42,66% de la matière insaponifiable, dont le  $\beta$ -sitostérol est le plus abondant (44-54%), suivi par le stigmastérol (16.57–20.92%),  $\Delta$ 7-stigmasterol,  $\Delta$ 7-avenasterol et le cholestérol qui sont également détectés mais à des taux plus faibles [57, 90, 124].

### **III)Autres constituants de la graine de *Nigella stiva* L. :**

#### **1. Les Alcaloïdes :**

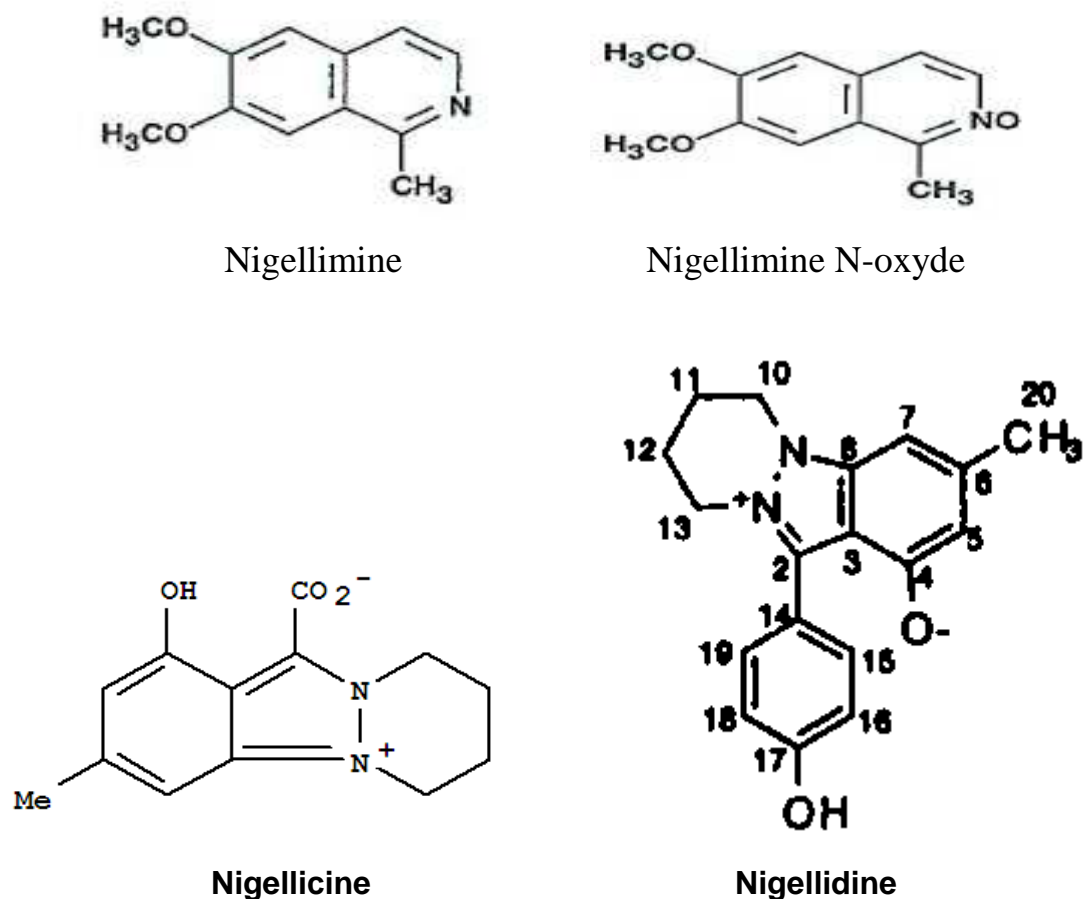
Les alcaloïdes englobent une grande variété de produits organiques que l'on rencontre aussi bien dans le règne animal que dans le règne végétal. Parmi les substances naturelles d'utilité médicale, les alcaloïdes tiennent une place de choix ; ils doivent leur extrême importance d'une part à leur toxicité et d'autre part à leurs propriétés pharmacodynamiques marquées à faibles doses [81].

Les plus importants alcaloïdes de *Nigella sativa* (fig.7) ont été isolés à partir des graines.

- Au Pakistan : 1985 : Nigellimine N-oxyde : alcaloïde isoquinoléique [29]
  - 1985 : Nigellicine : alcaloïde indazolique [27]
  - 1992 : Nigellimine : alcaloïde isoquinoléique [28]
  - 1993 : Nigellidine : alcaloïde indazolique [30]

Ces découvertes ont été menées par Atta-Ur-Rahman et al.

- Au Japon : Morikawa et al. ont isolé en :
  - 2003 : Nigellamine A1, A2, B1, B2 alcaloïdes diterpéniques type-dolabellane [126]
  - 2004 : Nigellamine A3, A4, A5, C. [127]



**Fig. 7** : structures chimiques des alcaloïdes isolés de *Nigella sativa L.*

## 2. Les Flavonoides :

Les flavonoides sont des composés aromatiques dont la biosynthèse constitue l'un des processus fondamentaux de la phytochimie. Ils font partie de ce que l'on appelle les composés phénoliques. Les flavonoides sont des substances généralement colorées très répandues chez les végétaux : On les trouve dissoutes dans les vacuoles à l'hétéroside ou comme constituants de plastes (les chromoplastes).

Les propriétés physiologiques des flavonoides pour les plantes interviennent probablement dans les phénomènes d'oxydo-réductions, de fécondation ainsi que dans la croissance de la plante.

Les dérivés flavonoïques, pratiquement atoxiques pour l'Homme, ont des propriétés physiologiques intéressantes. Ce sont essentiellement des médicaments de l'insuffisance veineuse. Ils agissent au niveau de capillaires sanguins en augmentant leur résistance par la diminution leur perméabilité.

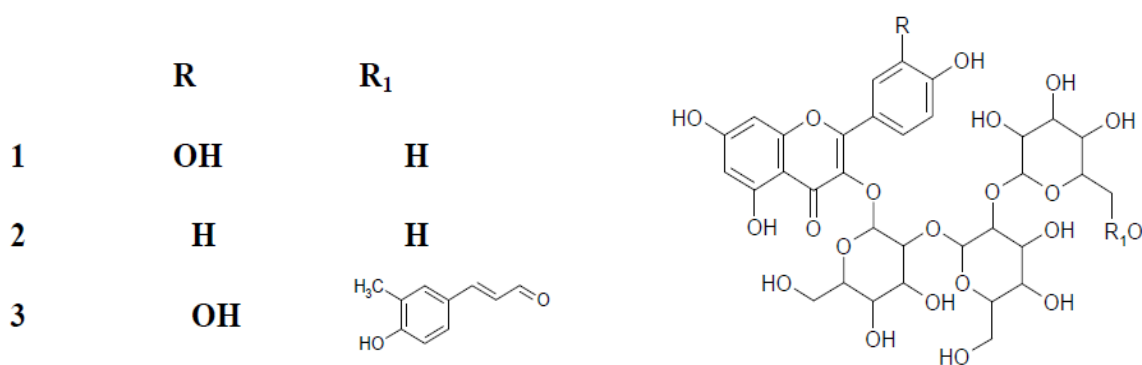
De part cette action générale, les flavonoides seraient des diurétiques, des antispasmodiques et des anti-inflammatoires [9].

Les renonculacées sont un groupe riche en flavonols et en flavones. Tout récemment trois nouveaux flavonoides triglycosylés (Figure 8), ont été isolées à partir des graines de *Nigella sativa* par Merfort et leurs structures ont été déterminées [123].

- 1 = quercétine 3-O-β-glucopyranosyl (1→2)-O -β-galactopyranosyl (1→2)-O-β-glucopyranoside
- 2 = kaempférol 3-O-β-glucopyranosyl (1→2)-O -β-galactopyranosyl (1→2)-O-β-glucopyranoside
- 3 = quercétine 3-O-(6-féruloyl- β-glucopyranosyl) (1→2)-O -β-galactopyranosyl (1→2)-O-β-glucopyranoside

Un autre triglycoside de kaempférol a été isolé à partir de l'extrait butanolique des graines de *Nigella sativa* par Singab et al en 1999 en Egypte [149]; il s'agit du :

- kaempférol 3-O- [β-D-glucosyl- (1→2) -O-β-D-glucosyl (1→2)]glucoside.



**Fig. 8** : Structures chimiques des trois flavonoïdes isolés de *Nigella sativa* L.

En 2008, quatorze composés phénoliques ont été isolés à partir d'un extrait méthanolique de pousses et de racines de *Nigella sativa*. Ceux-ci sont : l'acide gallique, l'acide parahydroxybenzoïque, l'acide chlorogénique, l'acide vanillique, l'acide para-coumarique, l'acide férulique, l'acide trans-2-hydroxycinnamique, l'acide trans-hydroxycinnamique, l'épicatéchine, la catéchine, la quercétine, l'apigénine, l'amentoflavone et la flavone [51].

### 3. Les Saponosides :

Ce sont des hétérosides de stérols ou de triterpènes par hydrolyse, ils libèrent un ou plusieurs oses et une sapogénine.

Les saponines doivent cette dénomination à la propriété de mousser fortement en solution aqueuse cette tensio-activité entraînant le pouvoir aphogène et hémolytique des saponines.

Leur rôle est important en pharmacie pour leurs actions dépuratives diurétique et vienotropes [81].

La première saponine isolée par Greenisch en 1882 à partir des graines de *Nigella sativa* est la mélianthine, dont l'aglycone est l'hédéragénine [124].

Une étude pakistanaise en 1988 menée par Akbar Ali Ansari et al. a permis d'isoler et d'identifier une saponine triterpénique à partir de l'extrait éthanolique de graine de nigelle avec comme formule [134] :

- 3-O- [β-D-xylopyranosyl-(1→3)-α-L-rhamnopyranosyl-(1→2) -α-L-arabinopyranosyl]-28-O-[α-L- rhamnopyranosyl -(1→4) -β-D-glucopyranosyl-(1→6) -β-D-glucopyranosyl] Hédéragénine.(1)

Une autre saponine a été isolée par une équipe égyptienne, mais cette fois-ci à partir de l'extrait méthanolique [149] :

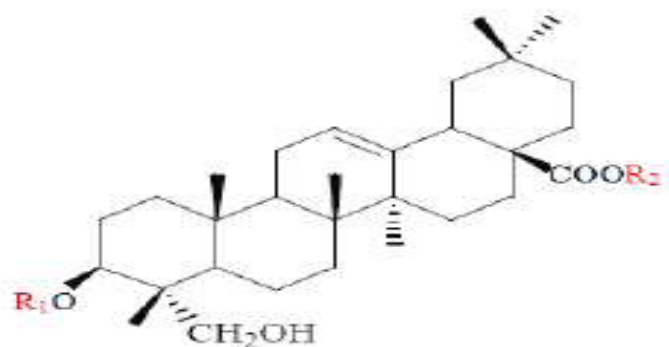
- 3-O-[β-D-xylopyranosyl-(1→3)-α-L-rhamnopyranosyl-(1→2)-α-L-arabinopyranosyl]-hédéragénine.

Dans une étude réalisée par Kumara et Huat [112], il a été possible d'isoler et de caractériser à partir des graines de *Nigella sativa* une saponoside triterpénique douée de propriétés antitumorales appelée l'α-hederine .

Une étude ultérieure de Taskin et collaborateurs [152] a permis d'isoler à partir de l'extrait méthanolique trois autres saponosides apparentées à l' α-hederine, avec l'élucidation de leurs structures par des méthodes chimiques et spectrales.

- 3-O-β-D-xyl (1-3)-α-L-rha- (1-2)-α-L-ara-28-O-α-L-rha(1-4)-β-D-glu(1-6) -β-D-glu-hédéragénine,
- 3-O-α-L-rha-(1-2)-α-L-ara-28-O-α-L-rha(1-4)-β-D-glu(1-6)-β-D-glu-hédéragénine,
- 3-O-β-D-xyl(1-3)-α-L-rha-(1-2)-α-L-ara-hédéragénine.





R1	R2
1 = $\alpha$ -L-rha (1-2)- $\alpha$ -L-ara	H
2 = $\beta$ -D-xyl (1-3)- $\alpha$ -L-rha (1-2)- $\alpha$ -L-ara	H
3 = $\alpha$ -rha (1-2)- $\alpha$ -L-ara(1-4)- $\beta$ -D-glu (1-6)- $\beta$ -D-glu	$\alpha$ -rha
4 = $\beta$ -D-xyl (1-3)- $\alpha$ -L-rha (1-2)- $\alpha$ -L-ara(1-4)- $\beta$ -D-glu (1-6)- $\beta$ -D-glu	$\alpha$ -rha

**Fig. 9** : Structure des saponosides à hédéragénine isolés à partir des graines de *Nigella sativa* L.. Avec : 1 =  $\alpha$ -hédérine

Dans tous les cas, les saponines trouvées dans les graines de Nigelle ont pour aglycone l'hédéragénine, une génine triterpénique.

#### 4. Les acides aminés et la structure protéique

Les graines de *Nigella sativa* contiennent environ 20% de protéines, parmi lesquelles de nombreuses enzymes dont la plus étudiée jusqu'à maintenant est la lipase qui catalyse des réactions de transestérification.

L'analyse de la composition en acides aminés (AA) réalisée par Saleh Al-Jassir sur des graines de Nigelle d'Arabie en 1992 [17], a montré la présence de 17 acides aminés dont 8 acides aminés essentiels (AAE).

L'AA majeur est l'acide glutamique (22,74%), suivi par l'arginine (9,19), l'acide aspartique (8,94), la leucine (5,82) et la glycine (5,61).

Ces constituants majeurs représentent plus de 54% des AA totaux. La cystine et la méthionine sont les plus mineurs. Le tryptophane, autre AAE, n'a pas été mis en évidence.

L'étude de Babayn de l'hydrolysate protéique, a montré des résultats légèrement différents de celles-ci, avec comme AA majoritaire est ici l'arginine, suivi par l'acide glutamique et la leucine [32].

Ces différences sont certainement dues à des variations génotypiques et environnementales.

## **5. Les vitamines**

En 1998 [151], l'étude de la teneur en vitamines a été menée sur 5 échantillons de graines de *Nigella sativa* provenant de 4 pays différents a permis de mettre en évidence la présence des vitamines B, notamment celle en vitamine B1, mais à des taux relativement faible par rapport aux AQR (Apports Quotidiens Recommandés aux Etats-Unis).

Les autres vitamines ainsi identifiées sont : Riboflavine (B2) ; acide folique (B9).

Ramadan et al. ont analysé les vitamines liposolubles de *Nigella sativa L.* et ont pu identifier toutes les classes des tocophérols dans l'huile. Les tocophérols totaux constituent 0,05% de l'huile, et sont constitués majoritairement de l' $\alpha$ -tocophérol (48%) et du  $\gamma$ -tocophérol (28%). Ces mêmes chercheurs ont pu également identifier d'autres vitamines liposolubles; la  $\beta$ -carotène (0,05%) et la vitamine K 1 (0,1%) [139].

## 6. La composition minérale de *Nigella sativa* L. :

Lorsque l'on détruit la matière organique par incinération, on élimine totalement l'hydrogène et l'azote et partiellement l'oxygène, le carbone, le chlore et le soufre.

Par contre, on retrouve intégralement les ions  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  et  $Mg^{2+}$  à l'état de carbonates ou d'oxydes dans les cendres totales précitées, les éléments minéraux sont dosés par adsorption atomique.

Les résultats obtenus sont données dans le tableau ci-dessous.

MINERAUX	% de cendre			% en matière végétale Sèche		
	Graine	Feuille	Tige	Graines	Feuilles	Tiges
AL	0.282	2.730	0.132	0.012	0.338	0.016
Fe	0.340	1.710	0.180	0.015	0.212	0.022
Zn	0.152	0.057	0.220	$6.10^{-3}$	$7.10^{-3}$	$2.10^{-3}$
Cu	0.031	0.037	$6.10^{-3}$	$3.10^{-3}$	$4.10^{-3}$	$8.10^{-4}$
$K^+$	18.100	11.430	27.220	0.821	1.418	3.328
$Na^+$	0.230	0.920	0.310	0.010	0.114	0.370
$Mg^{2+}$	5.100	2.050	1.320	0.231	0.254	0.161
$Ca^{2+}$	11.880	13.850	14.050	0.539	1.693	1.717

**Tableau V :** Taux des minéraux dans les feuilles, tige et graines de *Nigella sativa* L. [81].

A la lumière de cette étude minéralogique, nous pouvons souligner la richesse de l'espèce *Nigella sativa* en potassium( $K^+$ ), calcium( $Ca^{2+}$ ), Zinc(Zn), Cuivre(Cu), Fer(Fe), et Aluminium(Al).

Cependant, plusieurs auteurs ont montrés que les teneurs des plantes en minéraux dépendant des facteurs écologiques et de la croissance.

## Conclusion :

Pour clore cette section consacrée à l'étude phytochimique de *Nigella sativa*, nous présenterons les molécules et les composés isolés et identifiés de *Nigella sativa* ainsi que leurs natures dans le tableau VI.

**Tableau VI** : Principaux composés et molécules isolés de *Nigella sativa*, d'après [39].

Composé	Nature	Partie de la plante
Alanine	AA	Graine
$\beta$ -Amyrin	Triterpène	Huile de graine
Acide Arachidique Acide	AG	Huile de graine
Arachidonique Acide	AG	Huile de graine
Ascorbique Acide	Vitamine	Feuille
Aspartique	AA	Graine
5-dehydro-Avenastérol	Stéroïde	Huile de graine
7-dehydro-Avenastérol	Stéroïde	Huile de graine
Butyrospermol	Triterpène	Huile de graine
Campestanol	Stéroïde	Huile de graine
Carvacrol	Monoterpène	Huile de graine
Campestérol	Stéroïde	Huile de graine
Carvone	Monoterpène	Huile essentielle
Cholestérol	Stéroïde	Huile de graine
Citrostadienol	Triterpène	Huile de graine
Cycloartanol	Triterpène	Huile de graine
Cycloarténol	Triterpène	Huile de graine
Cycloeucalénol	Triterpène	Huile de graine
Cystine	AA	Graine
Damascenine	Alcaloïde	Plante entière
Méthyl-Damascenine	Alcaloïde	Graine
Dithymoquinone	Monoterpène	Huile de graine
Dna	Alcaloïde	Racine
Acide Eicosadienoïque	AG	Huile de graine
Huile Essentielle	Terpènes	Graine
Huile Fixe	Lipides	Graine

<b>Flavonoides</b>		Graine
<b>Glucose</b>	Ose	Graine
<b>Acide Glutamique</b>	AA	Graine
<b>Gramistérol</b>	Stéroïde	Huile de graine
<b>Hederagénine</b>	Triterpène	Graine
<b>Acide Indole-3-acétique</b>	Auxine	Tissu du calice
<b>Leucine</b>	AA	Graine
<b>Acide Linoléique</b>	AG	Huile de graine
<b>Acide Linolénique</b>	AG	Huile de graine
<b>Lysine</b>	AA	Graine
<b>Melanthine</b>	Saponoside	Graine
<b>Acide Myristique</b>	AG	Huile d egraine
<b>Nigellicine</b>	Alcaloïde	Graine
<b>Nigellidine</b>	Alcaloïde	Graine
<b>Nigellimine</b>	Alcaloïde	Graine
<b>Nigellimine-N-Oxide</b>	Alcaloïde	Graine
<b>Nigelline</b>	Alcaloïde	Huile essentielle
<b>Nigellone</b>	Polymère de thymoquinone	Graine
<b>Obtusifoliol</b>	Stéroïde	Huile de graine
<b>Acide Oléique</b>	AG	Huile de graine
<b>Acide Palmitique</b>	AG	Huile de graine
<b>Acide Palmitoléique</b>	AG	Graine
<b>Protéines</b>	Protides	Graine
<b>Saponine</b>	Triterpènes	Huile de graine
<b>β-Sitostérol</b>	Stéroïde	Huile de graine
<b>α-Spinastérol</b>	Stéroïde	Huile de graine
<b>Acide Stéarique</b>	AG	Huile de graine
<b>Stigmastanol</b>	Stéroïde	Huile de graine
<b>Stigmastérol</b>	Stéroïde	Huile de graine
<b>Taraxérol</b>	Triterpène	Huile de graine
<b>Acide Telfarique</b>	AG	Huile de graine
<b>Thymol</b>	Monoterpène	Huile de graine
<b>Thymoquinone</b>	Monoterpène	Huile de graine
<b>Tirucallol</b>	Triterpène	Graine
<b>Tryptophane</b>	AA	Graine
<b>Valine</b>	AA	

## **CHAPITRE III : PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET TOXICITE DE LA NIGELLE.**

Durant les vingt dernières années, plusieurs travaux ont porté sur l'étude de *Nigella sativa*, notamment sur les effets dûs aux extraits de la graine de cette espèce ainsi qu'aux principaux constituants (notamment la thymoquinone) sur divers systèmes in vivo et in vitro. Ces travaux ont ressorti plusieurs effets de grande importance pour la médecine moderne. Ci après quelques effets importantes:

### **1. PROPRIETES ANTIOXYDANTES :**

Les oxydants sont produits par notre métabolisme anaérobie, leur source est à la fois endogène et exogène. Le stress oxydatif survient lors d'un déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants en faveur des oxydants, générant ainsi des espèces réactives de l'oxygène en excès qui ne peuvent être détruites par la capacité antioxydante de notre système biologique et qui, par leur électron libre s'attaquent aux molécules voisines et endommagent lipides membranaires, protéines, acides nucléiques...

