



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2012

FACULTE DE PHARMACIE

À propos de *Nigella sativa* L.

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 septembre 2012

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Cihan TOPARSLAN**

Né le 27 mars 1984 à Pont-à-Mousson (54)

Membres du Jury

Président :	Mme Dominique LAURAIN-MATTAR,	Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Mme Blandine MOREAU,	Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
	M. Gilles VIOLINI,	Pharmacien
	M. Jean-Claude SONNTAG,	Pharmacien

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDIAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIUO	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
PROFESSEUR AGREGÉ		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

***Discipline du Conseil National des Universités :**

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

À ma Présidente de thèse,

Madame Dominique LAURAIN-MATTAR,
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 ma Directrice de thèse,

Madame Blandine MOREAU,
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.

À mes juges,

Monsieur Gilles VIOLINI,
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,
Veuillez trouver ici le témoignage de tout mon respect et de ma sincère reconnaissance.

Monsieur Jean-Claude SONNTAG,
Je suis très touché de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail,
Soyez remerciés de votre présence dans ce jury et
Soyez assurés de tout mon respect et de ma profonde gratitude.

À mes parents, mon frère et mes sœurs,

Pour votre soutien constant, votre affection, vos innombrables sacrifices et sans qui je ne serais pas arrivé jusqu'ici. Merci pour tout ce que vous m'avez appris et inculqué. Recevez ici ma profonde gratitude pour votre patience et votre confiance.

À mes amis,

Annabelle, Bastien, Clément, Louis, Pierre, Ziyed et les autres, avec lesquels j'ai pu partager des moments de bonheur uniques. Que ces amitiés perdurent.

À tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, m'ont soutenu ou aidé durant la réalisation de ce travail.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
1. PRÉSENTATION.....	3
1.1. Étymologie.....	3
1.2. Histoire de <i>Nigella sativa</i> L., depuis la découverte jusqu'à l'utilisation comme remède	4
1.3. Systématique.....	7
1.4. Les différentes espèces	12
1.5. Description botanique de <i>Nigella sativa</i> L.	14
1.6. Production et commerce international	16
1.7. Culture de <i>Nigella sativa</i> L.....	16
1.7.1. Multiplication et plantation	17
1.7.2. Maladies et parasites	17
1.7.3. Récolte et battage	18
1.7.4. Rendement.....	18
1.8. Composition chimique.....	18
1.8.1. Lipides et stérols.....	19
1.8.2. Composés aromatiques.....	21
1.8.3. Saponosides	22
1.8.4. Polyphénols et flavonoïdes.....	24
1.8.5. Alcaloïdes	25
1.8.6. Les protéines	27
1.8.7. Les vitamines et sels minéraux.....	27
1.9. Propriétés chimiques.....	30

1.10. Contrôles et essais	32
1.10.1. Définition de la drogue.....	32
1.10.2. Description de la drogue	33
1.10.3. Essais chimiques	36
1.11. Falsifications.....	38
 2. USAGES À TRAVERS LE MONDE	 39
2.1. Usages comme épice	39
2.2. <i>Nigella sativa</i> L. d'après la médecine traditionnelle	41
2.3. Indications et mode d'emploi selon Avicenne	42
2.4. Propriétés reconnues de nos jours	44
2.5. Exemples de préparations à base de <i>Nigella sativa</i> L. selon Schleicher et Ibn Al-Qaîm.....	46
2.6. Produits à base d'huile de nigelle	48
 3. ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DE <i>NIGELLA SATIVA</i> L.....	 50
3.1. Propriétés antioxydantes.....	50
3.1.1. Études <i>in vitro</i>	50
3.1.2. Études <i>in vivo</i>	52
3.2. Propriétés anti-allergiques	53
3.3. Propriétés anti-inflammatoires	55
3.3.1. Études <i>in vitro</i>	55
3.3.2. Études <i>in vivo</i>	56
3.4. Propriétés immunomodulatrices	58
3.5. Propriétés anti-infectieuses.....	59

3.5.1.	Propriétés antibactériennes.....	59
3.5.2.	Propriétés antifongiques.....	61
3.5.3.	Propriétés antivirales.....	62
3.5.4.	Propriétés antiparasitaires.....	63
3.6.	Propriétés antidiabétiques.....	65
3.7.	Propriétés cardiovasculaires.....	67
3.7.1.	Action anti-hypertensive directe.....	67
3.7.2.	Action sur l'hyperlipidémie et l'athérosclérose.....	68
3.8.	Propriétés gastro-intestinales.....	70
3.9.	Propriétés antihépatotoxiques, hépatoprotectrices et antinéphrotoxiques.....	71
3.9.1.	Action de protection hépatique.....	71
3.9.2.	Action sur les reins.....	73
3.10.	Propriétés neurologiques.....	74
3.10.1.	Propriétés antinociceptives.....	74
3.10.2.	Propriétés neuroprotectrices.....	75
3.10.3.	Propriétés anticonvulsivantes et sédatives.....	76
3.10.4.	Propriétés anxiolytiques.....	78
3.11.	Propriétés sur les fonctions de reproduction et de fertilité.....	79
3.11.1.	Actions sur la spermatogénèse.....	79
3.11.2.	Propriétés galactogènes.....	80
3.11.3.	Propriétés œstrogéniques.....	80
3.11.4.	Propriétés contraceptives.....	80
3.12.	Propriétés antitumorales.....	81
3.12.1.	Propriétés cytotoxiques <i>in vitro</i>	81
3.12.2.	Propriétés cytotoxiques <i>in vivo</i>	84
3.12.3.	Propriétés anti-angiogéniques.....	88

4. CIBLES MOLÉCULAIRES	90
4.1. La thymoquinone et le facteur de transcription NF- κ B	92
4.2. La thymoquinone et les protéines STAT	93
4.3. La thymoquinone et la régulation de la voie de l'Akt	93
4.4. La thymoquinone et la voie des MAPK	94
4.5. Cibles secondaires de la thymoquinone.....	94
5. TOXICITÉ DE <i>NIGELLA SATIVA</i> L.	97
6. EFFETS INDÉSIRABLES, PRÉCAUTIONS D'EMPLOI ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	99
6.1. Effets secondaires et précautions d'emplois.....	99
6.2. Interactions médicamenteuses	100
CONCLUSION	101
BIBLIOGRAPHIE	102
TABLE DES ILLUSTRATIONS	120
LISTE DES TABLEAUX.....	120

INTRODUCTION

La famille des Ranunculaceae est composée d'environ 1500 à 2000 espèces regroupées en une soixantaine de genres. Certains genres comme *Anemona*, *Aconitum*, ont déjà montré un intérêt en médecine. Le genre *Nigella* largement utilisé comme condiment dans les pays producteurs méditerranéens et asiatiques, a suscité une attention particulière en thérapeutique avec l'espèce *Nigella sativa* L. Depuis plus de 2000 ans, cette plante est employée comme remède naturel au Moyen-Orient et en Extrême-Orient, et plus particulièrement chez les musulmans influencés par la parole prophétique. La plante est utilisée traditionnellement pour traiter les troubles broncho-pulmonaires et gastro-intestinaux.

La graine de *N. sativa* est aussi bien utilisée traditionnellement dans l'alimentation que comme « médicament ». Dans le thé, le café, les graines servent d'aromatisant ; elles entrent dans la composition du pain, et servent aussi d'agent de conservation. La graine broyée est mélangée au miel, ou bien on s'en sert pour saupoudrer les salades. En plus des utilisations comme épice ou aromate, des propriétés bénéfiques sur le système gastro-entéro-hépatique sont revendiquées. Les graines, mélangées à une préparation à base de yaourt, se sont avérées être efficaces dans les nausées, les pertes d'appétit, dans les œdèmes et maladies liées au post-partum. En combinaison avec d'autres produits, les graines sont utilisées pour traiter l'obésité, l'asthme et pour prévenir des calculs biliaires. La plante est considérée comme médicament des troubles digestifs et hépatiques, elle est également indiquée dans les céphalées chroniques et les migraines. En dermatologie, la graine traite l'alopécie, l'eczéma et l'acné ; par ailleurs on lui reconnaît des propriétés anthelminthiques et anti-infectieuses.

De nombreuses recherches sur la phytochimie et la bio-activité de *N. sativa* ont confirmé ces propriétés qui sont dues en majorité aux huiles fixe et essentielle extraites.

L'huile fixe des graines de nigelle a de nombreuses propriétés pharmacologiques et peut être considérée comme agent antioxydant, anti-inflammatoire, immunomodulateur, antitumoral, antidiabétique et elle joue un rôle non négligeable dans les systèmes cardio-vasculaire et gastro-intestinal.

La plupart des propriétés biologiques de l'huile essentielle sont dues à son constituant majeur, la thymoquinone. Les effets *in vitro* et *in vivo* anti-inflammatoire, antioxydant et antinéoplasique lui sont dus. La présence importante de lipase dans la graine de *N. sativa* a attiré l'attention des industries alimentaires. L'étude des saponines de la graine a mis en évidence la présence d' α -hédérine, qui a montré un fort pouvoir antitumoral.

Durant ces vingt dernières années, de nombreuses équipes de chercheurs se sont intéressées à *Nigella sativa*. La plupart des indications revendiquées en médecine traditionnelle ont été confirmées et d'autres propriétés sont venues se greffer.

Nous verrons *Nigella sativa* L. de sa découverte à son utilisation comme remède, la systématique, sa description, sa culture, son commerce et sa production, sa composition chimique. Ensuite sera étudié son usage à travers le monde avec des exemples de préparations ancestrales. Puis nous détaillerons les propriétés pharmacologiques démontrées *in vitro* et *in vivo*, ainsi que les cibles moléculaires de la thymoquinone pour montrer ses potentialités thérapeutiques futures notamment dans le cancer et les maladies métaboliques.

Les effets indésirables, précautions d'emploi, interactions médicamenteuses et contre-indications seront également abordés.

1. PRÉSENTATION

1.1. Étymologie

Le genre *Nigella* L. a été nommé d'après les graines noires caractéristiques retrouvées dans la plupart des espèces de *Nigella* (figure 1, p.4). Le terme Latin « *nigellus* » est le diminutif de « *niger* », qui signifie noir [113].

Les grecs nommaient *Nigella sativa* « μελάνθιον » melanthion, de « melas » qui veut dire noir et « anthos » fleur, donc l'étymologie tire du même attribut [75].

L'espèce *N. damascena* tire son nom de la capitale Syrienne en référence à son origine géographique. Pour les autres espèces, il a été tenu compte de leur utilisation (*N. sativa*), notamment comme condiment, ou bien de leur morphologie.

Nigella sativa est connue sous d'autres noms en France comme, le cumin noir, le faux cumin, la poivrette, le sésame noir, la nielle, les cheveux de Vénus ou encore la nigelle.

La multitude de noms commerciaux fait référence aux appellations internationales, on peut retrouver la nigelle sous le nom de *kalonji* dans les épiceries indiennes. Le nom *çörek otu*, qui veut dire littéralement « l'herbe à pain », fait référence à son utilisation traditionnelle en Turquie. En kurde, *reşreşik* fait référence à la couleur noire de la graine, tout comme l'appellation en anglais *black seed* ou *schwarzkümmel* en allemand. En arabe, on connaît la nigelle sous le nom de *habba sawda*. On retrouve donc *Nigella sativa* sous ces différentes dénominations dans le commerce.



Figure 1 : Graine de Nigelle cultivée, d'après [228]

1.2. Histoire de *Nigella sativa* L., depuis la découverte jusqu'à l'utilisation comme remède

L'usage des plantes à des fins thérapeutiques remonte à des temps très anciens. Des fossiles du début du Crétacé (-250 millions d'années) prouvent l'existence des nigelles à la fin de l'Ère secondaire [61].

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 Mésopotamie de part et d'autre du Tigre et de l'Euphrate, lieux propices au développement

agricole. Un recueil, sous forme de tablettes d'argile, contenant des formules végétales gravées en caractères cunéiformes et datant de 5000 ans, a été découvert à Nippur (ancienne ville mésopotamienne) en 1948. Près de 250 plantes y sont répertoriées, dont la *Nigelle*. Puis des milliers de tablettes, datant de 2000 ans avant J.-C. ont été découvertes en 1973 dans les ruines d'Elba en Syrie [183].

Par ailleurs, la civilisation égyptienne n'est pas en reste en terme de plantes médicinales. En effet, le papyrus découvert par Edwin Smith en 1862 dans les ruines de Louksor, rédigé entre 1500 et 1600 avant J.-C. 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, tirées pour la plupart du règne végétal, sont répertoriées. Il s'intitulait « Livre de préparation de médicaments pour toutes les parties du corps humain ». *Nigella* est citée comme médicament pour traiter la toux et les maladies pulmonaires. Et des archéologues ont trouvé une fiole d'huile de cumin noir dans le tombeau du Pharaon Toutânkhamon (v.-1353 à -1343). Selon certaines sources, cette huile était utilisée comme produit de beauté par Cléopâtre et Néfertiti. C'était aussi l'un des précieux remèdes prodigués par les médecins personnels des pharaons qu'ils exploitaient pour son action digestive après les repas copieux et aussi contre les maux de tête, de dents, les infections diverses, les inflammations et allergies en tous genres.

La civilisation gréco-romaine a également excellé en terme de thérapie par les plantes, notamment grâce à Hippocrate (460-377 av. J.-C.), surnommé le père de la médecine. Son *Corpus Hippocraticum*, un ensemble de textes, mentionne près de 400 remèdes à base de plantes dont la nigelle. Claude Galien (né vers 131 après J.-C.), médecin attitré de l'Empereur Marc Aurèle, à l'origine de la « pharmacie galénique », a amélioré en termes de précision et de qualité les connaissances fournies par Hippocrate. Il conseille de brûler les graines de nigelle pour tuer les mouches et les moustiques ; et Tragus les employait comme antihelminthiques [71].

Pedanius Dioscoride né vers 40 après J.-C. en Cilicie (le sud de la Turquie actuelle) et mort vers 90 après J.-C., d'après la préface de son traité *De materia medica*, aurait été médecin militaire sous les règnes de Claude Ier et de Néron. Il préconisait l'usage des graines de *N. sativa* contre les maux de tête, les affections des yeux, les maux de dents et les morsures d'araignées.

Oribase, médecin grec du 4^e siècle de l'ère chrétienne, fut l'un des médecins de l'empereur Julien. A sa demande, il composa un corpus de médecine comprenant tout ce que les anciens médecins avaient écrit. Dans un synopsis, rédigé à l'intention de son fils Eustathios, dans le chapitre « Pâles couleurs, taches livides » tome V des Œuvres d'Oribase, il donne une recette (onction énergique) à base de nigelle, pour lutter contre les symptômes susmentionnés.

Au 8^e siècle, la médecine occidentale est surtout pratiquée par les moines. Dans le capitulaire de Villis, datant de l'an 795 environ, on note des recommandations sur la nigelle.

On crédite à l'excellence des arabes en médecine l'élargissement du champ d'application de cette plante en thérapeutique.

« 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 par le prophète Mohammed au 7^e siècle. L'un de ses disciples, Ibn Atîq, avait utilisé les graines de *N. sativa* macérées dans l'huile d'olive. On instillait trois gouttes de cette huile dans chaque orifice nasal pour traiter la grippe qui s'accompagnait d'éternuements en salves [18].

Né près de Boukhara en Perse (actuel Ouzbékistan), Abu Ali Al-Hussein Ibn Abdallah Ibn Sina, connu sous le nom d'Avicenne (980-1037), traite de la nigelle dans son ouvrage « le Livre de la guérison de l'âme » ou « *Kitab Al-Chifâ* ». Il conseillait de griller les graines et de les réduire en poudre, puis de placer cette préparation dans une bourse en tissu et d'inhaler quotidiennement pour désobstruer les voies nasales, selon le même principe qu'un vaporisateur [32]. Avicenne préconisait aussi la nigelle dans la dyspnée et dans le traitement de l'asthme et des bronchites. Cette même préparation, prise avec de l'eau bouillie, possède des actions diurétiques et dissolvantes des calculs rénaux [119]. D'autre part, la prise de l'huile de nigelle avec de l'huile d'olive était très réputée comme aphrodisiaque. À la nigelle on reconnaît aussi des propriétés emménagogues, galactagogues, abortives, vermifuges et ténicides.

Les graines de *N. sativa*, pulvérisées et utilisées en cataplasme avec du vinaigre, auraient une action résolutive dans les pustules et la gale surinfectée et auraient une action verrucide, si on ajoute du miel [118]. Enfin, les médecins arabes connaissaient la toxicité de *N. sativa* à forte dose. De ce fait, ils recommandaient de ne pas dépasser une dose unitaire d'un demi-*Dirham* (1,62 g) et une dose journalière de deux *Dirhams* (6,48 g).

1.3. Systématique

La classification des végétaux permet de distinguer les procaryotes (bactéries et cyanobactéries) des eucaryotes eux-mêmes divisés en trois groupes en fonction de l'évolution de leur appareil végétatif :

Les *Thallophytes* avec un appareil végétatif peu différencié, ou encore, un thalle, regroupent algues, lichens et champignons.

Les *Bryophytes* dont l'appareil végétatif commence à se différencier en tige et feuilles comportent mousses, hépatiques et anthocérotes.

Les *Trachéophytes* sont les « végétaux supérieurs », leur appareil végétatif est bien différencié en tige, feuilles et vaisseaux conducteurs de sèves. Ils sont constitués par les Ptéridophytes (fougères) et Spermaphytes (plantes à graines).

De plus avec l'évolution de l'appareil végétatif et reproducteur, les végétaux se sont adaptés à la vie terrestre depuis leur vie aquatique en passant par le milieu terrestre humide.

Selon la classification botanique des Angiospermes de Cronquist (1988) basée sur les critères morphologiques, anatomiques et chimiques, *Nigella* est une plante à graines, donc elle fait partie de l'embranchement des Spermaphytes.

- L'embranchement des Spermaphytes :

Ils se distinguent par la production de graines et par une fécondation réalisée par l'intermédiaire d'un tube pollinique et indépendante de l'élément liquide [145].

- Le sous-embranchement des Angiospermes (Magnoliophyta, plantes à fleurs) :

Elles ont la particularité d'avoir une double fécondation, des organes reproducteurs se groupant en fleurs, bisexuées et des écailles ovulifères ou carpelles entourant complètement les ovules qui, après la fécondation, se transforment en fruits [78].

- La classe des Dicotylédones (Magnoliopsida) :

Elles sont caractérisées par un embryon à deux cotylédons latéraux, rarement réduits à un seul, une embryogenèse à deux plans de symétrie, des feuilles comportant un pétiole et un

limbe à nervation réticulée et un appareil végétatif où la racine principale n'avorte pas, et où les feuilles sont complètes [195].

- La sous-classe des Magnoliidae :

Caractérisée par des pièces florales primitivement nombreuses et disposées en hélice sur un réceptacle floral bombé, ou thalamus. Cette hésitation architecturale, signe d'une évolution qui en est encore à ses débuts, est accompagnée d'autres caractères primitifs, parmi lesquels la constitution du gynécée, généralement unicarpellé libre de toute concrescence : chez la plupart de ces plantes, chaque fleur produit ainsi, après la fécondation, de nombreux fruits séparés, et non le fruit composite, mais unique, qui est celui de la plupart des Angiospermes [226].

- L'ordre des Ranunculales :

Leurs fleurs sont acycliques, hémicycliques ou cycliques avec verticilles trimères. Les fleurs deviennent unisexuées, les étamines se soudent en synandres, le gynécée se réduit. Les concrescences périanthaires et les soudures carpellaires sont exceptionnelles. La différenciation du périanthe en calice et corolle s'affirme, avec une organisation pentamère. Enfin, l'actinomorphie générale de la fleur des Ranunculales met en évidence la très forte zygomorphie constatée dans quelques genres. Les graines sont albuminées ou exalbuminées [226].

- La famille des Ranunculaceae :

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

L'androcée comporte de nombreuses étamines libres, centripètes, avec anthères à déhiscence longitudinale. Le gynécée est constitué d'un ovaire supère à carpelles libres, parfois soudés. Le fruit est soit un akène, soit un follicule, ou bien une capsule pour la nigelle.

Les Ranunculaceae représentent le type même de la famille par enchaînement, mais avec 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 enfin la différenciation du périanthe en sépales et pétales selon deux voies, par sépalisation de l'involucre de bractées (*Anemone*), et par pétalisation des nectaires ou des étamines (*Ranunculus*) [195].

Le seul caractère véritablement commun est l'embryon qui est de petite taille et entouré d'un albumen charnu.

- Le genre *Nigella* :

Originaire d'Europe méridionale, d'Asie Mineure et centrale et d'Afrique du nord.

Il s'agit de plantes herbacées annuelles, aux feuilles basales et caulinaires, alternes, bi à tri pennatiséquées, composées de segments linéaires.

Les fleurs actinomorphes et bisexuées, généralement solitaires et terminales, sont axillées par un verticille de 5-6 bractées sépaloides et involucrales, pennatiséquées. Elles se composent de :

- 5 à 25 sépales persistants, libres et pétaloïdes
- 5 à 10 pétales nectarifères libres, de taille réduite et de forme bilabée caractéristique, avec une partie inférieure sécrétrice de nectar et une partie supérieure agissant comme un casque protecteur
- 15 à 75 étamines libres
- un ovaire supère constitué de 5 à 10 carpelles libres (*figure 3, p.11*)

Le fruit est un follicule ou une capsule, sessile et fréquemment renflé (*figure 2, p.10*).



Figure 2 : Dessin représentant la plante entière et ses annexes, d'après [221]

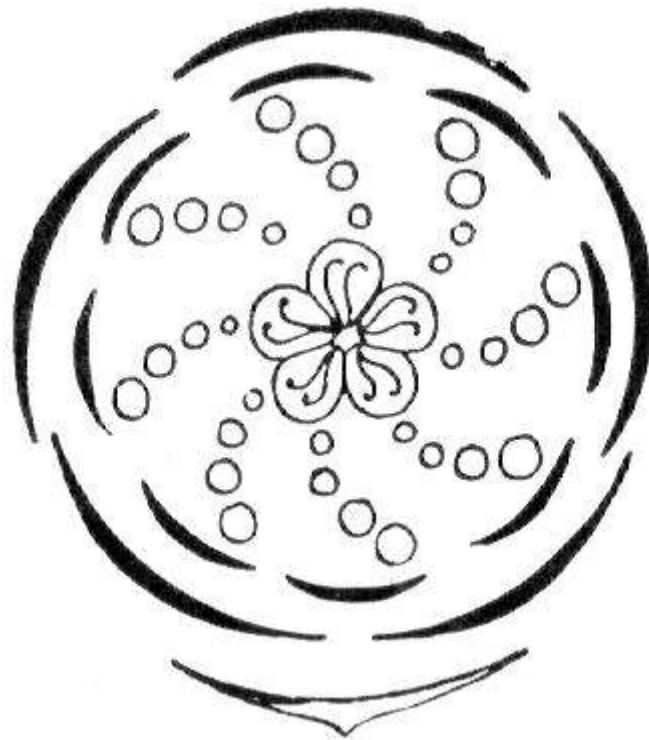


Figure 3 : Diagramme floral *Nigella*, d'après [226]

Selon la classification moléculaire et cladistique, la systématique phylogénétique APG III version 2009, basée sur deux gènes chloroplastiques et un gène nucléaire du ribosome :

Le genre *Nigella* appartient aux Angiospermes, au clade des Dicotylédones vraies ou Eudicotylédones, à l'ordre des Ranunculales, à la famille des Ranunculaceae et à la sous-famille des Ranunculoideae [202].

1.4. Les différentes espèces

Différentes approches taxonomiques ont abouti à un assemblage de nombreux synonymes. À la première description de ce genre seulement six espèces ont été enregistrées par Linné en 1753, et maintenant on voit plus de quatre-vingt noms selon Zohary en 1983.

Les espèces sont divisées en trois groupes : *Erobathos*, *Nigellaria* et *Nigellastrum*.

Le tableau 1 page 13 regroupe les différentes espèces connues à ce jour, avec les données taxonomiques et géographiques [207, 220].

Tableau 1 : Différentes espèces et variétés de *Nigella* L. et leur distribution géographique

Nom de l'espèce	Synonyme courant	Distribution
Subsect. <i>Erobathos</i> (DC.) Zoh		
<i>N. damascena</i> L.	<i>Erobathos coarctatus</i> (Gmel.) Spach	Medit.; cultivated
<i>N. elata</i> Boiss.	<i>N. bithynica</i> Azn	N.E. Medit
Subsect. <i>Nigellaria</i> (DC.) Terracc		
<i>N. arvensis</i> L.		
var. <i>anatolica</i> Zoh		W. Irano-Turanian
var. <i>arvensis</i>	<i>N. arvensis</i> subsp. <i>arvensis</i> sensu Fl. Europ.	N. Medit. - Pontic – central European
var. <i>assyriaca</i> (Boiss.) Zoh	<i>N. deserti</i> Boiss	
var. <i>beershevensis</i> Zoh		W. Irano-Turanian
var. <i>glauca</i> (Schkuhr) Boiss	<i>N. carpatha</i> Strid, <i>N. degenii</i> Vierh., <i>N. doerfleri</i> Vierh.	Saharo-Arabian
var. <i>glaucescens</i> Guss	<i>N. divaricata</i> Moris	E. Medit., W. Irano-Turanian
var. <i>involutrata</i> Boiss	<i>N. arvensis</i> subsp. <i>aristata</i> (Sm.) Nyman	W. Medit
var. <i>iranica</i> (Zoh.)		E. Medit
var. <i>longicornis</i> (Zoh.) Townsend	<i>N. assyriaca</i> var. <i>longicornis</i> Zoh.	W. Irano-Turanian
var. <i>microcarpa</i> Boiss	<i>N. taubertii</i> Brand	W. Irano-Turanian
var. <i>multicaulis</i> Zoh	<i>N. deserti</i> var. <i>latilabris</i> Zoh	E. Medit
var. <i>negevensis</i> Zoh	<i>N. arvensis</i> subsp. <i>negevensis</i> (Zoh.) W. Greuter & Burdet	Medit. - Saharo-Arabian
var. <i>palaestina</i> (Zoh.) Zoh. & Feinbr	<i>N. divaricata</i> var. <i>palaestina</i> Zoh.	Saharo-Arabian
var. <i>simplicifolia</i> Zoh		E. Medit
var. <i>mutica</i> Bornm	<i>N. arvensis</i> var. <i>submutica</i> Bornm.	W. Irano-Turanian
<i>N. fumariifolia</i> Kotschy		E. Medit
<i>N. hispanica</i> L.		W. Irano-Turanian
var. <i>hispanica</i>	<i>N. amoena</i> Salisb.	E. Medit
var. <i>intermedia</i> Coss	<i>N. papillosa</i> subsp. <i>atlantica</i> (Murb.) Amich ex G. Lopez	N.W. Medit
var. <i>parviflora</i> Coss	<i>N. gallica</i> Jord	S.W. Medit
<i>N. sativa</i> L.		N.W. Medit
var. <i>hispidula</i> Boiss	<i>N. truncata</i> Viv	
var. <i>sativa</i>	<i>N. indica</i> Roxb	N.E. Medit.; cultivated widely cultivated
<i>N. segetalis</i> Marsch. Bieb.		N.E. Medit. - W. Irano-Turanian
var. <i>armena</i> (Stev.) Boiss	<i>N. verrucosa</i> C. Koch	W. Irano-Turanian
var. <i>segetalis</i>	<i>N. bicolor</i> Boiss	W. Irano-Turanian
<i>N. stellaris</i> Boiss	<i>N. cilicica</i> Boiss. et Bal. in Boiss	N.E. Medit
Subsect. <i>Nigellastrum</i> (DC.) Zoh		
<i>N. ciliaris</i> DC.	<i>N. oxypetala</i> subsp. <i>ciliaris</i> Terracc.	S.E. Medit
<i>N. orientalis</i> L.	<i>Nigellastrum flavum</i> Moench	N.E. Medit., W. Irano-Turanian
<i>N. oxypetala</i> Boiss	<i>N. lancifolia</i> Hub.-Mor., <i>N. latisecta</i> P.H.Davis	N.E. Medit., W. Irano-Turanian

1.5. Description botanique de *Nigella sativa* L.

N. sativa L. est une plante herbacée, annuelle, à tige dressée, côtelée, anguleuse et rameuse d'une soixantaine de centimètres de hauteur, portant des feuilles bi- ou tripennatiséquées, oblongues ovales, composées de segments lancéolés oblongs, au pétiole pubescent. Il n'y a pas de feuilles réunies en involucre immédiatement autour de la fleur, contrairement à *Nigella damascena* L. :

- Les fleurs sont solitaires, axillaires et terminales, bisexuées, radiales, très riches en nectar.
- Le calice comporte cinq sépales pétaloïdes, de couleur blanchâtre à bleu pâle, assez brusquement rétrécis à leur base
- La corolle est composée de cinq pétales plus petits que les sépales et ayant chacun la forme d'un cornet bilabié, dont la lèvre supérieure est divisée en deux. Les pétales portent à leur sommet deux petits renflements arrondis jaune verdâtre.
- Chaque fleur possède huit cornets nectarifères, une lèvre inférieure bilobée dont les lobes se terminent en une protubérance émoussée, et une lèvre supérieure poinçonnée.
- L'androcée est formé de nombreuses étamines fixées sur le réceptacle par de longs filets.
- Le gynécée consiste en cinq follicules soudés, chacun avec un style long indéhiscent et composé de cinq carpelles soudés entre eux jusqu'à la base des styles persistants.

La plante est hermaphrodite à reproduction autonome.

Le fruit correspondant à l'ensemble des follicules soudés forme la capsule contenant plusieurs graines triangulaires blanchâtres qui, lorsque la capsule s'ouvre à maturité, exposées à l'air deviennent noires (*figures 1, p.4 ; 2, p.10 ; 3, p.11 et 4, p. 15*).

Les graines sont ovoïdes et mesurent 2 à 3,5 mm ; elles présentent 3 ou 4 angles avec une face supérieure finement granuleuse et réticulée [62, 103].

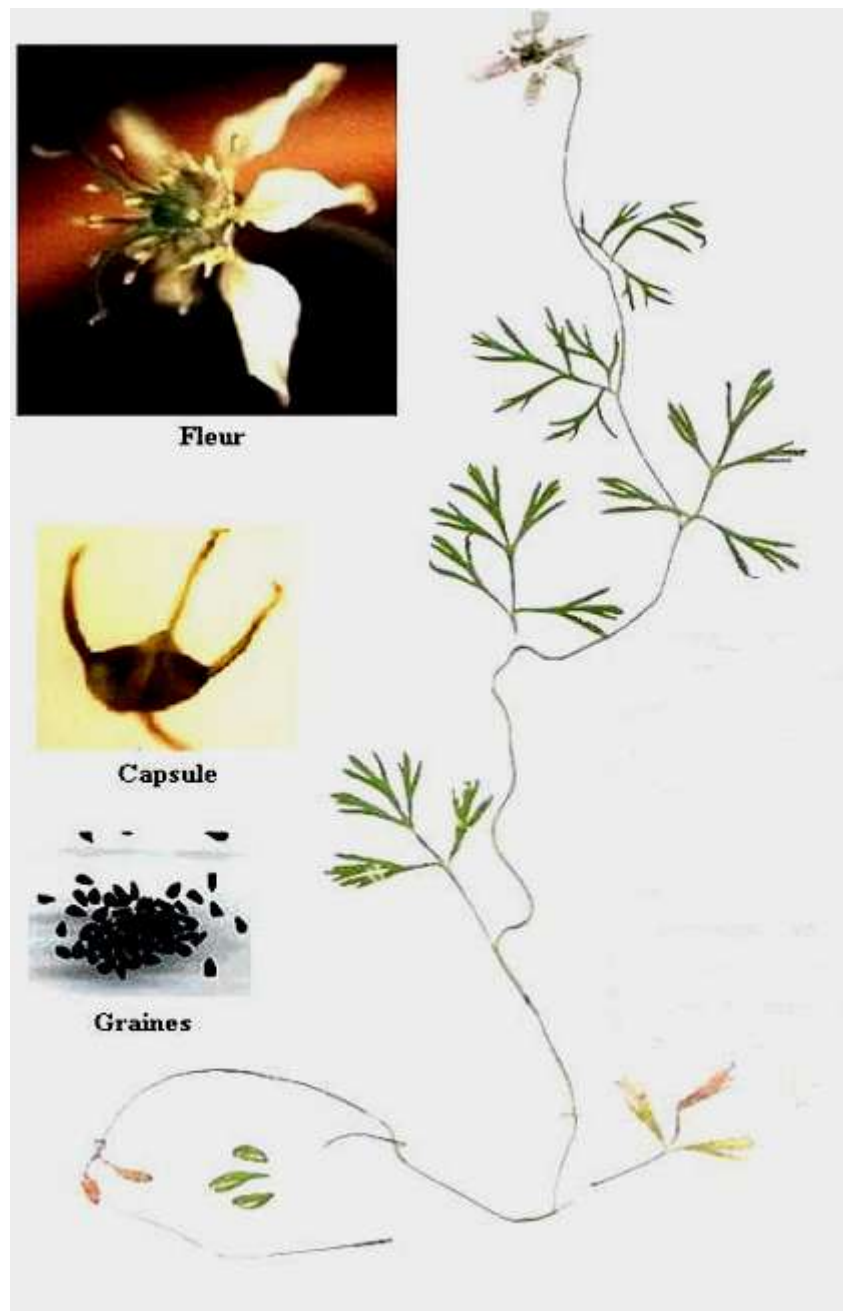


Figure 4 : *Nigella sativa* L., d'après [107]

1.6. Production et commerce international

Originaire des régions méditerranéennes et d'Asie occidentale, la nigelle est cultivée jusqu'en Inde, en passant par le Soudan et l'Éthiopie.

