



La nigelle, épice du bassin méditerranéen

Loubna Debbagh

► To cite this version:

Loubna Debbagh. La nigelle, épice du bassin méditerranéen. Sciences pharmaceutiques. 2020.
dumas-03424405

HAL Id: dumas-03424405

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03424405>

Submitted on 10 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

THÈSE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

LA NIGELLE, ÉPICE DU BASSIN MÉDITERRANÉEN

Présentée par

Loubna DEBBAGH

Soutenue publiquement le 27 Novembre 2020

devant le jury composé de

Madame Valérie COLLOT	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Présidente du jury
Monsieur Jérôme QUINTIN	Maître de conférences, Université Caen Normandie	Examinateur
Madame Élisabeth CHOSSON	Maître de conférences-HDR, Université de Rouen	Examinatrice
Monsieur Olivier TOUSSAINT	Docteur en pharmacie d'officine, Alençon	Examinateur



LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel		Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan		Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie		Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick		Chimie médicinale
DAUPHIN François		Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël		Chimie analytique
FABIS Frédéric		Chimie organique
FRERET Thomas		Physiologie, Pharmacologie
GARON David		Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe		Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie		Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe		Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale		Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François		Toxicologie
SOPKOVA Jana		Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie		Chimie médicinale



Faculté des Sciences Pharmaceutiques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT SophieAnglais

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT GuillaumePharmacie clinique

SEDILLO PatrickPharmacie officinale

RICHARD EstellePharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

À ma directrice de thèse,

Madame Valérie COLLOT,

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon entière reconnaissance.

À mes juges,

Monsieur Jérôme QUINTIN,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger et de juger ce travail. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre disponibilité, vos conseils et l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma respectueuse et profonde reconnaissance.

Madame Élisabeth CHOSSON,

Vous m'avez fait l'honneur de participer au jury de ma soutenance. Je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon entière reconnaissance.

Monsieur Olivier TOUSSAINT,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Pour m'avoir transmis votre savoir et pour l'expérience que vous m'avez apporté, ainsi qu'à toute l'équipe de la pharmacie de Perseigne. Veuillez trouver ici le témoignage de tout mon respect et de ma sincère reconnaissance.

À mes amis,

Monsieur Jean François LAURENT, une rencontre par hasard, devenu maintenant un ami, tes conseils de rédaction ont été très précieux. Je te remercie énormément pour ton aide et ton soutien moral, et pour avoir relu et corrigé cette thèse.

À mes amies, Perrine, Cathy, Elise, Marion, Camille avec qui j'ai passé mes plus belles années d'études du lycée à la faculté. Je vous remercie d'avoir été là.

Merci à Dominique, je te remercie pour ton soutien moral et ton expérience, toujours là quand j'avais besoin d'un conseil.

Merci à Ardea, pour ta relecture et ton aide précieuse en anglais, je te remercie pour ton soutien morale et physique.

Merci à Sanaa, Rajah et Nadia pour votre soutien.

À ma famille,

Je remercie mes parents, mes frères Adil et Achraf, et mes belles sœurs Anne-Sophie et Morgane, sans vous je ne serais pas là aujourd'hui. Ma réussite je vous la dois. Je vous aime très fort.

À tous ceux,

Qui, d'une manière ou d'une autre, m'ont soutenu ou aidé durant la réalisation de ce travail.

Table des matières

Introduction	1
Chapitre 1 : Ethnobotanique.....	5
I. Le bassin méditerranéen et ses épices	7
I.A. Les épices, une richesse ancienne de la méditerranée et du Moyen-Orient.	7
I.B. Les épices et leur commerce	7
I.C. L’itinéraire de la route aux épices	8
II. Remède naturel et traditionnel.....	10
II.A. Ses diverses appellations	10
II.B. Histoire de <i>Nigella sativa</i> L.: découverte et usage À travers le monde....	10
II.C. Pratique ancestrale et utilisation en médecine traditionnelle en Afrique du Nord et au Moyen-Orient	15
III. Présentation : la Nigelle ou “cumin noir”	17
III.A. Description botanique.....	17
III.B. <i>Nigella sativa</i> L.....	32
III.C. Écologie	39
Chapitre 2 : Pharmacognosie.....	43
I. Description de la drogue	45

I.A.	Reconnaissance de la graine.....	45
I.B.	Reconnaissance de la plante médicinale	47
II.	Principe d'extraction et obtention de l'huile de nigelle.....	47
III.	Composition de <i>Nigella sativa</i> L.....	48
III.A.	Composition générale de la graine de <i>Nigella sativa</i> L.....	48
III.B.	L'huile végétale (huile fixe) de <i>Nigella sativa</i> L.	50
III.C.	L'huile essentielle (huile volatile) de <i>Nigella sativa</i> L.	91
III.D.	Thymoquinone : un composé actif	98
Chapitre 3: Éthnopharmacologie: une épice d'intérêt cosmétique et médicinal		103
I.	Études des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques de <i>Nigella sativa</i> L. reconnues de nos jours.	105
I.A.	Propriétés antioxydantes	105
I.B.	Propriétés anti-inflammatoires	114
I.C.	Propriétés immunomodulatrices.....	120
I.D.	Propriétés anti-allergiques et antihistaminiques.....	126
I.E.	Propriétés dermatologiques	130
I.F.	Propriétés anti-infectieuses.....	137
I.G.	Actions sur le système respiratoire	145

I.H.	Actions dans les symptômes métaboliques	147
I.I.	Actions sur le système nerveux central.....	158
I.J.	Actions sur le système gastrique et hépatique	167
I.K.	Actions ophtalmiques : La cataracte	171
I.L.	Actions sur le système reproducteur.....	172
I.M.	Nigella sativa L. et cancer : des études encourageantes.....	177
II.	Tableau récapitulatif	183
Chapitre 4 : Toxicologie.....		185
I.	Précautions d'emplois	187
II.	Toxicité et effets secondaires.....	187
III.	Interactions médicamenteuses	192
chapitre 5 : Produits à base de nigelle		195
I.	Présentation et utilisations	197
I.A.	Utilisation culinaire.....	197
I.B.	Utilisation en cosmétique.....	203
II.	Utilisation traditionnelle appliquée à la médecine moderne.....	208
Conclusion.....		211
Bibliographie.....		217

Liste des figures

Figure 1 : La route des Indes au XVI ^{ème} siècle.	9
Figure 2 : Fleur de <i>Nigella arvensis</i> L.	23
Figure 3 : Plante de <i>Nigella arvensis</i> L.	23
Figure 4 : Fleur de <i>Nigella damascena</i> L.	25
Figure 5 : Plante de <i>Nigella damascena</i> L. / Figure 6 : Fruit de <i>Nigella damascena</i> L.	25
Figure 7 : Fleur de <i>Nigella gallica</i> Jord.	27
Figure 8 : Plante de <i>Nigella gallica</i> Jord.	27
Figure 9 : Fleur de <i>Nigella hispanica</i> L.	29
Figure 10 : Plante de <i>Nigella hispanica</i> L.	29
Figure 11 : Fleur de <i>Nigella sativa</i> L. à sépales blancs.	33
Figure 12 : Fleur de <i>Nigella sativa</i> L. à sépales bleus.	34
Figure 13 : Capsule de <i>Nigella sativa</i> L.	35
Figure 14 : Graines de <i>Nigella sativa</i> L.	36

Figure 15 : Plante de <i>Nigella sativa</i> L.	38
Figure 16 : Maturation de la capsule de <i>Nigella sativa</i> L.	40
Figure 17 : Observations microscopiques des différentes espèces de <i>Nigella</i> (A : <i>Nigella nigellastrum</i> , B : <i>Nigella orientalis</i> , C : <i>Nigella oxypetala</i> , D : <i>Nigella sativa</i> , E : <i>Nigella segetalis</i> , F : <i>Nigella stellaris</i> , G : <i>Nigella turcica</i> , H : <i>Nigella unguicularis</i>) 1 mm : vue de la graine entière, 100 μ m : vue des différents tissus.	46
Figure 18 : Nomenclature de la chaîne hydrocarbonée de l'acide linoléique.....	57
Figure 19 : Synthèse des glycérides à partir d'acide gras et de glycérol.....	58
Figure 20 : Noyau de base des stérols.	62
Figure 21 : β -sitostérol.	65
Figure 22 : Structure des tocophérols.....	66
Figure 23 : Les glycolipides.	69
Figure 24 : Les différentes structures chimiques des glycolipides.....	70
Figure 25 : Les phospholipides.	72
Figure 26 : Structures chimiques des alcaloïdes de <i>Nigella sativa</i> L.....	83
Figure 27 : Structure de l'enchaînement benzo- γ -pyrone.....	85
Figure 28 : Structures chimiques des trois flavonoïdes isolés de <i>Nigella sativa</i> L.....	86

Figure 29 : Structure de l'hédéragénine.....	88
Figure 30 : Structures chimiques des saponosides isolés par Akbar Ali Ansari et al.	89
Figure 31 : Structure de l' α -hédérine.	89
Figure 32 : Structures chimiques des saponosides isolés par Taskin.	90
Figure 33 : Principe de l'alambic pour distiller les huiles essentielles.	93
Figure 34 : <i>Nigella sativa</i> L. : a) sa plante b) sa fleur c) ses graines et d) son bioactif principal : la thymoquinone.	98
Figure 35 : Représentation chimique de la thymoquinone et de ses dérivés retrouvés dans les graines de <i>Nigella sativa</i> L. d'après Tiruppur.	101
Figure 36 : Sources de stress oxydant endogènes et exogènes.....	106
Figure 37 : Les défenses antioxydantes : complémentarité entre systèmes non enzymatiques et enzymatiques.	107
Figure 38 : Réaction d'oxydo-réduction de la thymoquinone.	112
Figure 39 : Les différents voies de formation des métabolites de l'acide arachidonique.	115
Figure 40 : Actions de l'huile fixe de <i>Nigella sativa</i> L. dans la prise en charge de la sinusite.	118
Figure 41 : Coupes histopathologiques de la peau de la queue de souris traitées par voie topique pendant 14 jours (grossissement initial de 40 $\times$) : a) témoin négatif ; (b) Tazarotène 0,1 % ; (c) extrait de graines de <i>Nigella sativa</i> L obtenu par l'éthanol à 95 %.....	135

Figure 42 : Différents effets de <i>Nigella sativa</i> L. contre les micro-organismes.	137
Figure 43 : Zones d'inhibition de l'huile de graine noire (B), de la gentamicine (G), de l'huile végétale (V) et du disque vierge (D) sur la souche <i>Listeria monocytogenes</i> 19115.	139
Figure 44 : : Différentes structures nanocapsulaires : (a) noyau liquide, (b) matrice polymère, (c) substance active en dispersion moléculaire.	152
Figure 45 : Protocole expérimental du groupe B ayant reçu des capsules de 500mg de nigelle une fois par jour pendant quatre semaines.	160
Figure 46 : : Les différents mécanismes d'actions possibles de la thymoquinone.	179
Figure 47 : Rôle de la thymoquinone dans la régulation du cycle cellulaire.	181
Figure 48 : : Figure 1. a et b : lésions vésiculobulleuses sur les zones d'application de l'huile associées à des zones de décollement.....	191
Figure 49 : Les réactions allergiques à l'huile de Nigelle peuvent mimer une NET par un mécanisme de contact.....	192
Figure 50 : Panch phoron.	198
Figure 51 : Ras-el-hanout.....	199
Figure 52 : Pain oriental.	200
Figure 53 : Huile de <i>Nigella sativa</i> L. commercialisée par Pranarôm.	201

Figure 54 : Café crème à la nigelle.....	202
Figure 55 : Sachets de thé noir à la nigelle.....	202
Figure 56 : Boisson gazeuse à base de cola et de nigelle.	203
Figure 57 : Shampoing douceur à l'huile de nigelle.	206
Figure 58 : Savon à la nigelle.....	207

Liste des tableaux

Tableau 1: Les différentes espèces de nigelle réparties hors de France.	30
Tableau 2 : Composition générale des graines de <i>Nigella sativa</i> L., d'après	49
Tableau 3 : Pourcentage de chaque classe de lipides selon la méthode d'extraction utilisée... 51	
Tableau 4 : Composition en acides gras des graines de <i>Nigella sativa</i> L. selon l'origine de la récolte en fonction des études.	55
Tableau 5 : Composition des monoglycérides et diglycérides de l'huile de graines de <i>Nigella sativa</i> L. extraite par 2 méthodes différentes.	59
Tableau 6 : Composition des triglycérides de l'huile de graines de <i>Nigella sativa</i> L. extraite par 2 méthodes différentes.....	61
Tableau 7 : Stérols et triterpènes présents dans l'huile de <i>Nigella sativa</i> L.	63
Tableau 8 : Dénomination des substituants des tocophérols.	66
Tableau 9 : Composition en tocophérols de l'huile de graines de <i>Nigella sativa</i> L. de Turquie.	67
Tableau 10 : Composition en tocophérols de l'huile de graines de <i>Nigella sativa</i> d'Egypte....	68
Tableau 11 : Les différentes classes de glycolipides présents dans l'huile de graines de <i>Nigella sativa</i> L.	71
Tableau 12 : : Les différents phospholipides (en g/100g de phospholipides totaux) présents dans l'huile de graines de <i>Nigella sativa</i> L. obtenus par deux types d'extractions.	73

Tableau 13 : Les différents phospholipides et leurs acides gras (en % d'esters méthyliques d'acides gras) présents dans l'huile de graines de <i>Nigella sativa</i> L. obtenus par extraction par n-hexane.....	74
Tableau 14 : Classement des différents acides aminés.....	76
Tableau 15 : Composition en acides aminés des protéines des graines de <i>Nigella sativa</i> L....	77
Tableau 16 : Teneur en vitamines et valeurs nutritionnelles des graines de <i>Nigella sativa</i> L.	80
Tableau 17 : Composition minérale des graines de <i>Nigella sativa</i> L. dans différents pays.....	81
Tableau 18 : Les composants de l'huile essentielle de la graine de <i>Nigella sativa</i> L. d'après Nickavar.	95
Tableau 19 : Les composants de l'huile essentielle de la graine de <i>Nigella sativa</i> L. d'après Hasanzadeh.....	97
Tableau 20 : Teneur en quinones dans l'huile de <i>Nigella sativa</i> L.....	99
Tableau 21 : Composition chimique des composants majoritaires retrouvés dans l'étude de Tiruppur.....	100
Tableau 22 : Composition en thymoquinone dans l'huile essentielle de <i>Nigella sativa</i> L. d'origine iranienne et indienne.....	102
Tableau 23 : Degré d'orthokératose de l'extrait de nigelle et du Tazarotène.	134
Tableau 24 : Activité anti-salmonelle de l'huile essentielle et des extraits de <i>Nigella sativa</i> L. [144]	141
Tableau 25 : Cibles testées par <i>Nigella sativa</i> L.	183

INTRODUCTION

Tout au long de ces dernières années, l'intérêt du consommateur européen pour les produits naturels s'est accru. Il paraît plus essentiel que jamais de s'alimenter sainement pour mieux vivre et plus longtemps. La nigelle, une épice utilisée de manière ancestrale et que j'ai choisie comme sujet de thèse, n'échappe pas à cette tendance assez récente. Le pourcentage de la population qui l'utilise ou même connaît son existence a beaucoup progressé au même titre que pour bien d'autres plantes.

Depuis la nuit des temps, les hommes se sont servis de la graine de nigelle. La liste est longue de tous les bienfaits, fantasmés ou non, qu'on lui a attribués. Des graines de nigelle ont été retrouvées dans la tombe de Toutânkhamon et sur d'autres sites archéologiques égyptiens. Les médecins des pharaons utilisaient la nigelle pour faciliter la digestion, soulager les migraines, les infections, les inflammations, les allergies, soigner les maux de dents, les problèmes respiratoires. Nefertiti et Cléopâtre, réputées pour leur teint parfait, étaient des utilisatrices averties de l'huile de nigelle. Elle est un remède millénaire utilisée également dans la médecine ayurvédique et chinoise. Ces médecines traditionnelles pensant, en effet qu'il vaut mieux prévenir que guérir avaient décidé que la nigelle était une alliée précieuse. La nigelle est également citée dans l'Ancien Testament et est vénérée par les musulmans qui la considèrent comme un remède qui soigne « tous les maux sauf la mort ».

C'est la raison pour laquelle je me suis intéressée à cette épice si intrigante et singulière. Il m'a semblé important de décrire les données scientifiques actuelles qui la concernent et présenter le large spectre de ses véritables actions.

La nigelle est une plante annuelle appartenant à la famille des Renonculacées et d'origine méditerranéenne. Suivant la région géographique où elle est cultivée, l'étendue de ses effets est variée ou plus ou moins large. Nous décrirons donc, à travers les siècles, les régions et les découvertes scientifiques successives, ainsi que l'utilisation de cette plante à des fins

diverses. Également, y seront présentés ses bienfaits supposés ou démontrés scientifiquement. Enfin, nous évoquerons les perspectives qui lui semblent promises quant à son avenir.

Itinéraires de la nigelle entre croyances et réalité.

Est-elle promise à un brillant avenir ?

CHAPITRE 1 : ETHNOBOTANIQUE

I. LE BASSIN MÉDITERRANÉEN ET SES ÉPICES

I.A. LES ÉPICES, UNE RICHESSE ANCIENNE DE LA MÉDITERRANÉE ET DU MOYEN-ORIENT

L'espace méditerranéen est bien plus qu'une mer : c'est le berceau de la civilisation occidentale. Il est devenu un foyer d'idées, d'innovation, de culture urbaine et un lieu de métissage, qui a su assumer les échanges auxquels prédisposait la mer et intégrer des produits alimentaires divers, dont les épices. [1]

Le mot « épice » vient du latin *species* et désigne une substance aromatique végétale, dont la saveur plus ou moins parfumée et piquante sert à assaisonner les mets. [2]

Dès l'origine, les épices présentaient la grande diversité botanique que nous leur connaissons aujourd'hui. Certaines étaient issues de boutons floraux comme le clou de girofle, de pistils comme le safran, d'une graine comme la nigelle, d'une racine comme le gingembre ou d'une écorce comme la cannelle. Par ailleurs, les épices n'étaient pas seulement utilisées pour relever le goût des plats : que ce soit en Chine, en Inde ou au Moyen-Orient, les premiers adeptes les employaient aussi pour leur vertu médicinales et cosmétiques. [3]

I.B. LES EPICES ET LEUR COMMERCE

Depuis toujours, les hommes ont été fascinés par les épices. Elles ont été des denrées aussi convoitées que l'or. Considérés aujourd'hui comme de simples assaisonnements pour nos plats, il faut savoir que dès le XV^{ème} siècle, des hommes ont dépensé des fortunes pour les acquérir. Les épices ont motivé la conquête de territoires éloignés, incité à ouvrir de nouvelles routes maritimes et favorisé la découverte d'un « Nouveau Monde ». Le commerce lucratif créé autour de ces épices suscita des rivalités et des querelles. La quête de leur source fut la

motivation première de l'expédition de Colomb à travers l'Atlantique et de la circumnavigation de Magellan.

Au Moyen-Âge, les négociants musulmans dominaient les routes maritimes à travers l'océan Indien, exploitant les ressources d'Extrême-Orient. Ils convoyaient les épices des entrepôts en Inde vers l'Ouest par le golfe Persique et la mer Rouge puis par diverses routes terrestres. La découverte de ces routes a placé le commerce des épices au premier rang des objectifs des négociants européens de l'époque. [3]–[5]

I.C. L'ITINERAIRE DE LA ROUTE AUX EPICES

Ces découvertes menèrent les portugais à envoyer une expédition. En juillet 1497, Vasco de Gama se mit en route vers les Indes en contournant l'Afrique. Il navigua de Lisbonne jusqu'au Cap de Bonne-Espérance. Il contourna la côte orientale de l'Afrique, traversa la Mer d'Oman pour atteindre la côte Ouest des Indes. Le navigateur passa ensuite l'Inde et Ceylan (l'actuel Sri Lanka), traversa le golfe du Bengale, le détroit de Malacca pour enfin atteindre les “Îles aux Épices” (aujourd'hui les Moluques). Vasco de Gama amarra en 1498 sur la côte des Îles Malabar. Lui et ses hommes furent les premiers européens à le faire. Vasco de Gama conclut alors des accords commerciaux et revint avec des bateaux pleins d'épices à Lisbonne en juillet 1499. [6]

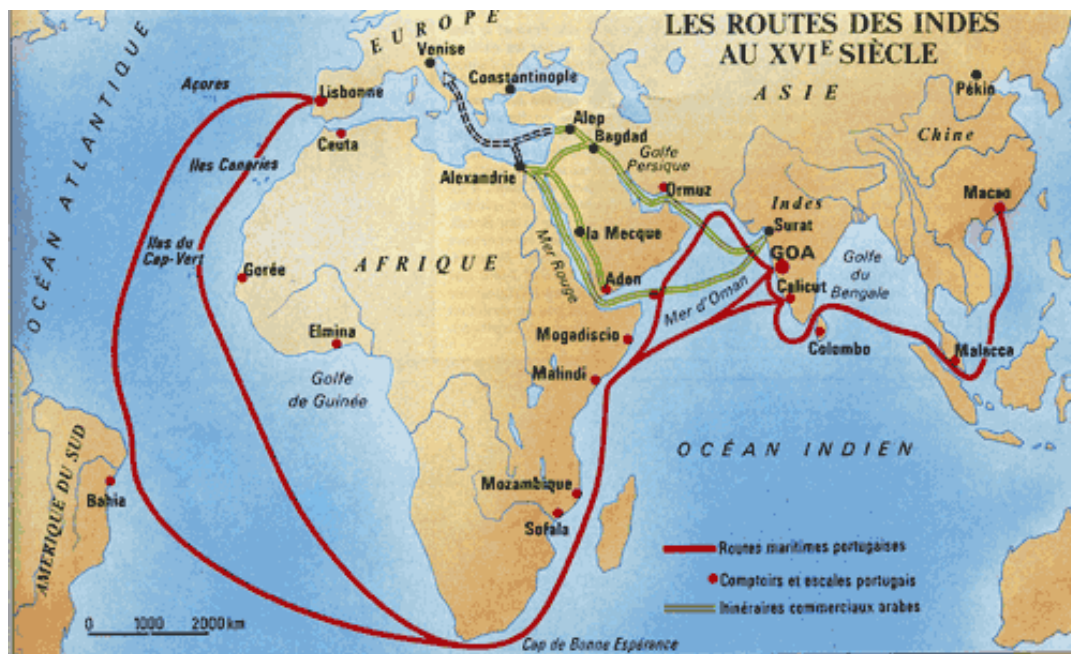


Figure 1 : La route des Indes au XVI^{ème} siècle. [7]

II. REMEDE NATUREL ET TRADITIONNEL

II.A. SES DIVERSES APPELLATIONS

La nigelle, surnommée « cumin noir », était appelée *kalonji* chez les Indiens, *shûnîz* chez les Perses. Dans la bible, elle est appelée poivrette. Dans le monde arabe, son nom diffère d'un pays à un autre. En Égypte et en Syrie, elle est nommée *habat al-baraka* qui signifie la graine bénie. Au Maroc et en Algérie, on la retrouve sous le nom de *al-sânouj*, et au Yémen et en Libye sous le nom de *al-kammûn al-aswad* qui désigne le cumin noir. Au Moyen-Orient, on parle de *al-habba al-sawda* qui veut dire la graine noire. [8] [9]

II.B. HISTOIRE DE *NIGELLA SATIVA* L.: DECOUVERTE ET USAGE À TRAVERS LE MONDE

C'est en Orient que la graine de nigelle a été exploitée depuis des temps immémoriaux. Que ce soit dans sa forme entière, moulue ou en huile, elle était utilisée en cuisine, en cosmétique et en médecine. On la retrouve dans plusieurs civilisations.

II.B.1. En Mésopotamie

Tout d'abord, la civilisation sumérienne, première civilisation véritablement « urbaine » ayant marqué la fin de la préhistoire au Moyen-Orient, serait à l'origine de l'utilisation des plantes comme sources de médicaments. Les sumériens étaient établis dans la région de la basse Mésopotamie Antique (partie sud de l'Irak actuel) de part et d'autre du Tigre et de l'Euphrate, lieux propices au développement agricole. Un recueil, sous forme de tablettes d'argiles, contenant des formules végétales gravées en caractères cunéiformes et datant de cinq mille ans, a été découvert à Nippur (ancienne ville mésopotamienne) en 1948. Près de deux cent cinquante plantes y sont répertoriées. [9]

II.B.2. Dans l'Égypte ancienne

Par ailleurs, la civilisation égyptienne n'est pas en reste en termes de plantes médicinales. En effet, le papyrus découvert par Edwin Smith en 1862 dans les ruines de Louksor, rédigé entre 1500 et 1600 avant Jésus-Christ et déchiffré par l'égyptologue allemand Georg Ebers, constitue l'un des plus anciens traités médicaux qui nous soit parvenu. Il fait état de la pharmacopée égyptienne où plus de 700 substances, provenant pour la plupart du règne végétal, sont répertoriées. Il s'intitulait « Livre de préparation de médicaments pour toutes les parties du corps humain ». Par ailleurs, des archéologues ont trouvé une fiole d'huile de cumin noir, appelée « huile des Pharaons » dans le tombeau du Pharaon Toutankhamon. Selon certaines sources, l'huile de « cumin noir » 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, qui ne se séparaient jamais d'une coupelle de graines de cumin noir. Ils considéraient qu'elle possédait une action digestive et l'utilisaient aussi comme remède contre les maux de tête, de dents, les infections diverses, les inflammations et les allergies. *Nigella sativa* L. était bel et bien considérée par les Égyptiens de l'Antiquité comme une panacée¹. [9]

II.B.3. En Chine et en Inde antique

Un ouvrage intitulé *Pen T'sao*, datant d'environ 4700 ans et découvert en Chine, répertorie un grand nombre de plantes médicinales dont la nigelle. Elle est employée en médecine chinoise comme antibiotique naturel. En Inde, la graine de nigelle, appelée *Kalonji*, est appréciée depuis fort longtemps en cuisine et en médecine comme stimulant, sudorifique, diurétique, ainsi que pour faciliter la survenue des menstrues et la lactation. Les bienfaits de la nigelle ont été exploités par la médecine ayurvédique. [9]

¹ C'est-à-dire qui guérit tout.

II.B.4. Dans la civilisation gréco-romaine

La civilisation gréco-romaine a également excellé en termes de thérapie par les plantes, notamment grâce à Hippocrate (460-377 avant Jésus-Christ), le père de la médecine. On lui attribue le *Corpus Hippocraticum*, un ensemble de textes faisant mention de près de 400 remèdes à base de plantes. Claude Galien (né en 131 après Jésus-Christ), une des plus grandes figures de la médecine antique après Hippocrate, était le médecin attitré de l'Empereur romain Marc Aurèle. Il a amélioré en termes de précision et de qualité les connaissances fournies par Hippocrate. C'est pourquoi ses théories ont dominé les connaissances médicales de la civilisation occidentale pendant plus d'un millénaire. Pour eux, la nigelle était considérée comme un remède précieux dans le traitement des affections hépatiques et digestives. [9]

Pline décrit dans son livre *Histoire Naturelle*, la nigelle comme étant appelée *Melanthion* par les Grecs : « La meilleure est celle qui a l'odeur la plus pénétrante, et qui est la plus noire. C'est un remède pour les blessures faites par les serpents et les scorpions. Je trouve que dans ce cas on l'emploie en applications avec du vinaigre et du miel, et que brûlée elle met en fuite les serpents. On la prend en boisson à la dose d'une drachme² contre les araignées. Elle guérit les fluxions nasales, pilée, mise dans un rouet, les douleurs de tête, appliquée avec du vinaigre et instillée dans les narines; les épiphoras et les douleurs des yeux, avec de l'huile d'iris; les maux de dents, cuite avec du vinaigre; les ulcérations de la bouche, pilée ou mâchés; les lèpres et le lentigo, dans du vinaigre; la dyspnée, en boisson avec addition de nitre; les duretés, les vieilles tumeurs et les suppurations, en application. Elle augmente, prise plusieurs jours de suite, la quantité du lait chez les femmes. On en recueille le suc, comme celui de la jusquiame et pris à trop forte dose c'est un poison : effet étonnant, car la graine est un assaisonnement très

² Soit 4,36 grammes

agréable pour le pain. Cette graine purge les yeux; elle active le flux de l'urine et des règles; bien plus, je trouve que trente grains seulement, mis dans un linge, font sortir l'arrière-faix³. On dit que broyée dans de l'urine elle guérit les cors des pieds, et qu'en fumigation elle tue les moucheron et aussi les mouches. » [10]

Pour Dioscoride (médecin du I^{er} siècle et auteur de *De Materia Medica*), les graines de nigelle étaient utilisées pour traiter les maux de tête, les algies dentaires, la congestion nasale et pour combattre les vers intestinaux. Elle a été utilisée aussi comme diurétique, pour favoriser les menstruations et comme galactagogue. [11]

II.B.5. Dans le monde Arabo-Musulman

Indépendamment du plan culinaire, la graine de nigelle suscita un véritable engouement dans le monde arabo-musulman sur le plan thérapeutique. Les préceptes de la médecine arabo-musulmane de l'époque viennent d'une part de leur tradition religieuse et d'autre part de l'influence importante de la médecine grecque d'Hippocrate et de Galien dont certains ouvrages furent traduits durant le IX^{ème} siècle. « *Soignez-vous en utilisant la graine de nigelle, c'est un remède contre tous les maux à l'exception de la mort* » telle est la recommandation faite au VII^{ème} siècle par le Prophète Muhammad. [9]

L'imam Qâdi Iyyâd (1083-1149) dit dans son exégèse : « *Les médecins attribuent à la graine noire beaucoup de vertus, des propriétés étonnantes qui confirment les propos du Prophète à son égard. Galien dit qu'elle dissipe le ballonnement et élimine les vers parasites de l'intestin, soit lorsqu'on la mange ou lorsqu'on l'applique sur le ventre. Elle guérit le rhume lorsqu'on la fait frire puis qu'on la met dans une serviette et qu'on la sent. Elle guérit l'affection qui engendre*

³ Placenta

des croûtes sur la peau⁴ et enlève les verrues et les taches noires. Elle libère les menstrues lorsqu'elles sont bloquées. Elle soulage du mal de tête lorsqu'on l'applique sur le front. Elle enlève les pustules et la gale, elle guérit les tumeurs pituitaires lorsqu'on la mélange au vinaigre. Elle est efficace contre l'eau qui atteint l'œil⁵ lorsqu'on l'écrase, qu'on la mélange à l'huile d'ers puis qu'on la sent. Elle remédie à la gêne respiratoire⁶, on l'utilise en bain de bouche lorsqu'on a mal aux dents. Elle favorise l'écoulement de l'urine et du lait de la nourrice, elle est efficace contre la morsure des tarentules et chasse les insectes lorsqu'on en fait des exhalations ». [8]

Puis au Moyen-Âge, d'éminents médecins et pharmacologues musulmans se sont intéressés à cette graine. Né près de Boukhara en Perse, dans l'actuel Ouzbékistan, Ibn Sîna, connu par les Occidentaux sous le nom d'Avicenne, traite de la nigelle dans son ouvrage le *Livre de la guérison de l'âme* ou *Kitab Al-Chifâ*. Elle correspond à une œuvre philosophique réalisée à partir de traductions de textes anciens notamment sur la médecine. Avicenne y a ajouté ses propres connaissances acquises sur le terrain. L'huile de cumin noir y est mentionnée comme remède naturel en raison de son large spectre d'actions. Pour Avicenne, auteur d'un autre ouvrage, le *Canon de la médecine*, *Nigella sativa* L. est un stimulant de l'énergie de l'organisme et aide à la récupération en cas de fatigue. [9]

II.B.6. En Europe

L'Europe ne voyait dans la nigelle qu'une source d'ornementation. Elle était pourtant utilisée sur le continent jusqu'au XVII^{ème} siècle, puis elle a été abandonnée progressivement.

⁴ L'impétigo peut-être

⁵ La cataracte peut-être

⁶ L'asthme peut-être

C'est vers la fin du XX^{ème} siècle, qu'un retour au naturel a permis de réintroduire la graine de nigelle dans les soins thérapeutiques. [9]

Nous verrons dans les chapitres suivants que certaines de ces allégations ont été démontrées de nos jours scientifiquement.

II.C. PRATIQUE ANCESTRALE ET UTILISATION EN MÉDECINE TRADITIONNELLE EN AFRIQUE DU NORD ET AU MOYEN-ORIENT

La nigelle cultivée au Maroc, souvent confondue avec la nigelle de Damas ou *Nigella damascena* L., était carminative, emménagogue, anthelminthique, fortifiante, antirhumatismale, anti-migraineuse. Elle était également utilisée contre le rhume, la grippe, les sinusites, la migraine, l'asthme, les hémorroïdes, les affections pulmonaires et les algies dentaires. À faible dose, elle était préconisée comme galactagogue, anti-nauséuse, vermifuge, antipyrétique. Par voie locale, elle était employée dans le traitement des verrues, des cors, du vitiligo, des dartres.

En Algérie, la nigelle était employée en cas de fièvre, d'algies dentaires, de maux de tête, de rhumes. En infusion, elle était indiquée dans les nausées, les gastralgies, les vomissements et les coliques. Écrasées dans l'huile, les graines étaient employées comme liniment contre les rhumatismes. Écrasées et prises dans l'eau, on les utilisait pour combattre la constipation et les céphalées.

En Égypte, on se servait des graines pour leurs propriétés carminatives, emménagogues, diurétiques, anthelminthiques et immunostimulantes. L'huile de graine de nigelle avait une action protectrice contre les bronchospasmes. Elle était antitussive et antiasthmatique.

En Turquie, l'huile de graine de nigelle était employée par voie orale pour ses vertus carminatives, bronchodilatatrices, expectorantes, antihypertensives, diurétiques,

diaphorétiques, stomachiques et pour lutter contre l'indigestion. En friction, elle était préconisée contre les spasmes musculaires, la sciatique et les rhumatismes. [11], [12]

III. PRÉSENTATION : LA NIGELLE OU “CUMIN NOIR”

III.A. DESCRIPTION BOTANIQUE

III.A.1. Place de *Nigella sativa* L. dans la classification systématique

La nigelle est une plante connue pour ses graines aux effets potentiellement thérapeutiques. Celle-ci présente une multitude de variétés, certaines sont reconnues toxiques et d'autres comestibles. En effet, le genre *Nigella* recouvre plusieurs espèces. *Nigella sativa* L. que nous allons étudier, ne se trouve que très rarement en France où deux autres espèces sont davantage représentées. Parmi celles-ci, *Nigella damascena* L. et *Nigella arvensis* L. sont les plus courantes. Les spécialistes s'accordent à dire que c'est uniquement *Nigella sativa* L. qui renferme les multiples vertus médicinales et cosmétiques. [13]

On peut supposer que repérer les espèces comestibles et éviter les plantes toxiques était une faculté indispensable à la survie des premiers hommes.

La botanique systématique est actuellement un domaine toujours à l'étude et sujet à de nombreux débats entre botanistes.

Situons *Nigella sativa* L. dans la classification. [14], [15]

- Règne : Plantae
- Embranchement : Spermatophytes
- Sous-embranchement : Angiospermes
- Classe : Eudicotylédones
- Sous-classe : Dialypétales
- Série : Thalamiflores
- Ordre : Renonculales

- Famille : Renonculacées
- Genre : *Nigella*
- Espèce : *Nigella sativa* L.

- **Embranchement des Spermatophytes**

Ils constituent une division du règne végétal, comprenant toutes les espèces de plantes à graines. [16]

- **Sous-embranchement des Angiospermes**

Les Angiospermes forment un ensemble d'environ 220 000 à 350 000 espèces de plantes qui sont essentiellement caractérisées par le fait qu'elles produisent des graines incluses, dès leur origine, à l'intérieur d'un fruit. [17]

- **Classe des Eudicotylédones**

Ce sont des plantes à fleurs pourvues de deux cotylédons et d'un pollen à trois apertures, une embryogenèse à deux plans symétriques. Les feuilles sont complètes et sont formées d'un limbe à nervation palmée ou pennée, d'un pétiole et d'une base foliaire exceptionnellement élargie en gaine et munie de deux stipules. Le limbe peut être plus ou moins divisé, à la limite, les divisions intéressent les nervures secondaires. La feuille, découpée en plusieurs lames ou folioles, devient composée. [18]

- **Sous-Classe des Dialypétales**

Cette sous-classe est caractérisée par des pièces florales primitivement nombreuses et disposées en hélice sur un réceptacle floral bombé, ou thalamus. Chez ces plantes, les fleurs n'ont pas atteint la spécialisation suivant un type architectural plus ou moins défini, type qui

caractérise les autres ordres. Chez la plupart de ces plantes, chaque fleur produit ainsi, après la fécondation, de nombreux fruits séparés (méricarpes), et non le fruit composite, mais unique, qui est celui de la plupart des Angiospermes. Les pièces florales sont insérées le long d'une hélice, mais chez les espèces les plus évoluées, l'hélice se rompt en verticilles, ce qui stabilise le nombre des pièces florales. Ceci entraîne la soudure des carpelles en un ovaire composé, alors que, parallèlement, le thalamus s'aplatit. [19]

- **Ordre des Renonculales**

Ce sont des plantes souvent herbacées, non aromatiques, à fleurs spiralées, spiro-cycliques, éventuellement cycliques. Les fleurs deviennent unisexuées. Les étamines se soudent en synandres et le gynécée se réduit. La différenciation du périanthe en calice et corolle s'affirme, avec une organisation pentamère. Enfin, l'actinomorphie générale de la fleur des Renonculales met en évidence la très forte zygomorphie constatée dans quelques genres. Les graines sont albuminées ou exalbuminées. [20]

- **Famille des Renonculacées**

C'est une vaste famille, avec environ 2400 espèces regroupées actuellement en plus de 60 genres. Les plus importantes sont *Ranunculus*, avec 400 espèces, *Aconitum*, *Clematis*, *Delphinium*, chacune avec environ 250 espèces, *Anemone*, avec 150 espèces, *Thalictrum*, avec 100 espèces.

Les Renonculacées sont réparties surtout dans les régions tempérées et froides de l'hémisphère nord. C'est une famille cosmopolite. [21]

Ces plantes sont pour la plupart des herbacées, plus rarement grimpantes et ligneuses. Presque toutes sont des herbes terrestres, vivaces ou annuelles et certaines sont aquatiques.

Les feuilles sont généralement alternes, simples, entières ou découpées, ou même composées, habituellement dentées, ou crénelées, à nervation pennée, palmée, sans stipules et les fleurs sont spiralées ou spiralo-cycliques. [20]

La fleur est parfois solitaire, mais en général les fleurs sont groupées en inflorescences variées : cymes (*Helleborus*), grappes (*Aconitum*), panicules (*Thalictrum*). [21]

L'androcée comporte de nombreuses étamines libres, centripètes, avec anthères à déhiscence longitudinale. Le gynécée (ensemble des organes reproducteurs femelles de la fleur ou carpelles) est constitué d'un ovaire supère à carpelles libres, parfois soudés.

Les fruits résultent de la transformation de nombreux carpelles, insérés en grand nombre sur une hélice, et chacun d'eux étant multi-ovulé. Ce sont généralement des follicules ou une capsule chez les nigelles. [21]

Les capsules sont produites seulement chez *Nigella* car la soudure des carpelles y est avancée, autrement, les fruits sont des akènes ou des follicules aux graines nombreuses. [22]

C'est le type de famille par enchaînement. Il propose diverses directions évolutives, d'où une grande variation dans la structure florale : la gamocarpellie (*Nigella*), l'apparition de la zygomorphie (*Aconitum*), la cyclisation par fragmentation de la spirale (*Helleborus*) et la différenciation du périanthe en sépales et pétales selon deux voies, par sépalisation de l'involucre bractéen (*Anemone*) et par pétalisation des nectaires ou des étamines (*Ranunculus*). [20]

Il existe une grande différence entre les espèces d'aspect très variable : herbes, arbustes, arbrisseaux, plantes aquatiques, mais de nombreuses similitudes les relient les unes aux autres.

Il existe un caractère commun à tous les genres qui est l'embryon, toujours de taille petite et entouré par un abondant albumen. [20], [21]

- **Genre *Nigella***

Nigella vient du latin *Nigellus* qui est le diminutif de *niger* signifiant noir du fait de la couleur de ses graines. Ce sont des plantes herbacées annuelles à feuilles bi-tripennées. Les fleurs ont cinq pétales sans sépales apparents. Les nectaires sont en cercle autour des étamines, et souvent bilobés. Les fruits sont des capsules généralement à cinq follicules, en partie ou entièrement soudés avec de longs styles. Les graines sont noires ou noirâtres à trois angles et sont disposées sur deux rangées dans le fruit. [23]

III.A.2. Variétés sous le nom de nigelle : les différentes espèces.

Il existe une trentaine d'espèces répertoriées à ce jour réparties en Europe, en Asie Occidentale et en Afrique du Nord. De toutes ces variétés, seule l'une d'entre elle est particulièrement intéressante. Il s'agit de *Nigella sativa* L., utilisée dans les médecines naturelles des différentes civilisations.

a) *Nigella arvensis* L. (Nigelle des champs)

La nigelle des champs est une plante annuelle aux tiges légèrement pubescentes qui mesure quinze à cinquante centimètres.

La fleur est solitaire et mesure deux à trois centimètres de diamètre, avec cinq à huit pétales bleuâtres, avec sépales à nervures vertes, sans bractées foliaires autour. Le fruit est une capsule rassemblant plusieurs follicules, chacun à trois nervures.

La floraison débute de juin à septembre. C'est une jolie petite plante sauvage qui croit en abondance dans les moissons de l'Europe et de l'Orient. Sa couleur est très variable. Elle était anciennement utilisée comme substitut du poivre.

On la trouve en Europe tempérée et méridionale, en Afrique subtropicale, en Asie tempérée. Elle croit sur des terrains cultivés, des sols calcaires et jusqu'à mille deux cents mètres d'altitude.

Elle peut se différencier de sa proche parente *Nigella damascena* L. par l'absence du groupe de feuilles directement sous le calice de sépales et par les fruits très peu ou non renflés. [13], [24]



Figure 2 : Fleur de *Nigella arvensis* L. [25]



Figure 3 : Plante de *Nigella arvensis* L. [14]

b) *Nigella damascena* L. (Nigelle de Damas)

La nigelle de Damas communément appelée « cheveux de Vénus », « diable-dans-le-buisson » ou « belle-aux-cheveux-dénoués » est une plante glabre⁷ qui peut mesurer dix à soixante-quinze centimètres.

La fleur mesure un à cinq centimètres de diamètre. Elle a des sépales bleus, blancs ou parfois roses. Le fruit est une capsule renflée très ornementale, très fine à maturité, comprenant des follicules très rapprochés. Les feuilles sont multifides, à lanières aiguës. On la trouve sur les terrains en friche et cultivés, dans les broussailles, sur les sols calcaires et secs.

La floraison débute de juin à juillet. On la trouve autour du bassin méditerranéen, elle croît en Europe méridionale et atlantique, en Asie Mineure, en Afrique subtropicale, en Amérique du Nord et généralement en basse altitude. C'est l'espèce la plus répandue en France.

Elle est présente dans tout le midi, jusqu'à la Drôme, l'Aveyron et la Vendée.

Elle se distingue à son involucre polyphylle⁸, située au-dessous de la fleur et l'enveloppant complètement. Ses couleurs font d'elle une plante ornementale et cultivée dans les jardins. Elle n'est pas comestible car elle est toxique. [13]

⁷ Dépourvue de poils

⁸ Plante à nombreuses feuilles.



Figure 4 : Fleur de *Nigella damascena* L. [14]



Figure 5 : Plante de *Nigella damascena* L. [14]



Figure 6 : Fruit de *Nigella damascena* L. [14]

c) *Nigella gallica* Jord. (Nigelle de France)

Similaire à *Nigella arvensis* L., c'est une plante glabre qui mesure entre vingt-cinq et quarante centimètres et possède des branches.

La fleur est petite et elle mesure vingt à trente-cinq millimètres de diamètre. Elle est de couleur bleu pâle. Le fruit est constitué de follicules soudés jusqu'au sommet en une capsule un peu rétrécie à la base et assez rude, à trois nervures dorsales. Les graines sont lisses et marbrées. Les feuilles sont bi-pennatifides.

La période de floraison démarre en mai jusqu'au mois d'août. C'est une plante qui prospère dans les terrains en friche, en broussaille ou sur les terrains cultivés. On la trouve en abondance dans les champs céréaliers.

On la rencontre en Europe méridionale, à savoir dans le sud de la France et en Espagne. [13]



Figure 7 : Fleur de *Nigella gallica* Jord. [14]

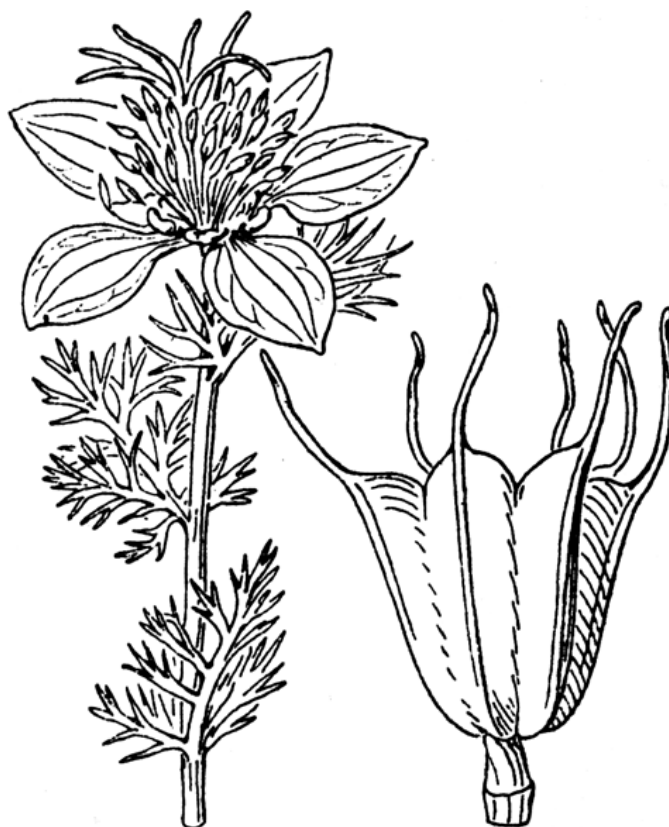


Figure 8 : Plante de *Nigella gallica* Jord. [14]

d) *Nigella hispanica* L. (Nigelle d'Espagne)

C'est une plante glabre de trente-cinq centimètres de haut. Elle est proche de *Nigella gallica* Jord. mais les feuilles sont très divisées, très grandes et à fleur bleue et non involuquée.

La fleur mesure trois centimètres et demi à sept centimètres de diamètre et les sépales sont d'un bleu violacé. Le fruit est formé de follicules soudés aux deux tiers, groupés en cinq pour former une capsule. Les feuilles forment des segments étroitement lancéolés.

La floraison a lieu de mai à août. On la trouve sur des terrains en friche, le bord des routes et des terrains cultivés.