Ils sont impliqués dans la pathogénèse de nombreuses affections humaines comme : l'athérosclérose, le diabète, l'hypertension artérielle, les inflammations, le cancer, et comme nous allons le voir dans la survenue d'effets indésirables lors de la prise de certains médicaments...

Les molécules antioxydantes sont donc mises à profit dans ces pathologies mais aussi dans l'industrie agro-alimentaire, toujours à la recherche de substances naturelles pour prévenir l'auto-oxydation des lipides.

Les graines de *Nigella sativa* L. ayant traditionnellement été utilisées dans les affections précédemment citées et dans l'alimentation; il était logique de pousser plus loin la recherche d'une éventuelle propriété antioxydante [53,156].

#### **a. Activité antioxydante in vitro**

En 2000, Burits et Bucar, utilisant la chromatographie sur couche mince, ont démontré que l'action antioxydante de l'huile essentielle des grains de *Nigella sativa* L. n'était pas seulement due à la seule action de la thymoquinone mais aussi à celles d'autres constituants tels que, le carvacrol, le t-anthenol, et 4-terpineol et le p-cymène.

Tous ces constituants favorisent l'élimination des radicaux libres, et agissent plus efficacement de manière synergique que pris individuellement d'où l'intérêt de l'utilisation de l'huile intacte dans les études pharmacologiques.

Mais ces différents composés de l'huile essentielle qui avaient des propriétés antioxydantes, n'avaient pas des propriétés pro-oxydantes [53,157].

L'étude de Singh et al. en 2005, a montré un effet anti-oxydant important de l'huile essentielle et de l'extrait acétonique des graines de *Nigella sativa*, en comparaison d'antioxydants de synthèses tels que, BHA (hydroxyanisole butylé) et le BHT (hydroxytoluène butylé).

L'huile fixe de *Nigella sativa* L. ainsi que la thymoquinone (un des composés majoritaires de l'huile essentielle) inhibent la peroxydation lipidique non enzymatique dans les liposomes [95].

En 2003 en Allemagne [140], Ramadan et al. montraient que chaque composant d'une huile pris individuellement ne peut expliquer à lui seul l'activité piégeur

de radicaux libres et que celle-ci est due à une action combinée de plusieurs antioxydants endogènes comme les phospholipides, les stérols, la fraction insaponifiable...Ainsi, le taux de lipides polaires (notamment les phospholipides, beaucoup plus antioxydants que les glycolipides), l'indice de peroxydation initial, la présence de tocophérols et de certains phénols ainsi que le taux d'acides gras polyinsaturés (AGPI) affecteront cette activité.

A côté de l'huile, qui a été largement étudiée pour ses propriétés antioxydantes, les extraits éthanolique et aqueux des graines de *Nigella sativa* délipidées ont présenté une activité anti-oxydante importante, comparable à celle du TBHQ (tert-butylhydroquinone) [26].

L'extrait aqueux et méthanolique de ses graines ont montré une activité antioxydante dans trois systèmes ; effet scavenger du radical DPPH (1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl), effet scavenger des hydroperoxydes lipidiques et inhibition de la peroxydation lipidique lipooxygénase dépendante, inhibition de la peroxydation lipidique non enzymatique au niveau des microsomes hépatiques [127].

La thymoquinone réduit la production du nitrite (un paramètre de la synthèse du NO) et diminue l'expression des gènes ainsi que la biosynthèse de la iNOS (nitrique oxyde synthase inductible) dans le surnageant des macrophages stimulés par les LPS sans affecter la viabilité cellulaire [72].

La thymoquinone montre un effet scavenger de l'anion superoxyde généré photochimiquement, biochimiquement, ou suite à une stimulation des neutrophiles par les ionophores calciques [129].



### **b.     Activité antioxydante in vivo**

L'administration de l'huile de *Nigella sativa* et de la thymoquinone chez des rats protège contre l'hyperhomocystéinémie induite par la méthionine en bloquant l'accumulation de l'homocystéine, l'une des causes de l'état du stress oxydant, conduisant à la protection contre la peroxydation lipidique et les changements du statut oxydatif [73].

Les investigations d'autres chercheurs ont prouvé que le prétraitement des rats exposés à des radiations ionisantes par l'huile essentielle de *Nigella sativa* provoque une réduction significative des marqueurs du stress oxydant (MDA(Malondialdehyde), nitrate et nitrite) avec une augmentation considérable du taux des antioxydants non enzymatiques (acide ascorbique, rétinol, GSH-Glutathion réduit-) [54].

Meral et son équipe ont trouvé que le traitement pendant deux mois par l'extrait de *Nigella sativa* réduit significativement les concentrations élevées du glucose et des peroxydes lipidiques, améliore la défense anti-oxydante, par augmentation du taux des antioxydants, et protège contre l'endommagement hépatique induit par la peroxydation lipidique[122].

Nous pouvons donc envisager que ces propriétés antiradicalaire de graine de nigelle soient mises en profit pour limiter les effets indésirables de certains médicaments ou pour contre certains processus pathologiques tels que l'inflammation, les infections, les cancers...c'est ce que nous allons voir dans la suite.

## **2. PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES :**

Les mécanismes anti-inflammatoires de la nigelle mis en évidence au cours de plusieurs études sont de trois types [68,157]:

- Inhibition de la production d'éicosanoides,
- Diminution de la production de monoxyde d'azote,
- Inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Le premier mécanisme d'action anti-inflammatoire attribué à l'huile végétale de nigelle et à la thymoquinone est l'inhibition de la production d'eicosanoides par les leucocytes de rats, notamment le thromboxane B<sub>2</sub>(TxB<sub>2</sub>) et les leucotriènes B<sub>4</sub>, (LTB<sub>4</sub>), acides gras polyinsaturés qui interviennent dans les phénomènes de l'inflammation [95]. Cela se ferait par l'inhibition de deux enzymes du métabolisme de l'acide arachidonique : la cyclooxygénase et la 5-lipoxygénase.

Plus tard, en 2002, il fut montré que la thymoquinone inhibait aussi de façon dose-dépendante, la production de monoxyde d'azote par les macrophages de péritoine de rats stimulés par des endotoxines comme les lipopolysaccharides d'*Escherichia coli* [72]. Le monoxyde d'azote joue un rôle majeur dans les phénomènes inflammatoires, produit à partir de la L-arginine sous l'action du monoxyde d'azote synthétase, son action principale est la vasodilatation et la cytotoxicité contre des agents du système de défense de l'immunité non spécifique. Une étude pakistanaise publiée un an plus tard révéla que la pré-incubation des macrophages avec un extrait aqueux des graines de nigelle entraînerait une diminution de la production de monoxyde d'azote [117]. Bien que l'extrait aqueux ait été porté à ébullition pour le priver de ses protéines, les chercheurs notèrent la même activité anti-inflammatoire observée ultérieurement. Ils conclurent que les composants actifs ne seraient pas de nature protéique. La thymoquinone étant peu présente dans l'extrait aqueux, il existait d'autres composants qui participeraient de la même façon sur l'inflammation.

Le troisième mécanisme d'action anti-inflammatoire attribué à *Nigella sativa* a été identifié à Prague en 2005. Il s'agit de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines [120]. Une étude in vitro a été réalisée sur les effets inhibiteurs de certains constituants des graines de nigelle, à savoir le thymol, la dithymoquinone, la thymohydroquinone et la thymoquinone sur les cyclooxygénases 1 et 2, enzymes catalysant la synthèse des prostaglandines. Ces dernières sont des médiateurs de la réaction inflammatoire. Les résultats de l'étude ont montré que toutes les substances testées eurent un effet inhibiteur significatif sur au moins une des deux cyclooxygénase, à des concentrations comparables aux doses actives de l'indométacine, principe actif anti-inflammatoire. Le thymol serait plus actif contre la COX-1, ce qui ne suscite que peu d'intérêt contre l'inflammation car cette inhibition non sélective de la COX-1 est responsable des effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dits "d'ancienne génération ". Par contre la thymohydroquinone aurait une activité inhibitrice plus importante sur la COX-2. Seules la thymoquinone et son dimère, la dithymoquinone ont montré une inhibition spécifique limitée à la COX-2. Comme pour les coxibs, AINS dits de " deuxième génération", cette sélectivité d'action pourrait présenter l'avantage d'empêcher la survenue des effets indésirables observés avec les AINS "classique", résultant de l'inhibition conjointe de la COX-1[68].

Un an plus tard, une équipe turque étudia le potentiel anti-inflammatoire de la thymoquinone sur un modèle de polyarthrite rhumatoïde induite expérimentalement chez le rat [153]. Il fut alors constaté que la thymoquinone pouvait supprimer les signes cliniques et radiologiques de l'inflammation.

### **3. PROPRIETES IMMUNOMODULATRICES :**

La première étude sur le sujet fut publiée en 1987 par EL-Kadi et Kandil [15,70]. Ils montrèrent que les graines de *Nigella sativa* possédaient des propriétés immunomodulatrices in vitro sur les lymphocytes T. Les études qui suivirent confirmèrent que la nigelle pouvait intensifier la réponse immunitaire chez l'homme [145], d'une part en agissant sur l'immunité naturelle et d'autre part sur l'immunité acquise.

Ainsi les observations sur l'immunité naturelle ont montré que l'huile de nigelle augmenterait l'activité des macrophages et des cellules Natural Killer (NK). *Nigella sativa*, minimiserait également le déclin lié à l'âge de l'activité des lymphocytes T.

Concernant l'immunité acquise, la majorité des sujets traités avec de l'huile de nigelle pendant quatre semaines montra une nette augmentation du nombre de lymphocytes T CD4 et CD8 ainsi que de l'activité des cellules NK.

Certains composés de l'huile eurent des propriétés stimulantes sur l'immunité cellulaire (lymphocytes T) alors que d'autres eurent des effets inhibiteurs sur l'immunité humorale (lymphocytes B). Une étude chez le rat montra les effets de l'huile essentielle des graines de *Nigella sativa*, sur la réponse antigénique spécifique induite par la vaccination avec antigène typhoïdique [98]. Une baisse de la production d'anticorps a été constatée en réponse à cette vaccination comparativement à celle du groupe témoin, laissant suggérer que *Nigella sativa*, pourrait stimuler l'immunité cellulaire alors qu'elle diminuerait l'immunité humorale.

Pour tenter d'expliquer une partie des effets immunomodulateurs de *Nigella sativa*, observés sur lymphocytes T, plusieurs études ont remarqué que l'huile de nigelle diminuerait de façon significative la production de médiateurs inhibiteurs

de la prolifération des lymphocytes tels les prostaglandines, les leucotriènes LTB<sub>4</sub>, et les médiateurs du stress oxydatif [145].

En 1995, Haq et al. ont montré que les extraits solubles des graines de *Nigella sativa* pouvaient stimuler la réponse lymphocytaires et la production de l'interleukin-3 en présence de cellules allogéniques. *Nigella sativa* stimulerait également la libération de l'interleukin-1 $\beta$ , ce qui témoigne d'un effet stimulateur de l'activité phagocytaire des leucocytes polynucléaires macrophages [92].

Des études ultérieures conduites par les mêmes auteurs, (Haq et al, 1995) ont montré que les protéines isolées de la graine entière sont responsable d'effet stimulant sur la production de cytokine (TNF- $\alpha$ ) ainsi que la prolifération des lymphocytes en culture [93]. Salem et Hussain , ont rapporté que *Nigella sativa* stimule également la production de l'INF- $\gamma$  et la prolifération des macrophages et des lymphocytes T 4 in vivo [146]. Ces résultats sont en concordance avec les travaux de Swamy et al, qui ont montré, qu'en présence de doses optimales de mitogènes, l'extrait d'acétate d'éthyle possède un effet cytotoxique très important sur différentes cellules cancéreuses qui est accompagné d'une potentialisation significative de la réponse immune, mais dont le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé [150].

Or à la suite d'autres expérimentations, il fut constaté que les effets de *Nigella sativa* , sur la production de cytokines dépendraient de la nature et de la dose des composants de nigelle testés que de la nature des cytokines étudiées [70].

Bien que les effets de la nigelle sur le système immunitaire nécessitent d'être clarifiés par des recherches ultérieures, l'unanimité des études réalisées jusqu'à présent s'accorde à lui attribuer des propriétés immunomodultrices. Elle exercerait ainsi un rôle immunoprotecteur dans la majorité des cas étudiés [68].

## **4. ACTIONS SUR L'APPAREIL RESPIRATOIRE [15,68,157]:**

### **4.1. Action sur la fréquence respiratoire et la pression intra-trachéale.**

Dans une étude menée par EL TAHIR et al. en 1993, différentes doses d'huile essentiel et de thymoquinone sont injectées en intraveineuse à des cobayes anesthésiés à l'uréthane pour voir leur action sur la fréquence respiratoire (FR) et la pression intra trachéale (PIT). Les résultats ont montré une augmentation de façon dose-dépendante de la fréquence respiratoire et de la pression intratrachéale, alors que la thymoquinone n'avait pas d'effet sur la fréquence respiratoire, mais il provoque une augmentation de la pression intra-trachéale, avec une bronchoconstriction.

En se fondant sur les effets des antagonistes, ces actions des huiles essentiels ont été attribuées à des mécanismes histaminergiques et muscarinique [75].

### **4.2. Propriétés bronchodilatatrice :**

Les travaux sur le muscle de la trachée permettent de mesurer l'action bronchodilatatrice de la Nigelle. Cette propriété est intéressante dans le cas de l'asthme où le bronchospasme est l'évènement premier.

Une étude pakistanaise montra que les graines de *Nigella sativa* posséderaient un effet broncho-dilatateur engendré par un mécanisme d'antagonisme calcique [85]. Les chercheurs ont ainsi observé une inhibition des contractions induites par l'histamine, le chlorure de potassium et le chlorure de carbachol sur une préparation de trachée de cobaye. De même il a été mis en évidence un relâchement des contractions spontanées et une inhibition des contractions induites par le chlorure de potassium sur un jéjunum de lapin. Les effets observés ont été identiques à ceux produits par le vérapamil, inhibiteur calcique

qui diminue les mouvements transmembranaires du calcium. Il fut conclu que les effets spasmolytiques et bronchodilatateurs de *Nigella sativa* pourraient être en relation avec une quelconque action sur les canaux calciques. Ces effets ont été dix fois plus importants avec l'extrait d'éther de pétrole qu'avec l'extrait brut. Les molécules responsables de l'action pharmacologique seraient donc plus concentrées dans l'huile de graines de nigelle.

Une étude iranienne publiée trois ans plus tard attribua le même effet bronchodilatateur par antagonisme calcique à l'extrait aqueux [48]. Un effet anticholinergique de l'extrait a également été observé.

En 2004, la même équipe essaya de mettre en évidence un éventuel effet de *Nigella sativa* sur les récepteurs  $\beta_2$  adrénergique des chaînes trachéales isolées de cobayes [49]. Les chercheurs comparèrent les effets  $\beta_2$  adrénergiques d'un macérat hydraulique de *Nigella sativa*, d'un extrait aqueux de nigelle, du propranolol dosé à 50 nmol/L et d'un sérum physiologique utilisé comme contrôle. Les résultats montrèrent une EC50 (concentration permettant d'obtenir 50% de l'effet maximal observé) significativement plus élevée avec le propranolol par rapport à celles obtenues avec les autres produits. En effet, le propranolol est un bêta-bloquant non cardio-sélectif qui bloque à la fois les récepteurs bêta-1 cardiaques et les récepteurs  $\beta_2$  non cardiaques. Par contre l'EC50 la plus basse fut obtenue avec l'extrait aqueux de nigelle, indiquant une action stimulante de cet extrait sur les récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques. Un effet moindre, mais toutefois supérieur à celui sérum physiologique, a été obtenu avec le macérat.

Ainsi en 2005, trois concentrations de thymoquinone furent employées (40,80 et 120  $\mu\text{mol/l}$ ) pour observer leurs effets sur des trachées contractées par 10  $\mu\text{mol/L}$  de méthacholine et 60  $\mu\text{mol/L}$  de chlorure de potassium [47]. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus par le sérum physiologique, la théophylline (bronchodilatateur) et des extraits de nigelle (extrait aqueux et

extrait de macération hydraulique). Dans le groupe de trachées sous méthacholine les chercheurs ont observé des effets relaxants significatifs de la théophylline et des extraits (aqueux et macérat) de *Nigella sativa* comparativement au sérum physiologique. Dans le groupe de trachées sous chlorure de potassium, seule la théophylline entraîna un effet relaxant significatif.

Il fut alors constaté qu'aucune des trois concentrations de thymoquinone n'eût d'effet relaxant sur les trachées stimulées par la méthacholine et le chlorure de potassium. L'équipe iranienne conclut que l'effet relaxant des extraits de nigelle ne serait pas dû à l'action de la thymoquinone, ce qui confirme l'effet bronchoconstricteur de la thymoquinone déjà montré par l'étude d'EL TAHIR en 1993.

#### **4.3. Propriétés antiallergiques**

Dès 1970, on rapporta que la thymoquinone et son dimère, la nigellone, auraient des effets antihistaminiques significatifs.

En 1993, une étude *in vitro* sur des mastocytes de péritoines de rats montra que la nigellone (polymère carbonyle de la thymoquinone) serait très active sur l'inhibition de la libération d'histamine par ces cellules. La nigellone agirait sur les mastocytes en inhibant la protéine Kinase C et en facilitant le transport des ions calciques [55].