Les pays producteurs sont surtout consommateurs des graines de nigelle comme épice, mais les utilisent de plus en plus comme complément alimentaire et remède.

La production de plantes aromatiques et médicinales ne fait qu'augmenter au fil des années. Certains pays, à la base exclusivement producteurs-consommateurs, sont devenus exportateurs. On peut citer comme exemple la Turquie qui produisait seulement pour sa population jusqu'en 2001, puis qui a commencé à exporter, mais surtout à importer le cumin noir depuis l'Inde notamment. En moyenne elle exporte 125 tonnes, contre 430 tonnes importées [56].

1.7. Culture de *Nigella sativa* L.

La plante est très peu exigeante et pousse sur des terrains argileux ou sablonneux, dans des endroits chauds et peu humides.

Les graines sont semées en général au printemps, elles commencent leur germination dans les trois à quatre semaines. Après environ six mois de croissance végétative, la floraison apparaît et les graines continuent leur maturation pendant un bon mois encore. Dès le jaunissement des feuilles, le brunissement des follicules, la récolte peut être faite à l'automne pour séchage à l'ombre [37].

Dans les régions chaudes, avec un hiver doux, comme en Inde, les graines sont semées en automne-hiver pour une récolte au printemps-été.

1.7.1. Multiplication et plantation

Sa multiplication se fait par semis direct, de préférence en avril sur des rangées espacées d'environ 15 à 30 cm. Au jardin et dans certaines régions chaudes, il est possible de faire les semis de septembre à novembre.

Un labour moyen d'une profondeur de 40 à 50 cm est nécessaire, car la nigelle possède un système racinaire pivotant. Avec 2 kg de semis en moyenne par hectare, la dose suffisante d'engrais par hectare est 5 kg d'azote, de phosphates et de potassium, ou bien on utilise du fumier [161].

La germination nécessite obscurité, néanmoins il faut veiller à ce que la profondeur des semis des graines ne soit pas trop importante, sinon on risque une mauvaise levée, généralement elle est de 2 cm.

Le meilleur espacement entre culture est de 15x15 cm, il faut ameublir le sol et détruire les mauvaises herbes par binage. Il est nécessaire pendant les stades de floraison et de fructification d'irriguer en vue d'éviter l'échaudage des graines, afin de garantir un bon rendement par la suite [170].

1.7.2. Maladies et parasites

Des taches de couleur brun-rouille apparaissant à la base des plantes atteintes de mycose, un traitement par fongicide est alors nécessaire.

Les feuilles peuvent être atteintes de maladie du blanc, ou encore l'Oïdium, une mycose se manifestant par des taches blanchâtres.

Les cultures de nigelles sont surtout ravagées par les pucerons noirs. Ils passent une partie de leur cycle sur les plantes et attaquent l'extrémité des tiges, ce qui provoque leur enroulement. Il faut alors traiter aux huiles minérales, pour détruire les œufs, ou à la bouillie nicotinée [161].

1.7.3. Récolte et battage

Elle a lieu quand les follicules commencent à brunir, au milieu de l'été en général. Après la récolte à la main, on sèche les plantes pour les préparer au battage.

Soit la quantité à récolter est petite, alors on peut battre et vanner manuellement, soit la récolte est grande et on le fait mécaniquement. Dans tous les cas il faut éviter de casser les graines, sinon elles deviennent impropres à la commercialisation et à la semence [161].

1.7.4. Rendement

En moyenne le rendement de la graine de nigelle est de 160 à 240 kg par hectare. Le meilleur rendement est obtenu pour une quantité de semis de 2 kg/ha, et avec un espacement entre plants de 15 cm. L'augmentation du nombre de plants au-delà d'un seuil optimal, pour une surface donnée, provoque une baisse de rendement par une compétition négative entre les plantes [170].

1.8. Composition chimique

Les recherches sur la composition des graines de *N. sativa* ont débuté en 1880 avec Greenish, qui publia le premier rapport mentionnant la présence de 37% d'huiles et 4,1% d'éléments minéraux [105].

Par la suite, des études ont montré la présence d'une diversité de substances naturelles regroupant des lipides, des dérivés terpéniques, des flavonoïdes, des alcaloïdes et des saponines. *N. sativa* constitue également une importante source de protéines et de sels minéraux : phosphore, calcium, potassium, magnésium et sodium [6]. Les valeurs et proportions fournies par la littérature diffèrent d'un auteur à l'autre ; la variété et l'origine des

échantillons peuvent en être partiellement responsables. Une approximation de la composition est donnée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Composition des graines de *Nigella sativa*, d'après [26, 35, 49, 112, 155, 179]

Constituant	Quantité (%)
Lipides	30-35
Protéines	16-21
Glucides	33-34
Fibres alimentaires	4,5-6,5
Sels minéraux	3,7-7
Saponines	0,013

1.8.1. Lipides et stérols

Les graines de *N. sativa* renferment environ 0,4-2,5% d'huile essentielle, plus de 30% d'huiles fixes [77, 112] et 38% de lipides totaux dont les phospholipides [152]. Les acides oléique et linoléique sont les deux acides gras majeurs de l'huile de *N. sativa*, ils constituent 75% des acides gras totaux [1]. D'autres auteurs fournissent des valeurs différentes : les graines contiendraient 26,6% d'huiles dont 64,6% d'acide linoléique et 20,4% d'acide palmitique [191].

Le tableau 3 page 20 représente la composition d'huile fixe des graines de *N. sativa* selon l'origine.

Tableau 3 : Composition (en pourcentage) des graines *N. sativa* en acides gras selon l'origine de l'échantillon par ordre décroissant, d'après [116].

Acide gras	Origine des graines		
	Éthiopie	Inde	Syrie
Linoléique	58	54,68	54,13
Oléique	23,46	25,67	24,51
Palmitique	12,07	13,15	14,64
Stéarique	2,7	2,97	2,6
Eicosadiénoïque	2,87	2,39	3,02
Linolénique	0,47	0,68	0,69
Arachidique	0,2	0,25	0,2
Myristique	0,21	0,2	0,22
Saturés totaux	15,18	16,57	17,66
Insaturés totaux	84,82	83,43	82,34

Les stérols représentent environ 2% de l'huile fixe. La plupart sont retrouvés sous forme estérifiée et libre.

Le stérol majeur, le β -sitostérol représente à lui seul environ 60% des stérols, puis arrive le stigmastérol à environ 20%. On peut rencontrer le cholestérol à l'état de traces, c'est-à-dire environ 1% [73, 110].

1.8.2. Composés aromatiques

Il a été considéré que la plupart des activités pharmacologiques attribuées à *N. sativa* provenaient de son huile essentielle. C'est pourquoi dès 1960 des études ont été entreprises sur les constituants de cette huile volatile [147].

C'est en 1963 que la thymoquinone, monoterpène oxygéné, a été isolée dans l'huile de nigelle, par El-Dakhakhny, et d'autres études ont mis en évidence les principaux constituants [67]. Burits et Bucar en 2000, ont identifié par GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectroscopy*), 32 constituants dont la majorité sont des monoterpènes : *p*-cymène (38%), thymoquinone (30%), carvacrol (5-11%), α -pinène (5-14%), β -pinène (5%), limonène (4%), longifolène (1,2-8%), 4-terpinéol (1,98-6,59%) et *t*-anéthol (0,25-4,28%) [66].

La présence de thymohydroquinone, de thymol, de produits d'oxydation de la thymoquinone, comme la dithymoquinone sont également signalés (*figure 5 et tableau 4, p.28*).

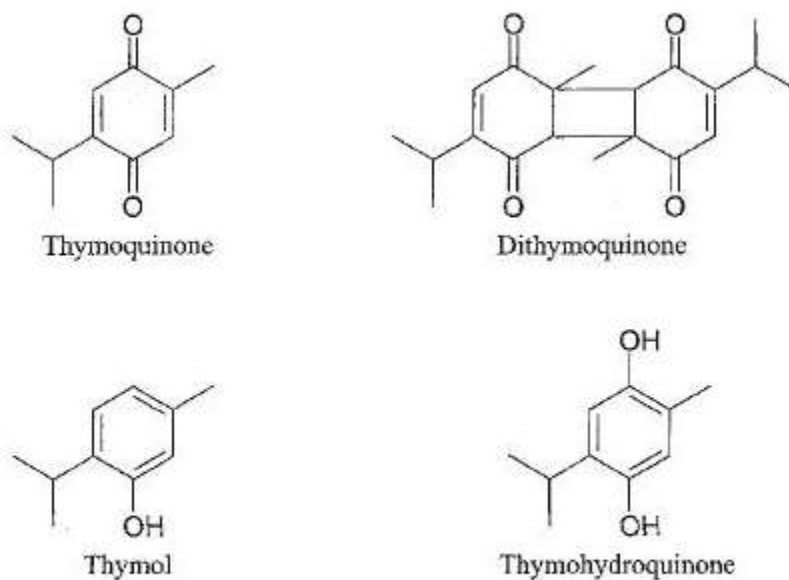


Figure 5 : Représentation chimique de la thymoquinone et de ses dérivés retrouvés dans l'huile essentielle de *Nigella sativa* L., d'après [224]

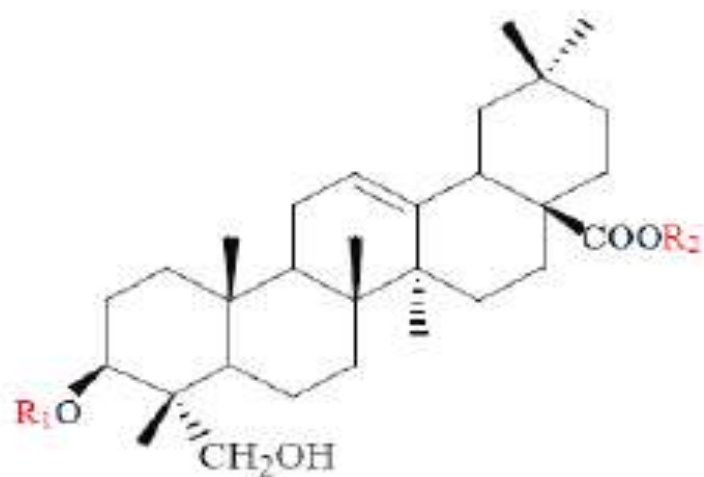
1.8.3. Saponosides

Les saponosides sont des hétérosides de stérols ou de triterpènes. Ce sont des composés très répandus dans le règne végétal. Solubles dans l'eau, ils libèrent par hydrolyse un ou plusieurs oses et une génine (sapogénine). La première saponine isolée par Greenisch en 1882 à partir des graines de *N. sativa* est la mélianthine, dont l'aglycone est l'hédéragénine [105].

Récemment, d'autres saponosides ont pu être isolés à partir d'un extrait éthanolique des graines de *N. sativa* dont le 3-O-[beta-D-xylopyranosyl-(1-3)-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1-2)-alpha-L-arabinopyranosyl]-2 [36], alors que de nombreux autres saponosides ont pu être déterminés à partir des huiles de *N. sativa* [1].

Une étude a permis d'isoler à partir de l'extrait méthanolique trois autres saponosides apparentés à l' α -hédérine, avec l'élucidation de leurs structures par des méthodes chimiques et spectrales (*figure 6, p.23*) [199]:

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



R1

1 = α -L-rha (1-2)- α -L-ara

2 = β -D-xyl (1-3)- α -L-rha (1-2)- α -L-ara

3 = α -rha (1-2)- α -L-ara

4 = β -D-xyl (1-3)- α -L-rha (1-2)- α -L-ara

Avec : 1 = α -hédérine

R2

H

H

α -rha (1-4)- β -D-glu (1-6)- β -D-glu

α -rha (1-4)- β -D-glu (1-6)- β -D-glu

Figure 6 : Structure des saponosides à hédéragénine isolés à partir des graines de *Nigella sativa* L., d'après [199]

1.8.4. Polyphénols et flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés aromatiques dont la biosynthèse constitue l'un des processus fondamentaux de la phytochimie. Ils font partie de ce que l'on appelle les composés phénoliques. Les flavonoïdes sont des substances généralement colorées très répandues chez les végétaux. Les Renonculacées sont un groupe riche en flavonols et en flavones. En 1997, trois nouveaux flavonoïdes triglycosylés (*figure 7 et tableau 4, p.31*) ont été isolés à partir des graines de *N. sativa* et leurs structures ont été déterminées [158] :

1. quercétine 3-glycosyl (1→2) galactosyl (1→2) glucoside
2. kœmpférol 3-glycosyl (1→2) galactosyl (1→2) glucoside
3. quercétine 3-(6-feruloglucosyl) (1→2) galactosyl (1→2) glucoside.

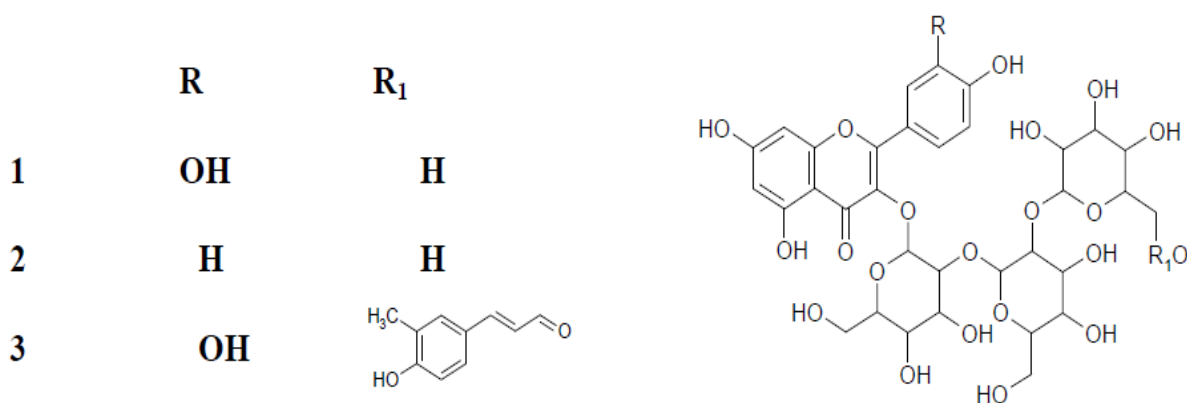


Figure 7 : Structure chimique des trois flavonoïdes isolés de *Nigella sativa* L., d'après [158]

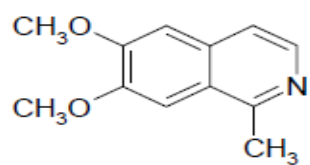
En 2008, quatorze composés phénoliques ont été isolés à partir d'un extrait méthanolique de pousses et de racines de *N. sativa*. Ceux-ci sont : l'acide gallique, l'acide *para*-hydroxybenzoïque, l'acide chlorogénique, l'acide vanillique, l'acide *para*-coumarique, l'acide férulique, l'acide *trans*-2-hydroxycinnamique, l'acide *trans*-hydroxycinnamique, l'épicatéchine, la catéchine, la quercétine, l'apigénine, l'amentoflavone et la flavone [64].

1.8.5. Alcaloïdes

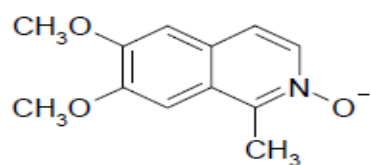
Les alcaloïdes sont des substances présentant un caractère alcalin, contenant de l'azote, le plus souvent inclus dans un hétérocycle. Les alcaloïdes ont, pour la plupart, des actions physiologiques et thérapeutiques à faibles doses. Ils deviennent cependant très toxiques à fortes doses.

Les plus importants alcaloïdes de *N. sativa* (*figure 8, p.26 et tableau 4, p.28*), ont été isolés à partir des graines entre 1985 et 1995 :

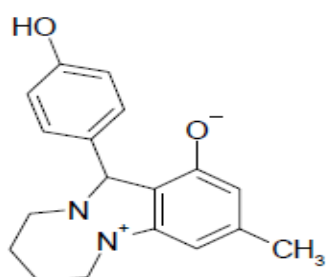
- Nigellicine, à noyau indazole [46]
- Nigellimine, une isoquinoléine [44]
- Nigellimine N-oxyde, dérivé N-oxyde de la nigellimine [45]
- Nigellidine, également un indazole [47].



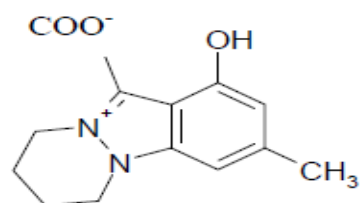
Nigellimine



Nigellimine N-oxide



Nigellidine



Nigellicine

Figure 8 : Structure chimique des principaux alcaloïdes de *N. sativa* L., d'après [47]

1.8.6. Les protéines

Les graines de *Nigella sativa* sont très riches en protéines (environ 20 %), avec dominance d'acide glutamique (22,4%), d'acide aspartique (10,05%) et d'arginine (9,18%) [19].

La protéine la plus étudiée jusqu'à maintenant est la lipase qui catalyse des réactions de transestérification [206]. L'analyse des acides aminés de l'hydrolysate de ces protéines révèle la présence de 17 acides aminés y compris les 8 acides aminés essentiels (*tableau 4, p.28*) [26, 93].

1.8.7. Les vitamines et sels minéraux

La composition en vitamines a été déterminée et révèle la présence des vitamines A, B1, B2, B6, PP et de l'acide folique [168].

Les tocophérols totaux constituent 0,05% de l'huile, et sont constitués majoritairement de l' α -tocophérol (48%) et du γ -tocophérol (28%). D'autres vitamines liposolubles comme le β -carotène (0,05%) et la vitamine K1 (0,1%), sont présentes (*tableau 4, p.28*).

Des travaux sur la composition minérale de la graine de *Nigella sativa* ont rapporté que sa teneur en potassium est importante (1,18 % de poids total de la graine) et que le calcium, le fer, le sodium représentent 0,188 ; 0,0575 et 0,0853 % respectivement [168]. La teneur des graines en sélénium a été également déterminée, elle représente 0,27 à 0,54 mg/kg de graines [34].

Tableau 4 : Principaux composés et molécules isolés de *N. sativa*, d'après [57]

Composé	Nature	Partie de la plante
Alanine	AA	Graine
β -Amyrin	Triterpène	Huile de graine
Acide Arachidique	AG	Huile de graine
Acide Arachidonique	AG	Huile de graine
Acide Ascorbique	Vitamine	Feuille
Acide Aspartique	AA	Graine
5-dehydro-Avenastérol	Stéroïde	Huile de graine
7-dehydro-Avenastérol	Stéroïde	Huile de graine
Butyrospermol	Triterpène	Huile de graine
Campestanol	Stéroïde	Huile de graine
Carvacrol	Monoterpène	Huile de graine
Campestérol	Stéroïde	Huile de graine
Carvone	Monoterpène	Huile essentielle
Cholestérol	Stéroïde	Huile de graine
Citrostadienol	Triterpène	Huile de graine
Cycloartanol	Triterpène	Huile de graine
Cycloarténol	Triterpène	Huile de graine
Cycloeucalénol	Triterpène	Huile de graine
Cystine	AA	Graine
Damascenine	Alcaloïde	Plante entière
Méthyl-Damascenine	Alcaloïde	Graine
Dithymoquinone	Monoterpène	Huile de graine
Dna	Alcaloïde	Racine
Acide Eicosadiénoïque	AG	Huile de graine
Huile Essentielle	Terpènes	Graine
Huile Fixe	Lipides	Graine
Flavonoides		Graine
Glucose	Ose	Graine
Acide Glutamique	AA	Graine
Gramistérol	Stéroïde	Huile de graine
Hederagénine	Triterpène	Graine
Acide Indole-3-acétique	Auxine	Tissu du calice
Leucine	AA	Graine
Acide Linoléique	AG	Huile de graine
Acide Linolénique	AG	Huile de graine
Lysine	AA	Graine
Melanthine	Saponoside	Graine
Acide Myristique	AG	Huile de graine
Nigellicine	Alcaloïde	Graine
Nigellidine	Alcaloïde	Graine

Nigellimine	Alcaloïde	Graine
Nigellimine-N-Oxide	Alcaloïde	Graine
Nigelline	Alcaloïde	Huile essentielle
Nigellone	Polymère de thymoquinone	Graine
Obtusifoliol	Stéroïde	Huile de graine
Acide Oléique	AG	Huile de graine
Acide Palmitique	AG	Huile de graine
Acide Palmitoléique	AG	Huile de graine
Protéines	Protides	Graine
Saponine	Triterpènes	Graine
β Sitostérol	Stéroïde	Huile de graine
α Spinastérol	Stéroïde	Huile de graine
Acide Stéarique	AG	Huile de graine
Stigmastanol	Stéroïde	Huile de graine
Stigmastérol	Stéroïde	Huile de graine
Taraxérol	Triterpène	Huile de graine
Acide Telfarique	AG	Huile de graine
Thymol	Monoterpène	Huile de graine
Thymoquinone	Monoterpène	Huile de graine
Tirucallol	Triterpène	Huile de graine
Tryptophane	AA	Graine
Valine	AA	Graine

1.9. Propriétés chimiques

On extrait l'huile essentielle de *Nigella sativa* par hydro-distillation de l'huile végétale obtenue par première pression à froid.

La plupart des vertus thérapeutiques de l'huile de nigelle sont dues à la thymoquinone. C'est une molécule incontournable des études actuelles sur *N. sativa*.

Le constituant majeur de l'huile volatile a été synthétisé en 1941 par Kremers et son équipe à partir du thymol (*figure9, p.31*) [140].

La thymoquinone ou 2-isopropyl-5-méthyl-p-benzoquinone est une poudre cristallisée de couleur jaune.

Soluble dans les solvants organiques tels que l'éther, le chloroforme ou l'éthanol, mais partiellement soluble dans l'eau. Elle possède un point de fusion de 45-47°C, sa formule moléculaire est $C_{10}H_{12}O_2$, et son poids moléculaire de 164,2 g/mol [16, 222].

Le motif thymoquinonique n'existe dans aucune famille de médicaments, par contre on peut retrouver des motifs benzo- ou naphthoquinoniques comme dans la mitomycine C, la rifampicine ou encore la vitamine K. Le motif benzoquinone est un bon accepteur d'électrons, il est facilement réduit en *p*-hydroxyphénol, et inversement. Tous peuvent donc intervenir dans des processus de transfert d'électrons dans l'organisme.

La polymérisation de la thymoquinone permet d'obtenir la nigellone, elle retiendrait la plupart des propriétés pharmacologiques de la thymoquinone et serait dénuée de tout effet toxique [146].

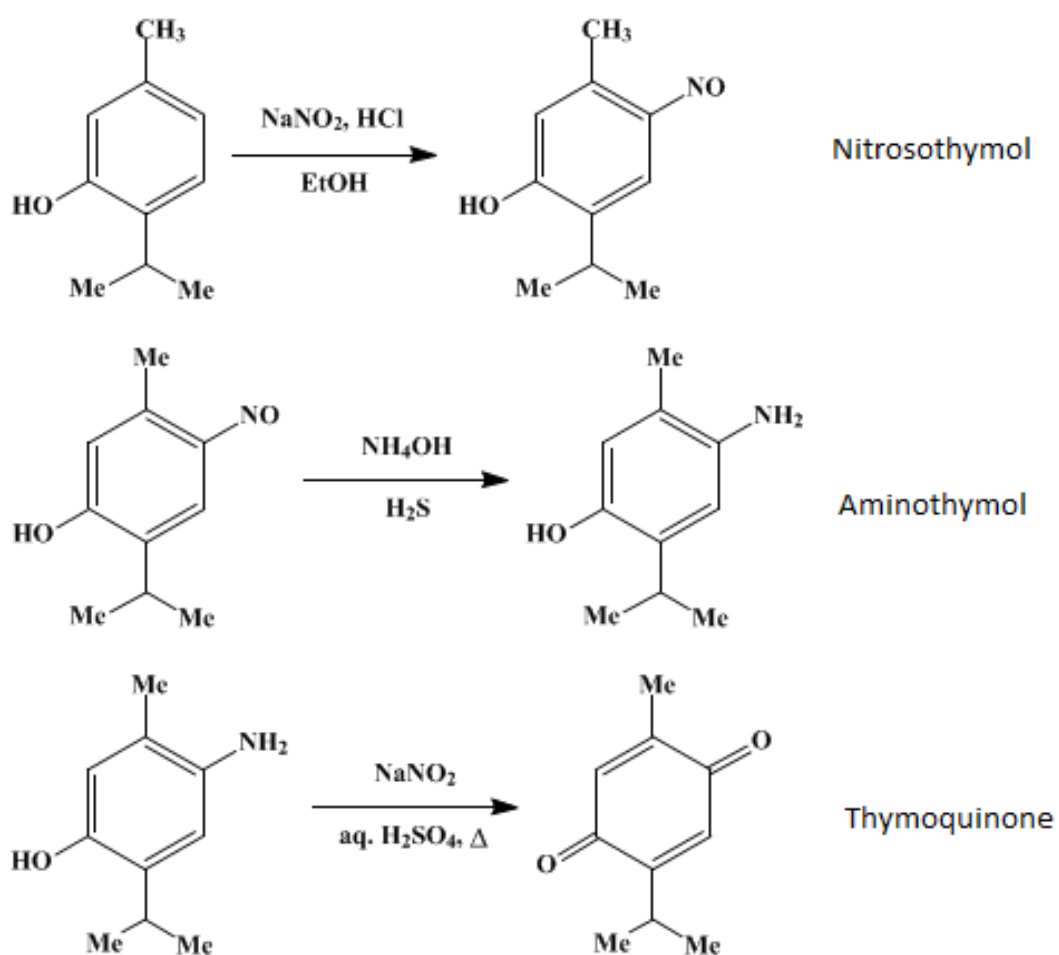


Figure 9 : Synthèse de la thymoquinone à partir de thymol, d'après [140]

1.10. Contrôles et essais

1.10.1. Définition de la drogue

Les graines mûres, entières, sont appréciées selon les caractères organoleptiques comme leur taille, couleur, forme, texture, odeur et arôme. Cette analyse permettra de différencier les différentes espèces du genre *Nigella* (figure 10, p.33). La qualité de la graine suit les critères des bonnes pratiques de fabrication relatifs à chaque pays, tels que la couleur et la saveur ainsi que l'absence de contamination microbienne, d'insectes, de matières étrangères, de composants toxiques.

Les graines de *Nigella sativa* L. n'ont pas leur place dans les listes de norme de qualité, comme l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO), l'ASTA (*American Seed Trade Association*) et l'ESA (*Ecological Society of America*). Seul le cahier des charges Indien Agmark présente des critères de qualité minimaux, en concordance avec la *Prevention of Food Adulteration Indian Act (PFA)* [174].

Nigella sativa L. figure dans la liste des plantes et épices utilisées en France. Selon le rapport du Conseil d'Europe de 1981 sur les « Substances aromatisantes et sources naturelles de matières aromatisantes », *Nigella sativa* répond à la définition : « plante ou partie de plante, y compris les plantes aromatiques, épices et condiments habituellement ajoutés aux denrées alimentaires en petite quantité dont l'utilisation est jugée admissible en limitant éventuellement le principe actif dans le produit fini ».

La graine de *Nigella sativa* est surtout utilisée comme épice, et de plus en plus sous forme d'huile. La qualité de l'huile est déterminée par des méthodes d'analyse spécifiques des principes actifs caractéristiques de l'espèce.

1.10.2. Description de la drogue

1.10.2.1. Caractères macroscopiques

La graine de *N. sativa* est de couleur noir mat, de 2 à 3,5 mm de long et d'une épaisseur pouvant aller jusqu'à 2 mm. De forme ovale, elle est tri- ou quadrangulaire, aplanie, légèrement cintrée sur sa face postérieure. La surface des graines présente un fin réseau et elle peut être rugueuse. L'odeur de la graine broyée est aromatique, elle évoque le cumin ou pour certains l'origan ou la carotte, la saveur est amère puis légèrement piquante et poivrée (*figure 10*) [37].

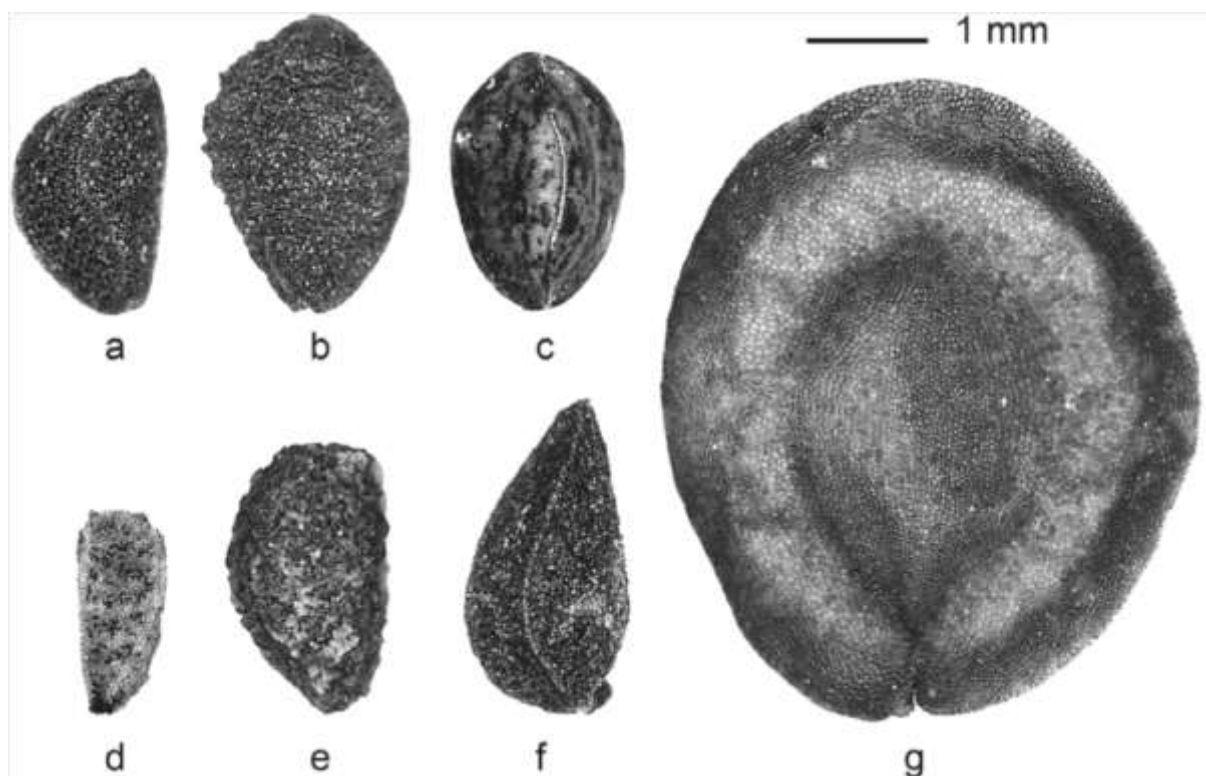


Figure 10 : Les graines de différentes espèces de nigelles, d'après [114]

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

1.10.2.2. Caractères microscopiques

Après fixation de la graine et de ses différents organes par un mélange de formaldéhyde, acide acétique, éthanol, elle est mise dans de la paraffine pour former un bloc qui pourra être coupé transversalement pour observation au microscope (*figure 11, p. 35*) [223].

La graine pulvérisée est de couleur grise-noire.

Dans de l'hydrate de chloral, au microscope, on peut voir des fragments d'épiderme composés de cellules à parois épaisses, d'environ 100 µm de grosseur. Les cellules sont de couleur brun-noir, elles sont allongées dans le sens radial, et la paroi externe se prolonge par des papilles en forme de cônes émoussés.

On observe également des fragments de tissus formés de petites cellules aux parois finement striées et au contenu brun.