On trouve cette espèce en Espagne, au Portugal, et en Afrique subtropicale. [13]



Figure 9 : Fleur de *Nigella hispanica* L. [26]



Figure 10 : Plante de *Nigella hispanica* L. [27]

e) *Nigella sativa* L. (Nigelle cultivée)

La nigelle cultivée est rencontrée principalement aujourd'hui en Afrique du Nord, en Turquie, en Égypte ainsi qu'en Syrie, en Arabie Saoudite, en Iran, au Pakistan et en Inde. Elle est très rare en Europe (champs du Midi en France) mais se trouve quelquefois dans les jardins. [11]

III.A.2.b. Hors de France

Tableau 1: Les différentes espèces de nigelle réparties hors de France. [13]

Espèces	Distribution géographique
<i>Nigella arvensis</i> (Nigelle des champs)	Europe tempérée et méridionale, Afrique subtropicale, Asie tempérée
<i>Nigella bucharica</i> (Nigelle de Bukhara)	Asie centrale
<i>Nigella ciliaris</i> (Nigelle à duvets)	Moyen-orient : Palestine
<i>Nigella doerfleri</i> Vierth.	Europe méridionale, Crète
<i>Nigella fumariifolia</i> Kotschy.	Asie mineure (Chypre, Rhodes, Karpatos)
<i>Nigella oxypetala</i> Boiss.	Asie tempérée
<i>Nigella segetalis</i> M.	Asie (Caucase, Asie mineure, Iran)
<i>Nigella unguicularis</i>	Asie tempérée

Espèces	Distribution géographique
<i>Nigella papillosa</i> G.	Sud de l'Espagne, Portugal, Sicile
<i>Nigella stricta</i> Strid.	Îles grecques, Crète
<i>Nigella elata</i> Boiss.	Grèce
<i>Nigella latisecta</i> P.H. Davis	Turquie, Îles des Cyclades (mer Égée)
<i>Nigella orientalis</i> L. (Nigelle jaune)	Bulgarie, Crimée, péninsule des Balkans, Caucase
<i>Nigella degenii</i>	Europe méridionale, Grèce, Îles des Cyclades, Crète
<i>Nigella glandulifera</i> Freyn&Sint. (Nigelle de Chine)	Asie
<i>Nigella nigellastrum</i>	Toute la méditerranée, le nord de l'Afrique, Iran

Deux nouvelles espèces furent récemment découvertes en Turquie : *Nigella turcica* en 2004 et *Nigella koyuncui* en 2015. [28], [29]

III.B. *NIGELLA SATIVA* L.

III.B.1. Descriptions et caractéristiques

Nigella sativa L., communément appelée « nigelle cultivée », est une plante traditionnellement utilisée dans les pays arabes, dans le sous-continent indien et en Europe depuis des millénaires à des fins culinaires et médicinales. La plante est originaire d'Asie mineure. Aujourd'hui, on la cultive en Afrique du Nord, au Moyen Orient et au sud de l'Europe. [11]

- **La plante**

La nigelle cultivée est une plante annuelle herbacée. Elle est reconnaissable à sa tige dressée, rameuse, côtelée et anguleuse. Elle croît jusqu'à une taille de trente à soixante centimètres environ et évolue sur les terrains en friche, les terres cultivées, les broussailles et les rocailles. C'est une plante hermaphrodite. [11]–[13]

- **Les feuilles**

Elles sont vertes, basales et caulinaires, bi- ou tri-pennatiséquées. Elles sont lancéolées, finement divisées en petites lanières courtes, allongées, souvent un peu élargies à leur sommet. On dit que les feuilles sont multifides. Les feuilles inférieures sont pétaloïdes et courtes et les feuilles supérieures sont longues et sessiles.

Il n'y a pas de feuilles réunies en involucre immédiatement autour de la fleur contrairement à *Nigella damascena* L. [11]–[13]

- Les fleurs



Figure 11 : Fleur de *Nigella arvensis* L. à sépales blancs. [15]



Figure 12 : Fleur de *Nigella sativa* L. à sépales bleus. [13]

La floraison débute au mois d'avril et s'étend jusqu'au mois d'août. Les fleurs sont de petite taille, de vingt à trente millimètres de diamètre, délicates, et souvent de couleur bleu pâle et blanc, avec cinq à dix pétales, suivant les variétés. Elles peuvent être de différentes couleurs du bleu sombre ou clair en passant par le rose jusqu'au blanc.

- Le calice est composé de 5 sépales persistants, libres et pétaloïdes, blanchâtres à bleu pâle, se rétrécissant brusquement en un onglet allongé. Ils portent quelques poils épars sur leur dos.

- La corolle comporte cinq à huit pétales libres, beaucoup plus petits que les sépales et très peu pubescents, chacun de la forme d'un cornet bilabié caractéristique. Ces pétales sont nectarifères, portant à leur sommet deux petits renflements arrondis jaunes verdâtres.
- Les étamines mesurent un centimètre et demi de long et sont de couleur jaune. Elles sont insérées en spirale sur le réceptacle floral.
- Le gynécée est constitué de trois à six carpelles lisses, soudés entre eux jusqu'à la base des styles persistants. [11] –[13], [16]

- **Le fruit**



Figure 13 : Capsule de *Nigella sativa* L. [13]

Le fruit forme une capsule globuleuse, avec trois à six follicules soudés entre eux jusqu'à la base, s'ouvrant au sommet par une fente interne. Chaque follicule renferme de nombreuses graines. La surface du fruit est ridée en travers sur le milieu de chaque follicule. [12], [13]

- **Les graines**

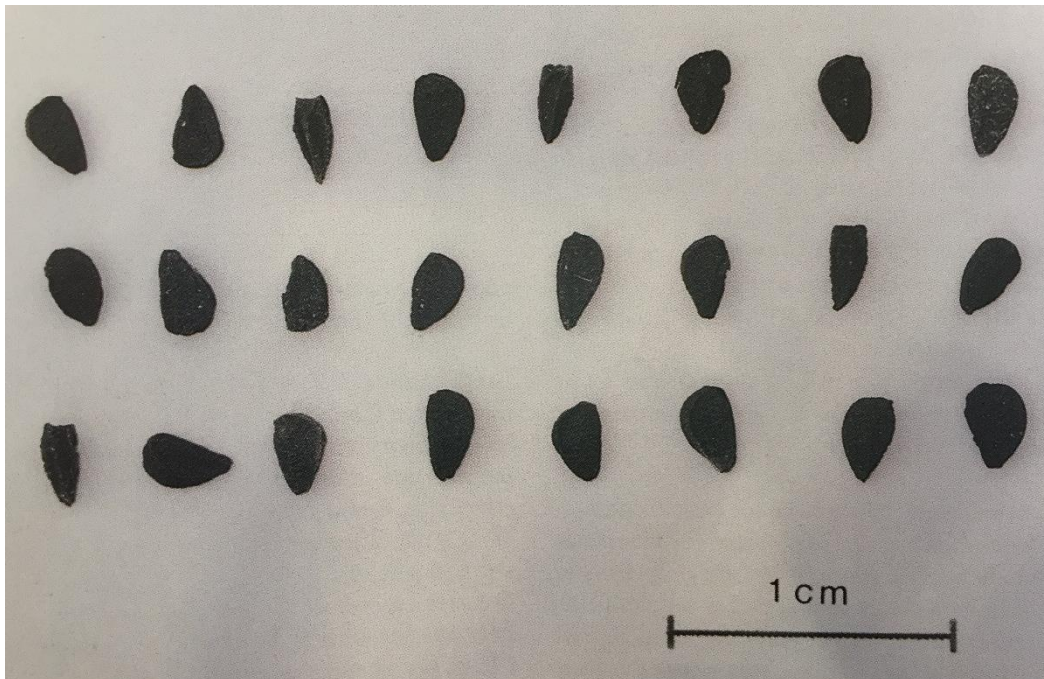


Figure 14 : Graines de *Nigella sativa* L. [30]

Elles sont de couleur blanchâtre et noircissent à maturité, après exposition à l'air. Les graines sont nombreuses, elles mesurent de deux à trois millimètres et demi de long et sont disposées sur deux rangées. Leur forme est ovoïde, présentant trois à quatre angles, à faces triangulaires sensiblement planes. La face supérieure est finement granuleuse et réticulée.

- Odeur : Elles dégagent au broyage une odeur fortement aromatique, tenant du poivre, de l'anis et aussi de la noix de muscade.

- Saveur : Les graines, friables sont oléagineuses au goût d'abord légèrement amer puis épicé et un peu âpre.
- Identification : En raison de sa forme caractéristique ainsi que ses caractères organoleptiques, l'identification microscopique paraît inutile. Le tégument de la graine présente trois tuniques. L'externe est formée de cellules coniques papilliformes, à parois brunes et épaisses. La tunique moyenne est constituée de cellules aplaties, allongées tangentiellement. La couche interne montre une rangée de petites cellules cubiques. L'albumen, formé de cellules polygonales, est riche en huile et en aleurone⁹. [11]–[13], [30]

⁹ Assise protéique de l'albumen, réserve azotée de graines



Figure 15 : Plante de *Nigella arvensis* L. [15]

III.B.2. Synonymes et dénominations internationales

Les appellations de *Nigella sativa* L. dans les différentes langues sont les suivantes : [11]

- **Français** : Cumin noir, Nigelle des jardins, Cheveux de Vénus, Poivrette, Herbe aux épices, Pattes d'araignée
- **Anglais**: Black caraway, Black seed, Black cumin
- **Allemand**: Schwarzkümmel, Schwarzer kreuzkümmel, nigellensamen
- **Italien** : Nigella coltivata, Grano nero, Cominella, Melantro coltivato
- **Espagnol** : Neguilla, Sanuj, Arañuela cultivada
- **Arabe** : Habba sawda, Habbet el baraka, Sanouj, Kamun aswad

III.C. ÉCOLOGIE

III.C.1. Répartition et pratiques culturelles de *Nigella sativa* L.

La plante de *Nigella sativa* L. est très peu exigeante et pousse à l'état sauvage sur des terrains argileux ou sablonneux, dans les endroits chauds et humides.

Sa répartition mondiale s'étend des régions méditerranéennes de l'Europe du Sud et de l'Afrique du Nord jusqu'au Proche-Orient, en Asie occidentale (Pakistan et Inde), en passant par l'Arabie Saoudite, le Soudan et l'Éthiopie. En France, elle peut être présente dans la région méditerranéenne et dans les champs du Midi. [11], [30]

La plantation des graines se fait sous une exposition ensoleillée au printemps après que tout danger de gelées soit écarté ou en septembre. Sa multiplication se fait par semis direct de préférence en avril sur des rangées espacées d'environ vingt à trente centimètres. Dans son

jardin, il est possible de faire ces semis de septembre à novembre. Les graines doivent être recouvertes de terre et la germination se fait sous trois à quatre semaines. La nigelle est une plante annuelle mais elle se ressème naturellement d'une année sur l'autre, si on laisse les graines sur la plante. Jusqu'à la floraison, sa culture nécessite que les champs soient régulièrement irrigués. Dès que les capsules se sont formées, on arrête l'arrosage afin de permettre la maturation et le séchage des graines. [31]–[33]

III.C.2. Production et rendement

La récolte commence au milieu du mois d'août, dès que la base des plants commence à jaunir et à se dessécher. La couleur des capsules est alors brun clair. Les semences sont dures et d'un noir profond. On coupe les plants avant le lever du soleil afin d'éviter qu'ils ne reprennent l'humidité dans la rosée du matin. [34]

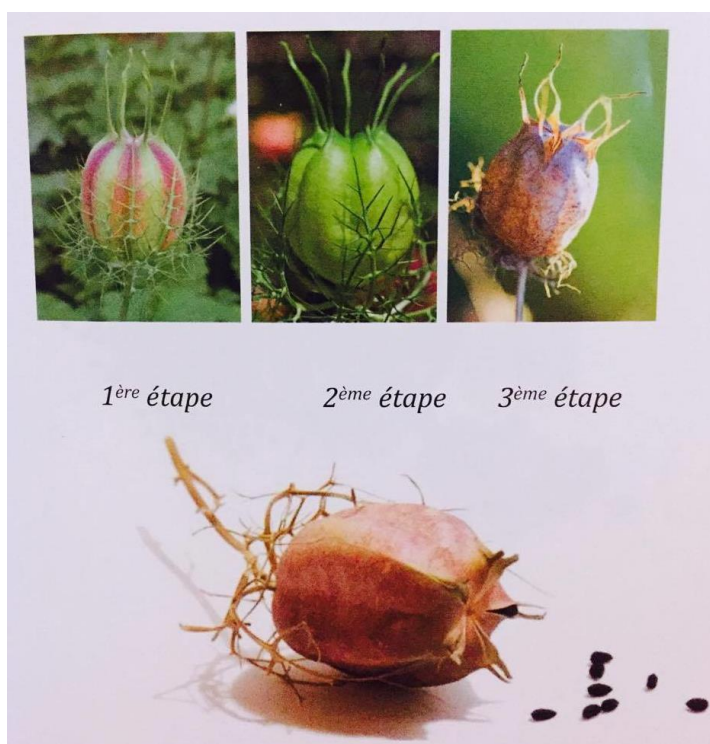


Figure 16 : Maturation de la capsule de *Nigella sativa* L. [5]

Les pays producteurs sont surtout consommateurs des graines de nigelle comme épice ou comme remède de médecine traditionnelle. Ainsi, l'huile obtenue par première pression à froid est très largement utilisée depuis des siècles en application externe comme antiseptique. La production de plantes aromatiques et médicinales ne fait qu'augmenter au fil des années. Certains pays à la base producteurs et consommateurs sont devenus les principaux exportateurs de la nigelle : l'Inde, l'Égypte, la Turquie, l'Iran. [11]

Des études récentes sur le rendement et la production de *Nigella sativa* L. ont été menées dans certains pays producteurs. En Turquie, une expérience a été réalisée de mars à août pendant deux saisons de végétations (2013 et 2014) dans les villes d'Isparta et d'Eskisehir. L'étude avait pour but de montrer l'influence des conditions écologiques et climatiques de ces deux villes (géographie, altitude et conditions climatiques particulièrement différentes) sur la production de *Nigella sativa* L. (nombre de plants et de fruits, rendement en graines). Les auteurs ont constaté que la zone géographique humide, l'altitude, les fortes précipitations et la température climatique élevée de la ville d'Isparta ont engendré une plus forte production de graines par plante d'où un rendement plus important par rapport à Eskisehir. [35]

III.C.3. Maladies, parasites et conservation

Les cultures de nigelle sont surtout touchées par les attaques de pucerons noirs. Toutefois, les jeunes feuilles de ses semis, comme les nouvelles feuilles proches du sol, peuvent être dévorées par des escargots ou des limaces.

Les plantes de la nigelle sont sensibles à différentes maladies fongiques comme la rouille qui se caractérise par des taches brunes apparaissant sur la base des plantes, ou bien encore la maladie du blanc appelée aussi l'oïdium. Celle-ci commence par l'apparition d'un feutrage blanc d'aspect farineux sur les feuilles et un traitement par fongicide est alors nécessaire. [36], [37]

Les graines sèches doivent être protégées de l'humidité, de la lumière et stockées dans des récipients hermétiques (en porcelaine, en verre ou en métal). L'huile se conserve dans des bouteilles, correctement fermées après usage et stockées à une température en dessous de 25°C.

[33]

CHAPITRE 2 : PHARMACOGNOSIE

I. DESCRIPTION DE LA DROGUE

I.A. RECONNAISSANCE DE LA GRAINE

I.A.1. Caractéristiques macroscopiques

La graine de *Nigella sativa* L. est de couleur noir mat, de deux à trois millimètres de long et d'une épaisseur pouvant aller jusqu'à deux millimètres. La graine a un contour ovale ou creusé. Elle est tri- ou quadrangulaire, aplanie et légèrement cintrée sur sa face postérieure. [33]

La surface de la graine présente un fin réseau et peut être rugueuse et granuleuse. La graine est friable et oléagineuse. Sa chair est de couleur blanche. Au broyage, elle dégage une odeur fortement aromatique et légèrement poivrée. Elle évoque le cumin ou pour certains l'origan ou la carotte. La saveur est amère puis légèrement piquante et épicée. [13], [33]

I.A.2. Caractéristiques microscopiques

La poudre pulvérisée est de couleur gris-noir. Dans de l'hydrate de chloral, au microscope, on peut voir des fragments d'épiderme provenant des tissus de la graine, formés de cellules à parois épaisses et polygonales. D'une taille d'environ 100 µm, ces cellules sont allongées dans le sens radial et les parois renferment des pigments de couleur brun-noir. La paroi la plus externe se prolonge par des papilles en forme de cônes émoussés. On observe également le parenchyme formé de petites cellules aux parois solides et finement striées. Les parois contiennent des pigments cellulaires perlés, de couleur brun-orangé. Enfin, l'endosperme est formé de grosses cellules à parois solides renfermant des grains d'aleurone et des gouttelettes d'huile. [33]

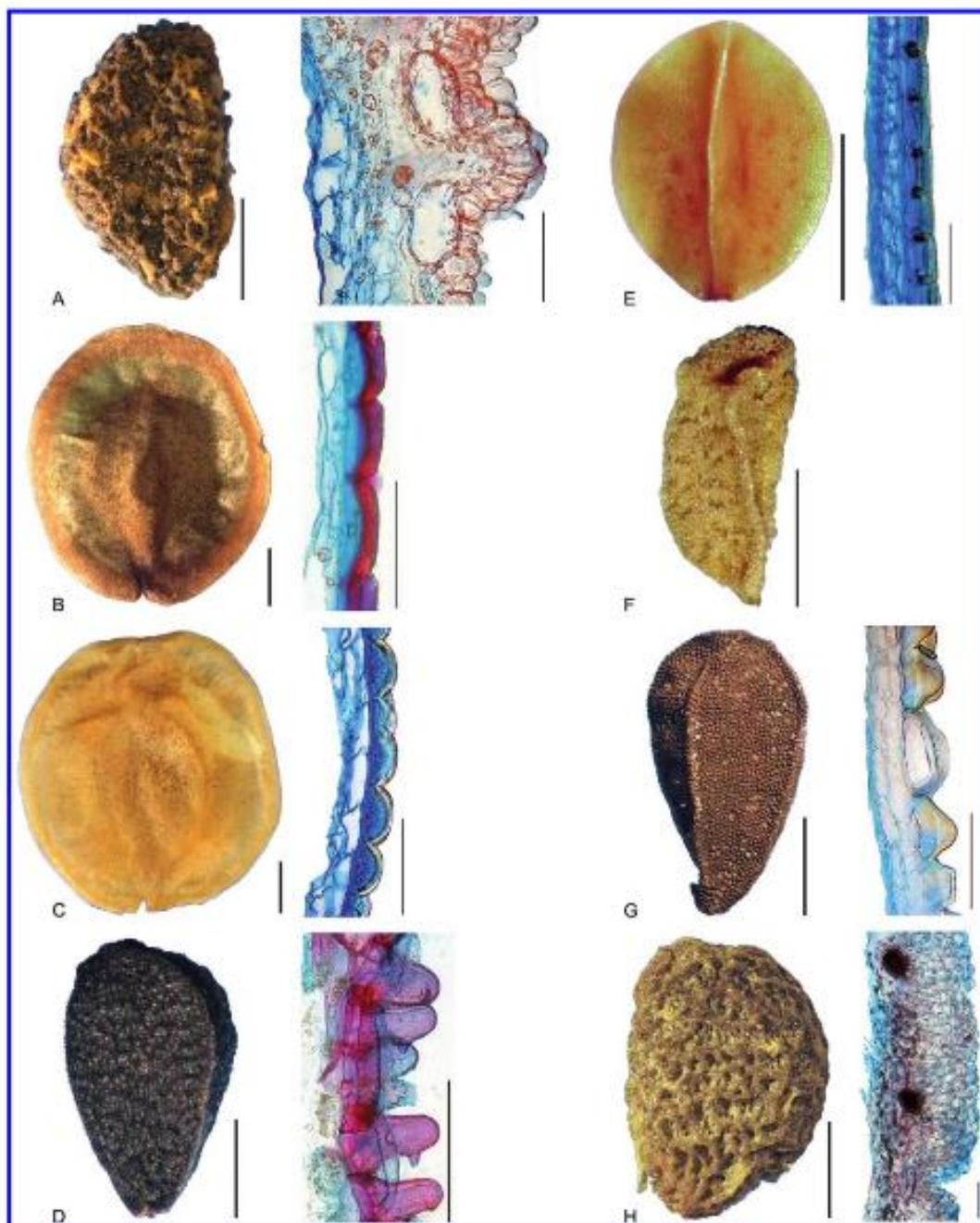


Figure 17 : Observations microscopiques des différentes espèces de *Nigella* (A : *Nigella nigellastrum*, B : *Nigella orientalis*, C : *Nigella oxypetala*, D : *Nigella sativa*, E : *Nigella segetalis*, F : *Nigella stellaris*, G : *Nigella turcica*, H : *Nigella unguicularis*) 1 mm : vue de la graine entière, 100 μ m : vue des différents tissus.

[38]

I.B. RECONNAISSANCE DE LA PLANTE MEDICINALE

Nigella sativa L. est une plante herbacée et annuelle de la famille des Renonculacées. Sa taille est de cinquante centimètres environ, ses feuilles sont très découpées et ses fleurs à cinq pétales sont bleues claires ou blanches veinées de vert. Elle pousse à l'état sauvage dans toute l'Asie et le Moyen-Orient. Ses fruits ont la forme d'une capsule globuleuse et s'épanouissent entre avril et août. Les fruits sont récoltés avant leur maturation complète pour conserver les graines présentes à l'intérieur. [33]

II. PRINCIPE D'EXTRACTION ET OBTENTION DE L'HUILE DE NIGELLE

L'intérêt thérapeutique de *Nigella sativa* L. réside en grande partie dans l'utilisation de son huile obtenue à partir de la récolte de ses graines.

La qualité de l'huile va dépendre de la qualité des graines, elle-même tributaire des conditions de culture et de récolte. L'efficacité du produit dépend de l'espèce, du mode de culture et de l'origine géographique. Elle dépendra aussi de la qualité du sol, de l'altitude et du climat. En effet, une bonne exposition au soleil est très importante. Les conditions d'extraction de l'huile sont aussi primordiales, de même que les moyens de conditionnement et de conservation. [8]

On récolte la plante quand les capsules ont pris une couleur brun clair et que les graines sont devenues très noires et dures. Les graines sont séchées après leur récolte.

L'huile de nigelle peut être obtenue par pression à froid (procédé mécanique), par extraction à chaud ou par extraction chimique à l'aide de solvants tels que l'éther ou le cyclohexane. Pour un usage alimentaire, on utilise exclusivement une huile de première pression à froid. En effet, il faut éviter la dégradation des précieux acides gras insaturés, due à

une température très élevée. À froid, le rendement est certes moins élevé que par d'autres types d'extraction mais la bonne conservation de l'ensemble des principes actifs est ainsi garantie.

Les huiles obtenues à chaud ou par des solvants chimiques doivent subir ensuite un raffinage par une série de divers traitements plus ou moins délétères pour certains composés de l'huile, pouvant ainsi diminuer la qualité finale du produit. [8], [13]

III. COMPOSITION DE *NIGELLA SATIVA* L.

Dans le livre *Guérir par la graine noire*, et selon Hans Wagner¹³, la graine noire contient plus de cent composants. Elle contient du phosphate, du fer, du phosphore, du calcium, du sodium et du potassium. Elle renferme dit-il « des antibiotiques pouvant détruire tout virus, microbe ou bactérie, du carotène au pouvoir anti-cancéreux, des hormones sexuelles fertilisantes. Elle possède également le pouvoir de faciliter l'élimination d'urines, elle renferme des enzymes antiacides, des calmants mais aussi des éléments stimulant le développement de l'intelligence ». [8]

Les différentes études sur la composition de l'huile de nigelle ont permis de mettre en avant sa grande richesse et sa grande variété de composés. Pour beaucoup d'entre eux, on est encore loin d'avoir exploré toutes les ressources offertes. En raison des divers lieux de récoltes des spécimens, des différents climats, des méthodes de cultures et d'analyses, la composition finale de la graine peut varier d'une étude à l'autre.

III.A. COMPOSITION GENERALE DE LA GRAINE DE *NIGELLA SATIVA* L.

Celle-ci est extrêmement riche, diversifiée et constitue par ailleurs une source abondante d'acides gras essentiels. Les graines contenues dans les capsules de la plante sont pressées à

¹³ Auteur d'ouvrages sur les médecines traditionnelles et les remèdes efficaces.

froid afin d'obtenir une huile exceptionnellement riche en principes actifs lui attribuant des vertus thérapeutiques et cosmétiques. La grande activité thérapeutique de la plante est due à l'action en synergie des acides gras, de huiles essentielle et des oligo-éléments. [9]

Nigella sativa L. recèle une teneur relativement importante en glucides, lipides et protéines. Des études ont montré la présence d'une diversité naturelle regroupant des dérivés terpéniques, des flavonoïdes, des alcaloïdes, des saponosides, des vitamines et des sels minéraux. [8], [33]

Les valeurs et les proportions fournies par la littérature diffèrent d'un auteur à l'autre mais restent dans un même ordre de grandeur. Une approximation de la composition est donnée dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Composition générale des graines de *Nigella sativa* L., d'après [8], [13], [31]–[33]

Composition	Teneur en %
Eau	4 à 6
Lipides	27 à 35
Protéines	16 à 21
Glucides	33 à 40
Huile essentielle	0,4 à 2,5
Fibres	6,6
Sels minéraux	3,7 à 8

Les graines de *Nigella sativa* L. sont utilisées dans l'alimentation. Au vu de cette composition générale, la nigelle promet certains bienfaits sur la santé.

III.B. L'HUILE VÉGÉTALE (HUILE FIXE) DE *NIGELLA SATIVA* L.

Les graines de nigelle contiennent des lipides, des protéines, des acides aminés, des glucides et des métabolites secondaires en quantité bien moins grande : des polyphénols, des alcaloïdes, des acides organiques, des saponosides, des sels minéraux et des vitamines.

Ces métabolites secondaires ne participent pas directement au développement de la plante mais jouent un rôle de protection contre les attaques d'herbivores et améliorent l'efficacité de la reproduction. Ce sont ces composés qui sont recherchés par l'homme pour leurs activités pharmacologiques et certains sont retrouvés dans son huile.

L'extraction de l'huile se fait après broyage des graines par pression à froid ou à l'aide d'un solvant organique et se fait au Soxhlet d'après la méthode d'analyse décrite par l'AOAC¹⁴.

Différents solvants sont utilisés dans les études : éther de pétrole, n-hexane.

Les différentes fractions de lipides peuvent être séparées par chromatographie sur couche mince ou par chromatographie sur colonne. Pour la détermination de la composition en acides gras, et afin d'obtenir les esters d'acides gras, il est indispensable de réaliser une réaction de saponification et de méthylation. Il s'agit d'une méthanolyse alcaline. Leur analyse est faite par chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur par ionisation de flamme. L'analyse des mono-, di- et triacylglycérols est réalisée par chromatographie en phase liquide à haute performance ou par chromatographie gaz-liquide toutes deux couplées à un détecteur par ionisation de flamme. [39]

¹⁴ Association of Official Analytical Chemists

III.B.1. Les principaux composants de la graine de nigelle

III.B.1.a. Composition générale en lipides

Une étude réalisée en 2003 en Égypte a permis de déterminer le pourcentage de chaque fraction lipidique de l'huile de graines de nigelle. Les graines ont été nettoyées et broyées puis divisées en deux portions. Ces portions ont été soumises à une extraction soit par pression à froid, soit à l'aide d'un solvant, l'éther de pétrole.

Tableau 3 : Pourcentage de chaque classe de lipides selon la méthode d'extraction utilisée. [40]

Classe de lipides	Extraction par pression à froid	Extraction par solvant
Lipides polaires (phospholipides et glycolipides)	3,7	4,8
Monoacylglycérols	4,8	5,7
Diacylglycérols	5,1	4,1
Stérols libres	3	5
Inconnu	5,4	4,5
Acides gras libres	14,2	8,3
Triacylglycérols	57,5	63,2
Esters de stérols, hydrocarbures et pigments	2,5	4,4

Les pourcentages de chaque classe de lipides diffèrent en fonction de la méthode d'extraction utilisée. Les triacylglycérols représentent la plus forte fraction de lipides, les acides

gras libres sont en deuxième position et enfin arrivent, les monoacylglycérols avec l'extraction par l'éther de pétrole ou les diacylglycérols avec l'extraction par pression à froid.

Les acides gras libres représentent 14,2 % des lipides par l'extraction par pression à froid et 8,3 % par l'extraction par le solvant. Cette différence serait due à l'hydrolyse catalysée par la lipase, une enzyme contenue dans les graines de nigelle. Les lipases sont des enzymes hydrosolubles qui permettent de réaliser l'hydrolyse de fonctions esters. Leur spécificité est la transformation de glycérides (triglycérides, diglycérides, monoglycérides) en glycérol et en acides gras, ce qu'on appelle la lipolyse. Cette action serait inhibée par le contact de l'huile avec le solvant organique durant l'extraction. [40]

III.B.1.b. Composition en lipides simples

a) *Les acides gras libres saturés et insaturés*

L'huile fixe, obtenue par pression à froid des graines, est constituée principalement d'esters de glycérol et d'acides gras essentiels tels que l'acide linoléique, l'acide oléique et l'acide palmitique. [11], [39], [41]

En chimie, un acide gras est un acide carboxylique à chaîne aliphatique de longueur variable. Il existe deux groupes d'acides gras libres : (en fonction du nombre d'atomes de carbone et de la présence de doubles liaisons).

Les acides gras saturés sont des acides carboxyliques aliphatiques comportant typiquement de 12 à 24 atomes de carbone et aucune double liaison carbone-carbone.

Les acides gras insaturés sont des acides gras qui comporte une ou plusieurs doubles liaisons carbone-carbone. [42]

Une étude menée en 2003 par Nickavar *et al.* a permis de déterminer la composition en acides gras libres des graines de nigelle d'Iran par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse : huit acides gras libres ont été identifiés, avec 82,5 % d'acides gras insaturés (AGI) et 17 % d'acides gras saturés (AGS). Parmi les AGI, l'acide gras qui est prédominant est l'acide linoléique avec 55,6 % des acides gras totaux puis vient l'acide oléique avec 23,4 %. Deux AGS sont majoritaires : l'acide palmitique avec 12,5 % et l'acide stéarique avec 3,4 %. [39]

Ces résultats sont conformes avec les investigations de Houghton *et al.* en 1995. [43]

Une autre étude a été menée par le professeur Cheikh-Rouhou en 2007. Dans cette étude, il réalise une analyse de deux variétés de graines de *Nigella sativa L.* provenant de Tunisie et d'Iran. [41]

Cette étude montre que le principal AGI est l'acide linoléique suivi par l'acide oléique, alors que l'AGS majoritaire est l'acide palmitique. Ces résultats correspondent bien avec ceux trouvés par Nickavar *et al.* [39]

Néanmoins, le professeur Cheikh-Rouhou et son équipe ont mis en évidence la présence d'autres acides gras non détectés par Nickavar *et al.*, il s'agit de l'acide myristoléique, l'acide palmitoléique, l'acide margarique, l'acide margaroléique, l'acide arachidique, l'acide béhénique et l'acide lignocérique.

Une autre analyse de la composition en acides gras des graines de nigelle a été faite en Égypte en 2003 par Bassim Atta qui montre des résultats quelque peu différents. Les acides gras sont déterminés par chromatographie en phase gazeuse. Les résultats sont ceux obtenus par extraction par pression à froid. Cette étude met en évidence un autre acide gras : l'acide érucique avec 0,7 %. Les autres acides gras majoritaires sont toujours l'acide linoléique avec

47,5 %, l'acide oléique avec 18,9 %, puis l'acide palmitique avec 12,1 %. Contrairement aux études précédentes, l'acide myristique arrive en 4^{ème} position avec 11,1 %. [40]

Tableau 4 : Composition en acides gras des graines de *Nigella sativa* L. selon l'origine de la récolte en fonction des études. [11], [38] – [40]

	Origine géographique des graines			
Acide gras (En %)	Iran (Selon Nickavar <i>et al.</i>)	Iran (Selon Cheikh-Rouhou <i>et al.</i>)	Tunisie (Selon Cheikh-Rouhou <i>et al.</i>)	Egypte (Selon Bassim Atta)
Linoléique	55,6	49,15 +/- 0,06	50,31 +/- 0,25	47,5
Oléique	23,4	23,7 +/- 0,06	25 +/- 0,24	18,9
Palmitique	12,5	18,4 +/- 0,25	17,2 +/- 0,15	12,1
Stéarique	3,4	3,69 +/- 0,12	2,84 +/- 0,08	3,7
Eicosénoïque	-	0,34 +/- 0,05	0,32 +/- 0,04	-
Eicosadiénoïque	3,1	-	-	-
Linolénique	0,4	0,32 +/- 0,05	0,34 +/- 0,06	2,1
Laurique	0,6	-	-	-
Myristique	0,5	0,41 +/- 0,05	0,35 +/- 0,02	11,1

Myristoléique	-	Traces	Traces	Traces
Palmitoléique	-	0,78 +/- 0,25	1,15 +/- 0,05	0,5
Margarique	-	Traces	Traces	-
Margaroléique	-	Traces	Traces	-
Arachidique	-	0,22 +/- 0,01	0,14 +/- 0,02	-
Arachidonique	-	-	-	1,22
Béhénique	-	2,60 +/- 0,05	1,98 +/- 0,08	0,9
Erucique	-	-	-	0,7
Lignocérique	-	Traces	Traces	0,2
AGS	17	25,5 +/- 0,69	22,7 +/- 0,37	29,2
AGI	82,5	Mono-insaturés : 25 +/- 0,58 Poly-insaturés : 49,8 +/- 0,20	Mono-insaturés : 26,6 +/- 0,39 Poly-insaturés : 50,7 +/- 0,70	69,7

Toutes ces études montrent que la composition chimique en acides gras varie en fonction de la provenance géographique des récoltes et des techniques d'analyse utilisées. Toutefois,

selon tous ces travaux, trois acides gras sont présents en majorité dans la graine de nigelle : l'acide linoléique, l'acide oléique et l'acide palmitique.

L'acide linoléique (présent à environ 50 % des acides gras totaux) est un acide gras polyinsaturé à longue chaîne, de la famille des oméga-6. Sa désignation biochimique est (18 : 2). 18 correspond au nombre d'atomes de carbone et 2 au nombre de doubles liaisons. [44]

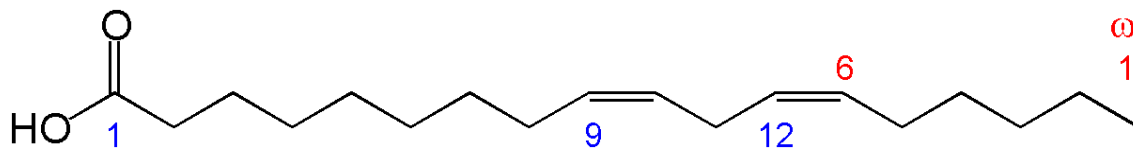


Figure 18 : Nomenclature de la chaîne hydrocarbonée de l'acide linoléique. [44]

Il est dit essentiel car il ne peut être synthétisé par l'organisme. L'acide linoléique intervient dans de nombreuses fonctions physiologiques : dans le fonctionnement du système immunitaire, dans la réponse inflammatoire, et dans la composition de la membrane cellulaire.

b) *Les glycérides*

Les glycérides ou acylglycérols, sont une variété de lipides simples provenant de l'estérification du glycérol avec un ou plusieurs acides gras. On distingue les monoglycérides, les diglycérides et les triglycérides selon que les glycérides comprennent 1, 2 ou 3 acides gras. [45]

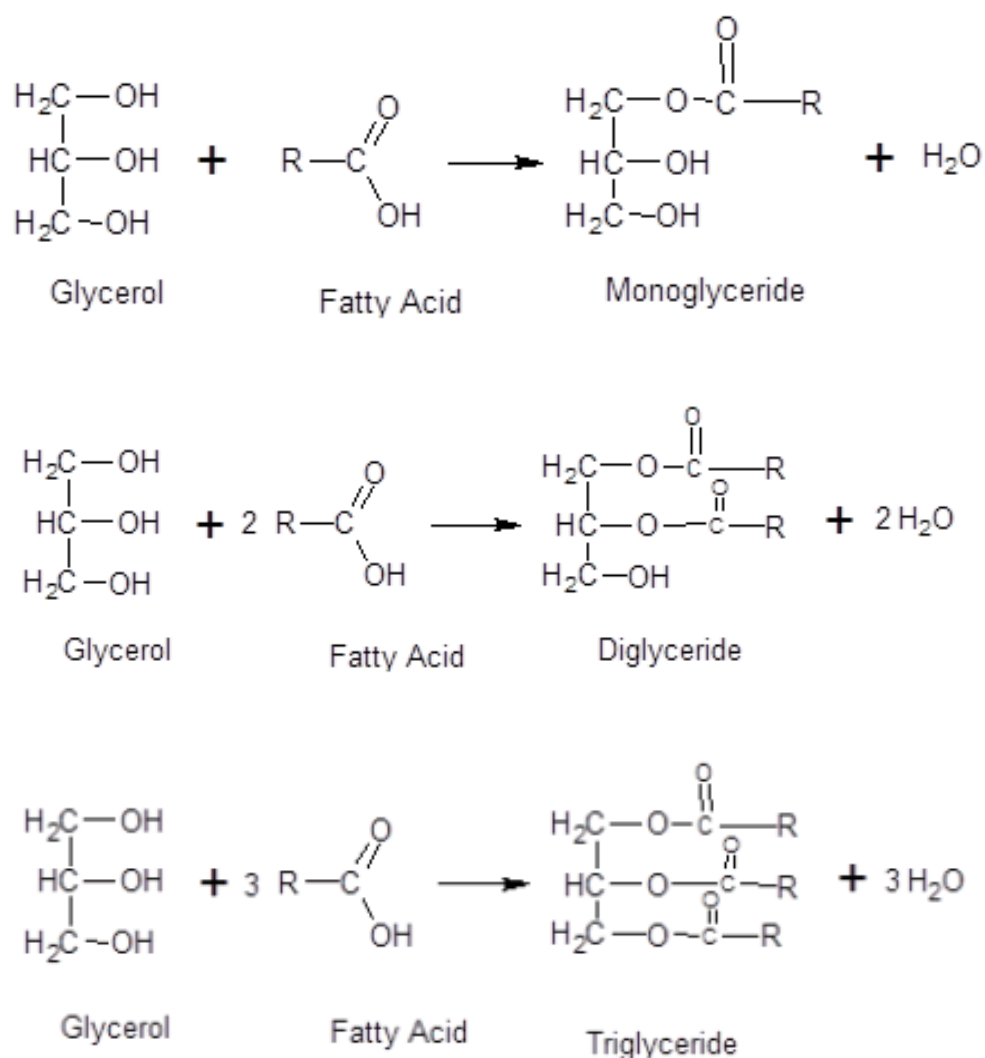


Figure 19 : Synthèse des glycérides à partir d'acide gras et de glycérol. [45]

→ Les monoglycérides et diglycérides

Ce sont des mono-esters et di-esters de glycérol et d'acide gras. Une étude menée en Allemagne en 2001, par le professeur Ramadan, utilise une extraction par Soxhlet, à l'aide de deux solvants : le *n*-hexane et un mélange chloroforme : méthanol (2 :1 en volume). La fraction de monoglycérides et de diglycérides a été isolée par chromatographie sur couche mince et

identifiée par chromatographie en phase gazeuse équipée d'un détecteur à ionisation de flamme.
[46]

Tableau 5 : Composition des monoglycérides et diglycérides de l'huile de graines de *Nigella sativa* L. extraite par 2 méthodes différentes. [46]

	Méthode d'extraction			
	Extraction avec <i>n</i> -hexane (en %)		Extraction avec CHCl ₃ :MeOH (2 :1) (en %)	
Classe de lipides	MAG	DAG	MAG	DAG
	0,41 ^a	0,65 ^a	0,44 ^a	0,68 ^a
Acide palmitique	32,5	8,98	29,8	18,9
Acide stéarique	0,6	nd	0,05	nd
Acide oléique	6,96	26,4	11,1	15,8
Acide linoléique	53,4	61,5	51,7	62,2
Acide eicosadiénoïque	6,54	3,12	6,77	2,96
Acide éicosénoïque	nd	nd	0,58	0,14

MAG = Monoacylgérols, DAG = Diacylglycérols

^a = % de MAG et DAG présents dans les lipides

nd = non détecté

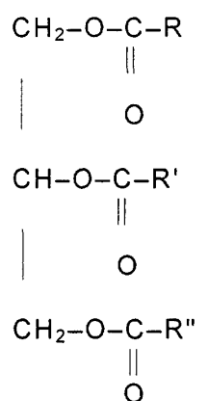
L'acide linoléique est l'acide gras majoritaire dans les MAG et DAG quel que soit le mode d'extraction utilisé.

Dans l'étude de Bassim Atta, l'acide linoléique est prédominant et est présent à 37,2 % dans les DAG et à 32 % dans les MAG. Et l'acide myristique est présent à 37,8 % dans les MAG. [40]

→ *Les triglycérides*

Les triglycérides ou triacylglycérols (TAG) sont des glycérides dans lesquels les trois groupes hydroxyle du glycérol sont estérifiés par des acides gras. Ils représentent la classe de lipides majoritaires dans l'huile de nigelle.

La formule chimique générale des triglycérides est



où R, R' et R'' sont des chaînes carbonées d'acides gras.

Un TAG peut être homogène ou hétérogène : les trois acides gras ne sont pas nécessairement les mêmes.

Une étude identique réalisée en Allemagne en 2001, a permis de déterminer la composition en TAG des graines de *Nigella sativa* L. La détermination des TAG et de leurs acides gras a été

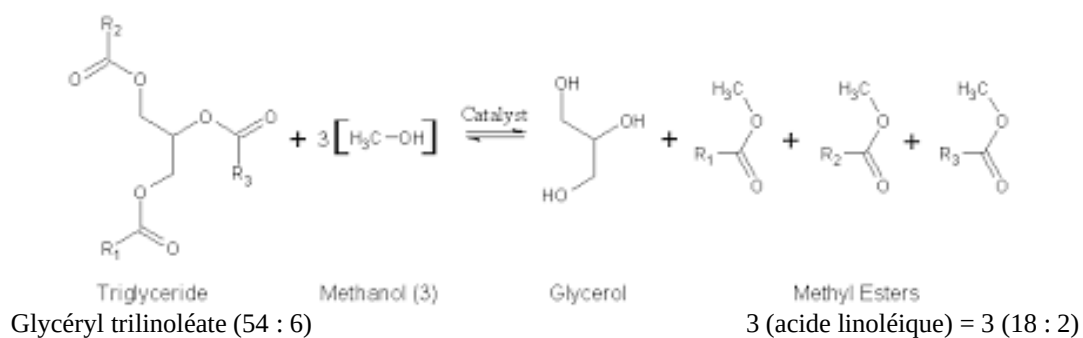
obtenue par chromatographie en phase gazeuse à haute température couplée à une détection par ionisation de flamme. [46]

Tableau 6 : Composition des triglycérides de l'huile de graines de *Nigella sativa* L. extraite par 2 méthodes différentes. [46]

TAG (C : N)	Extraction avec <i>n</i> -hexane (en %)	Extraction avec CHCl ₃ :MeOH (2 :1) (en %)
48 : 0	3,5	4,2
50 : 1	1,5	1,8
52 : 2	17,0	14,0
54 : 0	3,8	2,9
54 : 3	42,9	43,9
54 : 6	31,3	33,2

C = nombre d'atomes de carbone, *N* = nombre de doubles liaisons

Six triglycérides majeurs ont été mis en évidence. Parmi ces triglycérides, le majoritaire est le glycéryl trilinoléate (54 :3).



De même que pour les monoglycérides, les diglycérides et les acides gras libres, l'acide linoléique reste l'acide gras majoritaire quelle que soit la méthode d'extraction utilisée.

c) *Les stérides ou stérols*

Un stérol est un lipide possédant un noyau de stérane dont le carbone 3 est porteur d'un groupe hydroxyle. Les stérols sont considérés comme une sous-classe des stéroïdes.[47]

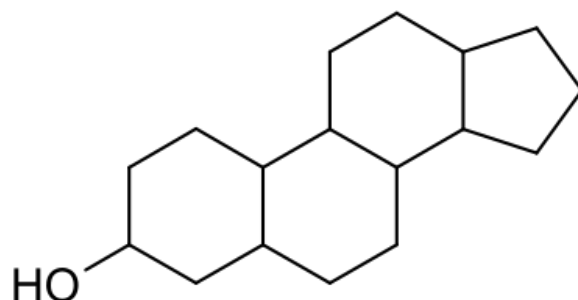


Figure 20 : Noyau de base des stérols. [47]

Les stérols sont présents dans les huiles végétales sous deux formes : une forme libre et une forme estérifiée. Les stérols représentent environ 2 % du total lipidique. En regroupant les différentes études, une vingtaine d'espèces différentes de stérols ont été détectées, réparties en trois catégories : stérols, 4-méthyl stérol et alcools triterpéniques. [47] – [49]

Tableau 7 : Stérols et triterpènes présents dans l'huile de *Nigella sativa* L. [48]

		Composition	
		Stérols libres (en %)	Stérols estérifiés (en %)
STÉROLS	Cholestérol	0,6	1,1
	Campestérol	11,9	15,2
	Campestanol	-	
	Stigmastérol	20,8	8,8
	β -sitostérol	61,8	60,00
	Stigmastanol	-	
	$\Delta 5$ -avénastérol	4,9	11,7
	$\Delta 7$ -stigmasténol	-	Traces
	$\Delta 7$ -avénastéro	-	3,2
	1		

4-METHYL STÉROL	Lophénol	-	Traces
	Obtusifoliol	26,0	40,0
	24-méthyllophénol	45,6	48,2
	Cycloeucalénol		
	Gramistérol		
	24-éthyllophénol	-	1,3
	Citrostadiénol	28,4	10,5
ALCOOLS TRITERPENIQUES	Tirucallol	Traces	Traces
	Taraxérol	1,3	1,0
	β-amyrine	7,1	3,2
	Butyrospermol		
	Cycloarténol	39,6	31,6
	24-méthylèncycloartanol	52,0	64,2
	Non identifié		

Le β -sitostérol est le stérol très majoritaire ce qui n'est pas étonnant car il est très largement répandu dans la plupart des huiles végétales. En deuxième position, il est suivi par le stigmastérol puis par le campestérol. Ceci est confirmé par l'étude de Cevdet en Turquie en 1993. Le β -sitostérol majoritaire est présent à 69,4 %, le stigmastérol à 18,6 % et le campestérol à 11,9 %. [51]

En ce qui concerne les stérols estérifiés, ils sont généralement liés à des acides gras tels que l'acide myristique en majorité avec 48,7 %, puis l'acide palmitique avec 17,1 %, l'acide linoléique avec 11,5 % et l'acide oléique avec 7,2 %. [40]

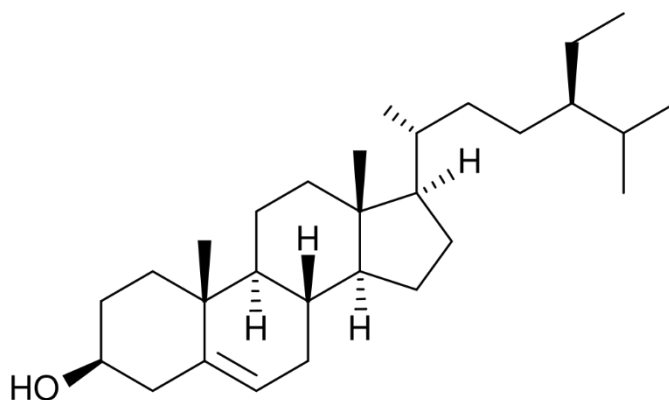


Figure 21 : β -sitostérol. [52]

d) *Les tocophérols*

Les tocophérols font partie du groupe des vitamines E : ce sont des antioxydants naturels. Il existe quatre types de tocophérols : α -tocophérol, β -tocophérol, γ -tocophérol et δ -tocophérol. On les retrouve dans la partie insaponifiable de l'huile et ce sont des vitamines liposolubles essentielles. [53]

La différence entre les formes de tocophérols réside dans le nombre et la position des groupements méthyles sur le noyau chromanol.

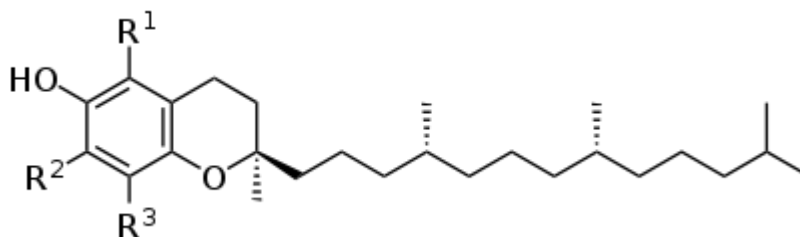


Figure 22 : Structure des tocophérols. [54]

Tableau 8 : Dénomination des substituants des tocophérols. [54]

R ¹	R ²	R ³	Nom
CH ₃	CH ₃	CH ₃	α-tocophérol
CH ₃	H	CH ₃	β-tocophérol
H	CH ₃	CH ₃	γ-tocophérol
H	H	CH ₃	δ-tocophérol

Toutes les formes de tocophérols sont retrouvées dans la graine de nigelle. Le γ- tocophérol est l'espèce majoritaire dans chacune des études. [51], [55], [56]

En 1993, en Turquie, l'équipe de Cevdet a déterminé la teneur en tocophérols des graines de nigelle. Trois types de tocophérols ont été mis en évidence. Le γ - tocophérol est de loin le plus abondant avec 250 $\mu\text{g/g}$.