Une équipe égyptienne publia en 2005 les résultats de son expérimentation sur les effets comparatifs de la dexaméthasone et de l'huile de *Nigella sativa* sur différents paramètres de l'inflammation et de l'état immunitaire chez des souris souffrant d'asthme allergique expérimental [1]. Les chercheurs ont mesuré le taux de polynucléaires éosinophiles dans la circulation sanguine périphérique, celui des immunoglobulines IgG<sub>1</sub> et IgG<sub>2a</sub> ainsi que le taux de cytokines. Enfin ils évaluèrent le nombre de cellules inflammatoires dans le tissu pulmonaire. La



comparaison des données obtenues avant et après l'administration l'huile de *Nigella sativa* permet de mettre en évidence une diminution significative de tous les paramètres à la fin de l'étude. Les mêmes effets ont été obtenus avec la dexaméthasone. Ainsi la nigelle posséderait des effets anti-inflammatoires sur les voies aériennes et des effets immunomodulateurs pouvant justifier son utilisation dans le traitement de l'asthme allergique.

Plus tard des chercheurs universitaires américains ont étudié les effets de la thymoquinone sur les cyclooxygénases, la production de prostaglandines et sur la synthèse de leucotriènes, lors d'une inflammation des voies aériennes d'origine allergique chez la souris(ou asthme allergique) [66, 67]. Le modèle inflammatoire et allergique expérimental fut réalisé par une sensibilisation des voies aérienne à l'ovalbumine. L'équipe constata chez les souris souffrantes: une hausse significative des prostaglandines PG D<sub>2</sub> et PG E<sub>2</sub> dans les voies aériennes, une augmentation du nombre de cellules inflammatoires et du taux de cytokines Th<sub>2</sub> (correspondant aux leucotéïènes B<sub>4</sub> et C<sub>4</sub>) dans le liquide de lavage bronchoavéolaire, une hyperéosinophilie des voies aériennes pulmonaires, une hyperplasie des cellules caliciformes, productrices de mucus, ainsi qu'une hausse de la production de cyclooxygénase 2 dans les tissus pulmonaire.

L'injection intrapéritonéale de thymoquinone pendant cinq jours avant la première mis en contact avec l'ovabulmine atténua la réaction inflammatoire, avec une diminution des cytokines inflammatoires, de l'éosinophilie pulmonaire, et de l'hyperplasie des cellules caliciformes.

Cette atténuation de l'inflammation fut concomitante de l'inhibition des cyclooxygénases (principalement de la COX-<sub>2</sub>) et de la production des prostaglandines (PG D<sub>2</sub> essentiellement). Il a également été noté une inhibition de la 5-lipooxygénase, principale enzymes de la synthèse des leucotriènes, mise en évidence par la diminution significative des taux de leucotriènes B<sub>4</sub> et C<sub>4</sub>.

D'après ces résultats obtenus dans l'asthme allergique expérimental chez la souris, on pourrait déduire que la thymoquinone participerait à l'effet anti-inflammatoire précédemment observé de *Nigella sativa* cependant le puissant effet bronchoconstricteur attribué à la thymoquinone [75] contre-indique formellement cette molécule chez les sujets asthmatiques, en particulier lors d'une crise d'asthme.

#### **4.4. Propriétés antitussives :**

En 2004, a été réalisée une observation sur l'effet d'aérosol à base d'extrait aqueux de graines de *Nigella sativa*, de macérats aqueux et d'une décoction, sur la toux produite chez le cobaye par un aérosol à l'acide citrique administré 10 minutes après celles des extraits testés.

Les résultats obtenus ont été comparés à ceux obtenus avec de la codéine, et ont montré que tous les concentrations testées diminuent fortement le nombre d'accès de toux, avec un effet antitussif de l'extrait aqueux et de la macération comparable à celui de la codéine aux doses supérieures utilisées.

Le mécanisme d'action n'est pas étudié ici mais l'effet antitussif pourrait être lié aux propriétés bronchodilatatrices et/ou, à l'effet sur les récepteurs aux opioïdes [45].

## **5. PROPRIETES HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIQUES :**

### **5.1. Propriétés antiulcéreux :**

L'effet de l'extrait alcoolique de nigelle (degré alcoolique de 95%) a été étudié chez le rat afin d'évaluer une activité préventive contre l'ulcère gastrique en utilisant deux modèles d'ulcères: la ligature pylorique et l'ulcère gastrique induit par l'aspirine [138]. Les paramètres choisis pour évaluer l'activité antiulcéreuse étaient le volume de sécrétion gastrique, l'acidité libre, l'acidité totale et l'index d'ulcère. Les résultats montrent que l'extrait alcoolique de *Nigella sativa* administré à la dose de 150 mg/kg per os pendant 8 jours avant d'induire l'ulcère gastrique diminuerait significativement les paramètres cités ci-dessus. La présence de nombreux flavonoïdes dans l'extrait alcoolique de nigelle expliquerait cette action gastro-protectrice.

L'administration d'une suspension aqueuse de graines de *Nigella sativa* à la concentration de 250 mg/kg ou de 500 mg/kg de poids corporel à des rats, permet de réduire de manière significative les ulcères induits par l'éthanol (concentré à 80%), par la soude (NaOH 0.2 M), par le chlorure de sodium (NaCl 25%) et par l'indométacine en comparaison au groupe témoin [135].

La suspension aqueuse de nigelle préviendrait de manière significative la formation d'ulcère gastrique induit par des agents nécrosants. Elle améliore aussi de manière significative la sévérité de l'ulcère et la sécrétion acide basale de l'estomac. Cet effet antiulcéreux de la nigelle est probablement médié par ses activités anti-oxydantes et anti-sécrétoires.

El Dakhakhny et al. ont observé que l'administration seule de l'huile de nigelle (88mg/kg/j) pendant 2 semaines :

- augmentait la mucine gastrique et le taux de glutathion tissulaire
- diminuait la teneur en histamine dans la muqueuse gastrique,
- mais ne modifiait pas l'acidité libre et l'activité peptique de suc gastrique.

Cette étude a donc suggère une activité cytoprotectrice de l'huile de *Nigella sativa*, notamment par son action antioxydante et antihistaminique [63].

En 2006, une étude a montré la protection de la thymoquinone (10 mg/kg) et de de l'huile fixe (500 mg/kg) contre l'ulcère gastrique provoqué par l'éthanol pur chez le rat. *Nigella sativa* a diminué les dégâts histologiques dus à l'érosion gastrique et à l'augmentation du nombre de mastocytes, de façon plus importante que la thymoquinone [102].

Pour mettre en évidence la contribution de l'effet antioxydant sur la gastroprotection, des ulcères ont été induites chez des rats par ischémie/reperfusion. L'huile de nigelle et la thymoquinone ont été introduites par voie orale, 30 minutes avant. Les résultats ont montré une réduction significative de l'index d'ulcère, avec une amélioration des paramètres de stress oxydatif (GSH et SOD) [61].

## **5.2. Propriétés anticolitiques :**

Une étude a montré les effets de la thymoquinone dans la colite induite par l'acide acétique chez le rat. À faible dose, 5 mg/kg, la thymoquinone a eu un effet protecteur partiel, et à doses plus élevées la protection a été plus importante qu'avec la sulfasalazine (anti-inflammatoire intestinal utilisé dans la rectocolite hémorragique). La protection serait en partie due aux propriétés antioxydantes de la nigelle [116].

## **5.3. Propriétés hépatoprotectrices :**

Plusieurs études menées chez le rat et la souris ont montré que *Nigella sativa* pourrait avoir un effet protecteur contre certains produits toxique.

En effet, il a été démontré que la thymoquinone protégerait les hépatocytes isolés de foie de rat contre la toxicité induites par l'hydroperoxyde du tertabutyl (TBHP), un agent toxique connu pour ses dégâts oxydatifs et la perte progressive du glutathion (GSH) intracellulaire qu'il provoque, ce qui va

entraîner la rupture du cytosquelette et par conséquent la lyse cellulaire [59]. Cet effet hépatoprotecteur de la thymoquinone s'expliquerait par deux mécanismes complémentaires: d'une part la conservation du glutathion intracellulaire résultant de l'action anti-oxydante de la thymoquinone, d'autre part l'inhibition de la cycloxygénase empêchant la formation de thromboxane B, responsable de lésions membranaires dans l'hépatocyte.

Différentes études ont été menées sur le même principe mais avec le tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>), pour agent hépatotoxique, la première de ces études a été réalisée en 1997 par l'équipe d'AL Gharably, où l'administration de 8 mg/kg /jour de thymoquinone dans l'eau de boisson avant et pendant l'administration de CCl<sub>4</sub>, à des souris les aurait protégées contre les atteintes biochimiques et histologiques du foie [13]. Trois ans plus tard, l'équipe d'EL Dakhakhny observa qu'un traitement préventif à la base d'huile de nigelle à la dose de 800 mg/kg/jour administrée à des rats pendant 4 semaines, les protégerait contre les lésions hépatiques induites par le CCl<sub>4</sub> et la D-galactosamine [64]. Cette dernière est connue pour altérer la membrane hépatocytaire, alors que le tétrachlorure de carbone induit des lésions hépatocytaires à type de fibrose et de cirrhose par génération de radicaux libres, l'altération de l'homéostasie calcique suite à la dégradation des protéines responsables du transport membranaire du calcium, et l'augmentation de la préoxydation lipidique. Différentes études menées sur la survenue de cirrhose et de fibrose hépatique induites expérimentalement par le CCl<sub>4</sub>, chez le lapin et le rat, en améliorant l'aspect histologique et les indices de l'état d'oxydation du foie [157,158]. Les chercheurs évoquent des effets immunomodulateurs et antioxydants pour expliquer le rôle hépatoprotecteur joué par *Nigella sativa*. Au même moment, l'équipe saoudienne de Mansour a étudié les actions de différents constituants de l'huile essentielle de nigelle, incluant la thymoquinone, le p-cymène et l' $\alpha$ -pinène, pour tenter d'expliquer l'effet bénéfique de *Nigella sativa* contre l'hépatotoxicité induite par l'injection intrapéritonéale de 15%

µg/kg de CC1<sub>4</sub>, chez la souris [119]. D'après les résultats de l'étude, les chercheurs ont conclu que seule la thymoquinone administrée à la dose de 12.5 mg/kg une heure avant l'injection du CC1<sub>4</sub>, protégerait contre son hépatotoxicité. En effet, il fut noté une diminution significative de l'élévation des enzymes hépatiques dans le sérum ainsi que du taux de MDA hépatique et donc de la préoxydation lipidique. Par contre, de plus fortes doses de thymoquinone ont induit un stress oxydatif responsable de lésions hépatiques.

En 2004, l'équipe de Kanter étudia les effets hépatoprotecteurs de la nigelle chez le rat après administration de CC1<sub>4</sub> [104]. Les résultats ont montré une diminution de l'élévation de la peroxydation des lipides et de l'élévation du taux des enzymes hépatiques ainsi qu'une conservation plus ou moins stable du taux d'enzymes antioxydantes dans le groupe où l'huile de nigelle et le CC1<sub>4</sub>, ont été co-administrés. C'est donc par le processus antioxydant que l'huile de nigelle exercerait un rôle hépatoprotecteur à l'encontre des toxiques ciblant le foie.

Pour tenter de mieux comprendre ce rôle hépatoprotecteur joué par la nigelle lors d'intoxication par le tétrachlorure de carbone, une étude japonaise s'est penchée sur les cytochromes P 450, enzymes hépatiques responsables de la métabolisation des médicaments et des toxiques [68,163]. Il a été mis en évidence que l'administration intrapéritonéale de CC1<sub>4</sub>, à des rats diminuait fortement l'expression des cytochromes P450 : CYP2E1, CYP2B, CYP3A2, CYP2C11, et CYP1A2, ainsi que de leur ARNm. De plus le CC1<sub>4</sub>, augmente l'expression de l'ARNm de la iNOS (NO-synthèse inductible) et du TNFα. L'administration orale de 1 ml/kg/jour d'huile de nigelle pendant une semaine avant l'injection de CC1<sub>4</sub> réduirait l'inhibition des cytochromes CYP2B, CYP3A2, CYP2C11, et CYP1A2, et diminuait l'induction du NO exercée par le CC1<sub>4</sub>, et augmente l'expression de l'ARNm de l'IL-10 et donc de l'IL-10. Ainsi ce serait de part ces mécanismes que l'huile de nigelle exercerait son effet hépatoprotecteur, notamment contre la suppression des cytochromes hépatiques induite par le CC1<sub>4</sub>. La diminution de la production de NO et la hausse du taux

d'IL-10 anti-inflammatoire expliqueraient en partie ce processus. En effet, un taux élevé de NO consécutif à une hausse de la iNOS, inhiberait le CYP3A, en particulier l'expression du CYP3A4, responsable de la majorité des métabolisations hépatiques. Concernant le rôle joué par l'IL-10 lors d'une inflammation la capacité de métabolisation des cytochromes se voit être réduite, or l'IL-10, importante cytokine anti-inflammatoire en inhiberait la production de médiateurs pro-inflammatoires comme le TNF $\alpha$ , l'IL-1 et l'IL-6. Ces derniers seraient responsables de la diminution de l'activité des cytochromes CYP1A, en particulier du CYP1A2, et CYP2B.

Ces études révèlent que la nigelle serait plus efficace administrée en amont d'une exposition à des produits hépatotoxiques plutôt qu'en aval.

## **6. ACTIONS SUR LA FONCTION RENALE :**

### **6.1. Propriétés antinéphrotoxiques :**

*Nigella sativa* aurait un intérêt tout particulier vis-à-vis des lésions rénales de part ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires [135]. En effet la thymoquinone lutterait contre les effets néfastes des espèces réactives de l'oxygène, produites naturellement par le métabolisme et présentes dans les reins en les neutralisant. Elle permettrait ainsi de lutter contre diverses lésions rénales dont les glomérulonéphrites.

Le rôle néphroprotecteur de la thymoquinone a été testé sur des modèles animaux. Ainsi, la molécule peut aussi être utilisée conjointement aux médicaments néphrotoxiques, comme la ciclosporine A ou le cisplatine, pour palier à leurs effets délétères. Des lésions rénales ont été observées dès la première injection de cisplatine sur des rats et des souris. Différentes

antioxydants ont été alors administrés, mais c'est après l'administration de thymoquinone que les meilleurs résultats ont été obtenus. Des effets significatifs sont observés dans les groupes recevant per os les vitamines (E ou C), le lycopène et la thymoquinone en comparaison au groupe témoin n'ayant reçu que l'injection intraperitonéale de cisplatine [137, 69].

D'autres études ont confirmés l'effet protecteur de la graine de nigelle et ses extraits, notamment l'extrait brut et l'extarit éthanolique, vis-à-vis de certains médicaments connues par leur néphrotoxicité comme, la gentamycine (antibiotique) [14, 80], l'ifosfamide [33] et le doxorubicine [34] (anticancéreux).

## **6.2. Propriétés anti-lithiasiques**

L'extrait éthanolique de *Nigella sativa* permettrait de lutter contre les calculs rénaux. Une étude iranienne a été amenée sur 32 rats dont le calcul rénale était induit par de l'éthylène glycol [89]. Les rats traités, ont reçu 250 mg/kg d'extrait éthanolique de nigelle dans leur eau de boisson. Les résultats ont montré une diminution significative des calculs rénaux chez les rats recevant l'extrait éthanolique, ainsi une diminution de la concentration sanguine des cristaux d'oxalate de calcium.

Il devrait intéressant de pouvoir démontrer les effets bénéfiques de la nigelle chez l'homme par la réalisation d'études in vivo. La thymoquinone pourrait ainsi à l'avenir constituer une molécule traitant les insuffisances rénales aiguës ou chroniques, d'origine métabolique ou iatrogène, induite par des médicaments néphrotoxiques. L'extrait éthanolique de *Nigella sativa* (degré alcoolique de 96%) permettrait quant à lui de lutter contre les calculs rénaux [68].



## **7. ACTION SUR L'APPAREIL CARDIOVASCULAIRE ET PARAMETRES DU SANG :**

### **7.1. Action sur la tension et la fréquence cardiaque**

En médecine traditionnelle arabe, les graines de *Nigella sativa* seules ou combinées avec du miel ou avec de l'ail sont préconisées dans le traitement de l'hypertension artérielle. En 1962, Mahfoud et coll. ont confirmé cet effet en utilisant des huiles extraites de graines de *Nigella sativa* [9]. Plus récemment, ces travaux ont été repris par d'autres auteurs qui ont montré que les huiles volatiles des graines de *Nigella sativa*, administrées par voie intraveineuse chez le rat normo-tendu, pouvaient induire un effet hypotenseur, se traduisant par une baisse dose-dépendante de la pression artérielle et de fréquence cardiaque [74].

Les mêmes effets ont été observés quand les huiles sont remplacées par la thymoquinone. Cette dernière normalise la pression artérielle chez le rat rendu hypertendu par déficience en NO [109]. Selon ces mêmes auteurs, l'effet hypotenseur observé serait d'origine cérébrale via des mécanismes directs et indirects impliquant aussi bien des mécanismes sérotoninergiques que muscariniques.

Zaoui et al. ont montré que l'extrait de dichloro-méthane de *Nigella sativa* réduit la tension artérielle chez le rat spontanément hypertendu, avec une activité diurétique modérée. Cette dernière serait partiellement responsable de l'effet hypotenseur [162].

Par ailleurs, la nigelle possède aussi des effets antispasmodiques qui se manifestent par une inhibition des contractions spontanées et une baisse du tonus de la musculature lisse in vitro, notamment sur celle des vaisseaux[23,24].

Cet effet antispasmodique serait probablement dû à une activité antagoniste au niveau des canaux calciques membranaires de type L.

L'action anti-hypertensive attribuée aux extraits de nigelle résulterait donc en partie à une action antagoniste calcique.

## **7.2. Propriété Cardioprotectrice**

La doxorubicine (DOX) entraîne une cardiotoxicité dose-dépendante avec lésion de la membrane lipidique par les radicaux libres de l'oxygène ; la production d'ions superoxyde serait un facteur crucial.

L'administration préventive de thymoquinone (8 et 10 mg/kg/jour) par voie orale entraîne une nette réduction de l'élévation des taux sériques de LDH et de CPK (créatine phosphokinase) [22,129].

Ces résultats sont confirmés par l'étude histopathologique du tissu cardiaque sévèrement lésé 48 heures après l'administration de DOX, avec une dégénérescence nécrotique sévère des fibres du myocarde. Ces modifications ont été significativement atténuées par le pré-traitement par la thymoquinone.

La cardioprotection dépendra donc largement des propriétés antioxydantes de la thymoquinone.

## **7.3. Hyperlipidémie et athérosclérose :**

L'activation de l'AMPK au niveau musculaire et hépatique par les extraits de nigelle permet d'expliquer l'activité hypoglycémisante de *Nigella sativa*. En effet l'activation de l'AMPK permet d'augmenter la peroxydation des acides gras au niveau musculaire et hépatocellulaire. Elle conduit aussi à une diminution de leur biosynthèse par le foie [41].

Une étude compare l'effet de la poudre de graine de nigelle et de son huile à celui de la simvastatine (hypocholestérolémiant de la famille de statine, très utilisé à l'heure actuelle) sur l'athérosclérose de lapins ayant une hypercholestérolémie provoquée [20]. Les résultats de l'étude montrent une diminution significative du taux de cholestérol total et du LDL-cholestérol, ainsi qu'une hausse du taux de cholestérol-HDL dans les groupes de lapins ayant reçu pendant une durée de 2 à 8 semaines de la poudre ou de l'huile de nigelle. La formation de plaques de l'athérosclérose a été significativement réduite dans ce groupe en comparaison aux groupes témoins. Une perte de poids a également été observé qu'au bout de deux semaines de traitement dans les groupes recevant de la nigelle et ce progressivement jusqu'à la fin de l'étude. Cet effet n'est observé qu'au bout d'un délai de 4 semaines dans le groupe traité par la simvastatine. Dans les deux cas la perte de poids résulterait d'une diminution de l'apport alimentaire probablement due à une régulation de l'appétit.