Des tissus provenant de l'endosperme formé de grosses cellules renfermant des grains d'aleurone et des globules remplis de gouttelettes d'huile sont également observés (*figures 11 p. 35 et 12, p.36*) [37, 223].

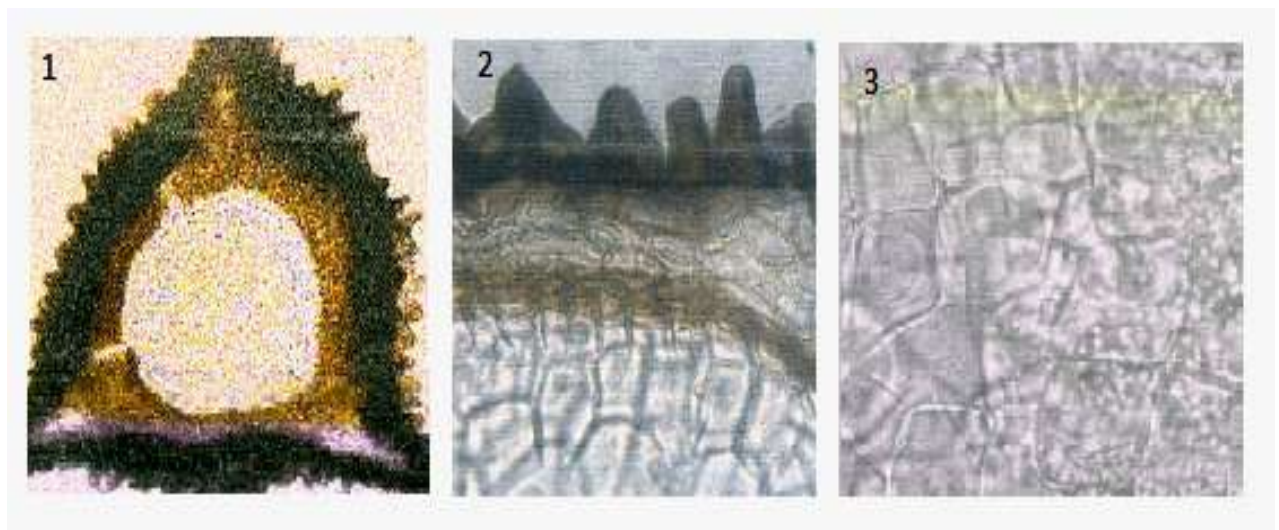


Figure 11 : Observation microscopique des différents tissus de la graine de *Nigella sativa* L.
(x100, x400 et x4000), d'après [223]

- 1 : Coupe transversale de la graine de forme pyramidale. A l'extérieur les cellules épidermiques avec prolongements papillaires (violet foncé). La couche en-dessous est constituée de cellules parenchymateuses (brun clair). La couche circulaire interne rose clair correspond à l'endosperme.
- 2 : Les cellules papillaires sont suivies de cellules de l'épiderme, puis des couches cellulaires du parenchyme et du collenchyme en jaune-brun (couche externe de l'endosperme), puis des cellules polygonales de l'endosperme.
- 3 : Cellules polygonales de l'endosperme, à droite contenant des grains d'aleurones et à gauche avec des gouttelettes d'huile.



Figure 12 : Éléments de la poudre vus au microscope, d'après [223]

1.10.3. Essais chimiques

Les essais chimiques portant sur les graines à l'état brut sont destinés à vérifier la qualité de la drogue, c'est-à-dire : le dosage des cendres, l'humidité, les substances toxiques, les résidus phytosanitaires, les éléments étrangers, les micro-organismes, les éléments radioactifs [174].

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

Les méthodes d'analyse utilisées sont les différentes chromatographies, en phase gazeuse (GC et GC-MS) parfois couplée à la spectrométrie de masse, liquide à haute pression (CLHP), sur couche mince (*figures 13 et 14, p.37*) [208].

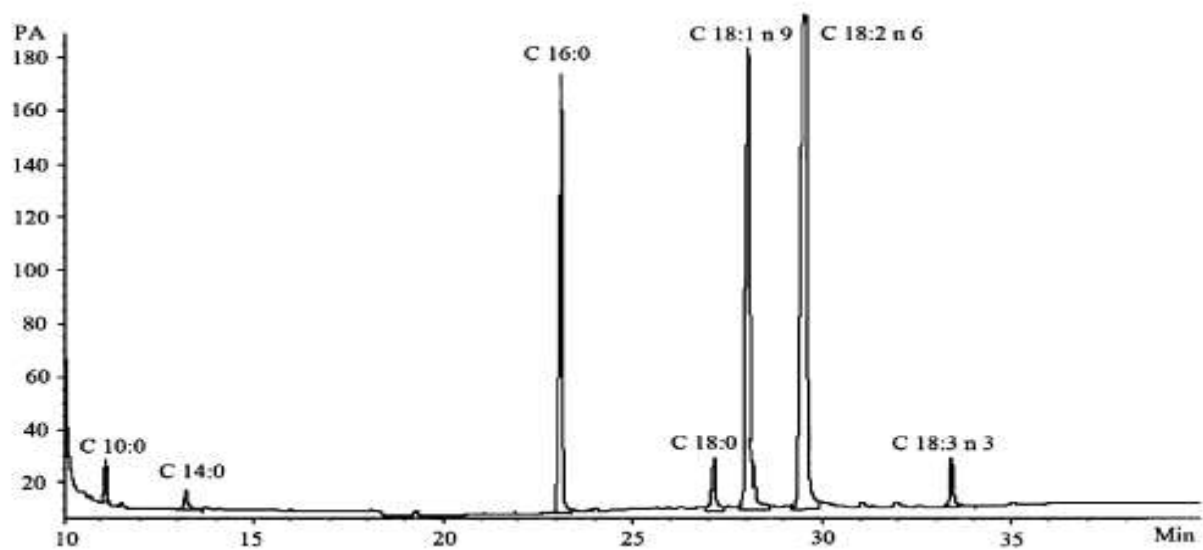


Figure 13 : Profil chromatographique des acides gras de l'huile fixe de *Nigella sativa* L., d'après [138]

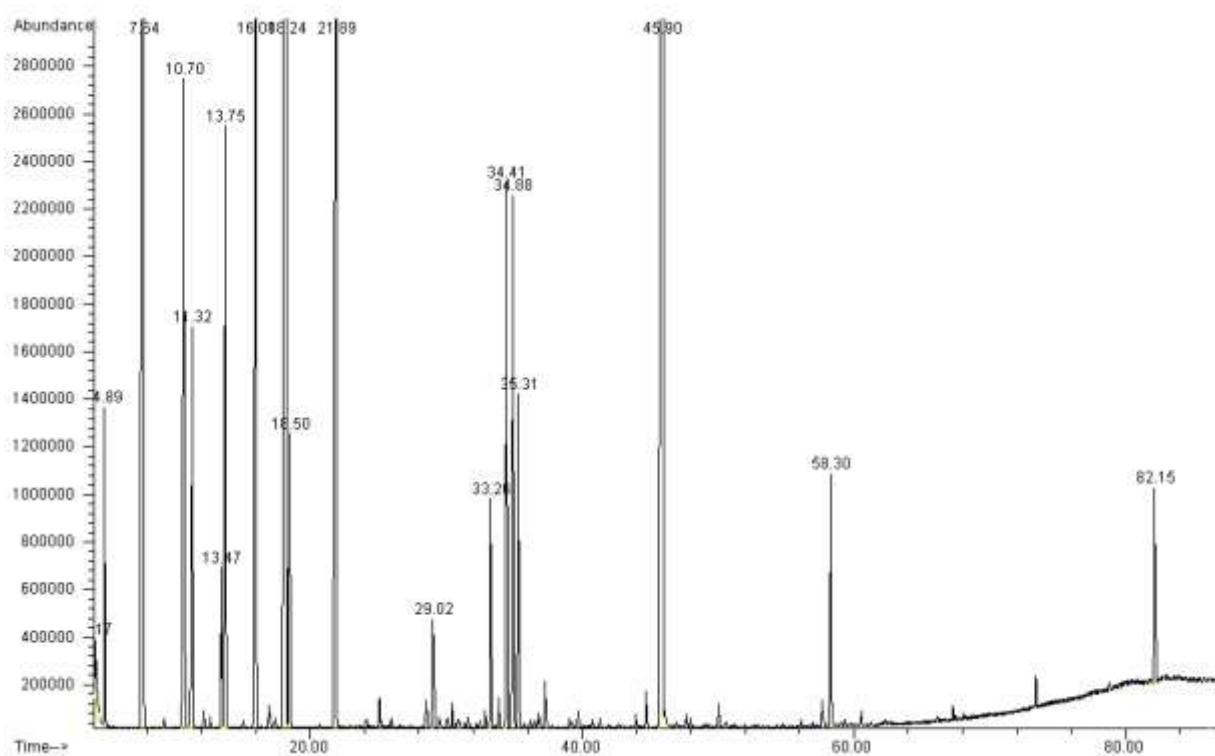


Figure 14 : Profil chromatographique de l'huile essentielle de *N. sativa* L., d'après [208]

1.11. Falsifications

La graine de nigelle est disponible à l'état brut ou sous forme moulue sur le marché. La graine brute est sujette à l'adultération par la graine d'oignon, car elles ont une ressemblance morphologique. Les graines d'oignon perdent leur viabilité au bout d'un an, et de telles graines inutilisées falsifient les graines de *Nigella*.

La graine épuisée de son huile après extraction est aussi utilisée pour falsifier la graine brute et la poudre de graine surtout.

L'huile essentielle subit également des falsifications. On peut retrouver de l'huile de menue paille, obtenue à partir d'une matière à base de paille répandue dans les champs de céréales après la moisson, ajoutée dans l'huile essentielle.

La quantité d'huile essentielle dans la graine doit être de 0,4 à 2,5%, et son constituant majeur, la thymoquinone, doit représenter au moins 30% de l'huile essentielle [174].

L'huile fixe présente quelques caractéristiques particulières, le ratio élevé d'acide eicosadiénoïque sur l'acide eicosamonoénoïque combiné à un taux élevé d'acides gras insaturés, sont spécifiques de l'huile de *Nigella sativa*. Cette caractéristique peut être utilisée pour identifier l'huile végétale vraie [212].

Les analyses chromatographiques décrites par la PFA et approuvées par le Ministère de la Santé Indienne, tiennent compte de ces caractéristiques pour déterminer les adultérations [76].

2. USAGES À TRAVERS LE MONDE

2.1. Usages comme épice

Les graines de nigelle entières ou moulues sont utilisées comme épice. Elles servent à saupoudrer le pain, le *Naan* (pain de régions d'Asie centrale et du sud) et les pâtisseries, les plats sucrés, les fromages, les sauces et les soupes pour les rendre plus appétissants. Elles sont également utilisées en accompagnement des graines de sésame dans la cuisine traditionnelle d'Asie, et sont ajoutées à différents plats selon les envies [211].

Dans la région du Bengale, entre l'Inde et le Bangladesh, le cumin noir entre dans les recettes de légumes secs et dans la composition de certains mélanges d'épices comme le *panch phoron*, composé de cinq épices : le cumin, le fenouil, la moutarde, le fenugrec et la nigelle (*figure 15*) [225]



Figure 15 : *Panch phoron*, d'après [225]

En Afrique du nord, la graine de nigelle moulue entre dans la composition du *ras el hanout*, un mélange de 24 à 27 épices (*figure 16*). En Égypte, les graines pulvérisées aromatisent le café à raison de 6 cuillères à café pour une cuillère de nigelle. En France, on l'utilise comme le poivre [211].



Figure 16 : *Ras el hanout*, d'après [227]

2.2. *Nigella sativa* L. d'après la médecine traditionnelle

Dans la médecine Ayurvédique, le *kalonji* est utilisé en cas d'indigestion, de douleurs menstruelles, d'inflammation bronchique et comme anthelminthique.

En médecine *Unani*, la graine de nigelle est considérée comme abortive et diurétique, elle est utilisée pour les ascites, la toux, la douleur oculaire, l'ictère, la paralysie, les hémorroïdes et la fièvre tierce [9].

En Indonésie, les graines sont ajoutées à des médicaments astringents pour lutter contre les désordres intestinaux [9].

En Malaisie, des cataplasmes de graines sont utilisés pour les maux de tête, les abcès, les ulcères nasaux, l'orchite et le rhumatisme. Les femmes Arabes utilisent la graine de *N. sativa* comme galactogène [9].

En Égypte, elle est utilisée contre l'asthme [86].

En usage externe sous forme de pommade, les graines sont utilisées dans le traitement d'abcès, d'hémorroïdes, d'inflammation des testicules et de pédiculose [9, 14] .

En Arabie Saoudite, l'huile est utilisée en usage externe en cas de raideur et de douleurs articulaires, ainsi qu'en cas d'asthme et d'eczéma [116].

En Turquie, l'huile de graine est employée par voie orale pour ses vertus carminatives, bronchodilatatrices, expectorantes, antihypertensives, diurétiques, diaphorétiques, stomachiques et pour lutter contre l'indigestion ; en friction elle est préconisée contre les spasmes musculaires, la sciatique et les rhumatismes [55].

La graine et l'huile de cumin noir, prises seules ou en plus d'autres médicaments, sont efficaces contre l'alopecie, le vitiligo et d'autres problèmes dermatologiques [9].

La figure 17 page 42 résume bien toutes les indications médicales traditionnelles.

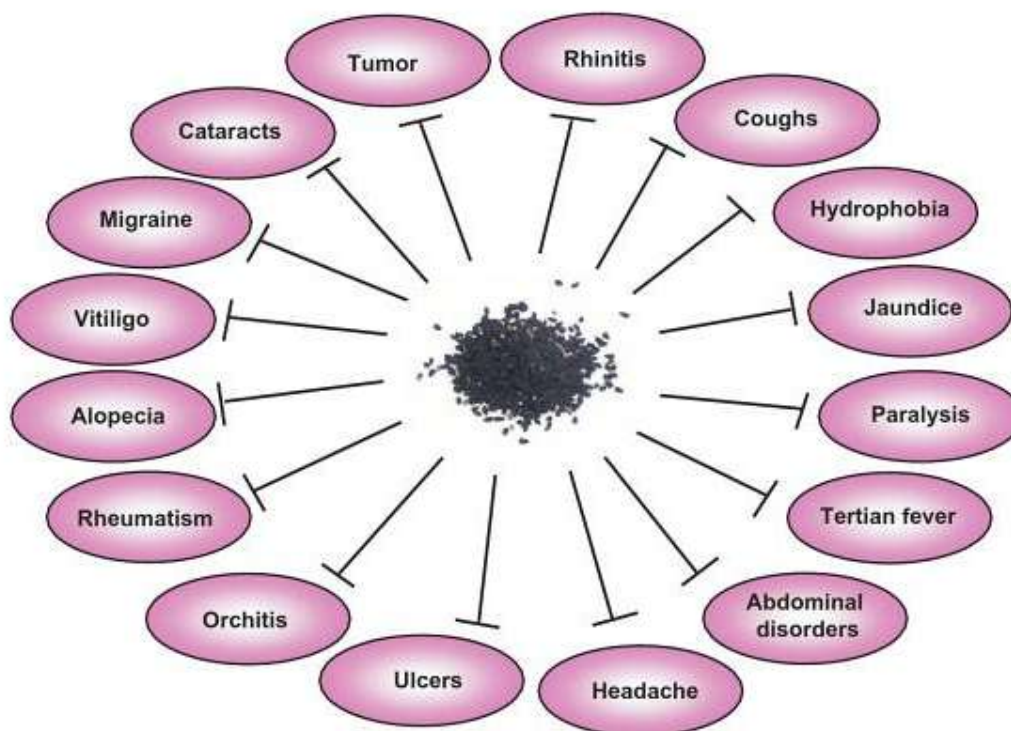


Figure 17 : Usages traditionnels de *Nigella sativa*, d'après [9]

2.3. Indications et mode d'emploi selon Avicenne

Les médecins Musulmans et Arabes se sont doublement préoccupés de la graine de nigelle après l'avoir connue dans la Tradition Prophétique. Avicenne a consacré un chapitre à la nigelle, « *chounèse* », dans son *Canon de la médecine*, « *Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb* ». Voici quelques indications et utilisations de *N. sativa* à cette époque.

– « Vertus médicinales » :

La graine est âcre et élimine la lymphe, elle sert à éliminer les flatulences et à purifier le corps.

- « Maladies superficielles » :

Elle traite les verrues et le vitiligo. Mélangée au vinaigre, la graine est appliquée sur la peau pour traiter les « pustules lactées », les « tumeurs pituitaires » et la gale ulcéreuse.

- « Organes de la tête » :

En cas de fièvre grippale, la graine est broyée, cuite, puis mise dans un chiffon de lin et appliquée sur le front des malades. Trempées pendant une nuit dans du vinaigre puis concassées, les graines sont données sous forme d'électuaire, ancienne forme galénique pâteuse, à respirer par le malade, pour guérir les douleurs chroniques de la tête et les paralysies faciales. C'est également un remède qui permet de désobstruer les voies aériennes supérieures. Quand la graine est cuite dans du vinaigre, la solution peut être utilisée en gargarisme pour lutter contre les douleurs dentaires.

- « Organes de l'œil » :

La drogue pulvérisée mélangée à de l'huile d'iris, utilisée sous forme d'électuaire guérit des écoulements oculaires.

- « Organes respiratoires » :

Absorbée avec le carbonate de sodium cristallisé, la graine dégage les voies respiratoires.

- « Organes sécrétoires » :

Elle est vermifuge, même utilisée sous forme liquide en massant l'abdomen. La graine ingérée pendant quelques jours est emménagogue. Mélangée au miel et à de l'eau chaude, la graine traite les calculs rénaux.

- « Les fièvres » :

La graine traite les fièvres « flegmatiques et atrabillaires ».

- « Les cas d'intoxication » :

Sa fumée fait fuir les insectes, mais certaines personnes ont prétendu que son utilisation fréquente ou excessive est mortelle. En outre, la graine de nigelle guérit la piqûre de tarentule, une fois absorbée sous forme de boisson au poids d'un « drachme » (3,24 grammes) [119].

2.4. Propriétés reconnues de nos jours

Comme nous avons pu le remarquer, la nigelle a été délaissée en Occident pendant de nombreuses années, mais l'utilisation marquée en Orient a suscité un intérêt non négligeable des équipes de recherche médicale.

Durant les 20 dernières années, plusieurs travaux ont porté sur l'étude de *Nigella sativa*, notamment sur les effets dus aux extraits de la graine de cette espèce ainsi qu'aux principaux constituants (notamment la thymoquinone) sur divers systèmes *in vitro* et *in vivo*.

La nigelle étant une épice aromatique, elle régule l'appétit et possède des propriétés digestives.

– Propriétés gastroprotectrices :

L'huile de nigelle réduit la formation d'ulcères gastriques induits par l'éthanol chez le rat [81].

– Propriétés spasmolytiques :

L'huile essentielle à une concentration efficace médiane de 46 à 74 mg /L, provoque *in vitro* la relaxation de la trachée et de l'iléon isolés de cobaye [180].

– Propriétés hépatoprotectrices :

Des études ont démontré l'effet antioxydant de la thymoquinone. Les dommages hépatiques produits par le tétrachlorure de carbone sur des souris ont été inhibés par une dose unique de thymoquinone à 100 mg/kg. Le ralentissement de la peroxydation lipidique explique l'effet antioxydant de la thymoquinone [21, 81].

– Propriétés anticholestérolémiantes :

Une diminution significative des taux sanguins de cholestérol, LDL et triglycérides, et une augmentation des HDL sanguins ont été observées chez des rats dont l'alimentation a été enrichie en huile de nigelle à hauteur de 800 mg/kg pendant 4 semaines [81].

– **Propriétés analgésiques et anti-inflammatoires :**

Des recherches sur l'activité anti-inflammatoire de la thymoquinone et de l'huile de nigelle sur des lymphocytes isolés du péritoine de rat, ont montré l'activité inhibitrice des cyclo-oxygénases et de la 5-hydroxylipoxygénase [116]. Des propriétés antihistaminiques ont été observées avec la nigellone [70]. Une activité analgésique a été observée chez des souris absorbant des graines, de l'huile ou de la thymoquinone [136].

– **Propriétés anthelminthiques :**

Les graines et la fraction hétérosidique sont de très puissants anti-cestodes, contrairement aux saponosides qui sont inactifs [8, 14]. Il a été démontré chez l'enfant qu'une dose unique de graines à 40 mg/kg, ou bien la quantité équivalente en extrait éthanolique, paralyse le ver solitaire [15].

– **Propriétés immunostimulantes :**

Une diminution de la charge virale et une augmentation simultanée du taux sérique en IFN- γ et en cellules CD4⁺ ont été observées après injection d'huile de nigelle chez une souris infectée par un cytomégalo virus. Les souris traitées ont dix fois moins de virus que celles non traitées [185].

– **Propriétés antimicrobiennes :**

L'huile végétale, l'huile essentielle et la thymoquinone ont des activités antimicrobiennes vis-à-vis de nombreuses bactéries résistantes aux antibiotiques et vis-à-vis de *Staphylococcus aureus*, *Shigella spp.*, *Vibrio cholerae* et *Escherichia coli*, entre autres [4, 86, 99, 111].

– **Propriétés antitumorales :**

La thymoquinone potentialise les fonctions détoxifiantes du foie, de ce fait elle augmente le taux de glutathion et réduit les tumeurs [52]. De plus, avec la dithymoquinone et des extraits éthanoliques de graine, elle est cytotoxique pour les cellules tumorales résistantes aux cytostatiques.

Des extraits de graines de nigelle réduisent le développement et la croissance des cellules tumorales [187].

– **Autres propriétés :**

Des études ont montré l'effet diurétique et l'effet antihypertenseur qui en découle de l'huile essentielle et de la thymoquinone [217].

Les graines sont galactogènes et l'huile essentielle est un bon antioxydant [66].

2.5. Exemples de préparations à base de *Nigella sativa* L. selon Schleicher et Ibn Al-Qaîm

– **Diabète :**

1 verre de graine de cumin noir, 1 verre d'*Inula helenium*, 1 verre d'*Origanum syriaticum*, 1 verre d'écorce de fruit de grenadier.

Préparation: Broyer finement le cumin noir et l'aunée, l'origan, et l'écorce de grenade. Conserver au sec dans un récipient en verre.

Utilisation: Prendre une cuillère à soupe du mélange 15 mn avant chaque repas, dans un liquide ou du miel. La cure doit être poursuivie pendant 4 semaines. On pourra ensuite poursuivre en diminuant lentement la quantité absorbée à chaque repas [190].

– **Allergie, Rhume des foins, Asthme :** Inhalation au cumin noir

1 verre de graine pulvérisée, 1 litre d'eau bouillante

Préparation: Mettre la poudre de cumin noir dans une casserole, rajouter l'eau bouillante, et laisser infuser 5 mn. Inhaler les vapeurs pendant 10 mn (en recouvrant la nuque et la tête d'une serviette, mettre la tête au dessus du bol). Faire cela plusieurs fois par jour, en démarrant tôt le matin à jeun [190].

– **Rhume :**

Graine pilée de cumin noir, mélanger de l'huile d'olive. Administrer, par voie nasale, les gouttes, 3 à 4 fois par jour [118].

– **Bronchite, Toux :** Sirop d'ail et de nigelle

1 gousse d'ail, 2 cuillères à soupe de miel, 1 cuillère à café de poudre de graines de cumin noir.

Préparation: Après passage à l'eau bouillante pour la ramollir, presser l'ail dans un presse ail, mélanger au miel (légèrement réchauffé au bain-marie pour le liquéfier, si nécessaire) et au cumin noir en poudre.

Utilisation: Tous les matins au petit déjeuner, prendre une cuillère à café de ce sirop et poursuivre ce traitement pendant 3 semaines [190].

– **Acné :**

1 verre de vinaigre de cidre, 1 verre de cumin noir en poudre, de l'huile de cumin noir

Préparation: Laisser macérer le cumin noir pendant 6 ou 7 heures dans le vinaigre de cidre. Égoutter et exprimer. Jeter le jus. Garder la poudre humide et y adjoindre le même volume d'huile de cumin noir. Bien mélanger et réchauffer brièvement 2 à 3 minutes. Mélanger une dernière fois vigoureusement.

Utilisation: Appliquer cette pâte plusieurs fois par jour sur les endroits touchés. Pour une action encore plus efficace, appliquer la pâte le soir au coucher après un bain de vapeur du visage [118].

– **Céphalées :**

1 verre de graine de cumin noir, 1 verre d'anis, 1 ou 2 clous de girofle.

Préparation: Broyer et pulvériser finement les plantes, les mélanger, et les conserver dans un bocal en verre, à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Utilisation: 2 fois par jour, au petit déjeuner et au déjeuner, absorber une cuillère à café de cette préparation. Garder cette poudre longuement en bouche pour bien l'imprégner de salive, mâcher doucement, puis l'avaler avec un verre d'eau. C'est la meilleure façon de faire agir ce remède car une partie des principes actifs sera déjà absorbée par les muqueuses buccales [118].

– **Insomnie, Acidité gastrique :**

200 mL de lait, 2 cuillères à soupe d'huile de cumin noir, 1 cuillère à soupe de miel

Préparation: Réchauffer lentement le lait dans une casserole. Avant ébullition, retirer la casserole du feu et rajouter l'huile de cumin noir. Puis incorporer le miel en remuant jusqu'à dissolution complète de tous les ingrédients.

Utilisation: Absorber 3 fois par jour, avant les repas, une cuillère à soupe de lait au cumin noir [190].

2.6. Produits à base d'huile de nigelle

Bien que toutes ces potentialités ne se soient pas encore concrétisées, de nombreux travaux soutiennent l'utilisation possible de *Nigella sativa* en thérapeutique. En effet, cette plante présente déjà des applications, notamment sous forme de gélules à base d'huile fixe revendiquant l'allégation « complément alimentaire à activité immunomodulatrice » (en Allemagne).

La plupart des produits à base d'huile de nigelle sont trouvés sur internet, le tableau 5 page 49 montre un aperçu des formes disponibles, les graines quant à elles sont trouvées dans toutes les épiceries.

Tableau 5 : Liste des produits à base de Nigelle vendus en France, d'après [103]

Huiles végétales biologiques de nigelle	
Abiessence	Flacon 50 et 100 ml
Centiflor	Flacon 100 ml
Centifolia	Flacon 100 ml
Emma Noel	Flacon vaporisateur de 50 ml, enrichie en vitamine E
Ferme des peupliers	Flacon en verre 250 ml
Herbes et Tradition	Flacon 50 ml
Hevea	Flacons 50 et 200 ml, composition : acide linoléique, acide oléique, acide palmitique, acide stéarique
Huiles et baumes	Flacon 30 ml
Hyteck	Flacons de 100 et 250 ml, et en berlingot de 10 ml
Karawan	Flacon 50 ml, composition : huile de nigelle, tocophérol
Melvita	Flacon 50 ml
Natessance	Flacon de 50 ml, huile de nigelle, vitamine E naturelle
Pranarom	Flacons 50, 100 ml et 1 l
Sophery	Flacon 50 ml
Terrocean	Flacon 200 ml
Formes solides, capsules	
Abc de la nature	Boîtes de 60, 100 et 200 capsules en gélatine de poisson, d'huile végétale vierge première pression à froid dosées à 500 mg
Bioluxe	Pilulier de 120 capsules huileuses dosées à 500 mg d'huile de nigelle (procédé de la tunique de la gélule : aqua-marine exclusivement)
Biovedas	Boîte de 200 capsules dosées à 500 mg d'huile de nigelle, gélatine et glycérine : 200 mg
Boutique nature	Pilulier de 90 capsules d'origine marine dosées à 500 mg d'huile de nigelle, tunique : gélatine de poisson, glycérine, eau, amidon
Chifa	Pilulier de 60 capsules dosées à 500 mg d'huile de nigelle
Dieti Natura	Boîtes de 60 et 200 capsules dosées à 500 mg d'huile de nigelle, capsule gélatine et glycérine (200 mg)
Emma Noel	Capsules 515 mg comprenant 73,25 % d'huile vierge de nigelle biologique, 17,23 % de gélatine de poisson, 7,34 % de glycérol végétal, 1,08 % d'eau, 0,74 % d'huile vierge de germe de blé de première pression à froid, auxiliaire technologique : lécithine de soja
Floralpina	Capsules d'huile de nigelle
Ombelle Nature	Boîtes de 60 et 200 capsules dosées à 500 mg d'huile de nigelle
Terrocean	Boîtes de 200 capsules de 782 mg

3. ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DE *NIGELLA SATIVA* L.

Durant les années 1960 et depuis, de nombreux travaux ont porté sur l'étude de *Nigella sativa*, notamment sur les effets dus aux extraits de la graine, ainsi qu'aux principaux constituants, surtout la thymoquinone.

3.1. Propriétés antioxydantes

Les études réalisées *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence l'activité antioxydante de la graine de nigelle et de ses différents constituants.

3.1.1. Études *in vitro*

Une étude sur l'auto-oxydation de l'huile de maïs a permis de déterminer le pouvoir antioxydant de *N. sativa*. En effet, **les extraits éthanolique et aqueux** ont retardé l'oxydation des triglycérides de l'huile de maïs à 100°C, l'extrait éthanolique ayant un pouvoir antioxydant plus fort que l'extrait aqueux. L'activité antioxydante de l'extrait éthanolique est comparable à celle de la *tert*-butylhydroquinone (2 - (1,1-diméthyléthyl) -1,4-benzènediol), un antioxydant utilisé dans les cosmétiques, et utilisé comme conservateur des acides gras insaturés dans l'alimentation [43].

En 2000, Burits et Bucar se sont intéressés à l'activité antioxydante de **l'huile volatile**. Ils ont mis en évidence une activité anti-radicalaire de la thymoquinone, du carvacrol, du *t*-anéthol et du 4-terpinéol. Ils ont neutralisé les radicaux hydroxyles dans la peroxydation lipidique non-enzymatique [66].

Le thymol, la thymoquinone et la dithymoquinone, constituants de *Nigella sativa*, ont un rôle de neutralisant des espèces réactives de l'oxygène (ERO). Leur activité anti-radicalaire, vis-à-vis de l'anion superoxyde, du radical hydroxyle, ou encore de l'oxygène singulet, a été déterminée par chimioluminescence et spectrophotométrie [141].

L'huile fixe et ses fractions (lipides neutres, glycolipides et phospholipides) ont montré une activité antioxydante vis-à-vis des deux radicaux libres stables : le 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl (DPPH) et le glavinoxyl. Cette activité antioxydante est corrélée à la teneur en acides gras polyinsaturés, en composés insaponifiables et en phospholipides, de même que la valeur peroxyde initiale de l'huile [178].

La thymoquinone a diminué les taux d'alanine amino-transférase et de phosphatase alcaline sur des hépatocytes isolés oxydés par de l'hydroperoxyde de tert-butyle, déterminant ainsi son action hépatoprotectrice [74].

Une autre étude phytochimique et biochimique, montre l'activité anti-radicalaire de la thymoquinone sur des leucocytes polymorphonucléaires [164].

Une étude de comparaison de l'action de sept plantes médicinales, dont *N. sativa*, sur la déformation des érythrocytes, leur fragilité osmotique à 37°C pendant 60 minutes dans une solution de peroxyde d'hydrogène à 10 mM, leur dégradation protéique et peroxydation lipidique, a mis en évidence une action protectrice de la nigelle sur la dégradation érythrocytaire suite au stress oxydatif. *Nigella sativa*, à activité antioxydante, anti-radicalaire, peut donc être bénéfique dans les pathologies rhéologiques [197].

3.1.2. Études *in vivo*

Une étude, mettant en œuvre la toxicité du tétrachlorométhane (CCl₄) sur des souris, a montré que **l'huile de *Nigella sativa*** a rétabli le profil lipidique sérique et a joué un rôle protecteur contre l'hépatotoxicité [82, 165]. Les taux anormalement élevés de potassium et calcium et la numération de la formule sanguine abaissée par le CCl₄ ont été restaurés par l'huile de nigelle [156, 157]. Elle a diminué les enzymes hépatiques élevées et augmenté les enzymes antioxydantes diminuées ; *N. sativa* a lutté contre la fibrose hépatique par le CCl₄ [204].

Une autre étude montre que **l'huile de nigelle** augmente la concentration en glutathion et le système de défense antioxydant au niveau du cortex rénal, de façon dose-dépendante du point de vue biochimique et histologique, ce qui implique une protection contre la néphrotoxicité [184].

D'autres équipes de recherche se sont intéressées à **la thymoquinone** en particulier. Un prétraitement avec de la thymoquinone a montré chez des rats une action hépatoprotectrice après une injection de CCl₄, contrairement au *p*-cymène et à l' α -pinène qui n'ont eu aucun effet protecteur antioxydant [66, 97].