Tableau 9 : Composition en tocophérols de l'huile de graines de *Nigella sativa* L. de Turquie. [51]

Tocophérol	Teneur en mg/kg
α -tocophérol	40 +/- 10
β -tocophérol	50 +/- 15
γ -tocophérol	250 +/- 13
TOTAL	340 +/- 8,66

Le γ -tocophérol est majoritaire suivi du β -tocophérol puis de l' α -tocophérol dans cette étude.

En 1995, l'équipe de Zeitoun et Neff a mis en évidence le profil des tocophérols dans l'huile des graines de nigelle provenant d'Égypte.

Les graines ont été écrasées mécaniquement à froid à l'aide d'une presse à vis. L'huile a été diluée dans du *n*-hexane (1 :1 volume) puis a été soumise à une chromatographie en phase liquide à haute performance afin de déterminer directement la composition en tocophérols. [56]

Tableau 10 : Composition en tocophérols de l'huile de graines de *Nigella sativa* d'Egypte. [56]

Tocophérol	Teneur en mg/kg
α -tocophérol	42,6 +/- 1,6
β -tocophérol	26,3 +/- 2
γ -tocophérol	118,7 +/- 5,5
δ -tocophérol	4,8 +/- 0,2
TOTAL	192,7

Le γ -tocophérol est majoritaire suivi de l' α -tocophérol, du β -tocophérol puis du δ -tocophérol présent en plus faible quantité.

Dans ces études, il apparaît que la quantité totale de tocophérols dans l'huile végétale de *Nigella sativa* L. (340 mg/kg) et (192,7 mg/kg) est inférieure aux quantités totales généralement décelées pour d'autres huiles végétales (530 à 2000 mg/kg). [57]

Les huiles les plus riches en vitamine E sont les huiles les plus riches en acides gras polyinsaturés, ce qui représente un facteur de protection naturelle vis-à-vis de l'oxydation des huiles. L' α -tocophérol est le plus abondant dans la nature et le plus actif biologiquement. Les

β - et γ -tocophérols ont une moindre activité vitaminique, alors que le δ -tocophérol a une très faible activité. [58]

III.B.1.c. Composition en lipides complexes

a) Les glycolipides

Les glycolipides sont des esters de glycérols et d'acides gras dont la troisième fonction alcool du glycérol possède un ose. Ce sont des lipides polaires. [59]

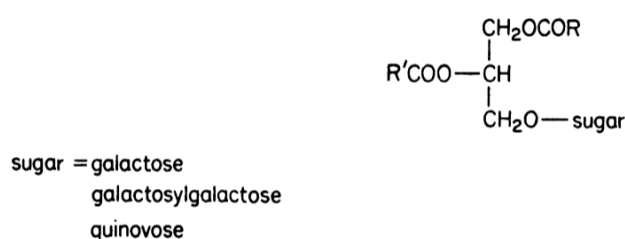
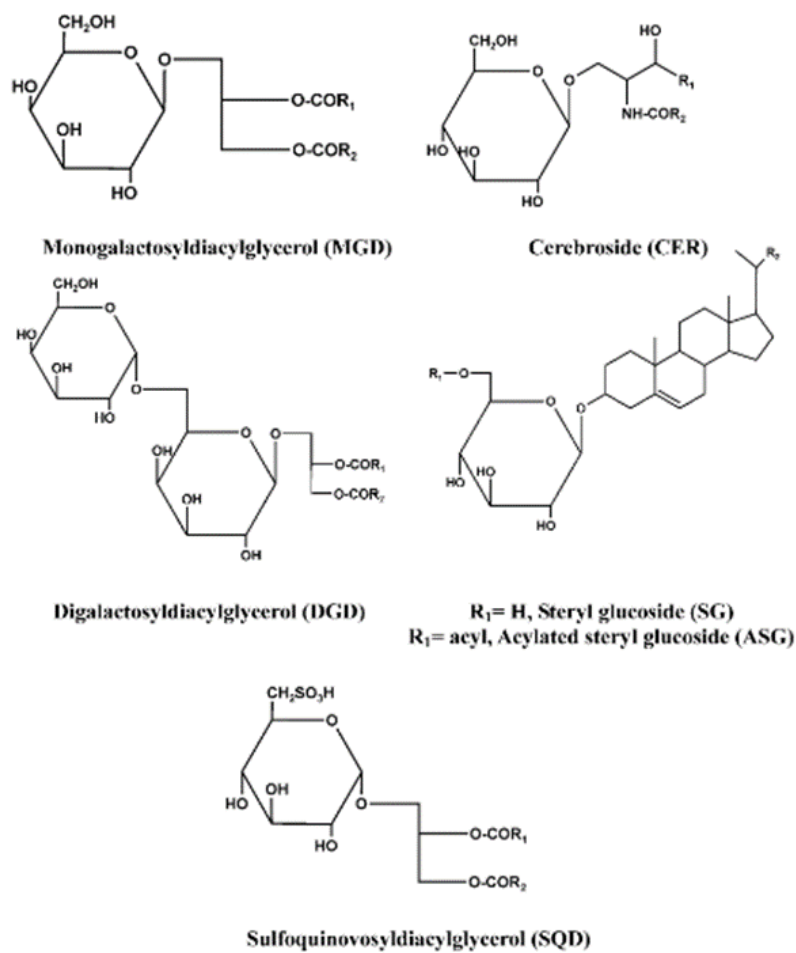


Figure 23 : Les glycolipides. [59]

R et R' sont des chaînes d'acides gras.

En Allemagne, en 2002, Ramadan et son équipe ont réalisé une analyse de la teneur en glycolipides contenus dans l'huile de graine de nigelle. L'extraction des lipides totaux s'est faite à l'aide d'un Soxhlet avec un mélange chloroforme-méthanol. Les lipides neutres ont été séparés des glycolipides par chromatographie sur gel de silice. Ainsi les différentes fractions de glycolipides ont été analysées par chromatographie liquide à haute performance couplée à une analyse par ultraviolets. [60]

Six glycolipides ont été mis en évidence dans ces graines de nigelle.



R_1 et R_2 sont des chaînes d'acides gras.

Figure 24 : Les différentes structures chimiques des glycolipides. [60]

Tableau 11 : Les différentes classes de glycolipides présents dans l'huile de graines de *Nigella sativa* L. [60]

Acides gras	Classes de glycolipides en % d'esters méthyliques d'acides gras					
	ASG	MGD	SG	CER	DGD	SQD
	9,95*	7,88*	9,45*	11,9*	55,6*	5,08*
Acide palmitique	19,9	20,1	nd	20,1	16,9	18,5
Acide stéarique	1,99	1,6	nd	2,01	2,26	2,01
Acide oléique	24,9	22,9	nd	27,2	26,1	23,9
Acide linoléique	50,9	52,7	nd	48,5	51,7	52,8
Acide eicosanoïque	nd	0,71	nd	nd	0,71	0,41
Acide eicosadiénoïque	2,31	1,99	nd	2,19	2,33	2,38

* = teneur en g/100g de glycolipides totaux, nd = non détecté

La quantité de glycolipides totaux retrouvés était de 2,59 g/100g de lipides totaux. Au vu des résultats, le glycolipide majoritaire est le digalactosyl diacylglycérol (DGD) suivi du glucococérobroside (CER) puis du glucoside acétylé de stérol (ASG) et le glucoside de stérol (SG) en proportions équivalentes. Le monogalactosyl diacylglycérol (MGD) et le sulfoquinovosyl diacylglycérol (SQD) sont les deux glycolipides minoritaires.

L'analyse de la composition des acides gras des glycolipides révèle que l'acide gras majoritaire est l'acide linoléique suivi de l'acide oléique et de l'acide palmitique. [60]

Les graines de nigelle sont une excellente source alimentaire de glycolipides.

b) *Les phospholipides*

Les phospholipides sont des esters de glycérols et d'acides gras, avec un groupement phosphate et un substituant basique (choline, éthanolamine ou sérine). [61]

Il existe aussi des phospholipides avec un inositol à la place de la base organique.

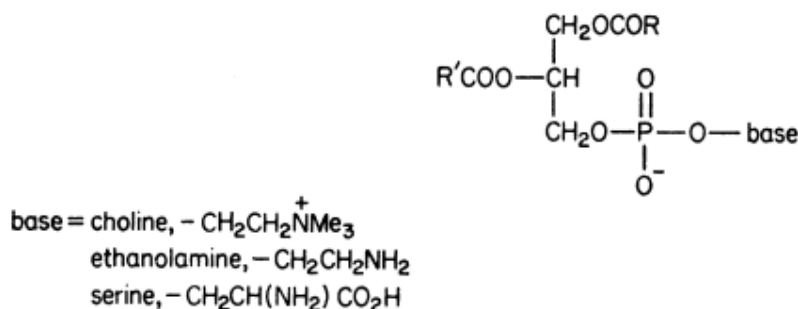


Figure 25 : Les phospholipides. [59]

R et R' sont des chaînes d'acides gras

L'équipe de Ramadan en Allemagne, en 2002, a permis de déterminer les phospholipides présents dans l'huile de graine de nigelle. Les lipides totaux ont été extraits par un Soxhlet à l'aide de deux solvants : *n*-hexane et mélange chloroforme-méthanol. Les fractions de lipides ont été séparées par colonne chromatographique et les classes de phospholipides ont été déterminées par chromatographie liquide à haute performance. Les acides gras des phospholipides ont été déterminés par chromatographie gaz-liquide avec un détecteur à ionisation de flamme. [62]

Sept phospholipides ont été mis en évidence.

Tableau 12 : : Les différents phospholipides (en g/100g de phospholipides totaux) présents dans l'huile de graines de *Nigella sativa* L. obtenus par deux types d'extractions. [62]

	Les différents phospholipides						
	PG	PE	PI	LPE	PS	PC	LPC
Extraction par <i>n</i> -hexane	1,51	25,1	9,56	1,2	12,3	46,1	4,23
Extraction par chloroforme-méthanol	1,56	24,3	8,99	1,69	11,8	48,5	3,16

PG = phosphatidyl glycérol, PE = phosphatidyl éthanolamine, PI = phosphatidyl inositol, LPE = lysophosphatidyl éthanolamine, PS = phosphatidyl sérine, PC = phosphatidyl choline, LPC = lysophosphatidyl choline

Tableau 13 : Les différents phospholipides et leurs acides gras (en % d'esters méthyliques d'acides gras) présents dans l'huile de graines de *Nigella sativa* L. obtenus par extraction par n-hexane. [62]

	Les différents phospholipides						
Acides gras	PG	PE	PI	LPE	PS	PC	LPC
Acide palmitique	20,6	25,4	29,9	24,9	35,6	20,3	20,9
Acide stéarique	3,96	4,39	3,7	2,51	3	4,66	4,74
Acide oléique	25,7	19,3	23,5	22,3	18,2	23,3	25,1
Acide linoléique	46,8	48,9	40,7	47,6	41,2	49,2	46,5
Acide eicosanoïque	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Acide eicosadiénoïque	2,94	2,01	2,2	2,69	2	2,54	2,76

nd = non détecté, *PG* = phosphatidyl glycérol, *PE* = phosphatidyl éthanolamine, *PI* = phosphatidyl inositol, *LPE* = lysophosphatidyl éthanolamine, *PS* = phosphatidyl sérine, *PC* = phosphatidyl choline, *LPC* = lysophosphatidyl choline

Le phospholipide majoritaire est la phosphatidylcholine suivie de la phosphatidyléthanolamine, de la phosphatidylsérine puis du phosphatidylinositol.

Puis en plus petites quantités, on retrouve la lysophosphatidylcholine, le phosphatidylglycérol et la lysophosphatidyléthanolamine.

Cette étude a permis de déterminer également la composition en acides gras des phospholipides. Ainsi l'acide gras insaturé prédominant est l'acide linoléique et l'acide gras saturé principal est l'acide palmitique. [62]

III.B.1.d. Composition en glucides

La graine de *Nigella sativa* L. est très riche en glucides et en contient environ 33 à 40 %. Lors d'une étude sur la composition en glycolipides de l'huile de *Nigella sativa* L., l'équipe de Ramadan n'a pu mettre en évidence que le glucose. [62]

En 2007, trois composants obtenus par extraction alcoolique ont pu être mis en évidence par l'équipe de Mehta, le maltose, le saccharose et le fructose. [63]

III.B.1.e. Composition en protéines

Les graines de *Nigella sativa* L. sont très riches en protéines et en contiennent environ 16 à 21 %.

Les protéines sont des macromolécules constituées d'un enchaînement d'acides aminés (AA) reliés par des liaisons peptidiques. Elles comptent parmi les principaux constituants de base de toutes les cellules animales et végétales. Elles représentent jusqu'à 50 % du poids sec d'un être vivant et constituent 15 à 20 % de notre apport énergétique quotidien. Il existe 20 AA constituants de protéines alimentaires. Si tous ces AA peuvent être considérés comme essentiels puisque nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme, seuls neuf sont considérés comme nutritionnellement indispensables (AAI) chez l'homme. [64]

Le caractère indispensable de ces AA est défini comme étant impossible à être synthétiser par l'organisme humain. [65]

Tableau 14 : Classement des différents acides aminés. [64]

Acides aminés indispensables		Acides aminés non indispensables		
Strictement indispensables	Indispensables	Conditionnellement indispensables	Non indispensables	Strictement non indispensables
Lysine Thréonine	Méthionine Tryptophane Valine Isoleucine Leucine Phénylalanine Histidine	Arginine Tyrosine Cystéine Proline	Alanine Asparagine Acides aspartique Glutamine Glycine	Sérine Acide glutamique

D'un point de vue métabolique, on peut également distinguer les AA strictement indispensables, qui ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et les AA strictement non indispensables qui peuvent être synthétisés à partir de composés non aminés. Parmi les AA non indispensables, certains sont considérés comme conditionnellement indispensables soit parce que la capacité de biosynthèse de l'organisme est insuffisante lorsque le besoin de ces AA est augmenté dans certaines situations pathologiques, soit parce que leur synthèse nécessite la présence d'un autre AAI (par exemple, la méthionine est le précurseur de la cystéine et la phénylalanine est le précurseur de la tyrosine) et peut donc être limitée dans des conditions d'apports insuffisants en précurseurs. Les AA, s'ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme, ou en quantité insuffisante, doivent donc être apportés par l'alimentation. [64], [66]

Une étude scientifique menée en 1992 en Arabie Saoudite a permis de déterminer les différents acides aminés présents dans la graine de nigelle. L'analyse a été faite par l'intermédiaire d'un automate analyseur d'acides aminés après hydrolyse des protéines par de l'acide chlorhydrique. [67]

Tableau 15 : Composition en acides aminés des protéines des graines de *Nigella sativa* L. [67]

Acides aminés	Teneur en mg/100g de protéines	% de contribution à l'apport protéique
<i>Acides aminés essentiels</i>		
Leucine	665	5,82
Valine	527	4,61
Lysine	462	4,04
Thréonine	417	3,65
Phénylalanine	413	3,61
Isoleucine	395	3,46
Histidine	383	3,35
Méthionine	188	1,65
Total	3450	30,19

<i>Acides aminés non essentiels</i>		
Acide glutamique	2829	24,74
Arginine	1051	9,19
Acide aspartique	1022	8,94
Glycine	642	5,61
Proline	560	4,90
Sérine	493	4,31
Alanine	427	3,73
Tyrosine	411	3,59
Asparagine	325	2,84
Cystine	224	1,96
Total	7984	69,81
Acides aminés totaux	11434	100

La graine de nigelle contient 18 acides aminés dont 8 sont des acides aminés essentiels. L'acide aminé majoritaire est l'acide glutamique, suivi par l'arginine, l'acide aspartique, la

leucine et la glycine. Ces composés majoritaires représentent plus de 54 % des acides aminés totaux. La cystine et la méthionine sont les constituants minoritaires. [67]

III.B.2. Les composants secondaires de la graine de nigelle

Les végétaux ont la capacité de produire des substances naturelles très diversifiées. En effet, à côté des composants principaux classiques (glucides, protides, lipides), ils accumulent fréquemment des métabolites dits « secondaires » dont la fonction physiologique n'est pas toujours évidente mais qui représentent une source importante de molécules utilisables par l'être humain dans différents domaines.

III.B.2.a. Composition en vitamines

La composition en vitamines a été déterminée par différentes études scientifiques. Elles révèlent la présence de rétinol (vitamine A), d'acide ascorbique (vitamine C), de thiamine (vitamine B1), de riboflavine (vitamine B2), de niacine (vitamine B3 ou PP : *Pellagra Preventive*), de la pyridoxine (vitamine B6), d'acide folique (vitamine B9), des différents dérivés du tocophérols (vitamine E), de carotène et de vitamine K1. [8], [9], [13], [51], [56]

Tableau 16 : Teneur en vitamines et valeurs nutritionnelles des graines de *Nigella sativa* L. [51]

Vitamines	Teneur en mg/100g	RDA en %
B1	0,83	55,3
B2	0,06	3,5
B6	0,79	35,9
B3 ou PP	6,31	33,2
Acide folique	0,04	10

RDA= Recommended Dietary Allowances = apports nutritionnels conseillés

Les teneurs en vitamines B sont intéressantes, notamment celles en vitamine B1, en vitamine B6 et en vitamine B3.

III.B.2.b. Composition en sels minéraux

Plusieurs études ont permis de déterminer la teneur en minéraux de la graine de *Nigella sativa* L.

En 1993, l'équipe de Nergiz en Turquie a rapporté que la teneur en potassium de la graine de nigelle est importante (1,18 % de poids total de la graine) et que le calcium, le fer et le sodium représentent 0,188 %, 0,0575 % et 0,0853 % respectivement. [51]

D'autres études plus récentes ont analysé la composition en sels minéraux de la graine de *Nigella sativa* L. Le tableau suivant montre les différents résultats obtenus dans diverses régions.

Tableau 17 : Composition minérale des graines de *Nigella sativa* L. dans différents pays. [43]

	Teneur en minéraux en fonction de la zone géographique (en mg/100g)		
Sels minéraux	Tunisie d'après Cheikh-Rouhou (2007) [41]	Iran d'après Cheikh-Rouhou (2007) [41]	Pakistan d'après Muhammad Tauseef Sultan (2009) [68]
Potassium	783	708	808
Magnésium	235	260	265
Calcium	572	564	570
Phosphore	48,9	51,9	54,3
Sodium	20,8	18,5	17,6
Fer	8,65	9,42	9,7
Cuivre	1,65	1,48	2,6
Zinc	8,04	7,03	6,23
Manganèse	4,43	3,37	8,53

Le potassium, le calcium, le magnésium et le phosphore sont les minéraux prédominants dans la graine de nigelle. [68]

Dans une étude en 2006, Al-Saleh et son équipe ont étudié la teneur en sélénium des graines de nigelle présente en Éthiopie, Inde, Arabie Saoudite, Syrie et Soudan. Ils ont affirmé, par chromatographie liquide sous haute pression, que la teneur en sélénium représente 0,13 à 0,20 mg/kg. [11], [12], [53]

Les différences entre les résultats peuvent être dues à des facteurs environnementaux (richesse des sols), des facteurs climatiques et à des zones géographiques différentes. Mais elles peuvent résulter aussi des différentes méthodes utilisées pour préparer les graines et ainsi qu'aux variations génotypes. [68]

III.B.2.c. Composition en alcaloïdes

Les alcaloïdes représentent un ensemble de molécules d'origine naturelle, le plus souvent végétale. Ce sont des composés, renfermant du carbone, de l'hydrogène et, plus spécialement de l'azote, le plus souvent inclus dans un hétérocycle. Leur dénomination, de l'arabe *al kali* (alcali) et du grec ἔδος (forme) fait référence à leur caractère « alcalin » ou « basique ». La plupart des alcaloïdes possèdent une activité biologique marquée qui a suscité de longue date un intérêt thérapeutique. En effet, certains alcaloïdes ont des actions physiologiques et thérapeutiques à faibles doses. Ils deviennent cependant très toxiques à fortes doses. [69]

Douze alcaloïdes ont été retrouvés dans la graine de *Nigella sativa* L. entre 1985 et 1995.

- La nigellicine et la nigellidine avec un noyau indazolique. [70], [71]

- La nigellimine et sa dérivée la nigellimine N-oxyde, avec un noyau isoquinoléique. [72], [73]
- Huit alcaloïdes diterpéniques type dolabellane : Nigellamine A1, A2, A3, A4, A5, B1, B2 et C. [74], [75]

Leurs structures chimiques sont représentées dans l'illustration suivante :

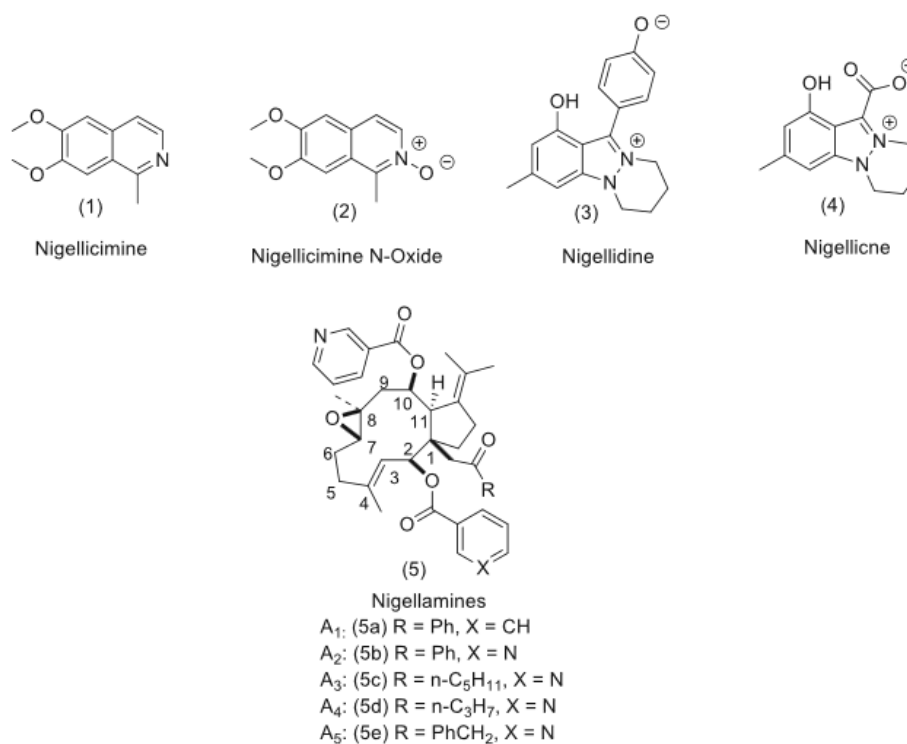


Figure 26 : Structures chimiques des alcaloïdes de *Nigella sativa* L. [76]

Avec ces douze alcaloïdes jamais mis en évidence auparavant dans d'autres plantes, on peut qualifier *Nigella sativa* L. de plante à alcaloïdes. Dans la famille des renonculacées, chez l'aconit par exemple, un seul type d'alcaloïde est mis en évidence : l'aconitine.

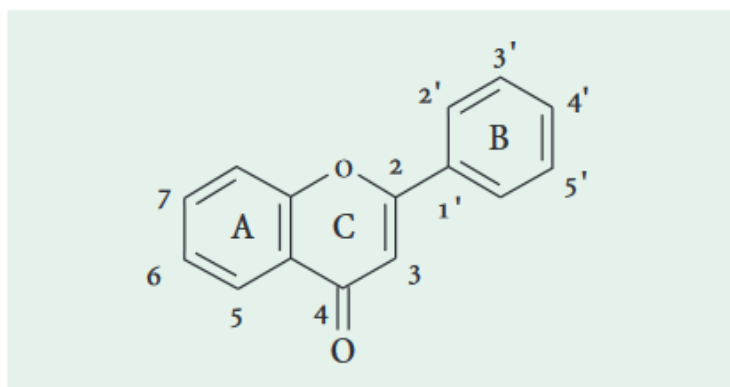
La graine de nigelle présente une caractéristique rarement observée. En effet, elle est très intéressante du fait de la présence concomitante d'alcaloïdes de trois structures de base

différentes : alcaloïdes indazoliques, alcaloïdes isoquinoléiques et alcaloïdes diterpéniques de type dolabellane.

III.B.2.d. Composition en polyphénols et flavonoïdes

Les composés phénoliques ou polyphénols constituent une famille de molécules organiques largement présente dans le règne végétal. Ils sont caractérisés comme l'indique leur nom, par la présence d'au moins deux groupes phénoliques associés en structures plus ou moins complexes, généralement de haut poids moléculaire. Les polyphénols prennent une importance croissante, notamment grâce à leurs effets bénéfiques sur la santé. En effet, leur rôle d'antioxydants naturels suscite de plus en plus d'intérêt pour la prévention et le traitement des cancers, des maladies inflammatoires, cardiovasculaires et neurodégénératives. Ils sont également utilisés comme additifs pour les industries agroalimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques. [77]

Les flavonoïdes constituent un groupe de plus de 6000 composés naturels qui sont quasiment universels chez les plantes vasculaires. Ils constituent des pigments responsables des colorations jaunes, orange et rouges de différents organes végétaux. Tous les flavonoïdes dérivent de l'enchaînement benzo- γ -pyrone et peuvent être classés selon la nature des différents



substituants présents sur les cycles de la molécule et du degré de saturation du squelette benzo- γ -pyrone. [78]

Figure 27 : Structure de l'enchaînement benzo- γ -pyrone. [78]

Les flavonoïdes au sens strict sont des composés dont la substitution par un noyau benzénique se fait en position 2. Les composés présentant une substitution en position 3 sont désignés par le terme isoflavonoïdes. Selon la nature de l'hétérocycle, on distingue :

- les flavones et les flavonols,
- les flavanones, les flavanols et les dihydroflavanols. [78]

Les Renonculacées sont un groupe riche en flavonols et en flavones. Dans la nigelle, on retrouve des hétérosides de flavonols. [79]

En 1997, trois flavonoïdes triglycosylés ont été isolés à partir des graines de *Nigella sativa* L. et leurs structures ont été également déterminées. [80]

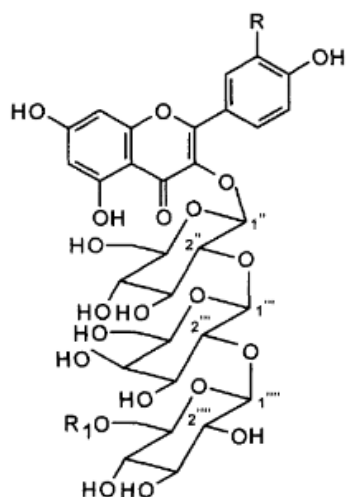


Figure 28 : Structures chimiques des trois flavonoïdes isolés de *Nigella sativa* L.[80]

Figure 28 : 1- quercétine 3-O-β-glucopyranosyl (1→2) -O-β-galactopyranosyl (1→2) -O-β-glucopyranoside

Figure 28 : 2- kaempférol 3-O-β-glucopyranosyl (1→2) -O-β-galactopyranosyl (1→2) -O-β-glucopyranoside

Figure 28 : 3- quercétine 3-O-(6-féruloyl-β-glucopyranosyl) (1→2) -O-β-galactopyranosyl (1→2) -O-β-glucopyranoside

	R	R ₁
<u>1</u>	OH	H
<u>2</u>	H	H
<u>3</u>	OH	

En Tunisie, en 2008, quatorze composés phénoliques ont été découverts à partir d'un extrait méthanolique de *Nigella sativa* L. Parmi ces composés, huit sont des acides phénoliques : l'acide gallique, l'acide *para*-hydroxybenzoïque, l'acide chlorogénique, l'acide vanillique, l'acide *para*-coumarique, l'acide férulique, l'acide *trans*-2-hydroxycinnamique, l'acide *trans*-hydroxycinnamique. Et six sont des flavonoïdes : l'épicatéchine, la catéchine, la quercétine, l'apigénine, l'amentoflavone et la flavone.

L'analyse du contenu phénolique dans cette étude a révélé que l'acide vanillique est le composant principal présent dans les parties aériennes et les racines, avec des teneurs de 143,21 et 89,94 mg par 100 g de matière sèche. [81]

L'utilisation de plantes renfermant des flavonoïdes, seuls ou en association, est en progression constante en raison d'une demande croissante par les consommateurs de produits d'origine naturelle. Les flavonoïdes présentent des propriétés qui justifient leur emploi dans la prophylaxie des maladies cardio-vasculaires. [78]

III.B.2.e. Composition en saponosides

Le terme de saponoside est dérivé de la saponaire (*Saponaria*) qui était jadis utilisée comme un substitut du savon. Les saponosides (parfois encore appelés saponines) sont des hétérosides de stérols ou de terpènes. Ce sont des composés très répandus dans le règne végétal. Ils peuvent être des stéroïdes glycosylés, des alcaloïdes glycosylés ou des hétérosides triterpéniques. La combinaison d'un triterpène hydrophobe et d'un glucide hydrophile confère aux saponosides des propriétés tensioactives ou détergentes qui, lorsqu'ils sont agités avec de l'eau, forment une solution moussante. Solubles dans l'eau, ils libèrent par hydrolyse un ou plusieurs oses et une génine. [79], [82]

De nombreuses études ont montré que la graine de *Nigella sativa* L. renferme plusieurs saponosides. Le premier saponoside isolé par Greenisch en 1882 à partir des graines de *Nigella sativa* L. est la mélianthine, dont la génine est l'hédéragénine, une génine triterpénique. [83]

Dans tous les cas et dans toutes les études scientifiques, les saponosides trouvés dans la graine de nigelle ont pour génine, l'hédéragénine.

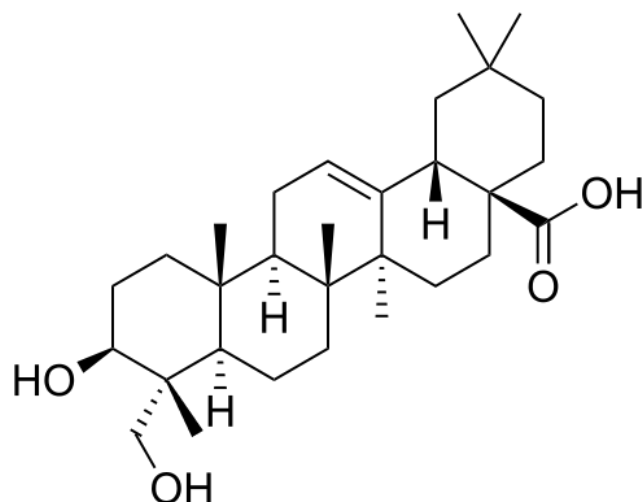
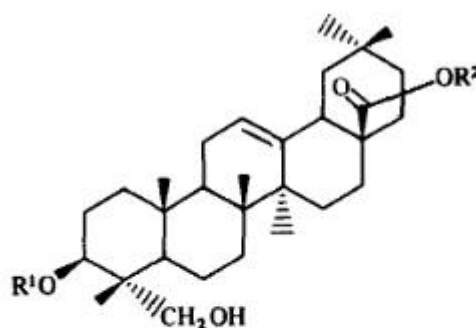


Figure 29 : Structure de l'hédéragénine. [84]

En 1988, l'équipe de Akbar Ali Ansari et *al.* a isolé deux composés saponosides triterpéniques à partir d'un extrait éthanolique de graines de nigelle du Pakistan. [85]

La Figure 30 : **1** identifié est : 3-O-[β -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)- α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-arabinopyranosyl]-28-O-[α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopyranosyl]-hédéragénine.



- 1** $R^1 = \beta\text{-D-Xylp}-(1\rightarrow3)\text{-}\alpha\text{-L-Rhap}-(1\rightarrow2)\text{-}\alpha\text{-L-Arap}-(1\rightarrow3)\text{-}\alpha\text{-L-Rhap}-(1\rightarrow4)\text{-}\beta\text{-D-Glcp}-(1\rightarrow6)\text{-}\beta\text{-D-Glcp}-(1\rightarrow2)\text{-}\alpha\text{-L-Rhap}-(1\rightarrow4)\text{-}\beta\text{-D-Glcp}-(1\rightarrow6)\text{-}\beta\text{-D-Glcp}$
 $R^2 = \alpha\text{-L-Rhap}-(1\rightarrow4)\text{-}\beta\text{-D-Glcp}-(1\rightarrow6)\text{-}\beta\text{-D-Glcp}$
- 2** $R^1 = \beta\text{-D-Xylp}-(1\rightarrow3)\text{-}\alpha\text{-L-Rhap}-(1\rightarrow2)\text{-}\alpha\text{-L-Arap}-(1\rightarrow3)\text{-}\alpha\text{-L-Rhap}-(1\rightarrow4)\text{-}\beta\text{-D-Glcp}-(1\rightarrow6)\text{-}\beta\text{-D-Glcp}$
 $R^2 = \text{H}$

Figure 30 : Structures chimiques des saponosides isolés par Akbar Ali Ansari et al. [85]

Différents saponosides avec l'hédéragénine comme génine ont été trouvés depuis 1882. Ces saponosides peuvent contenir 2, 3 ou 6 sucres. La plupart d'entre eux contiennent les sucres : L-arabinose, D-xylose, D-glucose et L-rhamnose.

En 2001, à Singapour, l'équipe de Kumara et *al.* ont pu isoler un saponoside à partir des graines de *Nigella sativa* L. Ce saponoside a été découvert aux cours d'essais biologiques sur la graine. Et plus particulièrement, il a été mis en évidence au cours d'études concernant les effets cytotoxiques *in vitro* et l'activité anti-tumorale de la graine. [86]

Le saponoside identifié est l' α -hédérine, un saponoside triterpénique monodesmosique (la génine est substituée par une seule chaîne glucidique) et est caractérisé ainsi : 3-O-[α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2) - α -L-arabinopyranosyl] -hédéragénine.

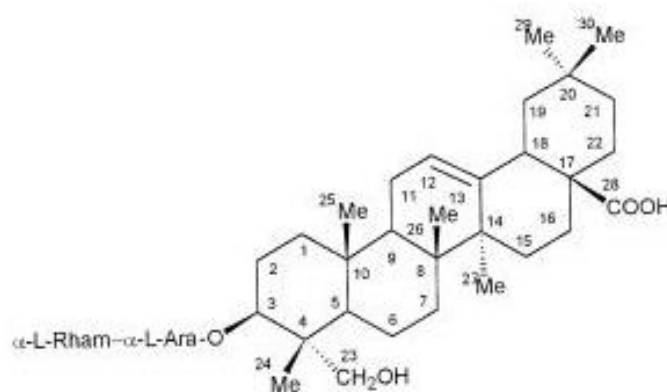
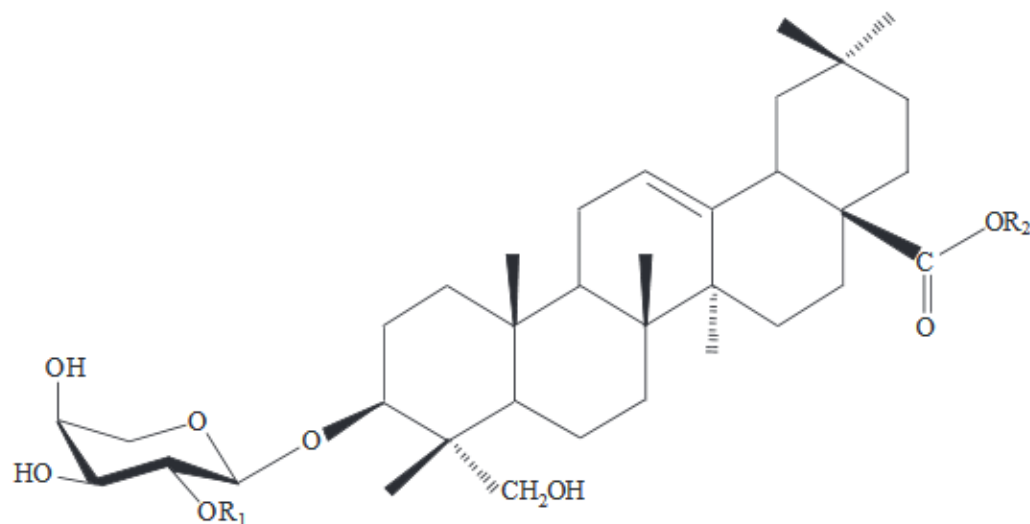


Figure 31 : Structure de l' α -hédérine. [86]

Ce composé a été notamment retrouvé auparavant dans les feuilles de lierre grimpant, *Hedera helix*. On le retrouve dans la nature, sous différents noms : koronaroside A et sapindoside A. [86]

Récemment, une étude menée en 2005 a permis d'isoler à partir d'un extrait méthanolique, trois saponosides apparentés à l' α -hédérine. Des méthodes chimiques et spectrales ont été nécessaires afin d'élucider les structures moléculaires de ces composés. [87]



Compound	R ₁	R ₂
1	β -D-xyl(1 $\rightarrow$ 3)- α -L-rha	α -L-rha(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-glu(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glu
2	α -L-rha	α -L-rha(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-glu(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glu
3	β -D-xyl(1 $\rightarrow$ 3)- α -L-rha	H

Figure 32 : Structures chimiques des saponosides isolés par Taskin. [87]

Figure 32 : **1**- 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

Figure 32 : **2**- 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

Figure 32 : **3**- 3-O- β -D-xyl(1-3) - α -L-rha-(1-2)- α -L-ara-hédéragénine.

Les Figure 32 : **1**- et Figure 32 : **3**- ont été retrouvés auparavant dans l'étude d'Akbar Ansari Ali en 1988. [85]

III.B.3. Conclusion sur l'huile fixe

L'analyse chimique de l'huile de *Nigella sativa* L. a permis d'isoler un certain nombre de principes actifs. Elle est composée majoritairement de triglycérides et d'une grande proportion d'acides gras libres dont l'acide linoléique est le plus représenté. Cette huile renferme également des phospholipides, des glycolipides et des stérols (libres, glycosylés et/ou estérifiés). L'huile est riche en protéines, en acides aminés et en alcaloïdes. On trouve également dans l'huile de nigelle une quantité importante de sels minéraux et oligoéléments essentiels au bon fonctionnement de l'organisme ainsi que des vitamines (A, B1, B2, B3, B6, B9, C, E), des composés phénoliques et flavonoïdes. Récemment, l' α -hédérine, un saponoside, a été isolé dans l'huile de nigelle.

III.C. L'HUILE ESSENTIELLE (HUILE VOLATILE) DE *NIGELLA SATIVA* L.

La nigelle est une graine exceptionnelle. Elle contient une huile végétale riche en acides gras, en vitamines et en oligo-éléments mais également une huile essentielle riche en thymoquinone aux vertus très intéressantes en thérapeutique. La nigelle est une des seules huiles végétales à contenir naturellement une portion d'huile essentielle, d'où son arôme particulier.

III.C.1. Introduction à l'aromathérapie

L'aromathérapie se définit littéralement comme la partie de la phytothérapie qui utilise les huiles essentielles. Certains auteurs souhaitent respecter à la lettre l'étymologie du mot « aromathérapie » (du latin *aroma*, arôme, et du grec *therapia*, traitement) pour définir cette thérapie comme le traitement des maladies par les arômes. D'une manière générale, l'aromathérapie peut se définir comme une thérapeutique naturelle utilisant les extraits des plantes aromatiques pour soigner ou prévenir les maladies. L'aromathérapie est préventive et curative. [88]

III.C.2. Qu'est-ce qu'une huile essentielle ?

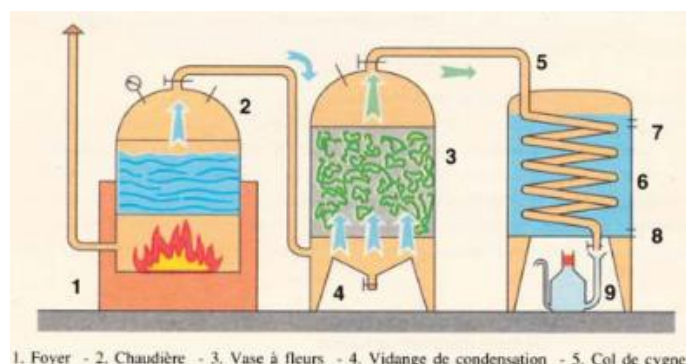
Une huile essentielle est une « substance odorante généralement de composition complexe obtenue à partir d'une matière première botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. Elle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition ». [89]

Chaque huile essentielle se compose de plusieurs éléments biochimiques parfois très nombreux, qui tous ensemble, déterminent ses propriétés thérapeutiques. Beaucoup d'huiles essentielles recèlent un constituant chimique majoritaire, appelé « chémotype », dont l'action est influencée et complétée par des molécules secondaires.

Lorsque l'on étudie l'huile essentielle d'une plante, il faut absolument tenir compte des facteurs de variabilité qui entraînent des différences très importantes de sa composition et de la répartition en chacun des constituants. Les facteurs de variabilité sont des facteurs extrinsèques tels que les pratiques culturales, l'influence du cycle végétatif, les différents procédés d'extraction et les facteurs environnementaux (température, humidité, vent...). La nature du sol, l'altitude, les conditions climatiques, l'ensoleillement et les populations végétales avoisinantes, entraînent des variations dans la composition biochimique de l'essence qui déterminent ces différents chémotypes. Chaque chémotype caractérise une huile essentielle de même espèce par le nom de la molécule principale. [88]

III.C.3. Extraction de l'huile essentielle de *Nigella sativa* L.

L'huile essentielle de *Nigella sativa* L. s'obtient entre autres par distillation à la vapeur d'eau de l'huile végétale obtenue par pression à froid. La distillation à la vapeur d'eau est le



procédé le plus couramment utilisé pour extraire les huiles essentielles de haute qualité contenues dans la plante. Elle s'effectue à l'aide d'un appareil appelé alambic.

Figure 33 : Principe de l'alambic pour distiller les huiles essentielles. [90]

Celui-ci est constitué :

- d'une chaudière (2)
- d'un vase ou chaudron en cuivre dans lequel sont placés les végétaux à distiller (3), isolés du fond du vase par un plateau grillagé. Ce vase possède une évacuation inférieure (4) pour vidanger l'eau de condensation
- d'un chapiteau qui coiffe le vase. Ce chapiteau est prolongé par un col de cygne (5)
- d'un serpentin de refroidissement (6) plongé dans une cuve d'eau froide. Cette cuve possède trois ouvertures : une pour l'arrivée d'eau froide (8), une pour l'évacuation de l'eau chaude (7) et une pour accéder au vase florentin (9)

- d'un vase florentin ou essencier (9), chargé de recueillir l'HE. Celle-ci, moins dense que l'eau, flotte à la surface de l'eau.

Le fond du chaudron est rempli d'eau. Les parties de la plante à distiller sont déposées, sans être tassées, dans le chaudron sur le plateau grillagé. Le chapiteau avec col de cygne est posé sur le chaudron. Le feu est allumé (1). La vapeur, qui se forme peu à peu à partir de l'eau bouillante, traverse la matière avant d'être entraînée dans le col de cygne, puis dans le serpentin. Cette vapeur, imprégnée d'essence végétale, refroidit par étapes, passant progressivement de 100 °C, à la température ambiante. C'est donc de l'eau mêlée d'huile essentielle qui s'échappe en bas du serpentin. Dans le réceptacle (appelé « florentin »), par différence de densité, l'eau végétale (ou florale) et l'huile essentielle sont séparées. [90]

L'huile essentielle de *Nigella sativa* L. représente entre 1,4 à 1,9 % du poids de l'huile fixe et 0,18 à 0,50 % du poids des graines. Cette huile essentielle est un liquide jaune pâle avec une odeur caractéristique. [91]

III.C.4. Composition de l'huile essentielle de *Nigella sativa* L.

On considère que la plupart des activités pharmacologiques de la graine de *Nigella sativa* L. proviennent de son huile essentielle. Dès les années soixante, des études scientifiques ont été entreprises afin de déterminer les constituants de cette huile essentielle. C'est en 1963, que la thymoquinone, un monoterpène oxygéné a été isolé dans l'huile essentielle de nigelle par El-Dakhakhny. [92]

D'autres études plus récentes ont mis en évidence les principaux constituants.

En 2003, l'équipe de Nickavar a étudié la composition des graines de nigelle provenant d'un marché local de Téhéran en Iran. L'huile essentielle de *Nigella sativa* L. a été extraite selon la

méthode d'hydrodistillation. Trente-deux composants ont été identifiés et répertoriés, avec un rendement élevé de 86,7 %. Les résultats indiquent que l'huile essentielle est principalement constituée de monoterpènes. [39]

Tableau 18 : Les composants de l'huile essentielle de la graine de *Nigella sativa* L. d'après Nickavar. [39]

Composants	%	Composants	%
<i>trans</i>-anéthole	38,3	4-terpinéol	0,7
<i>p</i>-cymène	14,8	longifolène	0,7
limonène	4,3	α -phellandrène	0,6
carvone	4	thymoquinone	0,6
α -thuyène	2,4	1-méthyl-3-propyl benzène	0,5
estragole	1,9	γ -terpinène	0,5
dill apiole	1,8	1,3,5-triméthyl benzène	0,5
anisaldéhyde	1,7	<i>p</i> -cymène-8-ol	0,4
<i>n</i> -nonane	1,7	<i>n</i> -décane	0,4

carvacrol	1,6	myrcène	0,4
myristicine	1,4	3-méthyl nonane	0,3
sabinène	1,4	dihydrocarvone	0,3
β -pinène	1,3	α -longipinène	0,3
α -pinène	1,2	1-éthyl-2,3-diméthyl benzène	0,2
fenchone	1,1	<i>n</i> -tetradécane	0,2
apiole	1	<i>n</i> -hexadécane	0,2

L'huile essentielle est ainsi constituée de six phénylpropanoïdes (46,1 %), de neuf hydrocarbures monoterpéniques (26,9 %), de quatre cétones monoterpéniques (6 %) dont la thymoquinone, de huit hydrocarbures non terpéniques (4 %), de trois alcools monoterpéniques (2,7 %) et de deux hydrocarbures sesquiterpéniques (1 %).

L'huile essentielle contient en majorité du *trans*-anéthole et du *p*-cymène.

Une autre étude réalisée dans une autre région d'Iran a permis d'apprécier les différences de variations de la composition de l'huile essentielle provenant d'un même pays.

Les graines de nigelle ont été récoltées dans une région du Nord-Est de l'Iran. Dix-huit composants ont été identifiés. Les hydrocarbures monoterpéniques sont présents en grande quantité, environ 73,7 %. [93]

Tableau 19 : Les composants de l'huile essentielle de la graine de *Nigella sativa* L. d'après Hasanzadeh. [93]

Composants	%	Composants	%
<i>p</i>-cymène	41,7	α -pinène	2
γ -terpinène	12,8	thymoquinone	2
α -campholénal	9,7	4-terpinéol	1,9
α -thuyène	8,2	dihydrocarvone	1,8
longifolène	3,3	α -terpinène	1,8
limonène	3	acétate de 4-terpinényle	1,5
β -pinène	2,9	sabinène	1,3
carvacrol	2,2	carvone	0,63
α -longipinène	2,1	verbénol	0,62

A travers ces deux études, nous pouvons mettre en évidence plusieurs différences. Le *trans*-anéthole n'est pas retrouvé dans les graines du Nord-Est de l'Iran, alors qu'il est majoritaire dans

les graines issues de Téhéran. Ceci aura pour conséquence de lui attribuer une odeur totalement différente des autres graines provenant du Nord-Est de l'Iran.

La thymoquinone est présente à seulement 0,6 % dans les graines issues de Téhéran alors que dans le Nord-Est de l'Iran, elle est présente à 2 %.

Le *p*-cymène est le seul composé relativement constant bien que ses teneurs varient : de 14,8 % dans les graines issues de Téhéran contre 41,7 % dans les graines provenant du Nord-Est de l'Iran.

Les résultats montrent de grandes variations, même lorsqu'il s'agit de plantes provenant de régions différentes d'un même pays. Les conditions géographiques semblent influencer très fortement les compositions chimiques des huiles essentielles d'une même espèce.