La modification du profil lipidique des groupes recevant des extraits de nigelle résulterait quant à elle d'une part de la présence de vitamine E, les acides gras insaturés mais aussi et surtout la thymoquinone justifieraient l'action bénéfique des extraits de nigelle contre l'athérosclérose.

La lipase des graines pourraient également avoir joué un rôle capital sur les modifications lipidiques observées, même si elle ne fut pas mentionnée dans l'article.

Bien que les résultats des profils lipidiques obtenus entre les différents groupes traités que ce soit par la nigelle ou la simvastatine soient comparables : la diminution de la plaque d'athérosclérose est significativement plus importante dans les groupes traités par les extraits de *Nigella sativa*.

Une autre étude sur des rats montra que la thymoquinone administrée par voie intra-gastrique réduit les taux sanguins de cholestérol, TG et LDL au bout de quatre jours seulement [60].

Donc, la nigelle par ses effets hypolipémiants comparable à ceux de la simvastatine, permettant de lutter contre l'athérosclérose. Si on ajoute à cela les propriétés anti-hypertensives, anticoagulantes et antiagrégants plaquettaires (comme nous allons voir dans le paragraphe suivant), on obtient un mélange efficace contre la survenue d'angor et d'accidents vasculaires divers [68].

#### **7.4. Actions sur l'hémostase :**

Une étude japonaise réalisée in vitro permet de découvrir que la portion soluble méthanolique de l'huile de *Nigella sativa* (obtenue après trois extractions consécutives), ainsi que deux molécules pures isolées de cette huile : le thymol et le carvacrol, possèderaient un effet inhibiteur sur la coagulation sanguine et l'agrégation plaquettaire comparable à celui de l'aspirine à faible dose [77].

Une autre étude in vivo, a montré que l'huile pourra exercer son effet anticoagulant par baisse du taux de plaquettes, et par un effet antiagrégant plaquettaire [161,162]. D'après la même étude les valeurs sériques de l'hématocrite, de l'hémoglobine ont été augmentées, tandis que celles du cholestérol, triglycérides, glucose, leucocytes ont diminué.

En 2003, chez des rats nourris avec des graines de *Nigella sativa* pendant 4 semaines, l'équipe de recherche a constaté, en plus de la diminution du taux de plaquettes, des effets transitoires sur la coagulation :

- Effet coagulant :
  - une diminution du temps de thrombine
  - hausse de fibrinogène sanguin
  - diminution du TCA (temps de céphaline activé)

- Effet anticoagulant :  
-une augmentation de taux de prothrombine.

L'utilisation traditionnelle de la graine de Nigelle pour stopper les saignements de nez ne peut être confirmée par ces résultats. Des travaux complémentaires seraient nécessaires car ces effets pourraient être gênants chez l'homme[18].

### **7.5. Action sur l'hyperhomocystéinémie**

L'homocystéine est un acide aminé soufré qui ne rentre pas dans la composition des protéines. Elle se forme lors du métabolisme de la méthionine (acide aminé essentiel).

L'homéostasie de l'homocystéine est régulée par des facteurs alimentaires (apports en folate, vitamines B12 et B6), génétiques et hormonaux.

Les risques d'affections coronariennes et vasculaires sont majorés lors d'une hyperhomocystéinémie par génération d'un stress oxydatif.

L'administration de l'huile de *Nigella sativa* et de la thymoquinone chez des rats protège contre l'hyperhomocystéinémie induite par la méthionine en bloquant l'accumulation de l'homocystéine, conduisant à la protection contre la peroxydation lipidique, l'hyperlipidémie, la baisse d'activité des enzymes antioxydantes et la déplétion en antioxydants intracellulaires, observés chez les rats non traité [73].

En conclusion, la graine de nigelle et son huile seraient intéressantes pour réduire les risques cardiovasculaires induits notamment par les hyperlipémies et l'hypertension artérielle.

La thymoquinone aurait un rôle protecteur contre les lésions induites par l'hyperhomocystéinémie et certaines drogues cardiotoxiques.

## **8. PROPRIETES ANTIDIABETIQUES :**

L'action hypoglycémique, par la graine de *Nigella sativa* et certaines de ses constituants, semble faire intervenir plusieurs mécanismes d'actions, comme le montrent les études suivantes chez des animaux (lapins, rats, hamsters) rendus expérimentalement diabétiques (diabète gras).

L'administration intrapéritonéale d'huile volatile de graines de *Nigella sativa* (50mg/Kg) diminuait d'environ 15 à 23% les valeurs de la glycémie à jeun, chez des lapins normo- et hyperglycémiques 4 à 6 heures après l'administration.

Mais la concentration d'insuline n'a pas été modifiée par le traitement, signifiant sans doute que l'effet hypoglycémique était lié à un mécanisme indépendant de l'insuline [15,157].

Une autre équipe a suggéré que le traitement avec l'extrait de *Nigella sativa* agissait sur la restauration de l'intégrité structurelle du pancréas chez le rat diabétique [15,157].

En 2001, Meral et al. ont montré que l'administration de l'extrait de *Nigella sativa* pendant 2 mois, chez des lapins avec diabète induit par l'alloxane, permet de réduire significativement : les taux de lipides peroxydés, de la glycémie, du GSH et de la céruloplasmine, et une amélioration histologiques des lésions hépatiques et pancréatiques [122].

Ainsi, il a été admis que l'origine de l'effet bénéfique de *Nigella sativa* sur le diabète pouvait être due à ses propriétés antioxydantes.

Une équipe égyptienne a étudié les mécanismes sous-jacents à l'abaissement du taux de glycémie par la thymoquinone, chez des hamsters rendus diabétiques par injection de streptozotocine, et ce en étudiant la production de glucose hépatique.

Le traitement par la thymoquinone par gavage gastrique quotidien a été débuté 4 semaines avant l'induction du diabète.

Les résultats observés ont montré une nette diminution des taux de glycémie et d'hémoglobine glyquée. Trente jours après le début du traitement par la thymoquinone, des hépatocytes ont été isolés pour étudier la production du glucose à partir des précurseurs glycogéniques (alanine, glycérol et aspartate), et il a constaté une diminution de la production de glucose significative dans le groupe sous thymoquinone que dans le groupe témoin.

Par conséquent, cette étude a mis en évidence que l'action antidiabétique de la thymoquinone est due, au moins partiellement, à l'inhibition de la néoglucogénèse hépatique et donc de la production de glucose par le foie [78].

Une étude sur l'action de *Nigella sativa* plus spécifiquement sur les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, a été publiée par Kanter et al. en 2006. D'après cette étude la nigelle semble jouer son effet hypoglycémiant par une préservation des cellules pancréatiques contre les dommages causés par le chlorure de cadmium ( $\text{CdCl}_2$ ) et une augmentation de la libération d'insuline. La même étude a montré une atténuation des risques associés au diabète par, baisse de la fréquence cardiaque, très accélérée chez les rats diabétiques, prévention de l'anémie et de la baisse des polynucléaires neutrophiles, ce qui pourrait améliorer les défenses des sujets diabétiques face aux infections, chez les rats traités par la nigelle [103,157].

Récemment, en 2009 Meddah et al. ont contribué à la démonstration du fait que *N. sativa* inhibe l'absorption intestinale de glucose chez le rat Sprague Dawley, ce qui pourrait participer à la réduction de la glycémie, surtout en période postprandiale [121].

L'implication de l'insuline dans l'hypoglycémie par la nigelle est un sujet de controverse, puisque certaines études nient l'implication de l'insuline et d'autres

attribuent à l'huile de nigelle une activité d'insulino-sécrétion. Une étude sur des rats avec diabète induit par l'alloxane a comparé les effets de la nigelle à un antidiabétique oral, le glipizide, un sulfamide hypoglycémiant par stimulation de la sécrétion d'insuline. Les effets de la nigelle sur la sécrétion d'insuline ont été supérieurs à ceux du glipizide ; l'administration conjointe de l'huile de *Nigella sativa* et du glipizide augmente l'effet hypoglycémiant [106].

Une équipe a cherché les effets insulino-tropiques de l'huile végétale de *Nigella sativa* sur des hamsters avec diabète induit par la streptozocine et le nicotinamide. Après 4 semaines de traitement par l'huile, une hypoglycémie est observée avec une augmentation de la sérum- albumine. L'effet hypoglycémiant observé est lié en partie à une augmentation de l'insulinémie avec l'effet stimulant de l'huile fixe de nigelle sur les cellules  $\beta$ -pancréatiques [79].

Une autre étude met en avant les mécanismes moléculaires d'action de l'extrait éthanolique de graine de *Nigella sativa*. L'effet hypoglycémiant résulterait de l'activation de la voie de l'AMPK et donc de la surexpression de la Glut4, principal transporteur du glucose responsable de la régularisation des états hyperglycémiques, au niveau des tissus périphériques, permettant ainsi une assimilation rapide du glucose au niveau des muscles et par conséquent une diminution de la glycémie [41,42]. Une normalisation de la glycémie et une hausse de l'insulinémie est observée après quatre semaines de traitement par l'extrait éthanolique administré par voie intra-gastrique à des gerbilles. L'augmentation de l'insulinémie serait due à la stimulation des cellules  $\beta$ -pancréatiques et à leur prolifération [40]. On note également une diminution de l'insulinorésistance périphérique, donc la sensibilité à l'insuline est améliorée par la nigelle [156].



## **9. PROPRIETES CYTOTOXIQUES ET ANTICANCEREUSES**

En 1992, l'équipe de Salomi montra que l'extrait méthanolique brut des graines de *Nigella sativa* présenterait une toxicité mineure sur les lymphocytes normaux in vitro, alors qu'il aurait une action cytotoxique importante sur différentes cellules cancéreuses comme celles de l'ascite carcinomateuse d'Erlich ou encore celles de l'ascite du lymphome de Dalton ainsi que sur les cellules du sarcome murin 180 [147].

Ainsi en 1998, une équipe testa la cytotoxicité in vitro de l'huile fixe et de deux composants purifiés de la graine de nigelle, à savoir la thymoquinone et la dithymoquinone sur plusieurs lignées de cellules tumorales humaines apparentées et multirésistantes aux traitements[159]. Il fut observé que l'huile était dénuée de cytotoxicité, par contre la thymoquinone et la dithymoquinone seraient toutes les deux cytotoxiques pour toutes les lignées cellulaires étudiées, même les lignées multirésistantes à de nombreux principes actifs antinoéoplasiques couramment utilisés.

Différents extraits de *Nigella sativa* : l'huile essentielle, l'extrait d'acétate éthyle et celui du butanol, ont été testés sur différents tissus cancéreux (murine mastocytoma, kidney carcinoma, sheep heart carcinoma). L'huile essentielle a montré un effet cytotoxique le plus important sur les trois lignées cellulaires suivi de l'extrait d'acétate éthyle, alors que celui du butanol présente un effet moindre [9].

Une étude sur la fraction acétate d'éthyle des extraits de nigelle, l' $\alpha$ -hédérine, a montré son effet antitumoral vis-à-vis du carcinome hépatocellulaire, des cellules leucémiques, du carcinome pulmonaire de Lewis, et d'autres cellules cancéreuses. Une hausse de l'apoptose des cellules tumorales est corrélée à une diminution du glutathion réduit (GSH) intracellulaire ; de plus une modification de la perméabilité des membranes mitochondriales a été visible avec une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène. L'équipe de

recherche a donc conclu que le stress oxydatif jouerait un rôle important dans l'apoptose des cellules tumorales induites par l' $\alpha$ -hédérine [111, 112,113].

L'incubation de deux lignées de cellules tumorales prostatique (C4-2B et PC-3) pendant 24 à 48h en présence de thymoquinone (25,150 mmol/L), inhiba la croissance cellulaire avec une IC50 (Concentration d'Inhibition médiane) comprise entre 50 et 80 mmol/L selon la lignée cellulaire considérée. En une heure la thymoquinone permet de tripler le taux d'espèces réactives de l'oxygène et de diminuer de 60% le taux de glutathion réduit des deux types de cellules. Ce serait donc en créant un stress oxydatif que la thymoquinone inhiberait la croissance des cellules pancréatique tumorales [111]. La thymoquinone stimulerait également l'expression de certains gènes impliqués dans l'inhibition de la croissance cellulaire et l'apoptose (gène de la protéine p53), tout en diminuant l'expression de nombreuses protéines anti-apoptotiques liées à la Bcl-2 [99]. En effet, ces deux mécanismes bloquent la cellule en phase G1 du cycle cellulaire, et à ce moment soit une réparation, soit la mort cellulaire par apoptose est déclenchée [148].

Par ailleurs, une autre voie de recherche fut explorée la même année en étudiant in vitro l'action de l'huile de *Nigella sativa* sur le potentiel fibinolytique de cultures de cellules fibrosarcomateuses humaines [31]. L'huile de nigelle diminuerait le système d'activation du plasminogène et donc le potentiel fibrinolytique de ces cellules, ce qui inhiberait le processus d'invasion tumorale local et métastatique.

Des chercheurs ont confirmé l'inhibition in vivo du développement de l'ascite carcinomateuse d'Erlich chez des souris ayant reçu pendant dix jours une administration intra-péritonéale quotidienne de 2 mg d'extraits méthanolique de *Nigella sativa* [147].

Le potentiel cytotoxique de la thymoquinone fut également étudié in vivo sur deux autres modèles de tumeurs murines: le fibrodarcome (FsaR) et le carcinome épidermoïde (SCC VII). L'effet de quatre injections intratumorales de

thymoquinone et de thymohydroquinone à la dose 5 mg/kg de poids corporel, a été étudié en comparant la cinétique de croissance tumorale entre les animaux traités et les animaux témoins [99]. Les résultats ont montré une inhibition importante et comparable des deux extraits. Une autre étude a permis de mettre en évidence l'effet préventif et thérapeutique de l'huile de nigelle dans le cancer du sein induit par le 7,12 diméthylbenz-(a)-anthracène [62].

Un autre aspect de l'activité anticancéreuse de *Nigelle sativa* fut mis en évidence par une étude égyptienne en 2006 [35]. En effet, cette étude a montré que la prise quotidienne de thymoquinone avant, pendant et après l'exposition au benzo-(a)-pyréne, permet de diminuer significativement la fréquence des aberrations chromosomiques et des lésions cellulaires comparativement au groupe témoin ayant reçu le benzo-(a)-pyréne seul.

Pour conclure sur l'intérêt de la nigelle dans le traitement du cancer, il serait intéressant de se pencher sur les études traitant de son association aux médicaments chimiothérapeutiques dans le but de diminuer leurs effets secondaires et d'accentuer leur capacité antitumorale. Une première étude réalisée en 1991 nota qu'un traitement par un extrait éthanolique brut de graines de *Nigella sativa* permettrait de réduire la toxicité induite par le cisplatine chez la souris [130]. C'est que vont confirmer des chercheurs en 1998 en montrant que l'administration de l'extrait éthanolique (50mg/kg) à des rats trente minutes avant le cisplatine protégerait contre la néphrotoxicité de ce traitement antinéoplasique [68]. Un an plus tard une autre équipe montra que l'administration de 5mg/kg/jour de thymoquinone dans l'eau de boisson à des souris souffrant d'ascite carcinomateuse d'Erlich et traitées par l'ifosfamide, permit d'atténuer la toxicité rénale de l'ifosfamide tout en augmentant son action antitumorale [33].

## **10. PROPRIETES NEUROLOGIQUES**

### **10.1. Propriétés analgésiques [68,157]:**

En 1993, une équipe indienne utilisa trois tests nociceptifs chez le rat et la souris pour mettre en évidence les propriétés antalgiques de l'huile de graines de nigelle [108]:

- Le teste de la plaque chauffante, mesurant le temps de réaction de l'animal après l'avoir déposé sur une plaque, métallique chaude (environ 55°C).

- Le teste de redressement de la queue ou tail-flick. La queue de l'animal est soumise à une source de chaleur rayonnante, lorsque l'animal ressent un inconfort, il réagit par un mouvement brusque de la queue qui stoppe automatiquement la stimulation et le chronomètre mesurant le temps de latence de la réaction.

- Le teste à l'acide acétique, évaluant le nombre de contractions des muscles abdominaux avec extension des pattes, après injection intrapéritonéale d'acide acétique.

Les résultats ont montré que l'huile végétale de nigelle était douée d'effets antinociceptifs importants mais toutefois deux fois moins puissants que ceux de la morphine. Ces effets étant antagonisés par la naloxone, antagoniste morphinique des récepteurs supra-spinaux aux opioïdes, ils seraient dus à un principe actif opioïde présent dans l'huile. Il fut également observé que l'huile avait des propriétés sédatives significatives sur le système nerveux central.

La même expérimentation a été reprise en 2000 par une autre équipe [2]. En plus des trois tests cités précédemment, les chercheurs ont utilisé le test au formol qui consiste à observer la réaction à la douleur après injection de formol dans une patte arrière, pendant deux périodes de 5 minutes. Différentes doses d'huile et/ou de thymoquinone ont été administrées per os, en injection intrapéritonéale ou

dans les ventricules cérébraux à des souris. Les mécanismes de l'analgésie obtenue ont été étudiés par l'utilisation de la naloxone et de différents antagonistes spécifiques des récepteurs supra-spinaux  $\kappa$ ,  $\mu$  et  $\Delta$ . La physiologie de la douleur se décompose en deux phases: la phase précoce qui implique un mécanisme central et la phase tardive avec un mécanisme à la fois central et périphérique. Les résultats ont montré que l'huile végétale de nigelle et la thymoquinone avaient des effets anti-nociceptifs dose-dépendants par activation indirecte des récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$ , d'où un effet analgésique central qui proviendrait principalement de la présence de thymoquinone. Les effets de l'huile sont plus marquées en phase précoce tandis que la thymoquinone est plus active en injection intrapéritonéale et en phase tardive, d'où l'intervention également d'un mécanisme périphérique.

Une étude de l'effet anti-nociceptif de la nigelle fut étendue à celle de l'effet anti-inflammatoire et antipyrétique chez la souris à partir d'extraits aqueux de graines [12]. Pour cela, trois modèles ont été utilisés: le test de la plaque chauffante comme modèle de douleur, l'œdème de la patte postérieure induit par l'injection d'une solution de carraghénane à 1% comme modèle de l'inflammation, et l'augmentation de la température induite par une infection à levures, comme modèle de pyrexie. Il fut mis en évidence que l'extrait aqueux possédait une action anti-inflammatoire et analgésique central significative mais n'avait pas d'action sur la fièvre.

En 2005, une équipe iranienne a publié une étude sur les effets analgésiques et anti-inflammatoires des polyphénols de la graine de nigelle [83]. Il fut constaté que l'administration per os des polyphénols entraînerait une diminution des contractions abdominales induite par l'acide acétique de même que leur administration à la fois per os et par voie intrapéritonéale supprimerait de façon significative et de façon dose-dépendante la réponse douloureuse au formol. Cependant la naloxone n'inhibait pas l'effet analgésique des polyphénols, ce qui

révèle que des mécanismes autres que la stimulation des récepteurs aux opioïdes sont mis en jeu. Les résultats de cette étude ont permis de confirmer les effets anti-inflammatoires et analgésiques des polyphénols de la graine de *Nigella sativa*, mais le mécanisme central de leur effet analgésique serait certainement couplé à un mécanisme périphérique.

## **10.2. Propriétés anxiolytiques**

La thymoquinone produirait des effets anxiolytiques chez la souris en modulant les taux de GABA et de NO [86]. Administrée à hauteur de 20 mg/kg, elle posséderait le même potentiel anxiolytique que le diazépam à la dose de 2 mg/kg à la seule différence d'être également active dans les situations de stress stimulant la synthèse de NO. Le bleu de méthylène administré à la dose 1 mg/kg potentialiserait l'effet anxiolytique de la thymoquinone chez la souris stressée et non stressée. Aucune perturbation de la fonction de locomotion n'a été noté chez les souris ayant reçu la thymoquinone ou le diazépam. L'effet anxiolytique de ces molécules serait donc spécifique.