Une néphrotoxicité, une cardiotoxicité et un stress oxydant, induits par la doxorubicine chez des rats, ont été traités par la thymoquinone ; elle a ralenti l'hyperlipidémie néphrotique et la protéinurie et a induit les biomarqueurs agissant contre le stress oxydatif [51].

L'administration de **l'huile de *Nigella sativa* et de la thymoquinone** chez des rats protège contre l'hyperhomocystéinémie induite par la méthionine en bloquant l'accumulation de l'homocystéine, l'une des causes de l'état du stress oxydant, conduisant à la protection contre la peroxydation lipidique et les changements du statut oxydatif [184].

Par ailleurs, le traitement de rats soumis à un régime alimentaire contaminé par l'aflatoxine, avec **l'huile de *Nigella sativa***, entraîne une protection importante contre l'hépatonéphrotoxicité et les altérations oxydatives (réduction des taux de la SOD, augmentation de la peroxydation lipidique et des altérations de l'ADN) induites durant l'aflatoxicose. Cet effet protecteur de l'huile de *Nigella sativa* peut être attribué à son effet piègeur de radicaux libres [3]

En 2003, une étude comparant l'huile de nigelle à la thymoquinone, sur des rats mis en état d'ischémie-reperfusion, a montré la supériorité de la thymoquinone, les paramètres mesurés étant les taux de LDL, GSH et SOD [79].

L'infection par *Schistosoma mansoni* provoque une augmentation des défaillances chromosomiques et donc une génotoxicité. Des rats infectés par *S. mansoni*, ont été traités par l'huile de nigelle et la thymoquinone extraite de l'huile. Une diminution des chromosomes anormaux, de délétion et de tétraploïdie, et donc un effet anti-génotoxique ont été observés [5, 184].

3.2. Propriétés anti-allergiques

Dès 1965, El-Dakhakhny et son équipe ont isolé le dimère de dithymoquinone, **la nigellone**, de l'huile volatile de graine de nigelle. La nigellone administrée par voie orale aux patients atteints de bronchite asthmatiforme a eu un effet bénéfique en supprimant les symptômes. Par la suite elle a été administrée également aux enfants et n'a présenté aucun effet toxique.

Dans une étude clinique avec des patients allergiques, ayant comme symptômes une rhinite, une bronchite asthmatiforme ou un eczéma atopique, une diminution des polynucléaires éosinophiles, des Ig-E et du cortisol endogène plasmatique et urinaire a été observée après administration **d'huile volatile de *N. sativa*** [80].

Des études *in vitro*, sur des chaînes trachéales isolées et contractées à l'avance, ont démontré l'effet relaxant et anti-histaminique de **l'extrait aqueux de *N. sativa*** ; l'expérience a été réalisée sans calcium et en présence du cycle de Krebs. Ce qui montre que l'effet relaxant musculaire de la nigelle n'a aucun lien avec son effet de bloqueur de canaux calciques, même si son effet relaxant est identique à celui du vérapamil, inhibiteur calcique qui diminue les mouvements transmembranaires du calcium. Quand aucune contraction n'est provoquée par le chlorure de potassium, aucun effet n'est observé [24, 63].

La nigellone montre un effet anti-histaminique sur les mastocytes de cellules péritonéales de rats, en effet elle inhibe leur dégranulation par l'inhibition de la protéine kinase C et en facilitant le transport extracellulaire des ions calciques [70, 184].

Sur une préparation trachéale isolée de cobaye, contractée à l'avance par du carbachol ou carbamylcholine, analogue non hydrolysable de l'acétylcholine et agoniste non sélectif des récepteurs muscariniques et nicotiques, **la graine de nigelle** présente un effet relaxant musculaire dose-dépendant. Par ailleurs, sur les muscles lisses de la trachée et du duodénum, elle contrecarre l'effet histaminique et sérotoninergique, elle serait donc broncho-dilatatrice et spasmolytique. Les effets observés seraient en partie dus au métabolisme de l'acide arachidonique, par inhibition de la lipo-oxygénase, et probablement dus au blocage non sélectif des récepteurs de l'histamine et de la sérotonine [184].

L'effet anti-histaminique des graines de *Nigella sativa* a été observé au niveau du mucus gastrique. L'ulcère gastrique s'accompagne d'une augmentation d'histamine dans le mucus. Une étude sur deux groupes de rats avec ulcères gastrique provoqués par l'éthanol, un traité au préalable par de **l'huile de nigelle per os**, l'autre non, a montré une diminution nette de l'histamine dans le mucus gastrique dans le groupe traité [128].

La thymoquinone est citée dans certaines études comme myorelaxante, mais d'autres ont montré son effet contractant musculaire. Une étude a comparé la thymoquinone à l'huile essentielle de nigelle sur des bronches de cobayes anesthésiés à l'uréthane. L'injection **d'huile essentielle** par voie intraveineuse a une action directe sur les mécanismes histaminergiques par la libération d'histamine, et elle active indirectement les mécanismes muscariniques-cholinergiques, se traduisant par une augmentation de la fréquence respiratoire et de la pression intra-trachéale. L'injection de **thymoquinone** n'a aucune action sur la fréquence respiratoire, mais elle provoque une augmentation de la pression intra-trachéale, avec une bronchoconstriction [94].

Il a été admis que les différents constituants actifs de l'huile essentielle de *Nigella sativa* n'ont pas la même action sur la libération d'histamine. Le constituant actif de l'huile essentielle de nigelle, **la nigellone**, est bloqueur des canaux calciques, ce qui fait que *N. sativa* peut être utilisée en cas de diarrhée, d'asthme et d'hypertension [184].

3.3. Propriétés anti-inflammatoires

Trois types de mécanismes anti-inflammatoires ont été mis en évidence dans les différentes études, l'inhibition de la production d'eicosanoïdes, l'inhibition de la synthèse de prostaglandines et la diminution de la production de monoxyde d'azote.

3.3.1. Études in vitro

Les leucocytes du péritoine de rats stimulés par un ionophore calcique ont été soumis à **la thymoquinone et à l'huile fixe de nigelle**. Elles ont inhibé les deux voies du métabolisme de l'acide arachidonique, la cyclo-oxygénase (COX) et la 5-lipo-oxygénase (5-LO). Dans l'ordre respectif, le thromboxane B₂, les leucotriènes B₄ et C₄ ont été inhibés de façon dose-dépendante. La thymoquinone a montré un effet plus fort que l'huile. Les deux produits ont inhibé la peroxydation non-enzymatique des phospholipides constituant les liposomes du cerveau ; encore une fois la thymoquinone a une action dix fois plus puissante que l'huile. Mais l'inhibition de la production d'eicosanoïdes et de la peroxydation lipidique est plus importante avec l'huile fixe qu'avec la thymoquinone. Les acides gras insaturés et les autres constituants de *Nigella sativa* auraient un effet anti-oxydant et anti-eicosanoïde. De plus, **la nigellone ou la thymoquinone**, les constituants de l'huile essentielle utilisés pour traiter des leucocytes polymorphonucléaires (neutrophiles), ont montré une inhibition concentration-dépendante de la synthèse des produits de la 5-LO et de la production de l'acide hydroxy-eicosa-tétra-énoïque [83, 116, 184].

Une étude a mis en évidence l'effet inhibiteur de la production de monoxyde d'azote (NO) par les macrophages péritonéaux en présence **d'extrait aqueux de *Nigella sativa***. Les macrophages ont été incubés avec l'extrait aqueux, puis ils ont été activés par les LPS (lipopolysaccharides) d'*E. coli* ; la production de NO est mesurée après 24 heures. La production de NO est diminuée de façon dose-dépendante, donc l'extrait aqueux de *N. sativa* inhibe la synthèse de NO, médiateur pro-inflammatoire, notamment retrouvé dans le rhumatisme [149].

En 2006, Kacem et Meraihi, ont obtenu par hydro-distillation **l'huile essentielle** de graines de *N. sativa* ayant été cultivé dans le Sud de l'Algérie. Ils ont cherché son effet sur l'activité de l'élastase des polynucléaires neutrophiles humains, et ont découvert une activité inhibitrice maximale à 5,8 mg/mL. Les constituants majeurs de l'huile essentielle (thymoquinone, thymol, carvacrol, carvone et *p*-cymène) ont été analysés à différentes concentrations ; le carvacrol a la Concentration Inhibitrice médiane la plus faible par rapport aux autres constituants, son IC₅₀ est de 12 µM. Les auteurs lui ont attribué d'être l'anti-élastase naturel pouvant donc éventuellement être utilisé dans certaines pathologies comme la BPCO et l'emphysème [125].

3.3.2. Études *in vivo*

Nigella sativa a montré son effet anti-inflammatoire dans certaines maladies inflammatoires comme l'encéphalomyélite expérimentale allergique, la colite et l'arthrite. En effet les animaux atteints d'encéphalomyélite ont vu leur taux de glutathion augmenter et n'ont eu aucune inflammation pré-vasculaire, après administration de **thymoquinone**. Le potentiel thérapeutique de la thymoquinone observé dans cette expérience pourrait être extrapolé à la sclérose en plaques [184].

L'huile essentielle de nigelle par voie topique utilisée dans une étude a atténué les effets de l'arthrite et s'est montré anti-inflammatoire et les mêmes effets ont été observés avec **les graines** prises par voie orale [24, 80].

En réponse au lipopolysaccharide, une injection **d'émulsion d'huile de *N. sativa*** provoque une diminution du choc endotoxinique et elle inhibe l'œdème provoqué par les carraghénanes et l'huile de croton [24, 126].

Une équipe iranienne a étudié les effets anti-inflammatoires et analgésiques de **l'huile essentielle de nigelle** obtenue par distillation à la vapeur d'eau. Des essais ont été réalisés sur les queues de rats, comme le réflexe induit par l'acide acétique, le chauffage de la queue par le formaldéhyde et la lumière, pour déterminer l'activité analgésique. Et pour l'activité anti-inflammatoire, les tests d'œdème de la patte induit par un carraghénane et d'œdème de

l'oreille induit par l'huile de croton. L'huile volatile a eu un fort pouvoir analgésique, et la naloxone, antagoniste des récepteurs opioïdes, n'a pas réussi à inverser l'action de l'huile essentielle de nigelle dans le test au formaldéhyde. Dans le test au carraghénane, des doses de 100, 200 et 400 $\mu\text{L/kg}$ d'huile essentielle de graines ont été administrées par voie orale et intra-péritonéale aux rats ; les deux voies d'administration ont inhibé la formation d'œdème de la patte. A des doses de 10 et 20 $\mu\text{L/oreille}$, l'œdème provoqué par l'huile de croton a diminué. D'autres mécanismes que les récepteurs opioïdes seraient mis en jeu dans l'analgésie induite par l'huile essentielle de *N. sativa*. **La thymoquinone**, constituant majeur de l'huile volatile, aurait un rôle anti-inflammatoire local et systémique important [109].

Des propriétés anti-inflammatoires dans la bronchite asthmatiforme et même immunostimulantes ont été rapportées dans des études concernant **la thymoquinone**. C'est en 2006 qu'une expérience, sur des rats atteints d'asthme allergique avec inflammation des voies aériennes, permet de conclure sur l'activité anti-inflammatoire de la thymoquinone. Le modèle inflammatoire et allergique expérimental fut réalisé par une sensibilisation des voies aériennes à l'ovalbumine. Les rats, sensibilisés à l'ovalbumine, après une injection intra-péritonéale de thymoquinone voient leurs éosinophiles pulmonaires diminuer. Après mise en contact d'antigènes de l'ovalbumine par voie aérienne, une réponse humorale avec production de cytokines Th2 (T-helper2) est observée. La stimulation par l'ovalbumine a été faite *in vivo* sur le liquide broncho-alvéolaire et *in vitro* sur des cellules pulmonaires. L'augmentation sérique des Ig-G1, spécifique de la réaction à l'ovalbumine, a été diminuée par la thymoquinone. D'autre part une analyse histologique du tissu pulmonaire montre que la thymoquinone a inhibé l'éosinophilie ainsi que l'hyperplasie des cellules caliciformes sécrétrices de mucus. Les cytokines Th2, c'est-à-dire les interleukines 4, 5 et 13, ont également été inhibées. Ces données démontrent le potentiel anti-inflammatoire de la thymoquinone dans la réponse à l'allergie au niveau pulmonaire [88].

3.4. Propriétés immunomodulatrices

En 1987, El-Kadi et Kandil publient la première étude sur le sujet ; ils ont montré que **la graine de nigelle** possède des propriétés immunomodulatrices *in vivo* sur les lymphocytes T [89]. Plus tard d'autres études ont confirmé que la nigelle agissait à la fois sur l'immunité innée et acquise, donc qu'elle pouvait intensifier la réponse immunitaire [184].

Pour l'immunité acquise, des sujets ont été traités pendant quatre semaines avec de **l'huile volatile de nigelle** ; une augmentation de l'activité des cellules NK ainsi qu'une croissance du nombre de lymphocytes T CD4 et CD8 a été observée. Différentes études réalisées sur la nigelle ont montré les propriétés stimulantes sur l'immunité à médiation cellulaire via les lymphocytes T, et en même temps un effet inhibiteur sur l'immunité humorale médiée par les lymphocytes B. Des rats vaccinés par un antigène typhoïdique ont eu une baisse de la production d'anticorps après administration **d'huile essentielle de *Nigella sativa***. Sur la réponse antigénique spécifique, *Nigella sativa* L. diminuerait donc la réponse humorale et au contraire elle stimulerait la réponse cellulaire [121].

En 2005, une étude sur les effets de **l'huile essentielle de nigelle** sur la production de cytokines Th1 et Th2 par les cellules mononuclées de la rate lors d'une allergie induite chez la souris fut publiée. Aucune différence significative sur la production de cytokines n'a été observée après administration par voie orale d'huile de nigelle pendant un mois ; elle n'aurait pas d'effet sur la production de cytokines. Par la suite d'autres études ont permis de constater que les effets de *Nigella sativa* L. sur la production de cytokines sont dépendants de la nature et de la dose de ses composants, ainsi que de la nature des cytokines étudiées [184].

Les effets sur le système immunitaire ne sont pas élucidés totalement, cependant on attribue à la nigelle un rôle immunoprotecteur et des propriétés immunomodulatrices.

3.5. Propriétés anti-infectieuses

De nombreuses études ont mesuré l'activité de différents extraits de *Nigella sativa* L. vis-à-vis des bactéries, champignons et autres micro-organismes.

3.5.1. Propriétés antibactériennes

– De l'huile essentielle :

L'huile essentielle de *N. sativa* a inhibé la croissance des bactéries Gram positif et négatif dans une étude réalisée sur plusieurs bactéries, sauf certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa*. Les composés phénoliques présents dans l'huile seraient responsables de cet effet antibactérien [133].

Une étude *in vitro* par la méthode de diffusion sur disque a mis en évidence la forte activité inhibitrice de l'huile essentielle diluée au centième contre plusieurs bactéries dont *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* et *Vibrio cholerae*, avec une plus forte action sur les bactéries Gram(+) [24].

Une autre étude de l'huile essentielle sur 37 entérobactéries, dont *Shigella spp.*, a permis de déterminer les concentrations inhibitrices médianes (IC₅₀) sur les différents micro-organismes ; elles vont de 50 à 400 µg/mL [99]. **L'extrait méthanolique** a eu une forte action inhibitrice contre *Streptococcus mutans* dans cette étude, avec une IC₅₀ 10-30 µg/mL. Plus tard une autre expérience confirma cette activité inhibitrice, et on en a déduit son action contre les caries et la plaque dentaire constituée majoritairement de *S. mutans* [133].

L'effet antibactérien de l'huile essentielle à une concentration de 4,4 mg/mL s'est révélé être aussi efficace, voire plus efficace, que l'amoxicilline à 20 µg/mL sur les bactéries Gram(+) comme *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, et sur les Gram(-) telles que *E. coli* et *P. aeruginosa*. L'effet a été maximal contre *B. subtilis* [90].

L'extrait obtenu par l'éther a également montré une activité antibactérienne sur les bactéries Gram positif et négatif [194].

En 1991, Hanafy et Hatem ont étudié **l'extrait par le diéthyle éther de la graine de nigelle** sur plusieurs micro-organismes. Une inhibition de leur croissance dépendante de la concentration de l'extrait a été observée. Une application *in vivo* sur une staphylococcie sous-cutanée de rat a été réalisée ; l'injection de l'extrait cité par voie locale a éradiqué les bactéries [111]. Les mêmes chercheurs ont remarqué une action synergique de **l'extrait méthanolique** avec les antibiotiques tels que la streptomycine et la gentamycine.

L'extrait méthanolique ainsi que l'extrait aqueux ont été actifs sur les micro-organismes isolés dans l'arthrite septique. Les souches résistantes aux antibiotiques de *V. cholerae*, *E. coli* et *Shigella dysenteriae*, n'ont pas résisté aux extraits étudiés [162].

– **De l'huile végétale :**

L'huile végétale de *N. sativa* se voit aussi attribuer des propriétés antibactériennes, notamment dans la conservation des aliments. En 1999, Khan montre que l'emploi de l'huile de nigelle dans la conservation des aliments à une teneur de 0,1% inhibe la croissance des micro-organismes [133].

En 2005, une étude a été réalisée dans le but de vérifier l'action de **l'huile de nigelle** sur une vingtaine de souches de *Listeria monocytogenes*. L'effet antibactérien de l'huile de *Nigella sativa* a été comparé à celui de la gentamycine et à une huile végétale, par la méthode de diffusion sur disque. L'huile végétale de nigelle a montré la plus forte activité antibactérienne, elle a été active sur toutes souches de *L. monocytogenes*, la gentamycine a eu un effet moins marqué, et l'huile végétale quant à elle n'a eu aucun effet [166].

La même année une équipe turque complète cette étude en comparant l'huile de nigelle à différentes concentrations sur différentes bactéries retrouvées dans les aliments. Ce sont les bactéries responsables de toxi-infections alimentaires, celles qui altèrent les aliments, celles retrouvées dans le lait cru de vache, mais aussi les lactobacilles jouant un rôle important dans la conservation des produits carnés et de la charcuterie, qui ont été étudiées. Les résultats montrent que l'huile végétale agit contre toutes les bactéries et à toutes les concentrations (0,5, 1 et 2%). L'effet est plus marqué à la concentration la plus forte, et il est à noter que les lactobacilles ont été les plus résistants [42]. L'huile de nigelle pourrait à l'avenir se substituer à certains agents conservateurs chimiques.

3.5.2. Propriétés antifongiques

Les différents extraits étudiés sur les bactéries ont également été utilisés pour déterminer l'activité antifongique.

L'essai de **l'huile essentielle** diluée au centième par la méthode de diffusion sur disque, cité précédemment, a été réalisé sur des champignons du genre *Aspergillus* et *Microsporum*. L'effet antifongique de l'huile essentielle de nigelle a été observé au même titre que l'effet antibactérien [24].

Une étude comparant les propriétés antifongiques de 16 huiles essentielles dont *Nigella sativa*, a permis d'évaluer leur concentration minimale inhibitrice (CMI) sur différents champignons. L'huile volatile de nigelle s'est révélée être la plus efficace contre *Candida albicans* à une CMI de 2,5 mg/mL, et en deuxième lieu contre *Chaetomium olivaceum* à la même CMI [4]. Cette huile pourrait éventuellement être utilisée dans les cultures de riz, blé et coton fréquemment touchées par *C. olivaceum*.

L'extrait aqueux de *Nigella sativa* L. a été utilisé *in vivo* sur des souris inoculées 24 heures avant par une culture de *C. albicans*. L'effet antifongique de l'extrait injecté par voie intrapéritonéale a été évalué au niveau du foie, de la rate et des reins, par appréciation du nombre de colonies de *C. albicans* formées. Une nette diminution du nombre de colonies a été observée dans les différents tissus après administration d'extrait aqueux de nigelle. Si l'administration de l'extrait se fait avant celle de la culture, aucun effet n'est observé ; l'extrait ne possède pas de propriétés préventives. D'ailleurs l'effet antifongique observé après administration de culture de champignon serait dû à un effet immunostimulant par augmentation de la libération de monoxyde d'azote, toxique pour *C. albicans*, par les granulocytes et monocytes, et non pas à un effet antifongique direct [134, 177].

Comme pour l'huile essentielle, **l'extrait obtenu par le diéthyle éther de graine de *N. sativa*** a été étudié sur les bactéries et les champignons, par la méthode de diffusion sur disque. Une inhibition de la croissance fongique est notée avec cet extrait [111]. Par la suite une étude comparant **l'extrait éthéré de graine de nigelle, la thymoquinone et la griséofulvine**, à différentes dilutions sur huit souches de dermatophytes, par la méthode de diffusion sur gélose a été réalisée. Les souches choisies étant quatre souches de *Trichophyton rubrum* et *T. interdigitale*, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* et *Microsporum*

canis. Après quatorze jours d'incubation à 30°C, les colonies sont appréciées par leur diamètre et le pourcentage d'inhibition de croissance par les produits testés aux différentes concentrations, afin de connaître leur CMI. La griséofulvine utilisée comme témoin positif a eu une CMI entre 0,00095 et 0,0155 mg/mL ; pour *N. sativa* et la thymoquinone, les résultats ont été respectivement, 10-40 mg/mL et 0,125-0,25 mg/mL. Ces résultats montrent le potentiel antifongique de la graine de nigelle et plus particulièrement de la thymoquinone, dans les mycoses cutanées, les dermatophyties superficielles [25].

Nigella sativa L. pourrait avoir un intérêt dans le domaine agro-alimentaire, sur la conservation des récoltes de céréales, de denrées alimentaires. Une étude sur la croissance d'*Aspergillus flavus* et la production d'aflatoxines met en évidence le rôle de la nigelle. En effet, **la poudre de graine de nigelle à 10% de concentration** a inhibé la production d'aflatoxines et la croissance d'*A. flavus* de 85 à 90%. De plus la production d'aflatoxines a été inhibée de façon concentration-dépendante par **l'huile de *N. sativa*** [124, 133, 175].

3.5.3. Propriétés antivirales

Une étude *in vivo* de l'action de **l'huile de nigelle** sur des souris infectées par un cytomégalo virus (CMV) a montré l'activité antivirale de *N. sativa*.

Après inoculation du CMV et l'injection intra-péritonéale d'huile de nigelle à des souris, l'observation a porté sur l'immunité non-spécifique c'est-à-dire sur les cellules NK et les macrophages, et sur l'immunité spécifique constituée par les lymphocytes T. Les lymphocytes T cytotoxiques constituent la réponse retardée avec leurs médiateurs comme les interférons γ , alors que les cellules NK et les macrophages constituent la réponse précoce de l'immunité. Dans les organes étudiés, le foie et la rate, une diminution du CMV a été observée ; en même temps une augmentation des IFN- γ et des macrophages explique l'effet antiviral [184, 185, 196].

Dans les foyers infectieux viraux, une diminution du nombre de lymphocytes par apoptose est observée. Les agents antioxydants peuvent inhiber ces morts cellulaires autant de fois qu'il y a de répliquations virales dans les cellules cibles. L'effet antioxydant de *Nigella sativa* serait donc impliqué dans son activité antivirale [184].

3.5.4. Propriétés antiparasitaires

De nombreuses études ont montré l'efficacité de la nigelle comme agent anthelminthique. Dès 1979, Aggarwal et son équipe mettent en évidence l'activité de **l'huile de *N. sativa*** comparable à la pipérazine, un vermifuge anti-ascaris et anti-oxyure [8].

Une étude *in vivo* sur des chèvres infestées par des nématodes intestinaux a montré l'activité des **glycosides contenus dans la graine de nigelle** contre ces vers. Les chèvres étant infestées depuis plus de 15 jours, des doses croissantes de 50, 150 et 200 mg/kg de glycosides ont été administrées par voie orale. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux obtenus avec l'oxyclosamide, antiparasitaire de référence en milieu vétérinaire, à 15 mg/kg. Après 10 à 15 jours de traitement par les glycosides de nigelle aux concentrations de 150 et 200 mg/kg, les résultats ont été proches de ceux de l'oxyclosamide. Et les résultats obtenus après 15 jours de traitement par les glycosides à 150 mg/kg ont été identiques à ceux de l'oxyclosamide [14].

Plus tard, une étude *in vivo* sur le parasite responsable de la bilharziose intestinale, *Schistosoma mansoni*, a été publiée. L'administration **d'huile de nigelle** per os à 2,5 et 5 mg/kg pendant deux semaines à des souris infestées a diminué le nombre de vers présents dans le foie et l'intestin et a augmenté le nombre d'œufs morts dans la barrière intestinale. L'administration de l'huile de *N. sativa* avec le praziquantel potentialise l'action de l'antiparasitaire de référence dans la bilharziose intestinale et diminue les lésions hépatiques [150].

En 2005, une étude *in vitro* vient compléter les résultats obtenus auparavant. L'action **des graines de nigelle** sur les différentes étapes du cycle de développement de *S. mansoni* a été remarquable. Elles sont biocides à tous les stades de développement du parasite, et elles inhibent même la production d'œufs par les femelles adultes. En plus l'observation a porté sur les enzymes antioxydantes protectrices et responsables de la survie des vers adultes chez leurs hôtes. **Les graines broyées** ont un effet sur les enzymes antioxydantes, comme la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la glutathion réductase, et sur les enzymes du métabolisme du glucose, qui sont l'hexokinase et la Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase. En effet, les graines de *N. sativa* ont provoqué une réduction de l'activité de ces enzymes et donc un stress oxydatif contre les vers adultes [160].

Le mécanisme d'action de *Nigella sativa* contre *S. mansoni* pourrait s'expliquer par la stimulation des défenses immunitaires de l'hôte et par le stress oxydatif qu'elle provoque chez le ver adulte. De plus, elle diminue les effets indésirables, comme la fibrose hépatique, et potentialise les effets des traitements médicamenteux classiques.

L'huile essentielle de *N. sativa* a eu une activité antiparasitaire comparable à la pipérazine contre les vers de terre (*Pheritima posthuma*), les ténias (*Taenia solium*), les nématodes (*Bunostomum trigonocephalum*) et les vers nodulaires (*Oesophagostomum colombionum*) [133].

Dans les maladies parasitaires, le paludisme a une place importante, d'autant plus que certaines souches de parasites deviennent résistantes aux traitements actuels. Dans le but de voir l'action de la nigelle sur le *Plasmodium falciparum*, une étude *in vitro* a été réalisée. **Un extrait de *N. sativa* à 5 µg/mL, obtenu à partir d'un mélange équimolaire de chloroforme et d'éther de pétrole**, a inhibé la croissance de schizontes de *P. falciparum*. L'effet antiparasitaire serait dû aux flavonoïdes, tanins, stérols et alcaloïdes de triterpènes et d'anthraquinones, contenus dans l'extrait [11].

3.6. Propriétés antidiabétiques

Le traitement avec diverses préparations de *Nigella sativa* L. entraîne systématiquement une diminution de la glycémie chez différents modèles animaux.

Un mélange de cinq plantes dont *N. sativa* a été utilisé au Koweït sur des rats avec diabète induit par la streptozotocine et sur des rats normaux. La tolérance au glucose a été améliorée dans les deux groupes [24]. Par la suite, on a pensé que ce mélange inhiberait la néoglucogenèse hépatique [177].

Sur des lapins hyperglycémiques et normaux, **l'huile essentielle de nigelle** a été injectée par voie intra-péritonéale à une dose de 50 mg/kg. Quatre à six heures après administration, une diminution de la glycémie a été observée (15-23%). L'amélioration de la glycémie n'étant pas accompagnée de modification de l'insulinémie, cet effet de la nigelle serait indépendant des mécanismes insuliniques [22].

Une équipe égyptienne a mis en évidence l'effet protecteur de la nigelle sur les tissus rénaux et spléniques. En effet sur des rats avec hyperglycémie induite par l'alloxane, produisant une nécrose sélective des cellules β des îlots de Langerhans, un mélange de plantes contenant de la nigelle normalise la glycémie. Dans le groupe témoins n'ayant aucun traitement par les plantes, après 10 jours, une altération des tissus hépatique, rénal et pancréatique est observée, alors que dans le groupe traité même après 20 jours, aucune anomalie pathologique n'a été visible [133].

L'implication de l'insuline dans l'hypoglycémie par la nigelle est un sujet de controverse, puisque certaines études nient l'implication de l'insuline et d'autres attribuent à l'huile de nigelle une activité d'insulino-sécrétion. Une étude sur des rats avec diabète induit par l'alloxane a comparé les effets de la nigelle à un antidiabétique oral, le glipizide, un sulfamide hypoglycémiant par stimulation de la sécrétion d'insuline. Les effets de la nigelle sur la sécrétion d'insuline ont été supérieurs à ceux du glipizide ; l'administration conjointe de **l'huile de *N. sativa*** et du glipizide augmente l'effet hypoglycémiant [133].

Une autre étude pour voir l'implication de la nigelle et ses constituants dans la sécrétion d'insuline, montre que la nigelle aurait une action extra-pancréatique. Sur des îlots pancréatiques de rats isolés, en présence de glucose à 3, 5,6 et 11,1 mM, les effets de **la**

nigellone, de la thymoquinone et de l'huile fixe de nigelle sur la sécrétion d'insuline ont été étudiés. En présence d'huile, de nigellone et de thymoquinone, une diminution de la glycémie est observée après 2, 4 et 6 semaines, périodes non superposables à la stimulation de la sécrétion d'insuline. Cet effet hypoglycémiant n'est donc pas en relation avec la sécrétion d'insuline et *N. sativa* aurait un mécanisme d'action extra-pancréatique [177].

Une équipe a cherché les effets insulinothropiques de **l'huile végétale de *N. sativa*** sur des hamsters avec diabète induit par la streptozocine et le nicotinamide. Après 4 semaines de traitement par l'huile, une hypoglycémie est observée avec une augmentation de la sérum-albumine. L'effet hypoglycémiant observé est lié en partie à une augmentation de l'insulinémie avec l'effet stimulant de l'huile fixe de nigelle sur les cellules β pancréatiques [98].

Une autre étude met en avant les mécanismes moléculaires d'action de **l'extrait éthanolique de graine de *Nigella sativa***. L'effet hypoglycémiant résulterait de l'activation de la voie de l'AMPK et donc de la surexpression de la Glut4, principal transporteur du glucose responsable de la régularisation des états hyperglycémiques, au niveau des tissus périphériques, permettant ainsi une assimilation rapide du glucose au niveau des muscles et par conséquent une diminution de la glycémie [60]. Une normalisation de la glycémie et une hausse de l'insulinémie est observée après quatre semaines de traitement par l'extrait éthanolique administré par voie intra-gastrique à des gerbilles. L'augmentation de l'insulinémie serait due à la stimulation des cellules β pancréatiques et à leur prolifération [58]. On note également une diminution de l'insulinorésistance périphérique, donc la sensibilité à l'insuline est améliorée par la nigelle. Cet effet serait dû à une activation de l'AKT, une protéine de la voie de signalisation de l'insuline, au niveau des cellules musculaires.

L'extrait éthanolique de la nigelle augmente le rapport intracellulaire AMP/ATP, d'où une activation de la voie de l'AMPK qui stimule l'expression des gènes codant la Glut4. Donc les transporteurs du glucose sont augmentés et par conséquent son utilisation périphérique aussi ; on retrouve ainsi le mode d'action des biguanides. Il semblerait que les PPAR γ soient également activés, car le transport du glucose dans les adipocytes est stimulé par l'extrait éthanolique de *N. sativa* [59].

3.7. Propriétés cardiovasculaires

On a déjà vu l'effet de la nigelle sur le diabète, maladie qui expose à l'apparition précoce de complications cardiovasculaires. Nous verrons ici l'action de *Nigella sativa* L. sur les autres facteurs de risque comme les dyslipidémies et le syndrome métabolique, l'action directe sur la pression artérielle, ainsi que son rôle dans la prévention des accidents cardiovasculaires.

3.7.1. Action anti-hypertensive directe

En 1993, El-Tahir et ses collaborateurs ont étudié l'activité de **l'huile essentielle de *N. sativa* et de la thymoquinone** sur la pression artérielle (PA) et la fréquence cardiaque (FC) de rats anesthésiés. L'injection intraveineuse de ces produits provoque une baisse des deux paramètres étudiés ; il semblerait que les mécanismes sérotoninergiques et muscariniques soient impliqués. En effet, les résultats ont été inversés par l'injection successive par voie médullaire de ciproheptadine (un antihistaminique H1 ayant des propriétés anticholinergiques et antisérotoninergiques), d'atropine (anticholinergique muscarinique), d'hexamethonium (anticholinergique nicotinique ganglionnaire) et de réserpine (inhibiteur du transport vésiculaire des monoamines) [95]. Par ailleurs, **la fraction insaponifiable de l'huile fixe** a eu un effet dépresseur au niveau cardiaque en provoquant une bradycardie.