III.D. THYMOQUINONE : UN COMPOSE ACTIF

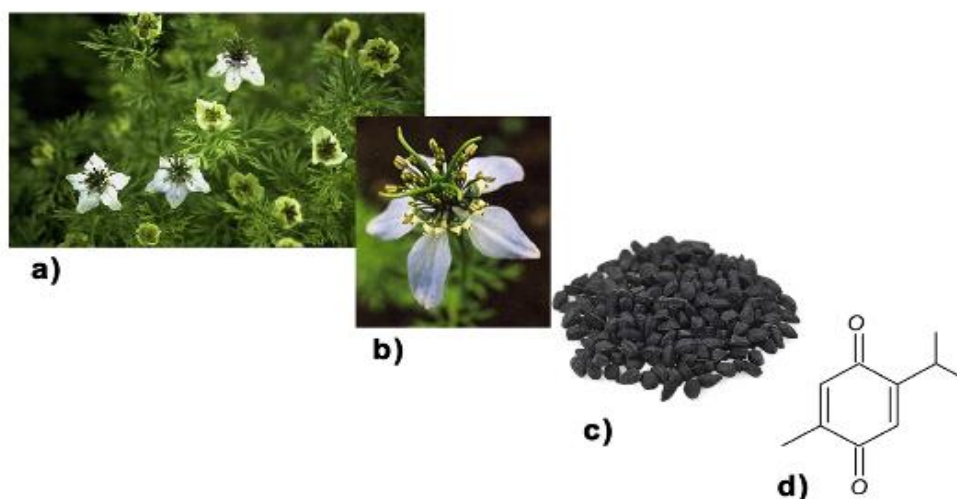


Figure 34 : *Nigella sativa* L. : a) sa plante b) sa fleur c) ses graines et d) son bioactif principal : la thymoquinone.

[94]

La thymoquinone est une quinone monoterpénique. La dithymoquinone est son dimère, obtenu par photodimérisation et anciennement citée sous le nom de nigellone. [92]

La plupart des vertus thérapeutiques de l'huile de nigelle sont dues à la thymoquinone. C'est une molécule incontournable dans les recherches actuelles sur la graine de *Nigella sativa* L.

III.D.1. Dans l'huile fixe

En 1999, une étude réalisée aux États-Unis, a permis de quantifier quatre constituants majeurs présents dans une huile de nigelle achetée en Égypte. Il s'agit des quinones : thymoquinone, dithymoquinone et thymohydroquinone, et d'un composé phénolique : le thymol. [92]

Tableau 20 : Teneur en quinones dans l'huile de *Nigella sativa* L. [92]

Composants	Teneur en % d'huile
Thymoquinone	0,0526
Thymohydroquinone	0,000767
Dithymoquinone	non quantifiable
Thymol	0,00912

Non quantifiable = en dessous des limites quantifiables : 0,000212 % d'huile

La provenance géographique des graines modifie certainement la composition chimique. En effet, une autre étude menée par Houghton et son équipe a dosé la teneur en thymoquinone dans l'huile de nigelle, provenant de graines d'origine différente. Les résultats ont été obtenus par chromatographie en phase gazeuse et se situent entre 0,13 et 0,17 % de thymoquinone présent dans l'huile de nigelle. [43], [92]

Nous retrouverons également ces composés dans l'huile essentielle extraite des graines de *Nigella sativa* L.

III.D.2. Dans l'huile essentielle

En 2010, une étude a été réalisée par Tiruppur dans le Mysore, une ville située au Sud-Ouest de l'Inde. L'huile essentielle a été extraite par hydrodistillation et analysée par chromatographie en phase gazeuse avec spectrométrie de masse.

Les résultats indiquent que l'huile essentielle est principalement constituée de quinones (57,67 %) suivi des hydrocarbures monoterpéniques (15,94 %). [95]

Tableau 21 : Composition chimique des composants majoritaires retrouvés dans l'étude de Tiruppur. [95]

Composants majoritaires	%
Thymoquinone	38,41
Thymohydroquinone	2,31
Thymol	16,95
Dihydroquinone	Non détecté

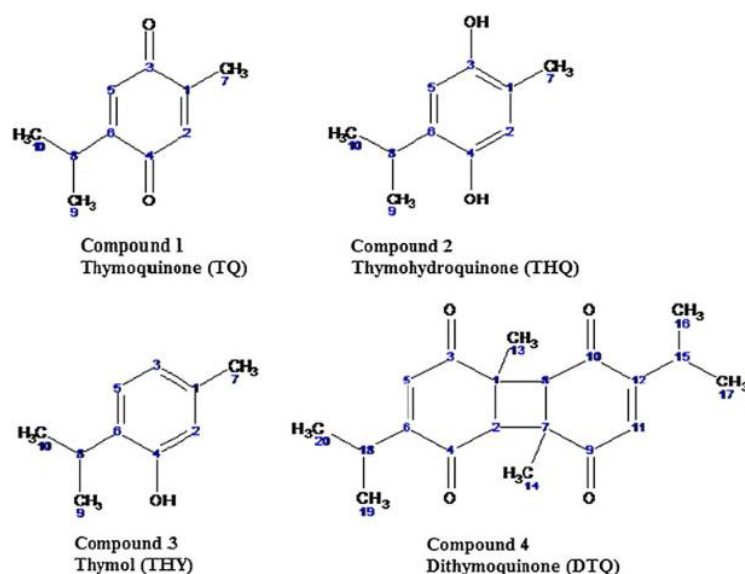


Figure 35 : Représentation chimique de la thymoquinone et de ses dérivés retrouvés dans les graines de *Nigella sativa* L. d'après Tiruppur. [95]

En 2015, une autre étude a été réalisée à partir de graines récoltées dans une montagne au Nord-Ouest de l'Iran. L'huile essentielle de *Nigella sativa* L. a été extraite par hydrodistillation avec un rendement élevé (0,84 %). Les résultats analysés par chromatographie en phase gazeuse avec spectrométrie de masse, indiquent que l'huile essentielle est principalement constituée de monoterpènes, *p*-cymène (32,05 %) et thymoquinone (20,32 %). L'huile essentielle contient également du thymol (10,12 %) et son isomère, le carvacrol (1 %). [96]

Récemment en 2017, une étude comparative a permis d'analyser la composition en huile essentielle de *Nigella sativa* L. de deux pays différents (Iran et Inde). Les auteurs ont aussi comparé deux techniques d'extraction de l'huile essentielle de nigelle, afin de constater leur influence sur les rendements. [97]

Tableau 22 : Composition en thymoquinone dans l'huile essentielle de *Nigella sativa* L. d'origine iranienne et indienne. [97]

Composition (En %)	Régions	Procédés d'extractions			
		Par fluide supercritique	Par solvant (Hexane)	Par solvant (Méthanol)	Par mélange solvant (Hexane/Méthanol)
Thymoquinone	Iran	8,26	17,54	21,03	13,52
	Inde	0,72	1,16	16	8,65

La présente étude montre que l'huile essentielle de graines de *Nigella sativa* L. iraniennes obtenue par la méthode d'extraction au méthanol contient la teneur en thymoquinone la plus élevée (21,03 %) par rapport à la thymoquinone enregistrée dans les autres échantillons. D'après les auteurs, l'extraction par un solvant peut être utilisée dans l'obtention de certains composés, tels que la thymoquinone et s'avère plus efficace que les autres techniques d'extractions. [97]

CHAPITRE 3:
ETHNOPHARMACOLOGIE: UNE EPICE
D'INTERET COSMETIQUE ET
MEDICINAL

L'intérêt de ce chapitre est de mettre en évidence les actions de *Nigella sativa* L. sur la santé afin de confirmer son utilisation ancestrale dans certaines pathologies. Plusieurs travaux ont étudié les effets de *Nigella sativa* L. ainsi que de ses constituants sur l'organisme.

I. ÉTUDES DES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES DE *NIGELLA SATIVA* L. RECONNUES DE NOS JOURS.

I.A. PROPRIETES ANTIOXYDANTES

Une des principales propriétés de la graine de nigelle est son activité antioxydante remarquable.

I.A.1. Le stress oxydant

L'oxygène est un élément indispensable à notre vie, à notre développement, à notre capacité d'adaptation. L'oxygène est également à l'origine de toxicité, d'altération, de dégénérescence. En effet, le métabolisme de l'oxygène, lorsqu'il est dérégulé comme dans les maladies respiratoires, peut entraîner de ce fait ce que l'on appelle « le stress oxydant » entraînant des anomalies métaboliques aux conséquences importantes.

Le stress oxydant représente les limites de l'organisme à se défendre contre l'agression des espèces oxygénées réactives, en raison de l'existence d'un déséquilibre entre la production de ces substances et la capacité de défense des antioxydants. Les modifications génomiques, métaboliques et fonctionnelles induites par un stress oxydant ont été impliquées dans le développement de différentes pathologies. Les suppléments en antioxydants, de manière nutritionnelle ou à doses plus fortes, de type pharmacologique, ont connu dès lors un véritable engouement scientifique. [98]

Mode de vie Tabagisme Faible consommation en fruits et légumes Alcool Médicaments Pilule contraceptive Exposition au soleil Exercice intense ou mal géré
Environnement Pollution Ozone Amiante Radiations Contacts avec des substances cancérogènes
Mécanismes biochimiques Xanthine-oxydase (ischémie-reperfusion) Inflammation Altération de la fonction endothéliale Surcharge en fer Oxydation de l'hémoglobine Altérations mitochondriales Biosynthèse des prostaglandines Interventions chirurgicales (Circulation extra-corporelle, transplantations)

Figure 36 : Sources de stress oxydant endogènes et exogènes. [99]

On compte un certain nombre de maladies impliquant le stress oxydatif : les cancers, les maladies cardio-vasculaires, neurodégénératives, pulmonaires, gastro-intestinales.

I.A.2. Le rôle des antioxydants

La nature a développé de puissants systèmes de défenses antioxydantes permettant de contrôler et de maîtriser le plus précisément possible ce métabolisme de stress oxydant. Le dérivé radicalaire est très instable et il va réagir le plus rapidement possible avec l'environnement pour se stabiliser. Cela est obtenu soit en cédant l'électron célibataire à un autre composé (oxydation), soit en en récupérant un (réduction). Dans tous les cas, le composé nouvellement agressé va se retrouver à son tour déstabilisé avec un électron non apparié et, à

son tour, il va chercher à compenser ce déséquilibre. Plus le composé est instable, plus il réagit vite et plus il est dangereux.

Il existe de véritables réactions en chaînes antioxydantes qui consistent à se céder successivement l'électron non apparié. C'est par exemple le cas de la séquence vitamine C-vitamine E-glutathion. Les substances non enzymatiques (vitamines C et E) ont pour rôle de canaliser l'électron célibataire afin d'éviter l'attaque des lipides membranaires. En effet, le glutathion, en s'oxydant sous l'action de la glutathion peroxydase, permet de réduire la vitamine C après qu'elle a été oxydée, tandis qu'il est à son tour réduit à nouveau grâce à la glutathion réductase en utilisant un électron provenant du NADPH. L'objectif final est de se débarrasser totalement de ces radicaux libres, ce qui est obtenu moyennant une consommation d'énergie. [100]

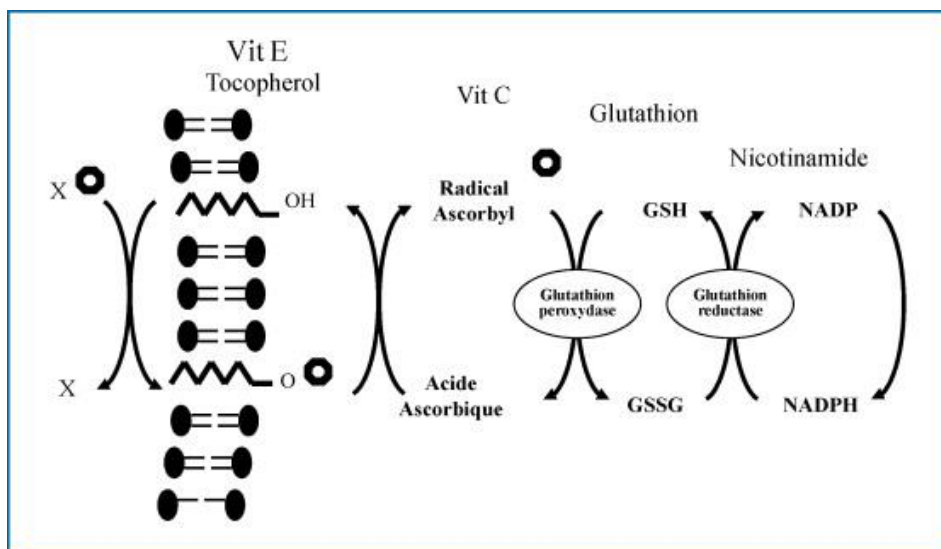


Figure 37 : Les défenses antioxydantes : complémentarité entre systèmes non enzymatiques et enzymatiques.

[100]

I.A.3. *Nigella sativa* L., une plante antioxydante

Nous avons vu la grande richesse de composés de l'huile de *Nigella sativa* L. dans les chapitres précédents. Certaines de ses molécules sont déjà connues pour posséder des propriétés antioxydantes et d'autres ont été le sujet de plusieurs dizaines d'études validant l'action antioxydante de son huile.

I.A.3.a. Actions antioxydantes

- *Les acides gras polyinsaturés*

L'huile fixe et ses fractions (lipides neutres, glycolipides et phospholipides) ont montré une activité anti-oxydante vis-à-vis des deux radicaux libres stables (le DPPH = 1,1-diphényl-2-picryl-hydrazyl et le radical galvinoxyl). [60]

- *La thymoquinone*

En 1995, Houghton a montré que l'huile fixe de *Nigella sativa* L. ainsi que la thymoquinone inhibent la lipoperoxydation lipidique non enzymatique dans les liposomes. [43], [101]

- *Les phytostérols*

Les phytostérols sont capables d'augmenter l'activité des enzymes antioxydantes et par conséquent, de réduire le stress oxydatif. [102]

- *Le β -carotène*

Le β -carotène est une provitamine A transformée en vitamine A dans l'intestin. Il offre une protection antioxydante aux tissus riches en acides gras polyinsaturés. [103]

- *Les vitamines*

Les vitamines C et E sont des antioxydants non enzymatiques qui réagissent avec les radicaux libres pour former à leur tour d'autres radicaux qui sont, eux, moins actifs que les premiers. Ainsi, ils détruisent la chaîne de réactions de formation des radicaux libres.

La vitamine C ou acide ascorbique est requise dans la synthèse du collagène, des globules rouges et contribue au système immunitaire. Elle joue également un rôle dans le métabolisme du fer. Elle est capable de contrer l'action néfaste d'oxydants comme les radicaux libres. [9]

La vitamine E est un antioxydant protecteur des acides gras insaturés. Elle contribue à un bon équilibre du bilan sanguin et corrige les dysfonctionnements circulatoires. Elle joue un rôle important dans l'état physiologique de la peau, du myocarde, du tissu hépatique et des cellules à mucus. [8]

- *Les sels minéraux*

Le sélénium participe à l'élimination des métaux lourds et participe indirectement avec la vitamine E à la protection des membranes cellulaires contre l'oxydation provoquée par les radicaux libres. Le cuivre, le manganèse et le zinc sont quant à eux des cofacteurs d'un antioxydant enzymatique, la superoxyde dismutase (SOD). [43]

I.A.3.b. *Études in vitro*

La peroxydation lipidique correspond à l'oxydation de lipides insaturés. Lors de ce processus, des radicaux libres sont formés et sont capable de nuire à l'intégrité des cellules jusqu'à provoquer des dommages cellulaires. L'effet protecteur de *Nigella sativa* L. contre ce phénomène oxydant a été mis en évidence dans les années 1995. L'huile végétale et la thymoquinone ont été capables d'inhiber la peroxydation des phospholipides cérébraux au

niveau des liposomes, et ce, de façon non enzymatique. Dans cette étude, la thymoquinone s'est montrée dix fois plus puissante que l'huile. [43]

En 2000, l'équipe de Burits et Bucar s'est intéressée à l'activité antioxydante de l'huile essentielle de *Nigella sativa* L. Ils ont montré une activité anti-radicalaire de la thymoquinone, du carvacrol, du *t*-anéthole et du 4-terpinéol. Ces composants exercent un important effet piègeur de radicaux libres en neutralisant les radicaux hydroxyles dans la peroxydation lipidique non-enzymatique. [101], [104]

En 2016, une recherche phytochimique sur l'extrait hydroalcoolique de *Nigella sativa* L. a été réalisée et a permis de déterminer la composition de cet extrait en tanins, flavonoïdes et alcaloïdes. Parmi les flavonoïdes, les génines et les glycosides de flavonols ont montré un puissant effet anti-radicalaire et par conséquent des effets antioxydants plus importants. Ils agissent comme un piègeur de radicaux superoxydes dans le sang pour éliminer les radicaux libres et inhiber le processus d'oxydation des cellules. [105]

I.A.3.c. Études *in vivo*

En 2005, Salem et son équipe ont observé des résultats intéressants. L'administration de l'huile de *Nigella sativa* L. et de la thymoquinone chez des rats protègent contre l'hyperhomocystéinémie induite par la méthionine en bloquant l'accumulation de l'homocystéine, l'une des causes de l'état du stress oxydant. Ceci conduisant à la protection contre la peroxydation lipidique et les changements du statut oxydatif. [106]

Par ailleurs la même année, des chercheurs ont réalisé une expérience sur des rats en les soumettant à un régime alimentaire contaminé par l'aflatoxine. Par la suite, ces rats ont reçu de l'huile de *Nigella sativa* L., les résultats ont montré que l'huile entraîne une protection importante contre l'hépatonéphrotoxicité et contre les altérations oxydatives induites durant

l'aflatoxicose. Cet effet protecteur de l'huile de *Nigella sativa* L. provient probablement de sa capacité à piéger les radicaux libres. [107]

I.A.3.d. La thymoquinone

Actuellement, l'utilisation de composés antioxydants naturels et chimiques en tant que thérapie dans les maladies liées au stress oxydatif a suscité un intérêt majeur pour piéger les radicaux libres et protéger l'organisme contre les pathologies. De plus, les immunomodulateurs naturels aident le corps en stimulant et en renforçant le système immunitaire. À cet égard, la thymoquinone en tant que composé naturel a suscité un engouement dans les études.

Les travaux réalisés par Badary et *al.* en Égypte en 2003, reposent tout particulièrement sur l'étude de l'activité antioxydante de la thymoquinone. Différents tests ont été utilisés notamment le test d'inhibition de la peroxydation lipidique dont le témoin positif est la *tert*-butylhydroquinone. Ainsi, la thymoquinone et la *tert*-butylhydroquinone ont une action antioxydante puissante. Elles inhibent la peroxydation lipidique de façon comparable. L'activité de la thymoquinone s'exerce aussi par son aptitude à donner un proton ou un électron, par piégeage des radicaux libres. [108]

En 2013 et en 2015, les chercheurs Alenzi et Darakhshan ont mis en évidence la neutralisation des espèces oxygénées réactives par la thymoquinone. Son activité antiradicalaire

vis-à-vis de l'anion superoxyde, du radical hydroxyle ou encore de l'oxygène singlet, a été déterminée par chimioluminescence et spectrophotométrie. [94], [109]

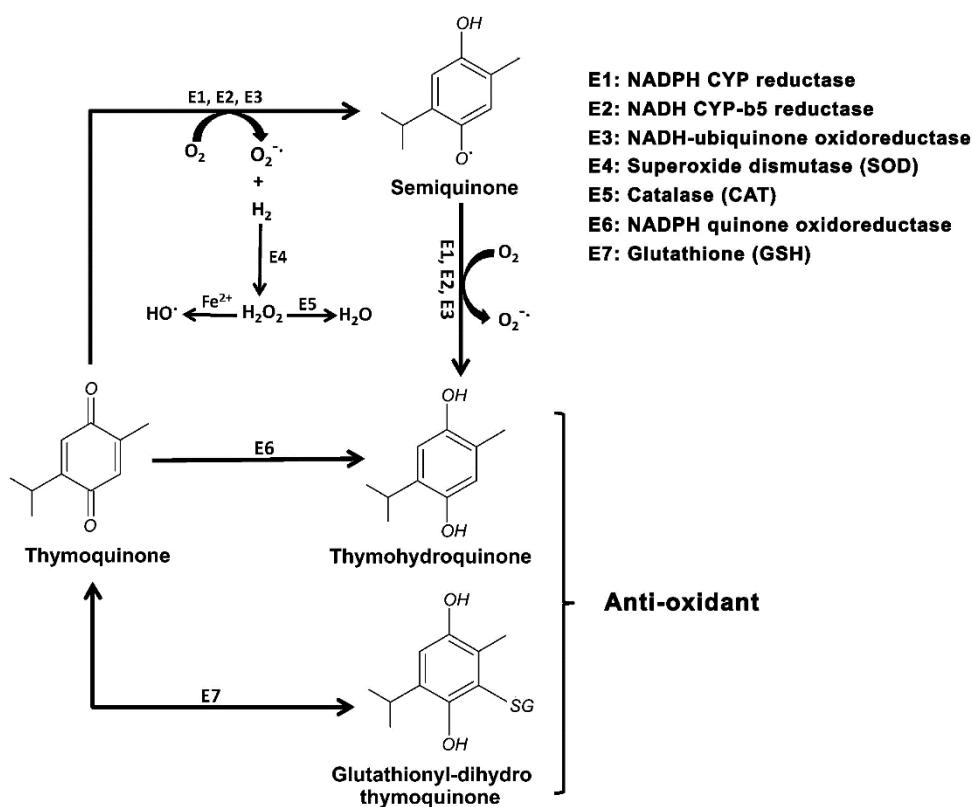


Figure 38 : Réaction d'oxydo-réduction de la thymoquinone. [94]

Dans les conditions physiologiques, la thymoquinone réagit avec le glutathion (GSH), le NADH et le NADPH par réaction spontanée pour former une espèce réduite, la glutathionyl-dihydro-thymoquinone.

La thymoquinone est apte à donner un proton ou un électron et peut subir différents processus pour produire la thymohydroquinone :

- réduction d'un électron en deux étapes par NADPH CYP réductase, NADH CYP-b5 réductase ou NADH-ubiquinone oxydoréductase.
- réduction à deux électrons en une étape par NADPH-quinone oxydoréductase.

Une fois les métabolites formés, ceux-ci agissent comme des antioxydants et peuvent éliminer les radicaux libres. Les enzymes antioxydantes, telles que le GSH, la SOD, la catalase (CAT), la glutathion-S-transférase (GST) et la glutathion peroxydase (GSH-Px) constituent le pool principal du système antioxydant de la plupart des cellules de l'organisme. Il est bien connu que ces enzymes antioxydantes sont responsables de la neutralisation des dommages oxydatifs induits par les radicaux libres. Les auteurs ont montré ainsi que la thymoquinone induit l'expression et l'activité de ces enzymes. [94]

I.A.4. Conclusion

Les différentes études mettent en évidence une action antioxydante de l'huile fixe, de l'huile essentielle et de l'extrait hydroalcoolique des graines de nigelle.

Une synergie s'exerce entre les acides gras polyinsaturés et la thymoquinone ce qui contribue à exercer une action antioxydante de l'huile fixe.

Les quatre molécules identifiées dans l'huile essentielle (thymoquinone, carvacrol, *t*-anéthole et 4-terpinéol) agissent également comme des antioxydants.

L'étude de l'extrait hydroalcoolique de *Nigella sativa* L. a permis de mettre en évidence les tanins, les flavonoïdes et les alcaloïdes. Ces composés agissent comme des piègeurs de radicaux libres et inhibent l'oxydation des cellules.

I.B. PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES

I.B.1. Le processus inflammatoire et ses médiateurs cellulaires

L'inflammation est une réaction immunitaire non spécifique en réponse à une blessure, une brûlure ou une infection. L'inflammation et le stress oxydatif activent l'expression de gènes de l'inflammation, ce qui provoque une cascade de médiateurs de l'inflammation incluant les eicosanoïdes, les oxydants, les cytokines et des enzymes lytiques. Ces médiateurs sont sécrétés par des cellules inflammatoires telles que les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. [106]

Parmi ceux-ci, les cytokines pro-inflammatoires, et tout particulièrement l'interleukine- 1 (IL-1) et le *tumor necrosis factor* (TNF), orchestrent une cascade de médiateurs qui contribuent directement au processus inflammatoire. Parallèlement, des médiateurs anti-inflammatoires, tendant à limiter le processus inflammatoire, sont également produits.

Les leucotriènes, les prostaglandines et les thromboxanes font partie du groupe des eicosanoïdes. En réponse à l'IL-1 ou au TNF, de très nombreuses cellules synthétisent la phospholipase A2, une enzyme qui transforme les acides gras membranaires en acide arachidonique. La transformation de ce dernier en prostaglandines (par exemple PGE2) et en thromboxane (par exemple TXA2) est assurée pour donner suite à la néosynthèse de la cyclo-oxygénase inductible de type 2 (Cox2). Les PGE2 sont responsables de la vasodilatation et de l'augmentation du flux sanguin. Le TXA2 est vasoconstricteur, responsable de l'agrégation plaquettaire et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

La transformation de l'acide arachidonique par la lipoxigénase aboutit à la génération des leucotriènes (LTC4 vasoconstricteur, LTB4 chimiotactique, ou LTD4 amplificateur de la

perméabilité vasculaire) et à une augmentation par les cellules endothéliales des prostacyclines (PGI₂ vasodilatatrices et désagrégantes plaquettaires). [110]

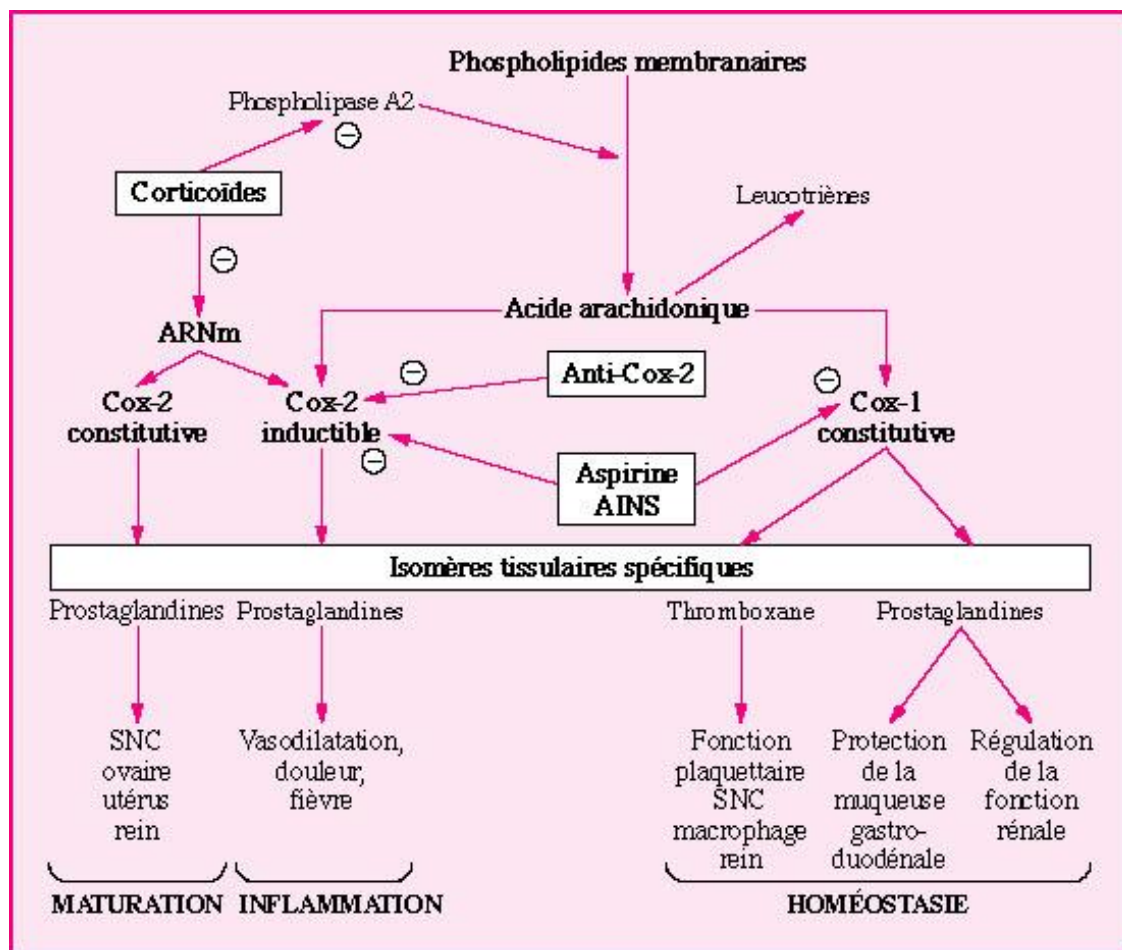


Figure 39 : Les différents voies de formation des métabolites de l'acide arachidonique. [111]

D'un point de vue biologique, l'inflammation aiguë évolue en trois phases : [112]

- La phase vasculaire où se produit une vasodilatation artériolaire, capillaire et veineuse, ainsi qu'une augmentation de la perméabilité capillaire par un élargissement des jonctions entre les cellules endothéliales. L'extravasation des leucocytes apparaît ensuite.
- La phase cellulaire qui correspond à un afflux extravasculaire de leucocytes (polynucléaires neutrophiles puis macrophages) produisant

une série de phagocytoses et une libération d'enzymes permettant la destruction de l'agent pathogène.

- La phase de réparation correspondant à l'arrêt du processus inflammatoire avec apoptose des polynucléaires.

I.B.2. Effet anti-inflammatoire de *Nigella sativa* L. et exemples de pathologies

Plusieurs études ont déterminé l'action de *Nigella sativa* L. sur le processus inflammatoire et sur les médiateurs cellulaires de l'inflammation.

I.B.2.a. Inhibition de la synthèse d'eicosanoïdes

Dans une étude menée par Houghton en 1994, les leucocytes du péritoine de rat stimulés par un ionophore calcique ont été soumis à l'action de la thymoquinone et de l'huile fixe de *Nigella sativa* L.

La thymoquinone et l'huile fixe ont inhibé les deux voies métaboliques de l'acide arachidonique, la cyclo-oxygénase (COX) et la 5-hydroxylipo-oxygénase. Ainsi, la formation de thromboxane et de leucotriènes a été inhibée de façon dose-dépendante. [43]

I.B.2.b. Inhibition de la synthèse de prostaglandines

El-Dakhakhny et son équipe, en 2002, ont montré que la thymoquinone et l'huile fixe inhibent également la peroxydation non-enzymatique des phospholipides constituant les liposomes du cerveau. Les constituants de l'huile de nigelle et ses acides gras insaturés ont ainsi un effet anti-oxydant et un effet anti-eicosanoïde. Concernant l'huile essentielle de la nigelle, cette même étude a montré l'inhibition dose-dépendante de la thymoquinone sur la production de l'acide hydroxy-eicosa-tétra-énoïque par l'intermédiaire de la 5-hydroxylipo-oxygénase. [113]

I.B.2.c. Inhibition de la production de monoxyde d'azote (NO)

L'inhibition du monoxyde d'azote participe à l'action anti-inflammatoire. Le monoxyde d'azote est un médiateur paracrine synthétisé par les cellules endothéliales et par de nombreux autres types cellulaires dont les macrophages. Il est produit à partir de la L-arginine sous l'action du monoxyde d'azote-synthétase (NO-synthétase) dans des conditions physiologiques ou pathologiques. Il est à la fois un puissant vasodilatateur nitré endogène, un neuromédiateur, une molécule cytotoxique et cytostatique mais aussi un agent oxydant. [114]

L'enzyme NO-synthétase existe sous trois isoformes : deux isoformes sont régulés par le système calcium/calmoduline et le troisième est régulé au niveau de sa transcription par des médiateurs comme les interleukines, l'interféron, par des stimuli inflammatoires ou par des endotoxines comme les lipopolysaccharides bactériens (LPS). [115]

Une étude réalisée en 2003 au Pakistan a mis en évidence l'effet inhibiteur de la production de monoxyde d'azote par les macrophages péritonéaux en présence d'extrait aqueux de *Nigella sativa* L. Les macrophages ont été incubés avec l'extrait aqueux, puis ont été mis en présence de lipopolysaccharides bactériens d'*Escherichia Coli* qui activent la production de monoxyde d'azote par les macrophages. La production de monoxyde d'azote est diminuée de façon dose-dépendante. D'après l'auteur, l'extrait aqueux de *Nigella sativa* L. inhibe la synthèse de monoxyde d'azote, médiateur pro-inflammatoire. [116]

I.B.2.d. Exemple de pathologies

○ *La sinusite*

La sinusite peut être liée à une infection d'origine virale ou bactérienne, mais elle peut également être provoquée par une inflammation non infectieuse comme les allergies. En février 2018, une étude menée par Mahboubi, en Iran, a mis en évidence les différentes actions

pharmacologiques de l'huile fixe de graines de *Nigella sativa* L. dans la prise en charge de la sinusite chez la souris.

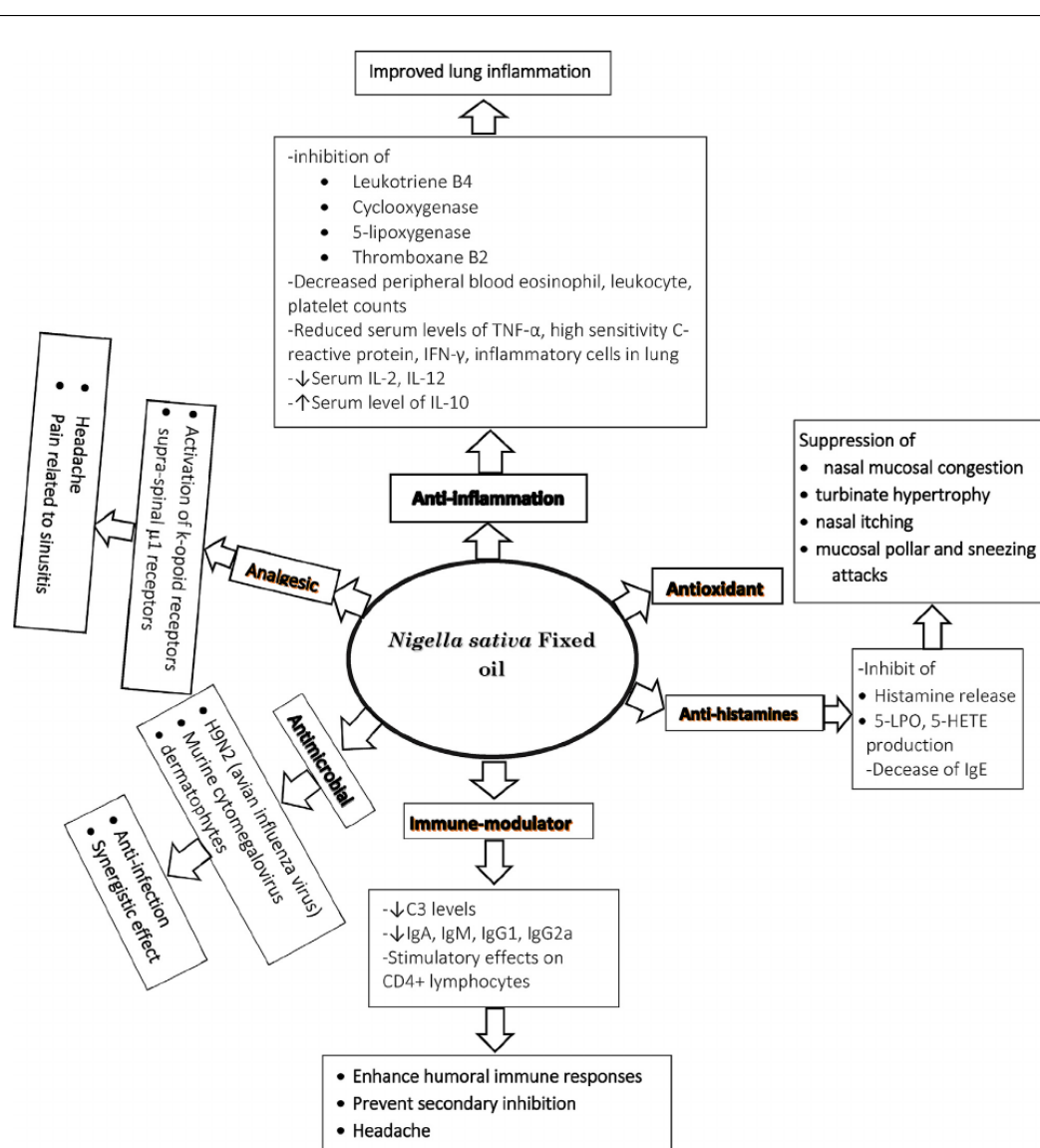


Figure 40 : Actions de l'huile fixe de *Nigella sativa* L. dans la prise en charge de la sinusite. [117]

Les effets anti-inflammatoires de l'huile fixe de graines de *Nigella sativa* L. sont liés à la thymoquinone, la nigellone et la thymohydroquinone. Il a été prouvé qu'une faible concentration de nigellone inhibe la libération d'histamine, et agirait sur la suppression de

l'écoulement nasal. Ces molécules inhiberaient l'inflammation des sinus et des voies respiratoires et les infections microbiennes chez la souris. Cependant, des études cliniques seront nécessaires à l'avenir pour évaluer son efficacité chez les patients atteints de sinusite. [117]

- *L'arthrite*

En 2001, dans une étude menée par Al-Ghamdi chez les souris, les résultats ont montré que les graines de *Nigella sativa* L. à raison de 500 mg, avaient une action anti-inflammatoire comparable à celle de 100 mg/kg d'aspirine. [118]

En 2007, une étude a porté sur les effets anti-inflammatoires de la thymoquinone sur des rats souffrant d'arthrite rhumatoïde induite expérimentalement. Les auteurs ont ainsi pu montrer que tous les signes de l'inflammation ont été diminués en présence du composant actif de *Nigella sativa* L., confirmant grâce à des examens cliniques et radiologiques, que la thymoquinone est en mesure de prévenir l'arthrite. [9], [119]

I.B.3. Conclusion

Les différents résultats ont permis d'observer une très bonne activité anti-inflammatoire de la thymoquinone. L'huile et la graine de nigelle s'utilisaient de manière traditionnelle dans les phénomènes rhumatismaux et les affections inflammatoires.

I.C. PROPRIETES IMMUNOMODULATRICES

L'emploi traditionnel de la nigelle dans certaines pathologies comme les infections et les affections inflammatoires amènent à rechercher d'éventuelles propriétés immunomodulatrices.

Afin de connaître le mode d'action de la graine de nigelle, il est indispensable de rappeler la notion de système immunitaire puisque toutes les découvertes scientifiques récentes font le parallèle entre les constituants de cette graine et les effets induits à de multiples niveaux impliquant ce système de défense.

I.C.1. Le système immunitaire : définition, réponse immunitaire et maladies

Le système immunitaire est un moyen de défense remarquable qui existe non seulement chez les vertébrés supérieurs (système sous forme très évoluée), mais également chez de très nombreux organismes comme les insectes et les plantes.

I.C.1.a. Les organes du système immunitaire

La majorité des cellules concernées se trouvent dans un ensemble d'organes lymphoïdes :

- les amygdales situées dans la cavité buccale et servant à détruire la plus grande partie des envahisseurs qui entrent par l'air ou les aliments
- la moelle osseuse assurant la production des cellules immunitaires : lymphocytes T et lymphocytes B et la maturation des lymphocytes B
- le thymus situé dans le bas du cou. C'est le site de maturation des lymphocytes T. Surtout actif pendant l'enfance, il s'atrophie avec l'âge
- la rate qui est le siège de prolifération des lymphocytes

- les vaisseaux lymphatiques situés dans tout le corps avec pour fonction de transporter la lymphe
- les ganglions lymphatiques disséminés dans tout le corps le long des vaisseaux lymphatiques. Ils filtrent la lymphe et en éliminent les envahisseurs.

I.C.1.b. Les deux réponses immunitaires : non spécifique et spécifique

Les réponses immunitaires sont en quelque sorte les lignes de défense de notre organisme et existent sous deux types :

- La réponse non spécifique ou « immunité innée ou naturelle » (premier mécanisme de défense). Certains éléments du système immunitaire attaquent les cibles sans distinction. Elle agit en ne tenant pas compte de la nature du micro-organisme qu'elle combat.
- La réponse spécifique, qui confère « l'immunité acquise ». Elle passe par la reconnaissance de l'agent à attaquer et la mise en mémoire de cet événement. [9]

a) La réponse immunitaire non spécifique

Elle s'effectue par les barrières externes que sont la peau et les muqueuses. Ce sont les premières barrières naturelles auxquelles se heurtent les micro-organismes. Lorsqu'elles sont intactes, elles forment une barrière physique qui empêche l'entrée des agents pathogènes ou particules « volumineuses ». En plus de constituer une interface physique entre l'environnement et nos systèmes vitaux, cette réponse propose un milieu hostile aux microbes. La sueur et le sébum rendent la peau légèrement acide (pH 5), ce qui limite la propagation des micro-organismes sur la peau. Le mucus sécrété par les muqueuses emprisonne les envahisseurs, ce qui facilite leur phagocytose par les macrophages. De plus, la très grande acidité de l'estomac

permet d'éliminer la majeure partie des envahisseurs qui entrent dans notre corps par la nourriture.

b) La réponse immunitaire spécifique

La réponse immunitaire spécifique est composée de deux types de médiation :

La médiation cellulaire dont les effecteurs sont des cellules telles que les lymphocytes T cytotoxiques ou les cellules tueuses (NK = *Natural Killer*).

La médiation humorale dont les effecteurs sont des molécules solubles, dont les anticorps sont un des exemples.

La réponse immunitaire met en jeu ainsi les globules blancs dont on distingue deux sortes : les lymphocytes B et les lymphocytes T :

- Les lymphocytes B comptent pour environ 10 % des lymphocytes qui circulent dans le sang. Lorsque le système immunitaire rencontre un agent étranger, les lymphocytes B sont stimulés. Ils se multiplient et se mettent à produire des anticorps, protéines qui se fixent sur les protéines étrangères. C'est le point de départ de la destruction du pathogène.
- Les lymphocytes T représentent plus de 80 % des lymphocytes en circulation. Il existe deux types de lymphocytes T : d'une part les cellules T cytotoxiques qui, lorsqu'elles sont activées, détruisent directement les cellules infectées par des virus et les cellules tumorales, d'autre part les cellules T facilitatrices, qui contrôlent d'autres aspects de la réponse immunitaire.

Cette réponse immunitaire spécifique crée l'immunité acquise, qui se développe au fil des années pour donner suite aux rencontres que notre organisme fait avec des molécules

étrangères spécifiques. Ainsi, notre système immunitaire garde en mémoire les bactéries et virus particuliers qu'il a déjà rencontrés, afin de rendre la seconde lutte beaucoup plus efficace et rapide. [9]

I.C.1.c. Troubles et maladies du système immunitaire

Le système immunitaire est un des systèmes les plus sophistiqués du corps humain. Mais parfois, pour des raisons encore mal connues, le système immunitaire se dérègle et se retourne contre lui-même. Lorsque cela se produit, il s'attaque aux propres cellules du corps provoquant des maladies auto-immunes.

Celles-ci sont dues à une hyperactivité du système immunitaire à l'encontre de substances ou de tissus qui sont normalement présents dans l'organisme. [8]

I.C.2. Rôle de *Nigella sativa* L. dans l'immunité

En 1987, El Kadi et Kandil furent les premiers à étudier le sujet. Ils ont montré que la graine de nigelle possédait des effets immunomodulateurs sur les lymphocytes T *in vivo*. [120]

Le docteur El Kadi a réussi à montrer que la prise de nigelle par voie orale à raison d'un gramme matin et soir avait la propriété d'accroître les anticorps et de renforcer considérablement le système immunitaire. Plus tard, d'autres études ont confirmé que la nigelle agissait sur l'immunité innée et acquise, donc qu'elle pouvait intensifier la réponse immunitaire. [8]

À la suite de cette grande découverte, les études biologiques expérimentales sur les effets de la graine de nigelle se sont multipliées à travers le monde et des résultats probants vinrent conforter les conclusions du docteur El Kadi et confirmer les multiples vertus de cette graine.

Huit ans plus tard, Haq et *al.* ont démontré que les graines de nigelle activent les lymphocytes T ce qui les conduit à sécréter les interleukines IL-3. Ils contribuent également à la production accrue d'interleukines IL-1. Les auteurs ont obtenu l'extrait de nigelle par incorporation de la poudre de graines dans une solution de tampon phosphate suivie d'une centrifugation et de la récupération de l'extrait soluble surnageant. L'extrait soluble subit ensuite un fractionnement protéique pour libérer quatre fractions : < 10 kDa¹⁵, 10-30 kDa, 30-50 kDa et > 50 kDa. [120]

Cette étude réalisée chez des souris, montre que la fraction protéique de la graine de nigelle stimule à la fois la réponse lymphocytaire aux groupes de cellules allogéniques (avec un effet plus marqué pour la fraction protéique de bas poids moléculaire < 10 kDa), la production d'interleukines IL-1 par des cellules mononucléaires (activées ou non par les cellules allogéniques) et les lymphocytes T en augmentant ainsi la sécrétion d'interleukines IL-3. [101], [121], [122]

Deux autres études complémentaires menées dans les années 2000 ont permis d'éclairer l'action de l'huile essentielle de *Nigella sativa* L. dans l'immunité.

En 2004, une étude menée par le professeur Islam a permis d'étudier les propriétés immunomodulatrices de l'huile essentielle des graines de *Nigella sativa* L. La nigelle présente des propriétés stimulantes sur l'immunité à médiation cellulaire via les lymphocytes T et en même temps elle produit un effet inhibiteur sur l'immunité humorale médiée par les lymphocytes B. Des rats vaccinés par un antigène typhoïdique ont montré une baisse de la production d'anticorps après administration d'huile essentielle de *Nigella sativa* L. Sur la

¹⁵ kilodalton = unité de masse moléculaire

réponse antigénique spécifique, *Nigella sativa L.* diminuerait donc la réponse humorale et au contraire, elle stimulerait la réponse cellulaire. [123]

En 2005, une étude a été publiée sur les effets de l'huile essentielle de nigelle sur la production de cytokines Th1 et Th2 par les cellules mononuclées de la rate de souris allergiques. La majorité des sujets traités avec l'huile essentielle de *Nigella sativa L.* pendant quatre semaines a montré une croissance de 55 % du nombre de lymphocytes T (CD4 et CD8), et une augmentation de 30 % de l'activité des cellules tueuses naturelles (NK). [106]

I.C.3. Conclusion

Tous les effets sur le système immunitaire ne sont pas encore totalement établis. Traditionnellement, on utilisait quotidiennement la nigelle afin d'éviter toutes sortes de maladies. Bien évidemment, au cours des siècles les recherches scientifiques se sont accrues afin de pouvoir en vérifier leur intérêt véritable. Indéniablement et bien que ces études nombreuses aient, jusqu'à présent, été réalisées uniquement sur des espèces animales et non sur des humains, les perspectives sont particulièrement positives. En tout état de cause, la nigelle présente un intérêt sur le plan immuno-protecteur et possède des propriétés immunomodulatrices.

I.D. PROPRIETES ANTI-ALLERGIQUES ET ANTIHISTAMINIQUES

I.D.1. Actions anti-allergiques

Le mot allergie, sert à décrire plusieurs réactions qui peuvent se manifester sur différentes régions du corps : la peau, les yeux, le système digestif ou les voies respiratoires.

Les allergies sont causées par une réaction immunitaire exagérée contre des antigènes qui sont inoffensifs pour la plupart des gens. Les antigènes qui provoquent ces réactions anormales chez les personnes sensibilisées sont appelés allergènes (poussières, pollens, spores de moisissures, poils d'animaux).

La réaction allergique met en jeu des anticorps de type Immunoglobulines E (IgE) qui sont produits à la suite d'un premier contact avec un allergène. Un deuxième contact avec le même antigène entraîne une dégranulation des mastocytes, cellules contenant un médiateur chimique, l'histamine. Une fois libérée, cette substance induit une constriction des bronchioles, une dilatation des vaisseaux sanguins et une production de mucus, provoquant les symptômes de l'allergie (difficulté respiratoire, démangeaisons, écoulement nasal). [9]

I.D.2. Quelques exemples d'allergies

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires et se manifeste par des crises de respiration sifflante, une sensation d'oppression thoracique et une toux sèche. C'est un syndrome multifactoriel, dont l'expression est fonction de facteurs acquis souvent liés à l'environnement. La personne affectée a une inaptitude à synthétiser des anticorps spécifiques dirigés contre les allergènes naturels entrant en contact avec l'organisme par des voies naturelles.