Une autre étude s'intéressa à l'effet de l'huile de nigelle sur l'anxiété des rats [136]. Après quatre semaines d'administration orale quotidienne de 0.1 ml d'huile de nigelle, une activité anxiolytique a été observée au test du labyrinthe en croix surélevé. Les taux de sérotonine (5-HT) et de son métabolite: la 5-HIAA (acide 5-hydroxyindolacétique), ont été mesurés par CLHP dans le cerveau et le plasma ; ainsi que la teneur plasmatique et cérébrale de tryptophane.

Les résultats ont montré que l'administration orale d'huile de *Nigella sativa* augmenta les taux de sérotonine au niveau cérébral, alors que les taux de 5-HIAA ont significativement diminué dans le cerveau. Les taux plasmatiques et cérébraux de tryptophane diminuèrent significativement. Il fut alors conclu que la nigelle aurait des propriétés anxiolytiques. Cependant bien que l'étude

s'intéressa uniquement à l'anxiété une telle action sur la sérotonine et son métabolisme pourrait également avoir une application intéressante dans le traitement de la dépression.

En 2010, une équipe espagnole se pencha sur l'action de l'extrait méthanolique de graines de nigelle (25 et 250 µg/ml) sur une culture de neurones [19]. Les résultats montrèrent que la nigelle n'induisait aucune toxicité sur les neurones quel que soit la concentration de l'extrait et la durée d'incubation. La libération des acides aminés par les neurones a été modulée par les extraits méthanoliques, en effet la quantité de GABA dans le milieu augmenta significativement alors que les sécrétions de glutamate, d'aspartate et de glycine diminuèrent.

Ces observations in vitro de la modulation de la sécrétion d'acides aminés par les cellules neuronales, permettraient d'expliquer les propriétés sédatives et anti-convulsivantes de *Nigella sativa* mise en évidence lors d'études in vivo.

#### **10.4. Propriétés anti-convulsivantes et sédatives**

De nombreuses études sur les propriétés anti-convulsivantes et sédatives de la nigelle ont été publiées, notamment sur les effets de la thymoquinone en tant qu'agent anticonvulsivant, myorelaxant, et hypnotique, ainsi que ses effets sur la coordination motrice et l'activité locomotrice chez des rats rendus épileptiques par l'injection de penthyllène-tétrazole (PTZ) [94]. La thymoquinone fut administrée à la dose de 200 ou 400 µmol/l par voie intra-cérébroventriculaire 30 minutes avant l'injection de PTZ. L'équipe de chercheurs observa ensuite les rats durant les 30 minutes qui suivirent l'injection de PTZ. Les résultats de l'étude montrèrent que l'administration préalable de thymoquinone quelque soit la dose augmenta le temps de latence avant l'apparition de crises épileptiques dont elle diminua la durée des convulsions tonico-cloniques. La thymoquinone eût également un effet préventif sur la mortalité induite par les convulsions avec

une diminution du taux de mortalité comprise entre 45 et 50% respectivement observée pour les doses administrées de 200 et 400  $\mu\text{mol/l}$ . L'injection intra-cérébroventriculaire de flumazénil dosé à 1  $\text{nmol/l}$  quinze minutes avant l'injection de thymoquinone eût pour effet d'inhiber l'allongement du temps de latence sans toutefois agir sur la durée des crises. Le flumazénil est un antagoniste connu des benzodiazépines au niveau des récepteurs GABA du système nerveux central, il inhibe donc une partie des effets observés de la thymoquinone. Par contre l'administration intra-cérébroventriculaire de naloxone dosée à 10  $\mu\text{mol/l}$  quinze minutes avant l'injection de thymoquinone inhiba à la fois l'allongement du temps de latence et la diminution de la durée des crises observées avec la thymoquinone. La naloxone étant un antagoniste non spécifique des récepteurs opiacés, il se pourrait que la thymoquinone ait une action anticonvulsivante par stimulation des récepteurs opiacés augmentant ainsi le tonus GABAergique.

D'après une étude brésilienne publiée en 2011, l'activité anticonvulsivante de *Nigella sativa* serait due, à la thymoquinone mais aussi à la carvone, au carvacrol, au trans-anéthole ainsi qu'à d'autres molécules présentent à l'état de traces comme la  $\beta$ -myrcène et le linalool [133].

Une autre étude des effets anticonvulsivants de *Nigella sativa* fut publiée en 2005 par une équipe turque [97] qui s'intéressa à la fois aux effets antiépileptiques et antioxydants de l'huile de nigelle sur les crises d'épilepsie induite par PTZ chez la souris. L'effet du valproate et celui de l'huile de *Nigella sativa* ont été étudiés sur les crises épileptiques déclenchées par stimuli répétés chez les rats. Les résultats montrèrent que les traitements préventifs par l'huile de nigelle et le valproate diminuaient de manière significative les désordres oxydatifs dans le tissu cérébral. L'huile de nigelle a été plus efficace que le valproate pour prévenir l'apparition des convulsions. De plus elle permit de prévenir l'effet létal du PTZ contrairement au valproate qui fut totalement



inefficace. Ainsi l'action neuroprotectrice de l'huile de nigelle pourrait être due à sa capacité à inhiber la formation excessive de radicaux libres, de même que l'apparition de crises convulsives par stimulation des récepteurs opiacés.

Un tout autre mécanisme d'action anticonvulsivant a été attribué à l'extrait aqueux de graines de nigelle par une équipe indienne en 2005 [87]. Le traitement préventif par l'administration per os d'un extrait aqueux des graines de nigelle permet de réduire considérablement les crises épileptiques induites expérimentalement chez le rat par la pénicilline. En effet une diminution des décharges de pointes-ondes sur l'électroencéphalogramme ainsi qu'une atténuation des crises généralisées tonico-cloniques ont pu être observées. Sur le plan biochimique une augmentation du taux de sérotonine a été mise en évidence accompagnée d'une diminution du taux de dopamine au niveau du cortex cérébral du cervelet du noyau caudé et du cerveau moyen. Une baisse significative du taux de norépinephrine dans le cortex cérébral fut également notée. Les chercheurs ont alors conclu que l'effet anticonvulsivant de l'extrait aqueux pourrait être induit par la modification des taux de ces monoamines dans les différentes régions du cerveau.

Une étude iranienne publiée en 2007 s'intéressa à l'action de *Nigella Sativa* sur les crises d'épilepsie infantiles réfractaires aux traitements [10]. Durant cette étude en double aveugle menée sur 20 enfants (dix garçons ; dix filles) atteints d'épilepsie réfractaire aux traitements antiépileptiques préexistants ; on administra durant quatre semaines un extrait aqueux de nigelle à la dose de 0,4ml /kg/8h. Les sujets reçurent à la fois le placebo ou l'extrait aqueux de nigelle. La fréquence moyenne de crises diminua significativement pendant le traitement par l'extrait aqueux de nigelle. A la fin de l'expérimentation, il fut établi que *Nigella sativa* posséderait des propriétés anti convulsivantes contre les épilepsies infantiles réfractaires aux traitements antiépileptiques classiques.

## **11. PROPRIETES ANTI-INFECTIEUSES :**

### **11.1. Propriétés antibactériennes**

De nombreuses études in vitro ont montré que l'extrait par le diéthyle éther de graine de nigelle a entraîné, d'une manière dépendante de la concentration, une inhibition de *staphylococcus aureus* ; *Pseudomonas aeroginosa* et *Escherichia coli* [91]. Une étude a même été réalisée in vivo auprès des patients souffrant d'arthrite septique [101]. Les effets antibactériens de différents extraits de nigelle dont un extrait aqueux et un extrait méthanolique, ont été étudiés sur toute une variété de bactéries isolées chez les souches résistantes aux traitements antibiotiques classiques. Les résultats montrèrent une meilleure efficacité antibactérienne de l'extrait méthanolique qui serait liée à la thymoquinone, l'extrait aqueux quant à lui avait une moindre efficacité.

L'activité antibactérienne de l'huile essentielle de *Nigella sativa* a été également démontrée sur 37 souches de *shigella dysenteriae* ; *shigella flexneri* ; *Shigella sonnei* et *Shigella boydii* ainsi que 10 souches de *vibrio cholerae* et *Escherchia coli* [82]. La première étude traitant l'action antibactérienne de l'huile essentielle de nigelle a été publiée en 1979 par l'équipe d'Agrawal [15] qui constata alors une forte activité antibactérienne de l'huile essentielle de nigelle, même diluée d'un facteur 1/100, sur de nombreuses espèces bactériennes dont : *Staphylococcus aureus*, *Escherchia coli*, *Salmonnella typhi niger* et *Vibrio cholerae*. Les chercheurs ont toutefois observé que l'huile essentielle était plus active sur les germes Gram positif que sur les germes Gram négatif. C'est ce que confirma une autre étude publiée par El-kamali et al. en 1988 [71]. L'effet antibactérien de l'huile essentielle à la concentration de 4,4 mg/ml a été supérieur ou égal à celui de l'amoxicilline à la dose de 20ug/ml. Les bactéries utilisés lors de cette étude étaient à la fois des bacilles Gram + (*staphylocccoccus*

*aureus* ; *bacillus subtilis*) et des bacilles Gram – (*Escherchia coli*, *pseudomonas aeruginosa*) avec une action maximale contre le *Bacilllus subtilis*.

L'huile végétale de nigelle se voit aussi attribuer des propriétés antibactériennes et notamment sur les bactéries retrouvées dans les aliments. C'est ce que confirma l'équipe de Nair en 2004 lors d'une étude sur l'action de l'huile de *Nigella sativa* contre l'infection à *Listeria monocytogènes* [131]. Les résultats ont montré une importante activité antibactérienne de l'huile végétale de *Nigella sativa* contre toutes les souches de *Listeria monocytogènes*. Cette activité a été bien plus marquée que celle de la gentamycine. L'huile végétale témoin quant à elle n'eut aucun effet sur *Listeria monocytogènes*.

En 2005, une autre équipe compléta cette étude par la comparaison des effets antibactériens de l'huile de *Nigella sativa* à différentes concentrations (0,5%,1%et 2%) sur une vingtaine de bactéries retrouvées dans les aliments [25]. Parmi elles on dénombra des bactéries pathogènes, responsable de toxi-infections alimentaires, des bactéries d'altération responsables de la dégradation des aliments et retrouvées dans le lait cru de vache (*pseudomonas* ; *enterobacteriaceae*, *Clostridium* sp.), mais aussi des bactéries lactiques qui jouent un rôle important dans la conservation des produits carnés et de la charcuterie en inhibant le développement d'espèces bactériennes pathogènes et des bactéries d'altération. Les résultats ont montré que l'effet antibactérien a été observé aux différentes concentrations contre toutes les bactéries étudiées mais qu'il était plus marqué à la concentration de 2%. Il fut cependant noté que les bactéries lactiques ont été plus résistantes à l'action de l'huile de nigelle. Largement utilisée dans les traditions culinaires de multiples pays orientaux pour ses propriétés gustatives, la nigelle aurait donc également des vertus pour la consommation des aliments. C'est un aspect qui pourrait sans doute intéresser à l'avenir de l'industrie agro-alimentaire dont les consommateurs boudent parfois les agents conservateurs chimiques utilisés [68].

### **11.2. Propriétés antivirales**

On ne dénombre qu'une seule étude publiée relatant des propriétés antivirales de la nigelle, et particulièrement contre le cytomégalovirus ou CMV [146]. Bien que le CMV soit responsable d'infections asymptomatiques à 90%, la propriété antivirale de la nigelle contre ce virus est importante à étudier car il représente un véritable risque chez l'immunodéficient et le fœtus de part une possible transmission materno-fœtale.

Au cours de l'étude, l'huile végétale de nigelle fut administrée par voie intrapéritonéale à la dose de 100 ug/jr pendant sept jours à des souris puis, après inoculation de CMV, l'équipe administra à nouveau 100 ug d'huile de nigelle par voie intrapéritonéale le jour suivant. Elle observa ensuite la dissémination de l'infection essentiellement dans le foie et la rate chez l'animal. Les résultats montrèrent une action importante de l'huile végétale de nigelle contre le CMV avec une diminution marquée de sa présence au niveau des organes étudiés. L'huile de *Nigella sativa* pourrait stimuler des mécanismes de défense immunitaire, comme l'ont montré l'augmentation du taux de l'interféron- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) et la hausse du nombre de macrophages, expliquant l'effet antiviral observé.

### **11.3. Propriétés antifongiques**

L'activité antifongique de *Nigella sativa* a été démontrée au cours de nombreux essais à partir de l'huile essentielle, de l'extrait aqueux ou encore de l'extrait par le diéthyle éther des graines et de la thymoquinone. La première étude publiée en 1979 montra l'excellente activité antifongique de l'huile essentielle de nigelle notamment contre l'*Aspergillus* [15]. C'est ce que confirma une autre étude en 1993 au cours de laquelle l'huile essentielle inhiba

la croissance du *Candida albicans* et des moisissures telles qu'*Aspergillus niger* et *Fusarium oxysporum* [52].

Plus tard en 2003, une équipe s'intéressa aux propriétés de l'extrait aqueux de *Nigella sativa* [107]. L'extrait fut administré à la dose de 6,6 ml/kg par voie intrapéritonéale pendant 3 jours à des souris inoculés par injection intraveineuse d'une culture de *Candida albicans*. Les propriétés antifongiques de l'extrait aqueux ont ensuite été évaluées en appréciant le nombre de colonies de *C.albicans* dans les reins, le foie et la rate de l'animal. Les résultats ont montré que l'administration de l'extrait aqueux 24h après l'inoculation du *C.albicans* entraîna une diminution significative du nombre de colonies dans les différents tissus. En revanche une administration antérieure à l'inoculation du champignon dans le but de mettre en évidence un éventuel effet préventif n'eut aucun effet. Concernant l'effet antifongique observé post-inoculation, il ne serait pas dû à une action antifongique directe mais à un effet immunostimulante avec une augmentation de la libération de monoxyde d'azote (NO) (toxique pour *C.albicans* ) par les granulocytes et les monocytes.

A propos de l'huile végétale de nigelle, une étude in vitro montra que l'extrait par le diéthyle éther de graine de *Nigella sativa* entraîna, d'une manière dépendante de la concentration, une inhibition de la levure pathogène *Candida albicans* [91]. Par la suite une étude comparant l'effet de plusieurs séries de dilution d'extraits éthers de *Nigella sativa* , de thymoquinone et de griséofulvine (antifongique de référence servant de témoin positif) sur divers souches de dermatophytes : *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium canis*, *Trichophyton interdigitale*, *trichophyton mentagrophytes*. L'inoculation a été réalisée pendant 14 jours à 30°C. Le diamètre des colonies fongiques et le pourcentage d'inhibition de la croissance fongique, pour chaque dilution et chaque composé testé, ont été déterminés afin de connaître leur concentration minimale inhibitrice (CMI) respective et pouvoir comparer leur potentiel d'action

antifongique. Pour l'extrait d'éther la CMI obtenue fut comprise entre 10 et 470 mg/ml, pour la thymoquinone la CMI était comprise entre 0,125 et 0,25 mg/ml. Quant à la griséofulvine utilisée comme témoin positif, la CMI se situe entre 0,00095 et 0,0155 mg/ml. Bien que les résultats obtenus à partir des extraits de nigelle soient nettement inférieurs à ceux de la griséofulvine, il n'en est pas moins que les résultats obtenus montrèrent le potentiel antifongique, et plus particulièrement contre les dermatophytes, de la graine de nigelle, et notamment de la thymoquinone. Cela permet d'expliquer l'usage en médecine traditionnelle de l'huile ou de graines broyées de *Nigella sativa* dans le traitement des mycoses cutanées [16].

#### **11.4. propriétés antiparasitaires**

##### **11.4.1. Activité antipaludique**

Au soudan la médecine traditionnelle locale utilise certaines plantes dont *Nigella sativa* L. pour lutter contre *Plasmodium falciparum*, espèce responsable du paludisme « qui tue ». L'étude in vitro de l'activité d'extraits de *Nigella sativa* L. obtenus par macération durant 24 heures de 20 grammes de poudre de graines dans un mélange équimolaire d'éther de pétrole et de chloroforme ; et mis en présence de schizontes de *P.falciparum*, a permis de montrer l'inhibition totale de la croissance du parasite pour une concentration utilisée de 50 µg/ml [8]. Pour une concentration de 5 µg/ml, le pourcentage de maturation du parasite atteint 2,35%, soit une inhibition égale à 97,65%. Pour tenter d'expliquer cette activité antipaludique, un screening des molécules contenues dans les graines de Nigelle et potentiellement actives contre *P.falciparum* a été réalisé et a permis de mettre en évidence la présence de stérols, de flavonoïdes, de tanins ainsi que des traces d'alcaloïdes, de triterpènes et d'anthraquinones.

### **11.4.2. Activité antihelminthique**

De multiples études ont montré l'efficacité de la nigelle et/ou de ses composants seuls en tant qu'agent antihelminthique. La première étude menée en 1979 par l'équipe d'Agrawal constata que l'huile de nigelle possédait une activité comparable à celle de la pipérazine, un vermifuge indiqué contre les ascaris (*Ascaris lumbricoides*) et les oxyures (*Enterbius vermicularis*) [6].

En 1997, une étude menée sur des chèvres infestées par ces nématodes montra le bon potentiel d'action des glycosides de graines de *Nigella sativa* L. contre les vers, avec une nette diminution du nombre d'œufs observés dans les selles [11]. L'action des flavonosides de la nigelle a été comparable à celui du Nilzan, antiparasitaire de référence à usage vétérinaire connu pour ses effets indésirables et la résistance des parasites à son égard.

Plus tard d'autres études ont permis de mettre en évidence l'efficacité de l'administration d'huile ou de graine de nigelle contre le schistosome (*schistosoma mansoni*) parasite responsable de la bilharziose intestinale. En 2002, l'équipe de Mahmoud publia une étude où il fut question d'administrer à des souris per os la dose de 2,5 et 5 ml/kg d'huile de nigelle pendant deux semaines [118]. Elle observa alors la réduction du nombre de vers présents dans le foie et le nombre totale d'œufs déposés dans le foie et l'intestin, ainsi qu'une augmentation du nombre d'œufs morts dans la barrière intestinale. Le diamètre des granulomes fut nettement diminué. S'en suivit une amélioration des altérations biochimiques sériques, témoins des lésions hépatiques (ALAT, γ-GT et PAL). L'administration conjointe de l'huile de nigelle au praziquantel (Biltricide), antiparasitaire de référence contre la bilharziose intestinale, potentialisa l'action de ce dernier et permit de réduire les lésions de fibrose hépatique associées.

Une autre étude parue en 2005 compléta la précédente [125]. En effet une équipe égyptienne observa l'action des graines de nigelle sur les différentes étapes du cycle de développement de *Schistosoma mansoni*. Cette étude permit de montrer, que *Nigella sativa* provoque un stress oxydatif contre les schistosomes adultes, ce qui les rendrait vulnérables.

Le mécanisme d'action de la nigelle cultivée contre *schistosoma mansoni* pourrait donc s'expliquer d'une part par le stress oxydatif qu'elle provoque chez les vers adultes, et d'autres part par la stimulation des défenses immunitaires de l'hôte parasite et l'atténuation du granulome. Tout cela pourrait justifier son utilisation en association avec les traitements médicamenteux classiques de la bilharziose intestinale, dont elle potentialise l'action et réduit les effets indésirables à type de fibrose hépatique.