Une autre étude s'est intéressée aux effets antihypertenseurs et diurétiques de **l'extract dichlorométhanique de graines de nigelle**. L'extract administré à des rats hypertendus à 0,6 mL/kg a eu un effet diurétique augmenté de 16% par rapport au furosémide dosé à 5 mg/kg, un diurétique de l'anse qui augmente normalement la diurèse de 30%. D'autre part un effet d'antagonisme calcique a été observé, la pression artérielle a diminué de 22% par rapport à la nifédipine, un inhibiteur calcique utilisé comme antihypertenseur abaissant en général la PA de 18%. L'effet diurétique de *N. sativa* serait en partie responsable de l'effet antihypertenseur, mais il semblerait qu'un mécanisme central soit mis en jeu [24, 95, 217]. Les mêmes effets ont été observés avec **la thymoquinone** et même une normalisation de la tension artérielle a été visible chez des rats hypertendus par déficience en NO [137].

Le thymol, constituant actif des graines de *N. sativa*, a également montré un effet antihypertenseur par blocage des canaux calciques [177].

L'huile essentielle de nigelle contient de nombreux constituants ayant une action antagoniste calcique, donc antispasmodique, se manifestant par inhibition des contractions spontanées de la musculature lisse au niveau des vaisseaux [39].

3.7.2. Action sur l'hyperlipidémie et l'athérosclérose

L'huile fixe de graines de nigelle a été utilisée sur des rats à hauteur de 1 mL/kg/jour pendant 12 semaines pour confirmer son utilisation traditionnelle dans les états d'hyperglycémie et de dyslipidémie. Des découvertes sur d'autres paramètres sanguins comme l'hémostase ont été faites, et la prise de poids a été stoppée. Les valeurs sériques de l'hématocrite, de l'hémoglobine ont été augmentées, tandis que celles du cholestérol, triglycérides, glucose, leucocytes et thrombocytes ont diminué. D'après les résultats, les conclusions ont été telles que la nigelle pourrait être utilisée dans l'hyperglycémie, l'hyperlipidémie, et certaines formes d'anémie [24, 216]. Une étude biochimique montra l'inhibition de la peroxydation lipidique et l'augmentation de la perméabilité membranaire des leucocytes en culture, par **l'huile fixe** [116].

L'activité hypolipémiante de *N. sativa* résulterait de l'activation de la voie de signalisation de l'AMPK, comme pour son action hypoglycémiant. L'AMPK est responsable d'une inhibition de la synthèse des acides gras dans les tissus lipogéniques comme le foie et le tissu adipeux ; elle a également un effet de régulation à long terme sur la transcription de gènes de la lipogenèse en inhibant l'expression et l'activité des facteurs de transcription. L'activation de l'AMPK entraîne la β -oxydation des acides gras, une déplétion lipidique est alors observée dans les muscles et le foie, ce qui améliore par la même occasion leur sensibilité à l'insuline selon le concept de lipotoxicité [159]. En effet, l'accumulation des triglycérides (TG) dans le foie et le muscle squelettique participe à la physiopathologie de l'insulinorésistance.

Une étude sur des rats montra que **la thymoquinone** administrée par voie intra-gastrique réduit les taux sanguins de cholestérol, TG et LDL au bout de quatre jours seulement [177].

Récemment, une équipe de chercheurs a comparé l'effet de **la graine broyée et de l'huile de nigelle** à celui de la simvastatine (hypocholestérolémiant, inhibiteur de l'HMG-CoA réductase), sur l'athérosclérose de lapins avec hypercholestérolémie provoquée. Une diminution du cholestérol total et du LDL-cholestérol avec augmentation du HDL-cholestérol a été observée chez les lapins traités pendant 2 à 8 semaines. La présence de tocophérol, d'acides gras insaturés et de fibres solubles et insolubles dans ces extraits de *N. sativa* ont permis une modification du profil lipidique. Une différence significative sur la formation de la plaque d'athérome a également été visible par rapport au groupe témoin, ce qui serait due aux constituants cités plus haut et surtout à la thymoquinone. À partir de la deuxième semaine de traitement par la nigelle, les lapins ont commencé à perdre du poids, alors que dans le groupe avec simvastatine il a fallu attendre 4 semaines ; en fait une régulation de l'appétit aurait provoqué une diminution de l'apport alimentaire. Une diminution plus importante de la plaque d'athérome a été observée avec la nigelle, par rapport à la simvastatine [30].

La perte de poids n'est qu'une confirmation des études précédentes ; dès 1997 cet effet est observé sur des rats traités par **l'extrait aqueux de *Nigella sativa* L.** [143]. En 2009 cette observation est confirmée [154] ; entre-temps la diminution de la masse pondérale est observée avec **l'huile fixe** administrée à des rats pendant 6 semaines [216].

Un effet comparable à celui de l'aspirine à faible dose sur l'agrégation plaquettaire et sur la coagulation sanguine a été décrit, pour **la fraction méthanolique de l'huile de nigelle**, ainsi que pour **le thymol et le carvacrol isolés de l'huile** [97].

N. sativa est très utilisée en Arabie Saoudite et dans les pays du Golfe. Des recherches ont été menées sur son action au niveau des enzymes hépatiques et des facteurs de la coagulation. La poudre de graines de nigelle a montré un effet transitoire sur la coagulation avec diminution du temps de thrombine, du temps de céphaline avec activateur. Et une augmentation des taux plasmatiques de fibrinogène, d'albumine et d'alanine amino-transférase a été décrite [27].

Au final, *Nigella sativa* L. possède des propriétés anti-hypertensives directes et elle protège le système cardiovasculaire par son effet hypolipémiant, anticoagulant et antiagrégant plaquettaire. Elle lutte contre l'athérosclérose et pourrait être utilisée dans la prévention d'accidents vasculaires.

3.8. Propriétés gastro-intestinales

La graine de *N. sativa* est largement utilisée dans les troubles du système gastro-intestinal. L'huile a un effet cytoprotecteur [24].

Dans l'ulcère induit par l'aspirine sur des rats, **l'extrait aqueux de graine de nigelle** a eu une activité antiulcéreuse [13]. Le volume de sécrétion acide gastrique, l'acidité totale et libre ont nettement diminué [177].

L'huile végétale de nigelle administrée deux fois par jour pendant deux semaines à des rats à 0,88 g/kg/jour provoque une augmentation de la mucine et du glutathion, et une diminution de la production d'histamine, stimulant la production d'acide, par les cellules entérochromaffines. L'activité peptique et l'acide libre de l'estomac n'ont pas été touchés, de ce fait la nigelle a apporté une bonne protection contre l'ulcère provoqué par l'éthanol chez les rats [128].

L'huile végétale de nigelle et la thymoquinone ont eu un effet protecteur vis-à-vis des lésions de la muqueuse gastrique [79].

L'extrait aqueux augmente la sensibilité de l'intestin grêle à l'acétylcholine et a une interaction dose dépendante avec la sérotonine. **L'huile essentielle et l'extrait éthanolique de la graine de nigelle** ont inhibé le péristaltisme du jéjunum de lapin [38]. **L'extrait hydro-méthanolique**, quant à lui, a été antispasmodique par son activité d'antagonisme calcique [177].

Une autre étude a montré les effets de **la thymoquinone** dans la colite induite par l'acide acétique chez le rat. À faible dose, 5 mg/kg, la thymoquinone a eu un effet protecteur partiel, et à doses plus élevées la protection a été plus importante qu'avec la sulfasalazine (anti-inflammatoire intestinal utilisé dans la rectocolite hémorragique). La protection serait en partie due aux propriétés antioxydantes de la nigelle [148].

En 2006, une étude a montré la protection contre l'ulcère gastrique provoqué par l'éthanol chez le rat : un groupe témoin recevant du chlorure de sodium à 10 mL/kg, un groupe positif recevant 1 mL d'éthanol, et deux groupes traités une heure après administration d'éthanol ; **l'un avec de l'huile fixe de nigelle à 500 mg/kg et l'autre avec de la thymoquinone à 10 mg/kg**. Les deux produits ont protégé la muqueuse gastrique de l'alcool pur, et ont traité les

ulcères formés. Les dégâts histologiques seraient dus à l'érosion gastrique et à l'augmentation du nombre de mastocytes. *Nigella sativa* a diminué ces deux paramètres de façon plus importante que la thymoquinone [128].

L'effet gastro-protecteur de *N. sativa* L. serait directement lié aux effets antiperoxydatifs, antioxydants et antihistaminiques.

3.9. Propriétés antihépatotoxiques, hépatoprotectrices et antinéphrotoxiques

Plusieurs études *in vivo* et *in vitro* sur des rats ont montré l'effet protecteur de *Nigella sativa* sur l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induite.

3.9.1. Action de protection hépatique

L'huile végétale de nigelle a été administrée pendant seize semaines, à 0,27 g/100 g de masse corporelle/jour, à des rats pour voir son retentissement sur les modifications structurales et fonctionnelles hépatiques et rénales, c'est-à-dire son action sur les processus du vieillissement cellulaire. Dans le groupe témoin, une augmentation de l'ADN nucléaire a été observée, alors que les rats traités ont vu leur taux de cholestérol, de lipides totaux, de Gamma-Glutamyl transférase, d'urée, d'acide urique et d'ADN nucléaire diminué. Il en a été conclu que la nigelle provoque un ralentissement du vieillissement [133].

La thymoquinone a joué un rôle de cytoprotecteur sur une toxicité hépatique induite par le tétrachlorométhane (CCl₄) chez des rats. Pendant six jours une administration *per os* de thymoquinone à 8 mg/kg/jour a été réalisée, avant une injection de CCl₄ à 24 µL/kg pour causer des dommages au niveau hépatique. Le CCl₄ provoque une fibrose et une cirrhose hépatique par génération de radicaux libres ; il altère également l'homéostasie calcique par la dégradation des protéines transmembranaires transportant le calcium, et augmente la

peroxydation lipidique. Une moindre hépatotoxicité a été observée chez les rats prétraités, aucune atteinte biochimique et histologique n'a été observée [21].

En 1998, une étude *in vitro* sur des hépatocytes isolés de rats a confirmé l'effet hépatoprotecteur de **la thymoquinone**, vis-à-vis de la toxicité induite par l'hydroperoxyde de tétrabutyl (TBHP). Le TBHP entraîne une oxydation et une perte de glutathion intracellulaire, ce qui provoque la lyse cellulaire par rupture du cytosquelette. L'effet cytoprotecteur hépatique de la thymoquinone s'expliquerait d'une part, par son activité antioxydante en conservant le glutathion intracellulaire et, d'autre part, par son effet anti-inflammatoire en inhibant la COX empêchant la formation de thromboxane B₂, responsable des lésions membranaires [74, 165].

Une autre étude, avec hépatotoxicité induite par le CCl₄ et la D-galactosamine, montre l'effet préventif de **l'huile de nigelle** à 800 mg/kg/jour administrée pendant 4 semaines. La D-galactosamine altère les membranes hépatocytaires. Une protection partielle a été obtenue pour le CCl₄, alors qu'elle a été totale pour la D-galactosamine, de plus aucune altération fonctionnelle hépatique n'a été visible [82].

Sur des lapins avec fibrose et cirrhose induites par le CCl₄, l'administration **d'extrait de graine de *N. sativa*** avant l'induction de l'hépatotoxicité assure une protection histologique et améliore l'état d'oxydation au niveau du foie [204, 205].

Une autre étude incluant **les différents constituants isolés de *Nigella sativa*, dont la thymoquinone, le *p*-cymène et l' α -pinène**, sur l'hépatotoxicité induite par le CCl₄ sur des rats, montre que seule la thymoquinone administrée à 12,5 mg/kg a un effet hépatoprotecteur. Les rats étant toujours prétraités par les constituants testés, on parle alors plutôt de rôle préventif que curatif. De plus, il a été noté que des concentrations plus fortes en thymoquinone induiraient un stress oxydatif lésant les cellules hépatiques [151].

Une étude plus récente s'est intéressée à l'effet de la nigelle et aux cytochromes P450, enzymes responsables de la métabolisation des médicaments et des toxiques, lors d'une intoxication par le CCl₄. L'administration intra-péritonéale de tétrachlorométhane inhibe l'expression de plusieurs cytochromes et induit celle de la NO-synthase inductible et du TNF- α . Quand **l'huile de nigelle** est donnée par voie orale à 1 mL/kg/jour pendant une semaine avant l'injection, l'inhibition et l'induction sont alors réduites. L'effet hépatoprotecteur est

alors exercé par inhibition de la suppression de cytochromes et diminution de la production de NO, et par augmentation du taux d'interleukines anti-inflammatoires [219].

D'après ces études menées par différentes équipes de chercheurs de différents pays, on a pu voir que *Nigella sativa* L. est hépatoprotectrice en usage préventif.

3.9.2. Action sur les reins

La nigelle avec ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires lutterait efficacement contre les lésions rénales.

L'extrait de graine de *Nigella sativa* administré à 50 mg/kg trente minutes avant le cisplatine, agent cytotoxique alkylant l'ADN utilisé en chimiothérapie anticancéreuse, rétablit les indicateurs biochimiques et physiologiques de la néphrotoxicité [24].

La thymoquinone et d'autres antioxydants connus comme la vitamine E et C, le lycopène et la curcumine, ont été testés sur souris ayant une néphrotoxicité induite par le cisplatine ou la ciclosporine A. La thymoquinone a eu les meilleurs résultats, ce sont ses propriétés inhibitrices de la peroxydation lipidique microsomale et stimulantes des polynucléaires qui protégeraient de l'action des radicaux libres. Son effet anti-inflammatoire, inhibition des COX et de la LOX, lutterait également contre l'état inflammatoire induit au niveau du rein [176].

La thymoquinone pourrait à l'avenir être utilisée en traitement des insuffisances rénales chroniques ou aiguës d'origine médicamenteuse ou métabolique.

L'extrait éthanolique de *N. sativa* utilisé à 250 mg/kg sur des rats exposés à l'éthylène glycol, pour induire la formation de calculs rénaux, a permis de démontrer l'effet de lutte contre les dépôts de cristaux d'oxalate de calcium. Après un mois de traitement, la concentration urinaire et sanguine en oxalate de calcium, la formation de dépôts calciques au niveau des reins ont significativement diminué par rapport au groupe d'animaux non traités [108].

3.10. Propriétés neurologiques

De nombreuses études menées sur différents modèles animaux ont déterminé l'action de *Nigella sativa* L. sur le système nerveux. Elles ont ainsi mis en évidence des propriétés antinociceptives, neuroprotectrices, sédatives, anticonvulsivantes, anxiolytiques et antiépileptiques.

3.10.1. Propriétés antinociceptives

L'huile essentielle de nigelle et la thymoquinone ont été utilisées pour déterminer leurs effets sur la douleur ressentie par des rats soumis à différents tests nociceptifs. Le test de la plaque chauffante, pour mesurer le temps de réaction de l'animal, le test de redressement de la queue après exposition à une source de chaleur, le test de contraction induit par l'injection intra-péritonéale d'acide acétique et le test de réaction à la douleur après injection de formaldéhyde dans une patte arrière, ont été utilisés.

On distingue deux phases dans la stimulation inflammatoire par injection sous-cutanée de formol. La phase précoce correspond à un pic d'intensité élevé de courte durée avec un retour à la normale ; elle résulte, au moins en partie, de l'activation directe des fibres nociceptives par le formol et implique un mécanisme central. La phase tardive, suivant la phase précoce, est de longue durée mais d'intensité plus faible, elle résulterait du développement de l'inflammation et de la libération prolongée des molécules algogènes à l'origine d'une sensibilisation centrale des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière et implique un mécanisme central et périphérique. L'administration par voie systémique de thymoquinone à 2,5-10 mg/kg *per os* et 1,6 mg/kg en intra-péritonéale (i.p.), ainsi que l'injection intracérébroventriculaire (i.c.v.) de 1 à 4 µg/rat ont réduit la réponse nociceptive dans les deux phases. La naloxone, principal antagoniste des récepteurs morphiniques, injectée par voie sous-cutanée à 1 mg/kg bloque l'effet antinociceptif de l'huile de *N. sativa* et de la thymoquinone. De plus, la naloxone à 10 µg/rat, la naloxonazine, antagoniste spécifique des récepteurs μ_1 à 1-5 µg/rat, la nor-binaltorfimine et le naltrindole, antagonistes spécifiques des récepteurs κ et δ respectivement, injectés à la même dose en i.c.v. n'ont aucune action sur les

deux phases de la nociception. Mais l'administration sur les rats soumis au test du formaldéhyde provoque un antagonisme de la phase précoce dans l'antinociception induite par la thymoquinone. Les effets antinociceptifs de la morphine ont diminué chez les rats sensibilisés à l'huile de *N. sativa* et à la thymoquinone. Les effets de l'huile sont plus marqués en phase précoce, tandis que la thymoquinone est plus active en phase tardive et en injection intra-péritonéale, d'où l'intervention d'un mécanisme périphérique [2].

L'extrait aqueux des graines de nigelle a également été étudié dans les mêmes conditions ; un effet anti-inflammatoire et analgésique central ont été mis en évidence [20].

Les polyphénols de la graine de nigelle ont été testés dans les conditions décrites précédemment ; leur administration par voie orale diminue les effets nociceptifs, alors que l'administration per os et i.p. supprime de façon dose-dépendante la réponse douloureuse. L'effet analgésique n'étant pas inhibé par la naloxone, d'autres mécanismes que centraux sont mis en jeu [102].

Donc l'effet analgésique central de *Nigella sativa* serait certainement couplé à un mécanisme périphérique.

3.10.2. Propriétés neuroprotectrices

Pour mesurer les activités pharmacologiques de la nigelle sur le système nerveux central (SNC), **les extraits aqueux et méthanoliques de l'huile de graine de *N. sativa* L.** ont été utilisés. Les résultats ont été tels que les deux extraits ont eu un effet dépresseur du SNC, et un effet analgésique central [29].

Dans une étude menée sur des rats avec traumatisme médullaire provoqué, les effets de *N. sativa* sur la protection des neurones médullaires ont été comparés à ceux de la méthylprednisolone, corticoïde anti-inflammatoire. Dans le groupe placebo, un épaissement des nerfs suivi de leur dégénérescence ont été visibles, tandis que les groupes traités conservent la morphologie neuronale. *Nigella sativa* pourrait être bénéfique dans les traumatismes de la moelle épinière et être utilisée en clinique [129].

Une autre étude s'est intéressée à l'action de **l'huile volatile de *Nigella sativa* et de la thymoquinone** sur la neurodégénérescence, au niveau de l'hippocampe, induite par des inhalations de toluène. Sur douze semaines les rats ont inhalé 3000 ppm de toluène. Les rats traités ont reçu 400 mg/kg/jour de nigelle ou 50 mg/kg/jour de thymoquinone par voie intragastrique. Le toluène administré de façon chronique a provoqué une augmentation du volume mitochondrial et de l'espace libre au niveau du réticulum endoplasmique, le cytoplasme s'est rétracté, la membrane nucléaire a été déformée et la chromatine désordonnée dans les neurones de l'hippocampe. Les animaux traités n'ont pas eu de déformation des cellules neuronales en question. *Nigella sativa* protégerait donc de la neurodégénérescence induite par une exposition chronique à un neurotoxique [127].

3.10.3. Propriétés anticonvulsivantes et sédatives

Une étude *in vitro* mettant des neurones au contact d'un extrait méthanolique de graine de nigelle a mis en évidence l'action de *N. sativa* sur la sécrétion des différents neuromédiateurs excitateurs, comme l'acide aspartique et glutamique, et inhibiteurs comme la glycine et le GABA. Après incubation, la quantité de GABA a augmenté, alors que celle des acides aminés a diminué ; ceci permettrait d'expliquer les propriétés sédatives et anticonvulsivantes de *Nigella sativa* [28].

Les effets anticonvulsivants de **la thymoquinone** ont été étudiés sur des rats soumis au pentylènetétrazole (PTZ), agent convulsivant, et au test de l'électrochoc maximal (MES). L'hypnose induite par le phénobarbital a permis de déterminer les effets de la thymoquinone sur la coordination motrice et l'activité locomotrice. L'injection i.p. de thymoquinone à 40 et 80 mg/kg a augmenté le temps d'apparition des crises convulsives induites par le PTZ, et a diminué la durée des convulsions myocloniques. La protection contre la mortalité dans le modèle PTZ a été de 71,4% et 100% pour les deux concentrations de thymoquinone respectivement. Dans le modèle MES, bien que la protection contre la mortalité ait été totale, aucun effet sur la durée des crises convulsives n'a été observé. Le flumazénil, antagoniste compétitif des récepteurs des benzodiazépines, inhibe l'effet de la thymoquinone dans le temps de latence d'apparition des convulsions, mais n'annule pas l'action de la thymoquinone sur la durée des convulsions myocloniques. La naloxone, antagoniste morphinique, annule les

deux effets. De plus la thymoquinone n'a aucun effet sédatif dans l'hypnose induite par le phénobarbital, mais elle réduit l'activité locomotrice et bloque la coordination motrice. Ces résultats montrent que la thymoquinone pourrait avoir un effet anticonvulsivant dans l'état de petit mal épileptique par augmentation du tonus GABAergique probablement par l'intermédiaire de récepteurs opioïdes [115].

Une autre étude du même type, avec des convulsions induites par le PTZ sur des souris, met en évidence l'effet antiépileptique et antioxydant de **l'huile de *N. sativa***. Dans cette expérimentation, l'huile est comparée au valproate de sodium, antiépileptique de référence, et ce sont surtout leurs effets préventifs sur l'apparition de crises d'épilepsie qui sont mesurés. Les résultats ont montré une diminution du désordre oxydatif dans le tissu cérébral pour les deux produits, et l'huile a été plus efficace que le valproate dans la prévention de l'apparition de convulsions, ainsi que dans la mortalité induite par le PTZ [120].

L'extrait aqueux de graine de nigelle aurait un mécanisme d'action anticonvulsivant différent de ceux cités précédemment. Une analyse biochimique des neurotransmetteurs dans les différentes régions du cerveau a permis d'observer une augmentation de sérotonine et une baisse des taux de norépinephrine dans le cortex, de dopamine dans le cortex, le cervelet, ainsi que dans certaines régions des noyaux gris centraux. L'effet anticonvulsivant serait induit par la modification des taux de monoamines dans ces différentes régions [106].

L'effet anticonvulsivant de l'extrait aqueux a été confirmé, dans une étude s'intéressant à l'action de *N. sativa* sur les crises d'épilepsie infantiles réfractaires aux traitements antiépileptiques classiques [12].

Une autre équipe s'intéressant à l'activité anticonvulsivante de **l'huile essentielle de *N. sativa*** a démontré que la thymoquinone n'est pas le seul constituant responsable de cet effet, le carvacrol, la carvone, le *t*-anéthol et d'autres constituants présents en plus petite quantité comme le linalol, seraient aussi impliqués [169].

3.10.4. Propriétés anxiolytiques

Des études récentes ont démontré l'effet anxiolytique de *Nigella sativa* L. sur des rats. Différents tests sont utilisés pour étudier le comportement de l'animal, comme le labyrinthe en croix surélevé, le test de préférence lumière/obscurité et le test d'interaction sociale. Un test d'immobilisation de l'animal combine le stress émotionnel, par la réaction de fuite, et le stress physiologique, par le travail musculaire. À partir de ces tests, différents paramètres biochimiques sont mesurés.

Une administration de 0,1 mL **d'huile de nigelle** *per os* à des rats provoque une augmentation des taux de sérotonine au niveau du cerveau, alors que ceux de son métabolite le 5-HT1AA ont diminué. Une baisse des teneurs en tryptophane plasmatique et cérébral a également été observée. Les résultats montrent une action anxiolytique de la nigelle au test du labyrinthe en croix [173].

Par la suite, d'autres chercheurs se sont intéressés à **la thymoquinone** et en ont déduit une modulation des taux de GABA et NO chez la souris. Comparée au diazépam à 2 mg/kg, la thymoquinone à 10 ou 20 mg/kg aurait les mêmes actions sur l'anxiété, et en plus elle serait active dans les situations de stress stimulant la synthèse de NO. Le stress stimule la NO synthase, et augmente l'expression de la NO synthase inductible, ce qui renforce l'anxiété par la production de métabolites stables du NO, les nitrites, plasmatiques et cérébraux. Conjointement à l'augmentation de NO, une diminution du neurotransmetteur inhibiteur, le GABA, est observée. Les résultats ont montré un effet anxiolytique de la thymoquinone aux deux dosages chez les souris stressées et non, mais seulement la dose de 20 mg/kg aurait un effet chez les souris stressées. Quant au diazépam, il a un effet identique à celui de la thymoquinone à 20 mg/kg sur les souris non soumises au stress, et un effet moindre sur les souris stressées. Cette altération de l'effet anxiolytique s'expliquerait par son absence d'action sur le NO. La thymoquinone agirait spécifiquement sur les deux mécanismes, celui impliquant le GABA et celui du NO, d'où son action sur les animaux soumis et non soumis à un stress [104].

3.11. Propriétés sur les fonctions de reproduction et de fertilité

3.11.1. Actions sur la spermatogénèse

Différents paramètres de la fertilité sont étudiés pour déterminer l'action de la nigelle sur la reproduction. L'épaisseur et le diamètre des tubes séminifères, la spermatogonie, les spermatocytes primaires et secondaires, les spermatides, les spermatozoïdes libres, le diamètre des cellules de Leydig, la motilité et la densité du sperme, l'activité sécrétoire des vésicules séminales et de la prostate, le temps d'excitation lié à une stimulation de la libido, les taux des hormones mâles, sont tous les paramètres utilisés pour conclure à un effet éventuel de *Nigella sativa* sur la fertilité masculine.

Une étude de l'action de **l'extrait aqueux de la nigelle**, administré par voie orale à 300 mg/kg pendant 60 jours, sur la fertilité du rat mâle, montre une augmentation du poids des organes reproducteurs, ainsi qu'une stimulation des paramètres de reproduction cités précédemment. Une hausse du taux d'hormones responsables de la spermatogénèse, la LH, la FSH et la testostérone, pourrait expliquer ces observations. De plus, une mise en contact de ces rats traités avec des femelles a provoqué une augmentation du nombre de femelles gestantes, par rapport aux rats non traités. Ceci s'expliquerait par l'augmentation de la motilité et de la densité du sperme des rats traités [163].

Une autre étude sur la fertilité des rats mâles avec **un extrait alcoolique de graine de *N. sativa*** à 0,5 et 1,5 g/kg pendant 53 jours, a montré son action bénéfique. Une stimulation hormonale de la spermatogénèse a été observée par les différents paramètres cités ci-dessus [33].

Plus tard, en 2010, les mêmes paramètres ont été étudiés chez le lapin. Chaque repas était constitué de moitié par **des graines de nigelle** et on en est arrivé aux mêmes conclusions [96].

3.11.2. Propriétés galactogènes

L'usage traditionnel mentionne le pouvoir galactogène de la nigelle ; le mécanisme n'est toujours pas élucidé, même si l'action a été démontrée. On sait par ailleurs que c'est **l'huile végétale** qui est responsable de cet effet et que l'effet est supérieur à celui des œstrogènes [10, 201].

3.11.3. Propriétés œstrogéniques

L'activité œstrogénique de *N. sativa* est évaluée par un test de kératinisation du vagin. Chez des rates ovariectomisées, une administration de **poudre de nigelle** à 300, 600 et 1200 mg/kg a été réalisée, les résultats ont montré une kératinisation due à l'activité œstrogénique. La mesure du taux sanguin d'œstradiol aux différents dosages de poudre a permis de déterminer la dose efficace ; une hausse du taux d'œstradiol a été observée à 300 mg/kg. La nigelle agirait par ses acides gras insaturés sur les récepteurs œstrogéniques, et on ne connaît toujours pas la nature de ses phyto-œstrogènes [182].

3.11.4. Propriétés contraceptives

Dans l'antiquité grecque, l'huile de nigelle était déjà utilisée à des fins contraceptives. On enduisait les pessaires d'huile, ou bien de miel puis de graines de nigelle.

L'huile de *N. sativa* serait abortive pendant les dix premiers jours de gestation chez la rate, mais après le dixième jour aucun effet abortif, tératogène ou sur la durée de la gestation n'a pu être observé [132].

D'autres études ont montré l'effet anti-ocytocique et myorelaxant sur l'utérus de rate non gestante de **l'huile essentielle de *Nigella sativa***. La relaxation musculaire se ferait par l'effet inhibiteur calcique [40].

3.12. Propriétés antitumorales

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont montré les propriétés antitumorales de *Nigella sativa* L. et de ses constituants. En étudiant l'action de l'huile essentielle de *N. sativa* sur les différentes cellules cancéreuses humaines, un effet cytotoxique a été observé.

3.12.1. Propriétés cytotoxiques *in vitro*

L'extrait méthanolique des graines de nigelle a eu une cytotoxicité minimale sur des lymphocytes normaux, mais elle a été très forte sur le carcinome d'Ehrlich, le lymphome de Dalton et le sarcome 180 de Crocker, d'après une étude menée en 1992 [188].

La lignée de cellules tumorales mammaires MCF-7 a été soumise à l'action des **extraits aqueux et méthanolique des graines de *N. sativa*** seuls ou en présence de peroxyde d'hydrogène ; la prolifération et la croissance cellulaires ont été stoppées [184]. Ces résultats permettent d'attribuer un effet anticancéreux, en présence ou non d'un stress oxydatif, à *Nigella sativa*. Des études pour démontrer les mécanismes d'action antitumorale de l'huile de nigelle ont montré que les extraits obtenus à partir de la graine ont inhibé de façon concentration dépendante les facteurs inductibles par les métastases comme, les inhibiteurs des métalloprotéinases, les protéases à sérine et les collagénases de type IV, les facteurs de croissance angiogénique, les activateurs du plasminogène tissulaire et de l'urokinase [121, 184, 198].

L'huile fixe, la thymoquinone et la dithymoquinone ont été testées pour déterminer leur cytotoxicité sur des cellules tumorales humaines multi-résistantes aux traitements. La thymoquinone et la dithymoquinone ont été cytotoxiques sur l'adénocarcinome pancréatique, le sarcome utérin et les cellules de la leucémie, tandis que l'huile fixe n'a eu aucun effet. Les effets de ces deux constituants n'auraient aucun lien avec la production de radicaux libres [24].

Une étude sur **la fraction acétate d'éthyle des extraits de nigelle, l' α -hédérine**, a montré son effet antitumoral vis-à-vis du carcinome hépatocellulaire, des cellules leucémiques, du

carcinome pulmonaire de Lewis, et d'autres cellules cancéreuses. Une hausse de l'apoptose des cellules tumorales est corrélée à une diminution du glutathion réduit (GSH) intracellulaire ; de plus une modification de la perméabilité des membranes mitochondriales a été visible avec une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène. Pour conclure sur le lien entre le stress oxydatif et l'apoptose par l' α -hédérine des cellules tumorales, un précurseur de la synthèse du GSH intracellulaire, la N-acétylcystéine, a été utilisé en prétraitement et une diminution significative de l'apoptose a été observée. Et inversement un inhibiteur spécifique de la synthèse intracellulaire de GSH, la buthionine sulfoximine, a été utilisé et l'apoptose a alors été augmentée significativement. Le stress oxydatif jouerait donc un rôle non négligeable dans l'apoptose des cellules cancéreuses induite par l' α -hédérine [184, 198].

L'incubation de deux lignées de cellules tumorales prostatiques en présence de **thymoquinone** a permis d'observer une inhibition de leur croissance. En effet, comme l' α -hédérine citée plus haut, la thymoquinone a créé un stress oxydatif, le taux de glutathion réduit a diminué alors que celui d'espèces réactives de l'oxygène a augmenté. De ce fait, la croissance tumorale a été stoppée, et en plus la thymoquinone stimulerait l'expression de certains gènes apoptotiques, en même temps qu'elle inhiberait l'expression de protéines anti-apoptotiques liées à Bcl-2 [139].

Les effets cytotoxiques observés sur les différentes cellules tumorales humaines seraient dus à l'activation du gène et de la protéine p53 suppresseur de tumeur, et à l'inhibition de la protéine anti-apoptotique Bcl-2. En effet, ces deux mécanismes bloquent la cellule en phase G1 du cycle cellulaire, et à ce moment soit une réparation, soit la mort cellulaire par apoptose est déclenchée [184].

La thymoquinone aurait une action sur l'expression des protéines de régulation du cycle cellulaire. Dans le cycle cellulaire, il existe des points de contrôle qui permettent à la cellule de vérifier qu'aucune modification génétique et structurale n'ait été commise. Deux points de contrôle majeurs de l'intégrité de l'ADN existent, un à la transition G1-S qui vérifie que la réplication n'est pas endommagée, et un à la transition G2-M qui bloque la ségrégation chromosomique si la réplication est erronée.