Les allergies alimentaires peuvent se déclarer par l'apparition des plaques rouges et blanches sur la peau, des démangeaisons, un gonflement des yeux, de la langue et du visage.

L'eczéma atopique ou dermatite est une inflammation non contagieuse de la peau qui s'accompagne de rougeurs, de fines vésicules, de squames et de démangeaisons à la suite d'une réaction excessive du système immunitaire. On parle d'hypersensibilité à des allergènes.

La rhinite allergique se déclare en présence de l'allergène. Le nez pique et coule, des démangeaisons et des rougeurs aux yeux et une tension dans les sinus sont également d'autres symptômes.

L'urticaire se manifeste par une éruption passagère de papules rosées ou blanchâtres, avec des démangeaisons et une sensation de brûlure.

Les allergies au venin d'insectes provoquent des éruptions cutanées rouges, une douleur et un enfllement au niveau de la piqûre. En cas d'allergie plus grave, une réaction anaphylactique peut se produire. [9]

De nombreuses études cliniques ont été réalisées afin de montrer l'effet de la nigelle sur les allergies.

I.D.2.a. La nigelle et l'asthme allergique

La découverte des propriétés anti-allergiques de la graine de nigelle a débuté en 1965 par l'équipe de El-Dakhkhny. Ce chercheur et son équipe ont isolé le dimère de la thymoquinone (= dithymoquinone) de l'huile essentielle de graine de nigelle. Celle-ci a été administrée par voie orale à un groupe de patients atteints de bronchite asthmatiforme. Elle a montré un effet bénéfique en supprimant les symptômes chez la majorité des patients. [106], [124]

Une autre étude clinique, a été menée en 2003, avec des patients allergiques, ayant comme symptômes une rhinite, une bronchite asthmatiforme ou un eczéma atopique. Une diminution des polynucléaires éosinophiles et des IgE a été observée après administration d'huile essentielle de *Nigella sativa* L. chez ces patients. [125]

I.D.2.b. La nigelle et la conjonctivite allergique

Les effets de la thymoquinone ont été testés sur les symptômes oculaires de la conjonctivite chez des souris exposées à l'ovalbumine. L'ovalbumine est une glycoprotéine de blanc d'œuf, utilisée comme un allergène alimentaire.

Les résultats de cette étude montrent une augmentation des différents marqueurs de l'allergie en comparaison à celles du groupe témoin : les immunoglobulines E, le recrutement des polynucléaires éosinophiles, le taux d'histamine, le niveau d'expression d'ARNm et des cytokines. L'administration de thymoquinone réduit les symptômes oculaires et l'infiltration de cellules inflammatoires dans la conjonctive. Elle atténue également le recrutement des éosinophiles, le niveau d'IgE, l'histamine et les cytokines. Selon les auteurs, la thymoquinone s'avère être une molécule intéressante pouvant s'inscrire dans le traitement de la conjonctivite allergique. [94], [126]

I.D.2.c. La nigelle et la rhinite allergique

La rhinite allergique est la maladie allergique chronique la plus commune, et plus particulièrement chez les enfants. Dans une étude récente de 2011, 66 patients ont fait l'objet d'une évaluation clinique sur les effets de l'huile de *Nigella sativa* L. dans le traitement de la rhinite allergique. À l'aide d'un questionnaire, un observateur a pu renseigner la sévérité des symptômes du jour 0 au jour 30 de l'étude. Les résultats au jour 15 montrent que *Nigella sativa* L. réduit la congestion, les démangeaisons et l'écoulement nasal de même que les éternuements au cours des deux premières semaines de traitement. [127]

Cette seule étude ne permet pas de conclure sur l'action potentielle de la nigelle sur la rhinite allergique, en se basant uniquement sur les données d'un questionnaire. Une étude à plus grande échelle utilisant des paramètres scientifiques serait nécessaire.

I.E. PROPRIETES DERMATOLOGIQUES

Comme on a pu le voir, le spectre des actions thérapeutiques de la nigelle est largement étendu. L'aspect dermatologique de ses effets est tout aussi exceptionnel. En effet, la nigelle est capable de traiter un grand nombre d'affections dermatologiques.

L'huile de graine de nigelle a une action bénéfique sur les affections cutanées telles que les dermatites, l'eczéma, le psoriasis ou encore sur les brûlures, les gerçures et les coups de soleil. En cosmétologie, on l'utilise pour ses vertus apaisantes, régénérantes et anti-inflammatoires. Elle est particulièrement indiquée pour les peaux sèches, sensibles ou irritées. [128]

I.E.1. L'eczéma

En application locale, l'huile de nigelle apporte les omégas-3 et les omégas-6 ainsi que l'hydratation nécessaire pour soulager ce type d'affection. Une étude comparative a été réalisée en 2012, sur des patients, âgés de 18 à 60 ans atteints d'eczéma des mains. Ils ont été répartis en trois groupes, chaque groupe recevant un traitement soit à base d'huile de nigelle, soit à base de bétaméthasone ou soit à base de crème de la marque Eucérin®. Les patients ont suivi ce traitement deux fois par jour et pendant une période de quatre semaines. Les groupes qui ont reçu le traitement par l'huile de nigelle et la bétaméthasone ont montré une amélioration plus rapide de l'eczéma des mains par rapport à la crème de la marque Eucérin. Selon les auteurs et les résultats de cette étude, l'huile de nigelle pourrait avoir une efficacité comparable à la bétaméthasone dans l'amélioration de la qualité de vie et la diminution de la gravité de l'eczéma des mains. [129]

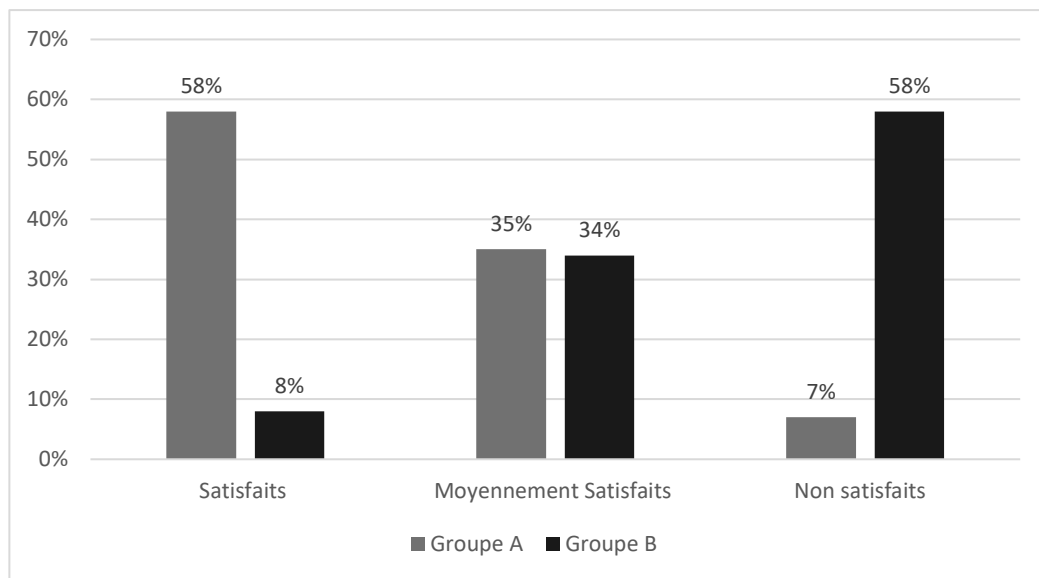
L'acné est une maladie de la peau, causée par une activité anormalement élevée des glandes sébacées dont les lésions peuvent se compliquer d'inflammation, secondaire à l'activité d'une bactérie anaérobie de la flore cutanée : *Propionibacterium acnes* qui prolifère dans le sébum. L'huile de graine de nigelle est recommandée pour estomper cette affection. Elle doit être appliquée tiède, pure ou mélangée avec une autre huile. [9]

Malgré les nombreux traitements disponibles contre l'acné, il existe une insatisfaction considérable chez les patients. Les dérivés de l'isotrétinoïne, les antibiotiques et les contraceptifs, peuvent être efficaces mais aussi toxiques. Le traitement par voie interne par l'isotrétinoïne peut entraîner une sécheresse buccale et vaginale, des lésions hépatiques ou même une dépression. La grossesse est une contre-indication absolue à ce traitement. [130]

Les plantes et leurs extraits ont été utilisés pour le traitement des maladies de la peau pendant des siècles. L'huile de nigelle peut être une alternative cohérente qui reste à valider.

Une étude randomisée a été menée au département de dermatologie et de vénéréologie dans un centre hospitalier universitaire à Bagdad en Irak entre octobre 2005 et avril 2006. 93 patients examinés auparavant, ont été recensés, âgés de 13 à 23 ans dont 51 femmes et 42 hommes. Les patients ont été divisés en deux groupes. Le groupe A a utilisé une lotion d'huile de nigelle à 10 %. Le groupe B a utilisé une solution de contrôle (contenant de l'éthylène glycol, de l'éthanol et de l'eau distillée au volume 2 : 2 : 6).

Graphique 1 : Résultats de l'étude : réponse des patients.



Satisfaits : réduction de plus de 50 % des lésions inflammatoires (papules et pustules).

Moyennement satisfaits : réduction entre 10 à 50 % des lésions inflammatoires.

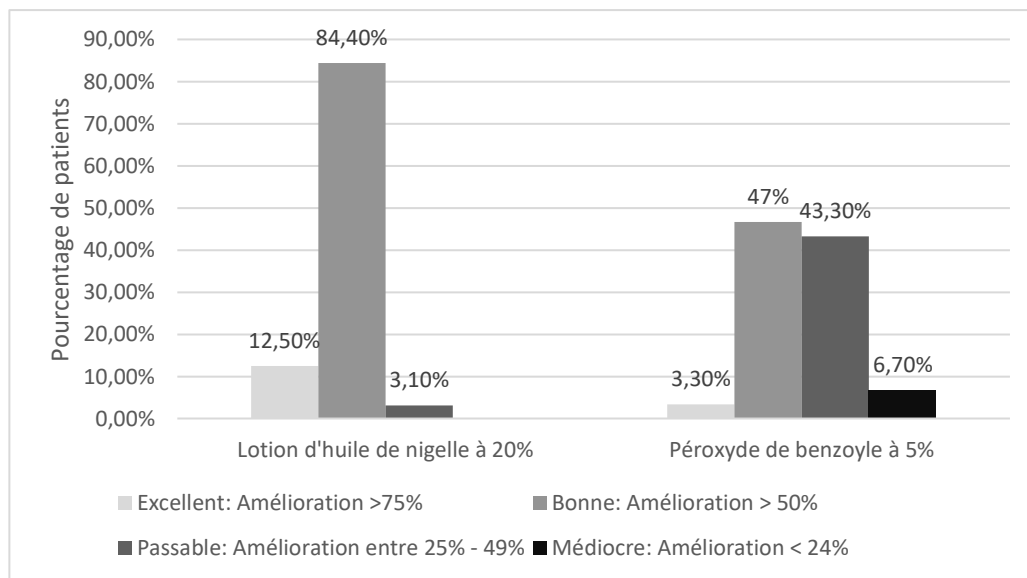
Non satisfaits : réduction de moins de 10 % des lésions inflammatoires.

Cette expérience montre une diminution significative des lésions inflammatoires grâce à l'utilisation de la lotion, à base d'huile de nigelle, en ce qui concerne le groupe A avec un taux de satisfaction de 58 %, alors que le groupe B est satisfait seulement à 8 %. [131]

D'après les réponses des patients et les résultats expérimentaux de cette étude, l'utilisation de l'huile de nigelle sur les boutons d'acné peut s'avérer être une alternative naturelle efficace.

En 2010, une autre étude réalisée par les mêmes auteurs avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance d'une lotion d'huile de nigelle à 20 % avec la lotion de peroxyde de benzoyle à 5 %. 70 patients ont été inclus dans cette étude, leur âge variait entre 12 et 23 ans. Les résultats se sont basés sur la réponse des patients après l'application de lotion d'huile de nigelle à 20 % ou de peroxyde de benzoyle.

Graphique 2 : Résultats de l'étude : réponse des patients.



La lotion à base d'huile de nigelle a réduit de plus de 50 % le nombre total des lésions chez 96,9 % des patients après huit semaines de traitement. Tandis que seulement 50,3 % des patients traités par la lotion au peroxyde de benzoyle ont présenté une amélioration supérieure à 50 %. La lotion d'huile de nigelle à 20 % se montre plus efficace que la lotion au peroxyde de benzoyle à 5 % et avec moins d'effets secondaires. [132]

I.E.3. Le psoriasis

Le psoriasis est une maladie de peau chronique caractérisée par l'apparition d'épaisses plaques rouges et sèches à différents endroits du corps. Chez les personnes atteintes de psoriasis, les cellules de l'épiderme se renouvellent à un rythme beaucoup trop rapide : 4 jours au lieu de 28 ou 30. On attribue le psoriasis à un dysfonctionnement du système immunitaire. Il peut s'agir d'une prédisposition génétique mais pas systématiquement. Des facteurs environnementaux favorisent le psoriasis : les maladies, la fatigue et l'anxiété. À ce jour, aucun traitement permettant de guérir complètement le psoriasis n'est connu. [9]

De nombreuses interrogations courent sur les vertus de *Nigella sativa* L. dans le traitement de cette affection. Il est à noter que l'un des traitement actuellement utilisé, à savoir la vitamine A, est un dérivé de carotène (provitamine A) contenu dans la graine de *Nigella sativa* L. [9]

En 2012, une étude s'est penchée sur l'activité anti-psoriasique d'un extrait de graines de *Nigella sativa* L. obtenu à partir d'éthanol à 95 % sur des modèles de queue de souris. L'analyse phytochimique préliminaire de cet extrait a révélé la présence de saponines, de triterpènes, de phénols, de tanins, de protéines et d'acides aminés.

L'extrait de graines de *Nigella sativa* L. a été comparé au Tazarotène. Le Tazarotène est un médicament qui appartient à la classe des rétinoïdes. L'extrait a montré une différence significative dans l'épiderme comme on le voit à partir de son degré d'orthokératose.

Tableau 23 : Degré d'orthokératose de l'extrait de nigelle et du Tazarotène.

Traitement utilisé	Degré d'orthokératose
Témoin négatif	17,30 ± 4,09 %
Extrait de graines de nigelle	71,36 ± 2,64 %
Tazarotène	90,03 ± 2,00 %

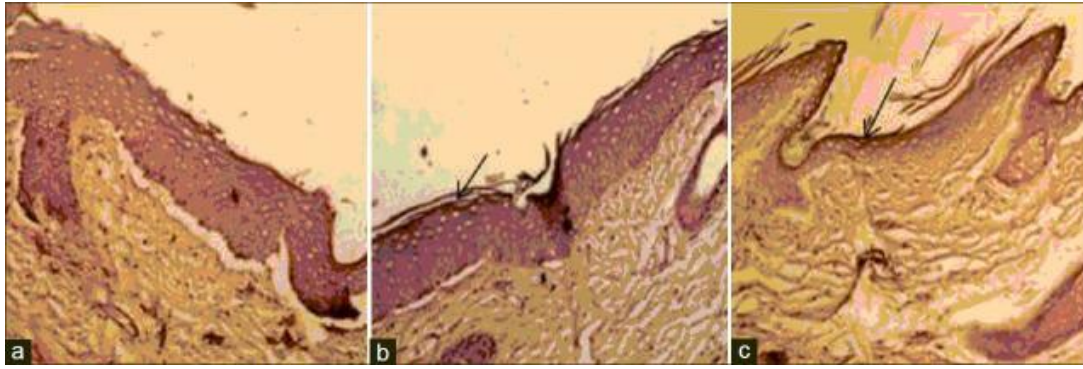


Figure 41 : Coupes histopathologiques de la peau de la queue de souris traitées par voie topique pendant 14 jours (grossissement initial de 40 ×) : a) témoin négatif ; (b) Tazarotène 0,1 % ; (c) extrait de graines de *Nigella sativa* L obtenu par l'éthanol à 95 %. [133]

Cette étude a permis de constater, qu'en effet la graine de nigelle peut présenter une activité antipsoriasique en observant les résultats, notamment grâce à la comparaison avec le Tazarotène. [133]

Cependant, cette affirmation reste à prouver par des études cliniques chez l'homme.

I.E.4. Cicatrisation des plaies

Dans une étude menée en 2001, l'extrait éthéré de graines de nigelle a été appliqué localement sur une peau infectée par le staphylocoque chez la souris. Cet extrait a amélioré la cicatrisation en réduisant la numération leucocytaire différentielle, l'infection locale, l'inflammation, l'expansion bactérienne et l'altération tissulaire. [134], [135]

Dans l'état actuel de nos connaissances, l'effet clinique chez l'être humain n'est pas encore établi. Du fait de son action anti-inflammatoire et antibactérienne, la nigelle est une piste de recherche intéressante dans les possibilités de traitement et de cicatrisation des plaies.

I.E.5. Vitiligo

Le vitiligo est une maladie auto-immune commune qui détruit progressivement les mélanocytes de la peau, entraînant l'apparition d'une dépigmentation inégale. Elle affecte fréquemment le visage et d'autres zones visibles du corps. [136]

Des recherches suggèrent que la maladie puisse provenir de désordres auto-immuns, de prédispositions génétiques, de stress oxydatif ou encore d'origine neuronale ou virale. [137]

Une étude clinique randomisée a été menée en 2011, pour comparer l'effet de l'huile de nigelle avec l'huile de poisson sur l'amélioration des lésions de vitiligo. Les patients ont appliqué ces huiles sur des lésions de vitiligo deux fois par jour pendant 6 mois. L'huile de nigelle et l'huile de poisson ont été efficaces pour réduire la taille des lésions. Cependant, les auteurs ont montré que l'huile de nigelle s'avère plus efficace que l'huile de poisson avec une diminution significative de l'indice de surface des lésions de vitiligo sans effets secondaires significatifs. [134], [137]

Une récente étude a été réalisée en avril 2019, elle avait pour but d'évaluer l'efficacité de l'huile de graines de *Nigella sativa* L. sur des patients atteints de vitiligo. 33 patients atteints de vitiligo ont été inclus dans l'étude. Au total, 47 zones ont été évaluées chez tous les patients. L'huile de graine de *Nigella sativa* L. a été appliquée par voie topique sur les mains, le visage et les parties génitales deux fois par jour pendant 6 mois. Une repigmentation a été observée de façon significative sur ces zones. [138]

Par conséquent, l'utilisation de *Nigella sativa* L. s'avère être une alternative intéressante et naturelle dans le traitement du vitiligo. D'autres études seront nécessaires afin de confirmer ces résultats.

I.F. PROPRIETES ANTI-INFECTIEUSES

La nigelle a traditionnellement été utilisée pour lutter contre les infections bactériennes, virales et fongiques. Il est ainsi intéressant de confronter les données actuelles et les études scientifiques avec cette utilisation traditionnelle et savoir ce qui permet ou non de la valider.

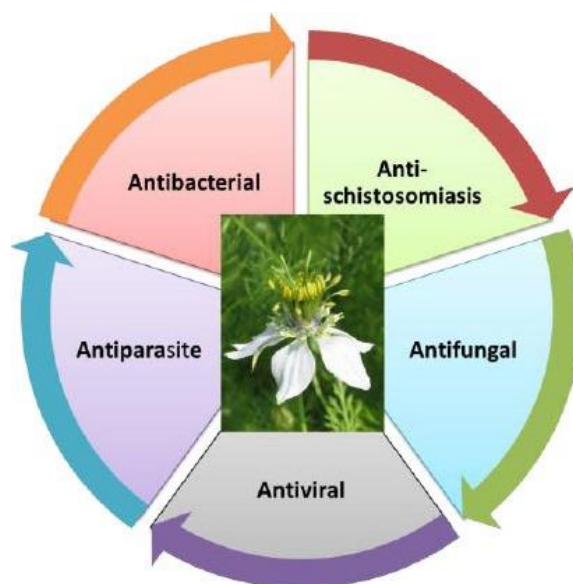


Figure 42 : Différents effets de *Nigella sativa* L. contre les micro-organismes. [139]

I.F.1. Actions antibactériennes de l'huile essentielle de *Nigella sativa* L.

En 1965, les chercheurs Toppozada et *al.* sont les premiers à avoir constaté l'effet antibactérien de l'huile essentielle de nigelle sur les différentes bactéries à Gram positif et à Gram négatif. [140]

En 1999, une étude a confirmé cette découverte en réalisant des expériences sur plusieurs bactéries, sauf certaines souches de *Pseudomonas pyocyanea* (*Pseudomonas aeruginosa*). Les composés phénoliques présents dans l'huile essentielle ont inhibé la croissance

des bactéries à Gram positif et à Gram négatif et sont responsables de cet effet antibactérien. [141]

Une autre étude réalisée en 2002 a mis en évidence par la méthode de diffusion sur disque, l'action inhibitrice de l'huile essentielle de nigelle notamment avec une plus forte action sur les bactéries à Gram positif. En effet, l'huile essentielle diluée au centième a montré une plus forte activité contre les bactéries dont *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* et *Vibrio cholerae*. [101]

Dans une étude comparative, l'huile essentielle à la concentration de 4,4 mg/mL exerce un effet antibactérien supérieur ou égal à l'amoxicilline à 20 µg/mL sur les bactéries à Gram positif comme *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, et sur les Gram négatif telles que *Escherichia Coli* et *Pseudomonas aeruginosa*. L'effet est maximal contre *Bacillus subtilis*. [142]

I.F.2. Actions antibactériennes de l'huile végétale de *Nigella sativa* L.

En 2005, l'effet antibactérien de l'huile de nigelle a été comparé à celui de la gentamicine et à une huile végétale, par la méthode de diffusion sur disque. L'objectif de cette étude était de déterminer l'effet antibactérien de l'huile végétale de *Nigella sativa* L. sur vingt souches de *Listeria monocytogenes*. *Listeria monocytogenes* est un pathogène alimentaire majeur. Une population de chaque souche de *Listeria monocytogenes* a été inoculée sur des plaques dupliquées contenant un milieu agar. Trois disques de 6 mm de diamètre ont été imprégnés de

10 µL d'huile de graine noire, d'huile végétale (témoin d'huile), ou de gentamicine (témoin positif) et ont été placés sur chaque plaque inoculée.

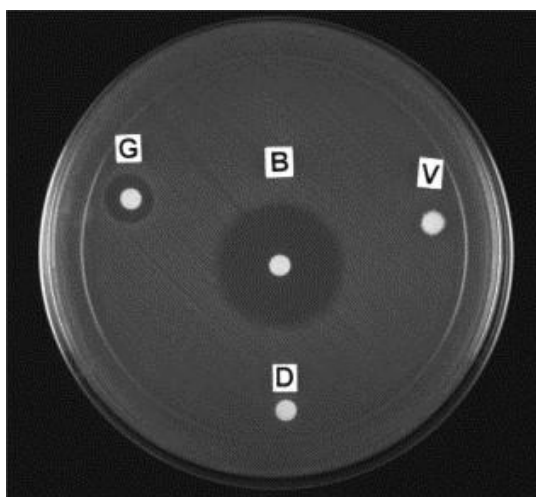


Figure 43 : Zones d'inhibition de l'huile de graine noire (B), de la gentamicine (G), de l'huile végétale (V) et du disque vierge (D) sur la souche *Listeria monocytogenes* 19115. [143]

Les résultats de l'expérience ont montré que l'huile de nigelle présente une forte activité antibactérienne contre toutes les souches de *Listeria monocytogenes*, ce qui donne une zone d'inhibition significativement plus grande que celle de la gentamicine. Les diamètres d'inhibition moyens produits par l'huile de nigelle et la gentamicine étaient de 31,50 mm et de 14,80 mm, respectivement. L'huile végétale et le disque vierge ne produisent aucune zone d'inhibition, indiquant qu'ils ne possèdent aucun effet antibactérien sur le pathogène. [143]

○ *La salmonellose*

La salmonellose est une infection bactérienne due aux entérobactéries de type *Salmonella*. Il s'agit de l'une des principales causes d'intoxication alimentaire et constitue un véritable

problème de santé publique. Les bactéries se transmettent à l'homme par la consommation de volaille, d'œufs, de bœuf, de lait, de jus, de fruits et de légumes contaminés. [144]

Une étude récente de février 2018 s'est penchée sur ce sujet et a voulu explorer l'activité anti-salmonelle de la graine de nigelle. L'activité anti-salmonelle *in vitro* de l'huile essentielle de *Nigella sativa* L. et de ses extraits (aqueux et méthanolique) a été déterminée en présence d'isolats de salmonelle résistants aux antibiotiques.

Chez *Salmonella enterica*, la plus forte résistance (100 %) a été détectée contre l'acide nalidixique et l'ampicilline puis l'oflaxacine (80 %), la tétracycline, le cotrimoxazole et l'amoxicilline (60 %), la ciprofloxacine (40 %) et la gentamicine (20 %). Tous les isolats étaient sensibles à la céfixime et à la ceftriaxone (témoin positif).

L'effet antibactérien est évalué par la méthode de diffusion sur disque et mesuré par le diamètre d'inhibition par la nigelle ou le témoin positif (l'antibiotique) sur la croissance bactérienne. La concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'huile et des extraits de *Nigella sativa* L. montrant l'activité anti-salmonelle a été déterminée par la méthode de micro-dilution en bouillon.

Tableau 24 : Activité anti-salmonelle de l'huile essentielle et des extraits de *Nigella sativa* L. [144]

Partie utilisée de <i>Nigella sativa</i> L.	Diamètre d'inhibition (mm)	CMI moyenne (µg/mL)
Extrait méthanolique	17 à 35	562,5 ± 384,1
Huile essentielle	14 à 20	1000 ± 322,7
Extrait aqueux	-	-

L'extrait méthanolique de *Nigella sativa* L. et l'huile essentielle de nigelle ont un potentiel antibactérien contre les isolats de *Salmonella enterica* d'origine humaine et de volaille. Ceci est dû principalement à la thymoquinone, au thymol et au *trans*-anéthol. Cependant, l'extrait aqueux de *Nigella sativa* L. ne présente pas d'activité anti-salmonelle. [144]

I.F.3. Actions antivirales

Une étude in vivo menée au Japon dans les années 2000 a analysé l'effet antiviral de la graine de *Nigella sativa* L. sur des souris. Le cytomégalo virus appartient au groupe des virus de l'herpès. L'huile est injectée par voie péritonéale à la dose de 100 µg/jour, pendant 7 jours avant et 1 jour après l'induction de l'infection par inoculation du virus. Les résultats ont indiqué un très fort effet inhibiteur. L'huile a montré une baisse de plus de la moitié du titre en virus dans le foie et la rate, principaux sièges de l'infection. Précédemment, nous avons vu que l'huile de nigelle a pour effet d'augmenter le taux sérique des interférons γ (médiateurs produits par les

cellules NK) et l'activité des macrophages. Selon l'auteur, l'effet antiviral de l'huile de nigelle s'exerce par stimulation des défenses immunitaires via ces médiateurs. [9], [139], [145]

I.F.4. Actions antiparasitaires

Les graines de *Nigella sativa* L. ont longtemps été utilisées comme remède traditionnel pour le traitement de diverses maladies y compris les maladies parasitaires. Les recherches scientifiques portant sur l'étude de cette action ont débuté en 1979. Elles avaient pour but de déterminer exactement, avec les techniques actuelles, les incidences de la nigelle sur ce type de maladies. Aggarwal et son équipe ont montré que l'huile fixe présente des propriétés anti-cestodales et anti-nématodiques comparables à celles de la pipérazine, un vermifuge anti-ascaris et anti-oxyure. [101]

Parmi les maladies parasitaires, le paludisme occupe une place importante, surtout lorsque apparaît une résistance aux traitements actuels de certaines souches de parasites. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, au niveau mondial, le nombre de cas de paludisme était estimé à 219 millions en 2017. La plupart des cas ont été enregistrés dans la région Afrique (92 %), loin devant la région Asie du Sud-Est (5 %) et la région Méditerranée orientale (2 %). [146]

Afin d'observer l'action de la graine de nigelle sur le *Plasmodium*, des études ont été réalisées. En 2007, l'activité antimalarique de trois extraits (extrait à l'éthanol, au chloroforme, et aqueux) de *Nigella sativa* L. a été testée, à différentes doses. Ces extraits ont été administrés par voie intra-péritonéale et orale chez la souris. Les extraits à l'éthanol et au chloroforme ont diminué la croissance de schizontes de *Plasmodium berghei* et ont augmenté le temps de survie des souris infectées avec des valeurs élevées à partir de la dose de 100 µL/kg. L'extrait aqueux, quant à lui, a montré une activité antimalarique à partir de 400 µL/kg. Les résultats ont

également montré que les traitements par voie orale étaient plus efficaces que les traitements par voie intra-péritonéale. L'activité antipaludique présentée dans ces extraits serait due à la présence de certains composés, tels que les alcaloïdes et les polyphénols. [147]

Précédemment, nous avons mis en évidence le fait que la graine de nigelle inhibait la production du monoxyde d'azote, qui est un médiateur pro-inflammatoire. Dans cette étude, l'inhibition de la production de monoxyde d'azote entraîne une augmentation de la dégradation du tryptophane qui est un acide aminé essentiel à la survie du parasite, ce qui conduit à sa mort. [147]

La lutte contre le paludisme doit être systématiquement associée à une chimioprophylaxie. En France, la chimioprophylaxie peut faire appel au proguanil (Paludrine®) associé ou non à l'atovaquone (Malarone®) ou à la chloroquine (Savarine®), à la chloroquine en monothérapie (Nivaquine®), à la doxycycline (Doxypalu®, Granudoxo® et génériques) et à la méfloquine (Lariam®). La chloroquine, d'action rapide et d'élimination lente, garantit une imprégnation prolongée dans l'organisme. Sa bonne tolérance et son faible coût en font un antipaludique de choix. Néanmoins, elle connaît des résistances et son goût est amer. [148]

Une étude scientifique menée en 2014, en Arabie Saoudite a cherché à élucider les effets de la graine de nigelle et de son huile en combinaison avec la chloroquine chez des souris. La graine de nigelle et son huile améliorent l'efficacité de la chloroquine. En effet, la graine de nigelle administrée seule ou en association avec la chloroquine montre respectivement 86,1 % et 86 % de suppression du parasite, *Plasmodium berghei*. Les résultats avec la graine de nigelle montrent une différence faible entre l'usage seule ou en association avec la chloroquine. Tandis que l'extrait de l'huile de nigelle seule ou en association avec la chloroquine montre respectivement 86 % et 99 % de suppression du parasite. Nous pouvons dire que le taux de

suppression du parasite avec l'association nigelle/chloroquine est significativement plus élevée par rapport à l'utilisation de la chloroquine seule. [149]

Cette étude montre que l'utilisation de l'huile de *Nigella sativa* L. en tant que complément alimentaire serait intéressante dans la prise en charge du paludisme en association avec la chloroquine pour améliorer son efficacité. Cependant, cette étude doit être confirmée à l'échelle humaine.

Les résultats de ces études confirment l'utilisation de cette plante dans la médecine populaire du Moyen-Orient en tant que remède antiparasitaire. Ainsi, cela ouvre une nouvelle opportunité pour explorer davantage de nouveaux potentiels anti-malariques de la nigelle dans le futur.

La graine de nigelle entre dans la composition de certains remèdes traditionnels utilisés contre les affections respiratoires telles que la toux et l'asthme. Selon Avicenne : « *la graine noire guérit la maladie qu'on nomme communément la gêne respiratoire* ». [8]

Cependant y a-t-il une preuve tangible à cette thérapeutique dans la science moderne ?

Compte-tenu des données fournies précédemment, nous savons que la nigelle contient la nigellone et la thymoquinone, deux molécules actives qui peuvent s'avérer efficaces dans la prise en charge des affections respiratoires :

- la nigellone possède une action bronchodilatatrice et antispasmodique. Elle agit comme inhibiteur de la libération d'histamine et donc comme antihistaminique en cas de réaction allergique.

- la thymoquinone, quant à elle, possède des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires et pourrait agir sur l'asthme. [32]

L'effet anti-inflammatoire de la thymoquinone a été examiné *in vivo* sur des souris atteintes d'inflammation des poumons d'origine allergique. La thymoquinone atténue l'inflammation des voies aériennes en inhibant l'infiltration de deux acteurs du processus inflammatoire, certaines cytokines et des éosinophiles. [9], [150]

Comme nous l'avons vu également, la thymoquinone est capable d'inhiber l'expression de la 5-lipo-oxygénase, enzyme principale dans la synthèse des leucotriènes. Les leucotriènes sont des médiateurs qui augmentent dans les voies aériennes en réponse à un allergène, et qui sont responsables du phénomène asthmatique. Dans une étude menée *in vivo* en 2004 sur des modèles animaux d'asthme expérimental, la thymoquinone en plus d'inhiber la 5-lipo-

oxygénase et de diminuer les taux de leucotriènes B₄ et leucotriènes C₄, réduirait d'autres marqueurs de l'inflammation des voies aériennes tels que les cytokines Th2 et les polynucléaires éosinophiles des tissus pulmonaires. [151]

De nombreuses études ont été réalisées afin de démontrer et d'attester l'action des principes actifs de la nigelle sur les pathologies respiratoires. Une revue a été réalisée en février 2020 afin de recenser toutes les données scientifiques actuelles que l'on possède sur l'action de *Nigella sativa* L. dans l'asthme, ainsi les auteurs ont rapporté des effets anti-inflammatoires, immunomodulateurs et bronchodilatateurs de la thymoquinone, l' α -hédérine, l'extrait éthanolique et l'huile de nigelle sur des modèles cellulaires, des animaux et sur des humains. [152]

Cependant, ces études semblaient avoir des limites dans leurs protocoles expérimentaux. Dans plusieurs d'entre elles, la caractérisation phytochimique de la graine de nigelle était mal définie. Elles étaient réalisées sur des petits groupes d'individus ou des échantillons expérimentaux relativement petits. Les résultats mesurés étaient généralement limités à la fonction pulmonaire et aux symptômes. Par conséquent, à l'avenir, cette revue conseillait d'effectuer des essais cliniques plus longs, mieux conçus et à plus grande échelle, comprenant des biomarqueurs de l'asthme supplémentaires afin de ré-évaluer l'utilisation de *Nigella sativa* L. dans l'asthme.

Dans la prise en charge de cette pathologie, la graine de nigelle au vu des données actuelles peut offrir une option thérapeutique complémentaire aux traitements antiasthmatiques classiques.

I.H. ACTIONS DANS LES SYMPTOMES METABOLIQUES

I.H.1. Propriétés anti-diabétiques de *Nigella sativa* L.

Le diabète est défini par une hyperglycémie survenant lorsque la quantité d'insuline plasmatique n'est plus suffisamment produite et/ou assez active par rapport aux besoins de l'organisme. La physiopathologie à l'origine de cette carence, complexe et hétérogène, permet de distinguer deux types de diabètes : le diabète de type I et le diabète de type II. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en raison de sa prévalence croissante, le diabète pourrait être classé comme la septième cause mondiale de décès en 2030. [153]

Les protocoles thérapeutiques pour les patients diabétiques de type II se basent sur des régimes diététiques, des exercices physiques, des agents hypoglycémiants oraux et les insulines. Pendant des millénaires, de nombreuses plantes à travers le monde ont été utilisées pour pallier cette maladie.

Selon une étude réalisée au Maroc en 2009, 185 patients sur les 356 patients enquêtés, ont déclaré avoir eu recours aux plantes médicinales pour traiter leur diabète. Le recensement a répertorié l'utilisation de 38 plantes différentes, les plus fréquemment utilisées étant *Trigonella foenum-graecum*, *Artemisia abrotanum*, *Euphorbia resinifera*, *Salvia officinalis* et *Nigella sativa*. [154]

Ces dernières années, des études prometteuses ont été menées afin d'éclaircir les multiples propriétés de la nigelle dans le traitement du diabète, nous allons nous intéresser aux plus récentes d'entre elles.

I.H.1.a. Au niveau hépatique

La nigelle a montré des actions au niveau hépatique, notamment sur la néoglucogénèse. En 2009, dans une étude, la thymoquinone a montré une amélioration du statut glycémique chez des rats diabétiques. L'administration orale de thymoquinone pendant 6 semaines a entraîné une diminution importante de la glycémie et une augmentation des taux d'insuline et a également diminué les activités des enzymes de la néoglucogénèse, le glucose-6-phosphatase et le fructose-1,6-bisphosphatase. [155]

I.H.1.b. Au niveau intestinal

Les travaux entrepris, *in vitro*, par une équipe de chercheurs marocains démontrent que *Nigella sativa* L. inhibe directement l'absorption intestinale du glucose. Un test de tolérance au glucose par voie orale a été réalisé chez le rat et comparé à la metformine (300 mg/kg/jour). *Nigella sativa* L. améliore la tolérance au glucose aussi efficacement que la metformine et régule le poids des rats sur lesquels l'expérience a été faite. Ces travaux valident davantage l'utilisation traditionnelle de graines de *Nigella sativa* L. pour lutter contre certains diabètes. [156]

I.H.1.c. Au niveau pancréatique

Dans une étude menée chez l'animal en 2013, les chercheurs ont examiné les effets de l'extrait hydroalcoolique de *Nigella sativa* L. sur les concentrations de glucose chez des rats diabétiques. Le diabète était induit par la streptozotocine. Les résultats de cette étude ont montré que cet extrait à faible dose avait un effet hypoglycémiant et jouait un rôle dans la protection des cellules β pancréatiques contre la streptozotocine. L'effet hypoglycémiant observé pourrait être dû à une régénération des cellules β pancréatiques, entraînant ainsi une augmentation des taux d'insuline. [157]

Un an plus tard, des chercheurs ont confirmé les résultats précédents en examinant l'histologie des cellules β du pancréas et les concentrations sanguines d'insuline et de glucose

chez des rats diabétiques. Le diabète était également induit par la streptozotocine. Les rats ont été, par la suite, divisés en deux groupes. Le premier groupe a reçu de l'huile essentielle de nigelle et le second, une solution saline. Les chercheurs ont constaté la glycémie des rats malades ayant reçu l'huile de nigelle avait baissé et que le niveau d'insuline dans leur sang avait augmenté. Cela a aussi engendré l'accroissement des cellules β pancréatiques qui sont responsables de la sécrétion de l'insuline. [8], [158]

I.H.1.d. Études sur l'homme

La nigelle se révèle avoir des vertus intéressantes sur le diabète. Néanmoins, une telle conclusion nécessiterait beaucoup plus d'études dans ce domaine, notamment des études sur l'homme pour pouvoir affirmer ces résultats.

Des études réalisées entre 2015 et 2018, ont permis de mettre en évidence l'action de *Nigella sativa* L. sur le profil glucidique.

En 2015, des chercheurs de l'université Kermanshah en Iran ont réalisé une expérience sur 72 sujets volontaires. Le but de leur recherche était de déterminer les effets de l'huile de *Nigella sativa* L. sur le métabolisme du glucose et les concentrations de lipides chez les patients atteints de diabète de type 2. Dans cet essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle, les participants étaient des patients âgés de 30 à 60 ans. Ils ont été répartis au hasard en deux groupes : le premier groupe d'intervention (n = 36) a reçu une capsule d'un gramme d'huile de nigelle trois fois par jour et le groupe placebo (n = 36) a reçu le même protocole mais avec des capsules d'huile de tournesol pendant 12 semaines. Les résultats ont montré qu'une supplémentation en huile de nigelle chez les patients atteints de diabète de type 2 peut améliorer l'état glycémique et le profil lipidique après 12 semaines. Plusieurs mécanismes d'action sont suggérés dans cette étude.

- *Diminution de la résistance à l'insuline et augmentation de la sensibilité à l'insuline.*

La nigelle et en particulier ses composants antioxydants, peuvent améliorer les voies intracellulaires des récepteurs de l'insuline et augmenter leur sensibilité à l'insuline. [159], [160]

Dans la présente étude, une légère réduction de la résistance à l'insuline a été observée.

- *Perte de poids*

Il existe une association entre la perte de poids et l'amélioration du statut glycémique et du profil lipidique. Dans la présente étude, les sujets du groupe d'intervention ont signalé une réduction de l'appétit et de l'apport énergétique tout au long de l'essai. Le poids corporel dans le groupe d'intervention a également diminué par rapport aux valeurs initiales. Ces changements pourraient être liés à une diminution de l'apport alimentaire et à une légère perte de poids, ce qui pourrait améliorer l'état du glycémique et le profil lipidique. [159]

- *Néoglucogenèse*

La thymoquinone peut diminuer l'expression des enzymes néoglucogéniques (glucose-6-phosphatase et fructose-1,6-bisphosphatase) et la production de glucose hépatique. [161]

Cependant, cette étude présente certaines limites. En effet, en raison des restrictions budgétaires, les paramètres antioxydants et inflammatoires n'ont pas été évalués et la taille de l'échantillon était petite.

D'autres études avec une taille d'échantillon plus grande et une durée d'intervention plus longue sont suggérées pour clarifier l'efficacité de la nigelle chez les sujets atteints de diabète.

En 2017, une étude vient compléter les données établies précédemment : les résultats suggèrent que la thymoquinone joue un rôle important sur le diabète en protégeant les cellules β des dommages oxydatifs. Par conséquent, l'effet antioxydant de la thymoquinone peut améliorer les cellules β endommagées par l'hyperglycémie en diminuant l'activité inflammatoire et le stress oxydatif.

Ces découvertes scientifiques ont indiqué que la thymoquinone peut être efficace en tant qu'agent antidiabétique. [162]

En 2018, pour la première fois, les chercheurs ont conçu une étude dans le but d'étudier l'effet de la nanoformulation de la thymoquinone sur les rats diabétiques de type 2 induits par la streptozotocine-nicotinamide. Ainsi, ils ont pu comparer son effet avec le composé bioactif pur et la metformine, un antidiabétique.

Tout d'abord, les nanocapsules peuvent être assimilées à des systèmes vésiculaires dans lesquels un médicament est confiné dans une cavité constituée d'un cœur liquide interne entouré d'une membrane polymère. La cavité peut contenir la substance active sous forme liquide ou solide ou sous forme de dispersion moléculaire. En outre, compte tenu des limites opératoires des méthodes de préparation, les nanocapsules peuvent également porter la substance active sur leur surface ou être imbibées dans la membrane polymère. [163]

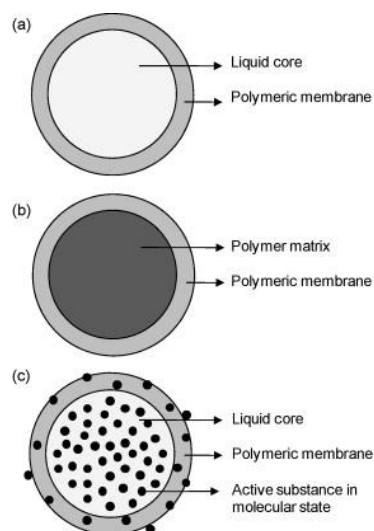


Figure 44 : : Différentes structures nanocapsulaires : (a) noyau liquide, (b) matrice polymère, (c) substance active en dispersion moléculaire. [163]

Dans cette étude, les nanocapsules de thymoquinone ont été préparées par la méthode de nanopréciipitation, qui nécessite des phases solvant (aqueuse) et non solvant (organique). La phase aqueuse contenait le tensioactif (PVA - 0,1 % - 0,3 % p / v et le polysorbate 80 1 mL), la phase organique contenait le polymère (gomme colophane - 0,05-0,15 % p / v) et la substance active (thymoquinone ou metformine).

Les nanocapsules étaient stables, de forme sphérique et leur taille était inférieure à 100 nm. L'administration orale de thymoquinone, de metformine et de leurs nanocapsules a diminué de manière significative la glycémie et l'hémoglobine glyquée et a amélioré le profil lipidique des rats diabétiques par rapport aux rats diabétiques témoins. Les nanocapsules de thymoquinone contiennent deux fois moins de thymoquinone (10, 20 et 40 mg de thymoquinone) et ont produit un effet antihyperglycémique dose-dépendant. Cet effet était comparable à celui de la thymoquinone (aux doses 20, 40 et 80 mg) et de la metformine (150 mg/kg). Cet effet pourrait être dû à une amélioration de la biodisponibilité de la

thymoquinone grâce à la nanoformulation et ainsi une augmentation de la concentration en composé actif dans le sang.

Des recherches supplémentaires devraient être entreprises pour explorer le potentiel des nanocapsules de thymoquinone en tant que nouvel agent médicinal en vue d'améliorer le diabète de type 2. [164]

I.H.2. Actions sur le système cardiovasculaire

I.H.2.a. Action sur le profil lipidique

L'alimentation riche en cholestérol et le stress oxydatif augmentent les taux sériques de cholestérol total et de lipoprotéine-cholestérol de basse densité (LDL_c), entraînant le développement de l'athérosclérose. En 2013, une étude expérimentale a été menée pendant 30 jours sur une population de rats hyperlipidémiques. Les auteurs se sont intéressés aux effets des extraits méthanoliques et de l'huile essentielle de *Nigella sativa* L. sur le profil lipidique et sur les enzymes HMG-CoA réductase et l'enzyme antioxydante arylestérase. L'administration d'extrait méthanolique de nigelle a réduit de manière significative le taux de triglycérides de 50 %, le taux de LDL_c de 68 % et le taux de VLDL de 49 %, et a augmenté le taux de HDL_c de 23 %. L'huile essentielle a montré une réduction du taux de triglycérides de 32 %, du taux de LDL_c de 67 % et du taux de VLDL de 32 %, ainsi que d'une augmentation du taux de HDL_c de 12 %.

En ce qui concerne les enzymes, on observe deux effets notoires : les composants de *Nigella sativa* L. ont augmenté l'activité de l'arylestérase (diminution du stress oxydatif) et ont provoqué une diminution significative de l'activité de la HMG-CoA réductase hépatique de 44 % avec l'extrait méthanolique de *Nigella sativa* L. et de 42 % avec l'huile essentielle.

Les deux extraits, en particulier, l'extrait méthanolique contenant l'acide linoléique ω -6 améliorent de manière significative le profil lipidique des rats traités. L'huile essentielle contient des composés antioxydants, du thymol et des composés phénoliques. [165]

De nombreuses études ont été menées chez l'être humain afin de consolider les données retrouvées chez l'animal. Dans une étude menée en 2012, les chercheurs ont évalué l'impact des capsules de graines de nigelle sur le profil lipidique chez 94 patients diabétiques de type 2. Ces capsules ont été administrées par voie orale à une dose de 1, 2 et 3 g/jour pendant 12 semaines.

Les résultats ont montré des divergences : les patients recevant 1 g/jour de graines de nigelle pendant 12 semaines ont montré des changements non significatifs dans tous les paramètres sauf une augmentation significative de HDL-c après 4 semaines de traitement. Tandis que les patients ayant ingéré 2 g/jour de graines de nigelle ont présenté une diminution significative du cholestérol total, des triglycérides et du LDL-c, et une élévation significative de HDL-c/LDL-c, par rapport aux patients du groupe précédent. L'augmentation de la dose de graines de nigelle à 3 g/jour n'a montré aucune augmentation de l'effet hypolipémiant par rapport à la dose de 2 g/jour. Ainsi, la supplémentation de graines de nigelle à une dose de 2 g/jour pendant 12 semaines peut améliorer le profil lipidique des patients diabétiques de type 2.

Selon les auteurs de cette étude, *Nigella sativa* L. est un agent protecteur potentiel contre l'athérosclérose et les complications cardiovasculaires chez ces patients. [166]

Récemment, des équipes de chercheurs ont eu pour objectif de comparer l'effet de *Nigella sativa* L. par rapport aux médicaments hypocholestérolémiants couramment utilisés : les statines.

Dans une expérience menée en 2010, les chercheurs ont induit une hypercholestérolémie chez des lapins, pour une durée 16 semaines. Au bout de 4 semaines, ils ont été sélectionnés au

hasard et ont été divisés en 3 groupes. Le groupe 2 a reçu de l'atorvastatine à 10 mg/jour, le groupe 3 a reçu de la graine de nigelle à 5 g/kg/jour alors que le groupe 1 a servi de témoin. Les résultats indiquent que l'atorvastatine et *Nigella sativa* L. ont tous deux retardé la prise de poids, induite par le régime hypercholestérolémiant. Bien que la graine de nigelle soit moins efficace que l'atorvastatine, elle présente des résultats prometteurs par rapport au placebo et a également un effet favorable sur les HDL-c.

Les statines sont une classe de médicaments hypocholestérolémiants qui inhibent la HMG-CoA réductase. Or, les statines possèdent des effets indésirables tels que la myalgie et les crampes musculaires. La graine de nigelle peut être recommandée comme complément alimentaire pour une utilisation à long terme sans effets toxiques dans la prévention primaire de l'hypercholestérolémie et de l'athérosclérose et a également un potentiel thérapeutique chez les patients atteints de maladie coronarienne. [167]

La présence de nombreux acides gras insaturés pourrait être également à l'origine de l'amélioration du profil lipidique. [9]

Cependant, d'autres études doivent être effectuées, y compris des essais cliniques pour une exploration plus approfondie des perspectives de *Nigella sativa* L. sur les maladies lipidiques.

I.H.2.b. Actions sur l'hypertension artérielle et la fréquence cardiaque

L'hypertension artérielle, à long terme est un important facteur de risque d'insuffisance cardiaque, de crises d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux. [9]

En 1993, des chercheurs se sont déjà intéressés à l'effet de l'huile essentielle de *Nigella sativa* L. et de la thymoquinone sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Ces

produits administrés par voie intraveineuse chez des rats sont responsables d'une diminution dose-dépendante de la pression artérielle. Ces effets sont antagonisés par la cyclohépatidine, l'atropine, l'hexaméthonium et la réserpine. Cela implique une origine multifactorielle de ces effets cardiovasculaires. Ces effets induits par l'huile essentielle et la thymoquinone sont médiés principalement au niveau central par des mécanismes indirects et directs impliquant à la fois des mécanismes sérotoninergiques et muscariniques. [12], [168]

Une autre étude réalisée par une équipe iranienne a examiné les effets d'extraits aqueux de graine de *Nigella sativa* L. sur l'activité cardiaque et le pouvoir de contraction de cellules cardiaques isolées de cochons d'Inde. Ces paramètres ont été mesurés également en présence de diltiazem (utilisé dans le traitement de l'angine de poitrine). Cette substance bloque l'entrée du calcium dans les cellules du cœur et des artères, favorisant l'apport d'oxygène au cœur. Les résultats ont montré un effet inhibiteur puissant des extraits de *Nigella sativa* L. sur la fréquence cardiaque et la contractilité du cœur de cobaye, qui était comparable et même supérieur à celui du diltazem. Selon les auteurs de l'article, l'effet de la graine aurait pour origine le blocage des canaux calciques au même titre que le diltiazem ou l'ouverture des canaux potassiques sur les cellules isolées. [9], [169]

Récemment en octobre 2017, une étude visait à déterminer l'effet de l'extrait des graines de nigelle sur la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD) chez des patients âgés souffrant d'hypertension. Cette expérience a été menée dans trois cliniques à Jakarta en Indonésie de juin à septembre 2011. Les sujets ont été répartis en deux groupes recevant dans l'un, 300 mg d'extrait de *Nigella sativa* L. 2 fois/jour pendant 28 jours (groupe 1) et dans l'autre un placebo (groupe 2). La tension artérielle a été mesurée aux jours 1 et 28.

	GROUPE 1		GROUPE 2	
	Jour 1	Jour 28	Jour 1	Jour 28
PAS (mmHg)	160,4	145,8	160,9	147,53
PAD (mmHg)	78,3	74,4	79	78,2

Les résultats montrent une légère diminution de la pression artérielle. Dans cette étude, le mécanisme d'action reste à prouver et les auteurs estiment ainsi qu'il n'a pas été démontré que *Nigella sativa* L. était efficace pour réduire la tension artérielle chez les patients âgés souffrant d'hypertension. [170]

I.H.2.c. Actions sur la coagulation sanguine

Dans une étude réalisée en 2001, la fraction méthanolique de l'huile de nigelle a montré des effets inhibiteurs sur l'agrégation plaquettaire et la coagulation sanguine induite par l'acide arachidonique. Cette partie soluble dans le méthanol a été purifiée pour isoler un nouveau composé, le 2-(2-méthoxypropyl)-5-méthyl-1,4-benzènediol et deux composés connus, le thymol et le carvacrol, ayant aussi une très forte activité inhibitrice. Ainsi, les composés possédant un groupe hydroxyle aromatique et acétoxyle ont une activité comparable à l'aspirine à faible dose, qui est bien connue comme remède contre la thrombose. [12], [171]

I.I. ACTIONS SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Dans la médecine traditionnelle, *Nigella sativa* L. a été largement utilisée pour traiter les maladies du système nerveux telles que les troubles de la mémoire, l'épilepsie, l'anxiété et la douleur. « *Les graines de nigelle peuvent réduire la faiblesse et la dépression et améliorer la vitalité du corps* » comme le cite Avicenne dans son célèbre ouvrage, Le Canon de la médecine. [172]

Des études pharmacologiques ont été réalisées pour évaluer les effets de *Nigella sativa* L. sur le système nerveux central. Ces mêmes études ont montré que *Nigella sativa* L. et ses composants peuvent être considérés comme des agents prometteurs dans le traitement des troubles du système nerveux.

I.I.1. *Nigella sativa* L., anxiété et dépression

Les récentes études utilisent différentes expériences de simulation de stress sur l'animal afin de mettre en évidence les éventuelles actions anxiolytiques de la nigelle. Une étude de 2009, a utilisé l'huile de nigelle pour étudier son effet sur l'anxiété chez le rat. Après quatre semaines d'administration quotidienne, les résultats montrent que l'administration orale d'huile de *Nigella sativa* L. a augmenté les taux de sérotonine (5-HT) dans le cerveau, alors que les taux de son métabolite, le 5-HIAA ont diminué. Les concentrations cérébrales et plasmatiques de tryptophane ont également augmenté significativement après l'administration de l'huile de nigelle. [172], [173]

Quelques années plus tard, en 2011, des chercheurs ont étudié le rôle de la modulation GABAergique et nitroergique de la thymoquinone, chez la souris dans des conditions stressantes ou non. La thymoquinone a été administrée à deux dosages (10 et 20 mg/kg) et a été comparée au diazépam à 2 mg/kg, chef de file des anxiolytiques. Le stress aigu induit une augmentation

de la production des métabolites stables de l'oxyde nitrique (NO), les nitrites. Ce stress est induit par l'immobilisation des rongeurs pendant 6h, et ce pour augmenter de façon significative l'expression de l'oxyde nitrique synthétase. Une diminution du neurotransmetteur inhibiteur GABA est également induite par le stress.

Chez les souris non stressées, la thymoquinone (10 et 20 mg/kg) a produit des effets anxiolytiques significatifs sans modifier les taux de nitrites. La thymoquinone, à la dose la plus élevée (20 mg/kg) a augmenté la teneur en GABA.

Chez les souris stressées, la thymoquinone (20 mg/kg) a montré des effets anxiolytiques avec une réduction significative de la teneur en nitrites plasmatiques.

Le diazépam a un effet identique à celui de la thymoquinone sur les souris non stressées.

La présente étude suggère une implication des voies GMPC-NO et GABAergiques dans l'activité anxiolytique-*like* de la thymoquinone chez l'animal. [172], [174]

Les études précédentes menées sur des animaux associent la consommation de graines de *Nigella sativa* L. à une diminution de l'anxiété. Cette action reste à prouver chez l'homme.

À cet effet, en 2014, une équipe de chercheurs a réalisé une étude dans un pensionnat au Bangladesh, afin d'examiner l'effet probable de la nigelle sur l'humeur, l'anxiété et la cognition chez des adolescents masculins.

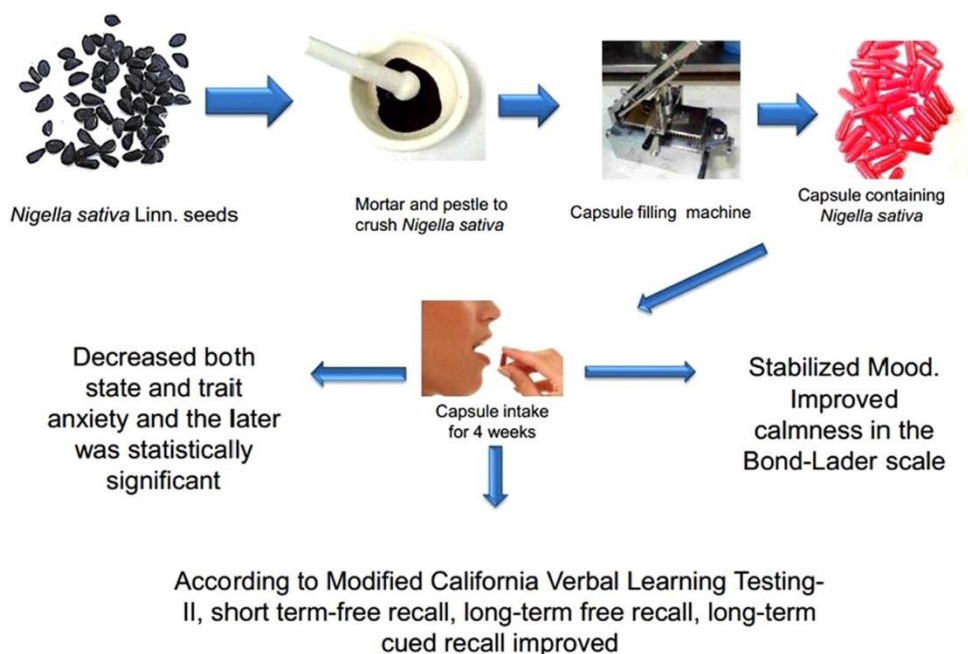


Figure 45 : Protocole expérimental du groupe B ayant reçu des capsules de 500mg de nigelle une fois par jour pendant quatre semaines. [175]

Deux groupes A et B ont reçu respectivement une capsule de 500 mg de placebo et 500 mg de nigelle, une fois par jour pendant quatre semaines. Différents tests ont été réalisés afin d'en tirer des résultats.

Au cours de la période d'étude, l'utilisation de *Nigella sativa* L. comme complément alimentaire a permis de stabiliser l'humeur, diminuer l'anxiété et moduler positivement la cognition de ses consommateurs. Certes ses résultats sont intéressants, mais nous avons besoin de recherches supplémentaires et d'études à long terme afin de confirmer ou non ces résultats et avant d'utiliser *Nigella sativa* L. de manière extensive. [175]

I.I.2. Propriétés neuroprotectrices de *Nigella sativa* L.

Le terme neurotoxicité, fait référence aux dommages sur le cerveau ou sur le système nerveux périphérique causés par l'exposition à des substances toxiques naturelles ou synthétiques. [176]

Parmi les propriétés que l'on a vues précédemment, l'action antioxydante de la graine de *Nigella sativa* L. pourrait exercer des effets protecteurs sur le système nerveux central. Le stress oxydatif joue un rôle dans l'avancement de certaines maladies comme la sclérose en plaques. Dans un modèle expérimental d'encéphalomyélite auto-immune de souris qui imite la sclérose en plaques humaine, il a été montré que l'administration de thymoquinone était presque 90 % préventive et 50 % curative en raison de ses effets antioxydants. [172], [177]

Nigella sativa L. et son composé isolé la thymoquinone ont des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires significatifs, ils pourraient représenter des agents neuroprotecteurs efficaces.

La dégénérescence synaptique est fréquente chez les patients atteints de maladies neurodégénératives qui présentent une démence, notamment ceux atteints de la maladie de Parkinson ou de la maladie d'Alzheimer.

I.I.2.a. Maladie de Parkinson

Les patients atteints de maladie de Parkinson présentent une accumulation de protéines, notamment des agrégats d' α -synucléine, dans les régions corticales et sous-corticales du cerveau. [178]

Dans une étude menée en 2014, Alhebshi et son équipe ont montré que le traitement des neurones de l'hippocampe de rat par l' α -synucléine à 1 μ M induit une réduction de 25 % de la synaptophysine, une protéine utilisée comme indicateur de densité synaptique. D'autre part, la

coadministration de l' α -synucléine à 1 μ M et de la thymoquinone à 100 nM protège les neurones contre l'endommagement des synapses induites par l' α -synucléine et rétablit le taux de synaptophysine à 98 % de la valeur témoin. [178]

Les auteurs montrent par cette étude que la thymoquinone présente dans l'huile essentielle pourrait être un agent thérapeutique prometteur pour des patients présentant la maladie de Parkinson. Il serait intéressant d'approfondir les études scientifiques afin d'éclairer le mécanisme d'action de la thymoquinone sur l'homme.

I.1.2.b. Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est la forme la plus courante de démence chez les personnes âgées. Pathologiquement, cette maladie est caractérisée par une atrophie progressive du cerveau, une accumulation de plaques corticales séniles avec des agrégats de peptide β -amyloïde. [179]

La lésion neuronale se caractérise par une cascade complexe impliquant la sécrétion de diverses molécules pro-inflammatoires telles que le TNF- α , d'interleukines IL-6, IL-1 β , d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'espèces réactives de l'azote (NOS). [180]

Dans une étude *in vitro* menée par l'équipe d'Alhebshi, la thymoquinone à 10 mM protège les neurones hippocampiques et corticaux cultivés d'embryons de cerveau de rats contre la neurotoxicité et la cytotoxicité induites par le β -amyloïde. [179]

Récemment en 2017, une étude a rapporté que la thymoquinone était capable, malgré des doses faibles, d'améliorer les troubles de la mémoire induits par le lipopolysaccharide chez le rat. Ces résultats comportementaux ont été associés à une réduction des cytokines neuro-inflammatoires de l'hippocampe TNF α et IL6 et une diminution des dommages oxydatifs des tissus cérébraux. [181]

La même année, Ismail et son équipe de chercheurs ont testé un nouveau concept d'étude, la nanotechnologie. La fraction riche de thymoquinone a été extraite à l'aide d'un système d'extraction à fluide supercritique et préparé en nanoémulsion, ce qui produit la nanoémulsion de fraction riche de thymoquinone. La fraction riche de thymoquinone est une huile essentielle de *Nigella sativa* L. composée de thymoquinone, p-cymène, camphre, carvone, thymol, carvacrol. Celle-ci a montré des résultats très intéressants par rapport aux autres extraits de thymoquinone (émulsion de thymoquinone et nanoémulsion de thymoquinone). En effet, elle améliore l'activité de piégeage des radicaux et elle augmente les niveaux d'expression des gènes antioxydants dans le cortex cérébral et dans l'hippocampe. La taille nanométrique des gouttelettes (de quelques dizaines à quelques centaines de nanomètres) améliore la stabilité cinétique de l'émulsion. Les nanoémulsions permettent de transporter des molécules non solubles dans l'eau. Ainsi, les résultats de cette étude apportent une preuve supplémentaire que la présence de différents composés dans la préparation (par exemple camphre, carvone, limonène et thymol qui sont des molécules insolubles dans l'eau) peut augmenter l'effet de la thymoquinone seule. De plus, la nanoémulsion peut améliorer la biodisponibilité orale et l'activité au niveau cérébral. [165], [182]

Bien que des études expérimentales sur le rôle protecteur de *Nigella sativa* L. dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer rapportent des résultats intéressants, des investigations supplémentaires sont nécessaires pour affirmer l'efficacité de *Nigella sativa* L. et de ses composants individuels. En effet, aucune étude combinatoire sur la nigelle et ses composés n'a été réalisée. De plus, la pharmacocinétique de ces composés devrait être élucidée, car les données sur la biodisponibilité dans le cerveau et leur transport à travers la barrière hémato-encéphalique sont encore incohérentes. Il serait également nécessaire de mettre en évidence les interactions potentielles de *Nigella Sativa* L. et la thymoquinone avec d'autres médicaments,

d'élaborer les résultats à long terme et, enfin, de valider et comparer leur efficacité à différents stades de la maladie d'Alzheimer. [180]

I.I.2.c. Troubles de l'apprentissage et de la mémoire

Dans une étude dirigée par Hosseini en 2015, il a été montré que l'extrait hydro-alcoolique de *Nigella sativa* L. (200 ou 400 mg/kg) prévient les déficits de la mémoire spatiale induits par la scopolamine chez le rat et diminue l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE). Cet extrait participe également à la protection contre le stress oxydatif des tissus cérébraux. [183]

De nombreuses études ont été réalisées pour évaluer les effets des *Nigella sativa* L. sur l'apprentissage et la mémoire. Les mécanismes proposés pour cet effet sont des propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes et anticholinestérasiques.

Les résultats de ces études soutiennent la croyance traditionnelle sur les effets bénéfiques de la nigelle dans le système nerveux. Malgré tout, d'autres investigations, notamment sur l'homme sont nécessaires pour mieux comprendre cet effet protecteur.

I.I.3. *Nigella sativa* L. et l'épilepsie

Une épilepsie est actuellement définie comme une pathologie cérébrale caractérisée par une prédisposition durable à générer des crises et par les conséquences cognitives, comportementales, psychologiques et sociales de cette condition. Cette définition requiert uniquement la survenue d'au moins une crise. Les altérations au niveau de la neurotransmission d'acides aminés inhibiteurs (GABA) et excitateurs (glutamate) participent à la cause de cette maladie. [184]

En médecine traditionnelle, *Nigella sativa* L. était connue pour avoir des effets anticonvulsivants. Des études récentes ont également montré ses effets anticonvulsivants. La

plupart des propriétés de *Nigella sativa* L. ou de ses extraits sont principalement attribuées à la thymoquinone.

Les effets anticonvulsivants de l'extrait aqueux des graines de nigelle ont été évalués dans des études expérimentales et cliniques.

Dans une étude menée chez la souris en 2004, la thymoquinone a une activité anticonvulsivante sur le petit mal épileptique. L'administration de thymoquinone (40 et 80 mg/kg) repousse le délai d'apparition des crises et réduit la durée des crises myocloniques induites par le pentylénetétrazole (PTZ) chez les souris.

Les auteurs ont étudié les effets de l'antagoniste sélectif des récepteurs GABA-A, le flumazénil sur l'activité anticonvulsivante de la thymoquinone afin d'étudier la participation probable des récepteurs GABA-A. Le groupe de souris a reçu le flumazénil (10 mg/kg), 5 minutes avant l'administration de la thymoquinone (40 mg/kg).

L'injection de Flumazénil réduit la durée du délai d'apparition des crises ainsi inhibe l'action de la thymoquinone sur ce délai, mais ne montre pas d'effets sur la durée des crises myocloniques.

L'effet de la naloxone sur l'activité anticonvulsivante de la thymoquinone a été également étudié. La naloxone, antagoniste des récepteurs opioïdes, a été administré à des doses de 0,1 et 0,3 mg/kg, 15 minutes avant l'administration de la thymoquinone (40 et 80 mg/kg).

Avec le prétraitement avec la naloxone (0,1 et 0,3 mg/kg), le délai de la survenue des crises est réduit et la naloxone antagonise l'effet de la thymoquinone (40 et 80 mg/kg), en augmentant la durée des crises.

Ces résultats indiquent que la thymoquinone a une activité anticonvulsivante chez l'animal par l'intermédiaire d'un récepteur opioïde qui lui permet d'augmenter son action GABAergique. [172], [185]

Le stress oxydatif a été impliqué pour jouer un rôle dans l'épileptogénèse et les crises induites par la pilocarpine. Une étude dirigée en 2011 vise à évaluer les effets antioxydants de l'huile de *Nigella sativa* L. et du valproate sur les taux de malondialdéhyde, d'oxyde nitrique, de glutathion réduit et sur les activités de la catalase, Na^+ - K^+ ATPase et acétylcholinestérase dans l'hippocampe de rats traités à la pilocarpine. Le modèle animal de l'épilepsie a été induit par la pilocarpine et laissé pendant 22 jours pour établir la phase chronique de l'épilepsie. Ces animaux ont ensuite été traités par l'huile de nigelle ou le valproate pendant 21 jours. Les données ont révélé des signes de stress oxydatif dans l'hippocampe des rats pilocarpinisés, comme indiqué par les niveaux accrus d'oxyde nitrique, les niveaux de glutathion diminués et l'activité de la catalase. De plus, une diminution de l'activité Na^+ - K^+ ATPase et une augmentation de l'activité de l'acétylcholinestérase se sont produites dans l'hippocampe après administration de la pilocarpine. Le traitement par l'huile de nigelle ou le valproate a rétabli l'activité Na^+ - K^+ ATPase dans l'hippocampe pour contrôler les niveaux. Cette étude reflète les effets anticonvulsivants et antioxydants prometteurs de l'huile de nigelle dans la réduction du stress oxydatif, de l'excitabilité et de l'induction de crises épileptiques chez les animaux épileptiques. [186]

À ce jour, deux études ont été réalisées sur l'homme. Dans une étude, vingt-deux enfants atteints d'épilepsie réfractaire ont participé à l'étude. Ils ont été répartis en deux groupes et ont reçu soit de la thymoquinone à la dose de 1mg/kg, soit un placebo pendant une période de quatre semaines. Les résultats de l'étude ont montré une diminution significative de la fréquence moyenne des crises durant la période de l'étude. [187]

I.J. ACTIONS SUR LE SYSTEME GASTRIQUE ET HEPATIQUE

La nigelle a longtemps été utilisée traditionnellement pour traiter les troubles intestinaux, les ulcères gastriques, les douleurs abdominales et les problèmes de digestion. [32]

I.J.1. Actions gastriques

L'ulcère gastrique a été provoqué expérimentalement chez des animaux par différents protocoles. Une étude a évalué les effets protecteurs possibles de *Nigella sativa* L. et de la thymoquinone sur les lésions tissulaires induites par l'éthanol sur la muqueuse gastrique en faisant appel à un modèle expérimental. Quarante rats mâles âgés de 4 mois ont été divisés en quatre groupes. Le groupe contrôle a reçu une solution physiologique (10 mL/kg) et le groupe expérimental a reçu 1 mL d'alcool. Aux groupes 3 et 4, on a administré respectivement une heure avant l'injection d'alcool, des graines de *Nigella sativa* L. (500 mg/kg) et de la thymoquinone (10 mg/kg). Les deux prétraitements ont protégé la muqueuse gastrique contre les effets délétères de l'alcool pur et ont permis de d'atténuer l'ulcère gastrique. Les lésions tissulaires ont été étudiées par une étude histologique. Une augmentation du nombre de mastocytes a été notée ainsi qu'une érosion tissulaire observée chez les rats auxquels l'éthanol avait été administré. Le mastocyte est une cellule granuleuse présente essentiellement dans les tissus conjonctifs et se caractérise par la présence dans son cytoplasme de très nombreuses granulations contenant des médiateurs chimiques comme l'histamine. Lorsqu'il est en contact avec un allergène et qu'il présente à sa surface les IgE spécifiques de celui-ci, il dégranule et libère ces médiateurs de façon très rapide. Il déclenche ainsi des réactions allergiques immédiates, parfois graves. Le traitement par la nigelle a réduit de manière significative les paramètres mesurés et l'étendue de la zone endommagée. Les taux d'histamine et les activités de la myélo-peroxydase, une enzyme inflammatoire, ont été augmentés en présence d'alcool alors que le traitement par la nigelle et son composant ont eu des effets inverses. Les résultats

montrent ainsi que cette plante est capable de protéger la muqueuse gastrique contre les lésions induites par l'alcool grâce à ses actions anti péroxidatives, antioxydantes et anti-histaminiques. [9], [188]

Une seconde étude a évalué les effets protecteurs de *Nigella sativa* L. et du miel naturel sur l'ulcère gastrique induit par l'acide acétylsalicylique dans un modèle expérimental. Ces effets sont comparés à ceux de la cimétidine. Les résultats ont montré que la nigelle et le miel naturel ont une action sur l'ulcère gastrique similaire à la cimétidine. [189]

Une autre recherche récente de 2016 s'est intéressée aux effets de l'association de la nigelle et du miel dans l'infection gastrique par *Helicobacter pylori*. La fréquence élevée de *Helicobacter pylori* et la prévalence croissante de la résistance aux antibiotiques, en particulier dans les pays en développement, soulignent la nécessité de découvrir de nouveaux médicaments plus sûrs pour le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*. Le mélange administré quotidiennement contient 6 grammes de graines moulues de *Nigella sativa* L. et 12 grammes de miel. Les patients présentant des troubles gastro-intestinaux et un test respiratoire positif à l'urée (UBT) ont été évalués et tous ont eu des résultats positifs pour l'infection à *Helicobacter pylori*. Les résultats de cette étude ont montré que le mélange a éradiqué *Helicobacter pylori* chez environ 57 % des patients infectés. Il est inférieur au taux d'éradication de la trithérapie constituée de l'amoxicilline, la clarithromycine et l'oméprazole (environ 75 à 80 % dans les pays en développement). L'action anti-*Helicobacter pylori* de *Nigella sativa* L. est probablement due à son effet inhibiteur de l'uréase. *Helicobacter pylori* utilise l'ammoniaque, le produit de l'enzyme uréase, pour se protéger de l'état acide de l'estomac. Les graines de *Nigella sativa* L. contiennent un certain nombre de composants : la thymoquinone, la dihydrothymoquinone et les terpènes. Le mélange a réduit avec succès les symptômes de dyspepsie dans cette étude. Même s'il n'est pas si efficace pour éradiquer *Helicobacter pylori*,

il sera capable de réduire les symptômes gastro-intestinaux dans la dyspepsie non ulcéreuse. [190], [191]

D'autres études à large spectre ainsi que des essais cliniques devraient être menés avant l'utilisation de ces produits en tant que médicaments de routine.

I.J.2. Actions hépatiques

De nombreuses études ont été réalisées depuis 20 ans pour démontrer les effets hépatoprotecteurs de la nigelle. Une des premières études a été réalisée en 1998. Dans cette étude, a été évalué l'effet protecteur de la thymoquinone contre la toxicité hépatique induite par l'hydroperoxyde de *tert*-butyle. Les résultats ont montré que le pré-traitement des hépatocytes de rats isolés avec 1 mM de thymoquinone réduit la fuite des enzymes cytosoliques, ALAT et ASAT. [191], [192]

En 1999, une autre étude a démontré chez la souris, après administration de thymoquinone à raison de 100 mg/kg, une inhibition des dommages hépatiques produits par le tétrachlorure de carbone. Cet effet s'explique par les propriétés anti-oxydantes de la thymoquinone, qui ralentit la peroxydation lipidique. [33], [191], [193]

Depuis les années 2000, de nombreuses études ont cherché à démontrer les effets hépatoprotecteurs de *Nigella sativa* L., de son huile et de son constituant la thymoquinone. Par exemple, en 2010, Coban et son équipe ont constaté que *Nigella sativa* L. avait un effet préventif sur les lésions hépatiques cholestatiques chez les rats. Les résultats ont également suggéré que la réduction de l'infiltration des neutrophiles et du stress oxydatif dans le foie était probablement responsable de cet effet protecteur. [191], [194]

Enfin, récemment, en 2015, Elkhateeb et ses chercheurs se sont intéressés au rôle de l'huile de *Nigella sativa L.* contre l'hépatotoxicité subaiguë induite par le tramadol, la néphrotoxicité ainsi que le stress oxydatif chez les rats albinos mâles adultes. Les fonctions hépatiques ont été altérées dans le groupe traité au tramadol, ce qui se traduit par une élévation des taux sériques d'ALAT, d'ASAT, de Gamma-GT et de bilirubine totale. Le tramadol cause également des dommages au foie par peroxydation lipidique et autres dommages oxydatifs. L'utilisation concomitante d'huile de nigelle et de tramadol a montré une amélioration partielle des effets hépatotoxiques et néphrotoxiques ainsi qu'un effet antioxydant mis en évidence par une réduction significative de la teneur en malondialdéhyde et une élévation des taux de glutathion peroxydase.

Cette étude a révélé que l'administration d'huile de nigelle pendant le traitement au tramadol serait bénéfique, du fait de son action anti-hépatotoxique. [195]

Galien prétendait que la graine de nigelle « *est efficace contre l'eau qui atteint l'œil lorsqu'on l'écrase, qu'on la mélange à l'huile d'ers puis qu'on la sent.* » [8]

En 2015 et 2016, deux études réalisées par un même auteur traitent de ce sujet. Dans la première étude, l'auteur Taysi s'est penchée sur les effets antioxydants et radio-protecteurs de l'huile de *Nigella sativa* L. et de la thymoquinone contre la cataracte chez des rats induite par des rayonnements ionisants. Les résultats ont montré que la cataracte s'est développée chez 80 % des rats après irradiation. Dans la seconde étude, l'auteur étudie les mêmes effets. Ces deux études aboutissent aux mêmes résultats. Le taux de survenu de cataracte a baissé de 20 % chez les rats ayant reçu l'huile de nigelle et 50 % chez les rats ayant reçu la thymoquinone. [196], [197]

D'après l'auteur Taysi, les deux études suggèrent que l'huile de nigelle et la thymoquinone pourraient prévenir la survenue des cataractes induites par les rayonnements ionisants chez les rats. Cependant, nous n'avons aucune étude sur le plan clinique qui permettrait de confirmer les propos de Galien chez l'homme.

I.L. ACTIONS SUR LE SYSTEME REPRODUCTEUR

I.L.1. Actions sur la spermatogénèse et la fertilité masculine

Des études ont cherché à élucider l'action de la nigelle sur la reproduction.

En 2016, une étude s'est intéressée aux effets modulateurs possibles de la consommation quotidienne d'huile de *Nigella sativa* L. sur la fertilité des rats mâles. Les animaux ont reçu pendant quatre semaines par voie orale, de l'huile de nigelle à 1 mL/kg/jour, du chlorpyrifos à 20 mg/kg/jour et un mélange d'huile de nigelle et de chlorpyrifos. Le chlorpyrifos est un pesticide organophosphoré modérément toxique pour l'homme et couramment appliqué par les agriculteurs du monde entier pour protéger leurs cultures. [198], [199]

Les résultats ont montré que le chlorpyrifos diminuait le nombre de spermatides, le nombre de spermatozoïdes, la production quotidienne de spermatozoïdes et la motilité des spermatozoïdes, tout en augmentant le nombre de spermatozoïdes morts et de spermatozoïdes anormaux par rapport au groupe témoin. Les substances réactives à l'acide thiobarbiturique ont augmenté, tandis que le glutathion et les enzymes antioxydantes ont diminué dans le plasma et les testicules des rats traités au chlorpyrifos.

Or, la consommation unique d'huile de nigelle montre une augmentation de la testostérone, du glutathion et des enzymes antioxydantes et une diminution des radicaux libres. L'association de l'huile avec le chlorpyrifos atténue ses effets toxiques. Par cette étude réalisée chez des rats, les auteurs montrent que l'huile de nigelle peut jouer un rôle dans l'amélioration des caractéristiques du sperme et modérer la toxicité induite par le chlorpyrifos sur la reproduction. [200]

En 2014, une étude s'est intéressée à la graine de nigelle et pour la première fois, les résultats ont suggéré que la thymoquinone protège contre l'altération des fonctions testiculaires du rat induite par le plomb. Lorsque coadministrée avec du plomb, la thymoquinone améliore le niveau de testostérone plasmatique et le nombre de spermatozoïdes. Cette étude ouvre de nouvelles perspectives quant à l'utilisation clinique de la thymoquinone dans l'intoxication au plomb. [94], [201]

L'infertilité est un problème social et clinique qui affecte les couples du monde entier. Au cours des dernières années, l'utilisation massive de médicaments à base de plantes a encouragé les scientifiques à déterminer leurs effets impressionnants sur la santé notamment chez les hommes infertiles. Chez des hommes iraniens présentant une morphologie anormale, une numération faible ou une mobilité réduite des spermatozoïdes, une étude a été réalisée en 2014. Ces patients ont reçu 2,5 mL d'huile de nigelle deux fois par jour pendant deux mois. Les résultats indiquent que l'apport quotidien de 5 mL d'huile de *Nigella sativa* L. améliore la qualité du sperme, notamment la numération des spermatozoïdes, la morphologie et la motilité, le volume de sperme et le pH chez les hommes infertiles. [202]

Les mécanismes qui sous-tendent ces effets ne sont pas clairs, mais les propriétés antioxydantes de l'huile de nigelle peuvent être impliquées.

La membrane des spermatozoïdes comprend une grande quantité d'acides gras polyinsaturés et de phospholipides qui sont vulnérables au stress oxydatif. [203]

En condition normale, les espèces réactives de l'oxygène sont neutralisées par les antioxydants du sperme. Mais en cas de réduction de la propriété antioxydante ou de production accrue d'espèces réactives de l'oxygène dans le sperme, le stress oxydatif serait nuisible aux différents paramètres du sperme. [202], [204]

Il y a également une étude indiquant que le niveau d'espèces réactives de l'oxygène est augmenté dans le sperme des patients infertiles. [205]

L'absorption quotidienne de 5mL d'huile de *Nigella sativa* L. pendant deux mois améliore la qualité du sperme chez les hommes infertiles sans aucun effet indésirable. La thymoquinone, le sélénium, la vitamine E aux propriétés antioxydantes présente dans l'huile de nigelle peuvent neutraliser les espèces oxygénées réactives dans le sperme et influencer positivement les paramètres anormaux des spermatozoïdes. Bien que les résultats des études suggèrent que la nigelle est un bon candidat dans le traitement de l'infertilité masculine, à ce jour des recherches plus poussées semblent nécessaires pour élucider les mécanismes d'action de l'huile de *Nigella sativa* L. responsable de cette action ainsi pouvant confirmer cette étude. [205]

I.L.2. Actions galactagogues

Selon Galien, la graine de nigelle « *favorise l'écoulement du lait de la nourrice* ». Peut-on confirmer cette utilisation traditionnelle ?

Dans une étude réalisée sur des rates en 2013, les effets des extraits aqueux et éthanoliques de graines de *Nigella sativa* L. sur la production de lait ont été évalués. Les résultats ont montré une augmentation significative de la production de lait de 31,3 % pour l'extrait aqueux et 37,6 % pour l'extrait éthanolique par rapport au témoin. Les extraits aqueux et éthanoliques de *Nigella sativa* L. peuvent stimuler la production de lait chez les rates mais ces résultats restent à confirmer chez l'homme. [206]

I.L.3. Actions sur les hormones sexuelles les organes reproducteurs

Une étude réalisée en 2011, s'est intéressée à l'effet de l'huile de nigelle sur les taux plasmatique de la testostérone, de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH) chez le rat. Les animaux ont été répartis en deux lots de dix individus chacun : un lot témoin et un lot traité. Le lot traité a reçu quotidiennement par voie intra-péritonéale 0,5 mL/kg de l'huile de la nigelle pendant 30 jours. Le témoin a reçu au même volume, par la même voie, en même temps et durant la même période du sérum physiologique (NaCl à 9 g/L). Les résultats démontrent pour la première fois l'effet de l'huile de la nigelle sur le profil hormonal des androgènes chez le rat pubère. Cet effet est marqué par une augmentation significative de la masse des organes reproducteurs et des taux plasmatiques de la testostérone, de la LH et de la FSH sans aucune influence significative du poids corporel. L'absence de la prise de poids chez les animaux traités pourrait être expliquée par la courte durée du traitement.

Cette étude permet de dire que l'huile de nigelle est douée d'un pouvoir stimulateur de la bio-synthèse de testostérone. Cette action pourrait être due au moins en partie à un ou plusieurs principes actifs contenus dans cette huile, tels que les tocophérols et les polyphénols. Le mécanisme d'action stéroïdogénique observé pourrait être médié par une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire. [207]

En effet, certaines études ont affirmé l'effet de l' α -tocophérol sur le métabolisme des androgènes chez des rats. [208], [209]

La thymoquinone, peut améliorer les paramètres des spermatozoïdes, le sperme, les organes reproducteurs et les hormones sexuelles dans les études animales. [203]

I.L.4. Actions sur la gestation

Dans la médecine traditionnelle, l'huile de nigelle était déjà utilisée à des fins contraceptives. Cette indication peut sembler en effet désuète et folklorique. Cependant, des scientifiques se sont posés la question de connaître le véritable intérêt de *Nigella sativa* L. sur la gestation. Les recherches ont commencé en 1995. L'auteur Keshri et son équipe ont étudié l'effet contraceptif d'un extrait à l'hexane des graines de nigelle. Les résultats ont montré que cet extrait administré à des rates à la dose de 2 g/kg/j prévenait la gestation entre les jours 1 et les jours 10 suivant le coït, mais après le dixième jour aucun effet abortif n'a pu être observé. L'extrait à la dose de 150-200 mg/kg présentait une légère activité utérutrophique comparable à une dose de 0,002 mg/kg de 17 β -oestradiol. [210]

Plus récemment, d'autres chercheurs se sont penchés sur le sujet en 2011, et ont recherché une activité phytoestrogène d'un extrait méthanolique de 40 plantes dont *Nigella sativa* L. Les phytoestrogènes sont des composés d'origine végétale qui imitent structurellement et fonctionnellement les œstrogènes et, par conséquent, sont considérés comme jouant un rôle important dans la prévention des cancers, des maladies cardiaques, des symptômes ménopausiques et de l'ostéoporose. Les flavonoïdes, les isoflavonoïdes, les lignanes, les stilbènes (resvératrol), sont définis comme des phytoestrogènes. *Nigella sativa* L. a montré un effet œstrogénique seulement après traitement par la naringinase. [211]

I.M. NIGELLA SATIVA L. ET CANCER : DES ETUDES ENCOURAGEANTES

Plusieurs épices constituent des sources potentielles de prévention et de traitement des cancers, telles que *Curcuma longa*, *Nigella sativa*, *Zingiber officinale*, *Allium sativum*, *Crocus sativus*, *Piper nigrum* et *Capsicum annum*.

Ils contiennent plusieurs composés actifs importants, tels que la curcumine, la thymoquinone, la pipérine et la capsaïcine.

Les principaux mécanismes d'action comprennent l'induction de l'apoptose, l'inhibition de la prolifération, la migration et l'invasion des tumeurs et la sensibilisation des tumeurs à la radiothérapie et à la chimiothérapie.

Les effets antioxydants, anti-inflammatoires et immunomodulateurs de *Nigella sativa L.*, pourraient jouer un rôle dans la prévention de plusieurs cancers, notamment les cancers du poumon, du foie, du sein, de l'estomac, du colorectum, du col de l'utérus et de la prostate. [212]

I.M.1. Propriétés anti-tumorales et cytotoxiques de *Nigella sativa L.*

De nombreux chercheurs se sont intéressés aux effets que peut avoir *Nigella sativa L.* en oncologie. Nous allons nous intéresser à quelques études.

I.M.1.a. Cancer du poumon

Dans une étude menée en 2014, il a été démontré que l'extrait de graine et l'huile de *Nigella sativa L.* réduisaient de manière significative la viabilité cellulaire et altéraient la morphologie cellulaire des cellules cancéreuses du poumon humain (à partir de 0,25 mg/mL/24h pour les extraits de graine et 0,1 mg/mL/24h pour l'huile de nigelle). [213]

En outre, dans une autre étude de 2015, les auteurs ont cherché à exploiter le rôle de la thymoquinone contre les tumeurs. Ainsi, la thymoquinone a joué un rôle dans l'inhibition de la prolifération, de la migration et de l'invasion des cellules cancéreuses pulmonaires de la lignée cellulaire A549. Elle a également inhibé l'expression de l'ARNm des cellules en prolifération, de la cycline D1, des Métalloprotéinase Matricielle MMP-2 et MMP-9 (qui jouent un rôle dans l'invasion des cellules cancéreuses) par l'intermédiaire de la voie ERK-1/2. [214]

I.M.1.b. Cancer du sein

En 2014, des chercheurs se sont intéressés à l'effet inhibiteur de la croissance de la thymoquinone sur deux lignées cellulaires de cancer du sein triple négatif avec p53 mutant. Les tests de métabolisme cellulaire ont montré que la thymoquinone inhibait la croissance des cellules cancéreuses sans affecter la croissance cellulaire normale. Les analyses cytométriques en flux ont montré un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 et une apoptose caractérisée par la perte de l'intégrité de la membrane mitochondriale. La thymoquinone a montré une réduction de la phosphorylation de l'Akt et une diminution de l'expression de XIAP. Et également, elle a augmenté la cytotoxicité induite par le cisplatine et le docétaxel.

Ces résultats suggèrent que la thymoquinone pourrait avoir un intérêt qui reste à approfondir dans la prévention du cancer du sein, même lorsque la p53 fonctionnelle est absente. [215]

I.M.1.c. Cancer du côlon

Dans une étude menée en 2014, les chercheurs ont constaté que la thymoquinone réduisait de manière significative la viabilité des cellules HCT116 de cancer du côlon humain de manière dépendante de la concentration et du temps. De plus, la thymoquinone a bloqué la signalisation STAT3 via l'inhibition de la phosphorylation de Janus kinase (JAK) 2- et de Src

de la tyrosine kinase de EGFR, induisant ainsi une apoptose des cellules cancéreuses du côlon humain. [216]

I.M.2. Les différents mécanismes d'actions possibles de la thymoquinone en oncologie.

Les effets anticancéreux de la graine de nigelle sont attribués essentiellement à la thymoquinone via différentes voies d'implications. Une étude menée en 2011 a recensé les mécanismes d'actions possibles de la thymoquinone.

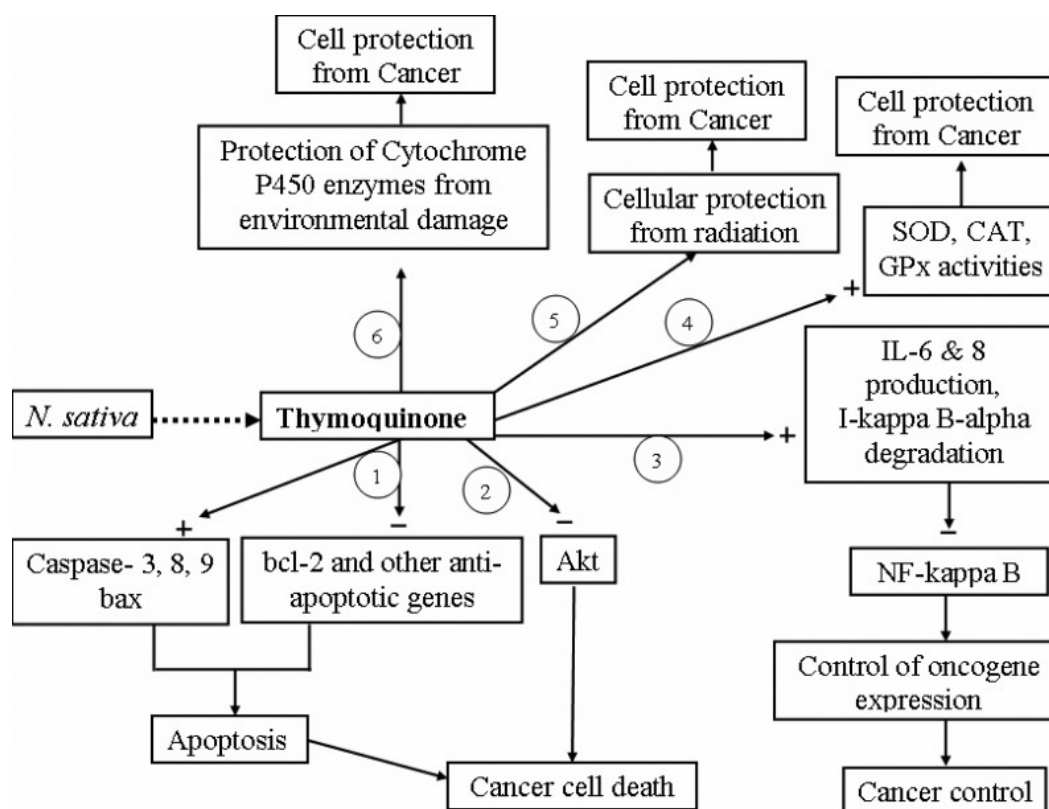


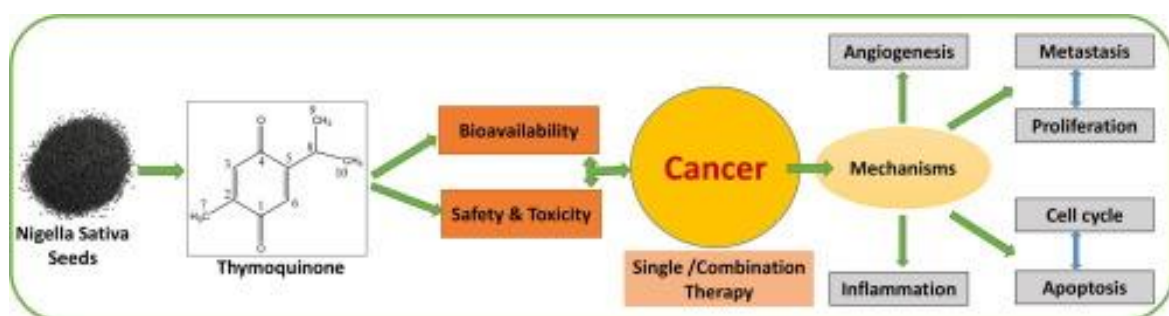
Figure 46 : Les différents mécanismes d'actions possibles de la thymoquinone. [217]

Légende

1. La thymoquinone induit la mort cellulaire apoptotique dans les tissus cancéreux en régulant positivement l'expression de gènes apoptotiques (caspases et bax) et en diminuant l'expression de gènes anti-apoptotiques (par exemple, bcl 2).
2. La thymoquinone supprime l'activation de l'Akt par déphosphorylation et bloque ainsi la survie des cellules cancéreuses.
3. La thymoquinone désactive la voie NF-kappa B en induisant la production de cytokines et contrôle ainsi l'expression oncogène.
4. La thymoquinone augmente l'activité des enzymes antioxydantes et protège les cellules contre le cancer.
5. La thymoquinone protège les cellules normales des lésions causées par les rayonnements ionisants dans le traitement du cancer
6. La thymoquinone empêche les enzymes CYP450 d'être endommagées.

Une étude publiée en décembre 2019 a permis de décrire de façon plus détaillée les mécanismes d'actions de la thymoquinone.

La thymoquinone agit sur plusieurs cibles moléculaires par différentes voies, et elle montre également ses actions via de nombreux mécanismes cellulaires comme l'inhibition de la prolifération, l'induction de l'apoptose, l'interruption du cycle cellulaire et la prévention de l'angiogenèse et des métastases cellulaires.



Différents types de mécanismes ont été abordés dans cette étude : nous allons nous pencher en particulier, sur le rôle de la thymoquinone dans l'interruption du cycle cellulaire.

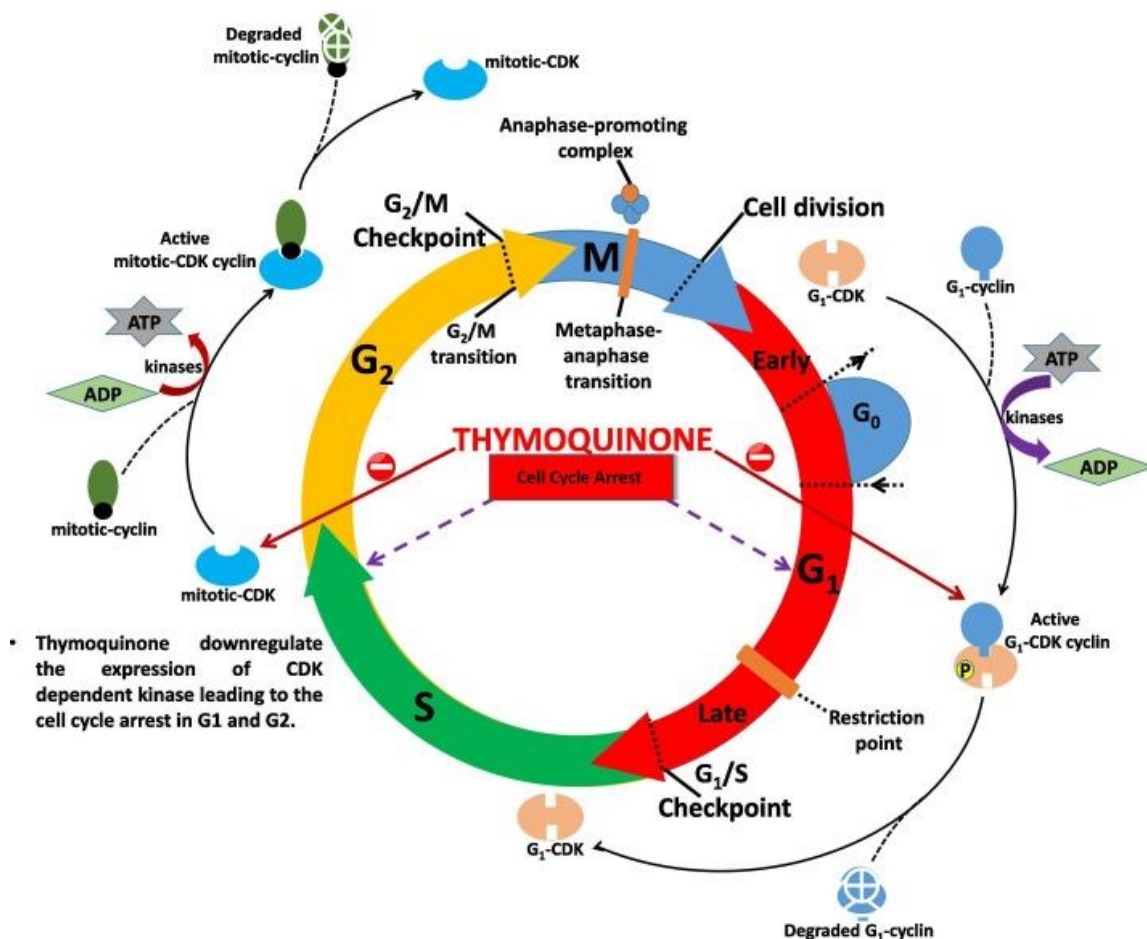


Figure 47 : Rôle de la thymoquinone dans la régulation du cycle cellulaire.

Le cycle cellulaire des eucaryotes est divisé en deux événements majeurs de réplication de l'ADN (phase S) et de mitose (phase M). Deux autres phases représentent des intervalles : phase G₁ et phase G₂ au cours desquelles la cellule se prépare à la réplication et à la mitose. La kinase cycline-dépendante (CDK) joue un rôle crucial dans la régulation du cycle cellulaire, elle intervient tout au long du cycle cellulaire et contrôle à la fois l'événement de transition G₁/S et de transition G₂/M. D'après l'auteur, la thymoquinone interviendrait sur l'expression de la CDK conduisant au blocage du cycle cellulaire dans la phase G₁ et G₂. [218]

II. TABLEAU RECAPITULATIF

En résumé, nous pouvons réaliser un tableau récapitulatif des cibles testées par *Nigella sativa* L. [105]

Tableau 25 : Cibles testées par *Nigella sativa* L.

Cibles testées	Type de produit						
	Graine	Extrait éthérique	Extrait alcoolique	Extrait aqueux	Huile fixe	Huile essentielle	Thymoquinone
Antibactérienne		x	x	x	x	x	
Anti-parasitaires	o		o	o	o x		
Sur le système respiratoire				o x	o x		o
Antioxydant			x		o x	x	x
Anti-Inflammatoire				x	o x	x	o x
Anti-hyperlipidémie	o						
Anti-tumorale					x		x
Anti-diabétique	x		o		o #	o	o x
Protection cardiovasculaire	#		o	x		o	o
Protection gastro-digestive	o						o
Protection hépatique					o		o x
Sur le SNC	#		o		o		o #
Effet sur le système reproducteur	o		o	o	o #		o
Effet sur le système immunitaire	o #			o		o x	
Anti-allergiques					#	#	o #
Dermatologiques		o		o #	#		
o : <i>in vivo</i> x : <i>in vitro</i> # : essai clinique							

CHAPITRE 4 : TOXICOLOGIE

I. PRECAUTIONS D'EMPLOIS

Nigella sativa L. ne doit pas être confondue avec *Nigella damascena* L. ou nigelle de Damas dont les graines seraient toxiques. Du fait de sa forte saveur épicée, les extraits sont, dans beaucoup de situations, mélangés avec du miel. Comme pour beaucoup de produits à portée thérapeutique, il convient de lire et de suivre les instructions et mises en garde. [9]

Bien qu'aucune information stipulant l'irritation de la peau n'ait été rapportée à ce jour, un test préalable et localisé doit être effectué avant toute utilisation : une infime quantité d'extrait doit être déposée au creux du coude et recouverte par un pansement. Si au bout de 24 heures apparaissent une rougeur et une irritation c'est le reflet d'une réaction néfaste. Dès lors, il est recommandé d'abandonner le traitement de l'affection par la nigelle. [9]

Les personnes souffrant de dysfonctionnements hépatiques ou rénaux doivent utiliser la nigelle avec précaution. De même, les personnes souffrant de diabète doivent surveiller leur glycémie, bien que son action sur celle-ci ait été vérifiée. La nature de tous les constituants de *Nigella sativa* L. n'ayant pas encore été intégralement déterminée, il serait souhaitable d'éviter une consommation à forte dose et sur une longue période. Il faut savoir que les glucosides, un des composants de la graine et de beaucoup d'autres plantes présente une toxicité avérée à forte dose. [9]

II. TOXICITE ET EFFETS SECONDAIRES

Les études rapportant la toxicité ne sont pas assez nombreuses pour juger de cet effet de manière définitive, mais ils doivent être pris en considération notamment vis-à-vis des patients souffrant d'affections graves. Les informations collectées parlent d'un degré de toxicité mineur. Pourtant, des effets négatifs sur les reins et le foie ont été rapportés.

Des travaux entrepris par une équipe iranienne et publiés en 2005 ont consisté à évaluer les effets aigus de la toxicité éventuelle des graines de *Nigella sativa* L. en recourant aux extraits aqueux, méthanoliques et chloroformiques. Afin de l'évaluer, une mesure de la DL50 a été effectuée. [219]

La DL50 ou dose létale 50 est un indicateur quantitatif de la toxicité d'une substance. Elle s'exprime en g de matière active par kg d'animal. Plus ce chiffre est petit, plus la substance est toxique. Cette dose n'est valable que pour une espèce précise (le plus souvent le rat) et un mode d'introduction précis dans l'organisme (ingestion, inhalation, application cutanée). La DL50 peut varier, parfois fortement, en fonction du solvant utilisé ainsi qu'en fonction du sexe de l'animal. Ces chiffres ne sont pas directement extrapolables à l'homme. Elle est le plus souvent exprimée pour une ingestion orale chez le rat. [220]

Ainsi, dans cette étude, les extraits aqueux ont été administré à différentes doses de 6, 9, 14 et 21 g/kg. Aucune mortalité n'a été observé, cependant les auteurs ont observé une réduction du poids des animaux après administration de 21 g/kg d'extrait méthanolique et chloroformique à partir du 5^{ème} jour après administration. L'extrait aqueux administré seul n'a pas modifié le poids, mais a montré une toxicité hépatique à partir de 6g/kg. La nigelle est à utiliser avec précaution chez les insuffisants rénaux. [219]

Une étude a été entreprise sur des animaux par une équipe marocaine dont les travaux ont été publiés en 2002. Elle insiste sur les modifications enregistrées pour certains paramètres tel le métabolisme de l'hémoglobine et la diminution des taux de leucocytes et de plaquettes, paramètres à prendre en considération car peut-être potentiellement révélateurs d'une toxicité. En effet, l'hématocrite et les taux d'hémoglobine ont été augmentés. Or, l'hématocrite, une mesure de la fraction volumique des hématies ou globules rouges, constitue un indicateur clé de l'état d'hydratation de l'organisme, et de la présence d'une anémie ou d'une grave perte de

sang, et de l'aptitude du sang à transporter l'oxygène. Un hémocrite augmenté peut-être dû à une perte de liquides, comme en cas de déshydratation, de traitement diurétique et de brûlures, ou à une augmentation du nombre d'hématies comme en cas de troubles cardiovasculaires et rénaux par exemple. Par ailleurs, les plaquettes sanguines ont un rôle très important dans la coagulation. Une diminution trop importante du taux de plaquettes entraîne un risque hémorragique. Dans cette même expérience, la prise de poids a été ralentie par rapport aux animaux contrôle. [9]

Avec ces éléments à l'esprit, il nous paraît indispensable d'avertir les potentiels consommateurs de *Nigella sativa* L. sur la toxicité de cette plante lorsqu'elle est consommée en l'absence de tout suivi médical, et notamment sur le long terme.

Une consommation quotidienne de 500 à 750 mg durant une période courte semble la plus raisonnable en attendant que des recherches plus étendues soient effectuées. [9]

Il faut également noter que *Nigella sativa* L. pourrait également provoquer une allergie, voire une réaction anaphylactique, chez certains patients. C'est pourquoi toutes les précautions doivent être prises par les personnes hypersensibles notamment. Selon l'OMS, l'allergie figure au 4ème rang des maladies les plus fréquentes dans le monde, l'allergie respiratoire (50 % des cas) étant l'une des premières maladies chroniques de l'enfant et de l'adolescent. En France, le nombre d'allergies a été multiplié par 2 en 10 ans, et 1 personne sur 5 est sujette aux allergies, qu'elles soient environnementales ou alimentaires. Tous les aliments sont capables de provoquer une allergie alimentaire chez les individus hypersensibles. Néanmoins, certains aliments sont plus souvent que d'autres à l'origine d'allergie alimentaire. [9]

Le potentiel de sensibilisation de la drogue est faible. Cependant, des dermatites de contact à caractère allergique ont été observées après application locale d'huile de nigelle.

Une étude a recensé en 2013, une observation spectaculaire chez une femme de 53 ans présentant une éruption bulleuse liée au contact et à l'ingestion d'huile de nigelle. Elle présentait, comme principal antécédent, un syndrome de Turner (caryotype 45, X) et une ostéoporose traitée par estrogènes.

Les lésions cutanées étaient apparues depuis une semaine et s'étaient aggravées malgré l'application de dermo-corticoïdes. La patiente appliquait par massages et ingérait depuis deux semaines de l'huile de nigelle. La patiente appliquait l'huile de nigelle sur différentes parties du corps : visage, y compris les paupières, cou, conduits auditifs externes, torse, ainsi qu'au niveau de ses articulations douloureuses et du périnée.

Lors de l'examen clinique initial, la malade était fébrile à 38,1 °C et présentait une éruption érythémateuse papuleuse associée à des vésicules et des bulles sur les zones d'application de l'huile de nigelle. Cette éruption est probablement due à une réaction systémique liée à son absorption. Les patch-tests avec l'huile de nigelle de la patiente et une autre huile de nigelle achetée dans un magasin à label bio étaient fortement positifs avec une réaction vésiculeuse. Les réactions étaient limitées aux zones testées. Une analyse spectrométrique par chromatographie était réalisée au laboratoire de dermatochimie de Strasbourg pour comparer la composition chimique des deux échantillons d'huile dans le but de s'assurer que le produit apporté par la patiente était bien de l'huile de nigelle. L'analyse trouvait deux courbes avec des pics superposables, mais d'amplitude différente, confirmant l'utilisation par la patiente d'une huile de nigelle. La différence entre les deux huiles analysées consistait essentiellement en la présence de vitamine E dans l'huile achetée dans le magasin à label « bio » et dans la quantité relative de quinones. De plus, on retrouvait dans les deux huiles de nigelle, la présence de nombreux terpènes connus pour leur potentiel allergisant. Les auteurs

ont émis l'hypothèse que la patiente s'était sensibilisée par voie cutanée et la prise orale avait contribué à l'extension des lésions. [221]

Cependant, nous avons vu précédemment que l'huile de nigelle présente une activité phyto-estrogène. Y aurait-il ici une interaction avec la prise d'estrogène chez cette patiente ? Cela reste à prouver.



Figure 48 : : Figure 1. a et b : lésions vésiculobulleuses sur les zones d'application de l'huile associées à des zones de décollement. [221]

En 2017, une autre étude s'est intéressée aux réactions allergiques de contact provoquées par l'huile de nigelle. L'allergène déclenchant est inconnu. Dans cette étude, 6 cas de dermatite de contact grave mimant une nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été recensés, après application topique d'huile de nigelle, sans ingestion orale. Le délai médian de survenue était de un jour et demi, avec une sensibilisation antérieure chez trois patientes. Les chercheurs ont utilisé la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse afin d'examiner l'échantillon d'huile de nigelle. Les résultats ont montré un mélange de terpènes, de

thymoquinone, d'acide linoléique et d'acides gras. La thymoquinone et les terpènes seraient de potentiels allergènes. [222]

Figure 49 : Les réactions allergiques à l'huile de Nigelle peuvent mimer une NET par un mécanisme de contact.
[222]

III. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



Pour *Nigella sativa* L., et jusqu'à ce jour, il n'y a pas d'interactions médicamenteuses recensées. Cependant, par son action inhibitrice sur l'agrégation plaquettaire et la coagulation sanguine, il faut être vigilant chez les patients sous traitement anti-coagulants. De plus, l'huile de nigelle est déconseillée aux femmes enceintes et aux enfants de moins de 7 ans. Son innocuité n'a pas été vérifiée chez les très jeunes enfants. [9]

La prise de nigelle est contre-indiquée chez la femme enceinte. [106]

Une étude a été entreprise en Inde entre 1986 et 1987 a rapporté que l'utilisation de 20 à 30 grammes de poudre de graine, prises à 48 heures d'intervalle, a conduit à une fausse couche

chez 66 % des femmes interrogées. Ces informations soutiennent, une fois de plus, l'idée qu'une attention particulière doit être accordée à l'utilisation des plantes médicinales. [223]

CHAPITRE 5 : PRODUITS A BASE DE NIGELLE

I. PRESENTATION ET UTILISATIONS

On retrouve la nigelle dans différentes préparations à base de thé, café ou huile de massage. Mais également sous forme de miel de cumin noir, savon, shampoing et toutes sortes de crèmes. Elle est utilisée dans les préparations culinaires, depuis des siècles, dans de nombreux pays du Moyen-Orient, d'Afrique du Nord et d'Asie.

La nigelle est utilisée soit :

- en usage externe : pure ou mélangée avec des huiles essentielles ou d'autres huiles végétales, en applications locales pour les soins cutanés.
- en usage interne : en complément alimentaire, en gélules de poudre de graine de nigelle ou en capsules d'huile de nigelle: teneur entre 100 et 500 mg. [9]

Nous pouvons recenser dans la littérature de nombreuses préparations à base de nigelle. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe encore aucune spécialité médicamenteuse à base de nigelle malgré de nombreuses études scientifiques qui soutiennent son intérêt en thérapeutique.

En effet, cette plante présente déjà des utilisations en phytothérapie, notamment sous forme de tisanes et sous forme de gélules à base d'huile revendiquant l'allégation « complément alimentaire à activité immunomodulatrice ». [12]

I.A. UTILISATION CULINAIRE

La nigelle du fait de sa richesse en vitamines, minéraux et lipides et par la qualité de ses protéines, devrait naturellement se retrouver parmi les condiments majeurs de notre cuisine. Elle n'est pas seulement un complément alimentaire intéressant pour ses effets positifs sur notre santé. Ses graines sont un condiment qui révélera maints plats et les rendra ainsi plus digestes.

Les graines étant donné leur saveur épicée peuvent être substituées au poivre ou mélangées avec d'autres herbes aromatiques. Les graines de nigelle rentrent dans la composition de mélanges d'épices et de préparations à base d'épices : panch phoron et ras-el-hanout. [33]

Le panch phoron est un mélange d'épices utilisé au Bangladesh et dans l'Inde orientale. Ce mélange est composé de cinq graines colorées : la nigelle, le fenouil, la moutarde noire, le fenugrec doré et le cumin. Généralement, les graines sont ajoutées dans des proportions égales, bien que cela puisse varier selon les goûts. [224]



Figure 50 : Panch phoron. [224]

En Afrique du Nord, la nigelle se retrouve dans un mélange d'épice traditionnelle : le ras-el-hanout. La recette traditionnelle du ras-el-hanout varie entre 24 et 27 ingrédients et peut aller jusqu'à plus de quarante. [225]



Figure 51 : Ras-el-hanout. [226]

En Orient, c'est autant pour sa saveur aromatique que pour ses vertus stimulantes de la digestion que la cuisine traditionnelle utilise le cumin noir. C'est un choix judicieux pour les personnes souffrant d'un dysfonctionnement rénal ou de maux d'estomac et qui supportent mal la cuisine épicée. [8]

Les graines sont utilisées entières ou moulues, spécialement dans les pays du Proche-Orient et la Turquie, quelquefois mélangées avec les graines de sésame. Elles servent à aromatiser le pain (en supplément à la farine et/ou saupoudrées sur le pain avant sa cuisson), les pâtisseries, les plats sucrés, les fromages, les sauces et les soupes. En Inde, les graines non moulues, souvent grillées au préalable, servent dans les recettes de légumes secs, à parfumer des plats à base de légumes et comme ingrédient de conserves aigres et chutneys. On les saupoudre aussi sur les pains « Naan » (galette de pain de régions d'Asie centrale et du sud). [33]



Figure 52 : Pain oriental. [13]

En France, la poudre de graine est utilisée comme du poivre. [33]

Les graines sont aussi utilisées dans l'assaisonnement des salades et la préparation des vinaigrettes. Dans la cuisine méditerranéenne, l'huile de nigelle peut être mélangée à d'autres huiles comme l'huile de noisette, d'olive ou de sésame. [32], [33]

Malgré les nombreuses études que nous avons présentées ainsi que les effets bénéfiques de l'huile essentielle de nigelle, celle-ci n'est toujours pas commercialisée.



Figure 53 : Huile de *Nigella sativa* L. commercialisée par Pranarôm. [227]

En Égypte, les graines de nigelle sont pulvérisées pour aromatiser le café. [33] Il est également possible de faire une décoction de graine de nigelle, ou bien une infusion. Par ailleurs, il existe dans le commerce des infusions en sachet, voire des cafés solubles à base de nigelle. [13]

Infusion de nigelle « maison » : pour 1 personne

- ***1 cuillère à soupe de graines de nigelle***
- ***1 tasse d'eau portée à ébullition***
- ***du sucre ou miel***
- ***lait ou crème (facultatif, selon le goût)***

Piler les graines dans un mortier et les mettre dans une infusette ou boule à thé, verser l'eau chaude frémissante. Laisser infuser à couvert 8 à 10 minutes. Sucrez et consommer chaud. [13]



Figure 54 : Café crème à la nigelle. [228]



Figure 55 : Sachets de thé noir à la nigelle. [229]

Une boisson gazeuse à base de cola et de nigelle est également commercialisée sous le nom de Sawda Cola. [230]



Figure 56 : Boisson gazeuse à base de cola et de nigelle. [230]

I.B. UTILISATION EN COSMETIQUE

À l'heure actuelle, chacun attache une grande importance à sa présentation. Les soins du corps sont de plus en plus à base de produits naturels et le cumin noir a acquis, à côté de ses vertus thérapeutiques, une grande renommée pour son action dans le domaine cosmétique. Alors qu'en Égypte, il existe un grand nombre de produits cosmétiques qui utilisent le cumin noir, on n'en trouve guère en France. Mais il n'est pas difficile de réaliser soi-même des huiles, crèmes, peeling ou masques pour ses besoins personnels. L'administration orale ou externe garantit le bon état de la peau. [32]

En cosmétique, on l'exploite pour ses propriétés calmantes, régénérantes, revitalisantes et anti-inflammatoires. Les acides gras préservent d'un vieillissement prématuré. La beauté légendaire de Néfertiti serait attribuée, entre autres, à l'utilisation de produits à base de *Nigella sativa* L. et de beurre de karité. [9]

Des crèmes de soins pour le visage

Il suffit d'enrichir sa crème de soin habituelle par quelques gouttes d'huile de nigelle ou de réaliser soi-même sa crème de soin. Pour cela, il faut chauffer au bain-marie à 60°C environ 50 mL d'huile de cumin noir et 50 mL d'huile de jojoba. À ce mélange, il faut rajouter 10 grammes de cire d'abeille et remuer ainsi jusqu'à entière fusion de la cire. Enfin, la crème est à conserver au frais. [32]

Une crème gommante et nettoyante

On peut incorporer quelques gouttes d'huile de nigelle aux graines de nigelle finement pulvérisées. Appliquer ce mélange en massant circulairement la peau et laisser agir dix minutes. Puis rincer à l'eau chaude. [32]

Un masque pour visage : masque Néfertiti

Il s'agit d'un mélange de poudre de ghassoul (terre argileuse naturelle provenant du Maroc, réputée pour ses vertus astringentes, absorbantes et son extrême douceur) et d'ingrédients ci-dessous indiqués. Le mélange se fait d'abord avec de l'eau chaude et de l'eau de rose. Ensuite, on ajoute l'huile de nigelle et le miel en fouettant la préparation pour la rendre homogène. Le mélange doit être appliqué sur une peau nettoyée et sèche. Au bout de dix minutes, le masque peut être ôté à l'eau. [9]

Huile revitalisante pour le corps

L'huile de cumin noir tonifie le tissu conjonctif et stimule l'irrigation sanguine de la peau. C'est donc une base idéale pour des huiles corporelles. L'huile de nigelle peut être ainsi

mélangée en quantité égale avec l'huile de germe de blé. Si la peau est sèche, l'huile de nigelle peut être associée avec quelques gouttes d'huiles essentielles de géranium, de genévrier ou de patchouli. Pour une peau fatiguée, marquée par l'âge, l'huile peut lui apporter du tonus en la mélangeant avec l'huile essentielle d'ylang-ylang et de lavande officinale. [9]

Soins pour des cheveux éclatants

L'huile de cumin noir tonifie le cuir chevelu et renforce le cheveu qui apparaît plus brillant et plus souple. Si les cheveux sont ternes, secs et cassants, il suffit d'enrichir son shampoing habituel avec quelques gouttes d'huile de nigelle ou réaliser ce masque :

- ***2 cuillères à soupe de graines de cumin noir finement pulvérisées.***
- ***1 cuillère à soupe de vinaigre de cidre***
- ***1 tasse d'huile d'olive***

Mélanger le tout et, le soir, masser les cheveux et cuir chevelu avec ce mélange. Laisser agir trente minutes, puis laver avec un shampoing. [9]

Sur internet, de nombreux produits cosmétiques à base de nigelle sont vendus. On peut retrouver par exemple :

Le shampoing à l'huile de nigelle riche en éléments actifs, permet de nourrir les cheveux et les fortifier. Grâce à son action nourrissante et régénérante, il redonne souplesse et douceur aux cheveux ternes et fatigués, il combat la chute de cheveux et les problèmes pelliculaires. Son action anti-inflammatoire et antimycosique permet d'apaiser les cuirs chevelus irrités et d'éviter les démangeaisons. [231]



Figure 57 : Shampoing douceur à l'huile de nigelle. [231]

Le savon au cumin noir est élaboré à partir d'huile végétale de nigelle extraite des graines. La graine de nigelle, riche en acides gras de nigellone et de thymoquinone représente un excellent agent anti inflammatoire qui participe à lutter contre de nombreux problèmes de peau comme l'acné, l'eczéma, les mycoses ou le psoriasis. Elle a également une action cicatrisante, grâce aux antioxydants, qui protège ainsi la peau du vieillissement cutané, et une

action nourrissante et régénérante afin de redonner souplesse et douceur à la peau. Il s'agit d'un savon préconisé pour la toilette des personnes qui ont une peau sèche, sensible ou irritée. [232]



Figure 58 : Savon à la nigelle. [232]

II. UTILISATION TRADITIONNELLE APPLIQUEE A LA MEDECINE MODERNE

Nigella sativa L. présente le grand intérêt de pouvoir être utilisée tant par voie interne que par voie externe. L'usage traditionnel l'a associée à d'autres plantes. Cependant, l'huile de cumin noir joue toujours le rôle central.

On utilise l'huile en usage externe en cas de problèmes de peau, d'inflammations, d'eczémas, de contusions et entorses, d'ecchymoses, de mycoses cutanées, de prurit, d'acné et de psoriasis. Pour toutes ces indications, on peut utiliser l'huile de nigelle pure ou en préparation qui a fait ses preuves dans la médecine traditionnelle. Il existe une multitude de recettes et préparations recensées dans les ouvrages. Nous allons nous intéresser à quelques-unes d'entre elles. Cependant, la consommation et l'application de cette plante est à utiliser avec prudence et après un avis médical.

Une crème au cumin noir contre l'acné

Comme nous l'avons vu précédemment, de par sa richesse en éléments actifs et notamment en thymoquinone, l'huile de nigelle est largement préconisée en cas de problèmes de peau, grâce à son action assainissante, antioxydante et cicatrisante. Afin de réaliser une crème à la maison contre l'acné, il suffit de laisser macérer les graines de nigelle pendant 6 à 7 heures dans le vinaigre de cidre. Garder la poudre humide et y ajouter le même volume d'huile de nigelle. Bien mélanger et réchauffer brièvement 2 à 3 minutes. Tous les soirs, appliquer la pâte sur les lésions acnéiques du visage. [32]

Pour renforcer le système immunitaire

Aux côtés d'un certain nombre de plantes, on utilise l'huile de *Nigella sativa* L. pour renforcer et réguler les défenses naturelles de l'organisme et pour combattre les maux résultant d'un dysfonctionnement, d'un dérèglement ou d'une faiblesse du système immunitaire. Une cure

de 3 à 6 semaines a été préconisée par le docteur Peter Schleicher (directeur d'un institut de recherche en immunologie à Munich en Allemagne) en collaboration avec le docteur Mohamed Saleh, à raison d'une à deux capsules de 500 mg par jour. L'hiver, il est nécessaire de doubler les prises. Les cures peuvent se prolonger jusqu'à trois à six mois à des doses minimales. [9]

Une aide en cas d'insuffisance respiratoire

L'huile essentielle de nigelle a une action fluidifiante du mucus et vasodilatatrice des bronches. Son utilisation entraîne un soulagement rapide dans les cas de crises aiguës. Dans le traitement des cas chroniques, elle rééquilibre et stabilise le système immunitaire. On peut l'utiliser sous forme de cures d'une à deux capsules trois fois par jour ou d'une cuillère à soupe d'huile par jour en complétant avec des séances d'inhalations. [32]

Inhalation de poudre de graines de cumin noir

- ***1 verre de graines***
- ***1 litre d'eau bouillante***

Dans une casserole, verser l'eau bouillante sur les graines pulvérisées puis laisser infuser après avoir bien remué. Recouvrir la tête et la nuque d'un linge et inhaler les vapeurs pendant 15 minutes.

Un baume pour les yeux irrités

L'huile de cumin noir a des propriétés anti-inflammatoires. Il suffit d'enduire ses tempes le soir au coucher d'un peu d'huile. Des compresses en coton imprégnées d'une infusion de graines soulagent également les douleurs oculaires. [32]

Combattre l'hypertension artérielle

L'huile de cumin noir peut aider à combattre cette maladie, véritable fléau de la civilisation moderne. Il suffit de rajouter 5 gouttes d'huile de cumin noir, 4 à 5 fois par jour,

dans une boisson chaude et de la boire lentement. Ou bien, le matin, on prendra avant le petit déjeuner, pendant 20 jours, une pâte d'ail et de cumin noir que l'on préparera de la façon suivante :

- ***une gousse d'ail***
- ***2 cuillères à soupe de miel***
- ***1 cuillère à café de graine de nigelle finement pulvérisées***

Faire bouillir la gousse d'ail afin de la ramollir, y ajouter le miel et la poudre de graines.[32]

Combattre les douleurs articulaires

Les douleurs articulaires sont liées soit à des phénomènes d'usure, soit à une inflammation. On peut prévenir cette inflammation en prenant 1 à 2 capsules d'huile de nigelle mais également en appliquant directement l'huile sur la zone douloureuse. [32]

Il existe d'autres utilisations possibles en cas de douleurs céphaliques, d'insomnie et troubles du sommeil, et d'inflammation des gencives.

Cependant, la commercialisation de l'huile de nigelle n'échappe pas à la contrefaçon. Comme de nombreuses autres huiles végétales précieuses, on peut la retrouver sur le marché, mélangée avec d'autres huiles végétales bon marché. Il est important avant de choisir le produit, de s'intéresser au certificat d'authentification qui est fourni par le laboratoire d'analyse. Ces produits falsifiés peuvent s'avérer dangereux pour la santé du consommateur.

CONCLUSION

Nigella sativa L. a été utilisé depuis des siècles de manière intuitive. Comme bien d'autres remèdes, elle aurait pu totalement disparaître actuellement, au même titre que d'autres plantes autrefois très en vogue.

A travers cette thèse, nous avons pu découvrir *Nigella sativa* L., une plante utilisée comme une épice pour assaisonner les mets mais aussi comme un remède dans de nombreuses civilisations.

Depuis plusieurs dizaines d'années, les scientifiques ont mesuré le potentiel que pouvait représenter cette graine. Son composant principal, la thymoquinone est très active et joue un rôle important dans de nombreuses actions pharmacologiques. Les chercheurs ont multiplié les études et les expériences afin de valider scientifiquement ses réelles activités. Parallèlement, parmi les consommateurs, il y a eu un véritable engouement autour de cette plante. Elle fait à présent clairement partie de la pharmacopée actuelle.

Dans ce travail, nous avons tout d'abord chercher à énoncer les textes ancestraux afin de montrer à quel point l'utilisation de la nigelle est ancienne. Malgré tout, les pratiques, les habitudes séculaires ne prouvaient en rien sa légitimité sur le plan pharmacologique. Il fallait également des mesures purement scientifiques. Ainsi, à travers les données actuelles et contemporaines, nous avons pu confirmer certaines de ses vertus supposées.

Le but de cette étude était de considérer la nigelle sous un nouvel angle et d'envisager son intérêt futur dans la thérapeutique. Parmi les actions pharmacologiques qui ont été mises en évidence et ainsi qui ont été vérifiées, nous retrouvons des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antibactériennes, anti-allergiques, antiasthmatiques, anti-infectieux et antiparasitaires. La nigelle est également très reconnue en cosmétique, elle traite les problèmes dermato-capillaires. Les études dirigées en laboratoire, sur l'animal ou sur l'homme ont permis

de mettre à jour de nouvelles actions pharmacologiques. Sa composition riche en antioxydants est en partie responsable de tous ces effets que l'on a pu découvrir.

La nigelle présente une composition très variée. En effet, elle est l'une des rares plantes qui contient à la fois une huile végétale et une huile essentielle. La nigelle contient des alcaloïdes, des saponosides, des flavonoïdes. L'huile végétale contient des acides polyinsaturés surtout l'acide linoléique, l'acide oléique et l'acide palmitique, des stérols, des phospholipides, des glycolipides ainsi que la thymoquinone. L'huile essentielle contenue dans cette huile végétale présente principalement du *trans*-anéthol, du *p*-cimène et la thymoquinone, molécule incontournable dans les recherches sur la nigelle. Cette molécule est impliquée dans de nombreuses voies de signalisation moléculaires. En particulier, elle joue un rôle dans le contrôle du cycle cellulaire. Ainsi, la thymoquinone devient intéressante pour le développement de molécules synthétiques dans le traitement des cancers. La nigelle présente également un avenir très prometteur dans les traitements en diabétologie.

L'enthousiasme pour l'utilisation de produits naturels pour traiter certaines pathologies, n'a cessé de croître dans notre culture occidentale. En France, les graines sont achetées dans des épiceries spécialisées et utilisées en cuisine notamment. La nigelle est déjà reconnue comme complément alimentaire. Dans les officines, la vente d'huile ou de capsules de nigelle se développent et les demandes des patients montrent de l'intérêt à l'égard de cette huile. Également, dans les revues de beauté ou même sur les réseaux sociaux, cette précieuse plante gagne du terrain et tente de se faire une place parmi les huiles qui connaissent déjà une grande notoriété.

Les patients s'intéressent notamment aux effets de la nigelle notamment sur la stimulation du système immunitaire, contre les allergies et les affections virales et hivernales. On note une

curiosité aussi de leur part pour son utilisation en vue de combattre certaines pathologies dermatologiques tels que l'eczéma.

L'intérêt de *Nigella sativa* L. devrait propulser les recherches afin de permettre l'appropriation du produit par les consommateurs, et lui offrir la place qu'elle mérite, depuis tant d'années, celle d'une plante incontournable en phytothérapie moderne.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J.-L. Schlienger, L. Monnier, et C. Colette, « Histoire de l'alimentation méditerranéenne », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 8, n° 4, p. 455-462, sept. 2014, doi: 10.1016/S1957-2557(14)70853-3.
- [2] M. Cahuzac-Picaud, « Épices, herbes et aromates: usages culinaires et recettes », *Phytothérapie*, vol. 10, n° 2, p. 109-116, mars 2012, doi: 10.1007/s10298-012-0697-y.
- [3] E. Birlouez, « La quête des épices, moteur de l'histoire », *Phytothérapie*, vol. 10, n° 2, p. 74-79, mars 2012, doi: 10.1007/s10298-012-0693-2.
- [4] J. () (Auteur) Lawton, *De soie, de parfums et d'épices*. Paris: Economica UNESCO, 2004.
- [5] « Commerce des épices », *Wikipédia*. sept. 09, 2016, Consulté le: oct. 29, 2016. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Commerce_des_%C3%A9pices&oldid=129428115.
- [6] « La route des Indes, la route des épices - Magazine », *Boutique en ligne Piccantino France*. <https://www.piccantino.fr/info/magazine/la-route-des-indes-la-route-des-epices> (consulté le janv. 09, 2019).
- [7] « Nestorius, Portugais et Église de St Thomas en Inde | EEChO ». <http://www.eecho.fr/nestorius-portugais-et-eglise-de-st-thomas-en-inde/> (consulté le janv. 09, 2019).
- [8] « Guérir par la Graine Noire - Al Habba As Sawda' par chez Orientica sur MuslimShop - Graine Noire Habba Sawda Guérison ». <http://www.muslimshop.fr/livres/sciences-et-religion/sante-et-medecine/guerir-par-la-graine-noire-al-habba-as-sawda-orientica-978-2-35635-015-2-p-3645.html> (consulté le févr. 29, 2016).
- [9] B. Saidi, *La graine de Nigelle: Remède sacré ou sacré remède ?* Editions La Ruche, 2010.
- [10] *Histoire naturelle de Pline*. F. Didot freres, fils et cie, 1865.
- [11] K. Ghedira et R. L. Jeune, « Huile de nigelle cultivée, *Nigella sativa* L. (Ranunculaceae) », *Phytothérapie*, vol. 8, n° 2, p. 124-128, avr. 2010, doi: 10.1007/s10298-010-0536-y.
- [12] K. Ghedira, « La nigelle cultivée : *Nigella sativa* L. (Ranunculaceae) », *Phytothérapie*, vol. 4, n° 5, p. 220, doi: 10.1007/s10298-006-0187-1.
- [13] M. Moussaoui, *La nigelle: Ses variétés et ses graines*. Editions Sabil, 2014.
- [14] « eFlore – Tela Botanica ». <https://www.tela-botanica.org/eflore/> (consulté le févr. 10, 2019).
- [15] « Nigelle cultivée », *Wikipédia*. oct. 02, 2018, Consulté le: janv. 23, 2019. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Nigelle_cultiv%C3%A9e&oldid=152687487.
- [16] « *Spermatophytina* », *Wikipédia*. févr. 09, 2019, Consulté le: févr. 11, 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Spermatophytina&oldid=156590980>.

- [17] « Plantes et botanique - classes des Angiospermes », *Plantes et botanique*, févr. 11, 2019. https://www.plantes-botanique.org/sousembranchement_angiospermes (consulté le févr. 11, 2019).
- [18] « Plantes et botanique - sous-classes des Magnolopsides », *Plantes et botanique*, févr. 28, 2019. https://www.plantes-botanique.org/classe_magnolopsides (consulté le févr. 28, 2019).
- [19] « Plantes et botanique - ordres des Magnoliidae », *Plantes et botanique*, févr. 28, 2019. https://www.plantes-botanique.org/sousclasse_magnoliidae (consulté le févr. 28, 2019).
- [20] R.-E. (1946-) (Auteur) Spichiger et M. () (Collaborateur) Perret, *Botanique systématique des plantes à fleurs*. Lausanne: Presses polytechniques et universitaires romandes, 2002.
- [21] BOTINEAU, *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs*. Lavoisier, 2010.
- [22] « Plantes et botanique - famille des Ranunculaceae », *Plantes et botanique*, févr. 28, 2019. https://www.plantes-botanique.org/famille_ranunculaceae (consulté le févr. 28, 2019).
- [23] C. (1944-) (Auteur) Grey-Wilson et M. () (Illustrateur) Blamey, *Toutes les fleurs de Méditerranée*. Lausanne Paris: Delachaux et Niestlé, 2000.
- [24] M. () (Auteur) Blamey, C. (1944-) (Auteur) Grey-Wilson, et V. (1958-) (Traducteur) Garnaud-d'Ersu, *La flore d'Europe occidentale*. Paris: Arthaud, 1991.
- [25] « Nigella arvensis ». <http://lionel.ribet.free.fr/pages/nigellaarvensis.html> (consulté le févr. 28, 2019).
- [26] « PlantFiles Pictures: Fennel Flower, Spanish Love-in-a-Mist, Spanish Fennel “Curiosity” (Nigella hispanica) by AnniesAnnuals ». <https://davesgarden.com/guides/pf/showimage/325296/> (consulté le févr. 28, 2019).
- [27] E. S. Step F. L. S. Edward, *English: Nigella hispanica Plate No. 8, from Favourite flowers of garden and greenhouse or Favourite flowers of garden and greenhouse by Edward Step, F.L.S. the cultural directions edited by William Watson F.R.H.S. Assistant Curator, Royal Gardens, Kew; illustrated with three hundred and sixteen coloured plates, selected and arranged by D. Bois Assistant chaire de culture au Museum d'Histoire Naturelle de Paris., Vol 1. 1896.*
- [28] A. Dönmez et B. Mutlu, « A new species of Nigella (Ranunculaceae) from Turkey », *Botanical Journal of the Linnean Society*, vol. 146, p. 251-255, oct. 2004, doi: 10.1111/j.1095-8339.2004.00325.x.
- [29] A. Dönmez, Z. Uğurlu Aydın, et S. Işık, « A New Species of Nigella (Ranunculaceae) from Northeastern Turkey », *Novon*, vol. 23, p. 411–415, janv. 2015, doi: 10.3417/2012040.
- [30] M. () (Directeur de la publication) Wichtl, *Plantes thérapeutiques*. Paris Cachan: Tec [et] Doc Éd. Médicales internationales, 2003.

- [31] « Nigelle cultivée », *Wikipédia*. févr. 09, 2016, Consulté le: mars 04, 2016. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Nigelle_cultiv%C3%A9e&oldid=123178769.
- [32] P. Schleicher, M. Saleh, et C. Stirnweiss, *Guérir au naturel avec le cumin noir d’Egypte*. Paris: Médecis, 2003.
- [33] E. Teuscher *et al.*, *Plantes aromatiques: épices, aromates, condiments et huiles essentielles*. Paris Cachan: Tec & Doc Lavoisier Éd. médicales internationales, 2005.
- [34] « Récolter les graines sèches de fleurs », *Détente Jardin*, août 21, 2014. <https://www.detentejardin.com/en-pratique/multiplier/recolter-les-graines-seches-de-fleurs-375> (consulté le juin 03, 2019).
- [35] N. Kara, D. Katar, et H. Baydar, « YIELD AND QUALITY OF BLACK CUMIN (*Nigella sativa* L.) POPULATIONS: THE EFFECT OF ECOLOGICAL CONDITIONS », *Turkish Journal Of Field Crops*, vol. 20, n° 1, p. 9-14, 2015, doi: 10.17557/.23190.
- [36] « Oïdium (maladie du blanc) ». http://www.gerbeaud.com/jardin/fiches/fp_oidium.php3 (consulté le nov. 18, 2016).
- [37] « *Nigella sativa* - Nigelle cultivée ». <http://www.quelleestcetteplante.fr/especes.php?genre=Nigella&variete=sativa> (consulté le nov. 18, 2016).
- [38] A. G. Heiss, M. Kropf, S. Sontag, et A. Weber, « Seed Morphology of *Nigella* s.l. (Ranunculaceae): Identification, Diagnostic Traits, and Their Potential Phylogenetic Relevance », *ResearchGate*, vol. 172, n° 2, p. 267-284, févr. 2011, doi: 10.1086/657676.
- [39] B. Nickavar, F. Mojab, K. Javidnia, et M. A. R. Amoli, « Chemical composition of the fixed and volatile oils of *Nigella sativa* L. from Iran », *Z. Naturforsch., C, J. Biosci.*, vol. 58, n° 9-10, p. 629-631, oct. 2003.
- [40] M. Bassim Atta, « Some characteristics of nigella (*Nigella sativa* L.) seed cultivated in Egypt and its lipid profile », *Food Chemistry*, vol. 83, n° 1, p. 63-68, oct. 2003, doi: 10.1016/S0308-8146(03)00038-4.
- [41] S. Cheikh-Rouhou, S. Besbes, B. Hentati, C. Blecker, C. Deroanne, et H. Attia, « *Nigella sativa* L.: Chemical composition and physicochemical characteristics of lipid fraction », *Food Chemistry*, vol. 101, n° 2, p. 673-681, janv. 2007, doi: 10.1016/j.foodchem.2006.02.022.
- [42] « Acide gras », *Wikipédia*. nov. 14, 2018, Consulté le: déc. 11, 2018. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_gras&oldid=153940231.
- [43] P. J. Houghton, R. Zarka, B. de las Heras, et J. R. Houlst, « Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation », *Planta Med.*, vol. 61, n° 1, p. 33-36, févr. 1995, doi: 10.1055/s-2006-957994.

- [44] « Acide linoléique », *Wikipédia*. déc. 02, 2018, Consulté le: déc. 23, 2018. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_linol%C3%A9ique&oldid=154452947.
- [45] N. R. Rarokar, S. Menghani, D. Kerzare, et P. B. Khedekar, « Progress in Synthesis of Monoglycerides for Use in Food and Pharmaceuticals », *Journal of Experimental Food Chemistry*, vol. 3, n° 3, p. 1-6, juill. 2017, doi: 10.4172/2472-0542.1000128.
- [46] M. F. Ramadan et J.-T. Mörsel, « Neutral lipid classes of black cumin (*Nigella sativa* L.) seed oils », *Eur Food Res Technol*, vol. 214, n° 3, p. 202-206, mars 2002, doi: 10.1007/s00217-001-0423-8.
- [47] « Stérol », *Wikipédia*. nov. 15, 2018, Consulté le: déc. 27, 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=St%C3%A9rol&oldid=153976028>.
- [48] P. Menounos, K. Staphylakis, et D. Gegiou, « The sterols of *Nigella sativa* seed oil », *Phytochemistry*, vol. 25, n° 3, p. 761-763, janv. 1986, doi: 10.1016/0031-9422(86)88046-3.
- [49] S. Cheikh-Rouhou, S. Besbes, G. Lognay, C. Blecker, C. Deroanne, et H. Attia, « Sterol composition of black cumin (*Nigella sativa* L.) and Aleppo pine (*Pinus halepensis* Mill.) seed oils », *Journal of Food Composition and Analysis*, vol. 21, n° 2, p. 162-168, mars 2008, doi: 10.1016/j.jfca.2007.09.001.
- [50] M. Kiralan, G. Özkan, A. Bayrak, et M. F. Ramadan, « Physicochemical properties and stability of black cumin (*Nigella sativa*) seed oil as affected by different extraction methods », *Industrial Crops and Products*, vol. 57, n° Supplement C, p. 52-58, juin 2014, doi: 10.1016/j.indcrop.2014.03.026.
- [51] C. Nergiz et S. Ötleş, « Chemical composition of *Nigella sativa* L. seeds », *Food Chemistry*, vol. 48, n° 3, p. 259-261, janv. 1993, doi: 10.1016/0308-8146(93)90137-5.
- [52] « β -Sitostérol », *Wikipédia*. mai 16, 2018, Consulté le: déc. 27, 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%CE%92-Sitost%C3%A9rol&oldid=148539131>.
- [53] I. A. Al-Saleh, G. Billedo, et I. I. El-Doush, « Levels of selenium, dl- α -tocopherol, dl- γ -tocopherol, all-trans-retinol, thymoquinone and thymol in different brands of *Nigella sativa* seeds », *Journal of Food Composition and Analysis*, vol. 19, n° 2, p. 167-175, mars 2006, doi: 10.1016/j.jfca.2005.04.011.
- [54] « Vitamine E », *Wikipédia*. janv. 24, 2019, Consulté le: févr. 02, 2019. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vitamine_E&oldid=156130551.
- [55] B. Matthaus et M. M. Özcan, « Fatty acids, tocopherol, and sterol contents of some *Nigella* species seed oil. », *Czech Journal of Food Sciences*, vol. 29, n° 2, p. 145-150, 2011.
- [56] M. A. M. (Alexandria U. (Egypte) F. of A. Zeitoun et W. E. Neff, « Fatty acid, triacylglycerol, tocopherol, sterol, phospholipid composition and oxidative stability of Egyptian *Nigella sativa* seed oil », *Oleagineux Corps Gras Lipides (France)*, 1995,

Consulté le: déc. 01, 2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=FR9507011>.

- [57] B. B. Aggarwal, C. Sundaram, S. Prasad, et R. Kannappan, « Tocotrienols, the Vitamin E of the 21st Century: It's Potential Against Cancer and Other Chronic Diseases », *Biochem Pharmacol*, vol. 80, n° 11, p. 1613-1631, déc. 2010, doi: 10.1016/j.bcp.2010.07.043.
- [58] J.-M. Lecerf, « Les huiles végétales : particularités et utilités: Vegetable oils: Particularities and usefulness », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 5, n° 3, p. 257-262, juin 2011, doi: 10.1016/S1957-2557(11)70237-1.
- [59] *Phytochemical Methods A Guide to Modern Techniques of Plant* | A.J. Harborne | Springer. .
- [60] M. F. Ramadan et J.-T. Mörsel, « Analysis of glycolipids from black cumin (*Nigella sativa* L.), coriander (*Coriandrum sativum* L.) and niger (*Guizotia abyssinica* Cass.) oilseeds », *Food Chemistry*, vol. 80, n° 2, p. 197-204, févr. 2003, doi: 10.1016/S0308-8146(02)00254-6.
- [61] « Phospholipide », *Wikipédia*. nov. 04, 2018, Consulté le: janv. 04, 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Phospholipide&oldid=153665794>.
- [62] M. F. Ramadan et J.-T. Mörsel, « Characterization of phospholipid composition of black cumin (*Nigella sativa* L.) seed oil », *Nahrung*, vol. 46, n° 4, p. 240-244, août 2002, doi: 10.1002/1521-3803(20020701)46:4<240::AID-FOOD240>3.0.CO;2-1.
- [63] B. Mehta, U. Sharma, S. Agrawal, V. Pandit, N. Joshi, et M. Gupta, *Isolation and characterization of new compounds from seeds of Nigella sativa*, vol. 17. 2008.
- [64] C. Boutry, C. Bos, et D. Tomé, « Les besoins en acides aminés », *Nutrition Clinique et Métabolisme*, vol. 22, n° 4, p. 151-160, déc. 2008, doi: 10.1016/j.nupar.2008.10.005.
- [65] « Dispensable and Indispensable Amino Acids for Humans ». <http://jn.nutrition.org/content/130/7/1835S.short> (consulté le janv. 18, 2018).
- [66] D. Darmaun, « Qu'est-ce qu'un acide aminé essentiel en 2008 ? », *Nutrition Clinique et Métabolisme*, vol. 22, n° 4, p. 142-150, déc. 2008, doi: 10.1016/j.nupar.2008.10.007.
- [67] « Chemical composition and microflora of black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds growing in Saudi Arabia - Download PDF ». <https://eurekamag.com/research/002/577/002577994.php> (consulté le févr. 19, 2018).
- [68] M. T. Sultan *et al.*, « Nutritional profile of indigenous cultivar of black cumin seeds and antioxidant potential of its fixed and essential oil », janv. 2009, Consulté le: janv. 15, 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.scienceopen.com/document?vid=c692e43e-8ecc-4d6f-92a4-71f52de8ac04>.
- [69] E. Universalis, « ALCALOÏDES », *Encyclopædia Universalis*. <http://www.universalis.fr/encyclopedie/alcaloides/> (consulté le févr. 03, 2018).

- [70] Atta-ur-Rahman, S. Malik, H. Cun-heng, et J. Clardy, « Isolation and structure determination of nigellicine, a novel alkaloid from the seeds of *nigella sativa* », *Tetrahedron Letters*, vol. 26, n° 23, p. 2759-2762, janv. 1985, doi: 10.1016/S0040-4039(00)94904-9.
- [71] Atta-ur-Rahman, S. Malik, S. S. Hasan, M. I. Choudhary, C.-Z. Ni, et J. Clardy, « Nigellidine — A new indazole alkaloid from the seeds of *Nigella sativa* », *Tetrahedron Letters*, vol. 36, n° 12, p. 1993-1996, mars 1995, doi: 10.1016/0040-4039(95)00210-4.
- [72] Atta-ur-Rahman, S. Malik, et K. Zaman, « Nigellimine: A New Isoquinoline Alkaloid from the Seeds of *Nigella sativa* », *J. Nat. Prod.*, vol. 55, n° 5, p. 676-678, mai 1992, doi: 10.1021/np50083a020.
- [73] _ Atta-ur-Rahman, S. Malik, S. Ahmad, I. Chaudhary, et _ Habib-ur-Rehman, « Nigellimine N-Oxide — A New Isoquinoline Alkaloid from the Seeds of *Nigella sativa* », janv. 1985, doi: 10.3987/r-1985-04-0953.
- [74] T. Morikawa, F. Xu, Y. Kashima, H. Matsuda, K. Ninomiya, et M. Yoshikawa, « Novel Dolabellane-Type Diterpene Alkaloids with Lipid Metabolism Promoting Activities from the Seeds of *Nigella sativa* », *Org. Lett.*, vol. 6, n° 6, p. 869-872, mars 2004, doi: 10.1021/ol036239c.
- [75] T. Morikawa, F. Xu, K. Ninomiya, H. Matsuda, et M. Yoshikawa, « 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.*, vol. 52, n° 4, p. 494-497, avr. 2004.
- [76] M. Akram Khan et M. Afzal, « Chemical composition of *Nigella sativa* Linn: Part 2 Recent advances », *Inflammopharmacology*, vol. 24, p. 67-79, 2016, doi: 10.1007/s10787-016-0262-7.
- [77] « Polyphénol », *Wikipédia*. nov. 28, 2018, Consulté le: janv. 04, 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Polyph%C3%A9nol&oldid=154334278>.
- [78] K. Ghedira, « Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique », *Phytotherapy*, vol. 3, n° 4, p. 162-169, août 2005, doi: 10.1007/s10298-005-0096-8.
- [79] B. Jean, *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.)*. Lavoisier, 2009.
- [80] I. Merfort, V. Wray, H. H. Barakat, S. A. M. Hussein, M. A. M. Nawwar, et G. Willuhn, « Flavonol triglycosides from seeds of *Nigella sativa* », *Phytochemistry*, vol. 46, n° 2, p. 359-363, sept. 1997, doi: 10.1016/S0031-9422(97)00296-3.
- [81] S. Bourgou, R. Ksouri, A. Bellila, I. Skandrani, H. Falleh, et B. Marzouk, « Phenolic composition and biological activities of Tunisian *Nigella sativa* L. shoots and roots », *Comptes Rendus Biologies*, vol. 331, n° 1, p. 48-55, janv. 2008, doi: 10.1016/j.crvi.2007.11.001.
- [82] W. G. Hopkins, *Physiologie végétale*. De Boeck Supérieur, 2003.

- [83] K. E.-D. Hussein El-Tahir et D. M. Bakeet, « The Black Seed *Nigella sativa* Linnaeus - A Mine for Multi Cures: A Plea for Urgent Clinical Evaluation of its Volatile Oil », *Journal of Taibah University Medical Sciences*, vol. 1, n° 1, Supplement C, p. 1-19, janv. 2006, doi: 10.1016/S1658-3612(06)70003-8.
- [84] R. Roques, D. Druet, et L. C. Comeau, « Structure cristalline et moléculaire de l'hédéragénine », *Acta Cryst B, Acta Cryst Sect B, Acta Crystallogr B, Acta Crystallogr Sect B, Acta Crystallogr B Struct Crystallogr Cryst Chem, Acta Crystallogr Sect B Struct Crystallogr Cryst Chem*, vol. 34, n° 5, p. 1634-1639, mai 1978, doi: 10.1107/S0567740878006202.
- [85] A. A. Ansari, S. Hassan, L. Kenne, Atta-Ur-Rahman, et T. Wehler, « Structural studies on a saponin isolated from *Nigella sativa* », *Phytochemistry*, vol. 27, n° 12, p. 3977-3979, janv. 1988, doi: 10.1016/0031-9422(88)83062-0.
- [86] S. S. Kumara et B. T. Huat, « Extraction, isolation and characterisation of antitumor principle, alpha-hederin, from the seeds of *Nigella sativa*. », *Planta Med*, vol. 67, n° 1, p. 29-32, févr. 2001, doi: 10.1055/s-2001-10628.
- [87] « Triterpene Saponins from *Nigella sativa* L | Request PDF ». https://www.researchgate.net/publication/267031332_Triterpene_Saponins_from_Nigella_sativa_L (consulté le févr. 16, 2018).
- [88] J.-M. Lardry et V. Haberkorn, « L'aromathérapie et les huiles essentielles », *Kinésithérapie, la Revue*, vol. 7, n° 61, p. 14-17, janv. 2007, doi: 10.1016/S1779-0123(07)70308-X.
- [89] « Pharmacopée européenne 9e Edition | EDQM - Direction européenne de la qualité du médicament ». <https://www.edqm.eu/fr/9e-edition-de-pharmacopee-europeenne> (consulté le juin 30, 2019).
- [90] J.-M. Lardry et V. Haberkorn, « Les huiles essentielles : principes d'utilisation », *Kinésithérapie, la Revue*, vol. 7, n° 61, p. 18-23, janv. 2007, doi: 10.1016/S1779-0123(07)70309-1.
- [91] F. Benkaci-Ali, A. Baaliouamer, B. Y. Meklati, et F. Chemat, « Chemical composition of seed essential oils from Algerian *Nigella sativa* extracted by microwave and hydrodistillation », *Flavour and Fragrance Journal*, vol. 22, n° 2, p. 148-153, 2007, doi: 10.1002/ffj.1773.
- [92] O. A. Ghosheh, A. A. Houdi, et P. A. Crooks, « High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa* L.) », *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 19, n° 5, p. 757-762, avr. 1999, doi: 10.1016/S0731-7085(98)00300-8.
- [93] M. K. Hasanzadeh, M. Ramazanie, et S. Golmohammadzadeh, « Volatile Constituents of *Nigella Sativa* L. Seeds », *Oriental Journal of Chemistry*, vol. 16, n° 3, p. 461-462, août 2017.
- [94] S. Darakhshan, A. Bidmeshki Pour, A. Hosseinzadeh Colagar, et S. Sisakhtnezhad, « Thymoquinone and its therapeutic potentials », *Pharmacological Research*, vol. 95-96, p. 138-158, mai 2015, doi: 10.1016/j.phrs.2015.03.011.

- [95] S. K. Tiruppur Venkatachallam, H. Pattekhan, S. Divakar, et U. S. Kadimi, « Chemical composition of *Nigella sativa* L. seed extracts obtained by supercritical carbon dioxide », *J Food Sci Technol*, vol. 47, n° 6, p. 598-605, déc. 2010, doi: 10.1007/s13197-010-0109-y.
- [96] A. R. L. Moghadam, « Essential Oil Constituents of *Nigella sativa* », vol. 4, p. 3, 2015.
- [97] K. H. Ghahramanloo, B. Kamalidehghan, H. Akbari Javar, R. Teguh Widodo, K. Majidzadeh, et M. I. Noordin, « Comparative analysis of essential oil composition of Iranian and Indian *Nigella sativa* L. extracted using supercritical fluid extraction and solvent extraction », *Drug Des Devel Ther*, vol. 11, p. 2221-2226, 2017, doi: 10.2147/DDDT.S87251.
- [98] C. Koechlin-Ramonatxo, « Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydants ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires », *Nutrition clinique et métabolisme*, vol. 4, n° 20, p. 165-177, 2006, doi: 10.1016/j.nupar.2006.10.178.
- [99] J. Haleng, J. Pincemail, J.-O. Defraigne, C. Charlier, et J.-P. Chapelle, « Le stress oxydant », *Revue Médicale de Liège*, vol. 62, n° 10, oct. 2007, Consulté le: avr. 18, 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/8914>.
- [100] X. Leverve, « Stress oxydant et antioxydants ? », *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, vol. 44, n° 5, p. 219-224, oct. 2009, doi: 10.1016/j.cnd.2009.09.001.
- [101] B. H. Ali et G. Blunden, « Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa* », *Phytother Res*, vol. 17, n° 4, p. 299-305, avr. 2003, doi: 10.1002/ptr.1309.
- [102] T. A. Woyengo, V. R. Ramprasath, et P. J. H. Jones, « Anticancer effects of phytosterols », *European Journal of Clinical Nutrition*, vol. 63, n° 7, p. 813-820, juill. 2009, doi: 10.1038/ejcn.2009.29.
- [103] G. Riccioni, N. D'Orazio, C. Salvatore, S. Franceschelli, M. Pesce, et L. Speranza, « Carotenoids and vitamins C and E in the prevention of cardiovascular disease », *Int J Vitam Nutr Res*, vol. 82, n° 1, p. 15-26, févr. 2012, doi: 10.1024/0300-9831/a000090.
- [104] M. Burits et F. Bucar, « Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil », *Phytother Res*, vol. 14, n° 5, p. 323-328, août 2000.
- [105] W. Kooti, Z. Hasanzadeh-Noohi, N. Sharafi-Ahvazi, M. Asadi-Samani, et D. Ashtary-Larky, « Phytochemistry, pharmacology, and therapeutic uses of black seed (*Nigella sativa*) », *Chinese Journal of Natural Medicines*, vol. 14, n° 10, p. 732-745, oct. 2016, doi: 10.1016/S1875-5364(16)30088-7.
- [106] M. L. Salem, « Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed », *Int. Immunopharmacol.*, vol. 5, n° 13-14, p. 1749-1770, déc. 2005, doi: 10.1016/j.intimp.2005.06.008.
- [107] M. A. Abdel-Wahhab et S. E. Aly, « Antioxidant property of *Nigella sativa* (black cumin) and *Syzygium aromaticum* (clove) in rats during aflatoxicosis », *J Appl Toxicol*, vol. 25, n° 3, p. 218-223, juin 2005, doi: 10.1002/jat.1057.

- [108] O. A. Badary, R. A. Taha, A. M. G. El-Din, et M. H. Abdel-Wahab, « Thymoquinone Is a Potent Superoxide Anion Scavenger », *Drug and Chemical Toxicology*, vol. 26, n° 2, p. 87-98, janv. 2003, doi: 10.1081/DCT-120020404.
- [109] F. Q. Alenzi, « Antioxidant Properties of *Nigella sativa* », *Journal of Molecular and Genetic Medicine*, vol. 07, n° 03, 2013, doi: 10.4172/1747-0862.1000077.
- [110] J.-M. Cavaillon, « Médiateurs de l'inflammation », in *Sepsis sévère et choc septique*, Springer, Paris, 2005, p. 23-49.
- [111] E. Hachulla, B. Jude, et U. Pasturel-Michon, « Inhibiteurs spécifiques de la Cox-2 et hémostase », *Sang Thrombose Vaisseaux*, vol. 14, n° 3, p. 147-52, mai 2002.
- [112] C. Pasquier, « Stress oxydatif et inflammation », *Revue Française des Laboratoires*, vol. 1995, n° 276, p. 87-92, juin 1995, doi: 10.1016/S0338-9898(95)80364-5.
- [113] M. El-Dakhakhny, N. J. Madi, N. Lember, et H. P. T. Ammon, « *Nigella sativa* oil, nigellone and derived thymoquinone inhibit synthesis of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes from rats », *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 81, n° 2, p. 161-164, juill. 2002, doi: 10.1016/S0378-8741(02)00051-X.
- [114] A. T. Dinh-Xuan, « Biologie, physiologie et pharmacologie du monoxyde d'azote », *Réanimation Urgences*, vol. 5, n° 6, Part 4, p. 47s-49s, déc. 1996, doi: 10.1016/S1164-6756(96)80062-4.
- [115] A. El-Mahmoudy *et al.*, « Thymoquinone suppresses expression of inducible nitric oxide synthase in rat macrophages », *International Immunopharmacology*, vol. 2, n° 11, p. 1603-1611, oct. 2002, doi: 10.1016/S1567-5769(02)00139-X.
- [116] M. S. Mahmood, A. H. Gilani, A. Khwaja, A. Rashid, et M. K. Ashfaq, « The in vitro effect of aqueous extract of *Nigella sativa* seeds on nitric oxide production », *Phytother Res*, vol. 17, n° 8, p. 921-924, sept. 2003, doi: 10.1002/ptr.1251.
- [117] M. Mahboubi, « Natural therapeutic approach of *Nigella sativa* (Black seed) fixed oil in management of Sinusitis », *Integrative Medicine Research*, vol. 7, n° 1, p. 27-32, mars 2018, doi: 10.1016/j.imr.2018.01.005.
- [118] M. S. Al-Ghamdi, « The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa* », *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 76, n° 1, p. 45-48, juin 2001, doi: 10.1016/S0378-8741(01)00216-1.
- [119] I. Tekeoglu, A. Dogan, L. Ediz, M. Budancamanak, et A. Demirel, « Effects of thymoquinone (volatile oil of black cumin) on rheumatoid arthritis in rat models », *Phytother Res*, vol. 21, n° 9, p. 895-897, sept. 2007, doi: 10.1002/ptr.2143.
- [120] S. Büyüköztürk *et al.*, « *Nigella sativa* (black seed) oil does not affect the T-helper 1 and T-helper 2 type cytokine production from splenic mononuclear cells in allergen sensitized mice », *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 100, n° 3, p. 295-298.
- [121] A. Haq, P. I. Lobo, M. Al-Tufail, N. R. Rama, et S. T. Al-Sedairy, « Immunomodulatory effect of *Nigella sativa* proteins fractionated by ion exchange chromatography »,

International Journal of Immunopharmacology, vol. 21, n° 4, p. 283-295, avr. 1999, doi: 10.1016/S0192-0561(99)00010-7.

- [122] A. Haq, M. Abdullatif, P. I. Lobo, K. S. A. Khabar, K. V. Sheth, et S. T. Al-Sedairy, « *Nigella sativa*: effect on human lymphocytes and polymorphonuclear leukocyte phagocytic activity », *Immunopharmacology*, vol. 30, n° 2, p. 147-155, août 1995, doi: 10.1016/0162-3109(95)00016-M.
- [123] Nazrul Islam SK., Begum Parveen, Ahsan Touhida, Huque Saiful, et Ahsan Monira, « Immunosuppressive and cytotoxic properties of *Nigella sativa* », *Phytotherapy Research*, vol. 18, n° 5, p. 395-398, mai 2004, doi: 10.1002/ptr.1449.
- [124] M. el-Dakhakhny, « Studies on the Egyptian *Nigella sativa* L. IV. Some pharmacological properties of the seeds' active principle in comparison to its dihydro compound and its polymer », *Arzneimittel-Forschung*, vol. 15, p. 1227-9, nov. 1965.
- [125] U. Kalus *et al.*, « Effect of *Nigella sativa* (black seed) on subjective feeling in patients with allergic diseases », *Phytother Res*, vol. 17, n° 10, p. 1209-1214, déc. 2003, doi: 10.1002/ptr.1356.
- [126] K. Hayat, M. R. Asim, M. Nawaz, M. Li, L. Zhang, et N. Sun, « Ameliorative Effect of Thymoquinone on Ovalbumin-induced Allergic Conjunctivitis in Balb/c Mice », *Current Eye Research*, vol. 36, n° 7, p. 591-598, juill. 2011, doi: 10.3109/02713683.2011.573898.
- [127] S. Nikakhlagh, F. Rahim, F. H. N. Aryani, A. Syahpoush, M. G. Brougerdnya, et N. Saki, « Herbal treatment of allergic rhinitis: the use of *Nigella sativa* », *American Journal of Otolaryngology*, vol. 32, n° 5, p. 402-407, sept. 2011, doi: 10.1016/j.amjoto.2010.07.019.
- [128] « Nigelle - La graine de nigelle et la peau (maladies dermiques et autres) ». <http://www.nigelle.fr/content/16-les-maladies-de-peau-et-la-graine-de-nigelle-remedes-et-interactions> (consulté le janv. 19, 2019).
- [129] M. Yousefi *et al.*, « Comparison of therapeutic effect of topical *Nigella* with Betamethasone and Eucerin in hand eczema », *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 27, n° 12, p. 1498-1504, déc. 2013, doi: 10.1111/jdv.12033.
- [130] P. Goetz, « Acné, traitement phytothérapique », *Phytothérapie*, vol. 11, n° 6, p. 373-375, déc. 2013, doi: 10.1007/s10298-013-0823-5.
- [131] « Treatment of Acne Vulgaris With *Nigella Sativa* Oil Lotion - PDF ». <http://docplayer.net/20013637-Treatment-of-acne-vulgaris-with-nigella-sativa-oil-lotion.html> (consulté le juin 04, 2018).
- [132] N. A. Hadi et A. Ashor, « *Nigella Sativa* Oil Lotion 20% vs. Benzoyl Peroxide Lotion 5% in the Treatment of Mild to Moderate Acne Vulgaris », *The Iraqi Postgraduate Medical Journal*, vol. 9, p. 371-376, janv. 2010.
- [133] L. P. Dwarampudi, D. Palaniswamy, M. Nithyanantham, et P. S. Raghu, « Antipsoriatic activity and cytotoxicity of ethanolic extract of *Nigella sativa* seeds », *Pharmacogn Mag*, vol. 8, n° 32, p. 268-272, oct. 2012, doi: 10.4103/0973-1296.103650.

- [134] S. H. M. Aljabre, O. M. Alakloby, et M. A. Randhawa, « Dermatological effects of *Nigella sativa* », *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*, vol. 19, n° 2, p. 92-98, juill. 2015, doi: 10.1016/j.jdds.2015.04.002.
- [135] M. A. Abu-Al-Basal, « Influence of *Nigella sativa* fixed oil on some blood parameters and histopathology of skin in staphylococcal-infected BALB/c mice », *Pak. J. Biol. Sci.*, vol. 14, n° 23, p. 1038-1046, déc. 2011.
- [136] M. Rodrigues, K. Ezzedine, I. Hamzavi, A. G. Pandya, et J. E. Harris, « New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo », *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 77, n° 1, p. 1-13, juill. 2017, doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.048.
- [137] A. Ghorbanibirgani, A. Khalili, et D. Rokhafrooz, « Comparing *Nigella sativa* Oil and Fish Oil in Treatment of Vitiligo », *Iran Red Crescent Med J*, vol. 16, n° 6, juin 2014, doi: 10.5812/ircmj.4515.
- [138] G. Sarac *et al.*, « Effectiveness of topical *Nigella sativa* for vitiligo treatment », *Dermatologic Therapy*, mai 2019, doi: 10.1111/dth.12949.
- [139] F. Forouzanfar, B. S. F. Bazzaz, et H. Hosseinzadeh, « Black cumin (*Nigella sativa*) and its constituent (thymoquinone): a review on antimicrobial effects », *Iran J Basic Med Sci*, vol. 17, n° 12, p. 929-938, déc. 2014.
- [140] H. H. Toppozada, H. A. Mazloun, et M. el-Dakhakhny, « The antibacterial properties of the *Nigella sativa* l. seeds. Active principle with some clinical applications », *J Egypt Med Assoc*, vol. 48, p. Suppl:187-202, 1965.
- [141] M. A. Khan, « Chemical composition and medicinal properties of *Nigella sativa* Linn », *Inflammopharmacology*, vol. 7, n° 1, p. 15-35, 1999, doi: 10.1007/s10787-999-0023-y.
- [142] H. H. El-Kamali, A. H. Ahmed, A. S. Mohammed, A. A. M. Yahia, I. H. El-Tayeb, et A. A. Ali, « Antibacterial properties of essential oils from *Nigella sativa* seeds, *Cymbopogon citratus* leaves and *Pulicaria undulata* aerial parts », *FITOTERAPIA - MILANO*, vol. 69, n° 1, p. 77-78, 1998.
- [143] M. K. M. Nair, P. Vasudevan, et K. Venkitanarayanan, « Antibacterial effect of black seed oil on *Listeria monocytogenes* », *Food Control*, vol. 16, n° 5, p. 395-398, juin 2005, doi: 10.1016/j.foodcont.2004.04.006.
- [144] S. Ashraf, A. A. Anjum, A. Ahmad, S. Firyal, S. Sana, et A. A. Latif, « In vitro activity of *Nigella sativa* against antibiotic resistant *Salmonella enterica* », *Environmental Toxicology and Pharmacology*, vol. 58, p. 54-58, mars 2018, doi: 10.1016/j.etap.2017.12.017.
- [145] M. L. Salem et M. S. Hossain, « In vivo acute depletion of CD8⁺ T cells before murine cytomegalovirus infection upregulated innate antiviral activity of natural killer cells », *International Journal of Immunopharmacology*, vol. 22, n° 9, p. 707-718, sept. 2000, doi: 10.1016/S0192-0561(00)00033-3.
- [146] « OMS | Rapport sur le paludisme dans le monde 2018 », WHO. <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/report/fr/> (consulté le janv. 19, 2019).

- [147] A. Al-Adhroey et Z.-A. B.A.H., « In vivo Antimalaria tests of *Nigella sativa* (Black Seed) different extracts », *American journal of pharmacology and toxicology*, vol. 2, p. 46-50, janv. 2007.
- [148] P. Dalibon, « Médicaments du paludisme », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 55, n° 555, p. 40-45, avr. 2016, doi: 10.1016/j.actpha.2016.02.009.
- [149] P. M. Emeka, L. I. Badger-Emeka, C. M. Eneh, et T. M. Khan, « Dietary supplementation of chloroquine with *nigella sativa* seed and oil extracts in the treatment of malaria induced in mice with *plasmodium berghei* », *Pharmacogn Mag*, vol. 10, n° Suppl 2, p. S357-362, avr. 2014, doi: 10.4103/0973-1296.133282.
- [150] M. El Gazzar, R. El Mezayen, J. C. Marecki, M. R. Nicolls, A. Canastar, et S. C. Dreskin, « Anti-inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation », *Int. Immunopharmacol.*, vol. 6, n° 7, p. 1135-1142, juill. 2006, doi: 10.1016/j.intimp.2006.02.004.
- [151] M. Mansour et S. Tornhamre, « Inhibition of 5-lipoxygenase and leukotriene C4 synthase in human blood cells by thymoquinone », *J Enzyme Inhib Med Chem*, vol. 19, n° 5, p. 431-436, oct. 2004, doi: 10.1080/14756360400002072.
- [152] « *Nigella sativa* L.: Uses in traditional and contemporary medicines – An overview », *Acta Ecologica Sinica*, févr. 2020, doi: 10.1016/j.chnaes.2020.02.001.
- [153] M. Tenenbaum, A. Bonnefond, P. Froguel, et A. Abderrahmani, « Physiopathologie du diabète », *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. 2018, n° 502, p. 26-32, mai 2018, doi: 10.1016/S1773-035X(18)30145-X.
- [154] A. Errajraji, F. Ouhdouch, et N. El-Anssari, « Usage des plantes médicinales dans le traitement du diabète de type 2 au Maroc: Use of medicinal plants for type 2 diabetes treatment, in Morocco », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 4, n° 3, p. 301-304, mai 2010, doi: 10.1016/S1957-2557(10)70064-X.
- [155] L. Pari et C. Sankaranarayanan, « Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin–nicotinamide induced diabetic rats », *Life Sciences*, vol. 85, n° 23, p. 830-834, déc. 2009, doi: 10.1016/j.lfs.2009.10.021.
- [156] B. Meddah *et al.*, « *Nigella sativa* inhibits intestinal glucose absorption and improves glucose tolerance in rats », *J Ethnopharmacol*, vol. 121, n° 3, p. 419-424, janv. 2009, doi: 10.1016/j.jep.2008.10.040.
- [157] S. Alimohammadi *et al.*, « Protective and antidiabetic effects of extract from *Nigella sativa* on blood glucose concentrations against streptozotocin (STZ)-induced diabetic in rats: an experimental study with histopathological evaluation », *Diagn Pathol*, vol. 8, p. 137, août 2013, doi: 10.1186/1746-1596-8-137.
- [158] M. Kanter, I. Meral, Z. Yener, H. Ozbek, et H. Demir, « Partial regeneration/proliferation of the beta-cells in the islets of Langerhans by *Nigella sativa* L. in streptozotocin-induced diabetic rats », *Tohoku J. Exp. Med.*, vol. 201, n° 4, p. 213-219, déc. 2003.

- [159] J. Heshmati, N. Namazi, M.-R. Memarzadeh, M. Taghizadeh, et F. Kolahdooz, « Nigella sativa oil affects glucose metabolism and lipid concentrations in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial », *Food Research International*, vol. 70, p. 87-93, avr. 2015, doi: 10.1016/j.foodres.2015.01.030.
- [160] K. Mohmoud Saleh Mansi, « Effects of Oral Administration of Water Extract of Nigella sativa on Serum Concentrations of Insulin and Testosterone in Alloxan-induced Diabetic Rats », *Pakistan Journal of Biological Sciences*, vol. 8, août 2005, doi: 10.3923/pjbs.2005.1152.1156.
- [161] Z. Houcher, K. Boudiaf, M. Benboubetra, et B. Houcher, « Effects of Methanolic Extract and Commercial Oil of Nigella sativa L. on Blood Glucose and Antioxidant Capacity in Alloxan-Induced Diabetic Rats », *Pteridines*, vol. 18, n° 1, p. 8–18, 2013, doi: 10.1515/pteridines.2007.18.1.8.
- [162] T. Farkhondeh, S. Samarghandian, et A. Borji, « An overview on cardioprotective and anti-diabetic effects of thymoquinone », *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, vol. 10, n° 9, p. 849-854, sept. 2017, doi: 10.1016/j.apjtm.2017.08.020.
- [163] C. E. Mora-Huertas, H. Fessi, et A. Elaissari, « Polymer-based nanocapsules for drug delivery », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 385, n° 1, p. 113-142, janv. 2010, doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.10.018.
- [164] R. Rani, S. Dahiya, D. Dhingra, N. Dilbaghi, K.-H. Kim, et S. Kumar, « Improvement of antihyperglycemic activity of nano-thymoquinone in rat model of type-2 diabetes », *Chemico-Biological Interactions*, févr. 2018, doi: 10.1016/j.cbi.2018.02.006.
- [165] S. Ahmad et Z. H. Beg, « Elucidation of mechanisms of actions of thymoquinone-enriched methanolic and volatile oil extracts from Nigella sativa against cardiovascular risk parameters in experimental hyperlipidemia », *Lipids Health Dis*, vol. 12, p. 86, juin 2013, doi: 10.1186/1476-511X-12-86.
- [166] H. Kaatabi, A. O. Bamosa, F. M. Lebda, A. H. Al Elq, et A. I. Al-Sultan, « Favorable impact of Nigella sativa seeds on lipid profile in type 2 diabetic patients », *J Family Community Med*, vol. 19, n° 3, p. 155-161, sept. 2012, doi: 10.4103/2230-8229.102311.
- [167] S. Paul, K. K. Paul, S. Palodhi, et S. Dutta, « Effect of atorvastatin and black seed (Nigella sativa) in experimentally induced hypercholesterolemia in rabbits », *Pharmacologyonline*, vol. 2, p. 842-849, janv. 2010.
- [168] K. E. H. El Tahir, M. M. S. Ashour, et M. M. Al-Harbi, « The cardiovascular actions of the volatile oil of the black seed (Nigella sativa) in rats: elucidation of the mechanism of action », *General Pharmacology: The Vascular System*, vol. 24, n° 5, p. 1123-1131, sept. 1993, doi: 10.1016/0306-3623(93)90359-6.
- [169] M. H. Boskabady, M. N. Shafei, et H. Parsaee, « Effects of aqueous and macerated extracts from Nigella sativa on guinea pig isolated heart activity », *Pharmazie*, vol. 60, n° 12, p. 943-948, déc. 2005.
- [170] A. Rizka, S. Setiati, A. Lydia, et E. Dewiasty, « Effect of Nigella sativa Seed Extract for Hypertension in Elderly: a Double-blind, Randomized Controlled Trial », *Acta Med Indones*, vol. 49, n° 4, p. 307-313, oct. 2017.

- [171] S. Enomoto *et al.*, « Hematological studies on black cumin oil from the seeds of *Nigella sativa* L », *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 24, n° 3, p. 307-310, mars 2001.
- [172] F. Beheshti, M. Khazaei, et M. Hosseini, « Neuropharmacological effects of *Nigella sativa* », *Avicenna J Phytomed*, vol. 6, n° 1, p. 104-116, févr. 2016.
- [173] T. Perveen, S. Haider, S. Kanwal, et D. J. Haleem, « Repeated administration of *Nigella sativa* decreases 5-HT turnover and produces anxiolytic effects in rats », *Pak J Pharm Sci*, vol. 22, n° 2, p. 139-144, avr. 2009.
- [174] N. Gilhotra et D. Dhingra, « Thymoquinone produced antianxiety-like effects in mice through modulation of GABA and NO levels », *Pharmacol Rep*, vol. 63, n° 3, p. 660-669, 2011.
- [175] M. S. Bin Sayeed *et al.*, « *Nigella sativa* L. seeds modulate mood, anxiety and cognition in healthy adolescent males », *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 152, n° 1, p. 156-162, févr. 2014, doi: 10.1016/j.jep.2013.12.050.
- [176] P. Grandjean et P. J. Landrigan, « Developmental neurotoxicity of industrial chemicals », *Lancet*, vol. 368, n° 9553, p. 2167-2178, déc. 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)69665-7.
- [177] A. Mohamed, H. M. Waris, H. Ramadan, M. Quereshi, et J. Kalra, « Amelioration of chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis (cr-eae) using thymoquinone - biomed 2009. », *Biomed Sci Instrum*, vol. 45, p. 274-279, 2009.
- [178] A. H. Alhebshi, A. Odawara, M. Gotoh, et I. Suzuki, « Thymoquinone protects cultured hippocampal and human induced pluripotent stem cells-derived neurons against α -synuclein-induced synapse damage », *Neuroscience Letters*, vol. 570, p. 126-131, juin 2014, doi: 10.1016/j.neulet.2013.09.049.
- [179] A. H. Alhebshi, M. Gotoh, et I. Suzuki, « Thymoquinone protects cultured rat primary neurons against amyloid β -induced neurotoxicity », *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 433, n° 4, p. 362-367, avr. 2013, doi: 10.1016/j.bbrc.2012.11.139.
- [180] M. Cascella *et al.*, « Dissecting the Potential Roles of *Nigella sativa* and Its Constituent Thymoquinone on the Prevention and on the Progression of Alzheimer's Disease », *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 10, 2018, doi: 10.3389/fnagi.2018.00016.
- [181] R. Bargi, F. Asgharzadeh, F. Beheshti, M. Hosseini, H. R. Sadeghnia, et M. Khazaei, « The effects of thymoquinone on hippocampal cytokine level, brain oxidative stress status and memory deficits induced by lipopolysaccharide in rats », *Cytokine*, vol. 96, p. 173-184, 2017, doi: 10.1016/j.cyto.2017.04.015.
- [182] N. Ismail *et al.*, « Beneficial effects of TQRF and TQ nano- and conventional emulsions on memory deficit, lipid peroxidation, total antioxidant status, antioxidants genes expression and soluble A β levels in high fat-cholesterol diet-induced rats », *Chem. Biol. Interact.*, vol. 275, p. 61-73, sept. 2017, doi: 10.1016/j.cbi.2017.07.014.
- [183] M. Hosseini, T. Mohammadpour, R. Karami, Z. Rajaei, H. Reza Sadeghnia, et M. Soukhtanloo, « Effects of the hydro-alcoholic extract of *Nigella sativa* on scopolamine-

- induced spatial memory impairment in rats and its possible mechanism », *Chin J Integr Med*, vol. 21, n° 6, p. 438-444, juin 2015, doi: 10.1007/s11655-014-1742-5.
- [184] T. Louise, « Prise en charge d'une épilepsie nouvellement diagnostiquée », *La Presse Médicale*, vol. 47, n° 3, p. 227-233, mars 2018, doi: 10.1016/j.lpm.2017.11.015.
- [185] H. Hosseinzadeh et S. Parvardeh, « Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, in mice », *Phytomedicine*, vol. 11, n° 1, p. 56-64, janv. 2004, doi: 10.1078/0944-7113-00376.
- [186] H. S. A. Ezz, Y. A. Khadrawy, et N. A. Noor, « The neuroprotective effect of curcumin and *Nigella sativa* oil against oxidative stress in the pilocarpine model of epilepsy: a comparison with valproate », *Neurochem. Res.*, vol. 36, n° 11, p. 2195-2204, nov. 2011, doi: 10.1007/s11064-011-0544-9.
- [187] J. Akhondian, H. Kianifar, M. Raoofziaee, A. Moayedpour, M. B. Toosi, et M. Khajedaluae, « The effect of thymoquinone on intractable pediatric seizures (pilot study) », *Epilepsy Res.*, vol. 93, n° 1, p. 39-43, janv. 2011, doi: 10.1016/j.eplesyres.2010.10.010.
- [188] M. Kanter, O. Coskun, et H. Uysal, « The antioxidative and antihistaminic effect of *Nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone on ethanol-induced gastric mucosal damage », *Arch. Toxicol.*, vol. 80, n° 4, p. 217-224, avr. 2006, doi: 10.1007/s00204-005-0037-1.
- [189] M. H. Bukhari *et al.*, « Comparative gastroprotective effects of natural honey, *Nigella sativa* and cimetidine against acetylsalicylic acid induced gastric ulcer in albino rats », *J Coll Physicians Surg Pak*, vol. 21, n° 3, p. 151-156, mars 2011, doi: 03.2011/JCPSP.151156.
- [190] F. Hashem-Dabaghian, S. Agah, M. Taghavi-Shirazi, et A. Ghobadi, « Combination of *Nigella sativa* and Honey in Eradication of Gastric *Helicobacter pylori* Infection », *Iran Red Crescent Med J*, vol. 18, n° 11, p. e23771, nov. 2016, doi: 10.5812/ircmj.23771.
- [191] F. Shakeri, Z. Gholamnezhad, B. Mégarbane, R. Rezaee, et M. H. Boskabady, « Gastrointestinal effects of *Nigella sativa* and its main constituent, thymoquinone: a review », *Avicenna J Phytomed*, vol. 6, n° 1, p. 9-20, févr. 2016.
- [192] M. H. Daba et M. S. Abdel-Rahman, « Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes », *Toxicol. Lett.*, vol. 95, n° 1, p. 23-29, mars 1998.
- [193] M. N. Nagi, K. Alam, O. A. Badary, O. A. al-Shabanah, H. A. al-Sawaf, et A. M. al-Bekairi, « Thymoquinone protects against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice via an antioxidant mechanism », *Biochem. Mol. Biol. Int.*, vol. 47, n° 1, p. 153-159, janv. 1999.
- [194] S. Coban *et al.*, « The effects of *Nigella sativa* on bile duct ligation induced-liver injury in rats », *Cell Biochem. Funct.*, vol. 28, n° 1, p. 83-88, janv. 2010, doi: 10.1002/cbf.1624.
- [195] A. Elkhateeb, I. El Khishin, O. Megahed, et F. Mazen, « Effect of *Nigella sativa* Linn oil on tramadol-induced hepato- and nephrotoxicity in adult male albino rats », *Toxicol Rep*, vol. 2, p. 512-519, mars 2015, doi: 10.1016/j.toxrep.2015.03.002.

- [196] S. Taysi *et al.*, « The radioprotective effect of *Nigella sativa* on nitrosative stress in lens tissue in radiation-induced cataract in rat », *Cutan Ocul Toxicol*, vol. 34, n° 2, p. 101-106, 2015, doi: 10.3109/15569527.2014.910802.
- [197] E. Demir *et al.*, « The effects of *Nigella sativa* oil, thymoquinone, propolis, and caffeic acid phenethyl ester on radiation-induced cataract », *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 128, n° Suppl 8, p. 587-595, déc. 2016, doi: 10.1007/s00508-015-0736-4.
- [198] E. M. John et J. M. Shaik, « Chlorpyrifos: pollution and remediation », *Environ Chem Lett*, vol. 13, n° 3, p. 269-291, sept. 2015, doi: 10.1007/s10311-015-0513-7.
- [199] A. Atabila, D. T. Phung, J. N. Hogarth, R. Sadler, D. Connell, et C. Chu, « Health risk assessment of dermal exposure to chlorpyrifos among applicators on rice farms in Ghana », *Chemosphere*, vol. 203, p. 83-89, juill. 2018, doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.03.121.
- [200] R. Mosbah, M. I. Yousef, F. Maranghi, et A. Mantovani, « Protective role of *Nigella sativa* oil against reproductive toxicity, hormonal alterations, and oxidative damage induced by chlorpyrifos in male rats », *Toxicol Ind Health*, vol. 32, n° 7, p. 1266-1277, juill. 2016, doi: 10.1177/0748233714554675.
- [201] A. Mabrouk et H. Ben Cheikh, « Thymoquinone supplementation ameliorates lead-induced testis function impairment in adult rats », *Toxicol Ind Health*, vol. 32, n° 6, p. 1114-1121, juin 2016, doi: 10.1177/0748233714548474.
- [202] M. Kolahdooz, S. Nasri, S. Z. Modarres, S. Kianbakht, et H. F. Huseini, « Effects of *Nigella sativa* L. seed oil on abnormal semen quality in infertile men: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial », *Phytomedicine*, vol. 21, n° 6, p. 901-905, mai 2014, doi: 10.1016/j.phymed.2014.02.006.
- [203] R. Mahdavi, J. Heshmati, et N. Namazi, « Effects of black seeds (*Nigella sativa*) on male infertility: A systematic review », *Journal of Herbal Medicine*, vol. 5, n° 3, p. 133-139, sept. 2015, doi: 10.1016/j.hermed.2015.03.002.
- [204] H. D. Guthrie et G. R. Welch, « Effects of reactive oxygen species on sperm function », *Theriogenology*, vol. 78, n° 8, p. 1700-1708, nov. 2012, doi: 10.1016/j.theriogenology.2012.05.002.
- [205] A. Zini, E. de Lamirande, et C. Gagnon, « Reactive oxygen species in semen of infertile patients: levels of superoxide dismutase- and catalase-like activities in seminal plasma and spermatozoa », *Int. J. Androl.*, vol. 16, n° 3, p. 183-188, juin 1993.
- [206] H. Hosseinzadeh, M. Tafaghodi, M. J. Mosavi, et E. Taghiabadi, « Effect of Aqueous and Ethanolic Extracts of *Nigella sativa* Seeds on Milk Production in Rats », *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, vol. 6, n° 1, p. 18-23, févr. 2013, doi: 10.1016/j.jams.2012.07.019.
- [207] « Effet de l'huile fixe de la nigelle (*Nigella sativa* L.) sur le profil des androgènes chez le rat male Effect of *Nigella sativa* fixed oil on the hormonal profile of androgens and circulating in male rats | SpringerLink ». <http://link.springer.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/10.1007/s10298-011-0654-1> (consulté le oct. 20, 2016).

- [208] L. Barella, C. Rota, E. Stöcklin, et G. Rimbach, « Alpha-tocopherol affects androgen metabolism in male rat », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1031, p. 334-336, déc. 2004, doi: 10.1196/annals.1331.036.
- [209] T. J. Hartman, J. F. Dorgan, J. Virtamo, J. A. Tangrea, P. R. Taylor, et D. Albanes, « Association Between Serum α -Tocopherol and Serum Androgens and Estrogens in Older Men », *Nutrition and Cancer*, vol. 35, n° 1, p. 10-15, sept. 1999, doi: 10.1207/S1532791410-15.
- [210] G. Keshri, M. M. Singh, V. Lakshmi, et V. P. Kamboj, « Post-coital contraceptive efficacy of the seeds of *Nigella sativa* in rats », *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 39, n° 1, p. 59-62, janv. 1995.
- [211] A. M. El-Halawany, R. S. El Dine, M. H. Chung, T. Nishihara, et M. Hattori, « Screening for estrogenic and antiestrogenic activities of plants growing in Egypt and Thailand », *Pharmacognosy Res*, vol. 3, n° 2, p. 107-113, 2011, doi: 10.4103/0974-8490.81958.
- [212] J. Zheng, Y. Zhou, Y. Li, D.-P. Xu, S. Li, et H.-B. Li, « Spices for Prevention and Treatment of Cancers », *Nutrients*, vol. 8, n° 8, août 2016, doi: 10.3390/nu8080495.
- [213] E. S. Al-Sheddi, N. N. Farshori, M. M. Al-Oqail, J. Musarrat, A. A. Al-Khedhairi, et M. A. Siddiqui, « Cytotoxicity of *Nigella sativa* seed oil and extract against human lung cancer cell line », *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, vol. 15, n° 2, p. 983-987, 2014.
- [214] J. Yang, X. Kuang, P. Lv, et X. Yan, « Thymoquinone inhibits proliferation and invasion of human nonsmall-cell lung cancer cells via ERK pathway », *Tumour Biol.*, vol. 36, n° 1, p. 259-269, janv. 2015, doi: 10.1007/s13277-014-2628-z.
- [215] K. M. Sutton, A. L. Greenshields, et D. W. Hoskin, « Thymoquinone, a bioactive component of black caraway seeds, causes G1 phase cell cycle arrest and apoptosis in triple-negative breast cancer cells with mutant p53 », *Nutr Cancer*, vol. 66, n° 3, p. 408-418, 2014, doi: 10.1080/01635581.2013.878739.
- [216] J. Kundu, B. Y. Choi, C.-H. Jeong, J. K. Kundu, et K.-S. Chun, « Thymoquinone induces apoptosis in human colon cancer HCT116 cells through inactivation of STAT3 by blocking JAK2- and Src-mediated phosphorylation of EGF receptor tyrosine kinase », *Oncol. Rep.*, vol. 32, n° 2, p. 821-828, août 2014, doi: 10.3892/or.2014.3223.
- [217] M. A. Khan, H. Chen, M. Tania, et D. Zhang, « Anticancer activities of *Nigella sativa* (black cumin) », *Afr J Tradit Complement Altern Med*, vol. 8, n° 5 Suppl, p. 226-232, 2011, doi: 10.4314/ajtcam.v8i5S.10.
- [218] A. Ahmad *et al.*, « Thymoquinone (2-Isopropyl-5-methyl-1, 4-benzoquinone) as a chemopreventive/anticancer agent: Chemistry and biological effects », *Saudi Pharmaceutical Journal*, vol. 27, n° 8, p. 1113-1126, déc. 2019, doi: 10.1016/j.jsps.2019.09.008.
- [219] N. Vahdati-Mashhadian, H. Rakhshandeh, et A. Omid, « An investigation on LD50 and subacute hepatic toxicity of *Nigella sativa* seed extracts in mice », *Pharmazie*, vol. 60, n° 7, p. 544-547, juill. 2005.

- [220] « Dose létale médiane », *Wikipédia*. sept. 05, 2018, Consulté le: janv. 08, 2019. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dose_l%C3%A9tale_m%C3%A9diane&oldid=151956407.
- [221] P. Gelot, C. Bara-Passot, E. Gimenez-Arnau, N. Beneton, H. Maillard, et P. Celerier, « Éruption bulleuse à l'huile de nigelle », *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, vol. 139, n° 4, p. 287-291, avr. 2012, doi: 10.1016/j.annder.2012.01.025.
- [222] O. Gaudin *et al.*, « Dermite de contact à l'huile de Nigelle : une nécrolyse épidermique toxique "de contact" ? », *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, vol. 144, n° 12, Supplement, p. S139-S140, déc. 2017, doi: 10.1016/j.annder.2017.09.188.
- [223] « Ethno-medical study of plants used for terminating pregnancy. | POPLINE.org ». <https://www.popline.org/node/575624> (consulté le oct. 09, 2018).
- [224] « Panch Phoron Glossary |Health Benefits, Nutritional Information + Recipes with Panch Phoron | Tarladalal.com ». <https://www.tarladalal.com/glossary-panch-phoron-seeds-1027i> (consulté le oct. 11, 2018).
- [225] « Ras el-hanout », *Wikipédia*. oct. 04, 2018, Consulté le: oct. 11, 2018. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ras_el-hanout&oldid=152740550.
- [226] « Le ras el hanout marocain, رأس الحانوت - Points de cerise violette ». <http://pointsdecerise.canalblog.com/archives/2017/08/03/35509223.html> (consulté le sept. 01, 2019).
- [227] « Huile végétale Nigelle BIO | Source de santé, perles de beauté | Les huiles végétales | Pranarôm ». https://www.pranarom.com/fr/nos-produits/huiles-vegetales_FAM00500/huile-vegetale-nigelle-bio-50-ml/ref-6848 (consulté le oct. 19, 2018).
- [228] « Café-Cappuccino à la nigelle Saouda ». <http://www.fayz.fr/cappuccino-a-la-nigelle-saouda,fr,4,SD042.cfm> (consulté le oct. 19, 2018).
- [229] « Thé noir à la nigelle | Saouda - Nigelle ». <http://www.saouda.com/nos-produits/the-noir-a-la-nigelle> (consulté le oct. 19, 2018).
- [230] « SawdaCola : Boisson Gazeuse à la Nigelle (Cola à la Habba Sawda) - 1L - Alimentaire ». https://iqrashop.com/SawdaCola-Boisson-Gazeuse-a-la-Nigelle-Cola-a-la-Habba-Sawda-1L-alimentation-halal-Alimentation-Halal-p17634-183_301.html (consulté le janv. 08, 2019).
- [231] « Shampoing Al Houra à l'Huile de Nigelle - Boutique D'ors & Déjà ». <https://www.dorsetdeja.com/soin-des-cheveux/683-shampoing-a-l-huile-de-nigelle.html> (consulté le oct. 12, 2018).
- [232] « Savon à la Nigelle | Savon au Cumin Noir | Savon Noir Nigelle ». <https://www.dorsetdeja.com/savons-de-toilette-sels-de-bain/340-savon-a-la-nigelle.html> (consulté le oct. 12, 2018).



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE

DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

LA NIGELLE, ÉPICE DU BASSIN MÉDITERRANÉEN

RÉSUMÉ

La nigelle cultivée, *Nigella sativa* L., est une plante herbacée annuelle de la famille des Renonculacées. Sa culture et son utilisation comme épice et plante médicinale remontent à l'époque de l'ancienne Égypte : une fiole d'huile de nigelle aurait même été retrouvée dans la tombe de Toutankhamon. La nigelle est d'usage traditionnel au Moyen Orient, en Afrique du Nord et en Asie où les populations l'utilisent pour son pouvoir de guérison de nombreuses maladies, bienfaits que les auteurs cherchent depuis longtemps à valider par des études scientifiques. Les graines de nigelle contiennent des protéines, des lipides, des glucides, et surtout des métabolites secondaires remarquables pour leurs activités pharmacologiques. L'huile de nigelle obtenue par pression à froid est la seule huile végétale qui contient une huile essentielle, ce qui pourrait expliquer ses nombreuses vertus médicinales. Les activités de la nigelle sont nombreuses et ses emplois en thérapeutique sont souvent étayés par les études pharmacologiques et cliniques disponibles.

TITLE

NIGELLA, SPICE FROM THE MEDITERRANEAN BASIN

SUMMARY

Nigella, *Nigella sativa* L., is an annual herbaceous herb of the Ranunculaceae family. It is cultivation and use as a spice and a medicinal plant as well, takes roots into ancient Egypt: a vial of nigella oil is said to have been found in Tutankhamun's tomb. Nigella is traditionally used in the Middle East, Northern Africa and Asia where people use it for it is numerous healing activities, benefits many authors try to acknowledge scientifically for a long time. Nigella seeds are rich in proteins, lipids and glucids, and contain especially some noticeably pharmacologically active secondary metabolites. Cold-extracted Nigella oil is the only vegetable oil containing an essential oil, which may explain it is many medicinal benefits. Nigella activities are numerous and it is therapeutically uses are often supported by pharmacological studies, as well as clinical ones.

MOTS-CLÉS

Nigella sativa L., Thymoquinone, Épice, Graines, Huile Végétale, Huile essentielle