*Nigella sativa* permettrait de lutter aussi contre une autre helminthiase ; appelée trichinose ; et dont le parasite responsable est *trichinella spiralis*. C'est ce dont témoigne une étude publiée en 2005 traitant des effets préventifs et curatifs de l'huile de nigelle sur une infection à trichine induite expérimentalement chez le rat [4]. Trois groupes d'animaux ont été constitués dont un groupe témoin et deux groupes traités par 5mg/ml d'huile de nigelle administrée per os pendant deux semaines. L'un des deux groupes traité reçut son traitement préventif avant l'induction de l'infection, l'autre reçut un traitement curatif après la concentration par le parasite.

Pour évaluer les résultats, l'équipe réalisa le comptage des vers adultes dans l'intestin au 7<sup>ème</sup> et 20<sup>ème</sup> jour après le début de l'infection, ainsi que celui des larves dans les muscles au 60<sup>ème</sup> jour après l'infection. D'autres paramètres furent également mesurés tels l'index de la capacité de reproduction et la détection d'anticorps dirigés contre les larves de trichine par la méthode ELISA.



D'après le nombre de vers adultes et de larves détectées, les résultats ont montré que l'utilisation de l'huile de nigelle à la posologie de 5mg/kg administrée per os pendant deux semaines chez le rat était bien plus active en traitement préventif qu'en traitement curatif. Par comparaison au groupe témoin, la hausse du taux d'anticorps était plus marquée dans les groupes traités. L'administration de nigelle en préventif ou en curatif d'une infestation par trichine permet donc de renforcer la réponse immunitaire de l'hôte parasité.

Toutefois l'utilisation prophylactique de l'huile de nigelle potentialise l'activité antihelminthique.

## **12. PROPRIETES DERMATOLOGIQUES :**

### **12.1. Dermatoses de contact et eczéma**

Les dermatoses de contact et l'eczéma seraient des indications potentielles à l'utilisation d'huile de nigelle. En effet selon une étude publiée en 2003 par Kalus et al. [101], l'administration de capsules d'huile de nigelle à une dose comprise entre 40 et 80 mg/kg/jour en trois prises pendant huit semaines permet d'améliorer les symptômes cliniques de la moitié des patients atteints d'eczéma atopique. Néanmoins une altération des signes cliniques fut observée chez un patient, probablement due à une réaction allergique.

Il serait intéressant de réaliser une autre étude où l'on administrerait de l'huile de nigelle localement sur les lésions d'eczéma afin de réduire notamment les effets secondaires gastro-intestinaux et d'observer peut-être de meilleurs résultats en raison d'une action plus rapide et ciblée d'une application topique. En effet, la plupart des traitements actuels de l'eczéma atopique est commercialisée sous forme de crèmes, de pommades, de lotions, ou autres forme galénique utilisables localement [68].

## 12.2. Soin des brûlures

Deux études traitent de l'effet bénéfique de l'application de l'huile de nigelle sur des brûlures induites chez l'animal. Une étude turque compare l'effet bénéfique de l'huile de nigelle mélangée à du cold crème et appliquée sur des brûlures induites chez le rat à celui d'un groupe témoin et d'un groupe recevant la combinaison sulfadiazine-argent [160]. Les résultats montrent que l'on observe de réelles améliorations dans les deux groupes traités par rapport au groupe témoin à qui l'on administra seulement du cold crème.

Une seconde étude Saoudienne montre que l'application d'huile de nigelle sur des brûlures faites à des lapins par l'acide chlorhydrique concentré à 80% améliorerait la guérison et la réparation cutanée tout en empêchant la survenue d'infection et en réduisant l'inflammation locale par comparaison au groupe de lapins témoins pour lesquels rien n'avait été appliqué sur les plaies occasionnées par les brûlures [5]. L'efficacité de l'huile de nigelle brute a été comparé à celle de l'application d'un antibiotique à large spectre, la néomycine couplé à du zinc. Bien que les effets bénéfiques observés dans ces deux groupes soient significatifs dès la première semaine de traitement par rapport au groupe témoin. L'efficacité de l'antibiotique couplé au zinc reste nettement supérieure à celle de l'huile de nigelle en début d'étude. Ce n'est qu'au bout de 5 semaines que les effets entre les deux groupes traités deviennent similaires. Il se pourrait que des principes actifs présents dans l'huile soient responsables des effets observés mais leur concentration ne serait pas assez élevée pour obtenir une meilleure efficacité que dans le groupe traité par la combinaison néomycine zinc.

### **13. FONCTION DE REPRODUCTION ET FERTILITE :**

#### **13.1. Spermatogenèse et fertilité**

En 2009, une équipe iraquienne réalisa une étude à propos du rôle éventuel de l'extrait alcoolique de graines de nigelle sur la fertilité masculine [21]. Trois groupes de vingt rats ont été constitués : le premier groupe reçut de l'eau alors que les deux autres ont eu l'extrait de nigelle à deux doses quotidiennes différentes ; l'un à 0.5 g/kg l'autre à 1.5 g/kg pendant 53 jours (ce qui correspond à la durée d'un cycle de spermatogenèse chez le rat). Plusieurs paramètres de fertilité ont ensuite été étudiés. Les résultats montrèrent une diminution importante du temps d'excitation lié à une stimulation de la libido des rats traités par la nigelle, une stimulation des paramètres de reproduction (épaisseur et diamètre des tubes séminifères, spermatogonie, spermatocytes primaires et secondaires, spermatides, spermatozoïdes libre, diamètre des cellules de Leydig...), ainsi qu'une hausse du taux de certaines hormones (testostérone et FSH) et de la protéinémie. Il fut également noté une diminution des taux de LH et de cholestérol. L'administration quotidienne d'extrait alcoolique de nigelle à la dose de 0.5 et 1.5g/kg de poids corporel pendant 53 jours entrainerait donc une nette amélioration de la fertilité des rats mâles de part une stimulation hormonale de la spermatogenèse.

Une autre étude menée par une équipe jordanienne sur le système reproducteur et la fertilité du rat mâle a été publiée la même année [128]. Les chercheurs constituèrent deux groupes de vingt rats : un groupe témoin qui ne reçut que du sérum physiologique, un autre qui fut traité par un extrait aqueux de *Nigella sativa* administré per os à la dose quotidienne de 300 mg/kg de poids corporel pendant 60 jours. Les résultats ont montré que la nigelle induirait une augmentation significative du poids des organes reproducteurs comparativement aux animaux du groupe témoin. L'équipe observa également une stimulation de

nombreux paramètres de fertilité comme la motilité du sperme, la spermatogenèse, l'activité sécrétoire de la vésicule séminale et de la prostate ainsi qu'une augmentation du nombre de cellules de Leydig matures, de spermatocytes (primaires et secondaires), de spermatides et de spermatozoïdes. L'extrait aqueux de nigelle pourrait agir sur la glande pituitaire et stimuler la sécrétion d'hormones de la spermatogenèse. En effet une hausse du taux d'hormones androgènes pourrait justifier toutes ces observations. Au cours de l'étude chaque rat a été mis en contact avec deux femelles non gestantes pendant dix jours. Le nombre de femelles enceintes après ces dix jours était plus élevé dans le groupe de rats traité par l'extrait aqueux de nigelle que dans le groupe témoin. Cela s'expliquerait par l'augmentation de la motilité et de la densité du sperme observée dans le groupe de rats traités.

En 2010, cet effet sur la fertilité masculine a été étudié chez le lapin [76]. Des graines de nigelle ont été mélangées à hauteur de 50% aux repas des animaux. Les mêmes paramètres de la fertilité étudiés précédemment chez le rat ont été à nouveau évalués chez le lapin. Les résultats montrèrent que la nigelle stimulait également la spermatogenèse chez le lapin.

### **13.2. Propriétés œstrogéniques**

Une étude réalisée sur des rates ovariectomisées qui reçurent pendant 21 jours consécutifs de la poudre de graines de nigelle à différents dosages : 300, 600 et 1200 mg/kg eut pour but de mettre en évidence l'activité oestrogénique des extraits de nigelle [144]. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux du groupe contrôle positif, qui reçut de l'œstrogène équine conjuguée à la dose quotidienne de 0.2mg/kg, et au groupe témoin qui ne reçut que de l'eau distillée. L'activité œstrogénique a été évaluée par le test de kératinisation du vagin. Les résultats des frottis montrèrent une kératinisation vaginale après la

supplémentation à base de poudre de nigelle témoignant de l'activité œstrogénique de *Nigella sativa* bien que l'effet observé soit nettement inférieur à celui du groupe ayant reçu le traitement à base d'œstrogène équine conjuguée. Les meilleurs résultats ont été obtenus à faible dosage de nigelle soit à 300 mg/kg ; en effet c'est seulement à ce dosage que les chercheurs ont pu observer une hausse du taux sérique d'œstradiol. La nigelle exercerait cette activité grâce à la présence d'acides gras insaturés qui agiraient directement et indirectement sur les récepteurs œstrogénique. Une meilleure étude de ces composés pourrait permettre d'identifier des phytoestrogènes issus de la nigelle [68].

### **13.3. Propriétés galactogènes**

La nigelle fut traditionnellement utilisée pour favoriser la montée de lait chez la femme allaitante. Les rares études faites chez la rate sur ce sujet montrèrent que le (ou les) principe(s) actif(s) responsables de cet effet galactogène serai(en)t dans l'huile végétale de *Nigella sativa*, et que l'effet observé est supérieur à celui des œstrogènes bien que le mécanisme d'action n'ait pas été pas élucidé [7,155].

### **13.4. Propriétés contraceptives**

L'efficacité contraceptive de nigelle est connue depuis l'antiquité grecque où l'on enduisait d'huile de nigelle des pessaires, « dispositifs » vaginaux qui permettaient d'éviter toute conception. Une autre variante de ces pessaires consistait à enduire une plume de miel puis de graine de nigelle. Bien que les méthodes contraceptives aient beaucoup évoluées depuis grâce aux progrès de la médecine, il serait intéressant de découvrir des nouvelles molécules qui pourraient être une alternative aux traitements hormonaux actuels dont on ne

cesse d'attribuer d'importants effets indésirables, comme le cancer du sein, suite à une utilisation prolongée.

Plusieurs études se sont penchées sur les propriétés anticonceptionnelles de la nigelle. Il fut constaté que la partie lipidique de la graine, autrement dit l'huile, posséderait un effet abortif important les dix premiers jours de la gestation chez la rate [105]. Au-delà du dixième jour, aucun effet n'a été observé sur la gestation, de même il n'y eut aucun effet tératogène ; ni aucune modification de la durée de gestation.

De plus il a été mis en évidence que l'huile essentielle de *Nigella sativa* posséderait un effet myorelaxant sur le muscle utérin par inhibition calcique observé chez la rate et le cobaye mais aussi un effet anti-ocytocique chez la rate non gestante ou sur un muscle utérin isolé de cobaye [23].

La nigelle pourrait peut-être à l'avenir constituer un traitement contraceptif voire contragestive. Ses propriétés anticonceptionnelles la contre indiqueraient chez la femme enceinte en absence d'études supplémentaires [68].

#### **14. TOXICITÉ DE NIGELLA SATIVA L.**

La toxicité de la nigelle est bien connue par la plupart des herboristes. En effet, elle n'est utilisée qu'à faible dose, que ce soit par la voie interne, externe, en fumigation ou en inhalation. Un surdosage des graines de *Nigella sativa* peut être mortel. Il a été rapporté que le surdosage thérapeutique peut provoquer des avortements [9,39].

En effet, la toxicité aiguë et chronique des extraits de la graine de nigelle ont été étudié chez des rats et des souris. Les DL 50 (Dose Létale médiane) obtenues pour des doses uniques d'huile fixe de graines de nigelle par voie orale et intra-péritonéale chez la souris ont été de 28,8 et 2,06 ml/kg respectivement. L'étude

de la toxicité chronique de l'huile fixe de nigelle a été réalisée sur des rats pendant 12 semaines avec des doses journalières *per os* de 2mL/kg de poids corporel. Aucune modification histopathologique des tissus du cœur, foie, reins et pancréas n'a été observée, les enzymes hépatiques n'ont pas été modifiées non plus après les 12 semaines de traitement. Cependant une diminution significative des paramètres sériques comme le cholestérol, les triglycérides, le glucose, les leucocytes et les plaquettes, a été remarquée comparativement au groupe témoin, et à l'inverse, l'hématocrite et l'hémoglobine ont été augmentés. Ces résultats laissent suggérer que l'huile fixe de *Nigella sativa* possède un index thérapeutique élevé, mais les modifications au niveau du métabolisme de l'hémoglobine ainsi que la chute du nombre de leucocytes et plaquettes sont à prendre en considération [145,161].

Chez la souris, la DL 50 de la thymoquinone après administration par voie intra-péritonéale a été de 104 mg/kg et de 870 mg/kg de poids corporel par voie orale. Alors que chez le rat les valeurs ont été de 57 mg/ kg et 794 mg/kg après injection intra-péritonéale et administration par voie orale respectivement. Les valeurs des DL 50 obtenues après injection intra-péritonéale et administration *per os* sont respectivement 10 à 15 fois et 100 à 150 fois supérieures aux doses de thymoquinone nécessaires pour obtenir un effet anti-inflammatoire, antioxydant ou anticancéreux [135].

Une étude plus récente a montré l'innocuité de l'extrait aqueux de graines de *Nigella sativa* composé des protéines, saponosides et polyphénols de la nigelle. Administré par voie orale pendant 14 jours à des rats, l'extrait aqueux n'a provoqué aucune toxicité jusqu'à 5g/kg. Par la suite, l'administration de graines de nigelle à des poulets de 7 jours pendant 7 semaines à une dose comprise entre 20 et 100 g/kg n'a pas affecté leur croissance [154].

Des travaux plus récents ont consisté à évaluer les effets aigus et subaigus de la toxicité éventuelle des graines de *Nigella sativa* en recourant aux extraits

aqueux, méthanoliques et chloroformiques. Les extraits ont été administrés par voie orale à des rats, à 4 doses différentes : 6, 9, 14 et 21 g/kg, le taux de mortalité et les modifications de poids ont été mesurés pendant 3 et 7 jours respectivement. Aucune mortalité n'a été enregistrée, les extraits méthanoliques à toutes doses et chloroformiques à 21 g/kg ont réduit de manière significative la masse pondérale des animaux. Des phénomènes dégénératifs au niveau des cellules hépatiques, avec l'extrait aqueux ont été révélés. Les résultats permettent de conclure que ces extraits sont relativement dépourvus de toxicité dans le cadre d'une épreuve de toxicité aiguë, mais il faut prendre en considération les lésions hépatiques générées par les extraits aqueux [135].

Une étude publiée en 2012 a confirmé l'effet toxique de l'huile végétale de *Nigella sativa*. Des doses journalières de 15 et 25 ml/kg de poids corporel ont été administrées à des rats par voie orale durant un mois. Des modifications au niveau des structures histologiques du cortex rénal et à un moindre degré au niveau de leurs cellules hépatiques ont été rapportées [156].



## Conclusion :

Nombreux ceux qui utilisèrent *Nigella sativa L.* à des fins médicales ou culinaires, et ce depuis plus de deux mille ans. Si autrefois les divers mécanismes d'actions et activités pharmacologiques étaient totalement inconnus, aujourd'hui les secrets de ses petites graines noires se dévoilent peu à peu révélant l'extrême complexité de leur composition.

*Nigella sativa L.* a intéressé essentiellement les pays arabes ou à culture majoritairement musulmane influencé par les traditions du prophète de l'islam - MOHAMMED –paix et salut sur lui-.

Si l'on attribue chaque année des nouvelles vertus aux principes actifs de la nigelle, il n'y a toujours pas de véritables spécialités pharmaceutiques à base de ses principes actifs sur le marché.

Les études utilisent généralement l'huile essentielle, l'extrait brut ou des extraits alcooliques de *Nigella sativa L.* pour démontrer ses propriétés. Cependant il serait intéressant de fractionner ces extraits, par des méthodes chromatographiques afin de séparer les composés chimiques les uns des autres, dans le but de déterminer le ou les molécules responsables de l'effet observé.

En isolant les principes actifs, il serait plus facile de les recréer par synthèse chimique en vue de commercialisation de nouvelles spécialités pharmaceutiques.

S'il y a bien une molécule qui peut susciter l'intérêt de l'industrie pharmaceutique dans les années à venir ça sera la thymoquinone, ou l'un de ces dérivés.

En effet, plus que la moitié des recherches lui attribuent les effets bénéfiques de la nigelle, comme l'effet anti-inflammatoire, antioxydant, immunomodulateur, antidiabétique et surtout anticancéreux, à côté des autres activités pharmacologique anti-infectieuses, antitoxiques...

Mais des travaux complémentaires à la fois expérimentation animales et essais cliniques chez l'homme sont encore indispensables, pour explorer les mécanismes d'action des composés de la graine de *Nigella sativa* L. au niveau cellulaire et moléculaire, dans ces différents domaines pathologiques, notamment sur les médiateurs de l'inflammation et de l'immunité ainsi que les mécanismes antitumorale observés.

Ainsi, l'ensemble de toutes ces propriétés mises en évidence par l'usage bénéfique depuis la nuit des temps et les divers expérimentations, fait de cette graine de *Nigella sativa* L. une source d'ingrédients actifs intéressants et prometteurs pour l'élaboration de nouvelles thérapeutiques, plus spécialement en cancérologie.

## BIBLIOGRAPHIE

**[1] Abbas AT, Abdel-Aziz MM, Zalata KR, Abd Al-Galel Tel-D.**

Effect of dexamethasone and *Nigella sativa* on peripheral blood eosinophil count, IgG1 and IgG2a, cytokine profiles and lung inflammation in murine model of allergic asthma. *Egypt J Immunol.* 2005;12(1):95-102

**[2] ABDEL-FATTAH A.F.M. ; MATSUMOTO K. ; WATANABE H.**

Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice. *Eur.J.Pharmacol.* 2000 : 400 89-97.

**[3] ABOUTABL E.A. ; EL-AZZOUNY A.A. ; HAMMERSCHMIDT F.J.**

Aroma volatiles of *Nigella sativa* L. seeds. *Progress in Essential Oil Research, Proceedings of the International Symposium on Essential Oils* 1986, meeting date 1985 : 49-55

**[4] ABU El EZZ NM.** Effect of *Nigella sativa* and *Allium cepa* oils on

*Trichinella spiralis* in experimentally infected rats. *J Egypt Soc Parasitol.* 2005 Aug;35(2):511-23.

**[5] ABU-ZINADAH O. A.** Using *Nigella sativa* Oil to Treat and Heal Chemical Induced Wound of Rabbit Skin. *JKAU, Sci* 2009, 21(20),p:335-346

**[6] AGGARWAL, R., KHARYA, M., & SHRIVASTAVA, R.**

Antimicrobial and anthelmintic activities of the essential oil of *Nigella sativa* Linn. *Indian J Exp Biol* 1979 , (11), pp. 1264-1265.

**[7] AGRAWALA I.P. ; ACHAR M.V. ; TAMANKAR B.P.** Galactagogue action of *Nigella sativa*. *Indian J.Med.Sci.* 1971 : 25 535-537

- [8] **AHMED, H., NOUR, B., MOHAMMED, Y., & KHALID, H.**  
Antiplasmodial activity of some medicinal plants used in Sudanese folk-medicine. *J Environ Health* 2010,4, 1-6.
- [9] **AIT MBAREK L.** Contribution à l'étude de l'activité antitumorale des extraits de *Nigella sativa* et *Thymus broussonetii*: Analyses cellulaires et moléculaires. Thèse de doctorat d'état. Faculté de science Semlalia-Marrakech.2010.
- [10] **AKHONDIAN, J., PARSA, A., & BAKHSHANDE, H.**  
The effect of *Nigella sativa* L. (black cumin seed) on intractable pediatric seizures. *Med Sci Monit* (2007) , 13 (12), 555-559.
- [11] **AKHTAR M.S. ; ASLAM M.** Anticestodal principles of *Nigella sativa* Linn. (Kalonji) seeds. *Pak.J.Pharmacol.* 1997 : 14 7-14
- [12] **AL-GHAMDI M.S.**  
The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *J.Ethnopharmacol.* 2001 : 76 45-48
- [13] **AL-GHARABLY N.M. ; BADARY O.A. ; NAGI M.N. ; AL-SHABANAH O.A. ; AL-SAWAF H.A.; AL-RIKABI A.C. et al.**  
Protective effect of thymoquinone against carbene tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Res.Comm.Pharmacol.Toxicol.* 1997 : 2 41-50
- [14] **ALI B.H.** The effect of *Nigella sativa* oil on gentamicin nephrotoxicity in rats. *Am.J.Chin.Med.* 2004 : 32 49-55
- [15] **ALI B.H. ; BLUNDEN G.** Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother.Res.* 2003 : 17 299-305

- [16] **ALJABRE, S., RANDHAWA, M., AKHTAR, N., ALAKLOBY, O., ALQURASHI, A., & ALDOSSARI, A.** Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *J Ethnopharmacol* 2005, 101, 116-119.
- [17] **AL-JASSIR S.M.** Chemical composition and microflora of black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds growing in Saudi Arabia. *Food Chemistry* 1992 : 45 239-42
- [18] **AL-JISHI S.A. ; ABUO HOZAIFA B.** Effect of *Nigella sativa* on blood hemostatic function in rats. *J.Ethnopharmacol.* 2003 : 85 7-14
- [19] **AL-NAGGAR, T., GOMEZ-SERRANILLOS, M., PALOMINO, O., ARCE, C., & CARRETERO, M.** *Nigella sativa* L. seed extract modulates the neurotransmitter amino acids release in cultured neurons in vitro. *J Biomed Biotechnol*(2010) , 1-8.
- [20] **AL-NAQEEP G., AL-ZUBAIRI A., ISMAIL M., AMOM, Z., ESA N.** Antiatherogenic Potential of *Nigella* Seeds Oil in Diet-Induced Hypercholesterolemia in Rabbits. *Evid Based Alternat Med* (2011) , 213-628
- [21] **AL-SAAIDI, J., AL-KHUZAI, A., & AL-ZOBAYDI, N.** Effect of alcoholic extract of *Nigella sativa* on fertility in male rats. *Iraqi J Vet Sci*(2009) , 23 (2), 123-128.
- [22] **AL-SHABANAH O.A. ; BADARY O.A. ; NAGI M.N. ; AL-GHARABLY N.M. ; AL-RIKABI A.C. ; AL-BEKAIRI A.M.** Thymoquinone protects doxorubicin-induced cardiotoxicity without compromising its antitumor activity. *J.Exp.Clin.Cancer Res.* 1998 : 17 193-198
- [23] **AQEL, M.** Effect of *Nigella sativa* seeds on intestinal smooth muscles. *Int J Pharmacol* 1993 , 21, 55-60.

**[24] AQEL M. ; SHAHEEN R.** Effects of the volatile oil of *Nigella sativa* on the uterine smooth muscle of rats and guinea pigs. *J.Ethnopharmacol* 1996 : 52, 23-26

**[25] ARICI, M., SAGDIC, O., & GECGEL, U.** Antibacterial effect of Turkish black cumin (*Nigella sativa* L.) oils. *Grasas y Aceites* 2005 , 56, 259-262.

**[26] ATTA M.B. ; IMAIZUMI K.**

Antioxidant activity of *Nigella* (*Nigella sativa*) seeds extracts.

*J.Jpn.Oil Chem.Soc.* 1998 : 47 475-480

**[27] ATTA-UR-RAHMAN ; SOHAIL M. ; CUN-HENG H. ; CLARDY J.**

Isolation and structure determination of nigellicine, a novel alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. *Tetrahedron Lett.* 1985 : 26 2759-62

**[28] ATTA-UR-RAHMAN ; SOHAIL M. ; KHURSHID Z.**

Nigellimine : a new isoquinoline alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*.

*Journal of Natural Products* 1992 : 55 676-8

**[29] ATTA-UR-RAHMAN ; SOHAIL M. ; SULTAN A. ; CHAUDHARY I.**

**; HABIB-UR-REHMAN.** Nigellimine N-oxyde, a new isoquinoline alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. *Heterocycles* 1985 : 23 953-5

**[30] ATTA-UR-RAHMAN ; SOHAIL M.S. ; SADIQ H. ; CHOUDARY**

**M.I. ; CHAO-ZHOU N. ; CLARDY J.** Nigellidine – a new indazole alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. *Tetrahedron Lett.* 1995 : 36 1993-6

**[31] AWAD, E.** In vitro decreases of the fibrinolytic potential of cultured human fibrosarcoma cell line, HT1080, by *Nigella sativa* oil.

*Phytomedicine* 2005, 12, 100-107.

**[32] BABAYAN V.K. ; KOOTTUNGAL D. ; HALABY G.A.**

Proximate analysis, fatty acid and amino acid composition of *Nigella sativa* L. seeds. J.Food Sci. 1978 : 43 1314-1315,1319

**[33] BADARY O.A.** Thymoquinone attenuates ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats and enhances its antitumor activity in mice. J.Ethnopharmacol. 1999 : 67 135-142

**[34] BADARY O.A. ; ABDEL-NAIM A.B. ; ABDEL-WAHAB M.H. ; HAMADA F.M.A.** The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. Toxicology 2000 : 143 219-226

**[35] BADARY O.A. ; AL-SHABANAH O.A. ; NAGI M.N. ; AL-RIKABI A.C. ; ELMAZAR M.M.** Inhibition of benzo(a) pyrene-induced forestomach carcinogenesis in mice by thymoquinone. Eur.J.Cancer Prev. 1999 : 8 435-440

**[36] BADIANE A.** Contribution à l'étude de *Nigella Sativa* L. Ranunculaceae : enquête ethnopharmacologique dans la région de Dakar. Thèse de pharmacie UCAD 2010; 87

**[37] BASSIM ATTA M.** Some characteristics of *Nigella* (*Nigella sativa* L.) seed cultivated in Egypt and its lipid profile. Food Chemistry 2003 : 83 63-68

**[38] BELLAKHDAR J.** La pharmacopée marocaine traditionnelle : médecine arabe ancienne et savoirs populaires. Ibis Press, Paris, 1997

**[39] BENHADDOU ANDALOUSSI, A.** Étude des propriétés antidiabétiques de *Nigella sativa* L. : sites d'action cellulaires et moléculaires. Thèse de doctorat 2009, Université de Montréal, Département de pharmacologie, Montréal.

**[40] BENHADDOU-ANDALOUSSI, A., MARTINEAU, L., SPOOR, D., VUONG, T., LEDUC, C., JOLY, E., et al.** Anti-diabetic Activity of *Nigella sativa* seed Extract in Cultured Pancreatic  $\beta$ -cells, Skeletal Muscle Cells and Adipocytes. *Pharm Biol* 2008 , 46 (1-2), 96-104

**[41] BENHADDOU-ANDALOUSSI, A., MARTINEAU, L., VELLERAND, D., HADDAD, Y., SETTAF, A., & HADDAD, P.**

Anti-diabetic effects of *Nigella sativa* seed extract are mediated through both the insulin signaling pathway and AMPK in muscle and liver cells.

*Diabetes Obes Metab* 2010 , 12, 148-157.

**[42] BENHADDOU-ANDALOUSSI, A., MARTINEAU, L., VUONG, T., MEDDAH, B., MADIRAJU, P., SETTAF, A., et al.**

The in vivo Antidiabetic Activity of *Nigella sativa* is Mediated through Activation of the AMPK Pathway and Increased Muscle Glut4 Content.

*Evid Based Complement Alternat Med* 2011 , 538-671.

**[43] BERTRAND M., MEHMET M. Ö.** Fatty Acids, Tocopherol, and Sterol Content of Some *Nigella* Species Seed Oil. *Czech J. Food Sci* 2011, 29 ( 2): 145–150

**[44] BONNIER G. ; DOUIN R.** La grande flore en couleur. tome 3 ; Belin, Paris, 1993.

**[45] BOSKABADY M.H. ; KIANI S. ; JANDAGHI P. ; ZIAEI T. ; ZAREI A.** Antitussive effect of *Nigella sativa* in guinea pigs. *Pak.J.Med.Sci.* 2004 : 20 224-228

**[46] BOSKABADY M.H. ; SHAHABI M.** Bronchodilatory and anticholinergic effects of *Nigella sativa* on isolated guinea pig tracheal chains. *Irn.J.Med.Sci.* 1997 : 22 133



[47] **BOSKABADY M.H. ; SHIRMOHAMMADI B.** Possible relaxant effects of thymoquinone on guinea pig tracheal chains. Iran.Biomed.J. 2005 : 5 103-107

[48] **BOSKABADY M.H. ; SHIRMOHAMMADI B. ; JANDAGHI P. ; KIANI S.** Possible mechanism(s) for relaxant effect of aqueous and macerated extracts from *Nigella sativa* on tracheal chains of guinea pig. BMC Pharmacol. 2004 : 4 3

[49] **BOTNIK I., XUE W., BAR E., IBDAH M., SCHWARTZ A., JOEL D. et al.** Distribution of Primary and Specialized Metabolites in *Nigella sativa* Seeds, a Spice with Vast Traditional and Historical Uses. *Molecules* **2012**, *17*, 10159-10177.

[50] **BOUKELOUA A.** Caractérisation botanique et chimique et évaluation pharmaco-toxicologique d'une préparation topique à base d'huile de *Pistacia lentiscus* L. (ANACARDIACEAE). Mémoire, UNIVERSITE MENTOURI – CONSTANTINE

[51] **BOURGOU, S., KSOURI, R., BELLILA, A., SKANDRANI, I., FALLEH, H., & MARZOUK, B.** Phenolic composition and biological activities of Tunisian *Nigella sativa* L. shoots and roots. *C. R. Biologies*, 2008, (331), 48-55.

[52] **BOURREL C. ; VILAREM C. ; PERINEAU F.** Aromatic compounds of *Nigella sativa* L. grains ; evaluation of antibacterial and antifungal properties. Rivista Italiana EPPOS 1993 : 4 21-27

[53] **BURITS M. ; BUCAR F.** Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. Phytother.Res. 2000 : 14 323-328

- [54] **CEMEK, M., ENGINAR, H., KARACA, T., & ÜNAK, P.** In Vivo Radioprotective Effects of *Nigella sativa* L. Oil and Reduced Glutathione Against Irradiation-Induced Oxidative Injury and Number of Peripheral Blood Lymphocytes in Rats. *Photochem Photobiol* 2006 , 82, 1691-1696.
- [55] **CHAKRAVARTY N.** Inhibition of histamine release from mast cell by nigellone. *Ann. Allergy* 1993 : 70 237-242
- [56] **CHAMSEDDINE, A.** *La curation par la graine noire d'après la sunna prophetique et la médecine antique et moderne* (3e éd.).(2006)  
(A. ABBOUD, Trad.) Beyrouth: Dar-Al-Kotob Al-Ilmiyah
- [57] **CHEIKH-ROUHO, S., BESBES, S., HENTATI, B., BLECKER C., DEROANNE, C., ATTIA, H.** *Nigella sativa* L. chemical composition and physicochemical characteristics of lipid fraction. *Food Chemistry* (2007). 101: 673-681
- [58] **D'ANTUONO L. ; MORETTI A. ; LOVATO A.F.** Seeds yield, yield components, oil content and essential oil content and composition of *Nigella sativa* L. and *Nigella damascena* L. *Indust Crops and Prod* 2002 : 15 59-69
- [59] **DABA M.H. ; ABDEL-RAHMAN M.S.** Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. *Toxicol.Lett* 1998 : 95 23-29
- [60] **DABRI AH, CHQNDIOL AM, RQHOO AA, MEMOON RA.**  
Effect of *Nigella sativa* (kalonji) on serum cholesterol of albino rats.  
*J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2005 Apr-Jun;17(2):72-4.
- [61] **EL-ABHAR H.S. ; ABDALLAH D.M. ; SALEH S.** Gastroprotective activity of *Nigella sativa* oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia/reperfusion in rats. *J.Ethnopharmacol.* 2003 : 84 251-258

**[62] EL-AZIZ MA, HASSAN HA, MOHAMED MH, MEKI AR, ABDEL-GHAFFAR SK, HUSSEIN MR.** The biochemical and morphological alterations following administration of melatonin, retinoic acid and *Nigella sativa* in mammary carcinoma: an animal model. *Int J Exp Pathol*. 2005 Dec;86(6):383-96.

**[63] EL-DAKHAKHNY M. ; BARAKAT M. ; EL-HALIM M.A. ; ALY S.M.** Effects of *Nigella sativa* oil on gastric secretion and ethanol induced ulcer in rats. *J.Ethnopharmacol*. 2000 : 72 299-304

**[64] EL-DAKHAKHNY M. ; MADY N.I. ; HALIM M.A.** *Nigella sativa* L. oil protects against induced hepatotoxicity and improves serum lipid profile in rats. *Arzneimittel-Forschung* 2000 : 50 832-836

**[65] EL-DAKHAKHNY M. ; MADY N.J. ; LEMBERT N. ; AMMON H.P.T.** *Nigella sativa* oil, nigellone and derived thymoquinone inhibit synthesis of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes from rats. *J.Ethnopharmacol*. 2002 : 81 161-164

**[66] EL-GAZZAR, M.** Thymoquinone suppresses in vitro production of IL-5 and IL-13 by mast cells in response to lipopolysaccharide stimulation. *Inflamm Res* 2007 , 56 (8), 345-351.

**[67] EL-GAZZAR, M., EL-MEZAYEN, M., MARECKI, J., NICOLLS, M., CANASTAR, A., & DRESKIN, S.** Anti-inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. *Int Immunopharmacol* 2006 , 6, 1135-1142.

**[68] EL HARAKE B.** Contribution à l'étude de *Nigella sativa* L. Thèse de pharmacie : Aix Marseille 2 : 2011

**[69] EL-DALY, E.** Protective effect of cysteine and vitamin E, *Crocus sativus* and *Nigella sativa* extracts on cisplatin-induced toxicity in rats. *J Pharm Belg* , 2008,53 (2), 87-95.

**[70] EL-KADI, A., & KANDIL, O.** The black seed (*Nigella sativa*) and immunity : its effect on human T celle subset. *Federation Proceedings* 1987, 46, 1222.

**[71] EL-KAMALI H.H. ; AHMED A.H. ; MOHAMMED A.S. ; YAHIA A.A.M. ; EL-TAYEB I.H. ; ALI A.A.** Antibacterial properties of essential oils from *Nigella sativa* seeds, *Cymbopogon citratus* leaves and *Pulicaria undulate* aerial parts. *Fitoterapia* 1998 : 69 77-78

**[72] EL-MAHMOUDY A. ; MATSUYAMA A.H. ; BORGAN M.A. ; SHIMIZU Y. ; EL-SAYED M.G. ; MINAMOTO N. ; TAKEWAKI T.** Thymoquinone suppresses expression of inducible nitric oxide synthase in rat macrophages. *Int.Immunopharmacol.* 2002 : 2 1603-1611

**[73] EL-SALEH S.C. ; AL-SAGAIR O.A. ; AL-KALAF M.I.** Thymoquinone and *Nigella sativa* oil protection against methionine-induced hyperhomocysteinemia in rats. *Int.J.Cardiol.* 2004 : 93 19-23

**[74] EL-TAHIR K.E.H. ; AL-AJMI M.F. ; AL-BEKAIRI A.M.** Some cardiovascular effects of the dethymoquinonated *Nigella sativa* volatile oil and its major components  $\alpha$ -pinene and p-cymene in rats. *Saudi Pharm.J.* 2003 : 11 104-110

**[75] EL-TAHIR K.E.H. ; ASHOUR M.M.S. ; AL-HARBI M.M.** The respiratory effects of the volatile oil of *Nigella sativa* in guinea pigs : elucidation of the mechanism(s) of action. *Gen.Pharmacol.* 1993 : 24 1115-1122

- [76] **EL-TOHAMY M., EL-NATTAT W., EL-KADY, R.** The beneficial effect of *Nigella sativa*, *Raphanus sativus* and *Eruca sativa* seed cakes to improve male rabbit fertility, immunity and production. *J Am Sci* 2010 , 6 (10), 1247 -1255.
- [77] **ENAMOTO S. ; ASANO R. ; IWAHORI Y. ; NARUI T. ; OKADA Y. ; SINGAB A.N.B. ; OKUYAMA T.** Hematological studies on black cumin oil from the seeds of *Nigella sativa* L. *Bio.Pharm.Bull.* 2001 : 24 307-310
- [78] **FARARH K.M. ; ATOJI Y. ; SHIMIZU Y. ; SHINAT T. ; NIKAMI H. ; TAKEWAKI T.** Mechanism of the hypoglycaemic and immunopotentiating effects of *Nigella sativa* L. oil in streptozotocin-induced diabetic hamster. *Res.Vet.Sci.* 2004 : 77 123-129
- [79] **FARARH K.M. ; ATOJI Y. ; SHIMIZU Y. ; TAKEWAKI T.** Insulinotropic properties of *Nigella sativa* oil in streptozotocin plus nicotinamide diabetic hamster. *Res.Vet.Sci.* 2002 : 73 279-282
- [80] **FARRAG M.A. ; MOHAMED A.S. ; BOUTRUS M.E.-K. ; EL-ALFY Y.** The possible protective effect of *Nigella sativa* crude seeds on gentamicin induced nephrotoxicity in unilateral nephroectomized rats. *Zagazig Journal of Pharmaceutical Sciences* 1997 : 6 44-53
- [81] **FDIL R.** Côté chimique et pharmacologique de l'espèce *Nigella sativa* L. Thèse de 3<sup>ème</sup> cycle, Phytochimie UNIV.CADI AYYAD-Marrakech 1992.
- [82] **FERDOUS A.J. ; ISLAM S.N. ; AHSAN M. ; HASAN C.M.** In vitro antibacterial activity of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds against multiple drugresistant isolates of *Shigella* ssp. and isolates of *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli*. *Phytother.Res.* 1992 : 6 137-140

- [83] **GHANNADI, A., HAJHASHEMI, V., & JAFARABADI, H.** (2005). An investigation of analgesic and anti-inflammatory effects of *Nigella sativa* seed polyphenol. *J Med Food* 2005 , 8, 488-493.
- [84] **GHEDIRA, K.** La Nigelle cultivée : *Nigella sativa* L. (Ranunculaceae). *Phytotherapie* (2006) , 4, 1-7.
- [85] **GILANI A.H. ; AZIZ N. ; KHURRAM I.M. ; CHAUDHARY K.S. ; IQBAL,A.** Bronchodilatator, spasmolytic and calcium antagonist activities of *Nigella sativa* seeds (Kalonji): a traditional herbal product with multiple medicinal uses. *J. Pak. Med. Assoc.* 2001 : 51 115-120
- [86] **GILHOTRA, N., & DHINGRA, D.** Thymoquinone produced antianxiety-like effects in mice through modulation of GABA and NO levels. *Pharmacol Rep*(2011) , 63, 660-669.
- [87] **GUHA, D., BISWAS, D., & PURKAYASTHA, S.** Suppression of penicillin induced epileptiform activity by *Nigella sativa* : possible mediation by neurotransmitters. *Biogenic Amines* 2005 , 19, 309-321
- [88] **HACHIMI H.** L'aromathérapie à visée anti-infectieuse des extraits de *Nigella sativa* L. Thèse de pharmacie Rabat 1995
- [89] **HADJZADEH, M., KHOEI, A., HADJZADEH, Z., & PARIZADY, M.** Ethanolic extract of *Nigella sativa* L. seeds on Ethylene Glycol-induced Kidney calculi in rats. *Urology Journal* 2007 , 4 (2), 86-90.
- [90] **HAMROUNI-SELLAMI, I., KCHOUK, M., & MARRZOUK, B.** Lipid and aroma composition of black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds from Tunisia. *J Food Biochem* 2008, 32, 335-352.

- [91] **HANAFY M.S. ; HATEM M.E.** Studies on the antimicrobial activity of *Nigella sativa* seed (black cumin). *J.Ethnopharmacol.* 1991 : 34 275-278
- [92] **HAQ A. ; ABDULLATIF M. ; LOBO P. ; KHABAR K.S.A. ; SHETH K.V. ; AL-SEDAIRY S.T.** *Nigella sativa* : effect on human lymphocytes and polymorphonuclear leukocytes phagocytic activity. *Immunopharmacology* 1995 : 30 147-155
- [93] **HAQ A. ; LOBO P. ; AL-TUFAIL M. ; RAMA N. ; AL-SEDAIRY S.T.** Immunomodulatory effect of *Nigella sativa* proteins fractionated by ion exchange chromatography. *Int.J.Immunopharmacol.* 1995 : 21 283-295
- [94] **HOSSEINZADEH, H., & PARVARDEH, S. (2004).** Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, in mice. *Phytomedicine* ,11, 56-64.
- [95] **HOUGHTON P.J. ; ZARKA R. ; DE LAS HERAS B. ; HOULT J.R.S.** Fixed oil of *Nigella sativa* and derivated thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta Med.* 1995 : 61 33-36
- [96] **IBN AL-QAÎM, A.** *La médecine du prophète.* Beyrouth: Al fikr.(1957)
- [97] **ILHAN, A., GUREL, A., ARMUTCU, F., KAMISLI, S., & IRAZ, M.** Antiepileptogenic and antioxydant effects of *Nigella sativa* oil against pentylenetetrazole induced kindling in mice.
- [98] **ISLAM, S., BEGUM, P., AHSAN, T., HUQUE, S., & AHSAN, M.** Immunosuppressive and cytotoxic properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res* 2004 , 18, 395-398.

**[99] IVANKOVIC S., STOJKOVIC R., JUKIC M., MILOS M., JURIN M.**

The antitumor activity of thymoquinone and thymohydroquinone in vitro and in vivo. *Exp Oncol.* 2006 Sep;28(3):220-4.

**[100] JAHANDIEZ E, et R. MAIRE.**

Catalogue des plantes du Maroc. T2 Ed. Paul lechevalier, Paris, 239-241

**[101] KALUS U. ; PRUSS A. ; BYSTRON J. ; JURECKA M. ;**

**SMEKALOVA A. ; LICHIOUS J.J.KIESEWETTER H.**

Effect of *Nigella sativa* (black seed) on subjective feeling in patients with allergic diseases. *Phytother.Res.* 2003 : 17 1209-1214

**[102] KANTER, M., COSKUN, O., & UYSAL, H.** The antioxidant and antihistaminic effect of *Nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone, on ethanol-induced gastric mucosal damage. *Arch Toxicol* 2006, 80, 217-224.

**[103] KANTER M. ; COSKUN O. ; KORKMAZ A. ; OTER S.**

Effects of *Nigella sativa* on oxidative stress and b-cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Anat.Rec.* 2004 : 279A 685-691

**[104] KANTER M, Coskun O, Budancamanak M.** Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats.

*World J Gastroenterol.* 2005 Nov 14;11(42):6684-8.

**[105] KESHRI, G., SINGH, M.** Post-coital contraceptive efficacy of the seeds of *Nigella sativa* in rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 1995, 39 (1), 59-62.

**[106] KHAN A.M.** Chemical composition and medicinal properties of *Nigella sativa* L. *Inflammopharmacology* 1999 : 7 15-35



**[107] KHAN M.A.U. ; ASHFAQ M.K. ; ZUBERI H.S. ; MAHMOOD M.S. ; GILANI A.H.** The in vivo antifungal activity of the aqueous extract from *Nigella sativa* seeds. *Phytother.Res.* 2003 : 17 183-186

**[108] KHANNA T. ; ZAIDI F.A. ; DANDIYA P.C.** CNS and analgesic studies on *Nigella sativa*. *Fitoterapia* 1993 : 64 407-410

**[109] KHATTAB, M., & NAGI, M.** Thymoquinone supplementation attenuates hypertension and renal damage in nitric oxide deficient hypertensive rats. *Phytother Res* 2007, 21 (5), 410-414.

**[110] KOKA, P., MONDAL, D., SCHULTZ, M., ABDEL-MAGEED, A., & AGRAWAL KRISHNA, C.** Studies on molecular mechanisms of growth inhibitory effects of thymoquinone against prostate cancer cells : role of reactive oxygen species. *Exp Biol Med* 2010 , 235, 751-760

**[111] Kruk I, Michalska T, Lichszeld K, Kładna A, Aboul-Enein.** The effect of thymol and its derivatives on reactions generating reactive oxygen species. *Chemosphere.* 2000 Oct;41(7):1059-64

**[112] KUMARA S.S.M. ; HUAT B.T.K.** Extraction, isolation and characterization of antitumor principle,  $\alpha$ -hederin, from the seeds of *Nigella sativa*. *Planta Med.* 2001 : 67 29-32

**[113] KUMARA S.S.M. ; HUAT B.T.K.** Cytotoxic and immunopotentiating effects of ethanolic extract of *Nigella sativa* L. seeds. *J. Ethnopharmacol.* 2000 : 70 1-7

**[114] KUMARA S.S.M., Huat B.T.K.** Intracellular glutathione depletion and reactive oxygen species generation are important in  $\alpha$ -hederin-induced apoptosis of P388 cells. *Mol and Cell Bioch*, March 2003, V 245, Issue 1-2, pp 127-139

- [115] **LOURAIGA A.** Etude expérimentale de l'activité antidiabétique de l'espèce *Nigella sativa* L. Thèse pharmacie 1995.RABAT.
- [116] **MAHGOUB A.A.** Thymoquinone protects against experimental colitis in rats. *Toxicol.Lett.* 2003 : 143 133-143
- [117] **MAHMOOD M.S. ; GILANI A.H. ; KHWAJA A. ; RASHID A. ; ASHFAQ M.K.** The in vitro effect of aqueous extract of *Nigella sativa* seeds on nitric oxide production. *Phytother.Res.* 2003 : 17 921-924
- [118] **MAHMOUD M.R. ; EL-ABHAR H.S. ; SALEH S.** The effect of *Nigella sativa* oil against the liver damage induced by *Schistosoma mansoni* infection in mice. *J.Ethnopharmacol.* 2002 : 79 1-11
- [119] **MANSOUR M.A. ; GINAWI O.T. ; EL-HADIYAH T. ; EL-KHATIB A.S. ; AL-SHABANA O.A. ; AL-SAWAF H.A.**  
Effects of volatile oil constituents of *Nigella sativa* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice : evidence for antioxidant effect of thymoquinone. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 2001 : 110 239-251
- [120] **MARSIK P., LADISLAV K., PREMSYL L., ALES N., PETR S., TOMAS V.** In vitro Inhibitory Effects of Thymol and Quinones of *Nigella sativa* Seeds on Cyclooxygenase-1- and -2-Catalyzed Prostaglandin E2 Biosyntheses. *Planta Med* 2005; 71(8): 739-742
- [121] **MEDDAH, B., DUCROC, R., EL ABBES FAOUZI, M., ETO, B., MAHRAOUI, L., BENHADDOU-ANDALOUSSI, A., et al.**  
*Nigella sativa* inhibits intestinal glucose absorption and improves glucose tolerance in rats. *J Ethnopharmacol* 2009 , 121, 419-424.

**[122] MERAL I. ; YENER Z. ; KAHRAMAN T. ; MERT N.** Effect of Nigella sativa on glucose concentration, lipid peroxidation, antioxidant defense system and liver damage in experimentally-induced diabetic rabbits.

J.Vet.Med.A.Physiol.Pathol.Clin.Med. 2001 : 48 593-599

**[123] MERFORT I. ; WRAY V. ; BARAKAT H.H. ; HUSSEIN S.A.M. ; NAWWAR M.A.M. ; WILLUHN G.** Flavonol triglycosides from seeds of Nigella sativa. Phytochemistry 1997: 46 359-363

**[124] MEZITI A.** Activité antioxydante des extraits des graines de Nigella sativa L. Étude in vitro et in vivo. UNIVERSITE EL-HAJ LAKHDAR BATNA (Algérie), faculté des Sciences, ddépartement des Sciences Biologiques ;2009

**[125] MOHAMED, A., METWALLY, N., & MAHMOUD, S.**

*Nigella sativa* seeds against *Schistosoma mansoni* different stages.

*Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005, 100 (2), 205-211.

**[126] MORIKAWA T. ; FENGMING X. ; KIYOFUMI N. ; HISASHI M. ; YOSHIKAWA M.** Nigellamines A3, A4, A5 and C, new dolabellane-type diterpene alkaloids with lipid metabolism promoting activities from the egyptian medicinal food black cumin. Chem.Pharm.Bull. 2004 : 52 494-7

**[127] MORIKAWA T. ; FENGMING X. ; YOUSUKE K. ; HISASHI M. ; KIYOFUMI N. ; YOSHIKAWA M.** Novel dolabellane-type diterpene alkaloids with lipid metabolism promoting activities from the seeds of Nigella sativa. Org.Lett. 2004 : 6 869-872

**[128] MUKHALLAD, A., MOHAMAD, A., & HATHAM, D.** Effects of Black Seeds (Nigella Saitva) on Spermatogenesis ans fertility of Male Albino Rats. Res J Med Med Sci 2009, 4 (2), 386-390.

- [129] **NAGI M.N. ; MANSOUR M.A.** Protective effects of thymoquinone against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats : a possible mechanism of protection. *Pharmacol.Res.* 2000 : 41 283-289
- [130] **NAIR,S.C. ; SALOMI M.J. ; PANIKKAR K.R** Modulatory effect of *Crocus sativus* and *Nigella sativa* extracts on cisplatin-induced toxicity in mice. *J.Ethnopharmacol.* 1991 : 31 75-83
- [131] **NAIR, M., VASUDEVAN, P., & VENKITANARAYANAN, K.** Antibacterial effect of black seed oil on *Listeria monocytogenes* . *Food Control* 2004 , 16, 395-398.
- [132] **NERGIZ C.; OTLES S.** Chemical composition of *Nigella sativa* L. seeds. *Food Chemistry* 1993 : 48 259-61
- [133] **NOBREGA DE ALMEIDA, R., FATIMA AGRA, M., NEGROMONTE SOUTO MAIOR, F., & PERGENTINO DE SOUSA, D.** Essential Oils and Their Constituents: Anticonvulsant Activity. *Molecules* (2011), 16, 2726-2742.
- [134] **Orsi-Llinares F.** La nigelle, une épice d'intérêt médicinal. Thèse de pharmacie, faculté de pharmacie de Grenoble ; 2005
- [135] **PAARAKH P. M.** *Nigella sativa* linn-A comprehensive review. *Indian Journal of Natural Products and Ressources*, vol. 1 (4), Dec 2010, pp.409-429.
- [136] **PERVEEN, T., HAIDER, S., KANWAL, S., & JABEEN HALEEM, D.** Repeated administration of *Nigella sativa* decreases 5-HT turnover and produces anxiolytic effects in rats. *Pak J Pharm Sci* 2009 , 22 (2), 139-144.

- [137] **RAGHEB, A., ATTIA, A., ELDIN, W., ELBARBRY, F. S., & SHOKER, A.** The protective effect of thymoquinone, an anti-oxydant and anti-inflammatory agent, against renal injury : A review. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009 , 20, 742-752.
- [138] **RAJKAPOOR B., ANANDAN R. and JAYAKAR B.** Anti-ulcer effect of *Nigella sativa* Linn. against gastric ulcers in rats. *CURRENT SCIENCE*, VOL. 82, NO. 2, 25 JANUARY 2002
- [139] **RAMADAN, M.** Nutritional value, functional properties and nutraceutical applications of black cumin (*Nigella sativa* L.): an overview. *Int J Food Sci Technol* 2007,42, 1208-1218.
- [140] **RAMADAN M.F. ; KROH L.W. ; MOERSEL J.-T.** Radical scavenging activity of black cumin (*Nigella sativa* L.), coriander (*Coriandrum sativum* L.), and niger (*Guizotia byssinica* Cass.) crude seed oils and oil fractions. *J.Agric.Food Chem.* 2003 : 51 6961-6969
- [141] **RAMADAN M.F. ; MORSEL J.T.** Neutral lipid classes of black cumin (*Nigella sativa* L.) seed oil. *Eur. Food Res. Technol.* 2002 : 214 202-206
- [142] **RAMADAN M.F. ; MORSEL, J.T.** Characterization of phospholipid composition of black cumin seed oil. *Nahrung* 2002 : 46 240-244
- [143] **RAMADAN M.F. ; MORSEL J.T.** Analysis of glycolipids from black cumin (*Nigella sativa* L.), coriander (*Coriandrum sativum* L.), and niger (*Guizotia byssinica* Cass.) oilseeds. *Food Chemistry* 2002, 80 : 197-204
- [144] **SAADAT, P., LATIFFAH, A., SABARIAH, A., AZIZ DOLLAH, M., & HANACHI, P.** Assessing estrogenic activity of *Nigella sativa* in ovariectomized rats using vaginal cornification assay. *Afr J Pharm Pharmacol* 2011, 5 (2), 137-142.

- [145] **SALEM M.L.** Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International Immunopharmacology* 5 (2005) 1749–1770
- [146] **SALEM M.L. ; HOSSAIN M.S.** Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *Int.J.Immunopharmacol.* 2000 : 22 729-740
- [147] **SALOMI N.J. ; NAIR S.C. ; JAYAWARDHANAN K.K. ; VARGHESE C.D. ; PANIKKAR K.R.** Antitumor principles from *Nigella sativa* seeds. *Cancer Lett.* 1992 : 63 41-46
- [148] **SHOIEB A.M. ; ELGAYYAR M. ; DUDRICK P.S. ; BELL J.L. ; TITHOF P.K.** In vitro inhibition of growth and induction of apoptosis in cancer cell lines by thymoquinone. *Int.J.Oncol.* 2003 : 22 107-113
- [149] **SINGAB A.B. ; KHALIFA T.I. ; OKUYAMA T. ; FUSHIYA S.** Saponin and flavonoid glycosides from *Nigella sativa* L. *Al-Azhar Journal of Pharmaceutical Sciences* 1999 : 24 1-9
- [150] **SWAMY, S., & TAN, B.** Cytotoxic and immunopotentiating effects of ethanolic extract of *Nigella sativa* L. seeds. *J Ethnopharmacol* 2000 , 70, 1-7.
- [151] **TAKRURI H.R.H. ; DAMEH M.A.F.** Study of the nutritional value of black cumin seeds (*Nigella sativa* L.). *J.Sci.Food Agric.* 1998 : 76 404-410
- [152] **TASKIN, M., ALANKUS-CALISKAN, O., ANIL, H., ABOU-GAZAR, H., AKHAN, I., & BEDIR, E.** Triterpène saponins from *Nigella sativa* L. *Turkish J Chem* 2005,(29), 561-569
- [153] **TEKEOGLU I, DOGAN A, EDIZ L, BUDANCAMANAK M, DEMIREL A.** Effects of thymoquinone (volatile oil of black cumin) on rheumatoid arthritis in rat models. *Phytother Res.* 2007 Sep;21(9):895-7.

- [154] TENNEKOON K.H. ; JEEVATHAYAPARAN S. ; KURUKULASOORIYA A.P. ; KARUNANAYAKE E.H.** Possible hepatotoxicity of *Nigella sativa* seeds and *Dregea volubilis* leaves. *J.Ethnopharmacol.* 1991: 31 283-289
- [155] TENNEKOON, K., JEEVATHAYAPARAN, S., & coll., e.** Evaluation of possible galactagogue activity of a selected group of Sri Lankan medicinal plants. *J Natl Sci Counc Sri Lanka* 1992 , 20, 33-41.
- [156] TOPARSLAN C.** À propos de *Nigella sativa* L. Thèse de pharmacie(2012). Faculté de pharmacie. Université de Lorraine.
- [157] TREUIL S.** *Nigella sativa* L. Thèse de pharmacie (2007). Université Paris Descartes. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques.
- [157] TURKDOGAN, M., AGAOGLU, Z., YENER, Z., SEKEROGLU, R., AKKAN, H., & AVCI, M.** The role of antioxidant vitamins (C and E), selenium and *Nigella sativa* in the prevention of liver fibrosis and cirrhosis in rabbits: new hopes. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 2001, 108, 71-73.
- [158] TURKDOGAN M.K. ; OZBEK H. ; YENER Z. ; TUNCER I. ; UYGAN I. ; CEYLAN E.** The role of *Urtica dioica* and *Nigella sativa* in the prevention of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Phytother.Res.* 2003 : 17 942-946
- [159] Worthen DR, Ghoshech OA, Crooks PA.** The in vitro anti-tumour activity of some crude and purified components of black seed, *Nigella sativa* L. *Anticancer Res.* 1998 ; 18 :1527-1532.
- [160] YAMAN I., Durmus A., Ceribasi S., Yaman M.** Effects of *Nigella sativa* and silver sulfadiazine on burn wound healing in rats. *Veterinari Medicina*, 55, 2010 (12): 619–624

- [161] **ZAOUI A.** Etude de la toxicité et essais d'activités des huiles de *Nigella sativa* dans le traitement des pathologies du syndrome X chez le rat spontanément hypertendu (SHR). Thèse doctorat d'Etat ; Faculté des sciences. Casablanca, 2002.
- [162] **ZAOUI A. ; CHERRAH Y. ; ALAOUI K. ; MAHASSINE N. ; AMAROUCH H. ; HASSAR M.** Effects of *Nigella sativa* fixed oil on blood homeostasis in rats. J.Ethnopharmacol. 2002 : 79 23-26
- [163] **ZEIN I.S., Ishizuka, Mayumi, Soliman, Mohamed ElBohi, Khlood Sobhy, Wageh Muzandu, Kaampwe et al.** Protection by *Nigella sativa* against carbon tetrachloride-induced downregulation of hepatic cytochrome P450 isozymes in rats. Japanese Journal of Veterinary Research 2008, 56 (3): 119-128
- [164] **ZEITOUN M.A.M. ; NEFF W.E.** Fatty acid, triacylglycérol, tocopherol, sterol, phospholipid composition and oxidative stability of egyptian *Nigella sativa* seed oil. Oleagineux, Corps Gras, Lipides 1995 : 2 245-8.

### **Sites webs visités**

- [165] [http://www.aly-abbara.com/voyages\\_personnels/syrie/plantes/nigelle\\_sativa.html](http://www.aly-abbara.com/voyages_personnels/syrie/plantes/nigelle_sativa.html)
- [166] [http://fr.wikipedia.org/wiki/Nigelle\\_cultiv%C3%A9e](http://fr.wikipedia.org/wiki/Nigelle_cultiv%C3%A9e)
- [167] <http://www.nigelle.fr>
- [168] <http://www.habasawda.com>
- [169] <http://www.toildepices.com/wiki/index.php/Nigelle#.Ub9Rsvk0Bbc>



# SERMENT DE GALIEN

---

*Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes Condisciples.*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## **PERMIS D'IMPRIMER**

Vu :

Le président du jury

Vu :

Le Doyen.....

Vu et Permis d'imprimer

Pour le recteur, le Président de l'assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de Dakar et par  
délégation

Le Doyen