Une étude a mis en évidence l'action de la thymoquinone sur ces différents points de contrôle. Elle a bloqué les cellules de papillome en phase G1, en corrélation avec une augmentation de l'expression d'un inhibiteur de la kinase cycline-dépendante p16 et avec une diminution de

l'expression de la protéine cycline D1. Sur des cellules canines d'ostéosarcome et humaines de cancer du côlon, l'arrêt du cycle en G1 est lié à une stimulation de la p21, un inhibiteur de kinase cycline-dépendante, qui est la cible principale de transcription du gène p53. L'augmentation en p21 inhibe l'activité des kinases qui permettent l'avancement dans le cycle cellulaire, donc la cellule reste bloquée en G1 [84, 100, 101].

La thymoquinone induit une inhibition de la croissance des cellules fusiformes carcinomateuses, par l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2-M. Ceci est accompagné d'une augmentation en protéine p53 et une diminution en cycline B1 [193].

La thymoquinone isolée de *N. sativa* est un constituant avec un potentiel chimopréventif et chimiothérapeutique. De grands espoirs sont portés sur son activité antinéoplasique, bien que ses mécanismes moléculaires pharmacologiques soient très peu connus. En 2005, une étude montra les effets antiprolifératifs de la thymoquinone, par son action sur l'apoptose, sur la modification du potentiel membranaire mitochondrial et sur l'activation des caspases 8, 9 et 3, protéases à cystéine pro-apoptotiques, des cellules HL-60 de leucémie myéloblastique. L'effet sur les différentes caspases a été inhibé par des inhibiteurs spécifiques des caspases 8, 9 et 3, l'inhibiteur spécifique de la caspase 8 a même inhibé l'effet de la thymoquinone sur la caspase 3 et le passage du cytochrome c mitochondrial vers le cytoplasme. De plus, les cellules HL-60 mises en présence de thymoquinone ont diminué le ratio Bax/Bcl-2, Bax étant les protéines pro- et Bcl-2 anti-apoptotiques. Ces résultats obtenus dans les cellules cancéreuses dont le gène p53 a été invalidé, montrent les mécanismes d'actions possibles de l'apoptose induite par la thymoquinone [91].

Les cellules tumorales ont un potentiel fibrinolytique ; **l'huile végétale de *N. sativa*** a été testée sur ces cellules pour déterminer son pouvoir antitumoral. Sur les cellules de fibrosarcome HT1080, l'huile végétale de nigelle (0-200 µg/mL) a provoqué une inhibition concentration-dépendante des différentes protéines activatrices de la fibrinolyse, comme l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1), l'activateur du plasminogène tissulaire (t-PA) et l'urokinase (u-PA). Une diminution du nombre d'antigènes des activateurs de la fibrinolyse a été observée de façon concentration-dépendante. Les résultats montrent donc une diminution du potentiel fibrinolytique des cellules de fibrosarcome humain *in vitro* par l'huile de graine de nigelle, ce mécanisme inhiberait le processus d'invasion tumorale local et métastatique [48].

Ces résultats montrent les effets de la thymoquinone dans la viabilité et la prolifération cellulaire à différents niveaux du cycle cellulaire. La thymoquinone pourrait s'avérer être utile dans les thérapies ciblées sur les protéines du cycle cellulaire. Son effet sur la voie de signalisation p53 justifie les études futures sur la détermination des différentes cibles moléculaires dans les cancers humains. Cependant, il est trop tôt pour juger de l'efficacité de la thymoquinone avec des modèles d'étude *in vitro*.

3.12.2. Propriétés cytotoxiques *in vivo*

L'application topique de *N. sativa* sur des souris ayant un cancer de la peau, induit par le DMBA (7,12-Diméthylbenz (α) anthracène) et entretenu par l'huile de croton, a inhibé ces deux phases de la formation du cancer. La formation de papillomes a été retardée, et leur nombre réduit. L'action cytotoxique des **graines données sous forme d'extrait** à 2mg/souris/jour pendant 10 jours a permis d'inhiber la formation du carcinome d'Ehrlich et du lymphome de Dalton [184, 188].

Une autre étude a montré que **l'extrait éthanolique de *Nigella sativa*** diminuerait l'effet carcinogène induit par le cisplatine chez des rats. Un effet protecteur contre la néphrotoxicité induite par le cisplatine a été observé lors de l'administration de l'extrait éthanolique 30 minutes avant l'agent antinéoplasique. L'action protectrice n'est pas parfaitement connue, elle serait due à une diminution probable de la néphrotoxicité ou à une élimination plus importante du cisplatine [84, 167]. L'ifosfamide, anticancéreux alkylant connu pour sa forte néphrotoxicité, a fait l'objet d'expérimentation pour déterminer l'action de **la thymoquinone**. Ajoutée en prétraitement à 5mg/kg/jour pendant 5 jours dans l'eau de boisson des rats, la thymoquinone a considérablement diminué la néphrotoxicité induite par l'ifosfamide, et elle a en plus potentialisé son action antitumorale. L'action protectrice serait due au pouvoir antioxydant de la thymoquinone, et le même effet a été observé dans la néphrotoxicité induite par le cisplatine. La même équipe de chercheurs a démontré que l'activité antitumorale était augmentée en présence de thymoquinone [50].

Afin d'étudier la cytotoxicité des extraits aqueux de différentes plantes, dont *Nigella sativa*, sur plusieurs types de tumeurs, des chercheurs se sont penchés sur l'activation, la production des cellules NK (*Natural Killer*) et leur pouvoir lytique sur leurs cibles, les cellules YAC *in*

vivo sur des souris. Après une semaine de traitement, le rapport effecteur/cible mesuré est de 200/1 par rapport aux souris témoins ; une forte production et surtout une forte activité lytique des cellules NK spléniques sur les cellules YAC ont été observées. La cytotoxicité a été augmentée de $62 \pm 6\%$, par rapport aux souris témoins [7].

L'extrait de graine de nigelle ainsi que la thymoquinone ont été utilisés pour déterminer leur pouvoir protecteur sur des cellules murines atteintes de schistosomiase. Le pouvoir protecteur des constituants de la nigelle, vis-à-vis des anomalies chromosomiques, est étudié sur les cellules spléniques murines *in vivo*. Le caryotype montre une atteinte des chromosomes 2, 6, 13 et 14, avec des anomalies structurales comme les délétions, insertions et translocations. Ces anomalies n'ont pas été observées chez les souris traitées par l'extrait de *N. sativa* et la thymoquinone ; ils seraient protecteurs contre les anomalies chromosomiques provoquées par la schistosomiase [5].

Une étude a déterminé l'action préventive de *Nigella sativa* sur le stress oxydatif rénal, la toxicité et la réponse à la propagation tumorale induite par le bromate de potassium chez des rats. Le bromate de potassium, administré par voie intra-péritonéale à 125 mg/kg, provoque une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes et du glutathion au niveau rénal, en parallèle d'une augmentation de la peroxydation lipidique. Au niveau sanguin une élévation de l'azote uréique et de la créatinine est visible. L'activité ornithine décarboxylase (ODC) rénale est augmentée, et l'entrée facilitée de tritium dans l'ADN provoque sa synthèse accrue. L'administration *per os* en prophylaxie **d'extrait de *N. sativa*** à 50 et 100 mg/kg a rétabli les paramètres cités précédemment. *Nigella sativa* serait donc un bon agent chémopréventif [135].

En 2004, une étude a été menée sur cinq lignées de cellules cancéreuses humaines et sur des fibroblastes pour déterminer l'activité cytotoxique de **l'huile essentielle de *N. sativa***. La viabilité cellulaire est mesurée par le test au MTT (3-[4,5-diméthylthiazol-2-yl]-2,5-diphényltétrazolium bromide). Ce test est basé sur l'activité d'une enzyme mitochondriale, la succinate déshydrogénase. En présence du substrat MTT, les sels de tétrazolium du substrat sont transformés en cristaux insolubles de formazan grâce à l'activité de la succinate déshydrogénase. La quantité de sel formazan produite par les cellules à partir du MTT est mesurée par spectrophotométrie à 540 nm. Le test du MTT est un indicateur de l'intégrité et de l'activité mitochondriale assimilables à une mesure de la vitalité cellulaire. Les concentrations létales médianes ont été déterminées pour chaque type de cellule, elles vont de

120 à 384 µg/mL. Dans la même étude, les chercheurs ont déterminé l'effet immunosuppresseur de l'huile essentielle, sur des rats mis en contact avec un antigène spécifique (celui de la fièvre typhoïde TH). La production de lymphocytes périphériques et de monocytes a fortement augmenté chez les rats traités. D'après cette étude, l'huile volatile de *Nigella sativa* serait un agent cytotoxique immunomodulateur [121].

Chez des rats ayant une tumeur hépatique induite par la diéthylnitrosamine, l'administration *per os* de **graines de *N. sativa*** bloque l'hépatocarcinogénèse. Le même résultat est observé sur la carcinogénèse du côlon induite par la méthylnitrosourée et la 1,2-diméthylhydrazine, avec l'administration d'huile de nigelle. De plus, quand le traitement est donné après la phase d'initiation de la carcinogénèse, un effet antiprolifératif est observé. Par ailleurs, **l'α-hédérine** a eu un effet antitumoral *in vivo* sur la leucémie et le carcinome pulmonaire de Lewis induits chez les rats. L'administration intra-péritonéale de 5 et 10 mg/kg /jour d'α-hédérine, à des souris présentant des tumeurs, a inhibé la croissance tumorale de 50 et 71% respectivement au quinzième jour. Dans les mêmes conditions, l'inhibition de la croissance tumorale est de 42% seulement avec le cyclophosphamide [142, 184, 186].

La radiothérapie est souvent utilisée dans les protocoles anticancéreux, et de nombreuses études ont montré que les espèces réactives de l'oxygène (ERO) jouent un rôle important dans la réponse cellulaire aux rayonnements ionisants. Malheureusement, les cellules saines irradiées sont également le siège de l'activité des ERO. *Nigella sativa* et le glutathion réduit (GSH) ont un effet antiperoxydatif sur différents tissus et ils ont aussi une action contre les ERO. Un modèle expérimental des dégâts oxydatifs cellulaires induits par les radiations a eu pour but de démontrer l'effet antioxydant et radioprotecteur de *N. sativa* et du GSH sur des rats. Le groupe traité par la nigelle a eu des injections de *N. sativa* à 1 mL/kg/jour, le groupe GSH a reçu des injections à 150 mg/kg/jour et le groupe témoin du sérum physiologique à 1 mL/kg/jour ; et ceci pendant 30 jours consécutifs avant l'exposition à une irradiation unique de 6 Gy. Dans les trois groupes on a mesuré les taux des paramètres du stress oxydatif comme, le malondialdéhyde, les nitrates et nitrites, ainsi que les paramètres antioxydants non-enzymatiques tels que l'acide ascorbique, le rétinol, le β-carotène, le GSH et la céruloplasmine. Le taux sérique des lymphocytes périphériques a également été mesuré. L'irradiation de tout le corps a provoqué une augmentation des paramètres du stress oxydatif, mais chez les rats prétraités par la nigelle ou le GSH ils ont diminué, et les paramètres antioxydants non-enzymatique ont augmenté dans ces deux groupes. Les résultats ont montré

l'effet antagoniste de *N. sativa* et du GSH sur les dégâts que peut causer le stress oxydatif provoqué par les radiations. De ce fait, ces deux agents peuvent être utiles dans les lésions tissulaires associées aux irradiations [69].

Une étude réalisée en 2007 a mis en évidence l'activité anticancéreuse *in vitro* et *in vivo* des **extraits de graines de *N. sativa***. Sur la lignée cellulaire de mastocytomes murins P815, **l'huile volatile** avec une concentration inhibitrice médiane (IC_{50}) de 0,6% et de 0,75% pour **l'extrait obtenu par l'acétate d'éthyle** ont eu des résultats meilleurs que **l'extrait butanolique** ($IC_{50}=2\%$). Des résultats similaires ont été obtenus sur d'autres lignées cellulaires, et il en a été déduit que l'activité cytotoxique de chaque extrait de graines de nigelle dépendrait du type de cellules tumorales. Sur des souris DBA/2 inoculées par des cellules P815, *in vivo*, l'injection locale **d'huile essentielle de nigelle** au niveau des tumeurs inhiberait leur croissance. Après 30 jours, la tumeur atteint un volume de 2,5 cm³ environ, l'huile essentielle est alors injectée six fois à 48 heures d'intervalle à hauteur de 30 et 50 µL (28,5 et 47,5 mg). Le volume des tumeurs a été réduit à 0,22 et 0,16 cm³ chez les souris ayant reçu les injections de 30 et 50 µL respectivement. L'injection locorégionale tumorale d'huile volatile de *N. sativa* a inhibé le développement de métastases hépatiques et a permis aux souris d'allonger leur espérance de vie [153].

Dans l'étude d'une tumeur de l'estomac induite par le benzo(a)pyrène, **la thymoquinone** a eu une action antitumorale bénéfique ; on a donc pensé que l'activité anticancéreuse de *Nigella sativa* serait due à ce constituant. Dans un modèle murin de fibrosarcome des tissus mous provoqué par méthyl-cholanthrène, l'administration de thymoquinone 30 jours après l'induction de la tumeur a réduit la compacité du fibrosarcome d'un tiers par rapport aux souris non traitées. D'autre part chez les souris avec carcinome d'Ehrlich, le traitement par voie orale de thymoquinone a diminué la perte de masse pondérale et le taux de mortalité et, en même temps, un renforcement de l'activité antitumorale de l'ifosfamide est observé. De la même manière, la thymoquinone a augmenté l'action antitumorale de la doxorubicine tout en diminuant son effet cardiotoxique par un effet protecteur [164, 184].

3.12.3. Propriétés anti-angiogéniques

Les cellules endothéliales vasculaires jouent un rôle important dans chacune des étapes de l'angiogenèse tumorale qui sont, la migration, la prolifération, l'invasion, l'adhésion et la formation du tube (endothélial). Parmi les voies de signalisation régulant migration, prolifération, croissance et survie des cellules endothéliales, les deux voies majeures sont la *phosphatidylinositol-3-kinase-AKT* et l'ERK (*Raf-MEK-extracellular signal-regulated kinase*) [122]. La voie de l'AKT stimule la production des facteurs de transcription de l'HIF- α (*hypoxia-inductible factor* α) et provoque ainsi la production de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et d'autres facteurs pro-angiogéniques. La **thymoquinone** a inhibé l'angiogenèse *in vitro* et *in vivo*, elle a inhibé la croissance tumorale à travers l'activation des deux voies de signalisation citées précédemment dans les cellules endothéliales. Cependant aucun effet anti-VEGFR n'a été observé, et il existe d'autres facteurs de croissance proangiogéniques dont le FGF (fibroblast-GF), le PGF (placental-GF), et le PDGF (platelet-derived-GF) [172]. Tous ces facteurs de croissance régulent l'angiogenèse par les voies de signalisation de l'AKT et l'ERK. Il en a été conclu dans cette étude que la thymoquinone inhiberait l'angiogenèse par suppression des voies de signalisation AKT et ERK, et non pas par inhibition directe de l'activation du VEGFR.

Un mécanisme d'action similaire a été rapporté dans une étude des cellules endothéliales de la veine du cordon ombilical humain (HUVEC), la thymoquinone serait capable d'inhiber les étapes de migration, invasion, prolifération et formation du tube de ces cellules endothéliales, par diminution de l'activation des AKT et ERK [214].

Pour confirmer l'effet inhibiteur de la thymoquinone sur l'angiogenèse, des chercheurs l'ont étudié dans le test de l'anneau aortique et après quatre jours d'incubation, la thymoquinone à 50 et 100 nM inhiba la croissance des micro-vaisseaux *in vitro*.

Les cellules endothéliales forment spontanément, dans une matrice compatible « *Matrigel plug* », des structures proto-vasculaires appelées « tubes endothéliaux ». Cette technique permet la mise en évidence directe du potentiel pro- ou anti-angiogénique d'une substance. Cet essai a été utilisé pour mettre en évidence l'action *in vivo* de la thymoquinone à différentes concentrations sur l'angiogenèse. À 1 μ M, la thymoquinone a inhibé

significativement l'angiogenèse induite par le VEGF, alors qu'à une concentration de 10 μ M elle a presque totalement inhibé l'angiogenèse.

La croissance tumorale et métastatique est dépendante de l'angiogenèse, c'est pourquoi de nombreux essais cliniques suggèrent que la thérapie anti-angiogénique est une cible antitumorale de choix. Le début de l'angiogenèse implique un déséquilibre de la balance entre molécules pro- et anti-angiogéniques dans le tissu atteint ; à l'avenir les études pourront porter sur l'action de la thymoquinone dans ce déséquilibre [131, 181].

4. CIBLES MOLÉCULAIRES

Les propriétés pharmacologiques citées dans la partie précédente sont le fait d'interactions avec des cibles moléculaires. Même si toutes les propriétés ne sont pas encore bien élucidées et que des études sont en cours, quelques voies de signalisation de la thymoquinone ont été mises en évidence.

On a vu que *Nigella sativa* utilisait la voie de l'AMPK, ce qui implique son intérêt dans la régulation du métabolisme des glucides, des lipides, mais encore son action au niveau cardiovasculaire en général [60, 159].

Les voies de signalisation anticancéreuses comme l'AKT, l'ERK en plus de l'AMPK seraient également utilisées, ce serait par ces voies que la thymoquinone, et donc *N. sativa* agirait sur la croissance cellulaire, l'apoptose, l'angiogenèse et le métabolisme protéique [58, 214].

La figure 18 page 91 illustre dans le détail les potentialités de *Nigella sativa* L.

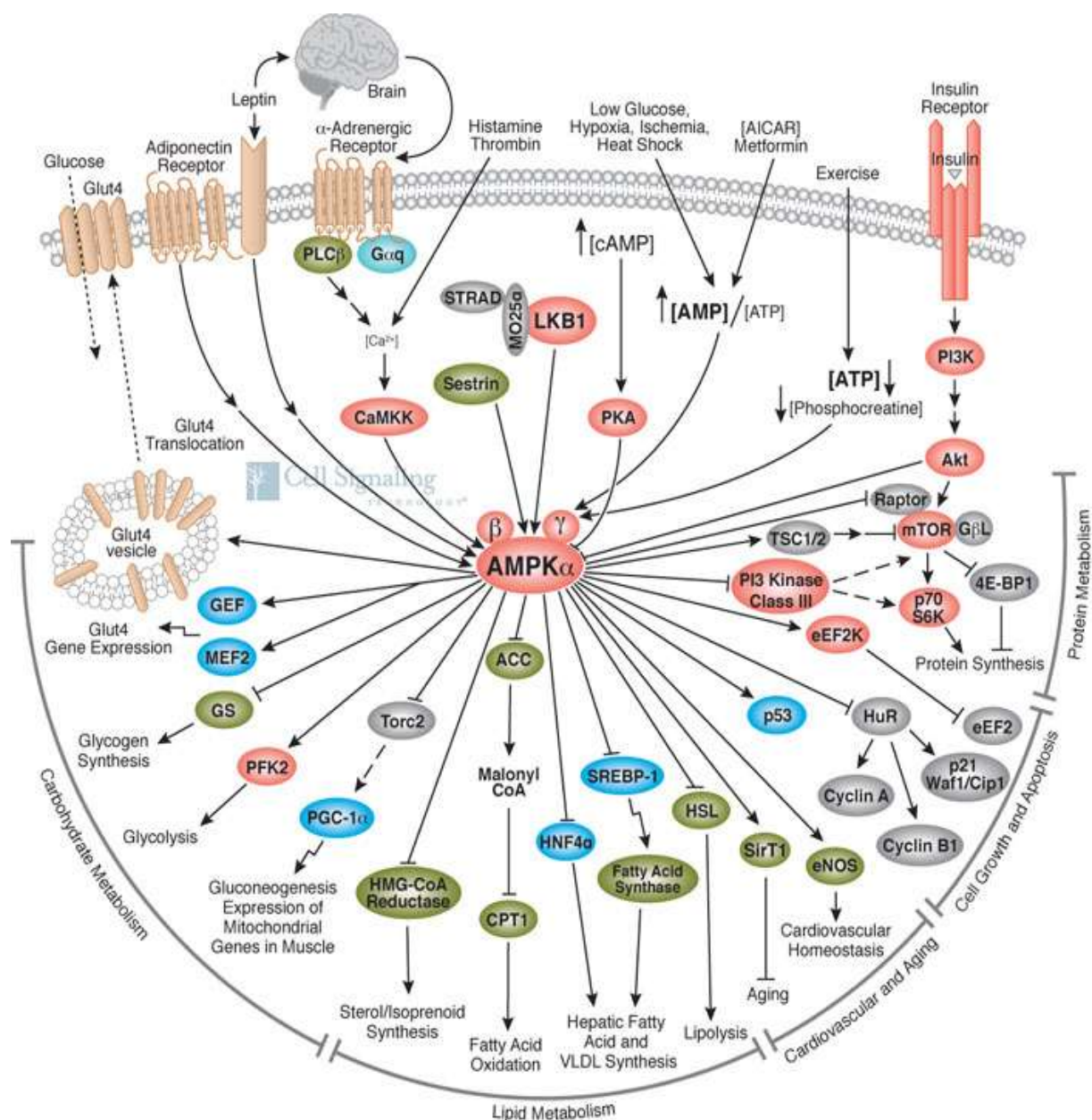


Figure 18 : Cibles moléculaires de *Nigella sativa* L., d'après [229]

4.1. La thymoquinone et le facteur de transcription NF- κ B

NF- κ B est considéré comme un facteur de survie qui active de nombreux gènes anti-apoptotiques et la production et la sécrétion de cytokines qui servent à leur tour de stimulus à l'activation de NF- κ B et à l'induction d'une chimiorésistance. Plusieurs équipes de chercheurs ont démontré que les molécules les plus à même d'être préventives pour les cancers sont les inhibiteurs du NF- κ B. Comme nous l'avons vu précédemment, le NF- κ B est une cible moléculaire de la thymoquinone dans le cancer [54, 72, 192].

D'autres études ont montré que la suppression de TNF- α induisait l'activation du NF- κ B par la thymoquinone de façon dose et temps dépendant, et la thymoquinone a aussi inhibé l'activation du NF- κ B, induite par différents carcinogènes et stimuli inflammatoires. Il a été rapporté que la thymoquinone serait « *down* régulatrice », tout comme certains agents anticancéreux tels l'oxaliplatine et la gemcitabine, du NF- κ B nucléaire activé dans les cellules cancéreuses pancréatiques [192].

Avant ces découvertes, la thymoquinone a été reconnue comme inhibitrice de l'activation du NF- κ B dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale et dans les cellules épithéliales des tubules proximaux humains stimulées avec les produits de glycation avancé [189].

Dans le modèle de lignée cellulaire non tumorale stimulée, la thymoquinone n'a pas d'effet sur l'expression de sous-unités de la protéine AP-1, mais elle réduit la transcription des gènes des protéines GATA-1 et -2. Les facteurs de transcription GATA sont impliqués dans la transcription des IL-5 et -13 [87]. Ces résultats laissent suggérer que les études futures sur le rôle de la thymoquinone dans la modulation des facteurs de transcription redox sensibles seront justifiées.

4.2. La thymoquinone et les protéines STAT

L'activation du signal transducteur et activateur de la transcription 3 (STAT3) est une voie rencontrée dans de nombreuses tumeurs humaines à travers la phosphorylation de la STAT3, juste après sa translocation nucléaire et sa fixation sur l'ADN. Dans les cellules de myélome multiple, la thymoquinone inhibe la phosphorylation et la translocation de la STAT3 constitutive et inductible par l'IL-6, par l'inhibition de l'activation de la JAK2 [144].

L'*up regulation* de la STAT1 jouerait un rôle dans l'induction de la MUC-4, glycoprotéine membranaire ayant un rôle de protection et de lubrification de la surface endothéliale ; la thymoquinone interviendrait dans la phosphorylation de la STAT1 dans la lignée cellulaire agressive du cancer du pancréas Colo357/FG [203].

Ces résultats sont en faveur du potentiel de la thymoquinone pour des études futures sur le myélome multiple et d'autres cancers également.

4.3. La thymoquinone et la régulation de la voie de l'Akt

L'axe phosphatidylinositol-3-kinase/Akt est fréquemment activé dans les cancers, car la plupart des cancers humains montrent une expression réduite ou nulle de l'inhibiteur de l'Akt, un gène suppresseur de tumeur ayant une délétion sur le chromosome 10, le PTEN (Phosphatase and TENsin homolog). L'Akt activée est une protéine kinase qui phosphoryle en aval les substrats impliqués dans la régulation de la survie cellulaire, la progression du cycle cellulaire, et la croissance cellulaire ; c'est donc une cible de choix dans la thérapeutique anticancéreuse. La thymoquinone a provoqué une inhibition de la croissance des cellules cancéreuses, et induit même leur apoptose par l'inhibition de la voie de signalisation de l'Akt dans les cancers du sein, de la prostate et même dans le lymphome des séreuses [41, 117, 214].

Dans le cancer du sein résistant à la doxorubicine avec l'Akt activée, la capacité qu'a la thymoquinone d'induire l'apoptose montre l'importance de l'inhibition de l'Akt phosphorylée, et donc l'importance de cette voie de signalisation comme stratégie thérapeutique [41].

In vitro sur des cellules endothéliales de veine ombilicale humaine, la thymoquinone inhibe les facteurs de l'angiogenèse, en corrélation avec l'inactivation de l'Akt et de la voie de signalisation ERK (*Extracellular Regulated-Kinase*) [214].

4.4. La thymoquinone et la voie des MAPK

Il existe trois sous-familles de MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*), les ERK, les JNK (*c-Jun N-terminal Kinase*) et les p38 kinases. Dans les cellules du cancer du côlon, la production d'ERO active la voie des MAPK (ERK, JNK, mais pas les p38 kinases), ce qui provoque une apoptose induite par la thymoquinone [92]. À l'opposé de ce mécanisme, la thymoquinone inhibe l'activation des ERK induite par le VEGF dans les cellules endothéliales humaines de la veine ombilicale, bloquant ainsi l'angiogenèse, c'est à dire leur migration, invasion et formation de tube [214]. Dans l'arthrite rhumatoïde humaine avec synoviocytes fibroblast-like, la thymoquinone a bloqué les phospho-p38 et phospho-ERK 1/2 MAPK induites par les lipopolysaccharides [210].

4.5. Cibles secondaires de la thymoquinone

La voie ubiquitine-protéasome est un système non lysosomal de dégradation des protéines anormales et dangereuses pour la croissance cellulaire et des protéines critiques régulatrices de l'apoptose, du cycle cellulaire, de la réparation de l'ADN et de l'expression des gènes. Ce complexe a été cité comme étant une cible de la thymoquinone [68].

Dans les cellules de gliome malin traitées par la thymoquinone, la mesure de l'activité des protéasomes 20S et 26S a montré l'inhibition de l'activité du complexe, et une accumulation

de p53 et Bax, qui sont deux substrats de protéasome à activité pro-apoptotique, confirmant ainsi que l'inhibition de protéasome médiée par la thymoquinone est la base de l'induction de l'apoptose. Plus tard, avec plus de données une corrélation entre la réduction de l'expression de l'UHRF1 (*Ubiquitin-like, containing PHD and RING Finger domains 1*), l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose a été trouvée. Cette protéine nucléaire est surexprimée dans de nombreuses cellules cancéreuses. La thymoquinone induit l'activation du régulateur du *check-point* du cycle cellulaire p73 qui à son tour réprime l'expression de l'UHRF1, ce qui montre que l'UHRF1 est une cible pour la thymoquinone dans les cellules tumorales [65, 123].

Une autre étude a mis en évidence l'action de la thymoquinone sur la régulation de l'expression du gène des récepteurs LDL et du gène de la HMG-CoA réductase. La thymoquinone régulerait les gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol par deux mécanismes, l'assimilation des LDL par l'*up regulation* des gènes du récepteur des LDL et l'inhibition de la synthèse du cholestérol endogène par la suppression du gène de l'HMG-CoA réductase [31].

Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyssomes (PPAR γ) sont des facteurs de transcription activés par des ligands. Ils ont une action pléiotropique sur le devenir de la cellule et ont été évalués comme une cible pour la thérapie anticancéreuse dans les études précliniques. Il semblerait que l'activité du PPAR γ induit l'apoptose, et il a été démontré que la thymoquinone serait agoniste du PPAR γ [171, 213].

Une illustration des cibles moléculaires antitumorales de la thymoquinone est représentée par la figure 19 page 96.

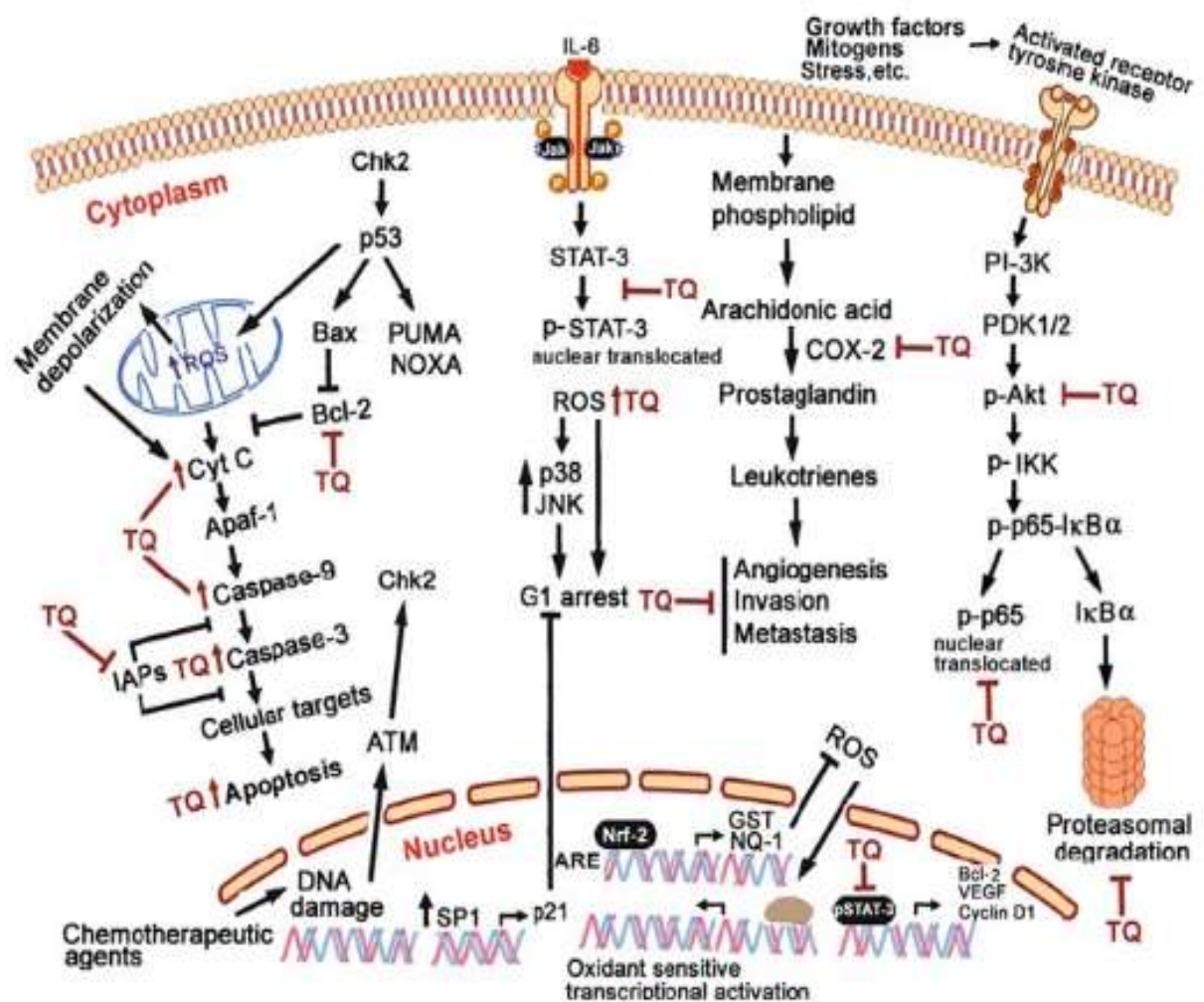


Figure 19 : Cibles moléculaires et voies de signalisation de la Thymoquinone, d'après [53]

5. TOXICITÉ DE *NIGELLA SATIVA* L.

Les propriétés toxiques de la thymoquinone (TQ) et de la thymohydroquinone (THQ) ont été étudiées chez le rat par injection intra-péritonéale afin de déterminer leur DL₅₀ (Dose Létale médiane). La TQ avec une DL₅₀ à 10 mg/kg de poids corporel, serait plus toxique que la THQ à 25 mg/kg [80].

En 2008, une réévaluation des DL₅₀ de la thymoquinone a été réalisée sur des souris et des rats. Chez la souris, la DL₅₀ de TQ après administration par voie intra-péritonéale a été de 104 mg/kg et de 870 mg/kg de poids corporel par voie orale. Les valeurs ont été de 57 mg/kg et 794 mg/kg chez le rat après injection intra-péritonéale et administration par voie orale respectivement. Les valeurs des DL₅₀ obtenues après injection intra-péritonéale et administration *per os* sont respectivement 10 à 15 fois et 100 à 150 fois supérieures aux doses de thymoquinone nécessaires pour obtenir un effet anti-inflammatoire, antioxydant ou anticancéreux [17].

Une étude plus récente a montré l'innocuité de l'extrait aqueux de graines de *N. sativa* composé des protéines, saponosides et polyphénols de la nigelle. Administré par voie orale pendant 14 jours à des rats, l'extrait aqueux n'a provoqué aucune toxicité jusqu'à 5g/kg. Par la suite, l'administration de graines de nigelle à des poulets de 7 jours pendant 7 semaines à une dose comprise entre 20 et 100 g/kg n'a pas affecté leur croissance [23, 200].

Bien que de nombreuses expérimentations aient rapporté un effet non toxique des graines de nigelle, une étude a montré que la consommation de graines de *N. sativa* sur une longue période serait néfaste pour la santé. Les DL₅₀ obtenues pour des doses uniques d'huile fixe de graines de nigelle par voie orale et intra-péritonéale chez la souris ont été de 28,8 et 2,06 mL/kg respectivement. L'étude de la toxicité chronique de l'huile fixe de nigelle a été réalisée sur des rats pendant 12 semaines avec des doses journalières *per os* de 2mL/kg de poids corporel. Aucune modification histopathologique des tissus du cœur, foie, reins et pancréas n'a été observée, les enzymes hépatiques n'ont pas été modifiées non plus après les 12 semaines de traitement. Cependant une diminution significative des paramètres sériques comme le cholestérol, les triglycérides, le glucose, les leucocytes et les plaquettes, a été remarquée comparativement au groupe témoin, et à l'inverse, l'hématocrite et l'hémoglobine ont été augmentés. Ces résultats laissent suggérer que l'huile fixe de *N. sativa* possède un

index thérapeutique élevé, mais les modifications au niveau du métabolisme de l'hémoglobine ainsi que la chute du nombre de leucocytes et plaquettes sont à prendre en considération [218].

Des travaux plus récents ont consisté à évaluer les effets aigus et subaigus de la toxicité éventuelle des graines de *Nigella sativa* en recourant aux extraits aqueux, méthanoliques et chloroformiques. Les extraits ont été administrés par voie orale à des rats, à 4 doses différentes : 6, 9, 14 et 21 g/kg, le taux de mortalité et les modifications de poids ont été mesurés pendant 3 et 7 jours respectivement. Aucune mortalité n'a été enregistrée, les extraits méthanoliques à toutes doses et chloroformiques à 21 g/kg ont réduit de manière significative la masse pondérale des animaux. Des phénomènes dégénératifs au niveau des cellules hépatiques, avec l'extrait aqueux ont été révélés. Les résultats permettent de conclure que ces extraits sont relativement dépourvus de toxicité dans le cadre d'une épreuve de toxicité aiguë, mais il faut prendre en considération les lésions hépatiques générées par les extraits aqueux [209].

Une étude publiée en 2012 a confirmé l'effet toxique de l'huile végétale de *N. sativa*. Des doses journalières de 15 et 25 mL/kg de poids corporel ont été administrées à des rats par voie orale durant un mois. Des modifications au niveau des structures histologiques du cortex rénal et à un moindre degré au niveau de leurs cellules hépatiques ont été rapportées [215].

6. EFFETS INDÉSIRABLES, PRÉCAUTIONS D'EMPLOI ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

6.1. Effets secondaires et précautions d'emplois

Les études de toxicité réalisées sur les animaux ont montré que certains paramètres sanguins, comme le métabolisme de l'hémoglobine, les taux de leucocytes et de plaquettes avaient été modifiés par la prise de nigelle. L'hématocrite augmenté peut être du 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 ont un rôle important dans la coagulation, une déplétion plaquettaire peut entraîner un risque hémorragique. De plus, comme nous l'avons vu dans les paragraphes précédents, l'huile totale de nigelle inhibe certaines prostaglandines pro-coagulantes, ce qui pourrait accroître le risque hémorragique.

D'autre part, l'administration de l'extrait de *N. sativa* obtenu par l'hexane à des rates gestantes pendant les dix premiers jours de gestation à une dose de 2 g/kg/jour, a inhibé le processus d'implantation. La nigelle serait abortive pendant les 10 premiers jours de grossesse, mais après l'effet n'a pas été observé [132].

Comme la plupart des plantes et bien qu'elle ait des propriétés antiallergiques, *N. sativa* peut provoquer des allergies chez les personnes sensibles. Par la présence de thymoquinone, elle pourrait provoquer une dermite de contact. Ses alcaloïdes, comme la nigellicine, nigellidine, nigellimine et nigellimine N-oxyde, pourraient provoquer des dermatites irritatives. Les consommateurs de nigelle doivent être avertis des éventuels effets néfastes que peut provoquer cette plante et ses constituants.

Beaucoup de sites internet commercialisent *Nigella sativa* sous plusieurs formes, graines, poudre, huile végétale, huile essentielle, capsules, gélules, en plus de son utilisation comme ingrédient de produits cosmétiques. En l'absence d'innocuité démontrée, toute utilisation à forte dose et pendant une longue durée est à proscrire.

6.2. Interactions médicamenteuses

Beaucoup de travaux ont été effectués sur les animaux en particulier, les études cliniques sont peu nombreuses et des études à long terme n'ont pas été réalisées. Si la plante semble avoir des vertus sur les patients sains quand elle est utilisée à titre préventif, il est important d'en maîtriser l'usage abusif chez des personnes malades ou prenant un traitement chronique, afin d'éviter les éventuelles interactions médicamenteuses.

L' α -hédérine, saponine triterpène, a provoqué une diminution du stock hépatique de cytochromes P450 (CYP450) et de l'activité des sous-types 1A1, 1A2 et 2E1. Elle a également inhibé les cytochromes P450 1A, 2A et 3A. De nombreux médicaments utilisent les cytochromes au moment de leur métabolisation, et ils sont donc sensibles à l'induction ou l'inhibition enzymatique. L'inhibition enzymatique provoquée par l' α -hédérine, pourrait augmenter la concentration plasmatique des médicaments métabolisés par les CYP450. Les effets peuvent être graves si c'est un médicament à marge thérapeutique étroite.

Même si aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée à ce jour, il faut être très vigilant chez les malades utilisant des médicaments à marge thérapeutique étroite et les patients à traitement chronique.

CONCLUSION

Nous avons vu que *Nigella sativa* L., plante utilisée d'abord comme épice puis comme remède depuis plus de 2000 ans dans la culture orientale, a un large spectre d'activité, et plus particulièrement son constituant principal, la thymoquinone qui agit sur de nombreuses cibles pour traiter différentes affections.

À l'heure actuelle, les mécanismes d'action de la thymoquinone restent encore flous, mais elle protègerait du cancer, des maladies métaboliques et infectieuses, des maladies cardiovasculaires, neurologiques, gastro-intestinales, hépatiques, néphrologiques, notamment par effet antioxydant et anti-inflammatoire.

De plus, la graine de nigelle renferme plus d'une centaine de composés dont certains n'ont pas encore été étudiés ou identifiés, et la combinaison de ces constituants contribue aux différentes activités pharmacologiques.

Les diverses propriétés attribuées à la nigelle cultivée pourraient avoir des applications en thérapeutique. Bien que toutes ces potentialités ne se soient pas encore concrétisées, de nombreux travaux soutiennent l'utilisation possible de *Nigella sativa* en thérapeutique. En effet, cette plante présente déjà des applications en tant que complément alimentaire, notamment sous forme de gélules à base d'huile fixe revendiquant l'allégation « complément alimentaire à activité immunomodulatrice », notamment en Allemagne.

En effet, nous avons vu la multitude de travaux réalisés sur des animaux de laboratoire, et le nombre de pathologies que cette plante peut traiter est considérable. Dans la perspective d'utilisation en tant que médicament sur l'Homme, il faudrait réaliser des essais cliniques avec la thymoquinone dans un premier temps, puis avec les autres molécules issues de la graine nigelle. Il faut plusieurs années avant de mettre une nouvelle molécule sur le marché, encore beaucoup de travail est nécessaire pour considérer la thymoquinone comme médicament.

Dans notre culture occidentale, l'engouement pour le traitement par les plantes ces dernières années n'a cessé d'augmenter. *Nigella sativa* L. est considérée comme épice, mais ses potentialités devraient attirer l'attention des chercheurs pour lui attribuer à l'avenir le statut de médicament à part entière.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ABDEL-AAL, E., & ATTIA, R. (1993). Characterization of Black cumin (*Nigella sativa*) seeds. *Alexandria Sci Exch J*, (14), 497-482.
- [2] ABDEL-FATTAH, A., MATSUMOTO, K., & WATANABE, H. (2000). Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice. *Eur J Pharmacol*, 400, pp. 89-97.
- [3] ABDEL-WAHHAB, M., & ALY, S. (2005). Antioxidant property of *Nigella sativa* (black cumin) and *Syzygium aromaticum* (glove) in rats during aflatoxicosis. *J Appl Toxicol*, 25, 218-223.
- [4] ABOUL ELA, M., EL-SHAER, N., & GHANEM, N. (1996). Antimicrobial evaluation and chromatographic analysis of some essential and fixed oils. *Die Pharmazie*, 51 (12), pp. 993-994.
- [5] ABOUL-ELA, E. (2002). Cytogenetic studies on *Nigella sativa* seeds extract and thymoquinone on mouse cells infected with schistosomiasis using karyotyping. *Mut Res*, 516, 11-17.
- [6] ABOUTABL, E., EL-AZZOUNY, A., & HAMMERSCHMIDT, F. (1986). *Aroma volatiles of Nigella sativa L. seeds. Progress in Essential Oil Research*. Berlin, New York: Walter de Gruyter & Co.
- [7] ABUHARFEIL, N., SALIM, M., & VON KLEIST, S. (2001). Augmentation of natural killer cell activity in vivo against tumour cells by some wild plants from Jordan. *Phytother Res*, 15, 109-113.
- [8] AGGARWAL, R., KHARYA, M., & SHRIVASTAVA, R. (1979). Antimicrobial and anthelmintic activities of the essential oil of *Nigella sativa* Linn. *Indian J Exp Biol*, 17 (11), pp. 1264-1265.
- [9] AGGARWAL, B. B., & KUNNUMAKKARA, A. B. (2009). *Molecular Targets and Therapeutic Uses of Spices, Modern Uses for Ancient Medicine*. Singapore: World Scientific Publishing.
- [10] AGRAWALA, I., ACHAR, M., & TAMANKAR, B. (1971). Galactagogue action of *Nigella sativa*. *Indian J Med Sci*, 25, 535-537.
- [11] AHMED, H., NOUR, B., MOHAMMED, Y., & KHALID, H. (2010). Antiplasmodial activity of some medicinal plants used in Sudanese folk-medicine. *J Environ Health*, 4, 1-6.

- [12] AKHONDIAN, J., PARSA, A., & BAKHSHANDE, H. (2007). The effect of *Nigella sativa* L. (black cumin seed) on intractable pediatric seizures. *Med Sci Monit* , 13 (12), 555-559.
- [13] AKHTAR, A., AHMAD, K., GILANI, S., & NAZIR, A. (1996). Antiulcer effect of aqueous extracts of *Nigella sativa* and *Pongamia pinnata* in rats. *Fitoterapia* , 67, 195-199.
- [14] AKHTAR, M., & ASLAM, M. (1997). Anticestodal principles of *Nigella sativa* Linn. (Kolanji) seeds. *Pak J Pharmacol* , 14 (2), pp. 7-14.
- [15] AKHTAR, M., & RIFFAT, S. (1991). Field trial of *Saussurea lappa* roots against nematodes and *Nigella sativa* seeds against cestodes in children. *J Pak Med Assoc* , 41 (8), pp. 185-187.
- [16] AKRAM KHAN, M. (1999). Chemical composition and medicinal properties of *Nigella sativa* Linn. *Inflammopharmacology* , 7 (1), 15-35.
- [17] AL-ALI, A., ALKHAWAJAH, A. A., RANDHAWA, M. A., & SHAIKH, N. A. (2008). Oral and intraperitoneal LD50 of Thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad* , 20 (2), 25-27.
- [18] ALAMI, S. (1989). *La phytothérapie ancestrale actuelle et d'avenir*. Thèse de Médecine, Casablanca.
- [19] AL-GABY, A. (1998). Amino acid composition and biological effects of supplementing broad bean and corn proteins with *Nigella sativa* cake protein. *Die Nahrung* (42), pp. 290-294.
- [20] AL-GHAMDI, M. (2001). The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *J Ethnopharmacol* , 42, 45-48.
- [21] AL-GHARABLY, N., BADARY, O., NAGI, M., AL-SHABANAH, O., & AL-BEKAIRI, A. (1997). Protective effect of thymoquinone against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice. *Res Comm Pharmacol Toxicol* , 2 (1/2), pp. 41-50.
- [22] AL-HADER, A., AQEL, M., & HASAN, Z. (1993). Hypoglycemic effect of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds. *Int J Pharmacol* , 31, 96-100.
- [23] AL-HOMIDAN, A., AL-QARAWI, A., AL-WAILY, S., & ADAM, S. (2002). Response of broiler chicks to dietary *Rhazya stricta* and *Nigella sativa*. *Br Poult Sci* , 43, 291-296.
- [24] ALI, B., & BLUNDEN, G. (2002). Pharmacological and Toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res* , 15, 59-69.
- [25] ALJABRE, S., RANDHAWA, M., AKHTAR, N., ALAKLOBY, O., ALQURASHI, A., & ALDOSSARI, A. (2005). Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *J Ethnopharmacol* , 101, 116-119.

- [26] ALJASSIR, M. (1992). Chemical composition and microflora of black cumin (*Nigella sativa*) seeds growing in Saudi Arabia. *Food Chemistry* (45), pp. 239-242.
- [27] AL-JISHI, S., & HOZAIFA, B. (2003). Effect of *Nigella sativa* on blood hemostatic function in rats. *J Ethnopharmacol* , 85, 7-14.
- [28] AL-NAGGAR, T., GOMEZ-SERRANILLOS, M., PALOMINO, O., ARCE, C., & CARRETERO, M. (2010). *Nigella sativa* L. seed extract modulates the neurotransmitter amino acids release in cultured neurons in vitro. *J Biomed Biotechnol* , 1-8.
- [29] AL-NAGGAR, T., GOMEZ-SERRANILLOS, M., CARRETERO, M., & VILLAR, A. (2003). Neuropharmacological activity of *Nigella sativa* L. extracts. *J Ethnopharmacol* , 88, 63-68.
- [30] AL-NAQEEP, G., AL-ZUBAIRI, A., ISMAIL, M., AMOM, Z., & ESA, N. (2011). Antiatherogenic Potential of *Nigella* Seeds Oil in Diet-Induced Hypercholesterolemia in Rabbits. *Evid Based Complement Alternat Med* , 213-628.
- [31] AL-NAQEEP, G., ISMAIL, M., & ALLAUDIN, Z. (2009). Regulation of low-density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase gene expression by thymoquinon-rich fraction and thymoquinone in HepG2 cells. *J Nutrigenet Nutrigenomics* , 2 (4-5), 163-172.
- [32] AL-NASSIMI, M. (1984). *La médecine moderne et la science du prophète* (éd. 3e édition). Damas: Acharika.
- [33] AL-SAAIDI, J., AL-KHUZAI, A., & AL-ZOBAYDI, N. (2009). Effect of alcoholic extract of *Nigella sativa* on fertility in male rats. *Iraqi J Vet Sci* , 23 (2), 123-128.
- [34] AL-SALEH, I., BILLEDIO, G., & EL-DOUSH, I. (2006). Levels of selenium, DL- α -tocopherol, DL- γ -tocopherol, all-trans-retinol, thymoquinone and thymol in different brands of *Nigella sativa* seeds. *J Food Comp Analysis* (19), 167-175.
- [35] ANSARI, A., HASSAN, S., KENNE, L., ATTA-U-RAHMAN, & WEHLER, J. (1988). Structural studies on a saponin isolated from *Nigella sativa*. *Phytochemistry* (27), pp. 3977-3979.
- [36] ANSARI, A., OSMAN, S., & SUBBARAM, R. (1975). Component acids of minor seed oils. *J Oil Technol Assoc India* (7), 26-27.
- [37] ANTON, R., TEUSCHER, E., LOBSTEIN-GUTH, A., BAUERMANN, U., WERNER, M., ROHRNER, C., et al. (2005). *Plantes aromatiques : épices, aromates, condiments et huiles essentielles* . Paris: Médicales internationales.
- [38] AQEL, M. (1993). Effect of *Nigella sativa* seeds on intestinal smooth muscles. *Int J Pharmacol* , 21, 55-60.

- [39] AQEL, M. (1995). The relaxing effects of the volatil oil of *Nigella sativa* seeds on the vascular smooth muscles. *Dirasat* , 19, 91-100.
- [40] AQEL, M., & SHAHEEN, R. (1992). Effects of volatile oil of *Nigella sativa* seeds on the uterine smooth muscle of rat and guinea pig. *J Ethnopharmacol* , 52, 23-26.
- [41] ARAFA, E.-S., & al, e. (2011). Thymoquinone up-regulates PTEN expression and induces apoptosis in doxorubicin-resistant human breast cancer cells. *Mut Res* , 706 (1-2), 28-35.
- [42] ARICI, M., SAGDIC, O., & GECGEL, U. (2005). Antibacterial effect of Turkish black cumin (*Nigella sativa* L.) oils. *Grasas y Aceites* , 56, 259-262.
- [43] ATTA, M., & IMAIZUMI, K. (1998). Antioxidant Activity of *Nigella sativa* L. Seeds Extracts. *J Jap Oil Chem Soc* , 47 (5), 475-480.
- [44] ATTA-UR-RAHMAN, M., & ZAMAN, K. (1992). Nigellimine : a new isoquinoline alkaloid from *Nigella sativa*. *J Nat Prod* (55), pp. 676-678.
- [45] ATTA-UR-RAHMAN, M., AHMED, S., CHOUDHARY, M., & HABIB-UR-RAHMAN. (1985a). Nigellimine-N-oxide-a new isoquinoline alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. *Heterocycles* (23), pp. 953-955.
- [46] ATTA-UR-RAHMAN, M., CUN-HENG, H., & CLARDY, J. (1985b). Isolation and structure determination of nigellicine, a novel alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. *Tetrahedron letters* (23), pp. 2759-2762.
- [47] ATTA-UR-RAHMAN, M., HASSAN, S., COUDHARY, M., NI, C., & CLARDY, J. (1995). Nigellidine : a new indazole alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. *Tetrahedron letters* (36), pp. 1993-1996.
- [48] AWAD, E. (2005). In vitro decreases of the fibrinolytic potential of cultured human fibrosarcoma cell line, HT1080, by *Nigella sativa* oil. *Phytomedicine* , 12, 100-107.
- [49] BABAYAN, V., KOOTUNGAL, D., & HALABY, G. (1978). Proximate analysis, Fatty acid and amino acid composition of *Nigella sativa* seeds. *Food Sciences* (43), 1314-1315.
- [50] BADARY, O. (1999). Thymoquinone attenuates ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats and enhances its antitumor activity in mice. *J Ethnopharmacol* , 67, 135-142.
- [51] BADARY, O., ABDEL-NAIM, A., ABDEL-WAHAB, M., & HAMADA, F. (2000). The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. *Toxicology* , 143, 219-226.
- [52] BADARY, O., AL-SHABANAH, O., NAGI, M., AL-RIKABI, A., & ELMAZAR, M. (1999). Inhibition of benzo(a)pyrene-induced forestomach carcinogenesis in mice by thymoquinone. *Eur J Cancer Prev* , 8 (5), pp. 225-260.

- [53] BANERJEE, S., PARASRAMKA, M., SARKAR, F., & MOHAMMAD, R. (2012). Molecular insight and preclinical perspective of thymoquinone as chemopreventive agent and therapeutic adjunct in cancer. Dans S. SHANKAR, & R. SRIVASTAVA, *Nutrition, Diet and Cancer* (pp. 83-107). New York: Springer.
- [54] BANERJEE, S., & al, e. (2009). Antitumor activity of gemcitabine and oxalilutine is augmented by thymoquinone in pancreatic cancer. *Cancer Res* , 69 (13), 5575-5583.
- [55] BASER, K., HONDA, G., & MIKI, W. (1986). *Herb drugs and herbalists in Turkey*. Institute for the study of languages and cultures of Asia and Africa, Tokyo.
- [56] BAYRAMOĞLU, M. M., TOKSOY, D., & ŞEN, G. (2009). *TÜRKİYE'DE TIBBİ BİTKİ TİCARETİ*. Isparta.
- [57] BENHADDOU ANDALOUSSI, A. (2009). Étude des propriétés antidiabétiques de *Nigella sativa* L. : sites d'action cellulaires et moléculaires. Thèse de doctorat, Université de Montréal, Département de pharmacologie, Montréal.
- [58] BENHADDOU-ANDALOUSSI, A., MARTINEAU, L., SPOOR, D., VUONG, T., LEDUC, C., JOLY, E., et al. (2008). Anti-diabetic Activity of *Nigella sativa* seed Extract in Cultured Pancreatic β -cells, Skeletal Muscle Cells and Adipocytes. *Pharm Biol* , 46 (1-2), 96-104.
- [59] BENHADDOU-ANDALOUSSI, A., MARTINEAU, L., VELLERAND, D., HADDAD, Y., SETTAF, A., & HADDAD, P. (2010). Anti-diabetic effects of *Nigella sativa* seed extract are mediated through both the insulin signaling pathway and AMPK in muscle and liver cells. *Diabetes Obes Metab* , 12, 148-157.
- [60] BENHADDOU-ANDALOUSSI, A., MARTINEAU, L., VUONG, T., MEDDAH, B., MADIRAJU, P., SETTAF, A., et al. (2011). The in vivo Antidiabetic Activity of *Nigella sativa* is Mediated through Activation of the AMPK Pathway and Increased Muscle Glut4 Content. *Evid Based Complement Alternat Med* , 538-671.
- [61] BITTKAU, C., & COMES, H.-P. (2005). Evolutionary processes in a continental island system: molecular phylogeography of the Aegean *Nigella arvensis* alliance (Ranunculaceae) inferred from chloroplast DNA. *Molecular Ecology* (14), pp. 4065-4083.
- [62] BONNIER, G. (1990). *La grande flore en couleur*. Paris: Belin.
- [63] BOSKABADY, M., SHIRMOHAMMADI, B., JANDAGHI, P., & KIANI, S. (2004). Possible mechanism(s) for relaxant effect of aqueous and macerated extracts from *Nigella sativa* on tracheal chains of guinea pigs. *BMC Pharmacology* , 4, 1471-2210.
- [64] BOURGOU, S., KSOURI, R., BELLILA, A., SKANDRANI, I., FALLEH, H., & MARZOUK, B. (2008). Phenolic composition and biological activities of Tunisian *Nigella sativa* L. shoots and roots. *C. R. Biologies* (331), 48-55.

- [65] BRONNER, C., & al, e. (2007). The UHRF family : oncogenes that are drugable targets for cancer therapy in the near future? *Pharmacol Ther* , 115 (3), 419-434.
- [66] BURITS, M., & BUCAR, F. (2000). Antioxydant activity of *Nigella sativa* L. essential oil. *Phytother Res* , 14 (5), 323-328.
- [67] CANONICA, L., JOMMI, G., SCOLASTICO, C., & BONATI, A. (1963). The pharmacologically active principle in *Nigella sativa*. *Gazzetta chimica italiana* (93), 1404-1407.
- [68] CECARINI, V., & al, e. (2010). Effects of thymoquinone on isolated and cellular proteasomes. *FEBS Journal* , 277 (9), 2128-2141.
- [69] CEMEK, M., ENGİNAR, H., KARACA, T., & ÜNAR, P. (2006). In Vivo Radioprotective Effects of *Nigella sativa* L. Oil and Reduced Glutathione Against Irradiation-Induced Oxidative Injury and Number of Peripheral Blood Lymphocytes in Rats. *Photochem Photobiol* , 82, 1691-1696.
- [70] CHAKRAVARTY, N. (1993). Inhibition of histamine release from mast cells by nigellone. *Annals of Allergy* , 70 (3), pp. 237-242.
- [71] CHAMSEDDINE, A. (2006). *La curation par la graine noire d'après la sunna prophetique et la médecine antique et moderne* (3e éd.). (A. ABOUD, Trad.) Beyrouth: Dar-Al-Kotob Al-Ilmiyah.
- [72] CHEHL, N., & al, e. (2009). Anti-inflammatory effects of the *Nigella sativa* seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. *HPB* , 11 (5), 373-381.
- [73] CHEIKH-ROUHO, S., BESBES, S., LOGNAY, G., BLECKER, C., DEROANNE, C., & H, A. (2008). Sterol composition of black cumin (*Nigella sativa*) and Aleppo pine (*Pinus halepensis* Mill.) seed oils. *J Food Comp Analysis* (21), 162-168.
- [74] DABA, M., & ABDEL-RAHMAN, M. (1998). Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. *Toxicol Lett* , 95, 23-29.
- [75] DIOSCORIDES, P. (2002). *De materia medica*. (M. AUFMESSER, Trad.) Hildesheim: Olms-Weidmann.
- [76] Director General of Health Service. (1998). *PFA Specifications*. Ministry of Health, Government of India, A.05.10.01-10, DGHS.
- [77] DOMINICZAK, A., LAZAR, D., DAS, A., & BOHR, D. (1991). Lipid Bilayer in genetic Hypertension. *Hypertension*, 18, pp. 748-757.
- [78] DUPONT, F., & GUIGNARD, J.-L. (2007). *Botanique : systématique moléculaire*. Elsevier Masson.

- [79] EL-ABHAR, H., ABDALLAH, D., & SALEH, S. (2003). Gastroprotective activity of *Nigella sativa* oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia/reperfusion in rats. *J Ethnopharmacol* , 84, 251-258.
- [80] EL-DAKHAKHNY, M. (1965). Studies on the Egyptian *Nigella sativa* L. Some pharmacological properties of the seeds active principle in comparison to its dihydro compound and its polymer. *Arzneimittelforschung* , 15, 1227-1229.
- [81] EL-DAKHAKHNY, M. et al. (2000). Effect of *Nigella sativa* oil on gastric secretion and ethanol induced ulcer in rats. *J Ethnopharmacol* , 72 (1/2), pp. 299-304.
- [82] EL-DAKHAKHNY, M., MADY, N., & HALIM, M. (2000). *Nigella sativa* L. oil protects against induced hepatotoxicity and improves serum lipid profile in rats. *Arzneimittelforschung* , 50, 832-836.
- [83] EL-DAKHAKHNY, M., MADY, N., LEMBERT, N., & AMMON, H. (2002). *Nigella sativa* oil, nigellone and derived thymoquinone inhibit synthesis of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes from rats. *J Ethnopharmacol* , 81, 161-164.
- [84] EL-DALY, E. (1998). Protective effect of cysteine and vitamin E, *Crocus sativus* and *Nigella sativa* extracts on cisplatin-induced toxicity in rats. *J Pharm Belg* , 53 (2), 87-95.
- [85] EL-DEIRY, W., TOKINO, T., & VELCULESCU, V. (1993). WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell* , 75 (4), 817-824.
- [86] EL-FATATRY, H., & EL-ALFY, T. (1975, Février). Isolation and structure assignment of an antimicrobial principle from the volatile oil of *Nigella sativa* L. seeds. *Die Pharmazie* , 30 (2), pp. 109-111.
- [87] EL-GAZZAR, M. (2007). Thymoquinone suppresses in vitro production of IL-5 and IL-13 by mast cells in response to lipopolysaccharide stimulation. *Inflamm Res* , 56 (8), 345-351.
- [88] EL-GAZZAR, M., EL-MEZAYEN, M., MARECKI, J., NICOLLS, M., CANASTAR, A., & DRESKIN, S. (2006). Anti-inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. *Int Immunopharmacol* , 6, 1135-1142.
- [89] EL-KADI, A., & KANDIL, O. (1987). The black seed (*Nigella sativa*) and immunity : its effect on human T celle subset. *Federation Proceedings* , 46, 1222.
- [90] EL-KAMALI, H., AHMAD, H., MAHAMMAD, A., YAHIA, A., EL-TAYEB, A., & ALI, A. (1998). Antibacterial properties of essential oils from *Nigella sativa* seeds. 69, 77-78.
- [91] EL-MAHDY, M., ZHU, Q., WANG, Q., WANI, G., & WANI, A. (2005). Thymoquinone induces apoptosis through activation of caspase-8 and mitochondrial events in p53-null myeloblastic leukemia HL-60 cells. *Int J Cancer* , 117, 409-417.

- [92] EL-NAJJAR, N., & al, e. (2010). Reactive oxygen species mediate thymoquinone-induced apoptosis and activate ERK and JNK signaling. *Apoptosis* , 15 (2), 183-195.
- [93] EL-OBEID, A., AL-HARBI, S., AL-JOMAH, N., & HASSIB, A. (2006). Herbal melanin modulates tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 6 (IL-6) and vascular endothelial growth factor (VEGF) production. *Phytomedicine* (13), 324-333.
- [94] EL-TAHIR, K., ASHOUR, M., & AL-HARBI, M. (1993a). The respiratory effects of the volatil oil of the black seed (*Nigella sativa*) in guinea pigs: elucidation of the mechanism(s) of action. *Gen Pharmacol* , 24, 1115-1122.
- [95] EL-TAHIR, K., ASHOUR, M., & AL-HARBI, M. (1993b). The cardiovascular actions of the volatil oil of the black seed (*Nigella sativa*) in rats : elucidation of the mechanism of action. *Gen Pharmacol* , 24, 1123-1131.
- [96] EL-TOHAMY, M., EL-NATTAT, W., & EL-KADY, R. (2010). The beneficial effect of *Nigella sativa*, *Raphanus sativus* and *Eruca sativa* seed cakes to improve male rabbit fertility, immunity and production. *J Am Sci* , 6 (10), 1247-1255.
- [97] ENOMOTO, S., ASANO, R., IWAHORI, Y., NARUI, T., OKADA, Y., SINGAB, A., et al. (2001). Hematological studies on black cummin oil from the seeds of *Nigella sativa* L. *Biol Pharm Bull* , 24, 307-310.
- [98] FARARH, K., ATOJI, Y., SHIMIZU, Y., & TAKEWAKI, T. (2002). Insulinotropic properties of *Nigella sativa* in Streptozocin plus Nicotinamide diabetic hamsters. *Res Vet Sci* , 73, 279-282.
- [99] FERDOUS, A., ISLAM, S., AHSAN, M., HASAN, C., & AHMAD, Z. (1992). In vitro antibacterial activity of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds against multiple drug-resistant isolates of *Shigella* species and isolates of *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli*. *Phytother Res* , 6 (2), pp. 137-140.
- [100] GALI-MUHTASIB, H., ABOU KHEIR, W., KHEIR, L., DARWICHE, N., & CROOKS, P. (2004). Molecular pathway for thymoquinone-induced cell-cycle arrest and apoptosis in neoplastic keratinocytes. *Anticancer Drugs* , 15 (4), 389-399.
- [101] GALI-MUHTASIB, H., DIAB-ASSAF, M., & BOLTZE, C. (2004). Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism. *Int J Oncol* , 25 (4), 857-866.
- [102] GHANNADI, A., HAJHASHEMI, V., & JAFARABADI, H. (2005). An investigation of analgesic and anti-inflammatory effects of *Nigella sativa* seed polyphenol. *J Med Food* , 8, 488-493.
- [103] GHEDIRA, K. (2006). La Nigelle cultivée : *Nigella sativa* L. (Ranunculaceae). *Phytotherapie* , 4, 1-7.

- [104] GILHOTRA, N., & DHINGRA, D. (2011). Thymoquinone produced antianxiety-like effects in mice through modulation of GABA and NO levels. *Pharmacol Rep* , 63, 660-669.
- [105] GREENISH, H. (1880). *Contribution to the Chemistry of Nigella sativa* (Vol. 10). Pharmac J Trans.
- [106] GUHA, D., BISWAS, D., & PURKAYASTHA, S. (2005). Suppression of penicillin induced epileptiform activity by *Nigella sativa* : possible mediation by neurotransmitters. *Biogenic Amines* , 19, 309-321.
- [107] GUIGNARD, J.-L. (2001). *Botanique systématique moléculaire* (éd. 12e édition). Paris: Masson.
- [108] HADJZADEH, M., KHOEI, A., HADJZADEH, Z., & PARIZADY, M. (2007). Ethanolic extract of *Nigella sativa* L. seeds on Ethylene Glycol-induced Kidney calculi in rats. *Urology Journal* , 4 (2), 86-90.
- [109] HAJHASHEMI, V., GHANNADI, A., & JAFARABADI, H. (2004). Black cumin seed essential oil, as a potent analgesic and antiinflammatory drug. *Phytother Res* , 18 (3), 195-199.
- [110] HAMROUNI-SELLAMI, I., KCHOUK, M., & MARRZOUK, B. (2008). Lipid and aroma composition of black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds from Tunisia. *J Food Biochem* (32), 335-352.
- [111] HANAFY, M., & HATEM, M. (1991). Studies on the antimicrobial activity of Black seed. *J Ethnopharmacol* , 34 (2/3), pp. 275-278.
- [112] HASHIM, F., & EL-KIEY, M. (1982). *Nigella sativa* seeds of Egypt. *J Pharm Sci UAR* (3), 121-133.
- [113] HEGI, G. (1975). *Illustrierte Flora von Mitteleuropa* (éd. 2nd edn., Vol. III). Berlin: Parey.
- [114] HEISS, A. G., & OEGGL, K. (2005). The oldest evidence of *Nigella damascena* L. and its possible introduction to central europe. *Veg Hist Archeobot* (14), 562-570.
- [115] HOSSEINZADEH, H., & PARVARDEH, S. (2004). Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, in mice. *Phytomedicine* , 11, 56-64.
- [116] HOUGHTON, P., ZARKA, R., DE LAS HERAS, B., & HOULT, J. (1995). Fixed oil of *Nigella sativa* and eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation derived thymoquinone inhibit. *Planta medica* (61), 33-36.
- [117] HUSSAIN, A., & al, e. (2011). Thymoquinone suppresses growth and induces apoptosis via generation of reactive oxygen species in primary effusion lymphoma. *Free Rad Biol Med* , 50 (8), 978-987.

- [118] IBN AL-QAÎM, A. (1957). *La médecine du prophète*. Beyrouth: Al fikr.
- [119] IBN-SINA. (1972). *La loi de la médecine, le livre des médicaments et des plantes*. Beyrouth: Maktab Attollab.
- [120] ILHAN, A., GUREL, A., ARMUTCU, F., KAMISLI, S., & IRAZ, M. (2005). Antiepileptogenic and antioxydant effects of *Nigella sativa* oil against pentylenetetrazole induced kindling in mice. *Neuropharmacology* , 49, 456-464.
- [121] ISLAM, S., BEGUM, P., AHSAN, T., HUQUE, S., & AHSAN, M. (2004). Immunosuppressive and cytotoxic properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res* , 18, 395-398.
- [122] JAIN, R. (2003). Molecular regulation of vessel maturation. *Nature Medicine* , 9 (6), 685-693.
- [123] JENKINS, Y., & al, e. (2005). Critical role of the ubiquitin ligase activity of the UHRF1, a nuclear RING finger protein, in tumor cell growth. *Mol Biol Cell* , 16 (12), 5621-5629.
- [124] KABLI, S. (2009). Effect of some bioagents on growth and toxin production of *Aspergillus flavus* Link. *J Food Agric Environ* , 7 (1), 219-223.
- [125] KACEM, R., & MERAIHI, Z. (2006). Effects of essential oil extracted from *Nigella sativa* (L.) seeds and its main components on human neutrophil elastase activity. *J Pharm Soc Japan* , 126 (4), 301-305.
- [126] KALUS, U., PRUSS, A., BYSTRON, J., JURECKA, M., SMEKALOVA, A., & LICHIOUS, J. (2003). Effect of *Nigella sativa* (black seed) on subjective feeling in patients with allergic diseases. *Phytother Res* , 17, 1209-1214.
- [127] KANTER, M. (2008). *Nigella sativa* and derived thymoquinone prevents hippocampal neurodegeneration after chronic toluene exposur in rats. *Neurochem Res* , 33, 579-588.
- [128] KANTER, M., COSKUN, O., & UYSAL, H. (2006). The antioxidativ and antihistaminic effect of *Nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone, on ethanol-induced gastric mucosal damage. *Arch Toxicol* , 80, 217-224.
- [129] KANTER, M., COSKUN, O., KALAYCI, M., BUYUKBAS, S., & CAGAVI, F. (2006). Neuroprotective effects of *Nigella sativa* on experimental spinal cord injury in rats. *Hum Exp Toxicol* , 25, 127-133.
- [130] KANTER, M., MERAL, I., DEDE, S., GUNDUZ, H., CEMEK, M., OZBEK, H., et al. (2003). Effects of *Nigella sativa* L. and *Urtica dioica* L. on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and some liver enzymes in CCl4-treated rats. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* , 50, 264-268.
- [131] KERBEL, R., & FOLKMAN, J. (2002). Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nature Reviews Cancer* , 2 (10), 727-739.

- [132] KESHRI, G., SINGH, M., & coll., e. (1995). Post-coital contraceptive efficacy of the seeds of *Nigella sativa* in rats. *Indian J Physiol Pharmacol* , 39 (1), 59-62.
- [133] KHAN, M. (1999). Chemical composition and medicinal properties of *Nigella sativa* Linn. *Inflammopharmacology* , 7 (1), 15-35.
- [134] KHAN, M., ASHFAQ, M., ZUBERI, H., MAHMOOD, M., & GILANI, A. (2003). The in vivo antifungal activity of the aqueous extract from *Nigella sativa* seeds. *Phytother Res* , 17, 183-186.
- [135] KHAN, N., SHARMA, S., & SULTANA, S. (2003). *Nigella sativa* (black cumin) ameliorates potassium bromate-induced early events of carcinogenesis: diminution of oxidative stress. *Hum Exp Toxicol* , 22, 193-203.
- [136] KHANNA, T. a. (1993). CNS and analgesic studies on *Nigella sativa*. *Fitoterapia* , 64, pp. 407-410.
- [137] KHATTAB, M., & NAGI, M. (2007). Thymoquinone supplementation attenuates hypertension and renal damage in nitric oxide deficient hypertensive rats. *Phytother Res* , 21 (5), 410-414.
- [138] KHODDAMI, A., GHAZALI, H. M., YASSOALIPOUR, A., RAMAKRISHNAN, Y., & GANJLOO, A. (2011). Physicochemical Characteristics of *Nigella Seed Oil* as Affected by Different Extraction Methods. *J Am Oil Chem Soc* (88), 533-540.
- [139] KOKA, P., MONDAL, D., SCHULTZ, M., ABDEL-MAGEED, A., & AGRAWAL KRISHNA, C. (2010). Studies on molecular mechanisms of growth inhibitory effects of thymoquinone against prostate cancer cells : role of reactive oxygen species. *Exp Biol Med* , 235, 751-760.
- [140] KREMERS, E., WAKEMAN, N., & HIXON, R. (1941). *Thymoquinone* (Vol. 1). Organic Syntheses.
- [141] KRUK, I., MICHALSKA, T., LICHSZTELD, K., KLADNA, A., & ABOUL-ENEIN, H. (2000). The effect of thymol and its derivatives on reactions generating reactive oxygen species. *Chemosphere* , 41, 1059-1064.
- [142] KUMARA, S., & HUAT, B. (2001). Extraction, isolation and characterisation of antitumor principle, alpha-hederin, from the seeds of *Nigella sativa*. *Planta Medica* , 67, 29-32.
- [143] LABHAL, A., SETTAF, A., BENNANI-KABCHI, N., CHERRAH, Y., SALOUI, A., & HASSAR, M. (1997). Actions anti-obésité, hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant de *Nigella sativa* chez le *Psammomys obesus*. *Caducée* , 27, 26-28.

- [144] LI, F., RAJENDRAN, P., & SETHI, G. (2010). Thymoquinone inhibits proliferation, induces apoptosis and chemosensitizes human multiple myeloma cells through suppression of signal transducer and activator of transcription 3 activation pathway. *Br J Pharmacol* , 161 (3), 541-554.
- [145] MABBERLEY, D. (1987). *The plant-book. A portable dictionnary of the vascular plants*. New York: Cambridge University Press.
- [146] MAHFOUZ, M., & EL-DAKHAKHNY, M. (1960). Chemical and pharmacological properties of the new antiasthmatic drug, nigellone. *Egyptian Pharmaceutical Bulletin* (42), 411-424.
- [147] MAHFOUZ, M., & EL-DAKHAKHNY, M. (1960). The isolation of a crystalline active principle from *Nigella sativa* seeds. *J Pharm Sci UAR* (1), 9-19.
- [148] MAHGOUB, A. (2003). Thymoquinone protects against experimental colitis in rats. *Toxicol Lett* , 143, 133-143.
- [149] MAHMOOD, M., GILANI, A., KHWAJA, A., RASHID, A., & ASHFAQ, M. (2003). The in vitro effect of aqueous extract of *Nigella sativa* seeds on nitric oxide production. *Phytother Res* , 17, 921-924.
- [150] MAHMOUD, M., EL-AHBAR, H., & SALEH, S. (2002). The effect of *Nigella sativa* oil against the liver damage induced by *Schistosoma mansoni* infection in mice. *J Ethnopharmacol* , 79, 1-11.
- [151] MANSOUR, M., GINAWI, O., EL-HADIYA, T., EL-KHATIB, A., AL-SHABANAH, O., & AL-SAWAF, H. (2001). Effects of volatile oil constituents of *Nigella sativa* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice : evidence for antioxidant effects. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* , 110, 239-251.
- [152] MARTIN, G., DUEZ, H., BLANQUART, C., V, B., POULAIN, P., FRUCHART, J., et al. (2001). Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARalpha and induces HDL apoA-I. *J Clin Invest* (107), 1423-1432.
- [153] MBAREK, L., MOUSE, H., ELABBADI, N., BENSALAH, M., GAMOUH, A., ABOUFATIMA, R., et al. (2007). Anti-tumor properties of blackseed (*Nigella sativa* L.) extracts. *Braz J Med Biol Res* , 40, 839-847.
- [154] MEDDAH, B., DUCROC, R., EL ABBES FAOUZI, M., ETO, B., MAHRAOUI, L., BENHADDOU-ANDALOUSSI, A., et al. (2009). *Nigella sativa* inhibits intestinal glucose absorption and improves glucose tolerance in rats. *J Ethnopharmacol* , 121, 419-424.
- [155] MENOUNOS, P., STAPHYLAKINS, K., & GEGIOU, D. (1986). The sterols of *Nigella sativa* seed oil. *Phytochemistry* (25), pp. 761-763.

- [156] MERAL, I., & KANTER, M. (2003). Effects of *Nigella sativa* L. and *Urtica dioica* L. on selected mineral status and hematological values in CCl₄-treated rats. *Biol Trace Elem Res* , 96, 263-270.
- [157] MERAL, I., YENER, Z., KAHRAMAN, T., & MERT, N. (2001). Effect of *Nigella sativa* on glucose concentration, lipid peroxidation, anti-oxidant defence system and liver damage in experimentally induced diabetic rabbits. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* , 48, 593-599.
- [158] MERFORT, I., WRAY, V., BARAKAT, H., HUSSEIN, S., NAWWAR, M., & WILLUHN, G. (1997). Flavonoid triglycerides from seeds of *Nigella sativa*. *Phytochemistry* (46), pp. 359-363.
- [159] MINOKOSHI, Y., KIM, Y., & PERONI, O. (2002). Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* , 415, 339-343.
- [160] MOHAMED, A., METWALLY, N., & MAHMOUD, S. (2005). *Nigella sativa* seeds against *Schistosoma mansoni* different stages. *Mem Inst Oswaldo Cruz* , 100 (2), 205-211.
- [161] MOKKEDEM, A. (2004). *La culture de la nigelle en zone subhumide*. Institut National de la Recherche Agronomique d'Algérie, Laboratoire des ressources phytogénétiques. Alger: INRAA.
- [162] MORSI, N. (2000). Antimicrobial effect of crude extracts of *Nigella sativa* on multiple antibiotics-resistant bacteria. *Acta Microbiol Pol* , 49 (1), 63-74.
- [163] MUKHALLAD, A., MOHAMAD, A., & HATHAM, D. (2009). Effects of Black Seeds (*Nigella Saitva*) on Spermatogenesis and fertility of Male Albino Rats. *Res J Med Med Sci* , 4 (2), 386-390.
- [164] NAGI, M., & MANSOUR, M. (2000). Protective effect of thymoquinone against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats: a possible mechanism of protection. *Pharmacol Res* , 41, 283-289.
- [165] NAGI, M., ALAM, K., BADARY, O., AL-SHABANAH, O., AL-SAWAF, H., & AL-BEKAIRI, A. (1999). Thymoquinone protects against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice via an antioxidant mechanism. *Int J Biochem Mol Biol* , 47, 153-159.
- [166] NAIR, M., VASUDEVAN, P., & VENKITANARAYANAN, K. (2005). Antibacterial effect of black seed oil on *Listeria monocytogenes* . *Food Control* , 16, 395-398.
- [167] NAIR, S., SALOMI, M., PANNIKAR, B., & PANIKKAR, K. (1991). Modulatory effects of *Crocus sativus* and *Nigella sativa* extracts on cisplatin-induced toxicity in mice. *J Ethnopharmacol* , 31, 16-20.

- [168] NERGİZ, C., & OTLES, S. (2003). Some characteristics of *Nigella sativa* L. seed cultivated in Egypt and its lipid profile. *Food Chemistry* (83), pp. 63-68.
- [169] NOBREGA DE ALMEIDA, R., FATIMA AGRA, M., NEGROMONTE SOUTO MAIOR, F., & PERGENTINO DE SOUSA, D. (2011). Essential Oils and Their Constituents: Anticonvulsant Activity. *Molecules* , 16, 2726-2742.
- [170] ÖZEL, A., DEMIREL, U., GÜLER, I., & ERDEN, K. (2009). Farklı sıra aralığı ve tohumluk miktarlarının çörek otunda verim ve bazı tarımsal karakterlere etkisi. *Harran Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* , 1 (13), 17-25.
- [171] PANIGRAHY, D., & al, e. (2005). PPARgamma as a therapeutic target for tumor angiogenesis and metastasis. *Cancer Biol Ther* , 4 (7), 687-693.
- [172] PERONA, R. (2006). Cell signalling : Growth factors and tyrosine kinase receptors. *Clin Transl Oncol* , 8 (2), 77-82.
- [173] PERVEEN, T., HAIDER, S., KANWAL, S., & JABEEN HALEEM, D. (2009). Repeated administration of *Nigella sativa* decreases 5-HT turnover and produces anxiolytic effects in rats. *Pak J Pharm Sci* , 22 (2), 139-144.
- [174] PETER, K. V. (2004). *Handbook of herbs and spices* (Vol. 2). Cambridge: Woodhead Publishing in Food Science and Technology.
- [175] RABIE, G. (1997). Prevention and control of aflatoxins in wheat grains during storage. *Egypt J Microbiol* , 32 (2), 245-268.
- [176] RAGHEB, A., ATTIA, A., ELDIN, W., ELBARBRY, F. S., & SHOKER, A. (2009). The protective effect of thymoquinone, an anti-oxydant and anti-inflammatory agent, against renal injury : A review. *Saudi J Kidney Dis Transpl* , 20, 742-752.
- [177] RAMADAN, M. (2007). Nutritional value, functional properties and nutraceutical applications of black cumin (*Nigella sativa* L.): an overview. *Int J Food Sci Technol* , 42, 1208-1218.
- [178] RAMADAN, M., KROH, L., & MÖRSEL, J. (2003). Radical scavenging activity of black cumin (*Nigella sativa* L.), coriander (*Coriandrum sativum* L.), and niger (*Guizotia abyssinica* Cass.) crude seed oils and oil fractions. *J Agric Food Chem* , 51, 6961-6969.
- [179] RATHEE, P., MISHRA, S., & KAUSHAL, R. (1982). Antimicrobial activity of essential oil, fixed oil and unsaponifiable matter of *Nigella sativa*. *Indian J Pharm Sci* (44), 8-10.
- [180] REITER, M., & BRANDT, W. (1985). Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pig. *Arzneimittel Forschung* , 35 (1A), pp. 408-414.
- [181] RISAU, W. (1997). Mechanisms of angiogenesis. *Nature* , 386 (6626), 671-674.

- [182] SAADAT, P., LATIFFAH, A., SABARIAH, A., AZIZ DOLLAH, M., & HANACHI, P. (2011). Assessing estrogenic activity of *Nigella sativa* in ovariectomized rats using vaginal cornification assay. *Afr J Pharm Pharmacol* , 5 (2), 137-142.
- [183] SAIDI, B. (2010). *La graine de Nigelle : remède sacré ou sacré remède?* Paris: Iqra et Les Quatres Sources.
- [184] SALEM, M. (2005). Immunomodulatory and therapeutic properties of *Nigella sativa* L. seed. *Int Immunopharm* (5), 1749-1770.
- [185] SALEMAL, M., & HOSSAIN, M. (2000). Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *Int J Immunopharmacol* , 22 (9), pp. 729-740.
- [186] SALIM, E., & FUKUSHIMA, S. (2003). Chemopreventive potential of volatile oil from black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds against rat colon carcinogenesis. *Nutr Cancer* , 45, 195-202.
- [187] SALOMI, M., NAIR, S., & PANIKKAR, K. (1991). Inhibitory effects of *Nigella sativa* and saffron (*Crocus sativus*) on chemical carcinogenesis in mice. *Nutr Cancer* , 16, pp. 67-72.
- [188] SALOMI, N., NAIR, S., JAYAWARDHANAN, K., VARGHESE, C., & PANIKKAR, K. (1992). Antitumour principles from *Nigella sativa* seeds. *Cancer Letters* , 63, 41-46.
- [189] SAYED, A., & MORCOS, M. (2007). Thymoquinone decreases AGE-induced NF-kappaB activation in proximal tubular epithelial cells. *Phytother Res* , 21 (8), 898-899.
- [190] SCHLEICHER, P., & SALEH, M. (2003). *Guérir au naturel avec le cumin noir d'Égypte*. (C. STIRNWEISS, Trad.) Paris: Médecis.
- [191] SENER, B., KUSMENOGLU, S., MUTLUGIL, A., & BINGOL, F. (1985). A study with seed oil of *Nigella sativa*. *Gazi Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi* (2), pp. 1-7.
- [192] SETHI, G., AHN, K., & AGGARWAL, B. (2008). Targeting nuclear factor-kappa B activation pathway by thymoquinone : role in suppression of antiapoptotic gene products and enhancement of apoptosis. *Molecular Cancer Research* , 6 (6), 1059-1070.
- [193] SHAW, P., BOVEY, R., TARDY, S., SAHLI, R., SORDAT, B., & COSTA, J. (1992). Induction of apoptosis by wild-type p53 in a human colon tumor-derived cell line. *Proc Nat Acad Sci USA* , 89 (10), 4495-4499.
- [194] SOKMEN, A., JONES, B., & ERTURK, M. (1999). The in vitro antibacterial activity of Turkish medicinal plants. *J Ethnopharmacol* , 67, 79-86.

- [195] SPICHIGER, R.-E. (2002). *Botanique systématique des plantes à fleurs : une approche phylogénétique nouvelle des angiospermes des régions tropicales*. PPUR presses polytechniques.
- [196] SU, H., NGUYEN, K., SALAZAR-MATHER, T., RUZEK, M., DALOD, M., & BIRON, C. (2001). NK cell functions restrain T cell responses during viral infections. *Eur J Immunol* , 31, 3048-3055.
- [197] SUBOH, S., BILTO, Y., & ABURJAI, T. (2004). Protective Effects of Selected Medicinal Plants against Protein Degradation, Lipid Peroxidation and Deformability Loss of Oxidatively Stressed Human Erythrocytes. *Phytother Res* , 18, 280-284.
- [198] SWAMY, S., & TAN, B. (2000). Cytotoxic and immunopotentiating effects of ethanolic extract of *Nigella sativa* L. seeds. *J Ethnopharmacol* , 70, 1-7.
- [199] TASKIN, M., ALANKUS-CALISKAN, O., ANIL, H., ABOU-GAZAR, H., A-KHAN, I., & BEDIR, E. (2005). Triterpène saponins from *Nigella sativa* L. *Turkish J Chem* (29), 561-569.
- [200] TENEKOON, K., JEEVATHAYAPARAN, S., KURUKULASOORIA, A., & KARUNANAYAKE, E. (1991). Possible hepatotoxicity of *Nigella sativa* seeds and *Dregea volubilis* leaves. *J Ethnopharmacol* , 31, 283-289.
- [201] TENNEKOON, K., JEEVATHAYAPARAN, S., & coll., e. (1992). Evaluation of possible galactagogue activity of a selected group of Sri Lankan medicinal plants. *J Natl Sci Counc Sri Lanka* , 20, 33-41.
- [202] THE ANGIOSPERM PHYLOGENY GROUP. (2009). *An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III*. Botanical Journal of the Linnean Society.
- [203] TORRES, M., & al, e. (2010). Effects of thymoquinone in the expression of mucin 4 in pancreatic cancer cells : implication for the development of novel cancer therapies. *Mol Cancer Ther* , 9 (5), 1419-1431.
- [204] TURKDOGAN, M., AGAOGLU, Z., YENER, Z., SEKEROGLU, R., AKKAN, H., & AVCI, M. (2001). The role of antioxidant vitamins (C and E), selenium and *Nigella sativa* in the prevention of liver fibrosis and cirrhosis in rabbits: new hopes. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* , 108, 71-73.
- [205] TURKDOGAN, M., OZBEK, H., YENER, Z., TUNCER, I., UYGAN, I., & CEYLAN, E. (2003). The role of *Urtica dioica* and *Nigella sativa* in the prevention of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Phytother Res* , 17, 942-946.
- [206] TUTER, M., AKSOY, H., USTUN, G., RIVA, S., SECUNDO, F., & IPEKLER, S. (2003). Partial purification of *Nigella sativa* L. seed lipase and its application in hydrolytic reactions. Enrichment of γ -linolenic acid from borage oil. *J Am Chem Soc* (80), 273-241.

- [207] TUTIN, T. G., HEYWOOD, V. H., BURGESS, N. A., VALENTINE, D. H., WALTERS, S. M., & WEBB, D. A. (1964). *Flora Europaea* (2nd éd. 1993, Vol. I). Cambridge: Cambridge University Press.
- [208] URAS, S. S. (2009). *Nigella Sativa L.bitkisi uzerine farmacognozik arastirmalar*. Thèse, Mersin Universitesi, Saglik Bilimler Enstitusu, Farmacognozi Ana Bilim Dali, Mersin.
- [209] VAHDATI-MASHHADIAN, N., RAKSHANDEH, H., & OMIDI, A. (2005). An investigation on LD50 and subacute hepatic toxicity of *Nigella sativa* seed extracts in mice. *Pharmazie* , 60 (7), 544-547.
- [210] VAILLANCOURT, F., & al, e. (2011). Elucidation of molecular mechanisms underlying the protective effects of thymoquinone against rheumatoid arthritis. *J Cell Biochem* , 112 (1), 107-117.
- [211] VONARBURG, B. (1998). Natürlich. (18), pp. 65-68.
- [212] WEISS, E. A. (2002). *Spices Crops*. Wallingford: CABI Publishing.
- [213] WOO, C., & al, e. (2011). Anticancer activity of thymoquinone in breast cancer cells : possible involment of PPARgamma pathway. *Biochem Pharmacol* , 82 (5), 463-475.
- [214] YI, T., CHO, S., & YI, Z. (2008). Thymoquinone inhibits tumor angiogenesis and tumor growth through suppressing AKT and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways. *Mol Cancer Ther* , 7 (7), 1789-1796.
- [215] ZAGHLOL, D., KAMEL, E., MOHAMMED, D., & ABBAS, N. (2012). The possible toxic effect of different doses of *Nigella sativa* oil on the histological structure of the liver and renal cortex of adult male albino rats. *Egypt J Histol* , 35 (1), 127-136.
- [216] ZAOUI, A., CHERRAH, Y., ALAOUI, K., MAHASSINE, N., AMAROUCH, H., & HASSAR, M. (2002a). Effects of *Nigella sativa* fixed oil on blood homeostasis in rat. *J Ethnopharmacol* , 79, 23-26.
- [217] ZAOUI, A., CHERRAH, Y., LACAILLE-DUBOIS, M., SETTAF, A., AMAROUCH, H., & HASSAR, M. (2000). Diuretic and hypotensive effects of *Nigella sativa* in the spontaneously hypertensive rat. *Therapie* , 55 (3), pp. 379-382.
- [218] ZAOUI, A., CHERRAH, Y., MAHASSINI, N., ALAOUI, K., AMAROUCH, H., & HASSAR, M. (2002b). Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. *Phytomedicine* , 9, 69-74.
- [219] ZEIN, S., MAYUMI, I., MOHAMED, S., KHLOOD, E., WAGEH, S., KAAMPWE, M., et al. (2008). Protection by *Nigella sativa* against carbon tetrachloride-induced downregulation of hepatic cytochrome P450 isozymes in rats. *Jpn J Vet Res* , 56 (3), 119-128.

- [220] ZOHARY, M. (1983). *The genus Nigella (Ranunculaceae)-a taxonomic revision*. Springer-Verlag.

SITES INTERNET CONSULTÉS

- [221] *Botaniske undervisningstavler*. Consulté le 15 Janvier 2012, sur BIOLOGISK INSTITUT - KØBENHAVNS UNIVERSITET:
<http://www.bi.ku.dk/tavler/thumb.asp?ID=79>
- [222] *Chemical compounds database*. Consulté le 01 Février 2012, sur ChEMbase:
http://www.chembase.com/cbid_10281.htm
- [223] DEPARTMENT OF PHARMACOGNOSTIC SCIENCES, Z. C. (26 Février 2012).
Récupéré sur Health Authority Abu Dhabi:
<http://www.haad.ae/HAAD/LinkClick.aspx?fileticket=lgdFfp8P3fg%3D&tabid=791>
- [224] *Orient bien-être, composition chimique de la graine de Nigella sativa*. Consulté le 30 Janvier 2012, sur Orient bien-être: http://www.orient-bien-etre.com/cgi-bin/prog/pform.cgi?langue=fr&TypeListe=showdoc&Mcenter=galeriephoto&mot_cle_show=&ID_document=31
- [225] *Panch phoron*. Consulté le 29 Février 2012, sur Wikipedia, The Free Encyclopedia:
http://en.wikipedia.org/wiki/Panch_phoron
- [226] Plantes et Botanique. *Botanique*. Consulté le 10 Janvier 2012, sur PLANTES ET BOTANIQUE: http://www.plantes-botanique.org/sousclasse_magnoliidae
- [227] *Recettes de cuisine d'Afrique*. Consulté le 29 Février 2012, sur Ras el hanout:
<http://www.recettes-cuisine-afrique.info/?Ras-el-hanout>
- [228] TheGoblin. *Nigella sativa*. Consulté le 10 Février 2012, sur Wikipedia:
http://en.wikipedia.org/wiki/File:Nigella_Sativa_Seed.jpg
- [229] WITTERS, L. (2010, Novembre). *Ampk Signaling*. Consulté le 2 Avril 2012, sur Cell Signaling Technology: <http://www.cellsignal.com/reference/pathway/AMPK.html>

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Graine de Nigelle cultivée	4
Figure 2 : Dessin représentant la plante entière et ses annexes.....	10
Figure 3 : Diagramme floral <i>Nigella</i>	11
Figure 4 : <i>Nigella sativa</i> L.....	15
Figure 5 : Représentation chimique de la thymoquinone et de ses dérivés retrouvés dans l'huile essentielle de <i>Nigella sativa</i> L.	21
Figure 6 : Structure des saponosides à hédéragénine isolés à partir des graines de <i>Nigella sativa</i> L.	23
Figure 7 : Structure chimique des trois flavonoïdes isolés de <i>Nigella sativa</i> L.	24
Figure 8 : Structure chimique des principaux alcaloïdes de <i>N. sativa</i> L.	26
Figure 9 : Synthèse de la thymoquinone à partir de thymol.....	31
Figure 10 : les graines de différentes espèces de nigelles	33
Figure 11 : Observation microscopique des différents tissus de la graine de <i>Nigella sativa</i> L.(x100, x400 et x4000).....	35
Figure 12 : Éléments de la poudre vus au microscope	36
Figure 13 : Profil chromatographique des acides gras de l'huile fixe de <i>Nigella sativa</i> L.	37
Figure 14 : Profil chromatographique de l'huile essentielle de <i>N. sativa</i> L.....	37
Figure 15 : <i>Panch phoron</i>	39
Figure 16 : <i>Ras el hanout</i>	40
Figure 17 : Usages traditionnels de <i>Nigella sativa</i>	42
Figure 18 : Cibles moléculaires de <i>Nigella sativa</i> L.	91
Figure 19 : Cibles moléculaires et voies de signalisation de la Thymoquinone	96

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différentes espèces et variétés de <i>Nigella</i> L. et leur distribution géographique ..	13
Tableau 2 : Composition des graines de <i>Nigella sativa</i>	19
Tableau 3 : Composition (en pourcentage) des graines <i>N. sativa</i> en acides gras selon l'origine de l'échantillon par ordre décroissant	20
Tableau 4 : Principaux composés et molécules isolés de <i>N. sativa</i>	28
Tableau 5 : Liste des produits à base de Nigelle vendus en France	49

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25 septembre 2012

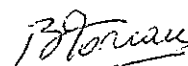
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**présenté par : **Cihan TOPARSLAN**Sujet :**À propos de *Nigella sativa* L.**Jury :Président : **Mme Dominique LAURAIN-MATTAR**Directeur : **Mme Blandine MOREAU**Juges : **M. Gilles VIOLINI****M. Jean-Claude SONNTAG**

Vu,

Nancy, le 30 août 2012

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

**Mme D. LAURAIN-MATTAR****Mme B. MOREAU**

Vu et approuvé,

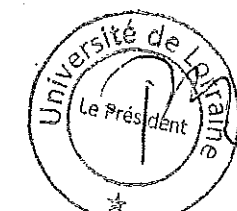
Nancy, le 04.09.2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,
Fränche PAULUS

Vu,

Nancy, le 17 SEP. 2012

Le Président de l'Université de Lorraine,

**Pierre MUTZENHARDT**

N° d'enregistrement : 4083

N° d'identification :

TITRE

À propos de *Nigella sativa* L.

Thèse soutenue le 25 septembre 2012

Par Cihan TOPARSLAN

RESUME :

Les graines de *Nigella sativa* L., plante herbacée de la famille des *Ranunculaceae*, sont utilisées depuis la civilisation Sumérienne au Moyen-Orient d'abord comme condiment puis en tant que « médicament ». Par la suite, la même utilisation s'est répandue en Asie et en Afrique du Nord, mais en Occident l'usage est resté alimentaire exclusivement. Avec l'avènement des nouvelles thérapeutiques ciblées sur les plantes, de nombreuses recherches ont été réalisées et les propriétés revendiquées plus de deux milles années auparavant ont été démontrées. Les constituants de la graine de nigelle, actifs pharmacologiquement, thymoquinone, thymohydroquinone, thymol, nigellone et α -hédérine ont été isolés et étudiés. D'autres constituants, alcaloïdes, composés phénoliques, saponosides, stérols, protéines, acides aminés, vitamines et minéraux sont présents dans la plante. La combinaison de ces constituants contribue aux différentes activités pharmacologiques. En plus des propriétés sur le système gastro-entéro-hépatique, les graines et leurs constituants sont bénéfiques dans les pathologies inflammatoires, immunitaires, infectieuses, cardiovasculaires, métaboliques, neurologiques et dermatologiques. Ces dernières années, de plus en plus de chercheurs se sont intéressés au constituant majeur de l'huile essentielle, la thymoquinone, dans le but de connaître son mécanisme d'action et dans l'espoir de traiter de nombreuses maladies. Même si son action moléculaire anti-inflammatoire, anti-oxydante et anticancéreuse n'est pas tout à fait élucidé, des actions sur le cycle cellulaire, l'apoptose et sur le système immunitaire lui sont attribuées. Dans la perspective de passage du statut d'épice à celui de médicament, des essais cliniques et toxicologiques approfondis sont nécessaires.

MOTS CLES : Nigelle, Cumin noir, Thymoquinone, Anti-oxydant, Anti-cancer, Anti-inflammatoire

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Blandine MOREAU, Maître de Conférences	Laboratoire de Pharmacognosie	Bibliographique Thèmes 4 et 5

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle