

## Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présenté et soutenu publiquement

Le 21 décembre 2023

Par

Gabriel BAQUET

Né le 21 décembre 1994 à Saint-Martin (978)

## **Huile de Nigelle : Potentialités thérapeutiques dans les maladies chroniques.**

Examineurs :

Mme. Lengo MAMBU, Professeur

Mme. Marion MILLOT, Maître de conférences

M. Karim DARDIM, Docteur en Pharmacie

Présidente du jury

Membre du jury

Membre du jury





## Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présenté et soutenu publiquement

Le 21 décembre 2023

Par

Gabriel BAQUET

Né le 21 décembre 1994 à Saint-Martin (978)

## **Huile de Nigelle : Potentialités thérapeutiques dans les maladies chroniques.**

Examineurs :

Mme. Lengo MAMBU, Professeur

Mme. Marion MILLOT, Maître de conférences

M. Karim DARDIM, Docteur en Pharmacie

Présidente du jury

Membre du jury

Membre du jury

# Liste des enseignants de la Faculté de Pharmacie de Limoges

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2023

## Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

## Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

## Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

## Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

## Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

**Mme POUGET Christelle** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**M. TROUILLAS Patrick** Biophysique et mathématiques

**Mme VIANA Marylène** Pharmacie galénique

#### **Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

**Mme. CHAUZEIX Jasmine** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DEMIOT Claire-Élise (\*)** Pharmacologie

**M. JOST Jérémy** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

#### **Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

**Mme AUDITEAU Emilie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**M. BASLY Jean-Philippe (\*)** Chimie analytique et bromatologie

**Mme BEAUBRUN-GIRY Karine** Pharmacie galénique

**Mme BÉGAUD Gaëlle** Chimie analytique et bromatologie

**M. BILLET Fabrice** Physiologie

**Mme BONNAUD Amélie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. CALLISTE Claude** Biophysique et mathématiques

**M. CHEMIN Guillaume** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme CLÉDAT Dominique** Chimie analytique et bromatologie

**M. COMBY Francis** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Mme DELEBASSÉE Sylvie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. FABRE Gabin** Biophysique et mathématiques

**M. LABROUSSE Pascal (\*)** Botanique et cryptogamie

**Mme LAVERDET Betty** Pharmacie galénique

<b>M. LAWSON Roland</b>	Pharmacologie
<b>M. LÉGER David</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>Mme MARRE-FOURNIER Françoise</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M. MERCIER Aurélien</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme MILLOT Marion (*)</b>	Pharmacognosie
<b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b>	Pharmacie galénique
<b>Mme POUGET Christelle (*)</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. TOUBLET François-Xavier</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>	Biophysique et mathématiques

**(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

#### **Professeur associé en service temporaire**

<b>M. FOUGÈRE Edouard</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

#### **Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques**

<b>Mme MARCELLAUD Elodie</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

#### **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche**

<b>M. DELMON Cédric</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>M. HAMION Guillaume</b>	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
<b>Mme SONDA Amar</b>	Chimie analytique et bromatologie

#### **Enseignants d'anglais**

<b>M. HEGARTY Andrew</b>	Chargé de cours
<b>Mme VERCELLIN Karen</b>	Professeur certifié

## Remerciement

---

### **A ma directrice de thèse et présidente du jury Madame Lengo MAMBU,**

Je vous remercie sincèrement d'avoir acceptée de diriger ma thèse et de m'avoir aidée tout au long de sa rédaction. Merci pour votre gentillesse et de votre disponibilité, je vous remercie également de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

### **Aux membres de mon jury, Monsieur Karim DARDIM et Madame Marion MILLOT,**

Pour l'honneur que vous me faites d'accepter de prendre part au jury de cette thèse et du temps que vous y avez consacré, je vous prie d'accepter mes sincères remerciements.

Madame MILLOT, je vous remercie pour l'ensemble de votre enseignement tout au long de ces années d'études, qui me servent aujourd'hui plus que jamais.

Monsieur DARDIM, je suis heureux d'avoir pu faire mon stage hospitalier de 5<sup>ème</sup> année à l'ALURAD, ce passage de quelques semaines m'a énormément apporté, bien plus que dans aucun autre stage. Soyez assuré que cela a été un tournant décisif pour moi ainsi que pour mes projets professionnels. Je vous souhaite toute la réussite possible dans vos projets futur. Avec mon plus profond respect et ma sincère reconnaissance.

### **A mes parents Karla et Jean-Luc**

Vous avez été présent tout au long de mes études et de ma vie de façon plus large. Vous m'avez soutenu à votre manière et du mieux possible pour que j'arrive jusqu'ici. Il y a eu des moments difficiles mais je n'aurais pas réussi sans vous et cette thèse c'est aussi un symbole des liens qui unissent notre famille.

### **A mes meilleurs amis Pierrick et Alexis**

C'est maintenant que notre aventure commence, des prémices de nos projets jusqu'en Terra Vista !

## Table des matières

---

Introduction.....	17
1. Éléments botanique et historique du Nigelle .....	18
1.1. Historique et utilisation tradition de l'huile de Nigelle .....	18
1.2. Classification et description botanique .....	19
1.3. Répartition et habitat .....	22
1.4. Drogue et composition chimique .....	23
1.4.1. Drogue .....	23
1.4.2. Composition chimique .....	24
1.4.2.1. Vitamines et minéraux .....	24
1.4.2.2. Lipides .....	24
1.4.2.3. Stéroïdes et terpénoïdes .....	25
1.4.2.4. Saponosides .....	26
1.4.2.5. Flavonoïdes .....	27
1.4.2.6. Alcaloïdes .....	28
2. Potentiel de l'huile de Nigelle .....	29
2.1. Propriétés pharmacologique .....	29
a. Activité antioxydante .....	29
b. Activité anti-inflammatoire .....	30
c. Activité analgésique .....	33
d. Activité antihistaminique .....	35
e. Activité antiasthmatique .....	36
f. Activité hypotensive .....	37
g. Activité hypolipémiante .....	41
h. Activité hypoglycémiant .....	43
i. Activité anticonvulsivante .....	51
j. Effets dans la maladie d'Alzheimer .....	55
k. Activité anti-hypothyroïdienne .....	60
l. Activité anti-ostéoporose .....	62
m. Activité antibactérienne .....	63
n. Activité antifongique .....	67
o. Activité antivirale .....	69

2.2. Toxicité .....	70
a. Toxicité aiguë .....	70
b. Toxicité chronique .....	70
c. Toxicité chez l'Homme .....	71
2.3. Effets indésirables et précautions.....	71
2.4. Interactions médicamenteuses et contre-indications.....	71
3. Perspectives dans les maladies chroniques .....	72
3.1. Effet hypoglycémiant dans le diabète de type 2 .....	72
3.2. Effet bronchodilatateur dans l'asthme .....	74
3.3. Effet anticonvulsivant dans l'épilepsie .....	75
3.4. Effet hypocholestérolémiant dans l'hypercholestérolémie .....	78
3.5. Effet anti-ostéoporotique.....	81
3.6. Effet hypotenseur dans l'hypertension .....	83
Conclusion .....	86
Références bibliographiques .....	87
Serment De Galien .....	95

## Liste des abréviations

---

5-LO = 5-lipoxygénase

25OH = 25 hydroxycholestérol

ACBP = Protéine de liaison à l'acyl-CoA

ACC = Acetyl CoA Carboxylase

ACE2 = Angiotensin-converting enzyme 2

ADN = Acide désoxyribonucléique

AICAR = 5-aminoimidazole-4-carboxamide 1-beta-D-ribofuranoside

ALP = Phosphatase alcaline

ALT = Alanine transaminase

AM = Ampicilline

AMPK = AMP-activated protein kinase

ARNm = Acide ribonucléique messenger

AST = Aspartate transaminase

BACE-1 = Bêta sécrétase 1

Bax = Bcl-2 associated X

Bcl-2 = B-cell lymphoma 2

BMI = Indice de masse corporelle

BMP-2 = Protéine morphogénétique osseuse 2

BPM = Battements par minutes

BUN = Azote uréique sérique

C = Ciprofloxacine

Ca<sup>2+</sup> = Calcium

CaMKII = Protéine kinase calcium/ calmoduline dépendant 2

CAP = Protéine associée c-CBL

CAT = Catalase

CCM = Chromatographie sur couche mince

CD36 = Cluster de Différenciation 36

COX = Cyclooxygénases

CREB = C-AMP Response Element- binding protein

CRTC2 = Coactivateur de transcription régulé CREB 2

DEP = Débit expiratoire de pointe

DL<sub>50</sub> = Dose létale 50

DMSO = Diméthylsulfoxyde  
DPPH = 2,2-Diphényl 1-picrylhydrazole  
E = Érythromycine  
ERK = Extracellular signal- regulated kinases  
FABP2 = Fatty Acid Binding Protein 2  
FBP = Fasting blood glucose  
GABA = Acide  $\gamma$ -aminobutyrique  
GLUT4 = Transporteur de glucose de type 4  
HDL = High density lipoprotein  
HLPDS = Sérum déficient en lipoprotéines humaine  
HMG-CoA = Hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A  
HNF4 = Facteur de transcription hépatocytaire 4  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = Peroxyde d'hydrogène  
HO = Radicale hydroxyle  
HT = Hypothyroïdie  
IC<sub>50</sub> = Concentration inhibitrice médiane  
Ig = Immunoglobuline  
IL = Interleukine  
IMC = Indice de masse corporelle  
IRF-3 = Interféron 3  
IRS-1 et IRS-2 = Insulines Receptor Substrate 1 et 2  
LDL = Low density lipoprotein  
L-NAME = N<sub>ω</sub>-nitro-L-arginine  
LPL = Lipoprotéine lipase  
LOX = Lipoxygénase  
MAP = Pression artérielle  
MAPK = Mitogen-activated protein kinases  
Mdr1/Lde = Pompes à efflux multi-drug-resistance  
mmHg = Millimètres de mercure  
NF- $\kappa$ B = Nuclear factor-kappa B  
NK = Cellules natural killer  
NO = Oxyde de nitrique  
NS = *Nigella sativa*  
NSO = Huile de nigelle

O<sub>2</sub><sup>-</sup> = Radicale superoxyde  
ONOO<sup>-</sup> = Peroxynitrite  
PBP = Pression sanguine périphérique  
pCREB = CREB phosphorylé  
PI3K = Phosphoinositide 3-kinase  
PPAR-γ = Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma  
PKA-α = Protéine kinase A  
PKB ou Akt = Protéine kinase B  
PTU = Propylthiouracile  
PTZ = Pentylènetétrazole  
ROS = Espèces réactives à l'oxygène  
SARM = *Staphylococcus aureus* résistant à la méthycilline  
Ser<sup>113</sup> = Sérine numéro 113  
SGLT1 = Cotransporteur de glucose sodium dépendant 1  
SOD = Superoxyde dismutase  
T = Tétracycline  
T<sub>3</sub> = Triiodothyronine  
T<sub>4</sub> = Thyroxine  
TNF-α = Facteur de nécrose tumoral alpha  
TQ = Thymoquinone  
TQRF = Fraction riche en thymoquinone  
TSH = Thyroestimuline  
VEMS = Volume expiratoire maximal en 1 seconde  
Vit C = Vitamine C  
VLDL = Very low density lipoprotein

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Classification botanique selon Bentham et Hooker .....	19
Figure 2 : Diagramme floral <i>Nigella sativa</i> .....	21
Figure 3 : Espèces de Nigelle : <i>N. sativa</i> , <i>N. damascena</i> , <i>N. hispanica</i> , <i>N. arvensis</i> ..	22
Figure 4 : Graines de <i>Nigella sativa</i> .....	23
Figure 5 : Huile de nigelle obtenue par pression à froid et graines de nigelle. ....	23
Figure 6 : Structure des Saponosides dans l'huile de nigelle.....	26
Figure 7 : Structure des flavonoïdes triglycosides isolés dans l'huile de nigelle. ....	27
Figure 8 : Structure des alcaloïdes isolés dans l'huile de nigelle.....	28
Figure 9 : Inhibition non enzymatique de la peroxydation des lipides par l'huile de <i>Nigella sativa</i> .....	29
Figure 10 : Inhibition de la dégradation du 2-désoxy2-ribose par l'huile de <i>Nigella sativa</i> .....	30
Figure 11 : Illustration du métabolisme de l'acide arachidonique.....	30
Figure 12 : Valeurs moyennes de l'indice de gravité de l'eczéma des mains.....	31
Figure 13 : Résultats d'une pommade à l'huile de nigelle sur un eczéma.....	32
Figure 14 : Résultats de l'huile de <i>N. sativa</i> sur la réponse nociceptive.....	33
Figure 15 : Effets de l'huile de nigelle sur la réponse nociceptive.....	34
Figure 16 : Inhibition de la libération d'histamine par <i>le N. sativa</i> sur des mastocytes.....	35
Figure 17 : Les mécanismes de bronchodilatation de l'huile de nigelle.....	36
Figure 18 : Effets de l'huile de nigelle sur les tissus pulmonaires de rats asthmatiques.....	37
Figure 19 : Pression artérielle systolique chez des rats.....	38
Figure 20 : Réponse cardiovasculaire chez les rats.....	39
Figure 21 : Mécanismes d'actions hypotenseur du <i>N. sativa</i> .....	40
Figure 22 : Régulation des gènes de l'apolipoprotéine A1 et B100 dans une lignée cellulaire HepG2.....	41
Figure 23 : Rôles multiples dans les tissus de l'activation des PPAR-y.....	42
Figure 24 : Niveau d'insuline sérique chez le hamster diabétique.....	43

Figure 25 : Immunomarquage de l'insuline des cellules $\beta$ des îlots de Langerhans du pancréas de hamsters.....	44
Figure 26 : Histopathologie des îlots de Langerhans chez les rats diabétiques. ....	45
Figure 27: Expression des marqueurs de l'insulino-sensibilité dans des hépatocytes de gerbille.....	46
Figure 28 : Stimulation de la phosphorylation de l'AMPK et de l'ACC par l'extrait de <i>N. sativa</i> .....	46
Figure 29 : Action du <i>N. sativa</i> sur les PPAR- $\gamma$ révélée par la luciférase. ....	47
Figure 30 : Production hépatique de glucose à partir d'alanine, glycérol et lactate chez des hamsters diabétiques traités à l'huile de nigelle.....	48
Figure 31 : Inhibition de l'absorption du glucose par le <i>N. sativa</i> . ....	49
Figure 32 : Schéma des effets du <i>N. sativa</i> dans les différentes composantes du syndrome métabolique.....	50
Figure 33 : Effets de la thymoquinone seule ou en association avec de la vitamine C chez des rats épileptiques.....	51
Figure 34 : Résultats de la thymoquinone seule ou associée à la vitamine C sur l'expression des récepteurs GABA <sub>B1</sub> , PKA- $\alpha$ et CaMKII.....	52
Figure 35 : Résultats de la thymoquinone seule ou associée à la vitamine C sur les niveaux de CREB phosphorylé et de CREB dans le cortex et l'hippocampe. ....	53
Figure 36 : Résultats de la thymoquinone seule ou associée à la vitamine C sur les niveaux de Bcl-2 et de Bax dans le cortex et l'hippocampe. ....	54
Figure 37 : Résultats du <i>N.sativa</i> sur la libération de GABA et de Glutamate dans les neurones corticaux. ....	55
Figure 38 : Résultats de la thymoquinone sur la concentration d'acétylcholinestérase dans l'hippocampe de rats.....	56
Figure 39 : Effets de la thymoquinone sur la formation des plaques $\beta$ -amyloïde dans l'hippocampe.....	56
Figure 40 : Résultats de la thymoquinone sur le nombres de plaques $\beta$ -amyloïde dans l'hippocampe.....	57
Figure 41 : Résultats de la thymoquinone sur l'expression des protéines $\beta$ -amyloïde, Tau phosphorylé et de BACE-1.....	58
Figure 42 : Potentiels thérapeutiques de la thymoquinone dans la maladie d'Alzheimer. ....	59

Figure 43 : Effet anti-goitrogène de l'huile de nigelle chez le rat.....	61
Figure 44 : Mécanismes protecteur du <i>N. sativa</i> contre l'ostéoporose. ....	62
Figure 45 : Les mécanismes d'actions de l'huile de nigelle sur la résistance aux antibiotiques.....	63
Figure 46 : Activité antibactérienne de la thymoquinone contre certains pathogènes humains.....	66
Figure 47 : Activité antibactérienne du <i>N.sativa</i> comparé à des antibiotiques standard sur une souche bactérienne de <i>S.epidermidis</i> . ....	67
Figure 48 : Effet de l'huile de nigelle sur le nombre d'éosinophiles.....	75
Figure 49 : Résultats du <i>N. sativa</i> sur le cholestérol total. ....	79
Figure 50 : Effets <i>du N. sativa</i> sur les triglycérides. ....	80
Figure 51 : Effets <i>du N. sativa</i> sur les LDL.....	80

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Composition en pourcentage d'acides gras des huiles fixe de <i>Nigella sativa</i> des échantillons de graines. ....	24
Tableau 2 : Composition en stérols (%) des huiles de graines de nigelle. ....	25
Tableau 3 : Composition en terpènes de l'huile de nigelle. ....	25
Tableau 4 : Résultats de l'huile de nigelle sur les valeurs de triiodothyronine (T <sub>3</sub> ), thyroxine (T <sub>4</sub> ) et de TSH. ....	60
Tableau 5 : Activité antibactérienne <i>in vitro</i> des extraits de <i>N. sativa</i> . ....	64
Tableau 6 : Activité antifongique <i>in vitro</i> des extraits de <i>N. sativa</i> . ....	68
Tableau 7 : Comparaison des valeurs biologiques obtenus par la Metformine et par l'huile de nigelle. ....	73
Tableau 8 : Résultats au test de contrôle de l'asthme. ....	74
Tableau 9 : Résultats aux tests de la fonction pulmonaire. ....	74
Tableau 10 : Résultats du test de Wilcoxon sur la fréquence des crises par jour. ....	76
Tableau 11 : Satisfaction parentale à la fin l'essai clinique. ....	76
Tableau 12 : Caractéristiques des patients ainsi que leurs traitements concomitants. ....	77
Tableau 13 : Satisfaction des parents durant l'étude. ....	78
Tableau 14 : Données biologiques des participantes. ....	78
Tableau 15 : Résultats du N. sativa dans l'hypercholestérolémie. ....	81
Tableau 16 : Effets de l'huile de nigelle sur les marqueurs du remodelage osseux. ....	82
Tableau 17 : Effets de l'huile de nigelle sur la pression artérielle. ....	83
Tableau 18 : Effets de l'huile de nigelle chez des volontaires sains. ....	85

Depuis les prémices de la civilisation, l'Homme poussé par son envie de vivre n'a eu de cesse de rechercher un remède aux pathologies auxquelles il souffrait. Cette nécessité impérieuse associée à sa curiosité unique a poussé l'Homme à trouver des solutions dans la nature. Cette quête instinctive du remède naturel, on la retrouve aujourd'hui dans l'intérêt grandissant du grand public pour les thérapeutiques à bases de plantes, tout comme on la retrouvait hier dans les mythes, les légendes et dans les croyances comme dans la Bible avec le fruit et les feuilles de l'Arbre de Vie, la Panacée chez les grecs, mais également l'huile de nigelle dans le Coran « réputée guérir tous sauf la mort ». Et c'est le rôle du pharmacien de prendre en considération ce besoin chargé d'histoire pour d'abord prémunir des mésusages, des contre-indications mais aussi d'offrir aux patients des conseils sur les thérapeutiques à bases de plantes et sur leurs intérêts complémentaires dans le cas des maladies chroniques.

L'huile de nigelle encore très peu connue en dehors du Moyen-Orient, est une huile aux propriétés thérapeutiques surprenantes, étudiée depuis plus de 50 ans, utilisée depuis 2000 ans, et qui ne serait tardée avant d'être connue du grand public des pays occidentaux. Il est donc essentiel à présent d'accroître ses connaissances sur l'huile de *Nigella sativa* pour sécuriser et rationaliser son emploi et proposer aux patients des conseils sur cette thérapeutique à base de plante.

Au travers de ce document, nous allons approfondir les potentialités thérapeutiques multiples de l'huile de nigelle dans le cas des maladies chroniques.

Nous commencerons par son histoire au fil des millénaires, ainsi qu'un descriptif botanique de la plante, tout en détaillant la plante sous un angle pharmacologique au travers de sa composition chimique. Puis nous aborderons son potentiel thérapeutique, ses indications, ses précautions d'emploi ainsi que son dosage usuel. Nous terminerons avec l'atout complémentaire que représente une supplémentation en huile de nigelle dans divers maladies chroniques.

## 1. Éléments botanique et historique du Nigelle.

### 1.1. Histoire et utilisation tradition de la Nigelle.

L'huile des graines de nigelle ou de cumin noir est utilisée depuis des milliers d'années du Moyen-Orient jusqu'au Sud-Est de l'Asie. Son usage traditionnel le plus ancien a été découvert en Mésopotamie à l'époque Sumérienne, dans l'ancienne ville de Nippur gravé sur des tablettes d'argiles vieilles de 5000 ans [1].

Très présente également en Égypte antique d'abord comme plantes médicinales contre la toux, les affections pulmonaires, mais aussi comme produit cosmétique pour la peau. Elle a été utilisée par les reines Cléopâtre et Néfertiti pour ses propriétés connues aujourd'hui comme anti-collagénase et anti-élastase. Enfin des archéologues ont même retrouvés des fioles d'huile de nigelle jusque dans les tombeaux des Pharaons comme celui de Toutankhamon [1].

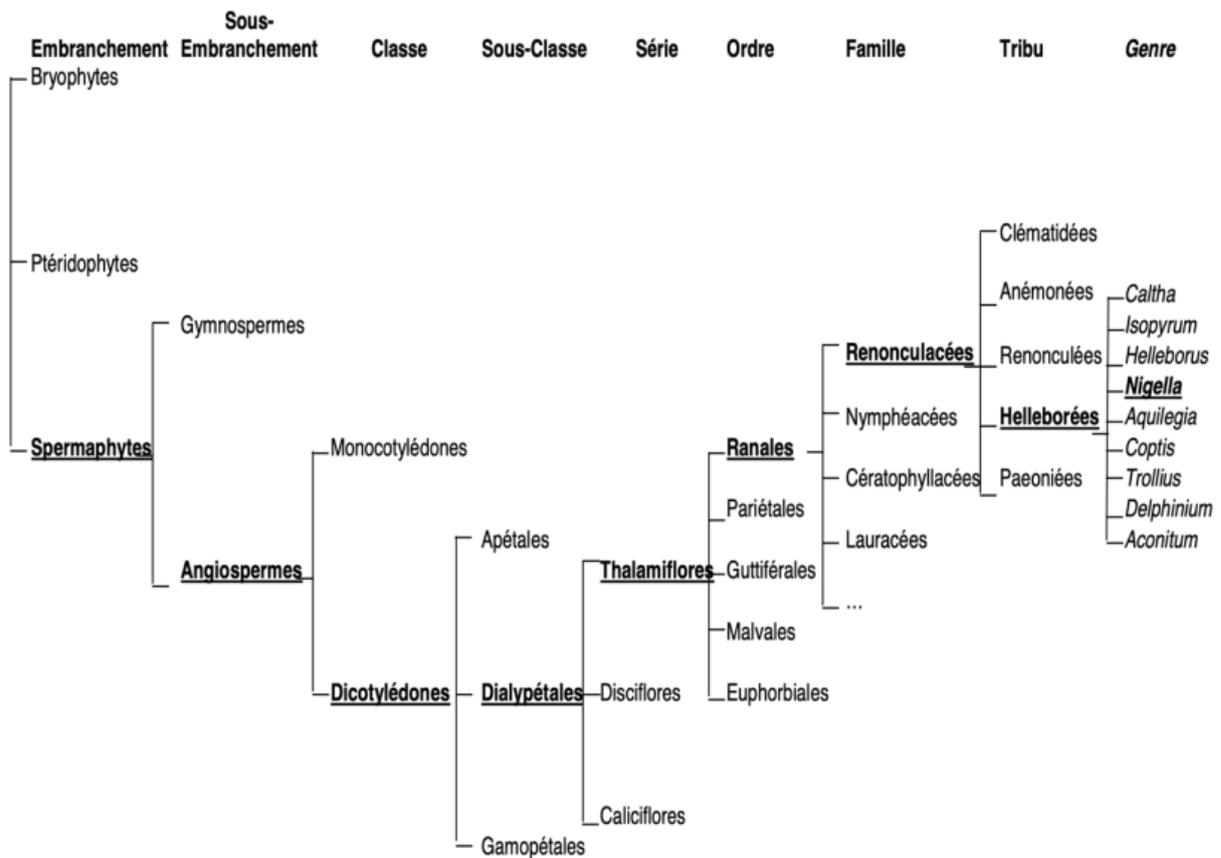
Utilisée à l'époque gréco-romaine, la graine de nigelle est mentionnée à plusieurs reprises d'abord par Hippocrate dans son Corpus Hippocraticum et plusieurs siècles plus tard employée par Pedanius Dioscorides qui décrit dans *De Materia De Medica* l'usage des graines contre les céphalées, les douleurs dentaires ainsi que les affections oculaires. Et encore bien plus tard par Claude Galien qui conseillait de bruler la graine pour en faire un répulsif anti-moucheron et anti-moustiques [1].

Dans la Bible elle y est mentionnée pour la première fois dans le livre d'Isaïe chapitre 28 du verset 25 à 27, sous le terme hébreu « ketsa'h ». La graine de nigelle est aussi décrit dans la tradition juive plus précisément dans le Berakhot page 40a du Talmud dont il est écrit « Celui qui a l'habitude de manger du ketsa'h ne viendra pas à souffrir du cœur ».

En fin dans la médecine traditionnelle arabo-musulmane la graine de nigelle est décrite comme « un remède contre tous les maux sauf de la mort ». Elle était employée contre les céphalées, contre l'infertilité masculine, les dermatoses, la lèpre, comme vermifuge et pour stimuler la croissance des cheveux [35].

## 1.2. Classification et description botanique

Le *Nigella sativa* appartient à l'embranchement des Spermatophytes, aux sous embranchement des Angiospermes, à la classe des Dicotylédones, à la sous-classe des *Magnoliidae*, à l'ordre des *Ranunculales*, à la famille des *Ranunculaceae* et au genre *Nigella*. Celui-ci regroupe plusieurs espèces comme le *N. sativa*, *N. damascena*, *N. hispanica*, *N. arvensis*. [9].

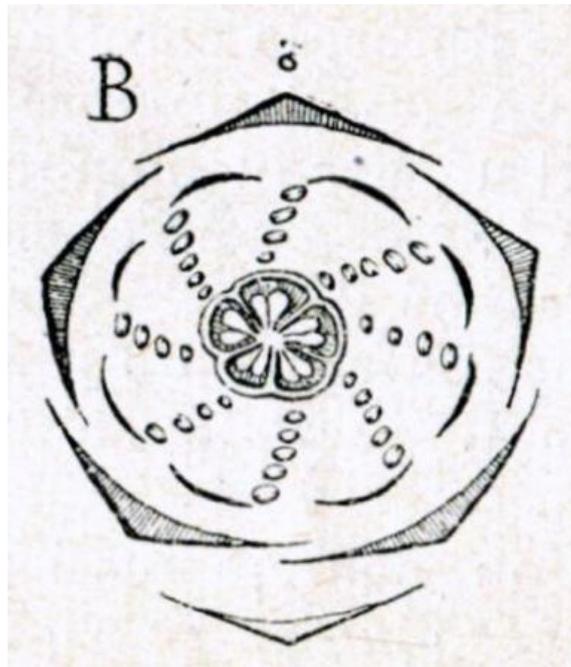


**Figure 1** : Classification botanique selon Bentham et Hooker.

- Embranchement des Spermatophytes : Ce sont les « plantes à graines » qui comme son nom l'indique comprend les végétaux qui produisent des graines par une fécondation via un tube pollinique indépendamment d'élément liquide [4].
- Sous-embranchement des Angiospermes : Ce sont les « plantes à fruits », elles ont la particularité de posséder une double fécondation, des organes reproducteurs condensés en une fleur et des carpelles entourant complètement les ovules qui après la fécondation donnent les fruits [1].
- Classe des Dicotylédones : Caractérisées par un embryon possédant deux cotylédons latéraux, une embryogenèse à deux plans de symétrie, des feuilles disposant d'un pétiole et d'un limbe à nervation réticulé et un appareil végétatif où la racine n'avorte pas et où les feuilles sont complètes [1].
- Sous-classe des Magnoliidae : Caractérisée par une fleurs primitives disposées en hélice sur un réceptacle floral bombé, accompagnée d'autres caractères primitif comme le gynécée formé de pistils unicarpellés libres de toute concrescence. Chaque fleurs après fécondation produits ainsi de nombreux fruits séparés [6].
- Ordre des Ranunculales : Ce sont des plantes aux fleurs acycliques, hémicyclique ou cyclique avec un verticilles trimères. Les fleurs deviennent unisexuées, les étamines se soudent en synandres et le gynécée se réduit. La différenciation du périanthe en calice et corolle s'affirme avec une organisation pentamère, enfin la graine est albuminées ou exalbuminées [7].
- Famille des Ranunculaceae : Des plantes pour la plupart herbacées, les feuilles sont généralement alternes, simple, entières ou découpées ou bien composées, dentées, à nervation pennée palmée, sans stipule et les fleurs sont spiralées. 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 un akène soit un follicule ou encore une capsule comme chez la nigelle [1].

- Genre *Nigella* : Il s'agit de plantes herbacées annuelles, aux feuilles basales et caulinaires, alternes, bi à tri pennatiséquées, composées de segments linéaires. Les fleurs sont actinomorphes et bisexuées, souvent solitaires et terminales, axillées, par un verticille de 5-6 bractées sépaloïdes et involucrales, pennatiséquées. Elles sont composées de 5-25 sépales persistant libre et pétaloïdes, de 5-10 petits pétales libres et parfois absents, 15-75 étamines libres, d'un ovaire supère composées de 5-10 carpelles libres ou connés à la base (FF = 5-25S + 5-10P + nE + 5-10C). Les fruits sont des follicules connés partiellement, sessiles et fréquemment renflés [5][3].



**Figure 2** : Diagramme floral *Nigella sativa*.

Les principales espèces appartenant au genre *Nigella* sont illustrées dans la figure 3.



**Figure 3** : Différentes espèces de Nigelle : *N. sativa*, *N. damascena*, *N. hispanica*, *N. arvensis*.

### 1.3. Répartition et habitat

La nigelle est une plante originaire d'Asie mineure et très cultivée sur une très large zone allant de l'Égypte jusqu'à l'Inde qui est le plus important producteur. La nigelle est une plante peu exigeante, qui s'acclimate à tous types de sol même si elle a une préférence pour les sols bien drainés, réchauffés et riche. On peut la cultiver en France avec une exposition ensoleillée ou mi-ombre en pleine terre de mars à juin pour une récolte de juin à septembre [8].

## 1.4. Drogue et composition chimique

### 1.4.1 Drogue

Ce sont les graines broyées ainsi que l'huile des graines pressées qui sont utilisées comme drogue.



**Figure 4 :** Graines de *Nigella sativa*.



**Figure 5 :** Huile de nigelle obtenue par pression à froid et graines de nigelle.

## 1.4.2. Composition chimique

### 1.4.2.1 Vitamines, Minéraux

Un kilogramme de graines de nigelle contient 105 mg de fer, 18 mg de cuivre, 60 mg de zinc, 527 mg de phosphore, 1860 mg de calcium. Mais également 15mg de vitamine B1, 57mg de vitamine B3 et 160µg de vitamine B9 à pour un kilogramme de graines [12].

### 1.4.2.2 Lipides

Les graines de *Nigella sativa* contient environ 0,4 à 1,2% d'huile essentielle, 30% de lipides dont trois acides gras majeurs que l'on retrouve dans l'huile de nigelle, l'acide linoléique 54-58%, oléique 23-25% et palmitique 12-14% approximativement en fonction de l'origine de la graine [10]. En analysant par CCM la composition en acides gras de l'huile des graines dans certains pays, il s'est avéré que la composition restait très similaire d'une région à l'autre [10].

**Tableau 1** : Composition en pourcentage d'acides gras des huiles fixe de *N. sativa* des échantillons de graines.

Acide gras	Graines d'Éthiopie	Graines d'Inde	Graines de Syrie
Acide Myristique	0,21	0,20	0,22
Acide Palmitique	12,07	13,15	14,64
Acide Stéarique	2,7	2,97	2,60
Acide Oléique	23,46	25,67	24,51
Acide Linoléique	58	54,68	54,13
Acide Arachidonique	0,20	0,25	0,20
Acide α-Linoléique	0,47	0,68	0,69
Acide Eicosadiénoïque	2,87	2,39	3,02
Totale acides gras saturés	15,18	16,57	17,66
Totale acide gras insaturés	84,82	83,43	82,34

### 1.4.2.3. Stérols et terpénoïdes

La teneur totale de stérols dans l'huile de nigelle est de 2915 mg/kg d'huile correspondant à une teneur élevée en insaponifiables. Les phytostérols majoritaires dans l'huile de nigelle sont le  $\beta$ -sitostérol, le stigmastérol et le campestérol qui représentent à eux trois respectivement 50%, 18% et 12% des stérols de l'huile [11].

**Tableau 2** : Composition en stérols (%) des huiles de graines de nigelle.

Stérols	Extrait par presse à froid
Cholestérol	0,9 $\pm$ 0,1
Campesterol	13,1 $\pm$ 0,5
Stigmastérol	17,8 $\pm$ 0,5
$\beta$ -Sitostérol	49,4 $\pm$ 1,5
$\Delta$ 5-Avénaestérol	12,4 $\pm$ 0,5
$\Delta$ 7-Stigmastérol	0,6 $\pm$ 0,1
$\Delta$ 7-Avénaestérol	2,1 $\pm$ 0,2

L'huile nigelle est contient également une faible quantité de terpènes de l'ordre de 176  $\mu$ g/kg, on peut y retrouver des triterpènes mais aussi des monoterpènes comme la thymoquinone [68].

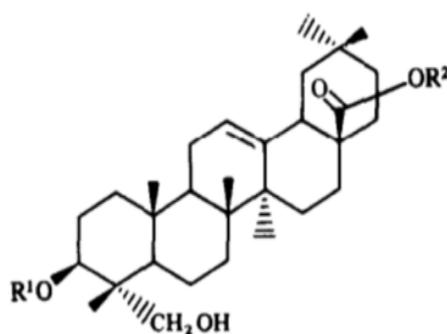
**Tableau 3** : Composition en terpènes de l'huile de nigelle.

Composé	Nature
Thymoquinone	Monoterpène
Thymol	
Carvone	
Butyrospermol	
$\beta$ -Amyrin	
Citrostadienol	

Cycloartanol	Triterpène
Cycloarténol	
Cycloeucalénol	
Gramistérol	
Hederagénine	
Lophénol	
24-Ethyl-Lophénol	
24-Méthyl-Lophénol	
Obtusifoliol	
Taraxérol	
Tirucallol	

#### 1.4.2.4. Saponosides

Les graines de nigelle contiennent de plusieurs saponosides qui ont toutes pour aglycone l'hédéragénine, une génine triterpénique. Ces saponosides peuvent contenir 2, 3 ou 6 sucres qui sont généralement le L-arabinose, le D-xylose, le D-glucose et le L-rhamnose.



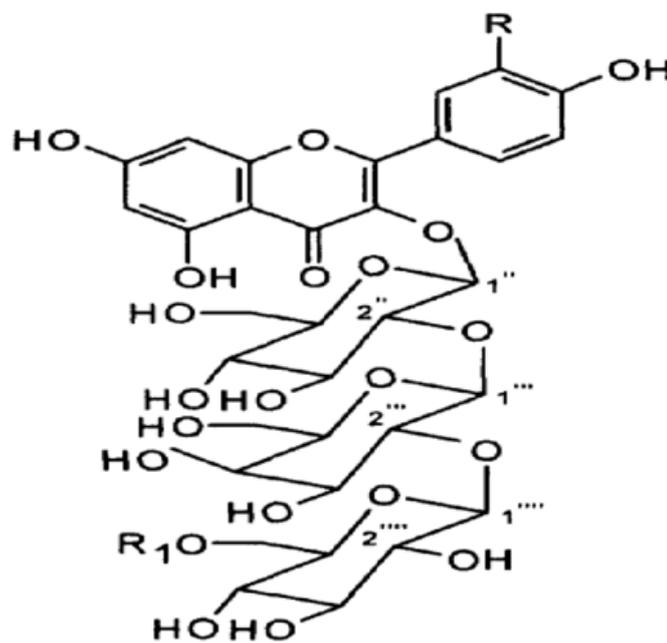
- 1  $R^1 = \beta\text{-D-Xylp}\cdot(1\text{-}3)\cdot\alpha\text{-L-Rhap}\cdot(1\text{-}2)\cdot\alpha\text{-L-Arap}\cdot(1\text{-}4)\cdot\alpha\text{-L-Rhap}\cdot(1\text{-}4)\cdot\beta\text{-D-Glcp}\cdot(1\text{-}6)\cdot\beta\text{-D-Glcp}\cdot(1\text{-}6)\cdot\beta\text{-D-Glcp}$   
 $R^2 = \alpha\text{-L-Rhap}\cdot(1\text{-}4)\cdot\beta\text{-D-Glcp}\cdot(1\text{-}6)\cdot\beta\text{-D-Glcp}\cdot(1\text{-}6)\cdot\beta\text{-D-Glcp}$
- 2  $R^1 = \beta\text{-D-Xylp}\cdot(1\text{-}3)\cdot\alpha\text{-L-Rhap}\cdot(1\text{-}2)\cdot\alpha\text{-L-Arap}\cdot(1\text{-}4)\cdot\alpha\text{-L-Rhap}\cdot(1\text{-}4)\cdot\beta\text{-D-Glcp}\cdot(1\text{-}6)\cdot\beta\text{-D-Glcp}\cdot(1\text{-}6)\cdot\beta\text{-D-Glcp}$   
 $R^2 = \text{H}$

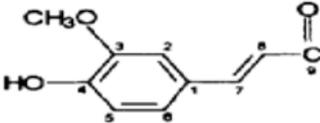
**Figure 6** : Structure des Saponosides dans l'huile de nigelle.

### 1.4.2.5. Flavonoïdes

Les graines de *N. sativa* renferment après identification en spectroscopie de résonance magnétique nucléaire, principalement trois flavonoïdes [14] :

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



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

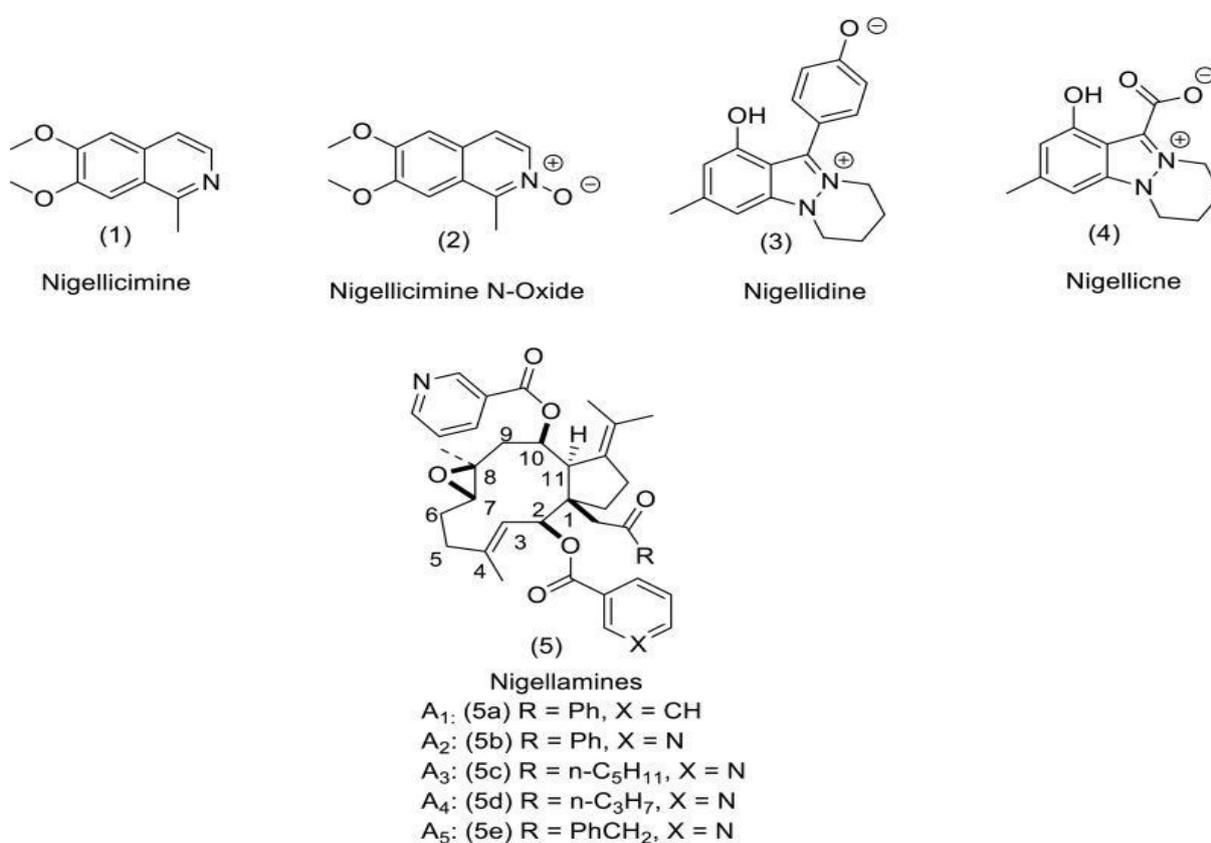
**Figure 7** : Structure des flavonoïdes triglycosides isolés dans l'huile de nigelle.

Le plus abondant des flavonoïdes contenus dans la graine de nigelle est le quercétine 3-glycosyl suivi par kaempférol 3-glycosyl et le quercétine 3-(6-feruloglucosyl) [14].

### 1.4.2.6. Alcaloïdes

Les principaux alcaloïdes que l'on retrouve dans les graines de nigelle sont [15] :

- La Nigellcimine (à noyau isoquinoléine)
- La Nigellimine (une isoquinoléine)
- La Nigellimine N-oxyde (une isoquinoléine dérivé de la Nigellimine)
- La Nigellidine et nigellione (à noyau indazole)



**Figure 8** : Structure des alcaloïdes isolés dans l'huile de nigelle.

Il a peu d'études sur les nigellamines mais il été observé que les nigellamines A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub> et en particulier la nigellamine A<sub>5</sub> possédaient une activité biologique intéressante [2]. La nigellamine A<sub>5</sub> a par exemple un effet hypolipidémiant équivalent au clofibrate [2], cela fait se poser une question. Quel est le potentiel de l'huile de nigelle ?

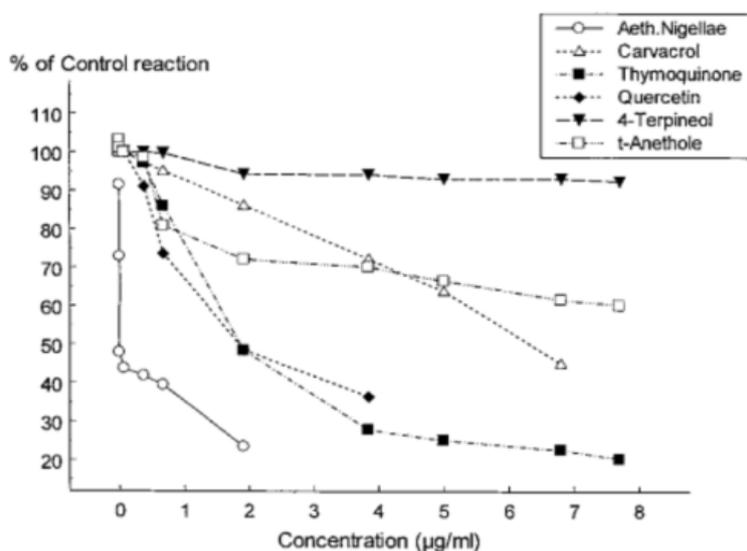
## 2. Potentiel de l'huile de Nigelle.

### 2.1. Propriétés pharmacologique

#### a) Activité antioxydante :

Les oxydants ou espèces réactives à l'oxygène (ROS) ont une grande capacité de dommage dans l'organisme par leurs actions sur les lipides, protéines ou encore l'ADN. Ils sont souvent à l'origine de nombreuses pathologies ou des facteurs aggravant dans ces dernières. On peut citer le radicale superoxyde  $O_2^-$ , le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ , le radicale hydroxyle  $HO$  et également les espèces réactives de l'azote comme le peroxyde nitrite  $ONOO^-$  et l'oxyde de nitrique  $NO$  [17].

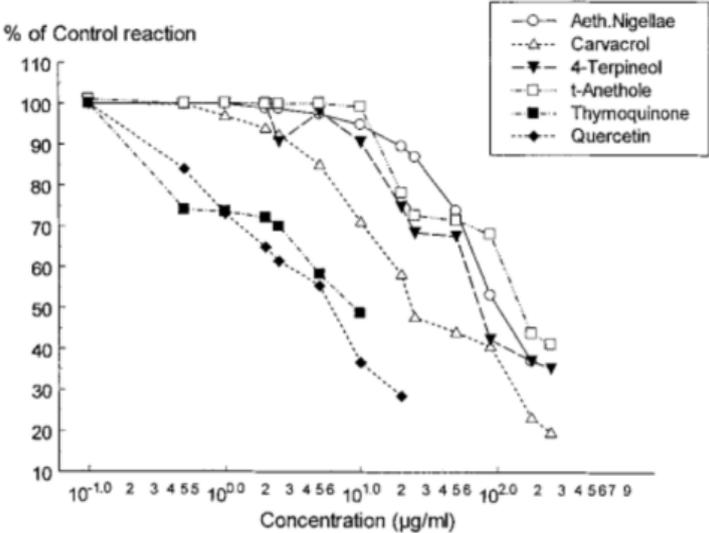
En ce qui concerne l'huile de nigelle il a été démontré par un test au diphenylpicrylhydrazole (DPPH) qu'elle possédait un effet anti-oxydant, avec une activité majeure du carvacrol dont la concentration inhibitrice médiane ( $IC_{50}$ ) était de  $28,8 \mu\text{g/mL}$  [17]. Il a été observé que l'huile de nigelle était également efficace comme agent piégeant les radicaux  $OH^-$ , lors d'un test de peroxydation lipidique non enzymatique il a pu être constaté que  $1,8 \mu\text{g/mL}$  de thymoquinone ainsi que  $9,3 \mu\text{g/mL}$  de carvacrol était suffisante pour inhiber 50% des dommages lipidiques [17].



**Figure 9** : Inhibition non enzymatique de la peroxydation des lipides par l'huile de *N. sativa*.

Dans un autre test concernant la dégradation du désoxyribose il a été observé que l'huile de nigelle agissait comme agent piégeant les radicaux  $OH^-$  avec comme

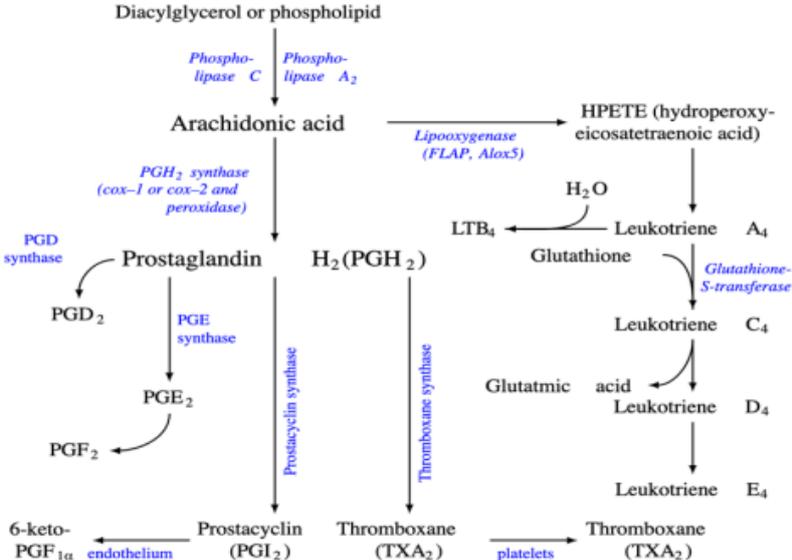
inhibiteur principal le carvacrol avec une concentration inhibitrice médiane (CI<sub>50</sub>) était de 21 µg/mL [17].



**Figure 10 :** Inhibition de la dégradation du 2-désoxy-2-ribose par l'huile de *Nigella sativa*.

**b) Activité anti-inflammatoire :**

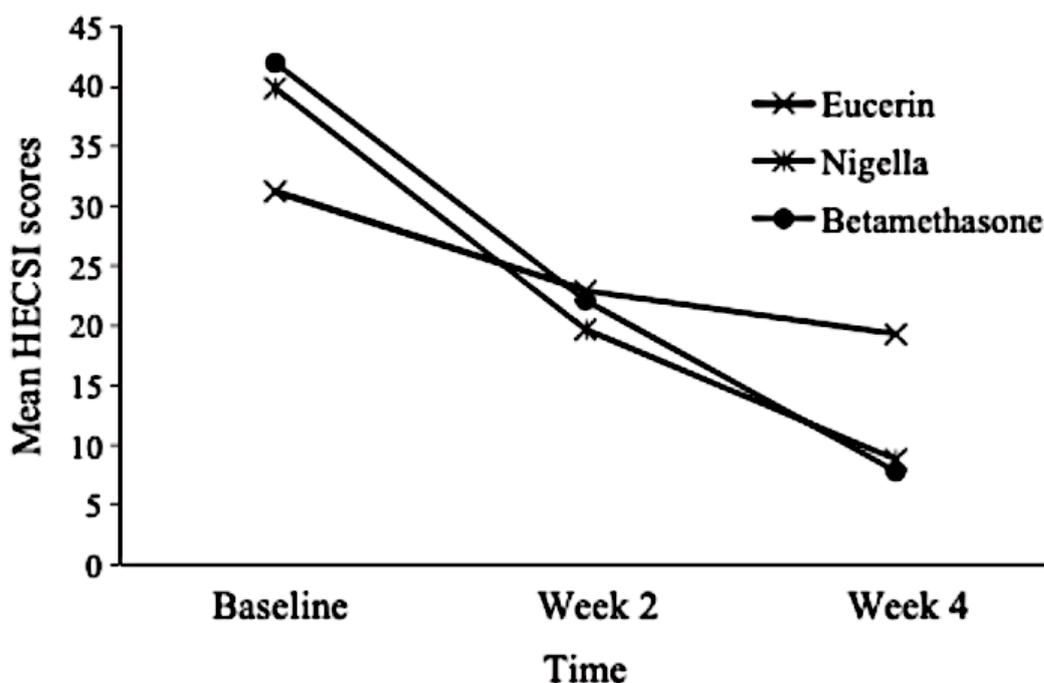
L'huile de nigelle présente un effet anti-inflammatoire par l'inhibition de la voie des cyclooxygénases (COX), de la 5-lipoxygénase (5-LO), du métabolisme de l'acide arachidonique in vitro dans les leucocytes péritonéaux chez le rat [18]. Cette inhibition bloque ainsi la formation des métabolites de l'inflammation comme le leucotriène B4 mais aussi les prostaglandines.



**Figure 11** : Illustration du métabolisme de l'acide arachidonique.

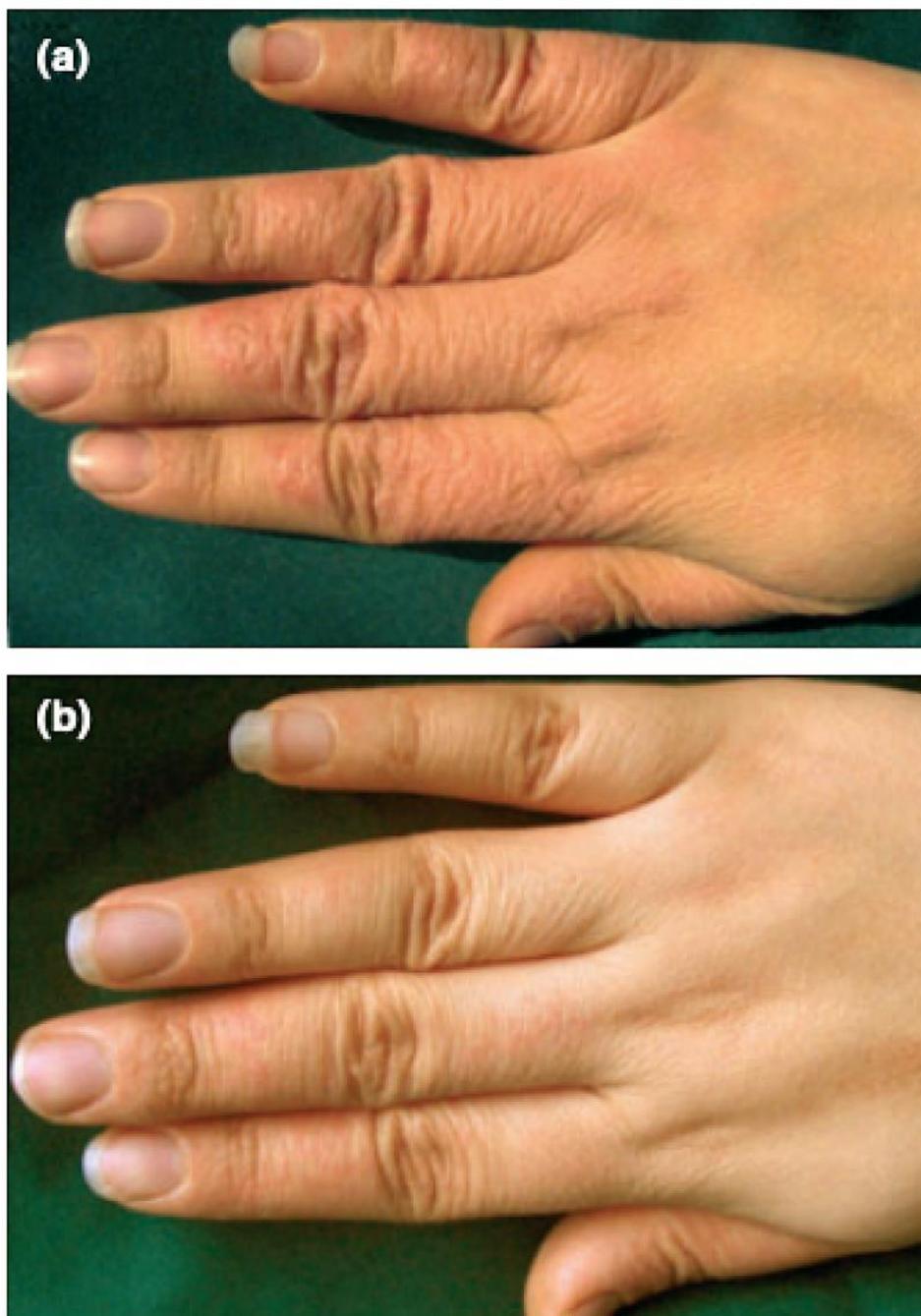
Dans une étude chez le rat atteint d'un œdème de la patte induit par le carraghénane, le traitement orale d'huile de nigelle à 400mg/kg a induit une baisse significative des cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-12 et du facteur de nécrose tumorale (TNF- $\alpha$ ) [19]. Dans une seconde étude toujours chez rat, il a été observé l'effet de la thymoquinone un composant de l'huile de nigelle dans les colites induites par l'acide acétique à 3%. Il a pu être constaté qu'un pré-traitement pendant 3 jours des animaux permettait une protection complète comparable à la sulfasalazine un anti-inflammatoire intestinal [18]. Dans une 3<sup>ème</sup> étude chez le rat atteint d'un œdème de la patte, il a été comparé l'effet anti-inflammatoire de l'huile de nigelle et du diclofénac dans l'inflammation aiguë. L'effet anti-inflammatoire du diclofénac a réduit de 33% l'œdème de la patte en 3 heures alors que l'huile de nigelle prise par voie orale à 4mL/kg a réduit l'œdème de 23% en 6 heures, cela révèle un effet anti-inflammatoire significatif de l'huile de nigelle [71].

Dans une autre étude cette fois-ci chez l'homme, il a été comparé l'effet anti-inflammatoire de l'huile de nigelle sous forme de pommade et de la bétaméthasone sur l'eczéma [20]. L'effet anti-inflammatoire de l'huile de nigelle était similaire à la bétaméthasone [20].



**Figure 12** : Valeurs moyennes de l'indice de gravité de l'eczéma des mains.

On peut observer sur la figure 13, la main d'une patiente atteinte d'eczéma (a) et l'effet d'une pommade à l'huile de nigelle (b) après un traitement pendant 4 semaines. On constate une amélioration significative de l'eczéma de cette patiente.



**Figure 13** : Résultat d'une pommade à l'huile de nigelle sur un eczéma.

### c) Activité analgésique :

Dans une étude chez le rat (figure 14), lors d'un test sur plaque chauffante (A) et d'un test de pincement de la queue (B), l'huile de nigelle (NSO) a supprimée de façon dose-dépendante (50-400 mg/kg) la réponse douloureuse et augmenter le temps de latence de l'animal après une prise orale à 30 et 60 minutes avant le début des tests [21].

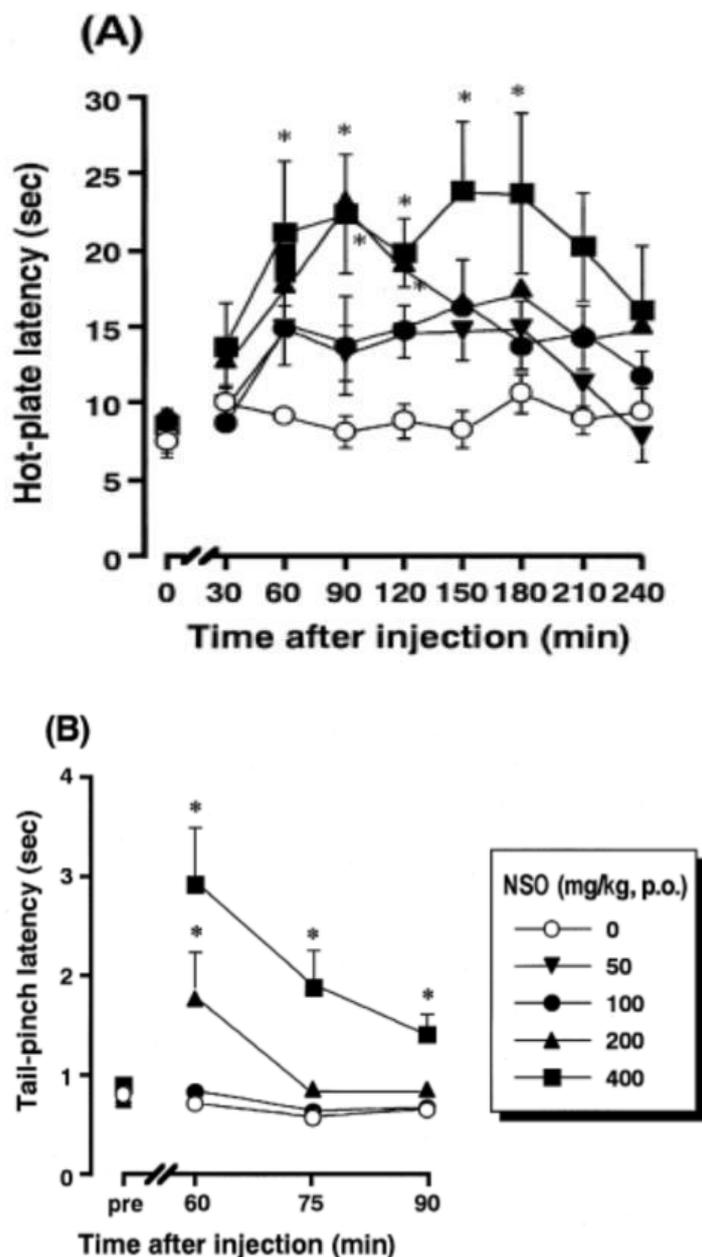
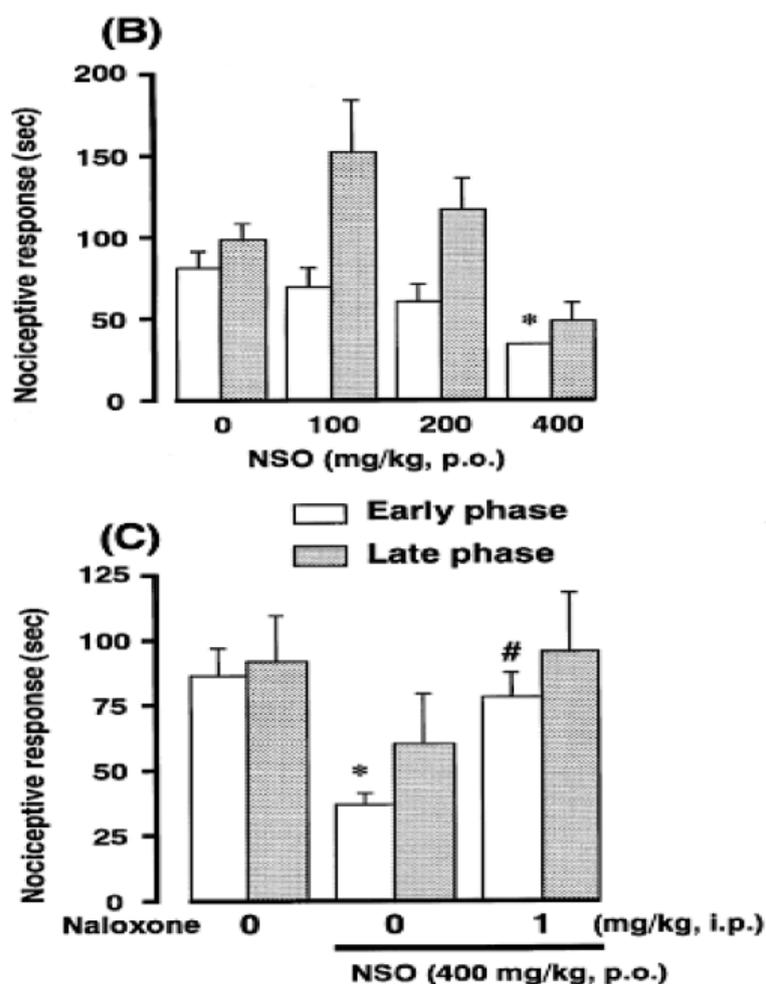


Figure 14 : Résultats de l'huile de *N. sativa* sur la réponse nociceptive.

Les recherches se sont poursuivies afin de déterminer le mécanisme d'action de l'huile de nigelle, il a été observé après une injection sous-cutanée de naloxone à 1 mg/kg que l'action antinociceptive de l'huile de nigelle avait été bloquée de manière significative. Ce qui laisse déduire un mécanisme d'action de l'huile de nigelle impliquant les récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$ -opioïdes [21].

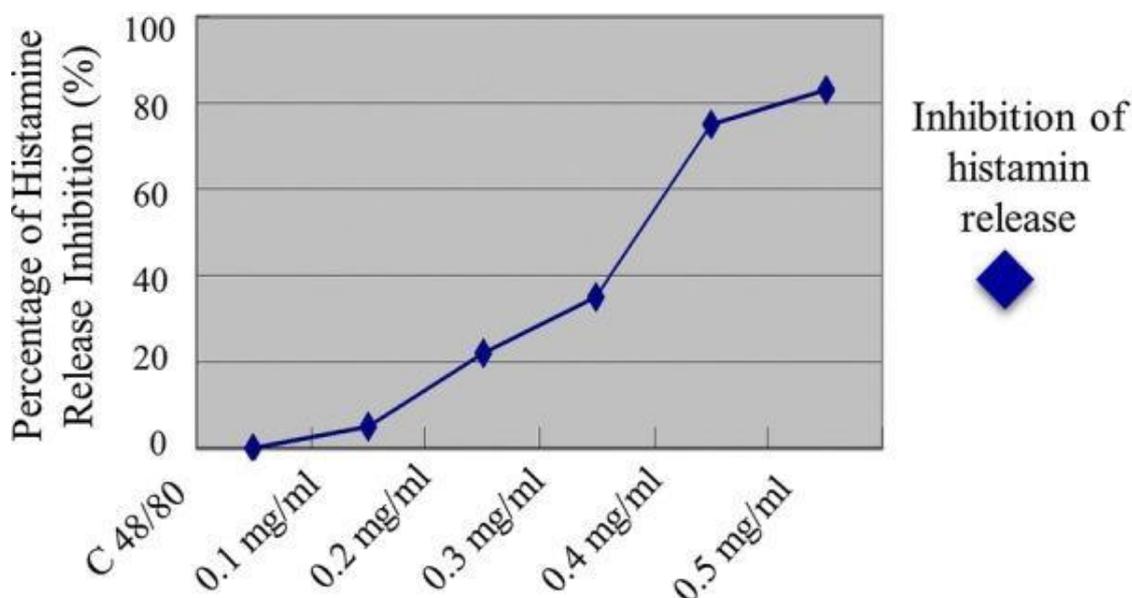
Dans l'expérience correspondante aux données de la figure 15, l'huile de nigelle (NSO) a été administrée par voie orale 60 minutes avant le début du test au formol et la naloxone a été administrée par voie sous-cutanée 15 minutes avant l'huile de nigelle. La phase précoce ou Early phase correspond à la réponse nociceptive de la période de temps de 0-10 minutes après l'injection de formol et la phase tardive ou Late phase correspond à la réponse nociceptive de la période de temps de 10-30 minutes après l'injection de formol [21].



**Figure 15 :** Effets de l'huile de nigelle sur la réponse nociceptive.

#### d) Activité antihistaminique :

Dans plusieurs études l'huile de nigelle a montré son activité inhibitrice significative sur la libération de l'histamine en bloquant la dégranulation des mastocytes [22], en diminuant le nombre de mastocytes [23] et en diminuant le niveau d'Immunoglobuline E (IgE) [24]. Ce blocage de la libération de l'histamine se fait via l'inhibition de la transduction du signal par le calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) intracellulaire, l'huile de nigelle ayant un effet inhibiteur calcique en stimulant l'efflux du calcium [25]. Dans l'expérience correspondante aux données de la figure 16, il a été utilisé le 4-Méthoxyphénéthyl-méthyl-amine (composé 48/80) un polymère produit par la réaction de condensation entre le formaldéhyde et le N-méthyl-p-méthoxyphénéthylamine, et qui stimule la libération de l'histamine par les mastocytes [26]. L'huile de nigelle a été ajoutée à des concentrations de 0,1 à 0,5 mg/ml pour observer son effet inhibiteur sur la libération de l'histamine provoqué par le composé 48/80 [26]. A une concentration de 0,5 mg/ml l'huile de nigelle a pu inhiber plus de 80% de la libération de l'histamine, confirmant son activité antihistaminique et son potentiel dans les allergies [26].



**Figure 16 :** Inhibition de la libération d'histamine par *le N. sativa* sur des mastocytes.

### e) Activité antiasthmatique :

Les propriétés antiasthmatiques de l'huile de nigelle ont été décrites [27][28]. Son effet est multifactoriel d'abord anti-inflammatoire en bloquant le métabolisme de l'acide arachidonique au niveau des cyclooxygénase (COX) de la 5-lipoxygénase (5-LO) [27]. Mais l'huile de nigelle agit aussi sur l'hyper-réactivité des voies respiratoires en diminuant le nombre de leucocytes, macrophages, éosinophiles et les taux d'interleukine IL-4, IL-5 et IL-13. Elle réduit également le taux sérique d'immunoglobuline E, d'immunoglobuline G1 et G2a [27]. Une autre action de l'huile de nigelle dans l'asthme est sa propriété myorelaxante par inhibition des canaux calciques, ce qui bloque les récepteurs histaminiques H1 et muscariniques qui ont pour second messenger le  $Ca^{2+}$  induisant ainsi un relâchement des muscles lisses respiratoires [27]. Enfin l'huile de nigelle agit également en stimulant les récepteurs  $\beta^2$  adrénergique favorisant d'avantage l'effet myorelaxant bronchique [28].

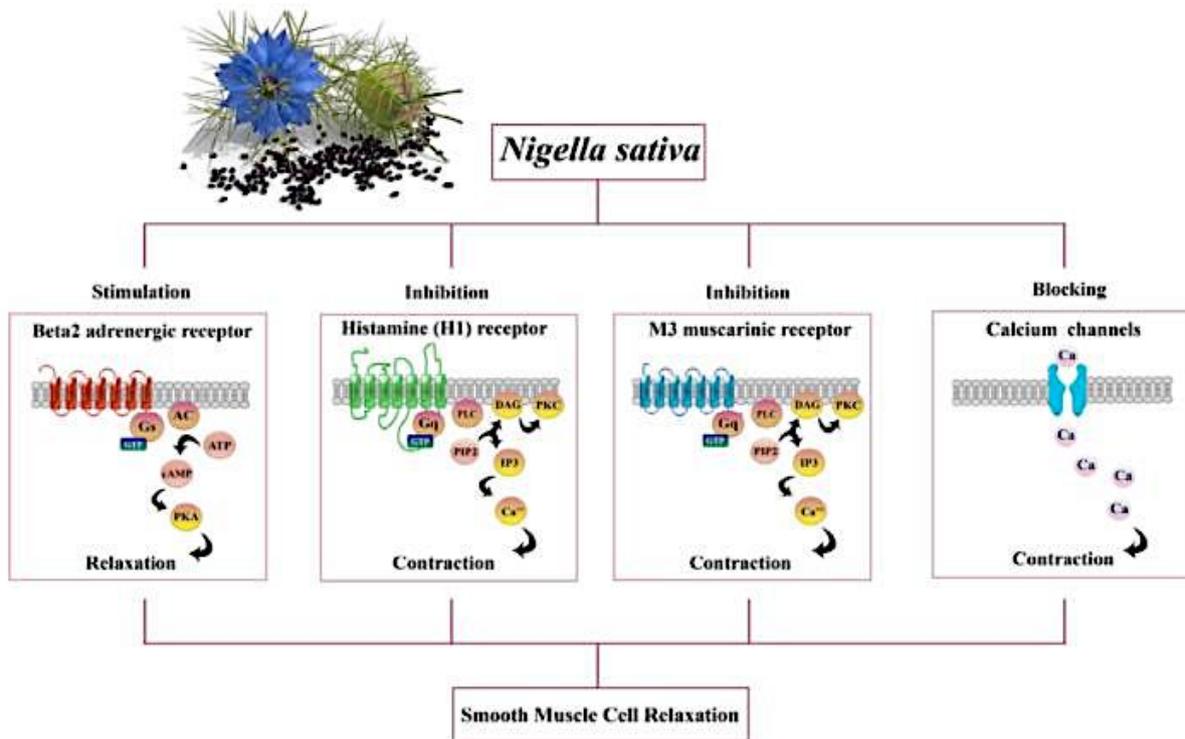
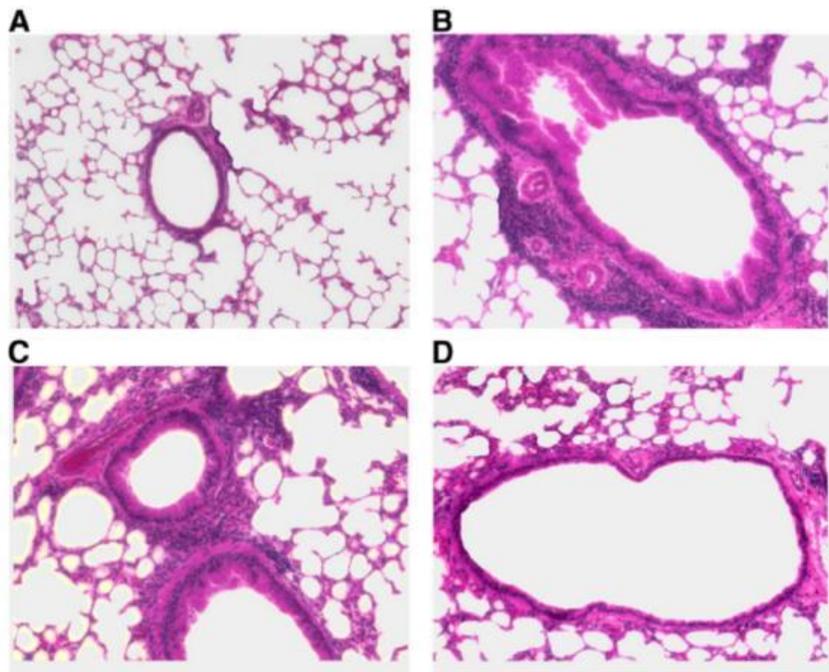


Figure 17 : Les mécanismes de bronchodilatation de l'huile de nigelle.

Dans une étude il a été observé les effets histologiques de l'huile de nigelle sur des tissus pulmonaires de rats asthmatiques induit par l'ovalbumine. L'huile de nigelle à 4 ml/kg/jour a permis d'améliorer significativement l'aspect des bronches comme observé sur la figure 18 [27].

Le groupe A témoin, le groupe B asthme bronchique non traité, le groupe C asthme bronchique traité avec 1 ml/kg/jour d'huile de nigelle et le groupe D asthme bronchique traité avec 4 ml/kg/jour d'huile de nigelle [27].

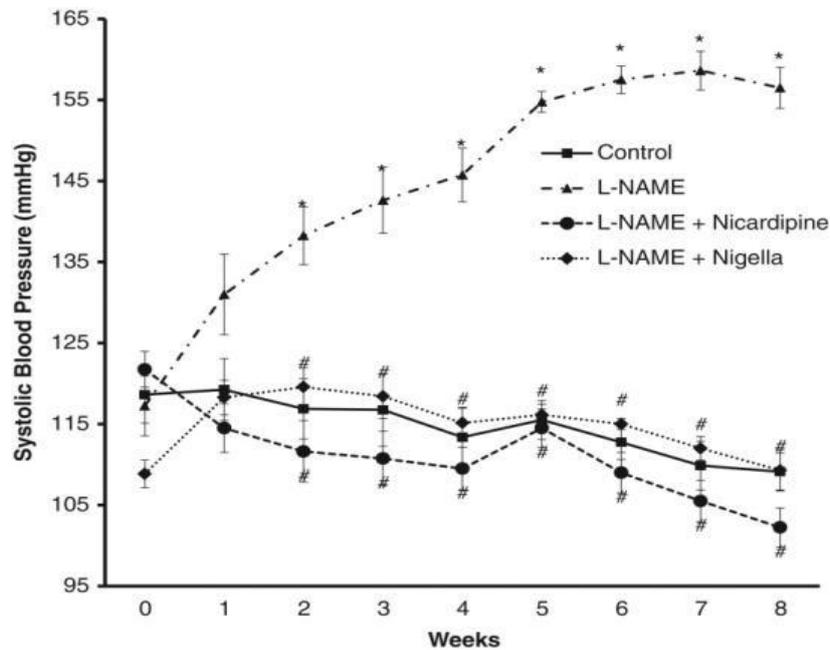


**Figure 18 :** Effets de l'huile de nigelle sur les tissus pulmonaires de rats asthmatiques.

#### **f) Activité hypotensive :**

Il a été observé une action remarquable de l'huile de nigelle sur l'hypertension via un mécanisme impliquant 5 voies [30-33]. D'abord l'effet inhibiteur calcique via la nigellone l'un de ses principes actifs, cette inhibition des canaux calciques entraîne une diminution du calcium ( $Ca^{2+}$ ) intracellulaire et donc une diminution du complexe calcium-calmoduline conduisant à une diminution de la résistance vasculaire et finalement à une vasodilatation donc finalement à une baisse de la pression artérielle [30]. Il a été démontré dans une étude que l'huile de nigelle (2,5 ml/kg) par voie orale avait un effet inhibiteur des canaux calciques comparable à la nifédipine (3 mg/kg par

voie orale) chez des rats hypertendus induits par injection intrapéritonéale d'ester méthylique de N<sub>ω</sub>-nitro-L-arginine (L-NAME) (25 mg/kg) [29].

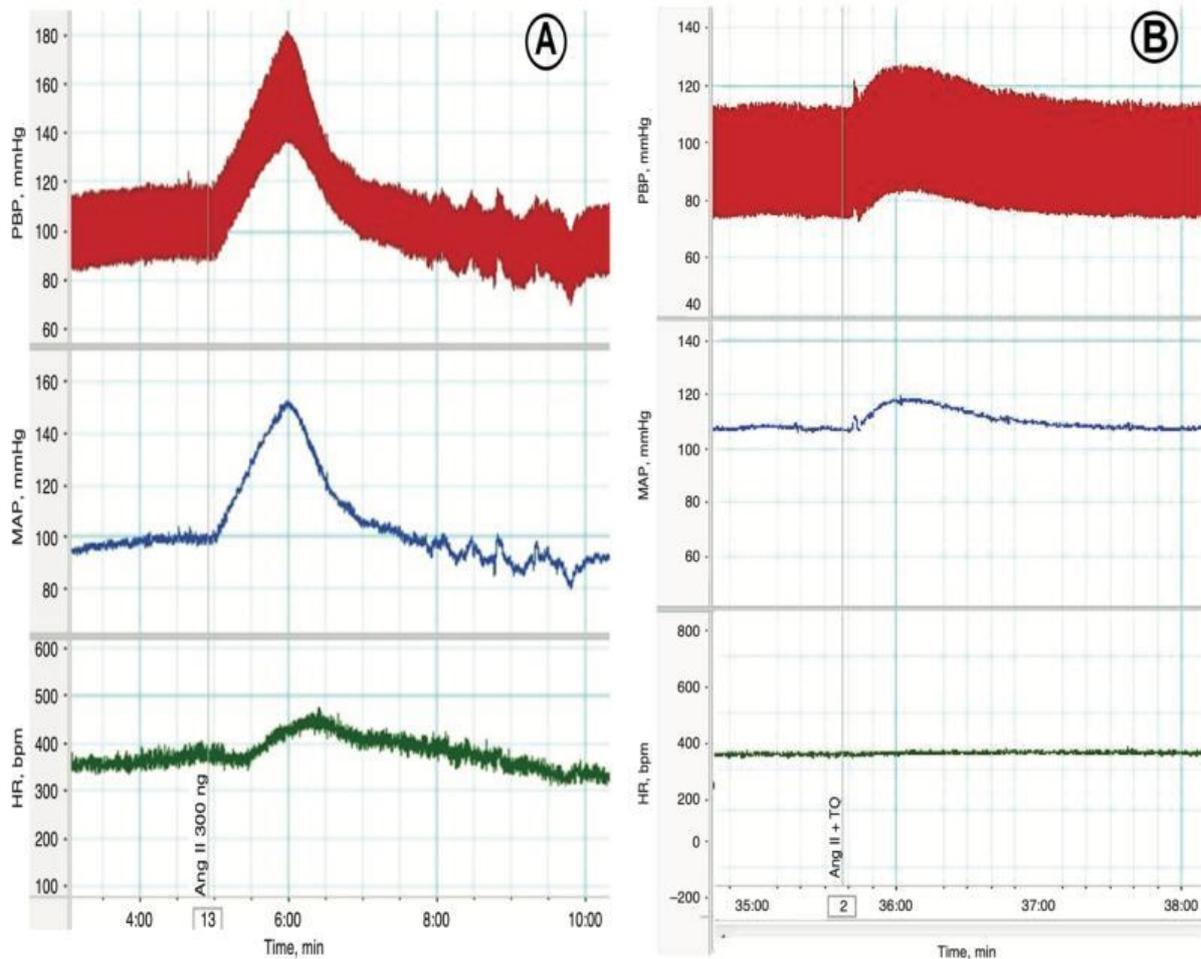


**Figure 19 :** Pression artérielle systolique chez des rats.

Une action diurétique a été décrite pour l'huile de nigelle [31]. Dans une étude il a été rapporté que chez le rat l'administration orale d'huile de nigelle à 0,6 ml/kg/jour pendant 15 jours avait augmenté de 16% la diurèse contre 30% pour le furosémide à 5 mg/kg/jour, avec une augmentation de l'excrétion urinaire d'électrolytes tel que le Na<sup>+</sup>, le K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> et l'urée [31].

Il a été montré que l'huile de nigelle possède la capacité d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 [30]. Cette inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II bloque l'effet vasoconstricteur de cette dernière et ainsi réduit la pression artérielle [30]. Il a été remarqué également qu'un prétraitement à la thymoquinone (40 mg/kg) un principe actif de l'huile de nigelle en injection intrapéritonéale inhibait l'augmentation de la pression sanguine périphérique (PBP), la pression artérielle (MAP) et les battements par minutes (BPM) causé par l'injection intraveineuse d'angiotensine II (300 ng/kg) chez le rat [32].

Cette expérience est illustrée par la figure 20, où il a été analysé la réponse cardiovasculaire des rats du groupe A traités par une injection intraveineuse d'angiotensine et du groupe B prétraités à la thymoquinone avant injection intraveineuse d'Angiotensine II [32].

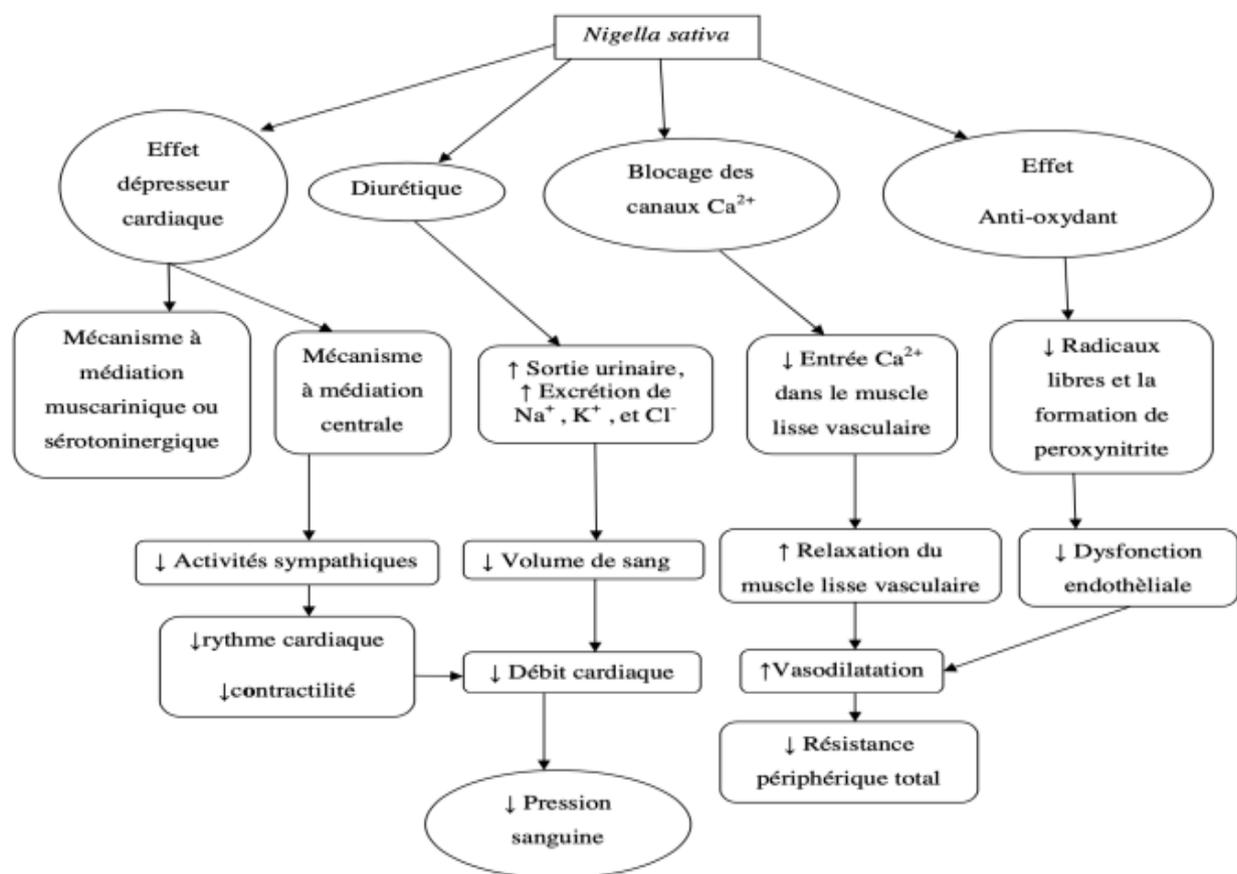


**Figure 20** : Réponse cardiovasculaire chez les rats.

L'huile de nigelle agit sur l'hypertension en réduisant le stress oxydatif [30]. L'augmentation des radicaux libres est associée à une pathogénèse de l'hypertension artérielle, ces espèces réactives à l'oxygène réduisent la biodisponibilité de l'oxyde de nitrique et son effet vasodilatant [30]. Ils induisent également un dysfonctionnement endothélial conduisant à un épaississement de la tunique média et donc à un rétrécissement de la lumière du canal vasculaire [30]. Il a été observé que la supplémentation de thymoquinone de *N. sativa* produisait une diminution des radicaux superoxyde produisant ainsi un effet antihypertenseur chez les rats hypertendus déficients en oxyde nitrique [30].

La 5<sup>ème</sup> et dernière voie d'action de l'huile de nigelle sur l'hypertension artérielle est son activité dépressive cardiaque. Dans une étude il a été constaté que l'administration

d'extrait d'huile de nigelle (4-32  $\mu\text{l/kg}$ ) en intraveineuse activait la libération de 5-hydroxytryptamine au niveau des neurones du tronc cérébrale ainsi qu'au niveau des plaquettes et mastocytes périvasculaires crâniens [33]. La 5-hydroxytryptamine ainsi que certains constituant du nigelle activent ensuite les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> entraînant une inhibition du centre vasomoteur mais également une activation des fibres vagales efférentes atteignant le cœur [33]. Ce qui provoque une libération d'acétylcholine et active les récepteurs muscariniques cardiaques aboutissant conjointement à une diminution de la pression artérielle [33].

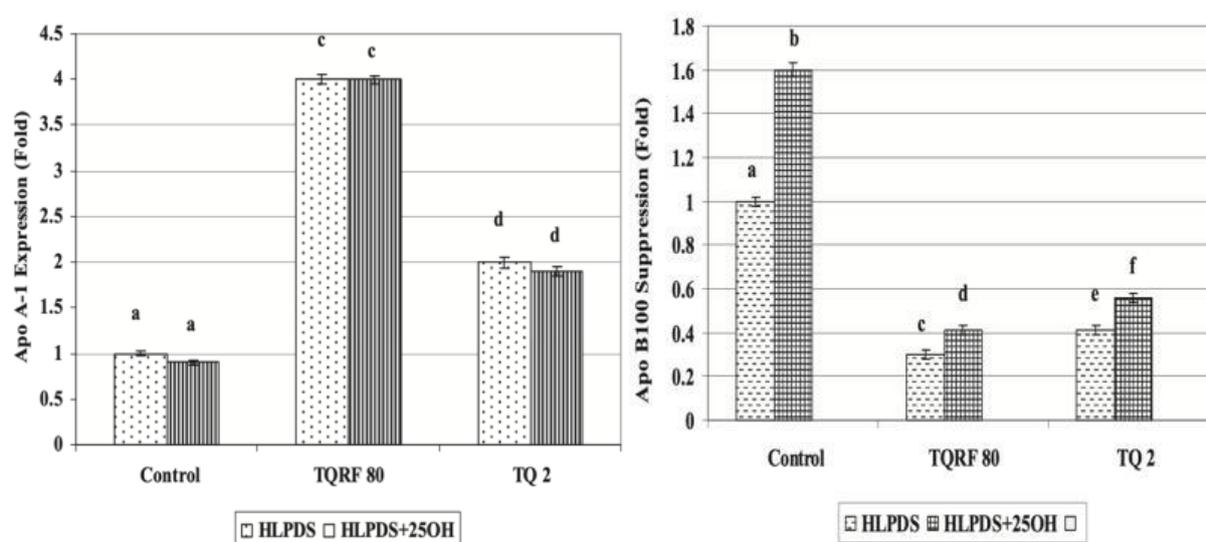


**Figure 21** : Mécanismes d'actions hypotenseur du *N. sativa*.

### g) Activité hypolipidémiante :

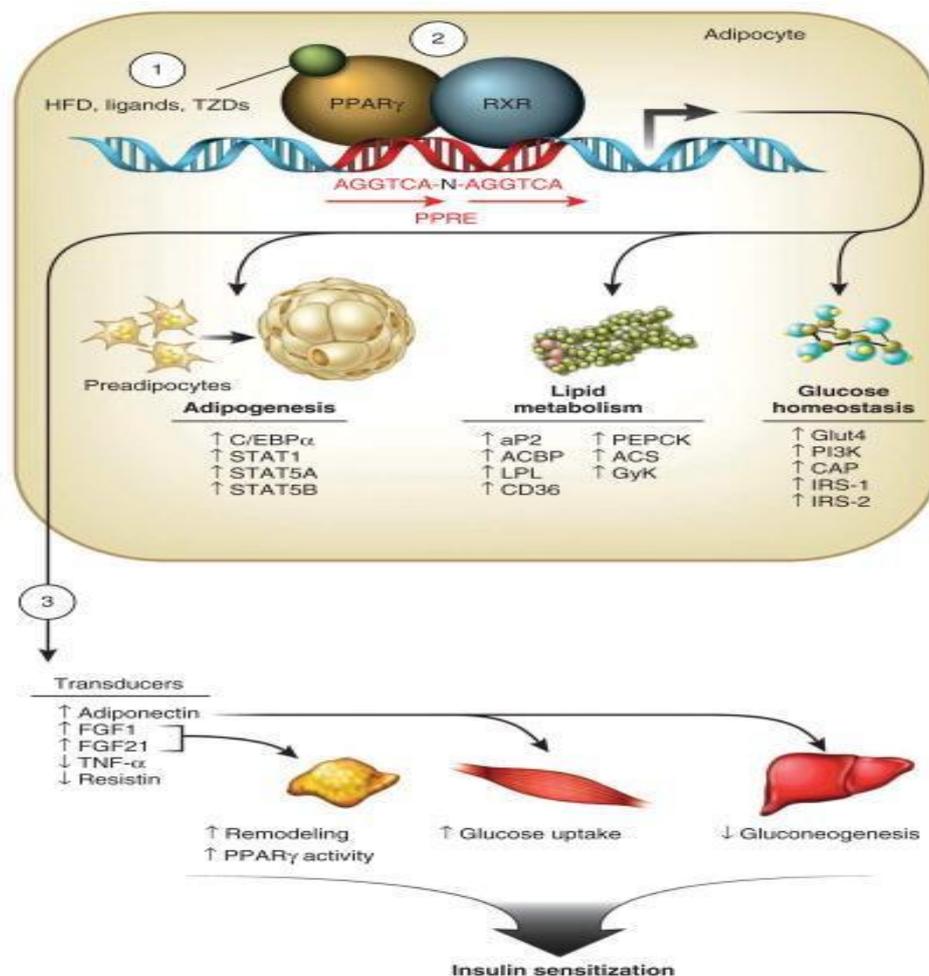
De nombreuses études rapportent que l'huile de nigelle affecte significativement le profil lipidique en réduisant le cholestérol LDL et les triglycérides, tout en augmentant d'autre part le cholestérol HDL chez le rat [34]. Les mécanismes d'actions de l'huile de nigelle passeraient par une réduction de la synthèse de cholestérol via une diminution de l'expression dans les hépatocytes de l'ARNm de l'HMG-CoA réductase [34]. On peut constater également une augmentation du gène des récepteurs aux LDL ainsi qu'une diminution de l'absorption par l'intestin grêle [34].

Il y a aussi une réduction significative des apolipoprotéines B100 qui favorisent le transport du cholestérol vers les vaisseaux sanguins et à l'inverse une augmentation majeure des apolipoprotéines A1 permettant le transport inverse du cholestérol et l'homéostasie cellulaire de ce dernier [36][37]. Cela a pu être décrit dans une expérience sur une lignée cellulaire HepG2, cette lignée cellulaire a été mise en présence d'un sérum déficient en lipoprotéines humaine (HLPDS) associé ou non avec du 25 hydroxycholestérol (25OH) [36]. Puis il a été testé l'effet de la fraction riche en thymoquinone (TQRF) et en thymoquinone (TQ) sur cette dernière, il s'est avéré que tous les deux augmentait l'expression de l'apolipoprotéine A-1 et réduisait l'expression de l'apolipoprotéine B100 comme illustrée figure 22 [36].



**Figure 22 :** Régulation des gènes de l'apolipoprotéine A1 et B100 dans une lignée cellulaire HepG2.

Il a été observé également une augmentation de l'expression des Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) qui jouent un rôle multiple dans le métabolisme des lipides[46]. Ils stimulent la synthèse du Fatty Acid Binding Protein 2 (FABP2) qui transporte les acides gras de la membrane extracellulaire vers la membrane intracellulaire et ils augmentent la synthèse de la lipoprotéine lipase (LPL) qui a pour rôle d'hydrolyser les VLDL et les chylomicrons à la surface des cellules endothéliales [46]. Les PPAR- $\gamma$  accroissent aussi la synthèse du Cluster de Différenciation 36 (CD36) qui à pour rôle d'importer les acides gras dans la cellule, ainsi que de l'acétyl-CoA synthétase qui transforme les acides gras en esters d'acyl-CoA et la protéine de liaison à l'acyl-CoA (ACBP) qui transporte les esters d'acyl-CoA à l'intérieur de la cellule [46]. C'est ce chevauchement de mécanismes d'actions via l'activation des PPAR- $\gamma$  essentiel dans l'homéostasie du glucose et des lipides qui procure en partie à l'huile de nigelle ses propriétés à la fois hypolipidémiantes mais également hypoglycémiantes [46].



**Figure 23 :** Rôles multiples dans les tissus de l'activation des PPAR- $\gamma$ .

## h) Activité hypoglycémiant :

L'huile de *N. sativa* présente des propriétés hypoglycémiantes grâce à plusieurs mécanismes d'actions [38-46].

Tout d'abord elle possède une effet insulinothrique, cela a pu être décrit dans une étude chez des hamsters dont le diabète à été induit par streptozotocine et nicotinamide. L'huile de nigelle a permis d'augmenter le taux d'insuline sérique via une stimulation des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas [38]. Cela est illustré par le graphique de la figure 24 qui montre les niveaux d'insuline sérique au début de l'expérience puis semaines après semaines, des 4 groupes de hamsters. Le groupe témoin (normal), le groupe diabétique non traités (diabetic-untreated), le groupe diabétique traité au DMSO (diabetic-treated with DMSO) et le groupe diabétique traité avec du *N. sativa* 400 mg/kg (diabetic-treated with *N. sativa*). Dès la 3<sup>ème</sup> semaines de traitement du groupe traité au *N. sativa* 400 mg/kg, on peut observer sur le graphique une augmentation significative des taux d'insuline sérique qui se confirme à la 4<sup>ème</sup> semaine [38].

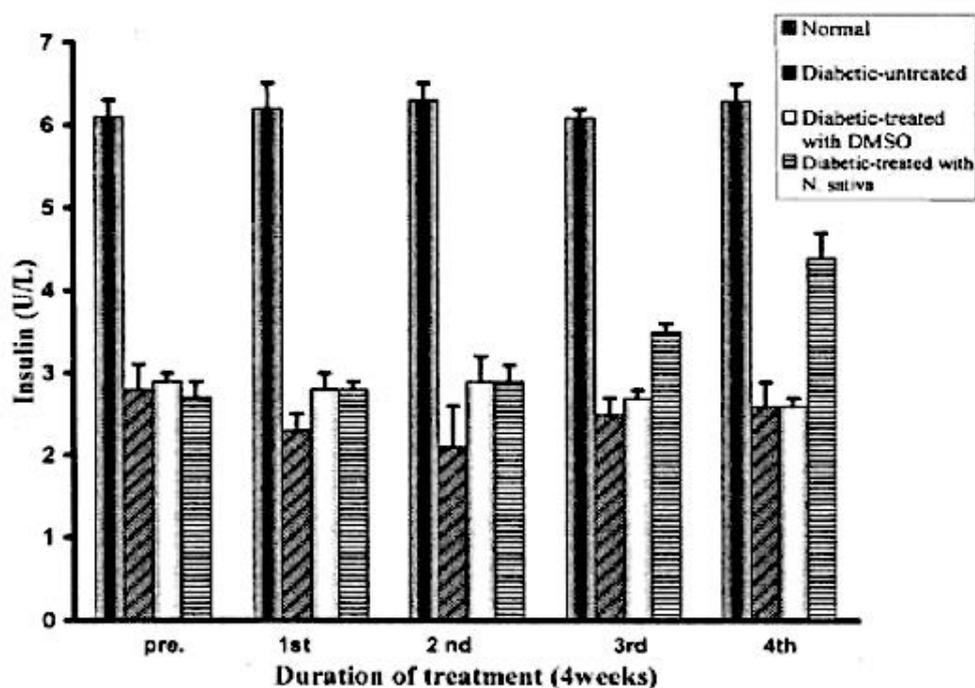
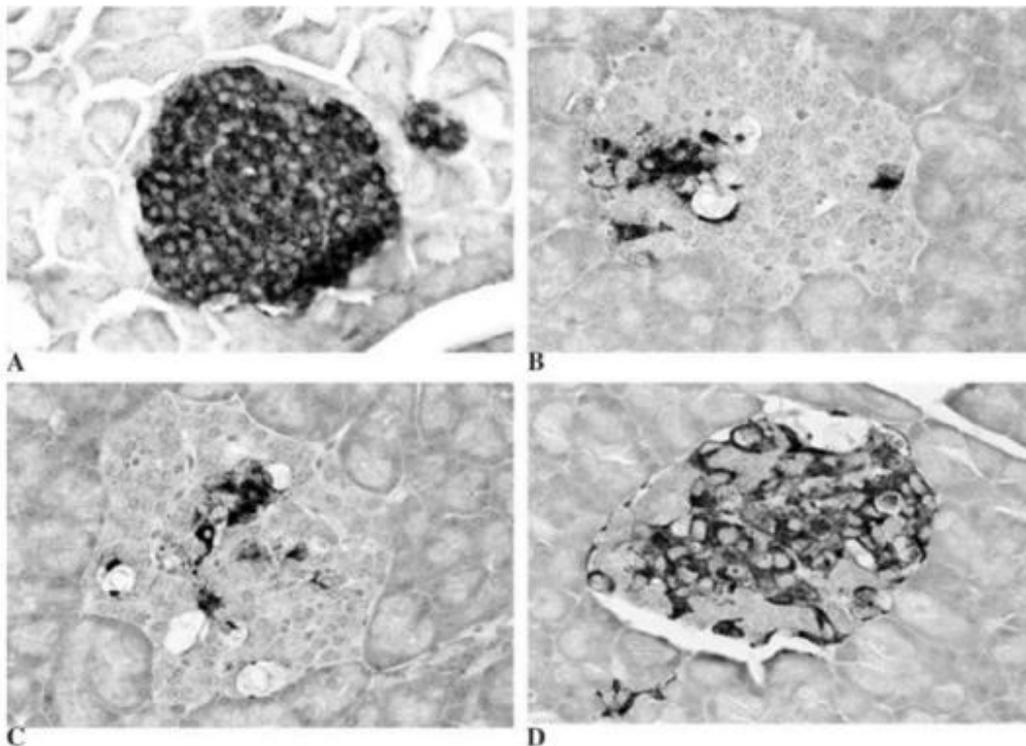


Figure 24 : Niveau d'insuline sérique chez le hamster diabétique.

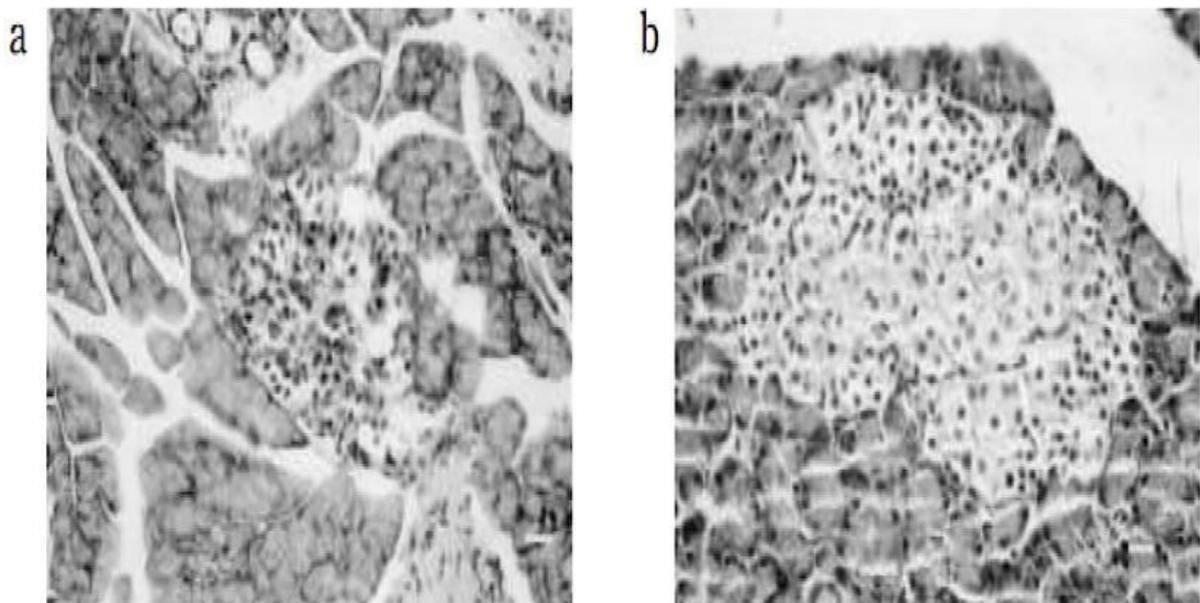
Cet effet du *N.sativa* insulinothéropique par stimulation des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas est également confirmé par immunomarquage de l'insuline sur des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas de hamsters. Le groupe A étant le témoin, le groupe B les hamsters diabétiques non traités, le groupe C les hamsters diabétiques traités au diméthylsulphoxide (DMSO) et le groupe D les hamsters diabétiques traités avec de l'huile de nigelle 400 mg/kg [38].



**Figure 25 :** Immunomarquage de l'insuline des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas de hamsters.

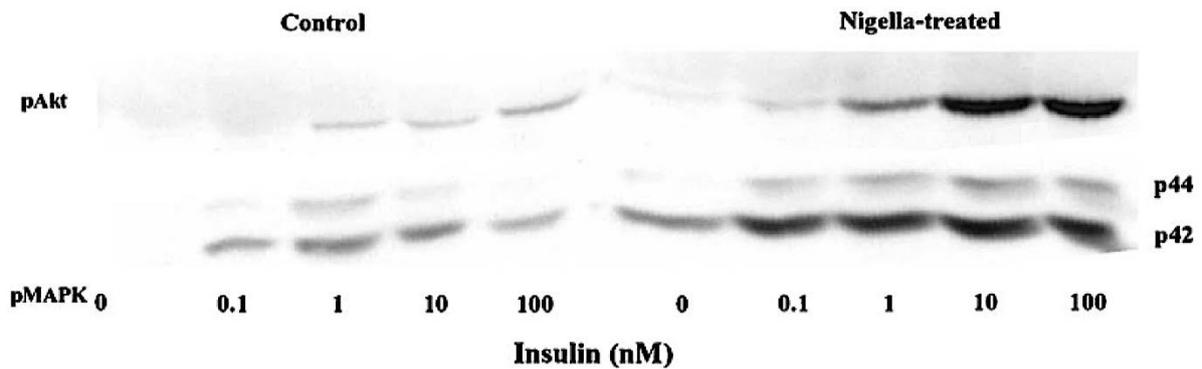
Cette stimulation des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas semble aller plus loin car dans une autre étude cette fois-ci chez des rats Wistar diabétiques induits par la streptozotocine et traités par injection intrapéritonéale de *N. sativa* (0,2 ml/kg) [40]. Il a été observé une régénération ainsi qu'une prolifération partielle des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas après 30 jours, ce qui expliquerait l'effet insulinothéropique de l'huile de nigelle [40]. Comme on peut observer sur la figure 25, le groupe A avec les rats diabétiques non traités, montre une dégénération et une nécrose des îlots de Langerhans alors que le groupe B avec les rats diabétiques traités au *N. sativa*

pendant 30 jours, montre une augmentation de la taille des îlots de Langerhans ainsi qu'une faible dégénérescence de ces derniers [40].



**Figure 26** : Histopathologie des îlots de Langerhans chez les rats diabétiques.

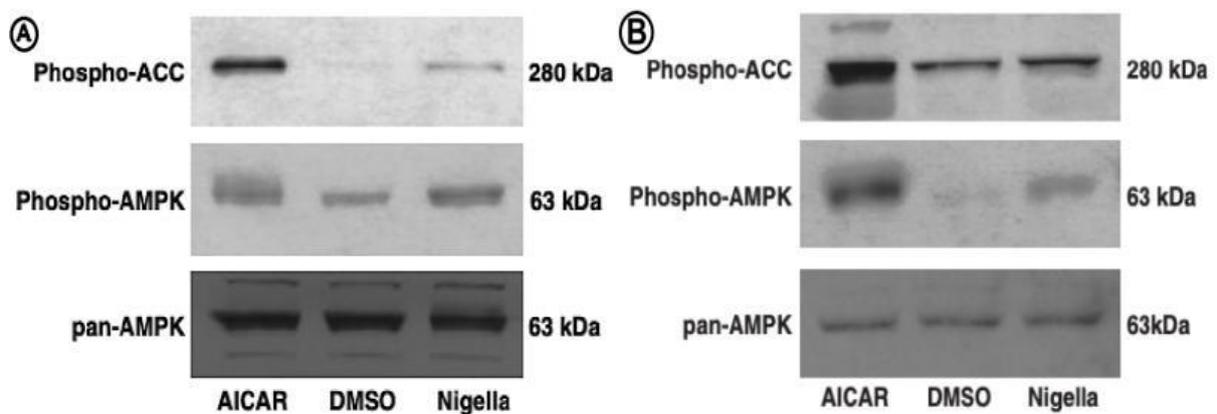
Une insulino-sensibilité a été démontrée pour l'huile de nigelle. Dans une étude il a observé que l'huile de nigelle pouvait dans des hépatocytes isolés de gerbilles améliorer la sensibilité à l'insuline en augmentant l'expression de 2 kinases insulino-sensibles [41]. La MAPK 42/44erk responsable de la prolifération cellulaire et de la synthèse protéique, ainsi que la PKB/Akt responsable du transport du glucose dans les muscles squelettiques, toutes deux impliquées dans la synthèse du glycogène sous l'action l'insuline [41]. Comme illustré dans la figure 27, il a été effectué un test Western blot avec des anticorps reconnaissant spécifiquement les formes phosphorylées de ces enzymes reflétant leurs états activés. On constate sur la CCM que par rapport au témoin, les hépatocytes traités au nigelle expriment d'avantage de protéine Akt et de protéines MAPK 42 et 44 confirmant l'augmentation de l'insulino-sensibilité par l'huile de nigelle [41].



**Figure 27 :** Expression des marqueurs de l'insulino-sensibilité dans des hépatocytes de gerbille.

Dans une autre étude, les observations ont pu déterminer que le *N. sativa* augmentait l'action de l'insuline en stimulant la phosphorylation de l'AMP-activated protein kinase (AMPK) et l'acetyl CoA Carboxylase (ACC) dans la lignée cellulaire de myotubes C2C12 ainsi que dans la lignée hépatocytaires H4I12 [43]. Cette inhibition du *N. sativa* de la voie de l'AMPK entraîne une meilleure absorption du glucose dans les muscles squelettiques et les tissus adipeux en augmentant les gènes codant pour le transporteur de glucose de type 4 (GLUT4) [43][44].

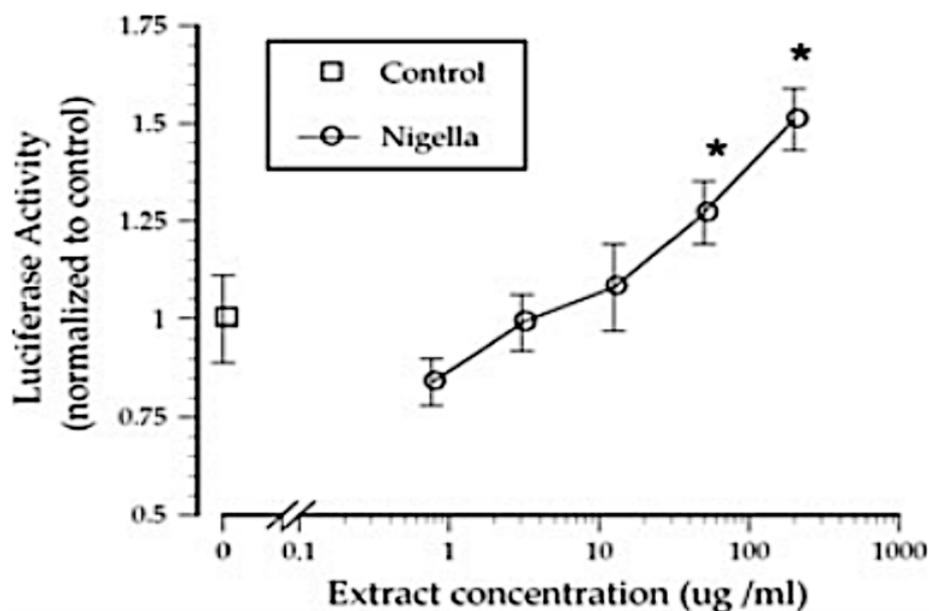
Il a été comparé sur des hépatocytes H4IIE et des myotubes C2C12, l'effet du *N. sativa* (200 µg/ml), du DMSO 0,1% ainsi que du 5-aminoimidazole-4-carboxamide 1-beta-D-ribofuranoside (AICAR) un activateur de la phosphorylation de l'ACC et de l'AMPK. Les résultats ont confirmés que sous l'action du *N. sativa* la phosphorylation de l'AMPK et de l'ACC était stimulée [43].



**Figure 28 :** Stimulation de la phosphorylation de l'AMPK et de l'ACC par l'extrait de *N. sativa*.

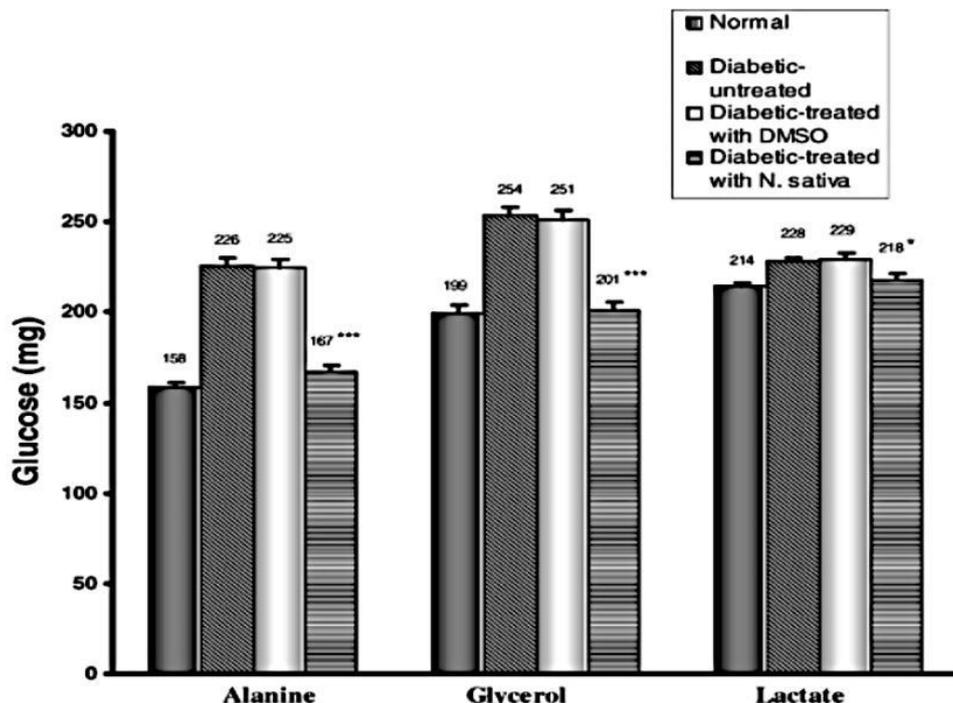
Il a aussi pu être remarqué que le *N. sativa* augmentait la sensibilité à l'insuline en stimulant les récepteurs aux PPAR- $\gamma$  dans les adipocytes [43]. En les stimulant le *N. sativa* augmente indirectement l'expression des transporteur du glucose (GLUT4), mais aussi de la protéine associée c-CBL (CAP) [43], tout comme le fait la Metformine [45]. Cette stimulation des récepteurs aux PPAR- $\gamma$  par le *N. sativa* augmente aussi l'expression des Insulines Receptor Substrate 1 et 2 (IRS-1 et IRS-2) ainsi que le phosphoinositide 3-kinase (PI3K) qui est un élément clé de la voie de signalisation de l'insuline. Pour conclure sur les effets des récepteurs aux PPAR- $\gamma$ , on observe qu'ils augmentent aussi l'expression de l'adiponectine et diminuent les taux de resistin l'hormone de l'insulinorésistance [46].

Pour confirmer cette stimulation du *N. sativa*, il a été observé son action sur les PPAR- $\gamma$  révélée par luciférase comme illustré dans la figure 29, on constate que sur le graphique que la concentration de 200  $\mu\text{g/ml}$  de *N. sativa* augmente significativement leurs stimulation [43].



**Figure 29** : Action du *N. sativa* sur les PPAR- $\gamma$  révélée par la luciférase.

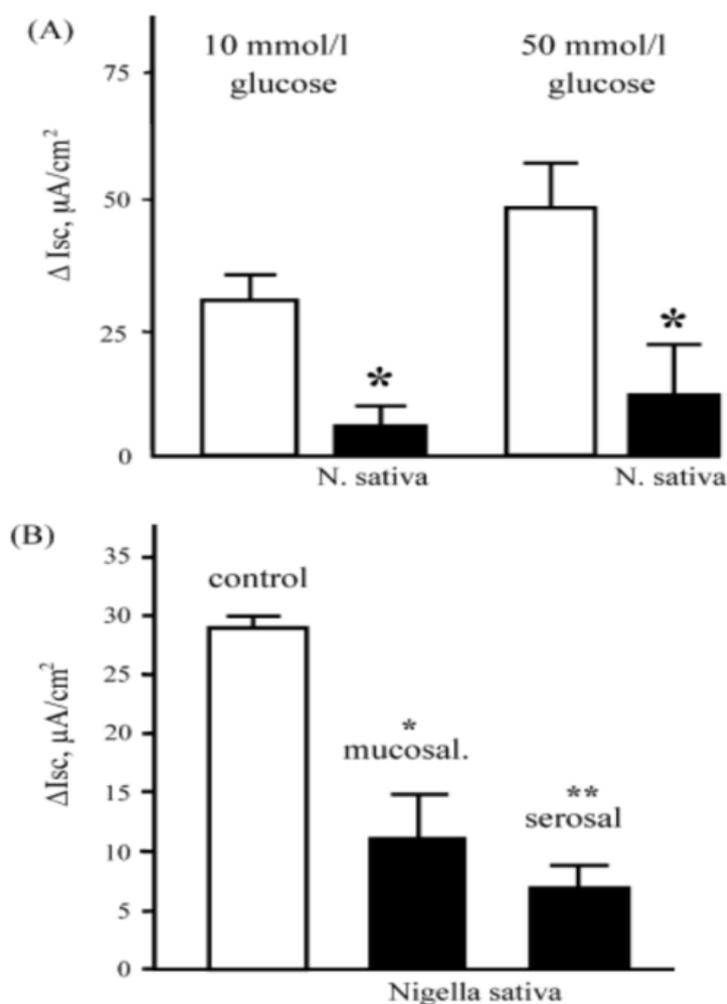
La 3<sup>ème</sup> voie d'action de l'huile de nigelle est l'inhibition de la néoglucogénèse [39]. Dans une étude, des hépatocytes isolés de hamsters dont le diabète a été induit par streptozotocine ont été incubés 2 heures dans une solution contenant des précurseurs gluconéogéniques (alanine, glycérol, lactate) [39]. Comme illustrée dans la figure 30, l'étude rassemble 4 groupes d'hépatocytes, le groupe témoin (normal) non diabétique, le groupe diabétiques non traités (Diabetic untreated), le groupe diabétiques traité au DMSO (Diabetic treated with DMSO) et le groupe diabétiques traités à l'huile de nigelle (Diabetic treated with N.sativa). Après ce délai de 2h dans une solution contenant des précurseurs gluconéogéniques, il a été remarqué que le traitement à l'huile de nigelle (400 mg/kg) baissait significativement la production de glucose malgré la présence de ces précurseurs gluconéogéniques. D'ailleurs le plus surprenant est que cette diminution a été si importante qu'elle a ramené la production de glucose au même niveau que celui des hépatocytes non diabétiques [39]. On peut en déduire par croisement des données que l'inhibition de l'AMPK n'est pas étranger à ce résultat vu que cette kinase bloque la gluconéogenèse en inhibant les facteur de transcription hépatocytaire 4 (HNF4) et le coactivateur de transcription régulé CREB 2 (CRTC2) [39].



**Figure 30 :** Production hépatique de glucose à partir d'alanine, glycérol et lactate chez des hamsters diabétiques traités à l'huile de nigelle.

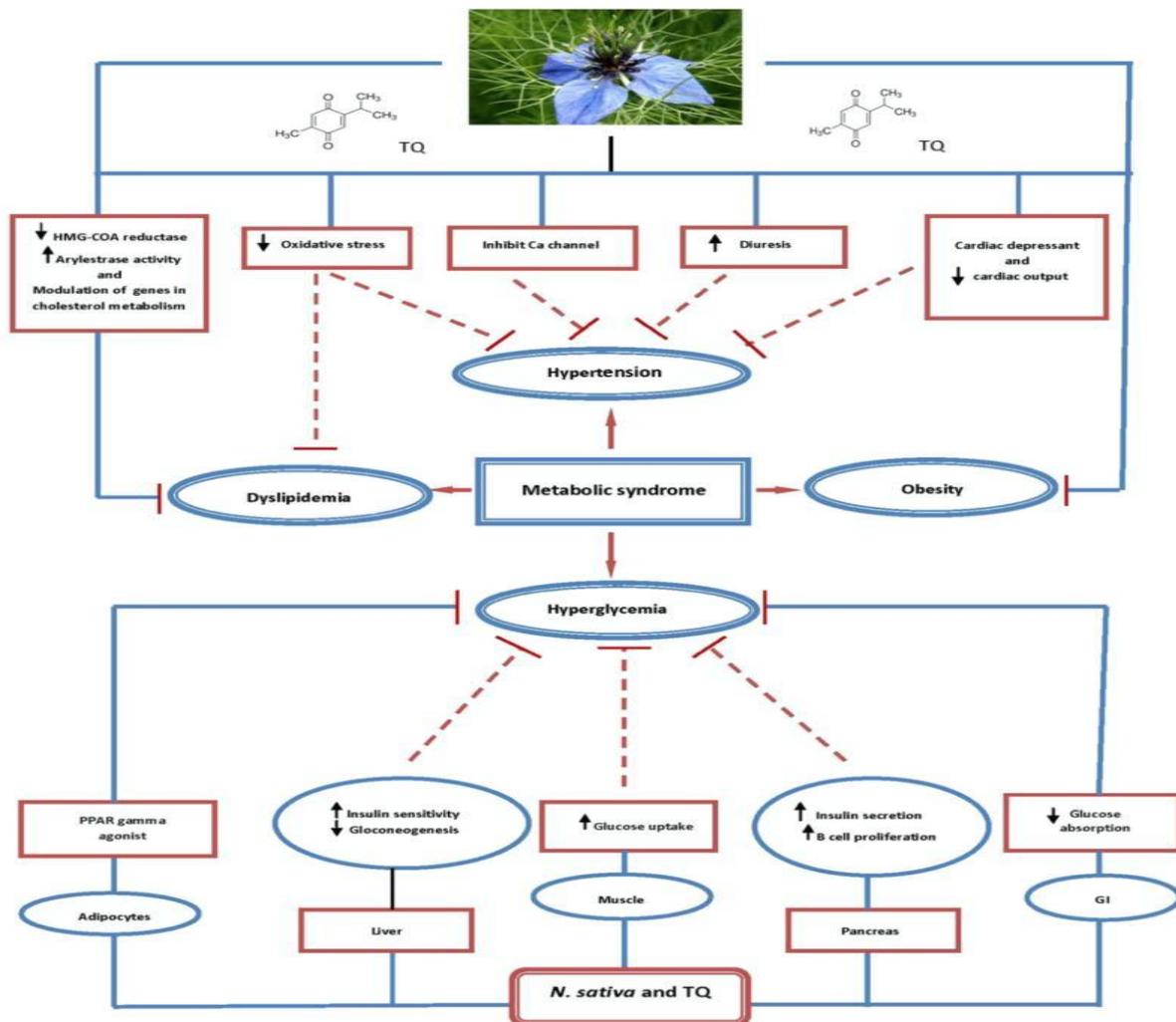
L'huile de nigelle inhibe aussi de l'absorption intestinale du glucose [42]. Il a pu être observé chez le rat que l'huile de nigelle à 10 ng/ml, diminuait l'absorption du glucose au niveau du jéjunum, principalement du côté de la séreuse, en bloquant le cotransporteur de glucose sodium dépendant 1 (SGLT1) [42].

Pour observer cette inhibition de l'huile de nigelle sur l'absorption intestinale du glucose, il a été utilisé de l'eau distillée comme témoin et un extrait de *N. sativa* 10 ng/ml appliqué du côté de la muqueuse 3 minutes avant l'ajout de 10 et 50 mmol/l de glucose [42]. On constate sur la graphique A de la figure 31, que le *N. sativa* a diminué l'absorption du glucose côté muqueuse par rapport au témoin [42]. Dans une autre expérience le *N. sativa* à 10 ng/ml est appliqué sur le côté muqueux et séreux du jéjunum pour mettre en évidence son effet inhibiteur [42]. On remarque sur le graphique B de la figure 31 que le *N. sativa* a d'avantage inhibé l'absorption du glucose depuis le côté séreux du jéjunum [42].



**Figure 31** : Inhibition de l'absorption du glucose par le *N. sativa*.

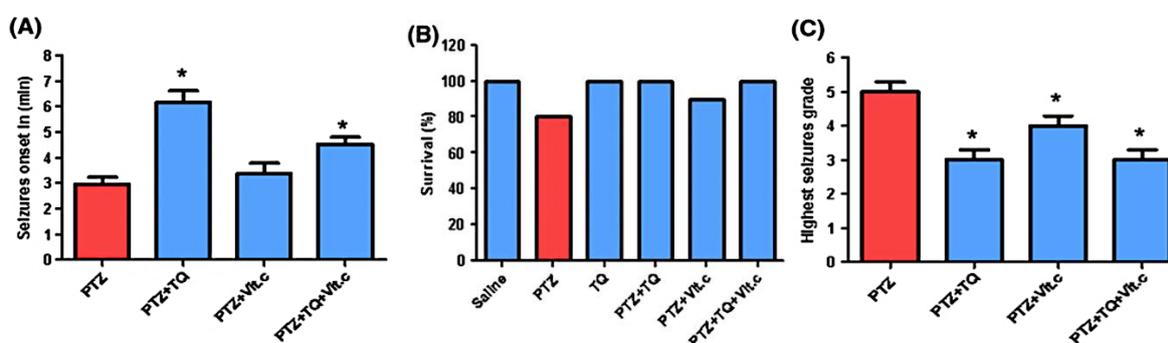
En conclusion l'huile de nigelle agit sur le syndrome métabolique par de nombreuses voies d'action. D'abord au niveau de l'hypertension artérielle via ses effets inhibiteur calcique, dépresseur cardiaque, diurétique et antioxydante. Ensuite au niveau de la dyslipidémie en inhibant l'HMG-CoA réductase, en activant les PPAR- $\gamma$ , en régulant les apolipoprotéines, en augmentant les récepteurs aux LDL et en diminuant l'absorption intestinale. Enfin au niveau de l'hyperglycémie en augmentant la sécrétion d'insuline, en stimulant la prolifération et la régénération des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, en augmentant le transport intracellulaire du glucose et en diminuant le taux de resistin l'hormone de l'insulino-résistance. Tout ceci révèle le potentiel thérapeutique remarquable de la supplémentation en huile de nigelle ainsi que les perspectives intéressantes qu'offre cette dernière dans l'élaboration de futurs médicaments.



**Figure 32** : Schéma des effets du *N. sativa* dans les différentes composantes du syndrome métabolique.

### i) Activité anticonvulsant :

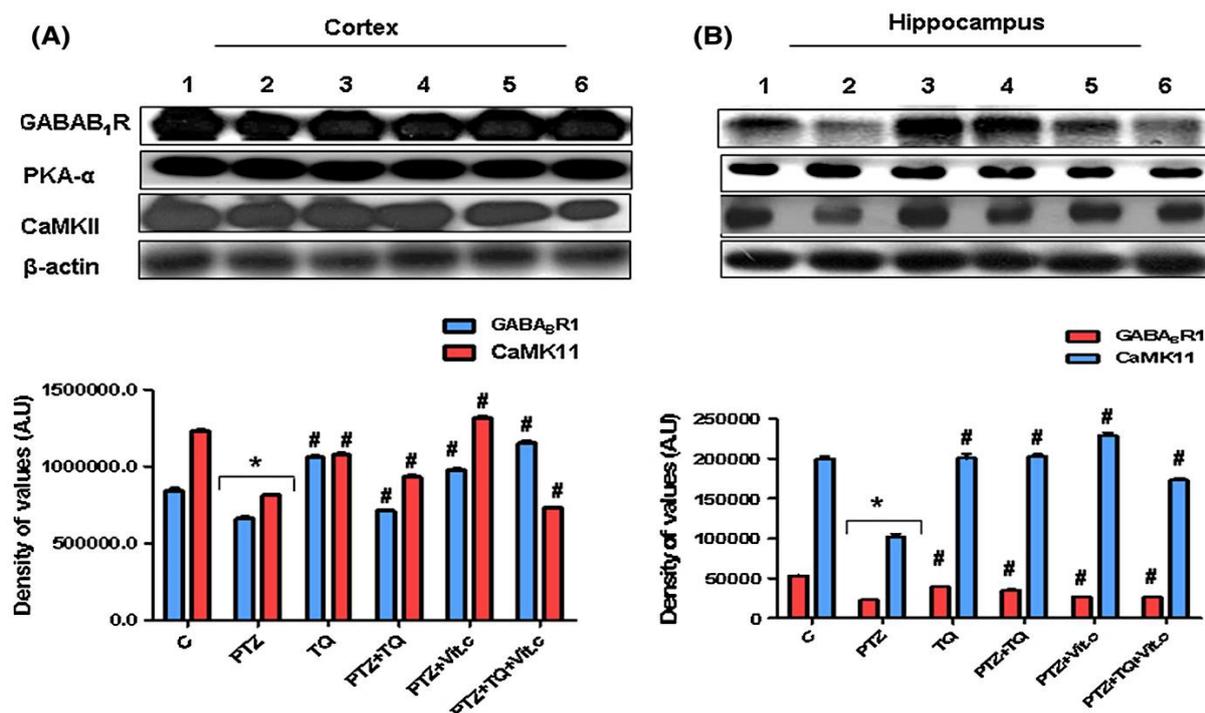
L'huile de nigelle possède des propriétés intéressantes dans l'épilepsie [48]. Dans une étude chez des rats dont l'épilepsie a été induite par injection intrapéritonéale de pentylènetétrazole (PTZ) 50 mg/kg pendant 7 jours. Il a pu être constaté que la thymoquinone (40 mg/kg) l'un des principes actifs de l'huile a montré seul ou en association avec de la vitamine C (250 mg/kg) une augmentation du temps de latence entre 2 crises, comme montré dans le graphique A de la figure 33. On constate aussi une augmentation du pourcentage de survivants dans les différents groupes dans le graphique B de la figure 33, et une diminution de la gravité des crises dans le graphique C de la figure 33 [48].



**Figure 33** : Effets de la thymoquinone seule ou en association avec de la vitamine C chez des rats épileptiques.

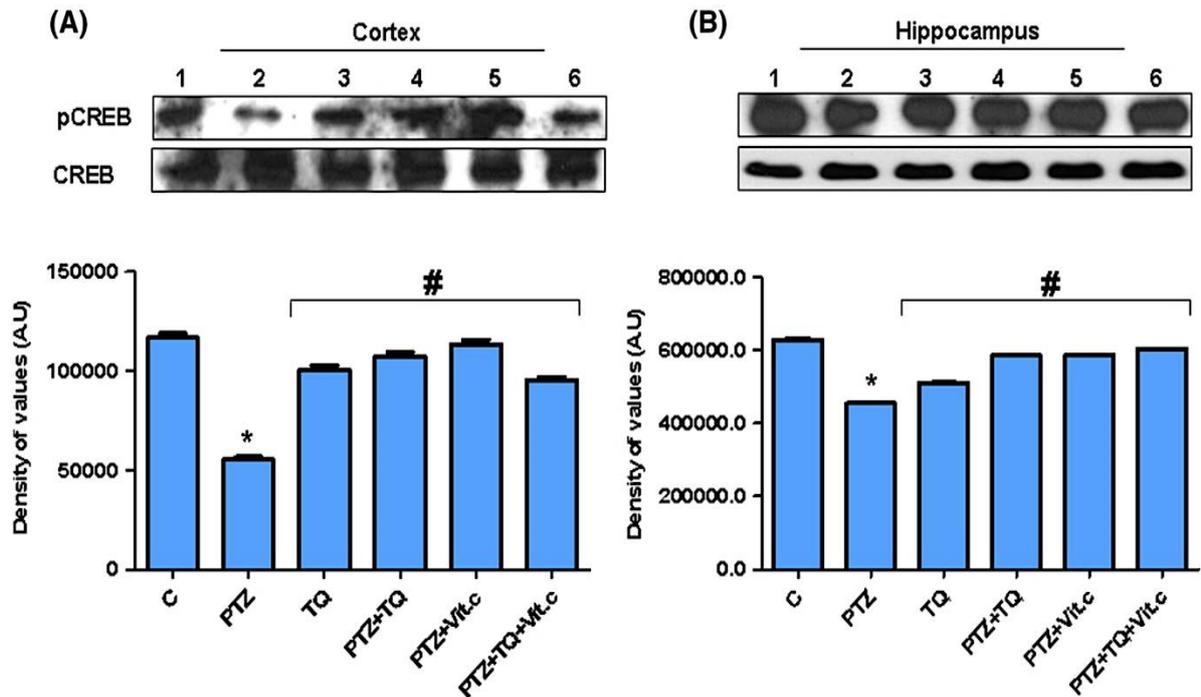
Ces actions sur la mortalité et la gravité des crises s'expliquent par plusieurs mécanismes [48]. Tout d'abord la thymoquinone augmente l'expression des récepteurs GABA<sub>B1</sub> potentialisant l'effet inhibiteur du GABA sur le système nerveux centrale et réduisant la gravité des crises [48]. Ensuite la thymoquinone stimule l'expression du PKA- $\alpha$  ainsi que du CaMKII dans le cortex et l'hippocampe, ce qui va enclencher une phosphorylation de la Ser<sup>113</sup> de la protéine CREB [48]. Cette phosphorylation permet l'expression au niveau des mitochondries de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 qui va augmenter la survie cellulaire dans le cortex et l'hippocampe des rats épileptiques. Il a pu être constaté également que la thymoquinone diminuait l'expression des protéines pro-apoptotiques Bax favorisant d'avantage la survie des rats épileptiques [48]. Toute cette cascade de réaction, on peut l'observer via les résultats des analyses Western blot des niveaux des récepteurs GABA<sub>B1</sub>, PKA- $\alpha$  et CaMKII dans le cortex (A) et dans l'hippocampe (B) [48]. On peut aussi le constater

plus clairement dans les graphiques (A et B) de la figure 34 montrant l'expression des récepteurs GABA<sub>B1</sub> et CaMKII dans le cortex et l'hippocampe des rats traités avec (1) une solution saline c, (2) PTZ (50 mg/kg pendant 7 jours), (3) TQ (40 mg/kg par voie orale pendant 7 jours), (4) TQ + PTZ (40 mg/kg 2h avant le traitement de PTZ), (5) Vitamine C + PTZ (250 mg/kg 2h avant le traitement au PTZ), (6) TQ + Vitamine C + PTZ (40 mg/kg et 250 mg/kg 2h avant le traitement de PTZ) [48].



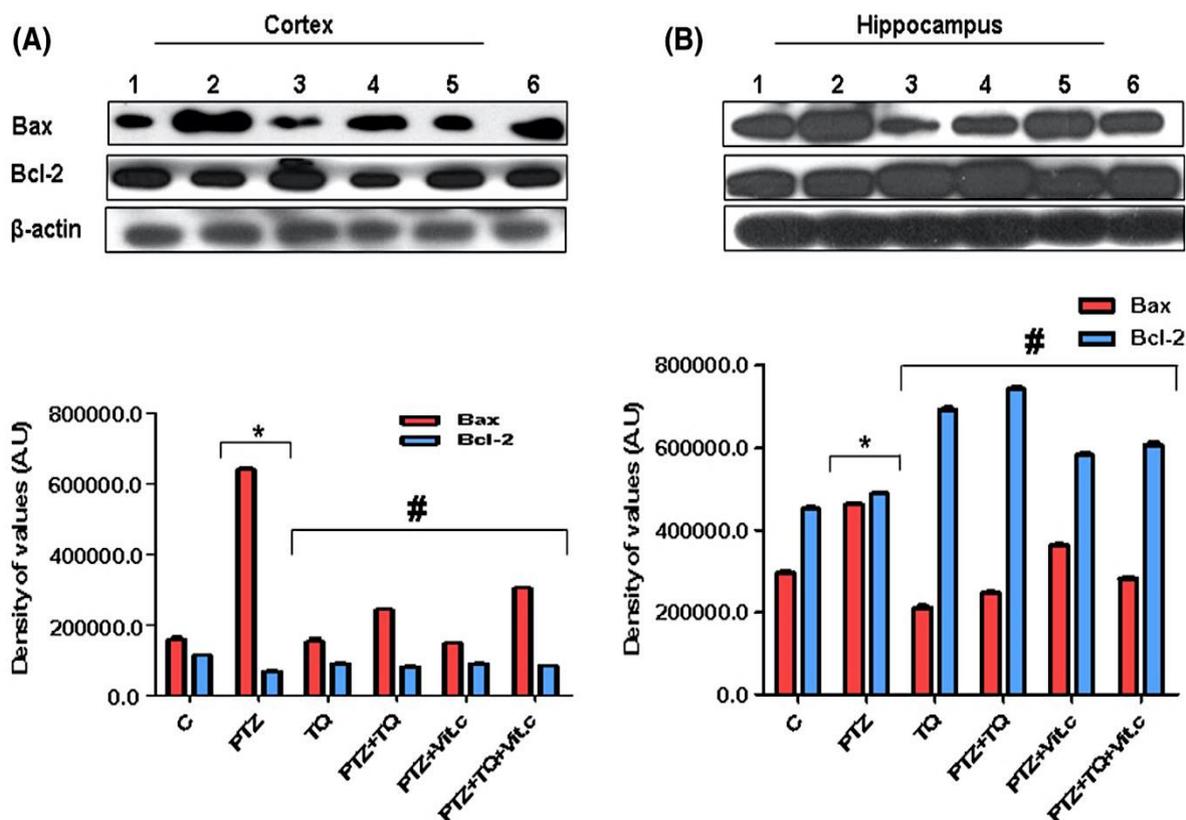
**Figure 34** : Résultats de la thymoquinone seule ou associée à la vitamine C sur l'expression des récepteurs GABA<sub>B1</sub>, PKA-α et CaMKII dans le cortex et l'hippocampe.

Cette stimulation de l'expression des PKA-α et CaMKII dans le cortex et l'hippocampe par la thymoquinone enclenche ensuite cette phosphorylation de la Ser<sup>113</sup> de la protéine CREB [48]. Ce que l'on peut l'observer sur la figure 35, par l'analyse Western blot des niveaux de CREB phosphorylé (pCREB) et de CREB dans le cortex et l'hippocampe des rats traités avec (1) une solution saline c, (2) PTZ (50 mg/kg pendant 7 jours), (3) TQ (40 mg/kg par voie orale pendant 7 jours), (4) TQ + PTZ (40 mg/kg 2h avant le traitement de PTZ), (5) Vitamine C + PTZ (250 mg/kg 2h avant le traitement au PTZ), (6) TQ + Vitamine C + PTZ (40 mg/kg et 250 mg/kg 2h avant le traitement de PTZ) [48].



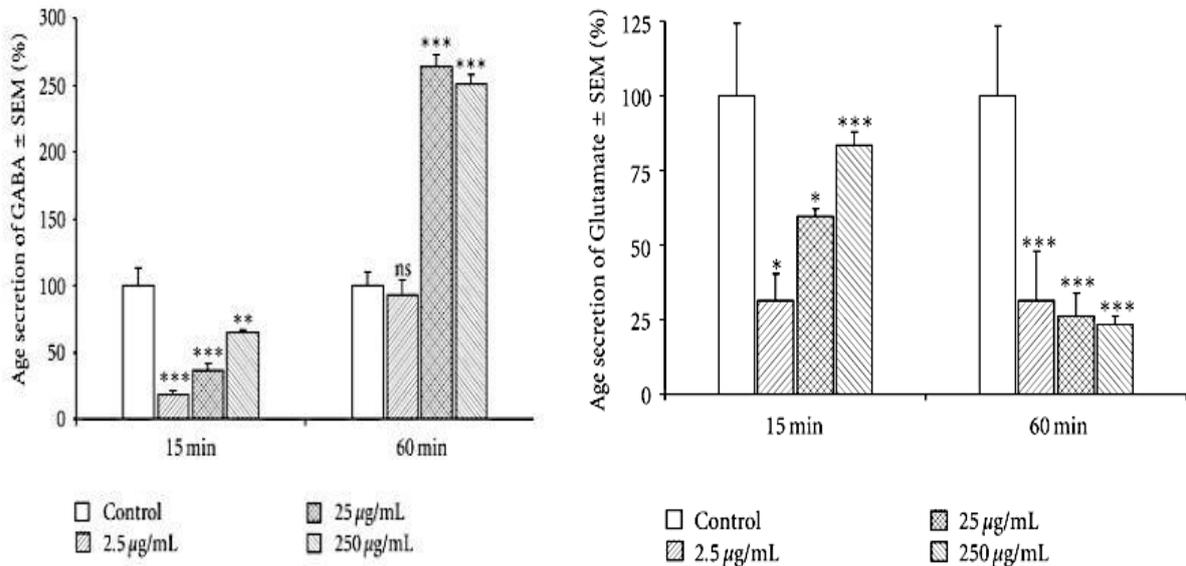
**Figure 35 :** Résultats de la thymoquinone seule ou associée à la vitamine C sur les niveaux de CREB phosphorylé et de CREB dans le cortex et l'hippocampe.

La phosphorylation de la Ser<sup>113</sup> de la protéine CREB permet l'expression au niveau des mitochondries de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 et la diminution de l'expression des protéines pro-apoptotiques Bax, ce qui va augmenter la survie cellulaire dans le cortex et l'hippocampe des rats épileptiques [48]. Ce que l'on peut l'observer par analyse Western blot des niveaux de Bcl-2 et de Bax dans le cortex des rats traités avec (1) une solution saline c, (2) PTZ (50 mg/kg pendant 7 jours), (3) TQ (40 mg/kg par voie orale pendant 7 jours), (4) TQ + PTZ (40 mg/kg 2h avant le traitement de PTZ), (5) Vitamine C + PTZ (250 mg/kg 2h avant le traitement au PTZ), (6) TQ + Vitamine C + PTZ (40 mg/kg et 250 mg/kg 2h avant le traitement de PTZ). (A) analyse Western blot des niveaux de Bcl-2 et de Bax dans le cortex, (B) analyse Western blot des niveaux de Bcl-2 et de Bax dans l'hippocampe [48].



**Figure 36** : Résultats de la thymoquinone seule ou associée à la vitamine C sur les niveaux de Bcl-2 et de Bax dans le cortex et l'hippocampe.

Dans une étude sur des neurones corticaux de rats, il a pu être observé que le *N. sativa* en plus d'augmenter l'expression des récepteurs au GABA, stimule également la libération du GABA augmentant de manière significative l'action inhibitrice gabaergique sur les crises épileptiques. Les propriétés anti-convulsivantes vont même plus loin car le *N. sativa* permet aussi de diminuer la libération du glutamate réduisant ainsi l'activité excitatrice neuronale de ce dernier impliqué dans la pathogénèse de l'épilepsie [49]. Ce que l'on peut observer sur les graphiques de la figure 37, montrant la sécrétion du GABA et du glutamate dans des neurones corticaux de rats, stimulés 15 et 60 minutes par plusieurs concentration de *N.sativa* (2,5  $\mu\text{g/ml}$  ; 25  $\mu\text{g/ml}$  ; 250  $\mu\text{g/ml}$ ) [49]. La sécrétion de GABA induite par les concentrations de *N.sativa* de 25  $\mu\text{g/ml}$  et de 250  $\mu\text{g/ml}$  ont augmentées d'approximativement 150% après 60 minutes par rapport au témoin [49]. La sécrétion de glutamate induite par les concentrations de *N.sativa* de 2,5  $\mu\text{g/ml}$ , 25  $\mu\text{g/ml}$  et de 250  $\mu\text{g/ml}$  ont diminuées d'approximativement 70% après 60 minutes par rapport au témoin [49].



**Figure 37 :** Résultats du *N.sativa* sur la libération de GABA et de Glutamate dans les neurones corticaux.

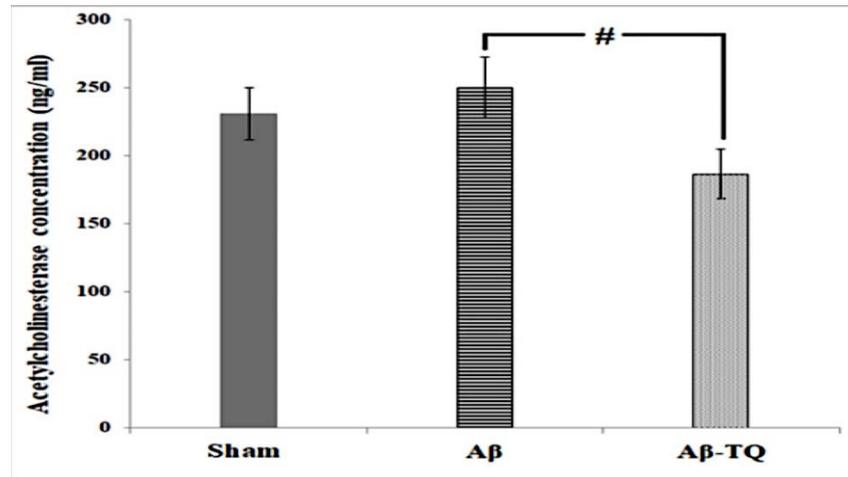
#### j) Effets dans la maladie d'Alzheimer

L'huile de *N. sativa* a un impact positif sur cette pathologie [50][51][52]. Tout d'abord par l'action de la thymoquinone, elle agit sur la neuroinflammation induite par le dépôt des protéines  $\beta$ -amyloïdes dans le cerveau, en bloquant le facteur régulateur de l'interféron 3 (IRF-3) et le NF-kB ce qui provoque une diminution du taux de cytokines pro-inflammatoire comme IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12 et le TNF- $\alpha$  [51].

Ensuite la thymoquinone par son effet antioxydant diminue la peroxydation des lipides de 79,5%  $\pm$  2,12%, et augmente l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) réduisant ainsi les dommages oxydatifs induits par la protéine  $\beta$ -amyloïde 1-40 [51].

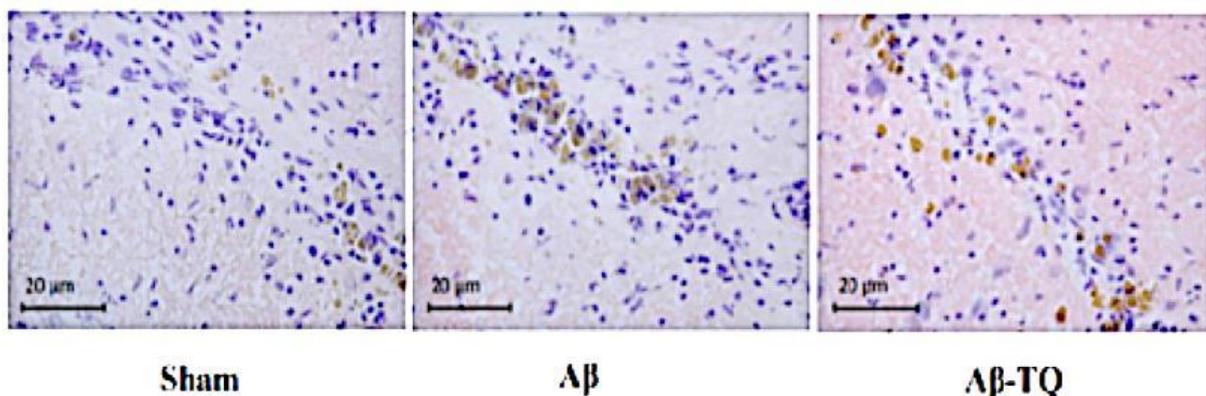
La thymoquinone agit comme antagoniste de l'acétylcholinestérase [50]. L'acétylcholine en tant que neurotransmetteur facilitant l'apprentissage et la mémoire, sa dégradation par l'acétylcholinestérase conduit au trouble de la mémoire caractéristique de la maladie d'Alzheimer. Dans une étude chez le rat atteint de la maladie d'Alzheimer induite par perfusion de peptides  $\beta$ -amyloïde 1-42 (A $\beta$ ), il a été remarqué après un test ELISA que les niveaux d'acétylcholinestérase était les plus faibles chez les rats traités aux peptides  $\beta$ -amyloïde 1-42 et à la thymoquinone (A $\beta$ -

TQ) que chez les rats traités uniquement aux peptides  $\beta$ -amyloïde 1-42 ( $A\beta$ ), et plus faible que chez le groupe témoin (Sham) comme illustré figure 38 [50].



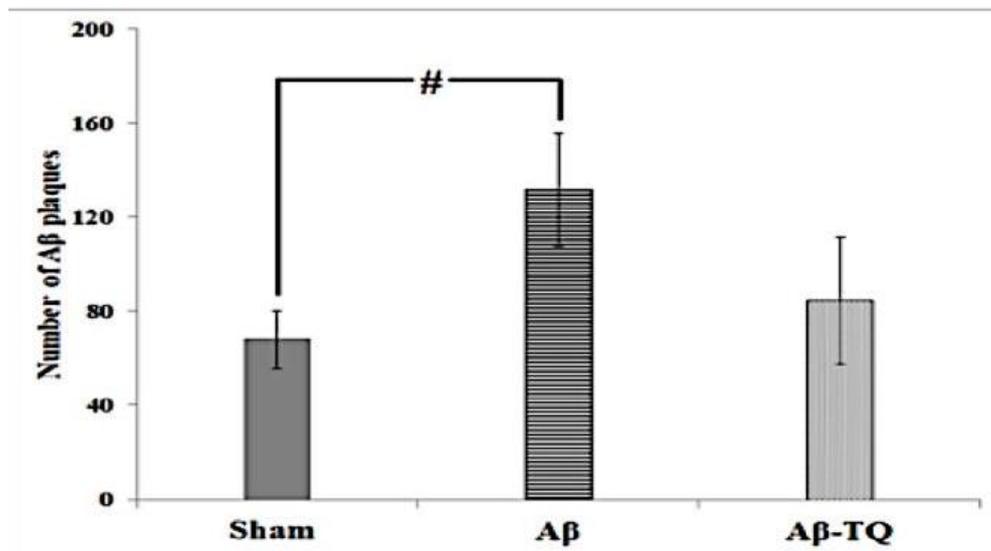
**Figure 38 :** Résultats de la thymoquinone sur la concentration d'acétylcholinestérase dans l'hippocampe de rats.

La thymoquinone agit aussi sur les dommages synaptiques [50]. Il a été constaté que la thymoquinone réduisait l'accumulation des protéines  $\beta$ -amyloïde et la formation en plaques de ces dernières au niveau du cerveau. Cela a été observé comme ci-dessous dans une coupe histologique colorée au rouge Congo d'hippocampe de rats traités par perfusion de protéines  $\beta$ -amyloïde pendant 4 semaines en continue via une pompe micro-osmotique. On remarque que le nombre de plaques  $\beta$ -amyloïde a diminué chez les rats traités pendant 2 semaines à la thymoquinone (A $\beta$ -TQ) par rapport au groupe uniquement sous perfusion de protéines  $\beta$ -amyloïde (A $\beta$ ), se rapprochant ainsi des valeurs du groupe témoin (Sham) comme illustré figure 39 [50].



**Figure 39 :** Effets de la thymoquinone sur la formation des plaques  $\beta$ -amyloïde dans l'hippocampe.

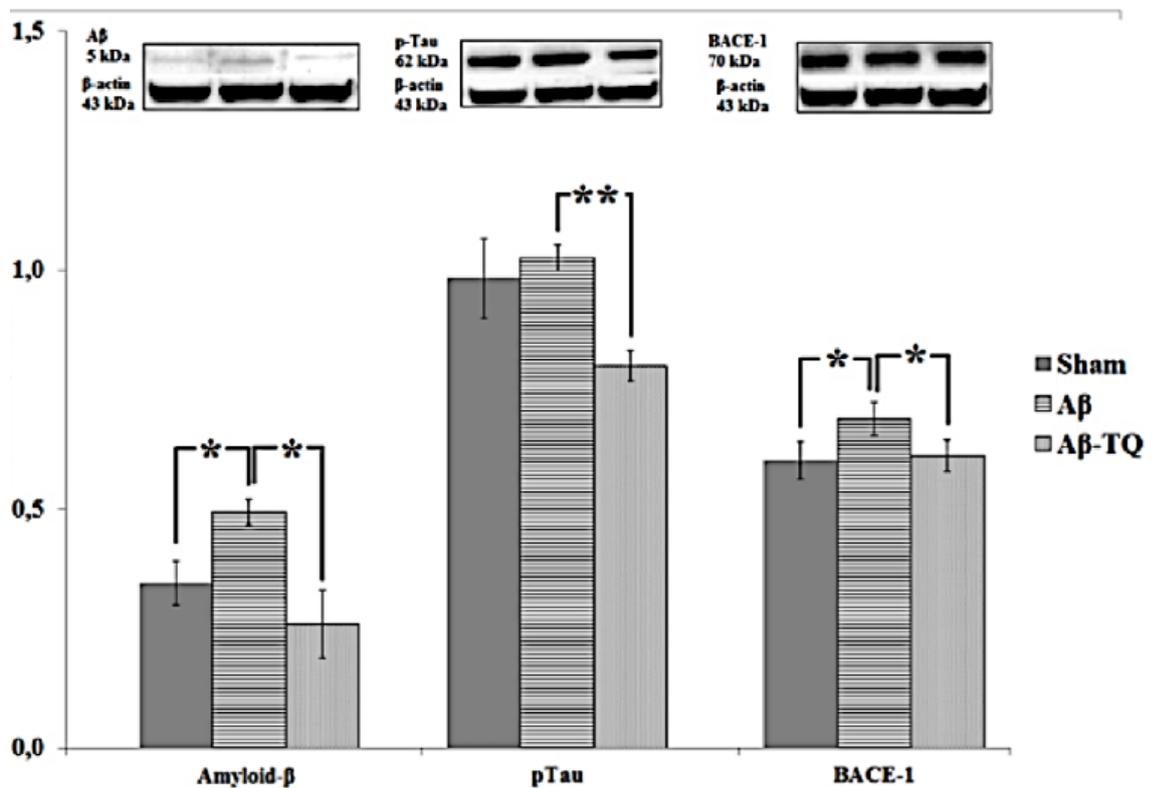
On constate d'avantage sur le graphique figure 40, cette diminution du nombre de plaques  $\beta$ -amyloïde. On observe un écart d'approximatif de 40 du nombres de plaques  $\beta$ -amyloïde pour le groupe sous perfusion de protéines  $\beta$ -amyloïde et traité pendant 2 semaines par la thymoquinone ( $A\beta$ -TQ) comparé au groupe uniquement sous perfusion de protéines  $\beta$ -amyloïde ( $A\beta$ ).



**Figure 40 :** Résultats de la thymoquinone sur le nombres de plaques  $\beta$ -amyloïde dans l'hippocampe.

Lors d'un test Western blot, il a été révélé que la thymoquinone diminuait l'expression de la bêta sécrétase 1 (BACE-1) chez les rats traités par perfusion de protéines  $\beta$ -amyloïde pendant 4 semaines comme illustré figure 41 [50]. La bêta sécrétase 1 (BACE-1) est l'enzyme du clivage de la protéine précurseur amyloïde, cette inhibition renforce d'avantage l'effet de la thymoquinone sur la diminution du nombres de plaques  $\beta$ -amyloïde. Autre résultat important lors de ce test Western blot est que la thymoquinone a également diminuée l'expression la protéine tau qui joue un rôle centrale avec la protéine  $\beta$ -amyloïde dans la maladie d'Alzheimer en s'agrégeant au niveau des neurones et étant à l'origine de la pathologie [50]. Toutes ces inhibitions de la thymoquinone on peut l'observer sur du graphique ci-dessous montrant l'expression des protéines  $\beta$ -amyloïde, Tau phosphorylé et de BACE-1 chez le groupe témoin (Sham), le groupe traité à la thymoquinone ( $A\beta$ -TQ) et le groupe uniquement sous perfusion de protéines  $\beta$ -amyloïde ( $A\beta$ ) [50].

D'abord le taux de BACE-1 du groupe traité à la thymoquinone (A $\beta$ -TQ) est égale au groupe témoin (Sham) alors que comparé au groupe uniquement sous perfusion de protéines  $\beta$ -amyloïde (A $\beta$ ) il est diminué. Ensuite l'expression de la  $\beta$ -amyloïde est la plus faible dans le groupe traité à la thymoquinone même comparé au groupe témoin (Sham) confirmant à nouveau l'inhibition de la BACE-1 ainsi que potentiellement une autre inhibition inconnu. Enfin l'expression de la protéine tau est également la plus faible dans le groupe traité à la thymoquinone même comparé au groupe témoin (Sham) confirmant l'inhibition de l'expression de la protéine tau par la thymoquinone.

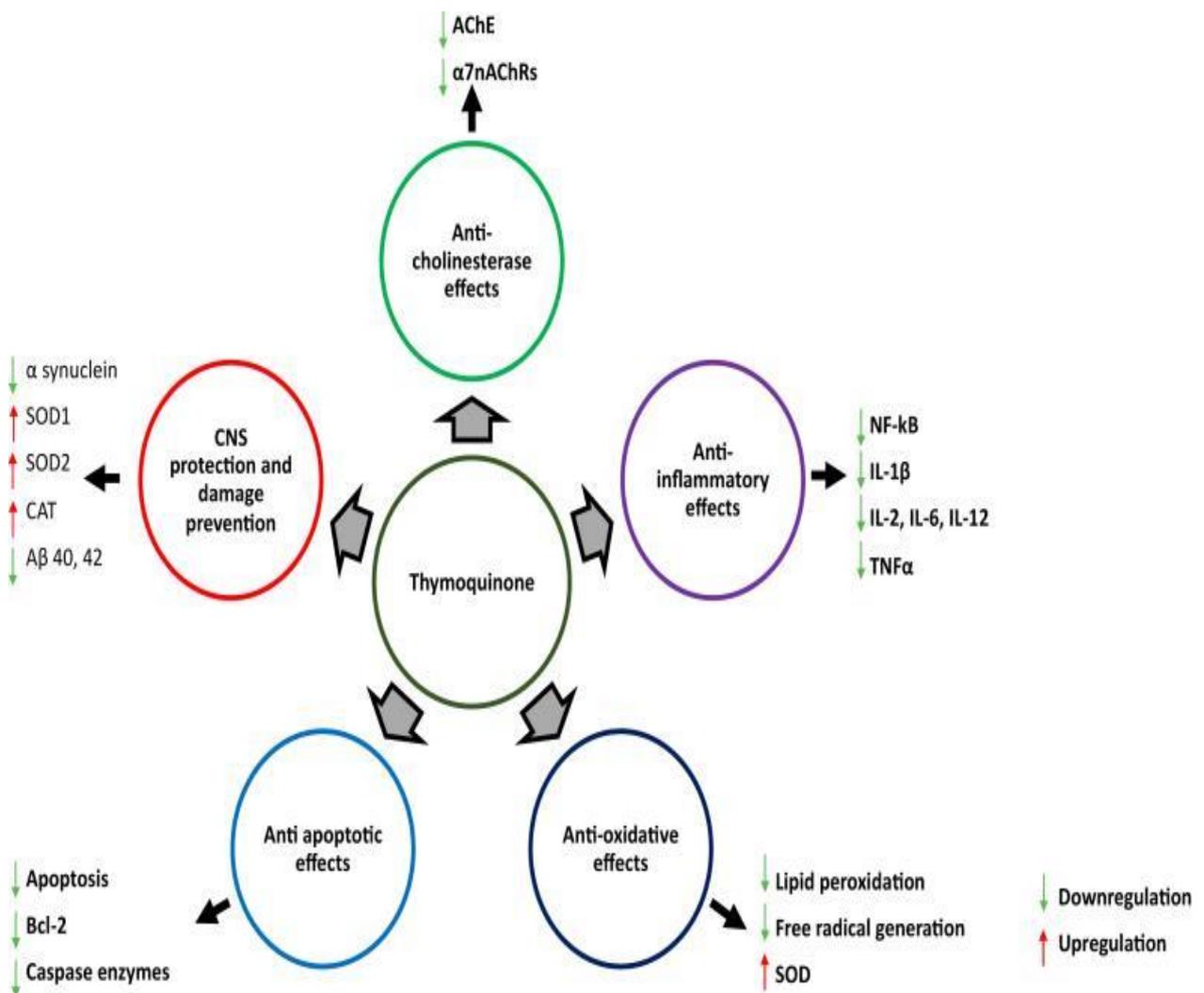


**Figure 41** : Résultats de la thymoquinone sur l'expression des protéines  $\beta$ -amyloïde, Tau phosphorylé et de BACE-1.

En dehors des protéines tau et  $\beta$ -amyloïde, l' $\alpha$ -synucléine s'agrège aussi dans la maladie d'Alzheimer au niveau des jonctions synaptiques ce qui entraîne une perte de fonction de ces derniers. La thymoquinone réduit cette agrégation de l' $\alpha$ -synucléine [51]. La thymoquinone réduit les dommages neuronaux en augmentant l'expression

des gènes liés à l'effet anti-oxydant comme la superoxyde dismutase 1 et 2 (SOD 1 et SOD 2) ainsi que la Catalase (CAT) [52].

La thymoquinone agit aussi par un effet anti-apoptotique qui se manifeste par l'augmentation de l'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 au niveau des mitochondries ainsi que par la diminution des niveaux de protéines pro-apoptotiques bax et caspase 3, 8 et 9 [51].



**Figure 42** : Potentiels thérapeutiques de la thymoquinone dans la maladie d'Alzheimer.

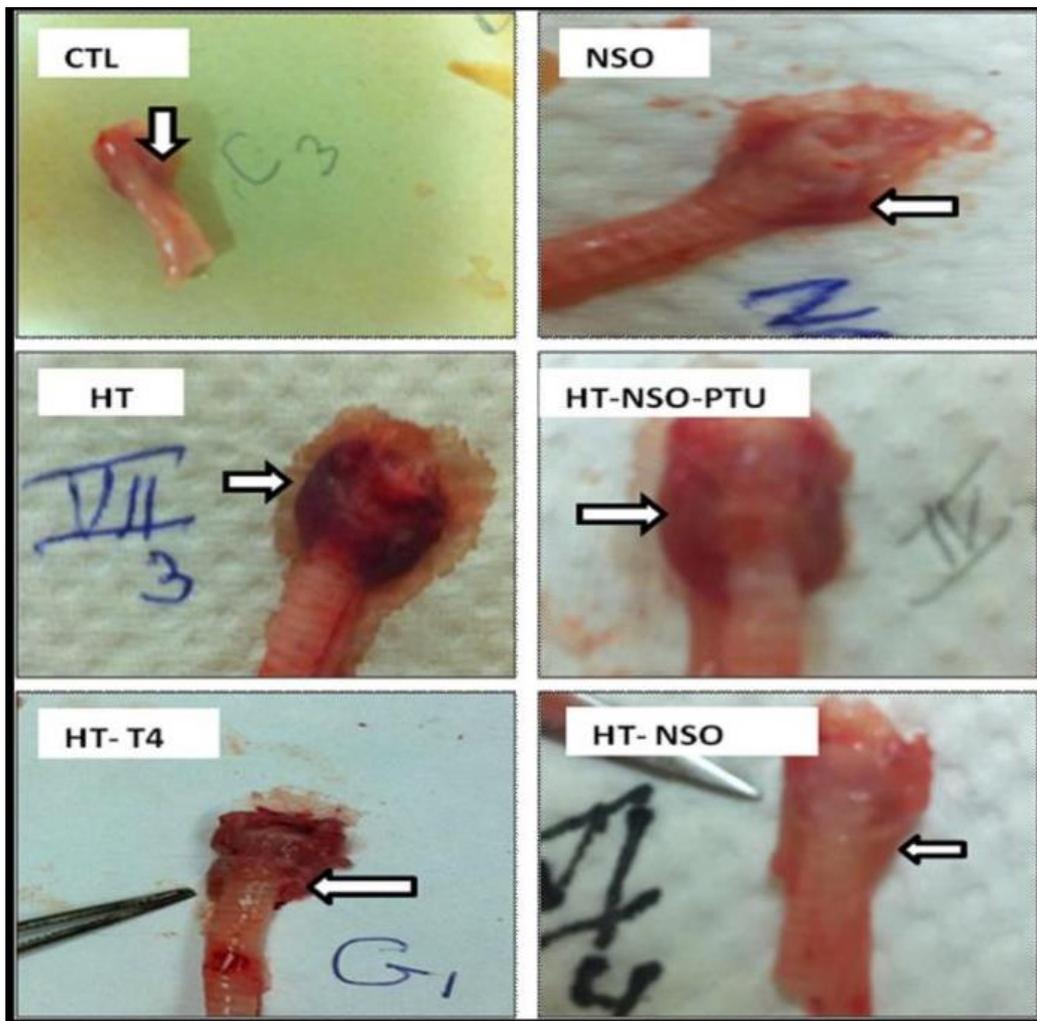
### k) Activité anti-hypothyroïdienne

L'huile de nigelle possède des propriétés intéressantes dans l'hypothyroïdie [53]. Il a été démontré chez le rat qu'elle agit via son effet anti-oxydant sur l'hypothyroïdie, en régularisant le niveau total de la triiodothyronine (T<sub>3</sub>) [53]. La figure ci-dessous synthétise les résultats obtenus chez des rats atteints d'hypothyroïdie induite par propylthiouracile. On peut observer que chez le groupe atteint d'hypothyroïdie traité à l'huile de nigelle à 400mg/kg/jour pendant 1 mois (HT-NSO), le taux de T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> a augmenté et le niveau de TSH a diminué de manière significative comparé au groupe atteint d'hypothyroïdie non traité (HT). D'ailleurs les valeurs du groupe atteint d'hypothyroïdie traité à l'huile de nigelle (HT-NSO) étaient également proches des valeurs du groupe atteint d'hypothyroïdie traité à la thyroxine (HT-T<sub>4</sub>) ainsi que des valeurs normales du groupe témoin (CTL). Dans le groupe de rats atteints d'hypothyroïdie induite par le propylthiouracile et toujours traité par ce dernier (HT-NSO-PTU), l'action de l'huile de nigelle sur les valeurs de T<sub>3</sub> et de TSH était moins flagrante mais quand même plus favorable que les valeurs de T<sub>3</sub> et de TSH des rats atteints d'hypothyroïdie avec arrêt du traitement au propylthiouracile (HT). Cela permet de déduire que l'huile de nigelle possède effectivement un puissant effet régulateur thyroïdien [53].

**Tableau 4 :** Résultats de l'huile de nigelle sur les valeurs de Triiodothyronine (T<sub>3</sub>), Thyroxine (T<sub>4</sub>) et de TSH.

Parameters	Study groups					
	CTL	HT	HT-T <sub>4</sub>	HT-NSO-PTU	HT-NSO	CTL-NSO
TSH (mIU/L)	3.57±1.52	19.6±3.08 <sup>*</sup>	1.83±0.26 <sup>ab</sup>	12.0±2.22 <sup>ab*</sup>	2.51±0.54 <sup>a</sup>	3.60±0.79 <sup>a</sup>
T <sub>3</sub> (pg/ml)	3.79±0.67	0.61±0.19 <sup>*</sup>	2.31±0.17 <sup>ab*</sup>	0.71±0.16 <sup>b*</sup>	3.25±0.08 <sup>ab*</sup>	4.04±0.25 <sup>a</sup>
T <sub>4</sub> (pg/ml)	27.19±1.32	0.32±0.06 <sup>*</sup>	33.3±1.10 <sup>a</sup>	0.30±0.07 <sup>b*</sup>	32.3±1.44 <sup>ab*</sup>	29.1±1.14 <sup>a</sup>

L'expérience s'est poursuivie avec la dissection des rats des différents groupes afin d'observer leurs glandes thyroïdes. Il a pu être remarqué comme illustré figure 43, que les groupes témoin (CTL), témoin traité à l'huile de nigelle (NSO) et hypothyroïdien traité à l'huile de nigelle (HT-NSO) ne présentaient aucun goitre. Alors qu'à l'inverse les groupes hypothyroïdie (HT), hypothyroïdie traitée à la thyroxine (HT-T4) ainsi que le groupe hypothyroïdie traitée à l'huile de nigelle et toujours au propylthiouracil (HT-NSO-PTU) présentaient un goitre comme on peut le voir sur la figure ci-dessous. Cela laisse supposer un effet anti-goitrogène de l'huile de nigelle sur la glande thyroïde [53].



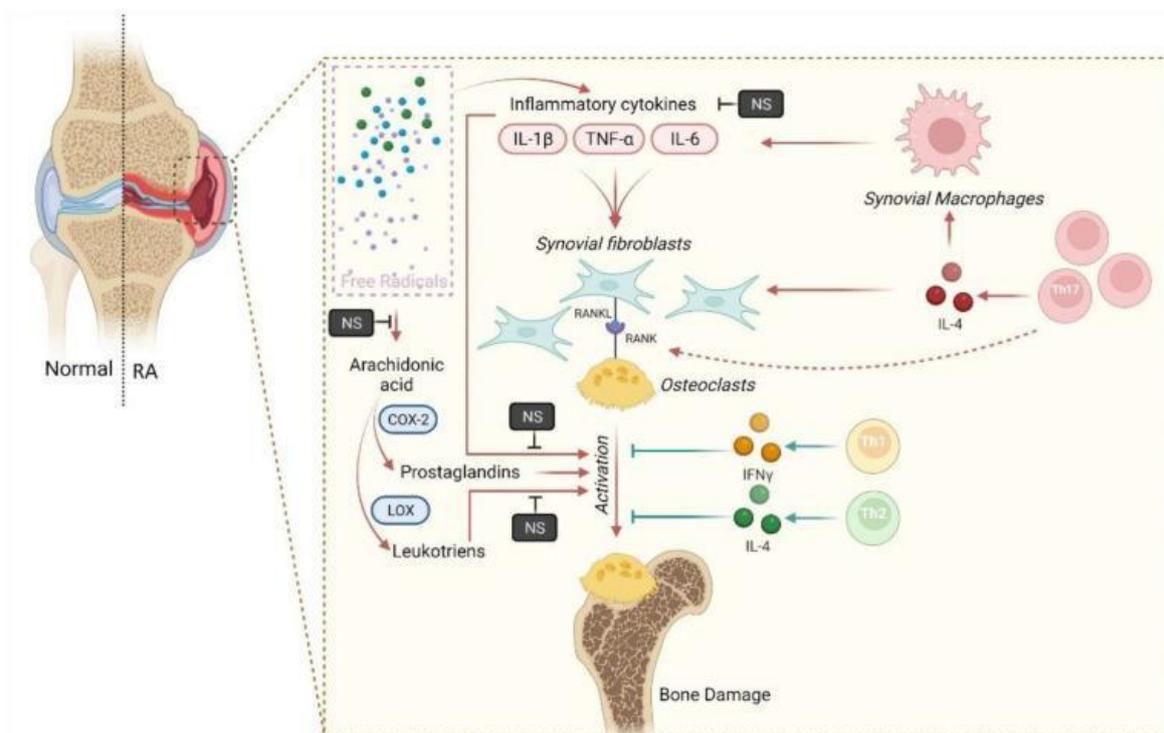
**Figure 43 :** Effet anti-goitrogène de l'huile de nigelle chez le rat.

## I) Activité anti-ostéoporotique

L'huile de nigelle possède des propriétés intéressantes dans l'ostéoporose [54-56]. Tout d'abord le *N. sativa* agit en favorisant l'absorption intestinal du calcium grâce à l'acide oléique l'un de ses composants, qui augmente aussi les niveaux de vitamine D et d'ostéocalcine, une hormone sécrétée par les ostéoblastes améliorant la fixation du calcium. Le *N. sativa* favorisant également l'absorption du calcium intestinal via l'acide 2,4-dihydroxyphénylacétique qui par ses effets oestrogéniques permet une meilleure absorption intestinal du calcium [54] [55].

Autre effet anti-ostéoporotique, la thymoquinone bloque les radicaux libres et empêche l'activation des NF-kB, des cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines IL-1, IL-6 et le TNF- $\alpha$ , contribuant ainsi à une inhibition de l'activation des ostéoclastes comme illustré figure 44 [56]. Ensuite la thymoquinone bloque également la cyclooxygénase (COX) et la lipoxygénase (LOX) ce qui empêche le métabolisme de l'acide arachidonique en prostaglandines et leucotriènes, inhibant ainsi l'inflammation et l'activation des ostéoclastes comme illustré figure 44 [56].

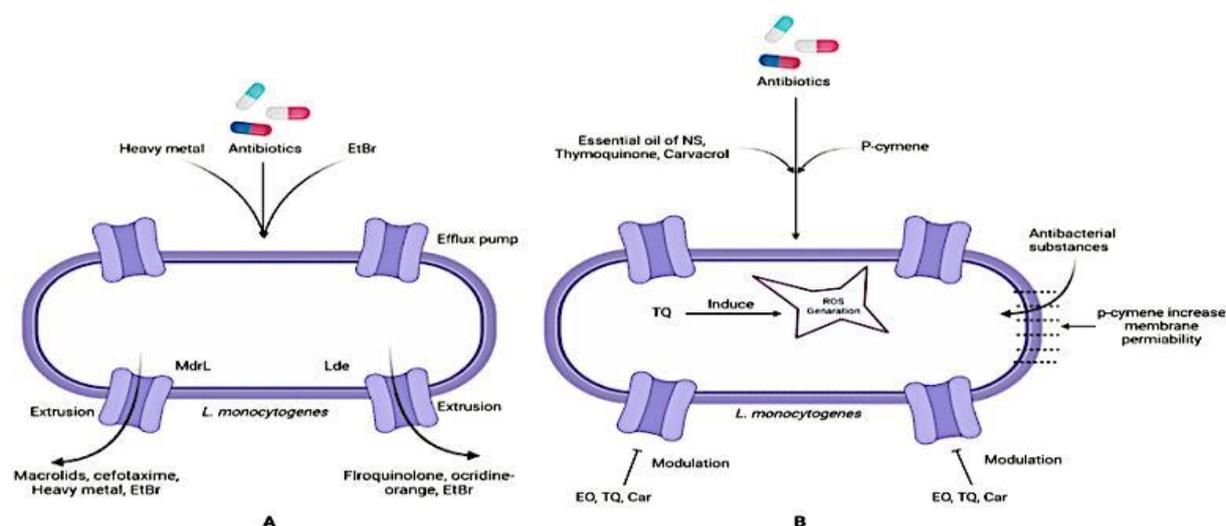
Enfin la thymoquinone augmente l'expression de la protéine morphogénétique osseuse 2 (BMP-2) ce qui stimule fortement la différenciation des ostéoblastes et la formation osseuse [56].



**Figure 44** : Mécanismes protecteur du *N. sativa* contre l'ostéoporose.

### m) Activité antibactérienne

L'huile de nigelle possède des propriétés bactéricides puissantes sur les bactéries Gram positif et Gram négatif [57]. Deux des composants de l'huile, la thymoquinone, le carvacrol qui inhibent les pompes d'efflux multidrogues des bactéries. Ces pompes sont essentielles pour la survie de celles-ci car elles leur permettent d'expulser les molécules toxiques comme par exemple les antibiotiques, les métaux lourds depuis l'intérieur de la cellule vers le milieu extérieur [57]. En bloquant ces pompes à efflux la thymoquinone et le carvacrol jouent un grand rôle et permettent d'envisager des perspectives dans la lutte contre résistance aux antibiotiques. Autre mécanisme bactéricide de la thymoquinone est qu'une fois à l'intérieur de la cellule bactérien, elle favorise le stress oxydatif et l'apoptose en augmentant la production de radicaux libres. Enfin l'un des composants de l'huile, le *p*-cymène augmente la perméabilité membranaire des cellules bactériennes, favorisant ainsi l'afflux dans le milieu intérieur de la bactérie de molécules bactéricides [57]. Tout cela est illustré dans la figure 45, montrant les mécanismes d'actions de l'huile de nigelle sur la résistance aux antibiotiques. (A) représente une souche de *Listeria monocytogenes* effluant des macrolides, du céfoxamine, de la fluoroquinolone, de l'acridine orange, des métaux lourds et le bromure d'éthidium grâce à ses pompes à efflux MdrI et Lde. (B) montre l'action de la thymoquinone et du carvacrol inhibant les pompes à efflux MdrI et Lde, la thymoquinone augmentant aussi la génération de radicaux libres, ainsi que le *p*-cymène augmentant la perméabilité membranaire et l'afflux de substances bactéricides [57].



**Figure 45** : Les mécanismes d'actions de l'huile de nigelle sur la résistance aux antibiotiques.

Il a été réalisé un bilan de l'activité antibactérienne en fonction des différentes méthodes d'extraction de graines de *N. sativa*, ainsi que le diamètre de la zone d'inhibition produite par ces extraits contre plusieurs souches Gram négatif et Gram positif comme illustré tableau 5 [57].

**Tableau 5** : Activité antibactérienne *in vitro* des extraits de *N. sativa*.

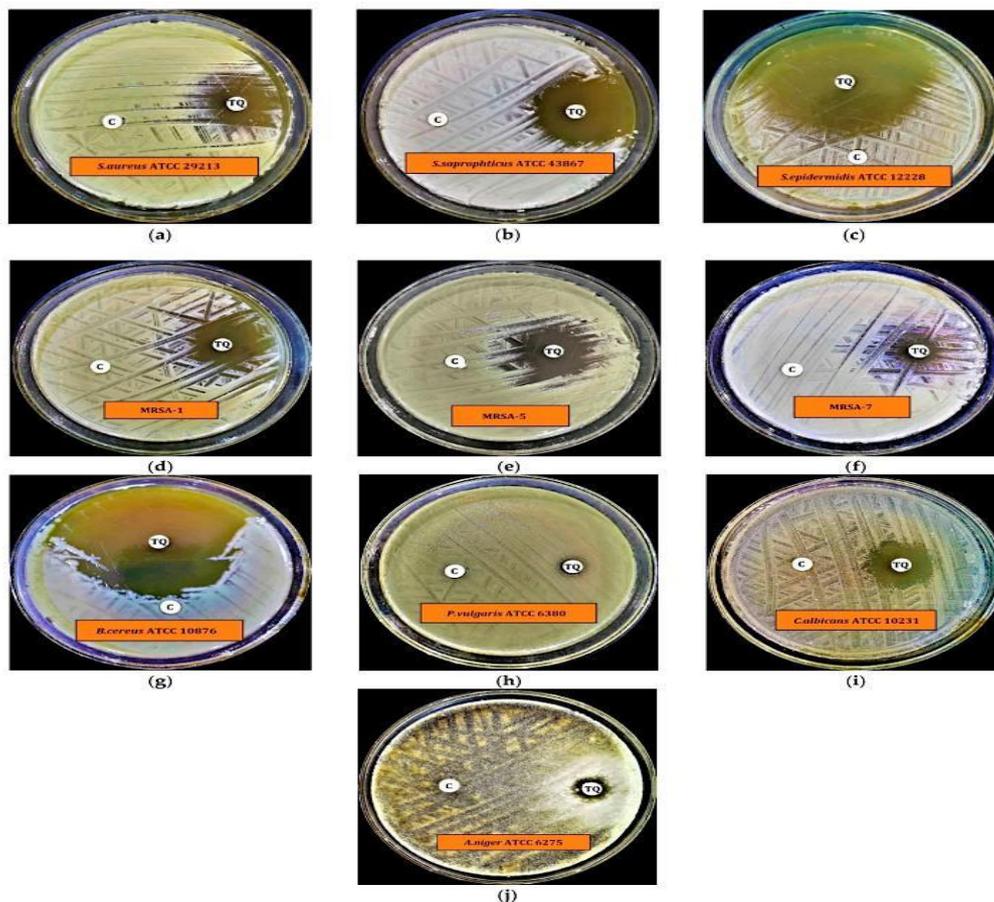
Partie de la plante	Méthode d'extraction	Bactéries testés	Type de Gram	Zone d'inhibition
Graine	n-hexane	<i>A.hydrophila</i>	-	37,5 mm
		<i>B.cereus</i>	+	29,5 mm
		<i>B.subtilis</i>	+	27 mm
		<i>Corynbacterium xerosis</i>	+	32,5 mm
		<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	23,6 mm
		<i>Enterococcus faecalis</i>	+	19,5 mm
		<i>E.coli</i>	-	24 mm
		<i>K.pneumoniae</i>	-	18,8 mm
		<i>Listeria monocytogenes</i>	+	21,5 mm
		<i>Mycobacterium smegmatis</i>	+	32,2 mm
		<i>Proteus vulgaris</i>	-	35 mm
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	21,2 mm
		<i>Pseudomonas fluorescens</i>	-	21,4 mm
		<i>S.typhimurium</i>	-	24,4 mm
		<i>S.aureus</i>	-	29,5 mm

		<i>Y.enterocolitica</i>	+	16,5 mm
		<i>Streptococcus salivarius</i>	+	24 mm
		<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	+	24,5 mm
		<i>Lactobacillus paracasei</i>	+	21 mm
		<i>Leu. pseudomesenteroides</i>	+	19,3 mm
		<i>Leu.gelidum</i>	+	19,6 mm
		<i>Weissella paramesenteroides</i>	+	23,3 mm
Graines	Ethanol	<i>S.epidermidis</i>	+	15 mm
		<i>K.pneumonia</i>	-	ND
		<i>B.cereus</i>	+	8 mm
		<i>B.subtilis</i>	+	7 mm
		<i>E.coli</i>	-	ND
		<i>S.typhimurium</i>	-	9 mm
		<i>Vibrio cholera El Tor</i>	-	24 mm
Graines	Chloroforme	<i>S.aureus</i>	+	19 mm
		<i>B.cereus</i>	+	16 mm
		<i>B.subtilis</i>	+	26 mm
		<i>Vibrio cholera El Tor</i>	-	20 mm
Graines	Méthanol	<i>S.mutans</i>	+	12,7 mm
		<i>S.mitis</i>	+	10,4 mm
Graines	Huile essentielle	<i>S.enetrica</i>	-	20-14 mm

On constate que l'inhibition a été globalement la plus faible avec l'extrait à l'éthanol alors qu'à l'inverse l'inhibition la plus forte est obtenue par l'extrait de n-hexane. Cela est probablement due à la plus grande affinité du n-hexane que les autres solvants

pour les molécules lipophiles aux propriétés antibactériennes comme la thymoquinone, le carvacrol et le *p*-cymène.

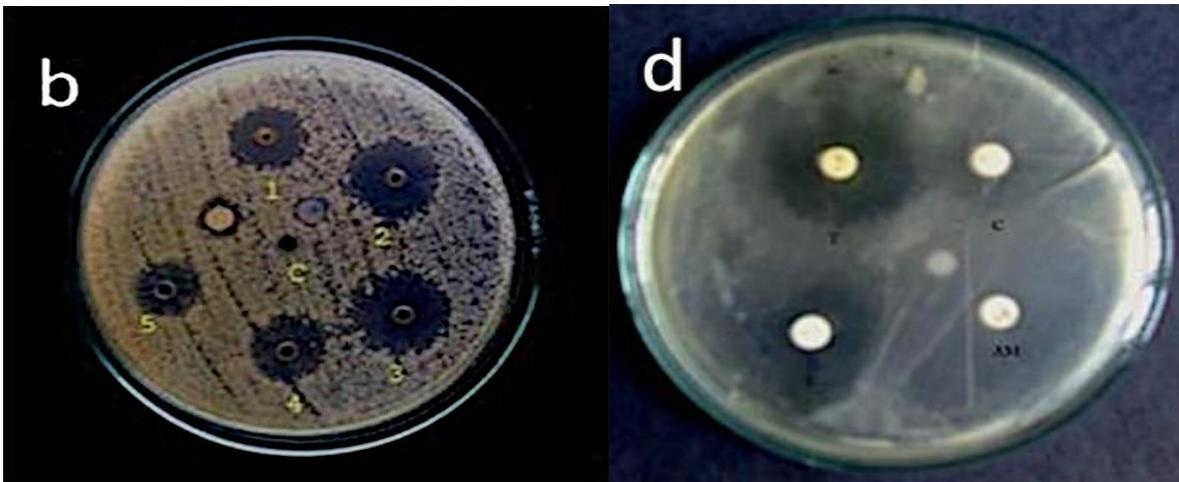
Dans une autre étude il a été observé l'activité bactéricide de la thymoquinone à une concentration de 200 µg/disc contre certains pathogènes humains, comme en A) *S. aureus*, B) *S. saprophyticus*, C) *S. epidermidis*, D) SARM-1, E) SARM-5, F) SARM-7 G) *B. cereus*, H) *P. vulgaris*, I) *C. albicans* et en J) *A. niger* [59].



**Figure 46** : Activité antibactérienne de la thymoquinone contre certains pathogènes humains.

On remarque que l'activité antibactérienne est la plus élevée est contre le *B. cereus* qui est une bactérie Gram positif responsable de toxi-infection. Ainsi que contre le *S. epidermidis* qui est une bactérie Gram positif très souvent multirésistante (à la pénicilline, méticilline, à la rifampicine et possédant une hétérorésistance à la vancomycine) et qui est l'agent causal le plus fréquemment impliqué dans les infections due à des dispositifs médicaux comme des cathéters intraveineux [60] [61].

Une comparaison a été effectuée entre l'activité bactéricide d'un extrait de n-hexane de graines de *N. sativa* et l'activité bactéricide de différents antibiotiques standards sur une souche de *Staphylococcus epidermidis* comme illustrée figure 47 [58].



**Figure 47 :** Activité antibactérienne du *N. sativa* comparé à des antibiotiques standard sur une souche bactérienne de *S.epidermidis*.

On peut observer en (b) l'action des extraits de n-hexane de graines *N. sativa* à différentes concentration [(1) 1,5mg/ml, (2) 3 mg/ml, (3) 4,5mg/ml, (4) 6 mg/ml, (5) 7,5 mg/ml, (C) contrôle]. On peut observer en (d) l'action des différents antibiotiques [ T : Tétracycline ; C : Ciprofloxacin ; E : Érythromycine ; AM : Ampicilline ]. On constate que le *N. sativa* a le potentiel en traitement concomitant d'être un atout majeur dans la lutte contre la résistance bactériennes aux antibiotiques.

#### **n) Activité antifongique**

Elle a été étudié sur une souche d'*Aspergillus parasiticus*. Il a été observé une inhibition du mycélium et de la synthèse d'aflatoxines [57]. Lors d'une analyse d'une souche *Aspergillus fumigatus* responsable de l'aspergillose bronchopulmonaire, il a été remarqué que l'huile de *N. sativa* provoquait un détachement de la couche fibrillaire de la paroi cellulaire de ce dernier ainsi qu'une séparation de la membrane plasmique et de la paroi avec une perturbation du cytoplasme [57]. En poursuivant les recherches il a été synthétisé les résultats de l'effet antifongique de l'huile essentielle de nigelle ainsi que d'autres extraits de graines de nigelle dans le tableau 6 [57].

**Tableau 6** : Activité antifongique *in vitro* des extraits de *N. sativa*.

	Myco-organisme fongique	Extrait	Concentration inhibitrice 50 (CI <sub>50</sub> ) (mg/ml)
Levures pathogènes	<i>C.albicans</i>	Huile essentielle	4,9
	<i>C.dublinsiensis</i>	Huile essentielle	5,1
	<i>C.glabrata</i>	Huile essentielle	5,9
	<i>C.krusei</i>	Huile essentielle	4,9
Dermatophytes	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	Aqueux	16
		Huile essentielle	0,6
		Éther	40
		Méthanol	8
	<i>Trichophyton rubrum</i>	Huile essentielle	11
		Éther	40
	<i>Epidermophyton floccosum</i>	Huile essentielle	0,6
		Éther	40
	<i>Gypse Microsporium</i>	Huile essentielle	11
		Méthanol	3
Aqueux		8	

	<i>Microsporium canis</i>	Huile essentielle	11
		Méthanol	3
		Aqueux	8
		Éther	10
	<i>Trichophyton interdigitale</i>	Éther	40
Fongiques filamenteux non dermatophytes	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Huile essentielle	1,5
	<i>A.flavus</i>	Huile essentielle	2

On constate que l'huile essentielle dispose d'une concentrations inhibitrices 50 (CI<sub>50</sub>) faible et donc d'un effet antifongique important mais pas sur toutes les souches fongiques. On peut se demander si cette activité antifongique de l'huile essentielle de *N.sativa* n'est pas diminuée à cause du processus d'entraînement à la vapeur d'eau lors l'obtention de l'huile essentielle qui exclurait des principes actifs extrêmement hydrophobe comme la thymoquinone ou d'autres [64].

#### **o) Activité antivirale**

L'huile de *N. sativa* augmente le taux de lymphocytes T auxiliaires (CD4 et CD8) et les cellules natural killer (NK) stimulant ainsi la réponse immunitaires [57].

La nigelline un composant du *N.sativa*, inhibe la réplication viral en se liant au nucléocapside ainsi qu'aux protéases nécessaire à la maturation structurelle des protéines virale et également à l'empaquetage de l'ARN [57].

Enfin l' $\alpha$ -hédérine et la nigelline bloquent les récepteurs ACE2 qui jouent un rôle cruciale dans l'infection en servant de site d'amarrage à de nombreux virus comme COVID-19, la grippe H1N1 ou encore la grippe aviaire H5N1 [57][62].

## 2.2. Toxicité

### a) Toxicité aiguë

Dans une étude sur la toxicité aiguë de l'huile de nigelle chez le rat, il a pu être découvert que la DL<sub>50</sub> par voie orale était de 28,8 ml/kg de poids corporel. Il a été administré à des rats différentes doses orales d'huile de nigelle (10, 15, 20, 25, 30, 40 et 50 ml/kg), pour toutes les doses cela a entraîné des troubles du comportement, une agitation suivie d'une sédation et 12 heures après l'administration tous les animaux étaient morts [63]. On peut émettre l'hypothèse que cela pourrait être due à la thymoquinone qui est très présente dans l'huile et qui possède une toxicité à forte dose. Dans une autre étude toujours sur la toxicité aiguë du *N. sativa* mais cette fois avec des extraits méthanoliques, chloroformiques et aqueux, 4 doses différentes (6, 9, 14 et 21 ml/kg) de ces 3 types d'extractions ont été administrées. L'analyse n'a révélée aucune mortalité ou morbidité chez les animaux, on peut également émettre l'hypothèse que cela pourrait être due à une concentration en thymoquinone plus faible dans les différents extraits que dans l'huile, du fait de l'hydrophobie élevée de la thymoquinone [64]. Dans une étude portant cette fois sur l'huile essentielle de *N. sativa*, il a été observé que l'administration à des doses différentes (0,2 ; 0,4 ; 0,8 ; 1 mg/kg) chez des rats a entraîné une mortalité nulle [63]. On peut émettre l'hypothèse que le processus de distillation à la vapeur d'eau durant l'obtention de l'huile essentielle ne permettent qu'une très faible concentration en thymoquinone à cause de sa forte hydrophobie diminuant le risque de toxicité [64].

### b) Toxicité chronique

Dans une étude sur la toxicité chronique de l'huile de nigelle chez le rat, il a été administré pendant 12 semaines une dose orale de 2 ml/kg en se basant sur les travaux précédents sur la toxicité aiguë [63]. Les analyses hématologiques ont révélé une baisse des leucocytes et des plaquettes mais paradoxalement une augmentation significative de l'hématocrite avec une augmentation de l'hémoglobine, du volume glomérulaire moyen, de l'hémoglobine corpusculaire moyenne et de la concentration moyenne d'hémoglobine corpusculaire. Au niveau histologique aucun dommage n'a été détecté dans les différents organes [63].

### **c) Toxicité chez l'homme**

Elle a été étudiée chez l'homme, par administration d'une dose orale de 5 ml/jour pendant 26 jours à des volontaires sains. Aucun effet indésirable hépatique, rénale ou gastro-intestinale n'a été constaté [63]. Chez d'autres volontaires mais cette fois diabétiques il a été administré sous forme de gélules, 3 g/jour de graines de *N. sativa* pendant 3 mois, aucune altération des fonctions rénales ou hépatiques n'a pu être observé [63]. Cependant il faut souligner que chez des volontaires sains traités à 5 g/jour de graines de nigelle sous forme de gélules, il a été constaté un effet inhibiteur des cytochromes CYP2D6 et CYP3A4 dans les microsomes hépatiques [64]. Ce qui laisse penser qu'à forte dose le *N. sativa* pourrait provoquer des interactions médicamenteuses.

#### **2.3. Effets indésirables et précautions**

Il a pu être documenté que l'huile de nigelle appliquée pouvait entraîner des cas très rares de troubles dermatologique [63]. Le 1<sup>er</sup> cas est un homme de 28 ans qui a utilisé par voie cutanée l'huile de nigelle pure sur son cou pendant une durée de 3 mois afin de traiter un mal de gorge persistant, a présenté un eczéma maculopapuleux sur la zone d'un cou et s'étendant jusqu'aux bras et au dos [63].

Dans un autre cas chez une femme de 31 ans présentant un eczéma au niveau des mains depuis 8 mois employant régulièrement l'huile essentielle de nigelle par voie topique sur ses mains, il s'est avéré plus tard qu'elle présentait des signes d'une dermatite subaiguë [63]. Dans un dernier cas bien plus grave, une femme de 56 ans présentait des lésions bulbeuses sévères après 15 jours de prise par voie orale de 2 gélules de 500 mg d'huile essentielle de nigelle [63]. Pour les précautions, il faut souligner le fait que l'huile de nigelle est photosensibilisante et qu'elle provoque des réactions douloureuses en cas d'application sur une plaie ou une muqueuse [64].

#### **2.4. Interactions médicamenteuses et contre-indications**

Il n'y a pas à ce jour d'interactions médicamenteuses recensées malgré l'effet inhibiteur enzymatique constaté à forte dose de *N. sativa* [64]. Cependant il est

raisonnable par contre au vu des effets hématologiques à long terme de l'huile de nigelle d'être vigilants chez les personnes sous anticoagulant [63].

### **3. Perspectives dans les maladies chroniques**

#### **3.1. Effets thérapeutiques dans le diabète de type 2**

Dans un essai clinique randomisé il a été comparé les effets de l'huile de nigelle par rapport à la metformine sur le contrôle de la glycémie et les valeurs biologiques des patients atteints de diabète de type 2 [65]. Cette essai clinique a durée 3 mois, pendant lesquels le groupe C a reçu un traitement de 2 g de metformine par jour alors que le groupe N a reçu des capsules molles contenant 450 mg d'huile de nigelle à prendre 3 fois par jour soit 1350 mg/jour. Dans le groupe metformine 23 personnes ont été jusqu'au terme de l'essai clinique alors que pour le groupe huile de nigelle il était 21 personnes [65].

Au bout de 3 mois il a pu être relevé que l'huile de nigelle était moins efficace que la metformine sur la diminution la glycémie post prandiale, l'hémoglobine glyquée ou encore sur l'augmentation des fonctions sécrétrices des cellules  $\beta$  du pancréas [66]. Malgré tout, les auteurs de l'essai clinique admettent qu'une dose de 2-3 g/jour d'huile de nigelle aurait données de meilleurs résultats comme vu dans un autre essai clinique [66].

Toute fois à ce faible dosage l'huile de nigelle était comparable à la metformine sur l'augmentation de la sensibilité à l'insuline. L'huile de nigelle a également eu des effets positifs supérieur sur la perte de poids, l'IMC et le tour de taille [65]. On peut émettre l'hypothèse que cela est probablement due à l'effet inhibiteur sur l'HMG-CoA réductase ainsi que sur l'absorption des sucres et des lipides au niveau intestinale [34]. Enfin il faut souligner aussi que durant l'essai clinique, l'huile de nigelle a été bien tolérée et n'a provoquée aucun effets indésirables comparativement à la metformine [65]. Tous ces résultats on peut l'observer dans le tableau ci-dessous, qui compare les valeurs biologiques dans le groupe C (Metformine 2 g/jour) et le groupe N (huile de Nigelle 1350 mg/jour) au cours d'une période de 3 mois. Avec (-0 baseline) pour le début du traitement, (-End) pour la fin du traitement, (FBP fasting blood glucose) pour la glycémie à jeun, (2hpp 2h post prandial) pour la glycémie 2h post prandiale, (A1C glycated hemoglobin) pour l'hémoglobine glyquée, (%B secretory function) pour la

fonction sécrétoire des cellules  $\beta$  du pancréas, (%S insulin sensitivity) pour la sensibilité à l'insuline, (IR insulin resistance) pour l'insulino-résistance, (Wt weight) pour le poids des patients, (Ht height) pour la taille des patients, (BMI body mass index) pour l'indice de masse corporelle, (WC waist circumference) pour le tour de taille des patients [65]. Ces résultats montrent le potentiel de l'huile de nigelle dans le diabète de type 2 mais également des pistes intéressantes dans l'élaboration de nouveaux médicaments anti-diabétiques.

**Tableau 7 :** Comparaison des valeurs biologiques obtenus par la Metformine et par l'huile de nigelle.

Parameter	Groups				P value
	C (n = 23)		N (n = 21)		
	Mean $\pm$ SD	Median (IQR)	Mean $\pm$ SD	Median (IQR)	
FBG-0	166.2 $\pm$ 52.8	168.0 (88.0–320.0)	142.5 $\pm$ 50.4	130.0 (85.0–285.0)	0.042*
FBG -End	120.7 $\pm$ 25.4	119.0 (74.0–164.0)	119.8 $\pm$ 23.7	116.0 (87.0–192.0)	0.796
P value		<0.001*		0.001*	
FBG_change	21.9 $\pm$ 22.7	19.2 (-37.5–69.1)	11.7 $\pm$ 15.3	9.6 (-7.9–61.1)	0.028*
2hpp-0	245.9 $\pm$ 60.0	246.0 (130.0–384.0)	201.4 $\pm$ 48.1	201.0 (104.0–329.0)	0.006*
2hpp -End	171.7 $\pm$ 57.9	168.0 (90.0–272.0)	184.1 $\pm$ 47.5	181.0 (94.0–296.0)	0.549
P value		<0.001*		0.06	
2hpp_change	26.2 $\pm$ 30.2	30.4 (-56.9–70.8)	6.5 $\pm$ 22.2	9.0 (-46.0–46.7)	0.013*
A1C-0	7.58 $\pm$ 1.63	7.60 (5.40–11.90)	7.44 $\pm$ 1.16	7.30 (5.80–10.00)	0.823
A1C -End	6.55 $\pm$ 0.72	6.50 (5.10–8.60)	7.01 $\pm$ 0.83	7.00 (5.50–8.80)	0.040*
P value		0.003*		0.177	
A1C_change	10.7 $\pm$ 16.4	13.2 (-16.1–42.9)	4.2 $\pm$ 14.9	1.4 (-27.9–37.8)	0.217
f. insu.-0	12.7 $\pm$ 5.9	11.3 (5.2–24.0)	18.2 $\pm$ 12.9	13.4 (5.0–56.4)	0.226
f.insul -End	11.5 $\pm$ 5.3	11.8 (3.2–23.8)	16.5 $\pm$ 13.1	10.4 (3.6–54.5)	0.589
P value		0.361		0.715	
F.insu_change	-1.8 $\pm$ 54.0	5.6 (-173.1–75.6)	-1.9 $\pm$ 50.9	3.4 (-114.462.6)	0.972
%B-0	53.2 $\pm$ 38.1	36.9 (8.9–160.1)	83.3 $\pm$ 52.5	70.3 (12.9–209.5)	0.018*
%B -End	78.6 $\pm$ 47.5	68.2 (22.8–242.4)	97.1 $\pm$ 63.7	71.0 (19.0–273.2)	0.307
P value		0.004*		0.23	
B_change	-113.5 $\pm$ 245.9	-38.6 (-1085.4–41.7)	-32.5 $\pm$ 72.3	-27.8 (-288.6–45.2)	0.162
%S- 0	66.4 $\pm$ 32.0	61.7 (27.4–134.8)	59.7 $\pm$ 39.0	50.3 (10.6–143.0)	0.285
%S -End	83.1 $\pm$ 51.4	67.0 (31.5–224.8)	67.3 $\pm$ 40.8	70.4 (14.8–204.7)	0.655
P value		0.153		0.375	
S_change	-38.2 $\pm$ 85.3	-16.0 (-351.4–62.0)	-33.3 $\pm$ 71.7	-24.2 (-165.3–51.1)	0.823
IR-0	1.87 $\pm$ 0.87	1.62 (0.74–3.65)	2.59 $\pm$ 2.00	1.99 (0.70–9.43)	0.285
IR -End	1.58 $\pm$ 0.72	1.49 (0.44–3.17)	2.20 $\pm$ 1.65	1.42 (0.49–6.76)	0.647
P value		0.089		0.266	
IR_change	5.5 $\pm$ 51.8	13.9 (-163.5–78.1)	1.8 $\pm$ 50.2	19.3 (-104.3–62.2)	0.823
wt-0	87.7 $\pm$ 17.0	83.0 (66.0–134.0)	86.9 $\pm$ 17.9	82.0 (63.5–131.0)	0.681
wt -End	83.3 $\pm$ 15.4	79.0 (62.0–130.0)	84.4 $\pm$ 17.1	79.0 (61.0–125.0)	0.944
P value		0.002*		0.002*	
wt_change	4.8 $\pm$ 5.7	5.0 (-4.0–16.7)	2.9 $\pm$ 3.2	2.9 (-3.5–8.5)	0.264
BMI-0	34.4 $\pm$ 5.5	34.2(27.0–54.5)	33.3 $\pm$ 6.8	30.1 (24.8–48.9)	0.177
BMI -End	32.6 $\pm$ 4.3	32.5 (27.2–46.2)	32.3 $\pm$ 6.4	30.6 (23.8–46.1)	0.312
P value		0.001*		0.002*	
BMI_change	4.8 $\pm$ 5.7	5.1 (-3.9–16.8)	2.9 $\pm$ 3.1	2.9 (-3.4–8.7)	0.245
waist-0	109.2 $\pm$ 11.7	107.0 (94.0–144.0)	106.1 $\pm$ 13.3	102.0 (86.0–133.0)	0.318
Waist -End	105.8 $\pm$ 11.4	104.0 (92.0–137.0)	103.0 $\pm$ 11.7	100.0 (79.0–124.0)	0.410
P value		0.004*		0.004*	
Waist_change	3.0 $\pm$ 4.4	3.2 (-8.5–13.9)	2.8 $\pm$ 4.4	2.0 (-7.9–12.1)	0.573

### 3.2. Effets thérapeutiques dans l'asthme

Dans un essai clinique randomisé double aveugle placebo de 60 participants, il a été étudié sur un groupe de 30 patients asthmatiques non suffisamment contrôlés, l'effet d'une gélule d'huile nigelle de 500 mg deux fois par jour pendant 4 semaines. Il a été observé que l'huile de nigelle améliorait significativement les fonctions respiratoires durant la journée et dans une moindre proportion l'essoufflement, les symptômes nocturnes ainsi que le recours à la ventoline [67]. Ces résultats sont synthétisés dans le tableau 8 avec Q1 pour la fonction respiratoire diurne, Q2 pour l'essoufflement, Q3 pour les symptômes nocturnes, Q4 pour le recours à la médication, Q5 pour le contrôle global de l'asthme [67].

**Tableau 8 : Résultats au test de contrôle de l'asthme.**

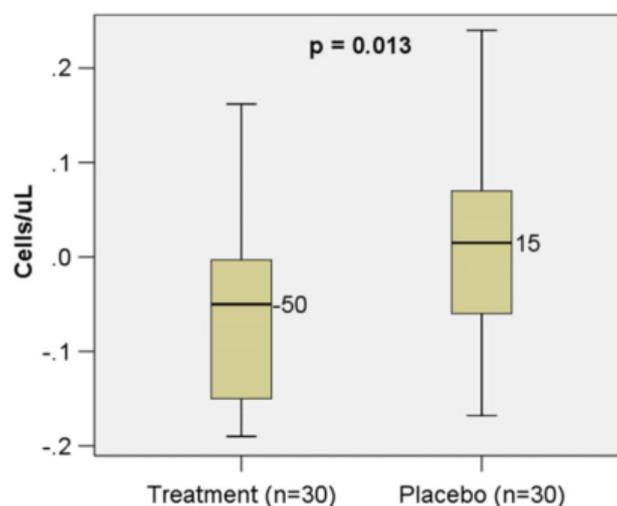
Variable	Pretreatment			Post-treatment		
	Treatment	Placebo	<i>p</i>	Treatment	Placebo	<i>p</i>
Total ACT	16.0 (3.9)	16.6 (3.6)	0.44	21.1 (2.6)	19.6 (3.7)	0.04*
Q1 (daily functioning)	3.4 (0.9)	3.3 (1.1)	0.62	4.4 (0.6)	3.8 (0.9)	0.01*
Q2 (SOB frequency)	3.1 (1.0)	3.4 (1.0)	0.22	4.2 (0.7)	3.9 (0.9)	0.28
Q3 (night symptoms)	3.3 (1.3)	3.6 (1.2)	0.27	4.4 (0.7)	4.0 (1.1)	0.14
Q4 (use of rescue medications)	3.8 (1.3)	3.7 (1.3)	0.77	4.5 (0.7)	4.2 (1.2)	0.17
Q5 (overall asthma control)	2.7 (0.7)	2.7 (0.9)	1.00	4.1 (0.6)	3.5 (0.9)	0.01*

Il a été remarqué également que l'huile de nigelle augmentait le volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) et le débit expiratoire de pointe (DEP) [67]. On peut l'observer dans le tableau 9 avec FEV1 en pourcentage pour le volume expiratoire maximal en 1 seconde, PEF en pourcentage pour le débit expiratoire de pointe, FEF 25-75% en pourcentage pour le débit expiratoire forcé entre 25% et 75% [67].

**Tableau 9 : Résultats aux tests de la fonction pulmonaire.**

	Change in placebo group ( <i>n</i> = 24)	Change in treatment group ( <i>n</i> = 25)	<i>p</i>
Predicted FEV1%	1 (-2 to 5)	4 (-1.25 to 8.75)	0.170
Predicted PEF%	2 (0 to 14.5)	6.5 (0.25 to 22.75)	0.279
Predicted FEF25-75%	3 (-6.5 to 16.5)	2.5 (-7.75 to 18.75)	0.992

Il a pu être constaté une réduction majeure des éosinophiles sanguins de -50 cellules/ $\mu\text{L}$  en moyenne contre 15 cellules/ $\mu\text{L}$  pour le groupe placebo [67].



**Figure 48** : Effet de l'huile de nigelle sur le nombre d'éosinophiles.

Cet essai clinique révèle qu'une supplémentation en huile de nigelle améliore le contrôle de l'asthme avec une évolution positive des fonctions pulmonaires [67]. Cela met en lumière des perspectives intéressantes dans l'emploi de l'huile de nigelle chez des patients asthmatiques insuffisamment contrôlés .

### 3.3. Effets thérapeutiques dans l'épilepsie

Un extrait aqueux de graines nigelle a été étudié dans un essai clinique en double aveugle placebo, regroupant 20 patients âgés de 13 mois à 13 ans atteints d'épilepsies résistantes aux traitements médicamenteux [69]. L'étude s'est déroulée sur 10 semaines, avec 4 semaines de traitement à l'extrait aqueux de graines de nigelle (0,4 mg/kg/8h) ou avec le placebo, puis 2 semaines de sevrage sans traitement au nigelle ou le placebo, avant de reprendre le traitement pendant encore 4 semaines. Il a pu être observé que le groupe traité à l'extrait aqueux de nigelle (0,4 mg/kg/8h) a montré une réduction de nombres de crises par jour, passant d'une moyenne de 5,78 - 7,2 crises par jour à 4,21 - 5,77 crises par jour à la fin du traitement [69]. Alors que pour le groupe placebo a révélé un diminution plus faible passant de 5,55 – 7 crises par jour

à 6,14 – 6,75 crises par jour à la fin de l'étude [69]. Comme on peut le constater dans le tableau ci-dessous synthétisant les résultats obtenus chaque semaine durant 4 semaines pour le groupe traité à l'extrait aqueux de nigelle 0,4 mg/kg/8h (extract period) et le groupe placebo (placebo period) [69]. Tout cela semble indiquer que l'huile de nigelle pourrait avoir un effet positif dans les épilepsies insuffisamment contrôlées.

**Tableau 10** : Résultats du test de Wilcoxon sur la fréquence des crises par jour.

Seizures / Time	First week	2 <sup>nd</sup> week	3 <sup>rd</sup> week	4 <sup>th</sup> week
Extract period	6±7.44	5.03±7.31	4.74±6.89	4.21±5.77
Placebo period	5.55±7	5.34±6.79	5.7±7.14	6.14±6.75
P value	0/381	0/132	0/011	0/001

Cela est confirmé par le degré de satisfaction des parents des patients qui a aussi été évalué, afin de mieux révéler l'effet que l'extrait de graines de nigelle avait sur l'amélioration de la qualité de vie. On peut constater dans le tableau ci-dessous que la satisfaction des parents des enfants du groupe traité à l'extrait de nigelle (extract period) s'élève à 75% contre 30% pour le groupe placebo (placebo period) traduisant un fort impact positif de l'extrait de nigelle dans la vie des enfants à la fin de l'essai clinique [69].

**Tableau 11** : Satisfaction parentale à la fin l'essai clinique.

Time/Satisfaction	Satisfied	Ineffective	Dissatisfied
Extract period	75%	25%	0%
Placebo period	30%	50%	20%

Dans un autre essai clinique en double aveugle placebo chez 22 patients âgées de 1 à 14 ans atteints d'épilepsie insuffisamment contrôlé, il a été étudié cette fois-ci l'effet de la thymoquinone (1 mg/kg) un des principes actifs de l'huile de nigelle [70].

**Tableau 12 :** Caractéristiques des patients ainsi que leurs traitements concomitants.

Groups	Start with thymoquinone	Start with placebo
Gender		
Girl	5	7
Boy	7	3
Age	Mean: 5.58 ± 3.03 years	Mean: 6.15 ± 3.3 years
Weight	Mean: 17.33 ± 6.7 kg	Mean: 18 ± 6.81 kg
Age of diagnosis	Mean: 10.16 ± 20.11 months	Mean: 5 ± 5.03 months
Seizure frequency	Mean: 17.41 ± 9.03 per week	Mean: 16.2 ± 9.75 per week
Type of seizure	All polymorphic	All polymorphic
Drug history	Number of patients	
Phenytoin	12	10
Clonazepam	10	5
Phenobarbital	4	5
Valporate sodium	2	4
Lamotrigine	1	3
Carbamazepine	2	0

<sup>a</sup> Antiepileptic drugs.

Les patients ont été traités à la thymoquinone tout en conservant leurs traitement antiépileptique habituelle sur une période de 4 semaines, suivi de 2 semaines de sevrage à la thymoquinone poursuivi par de nouveau une période de 4 semaines de traitement à la thymoquinone [70]. Il a été constaté qu'après la période de 4 semaines, le groupe traité à la thymoquinone a montré une réduction significative de 54% des crises épileptiques et le groupe placebo a montré une réduction de 9% des crises épileptiques [70].

Durant la seconde période après 2 semaines de sevrage, le groupe traité à la thymoquinone a montré une diminution moins importante des crises à hauteur de 26 % et au contraire une augmentation des crises dans le groupe placebo de 61% des crises [70]. La satisfaction parentale durant l'étude a également révélé une amélioration significative de la qualité de vie des patients traités à la thymoquinone avec 68,3% d'opinion favorable contre 36,4% pour le groupe placebo [70].

**Tableau 13 : Satisfaction des parents durant l'étude.**

Satisfaction	Satisfied	Ineffective	Dissatisfied
Thymoquinone	68.3%	27.2%	4.5%
Placebo	36.4%	50%	13.6%

Ces essais cliniques ont montré que l'extrait aqueux de graines de nigelle et la thymoquinone, mais plus largement l'huile de nigelle s'avère efficace et sûr, pour les patients même les plus jeunes souffrant d'épilepsies résistantes ou insuffisamment contrôlé. Ces résultats encourageant montrent le potentiel encore inexploité d'une supplémentation en huile de nigelle dans la vie des patients épileptiques.

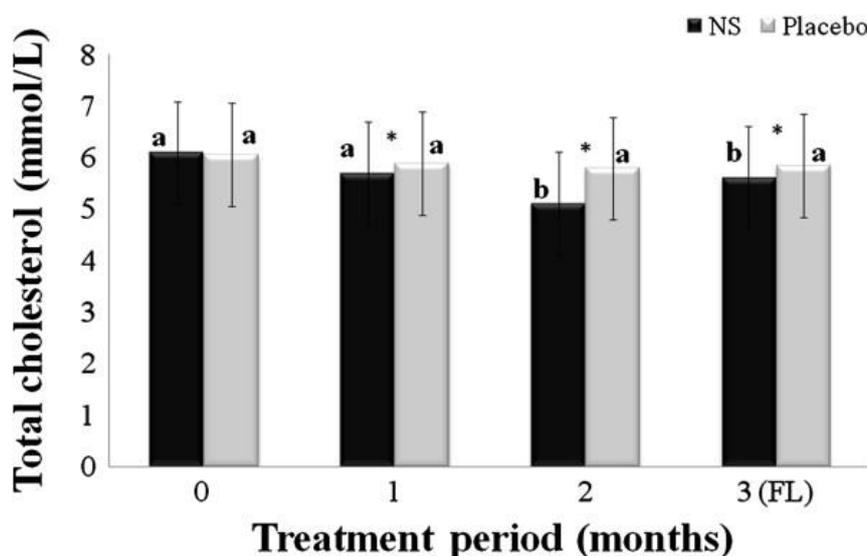
### 3.4. Effets thérapeutiques dans l'hypercholestérolémie

Dans un essai clinique placebo regroupant de 37 femmes ménopausées atteintes d'hypercholestérolémie, il a été étudié l'effet de 2 gélules de graines de nigelle en poudre de 500 mg tous les matins pendant 2 mois [72]. Dans le tableau 14 est résumé les caractéristiques d'âge, de poids, d'IMC, de pourcentage de graisse ainsi que le nombres d'années depuis la ménopause des patientes [72].

**Tableau 14 : Données biologiques des participantes.**

Caractéristiques	Nigelle sativa (n = 19)	Placebo (n = 18)
Âge (années moyennes )	53,22 ± 2,16	53,71 ± 3,57
Poids corporel (kg)	63,07 ± 8,73	64,85 ± 10,69
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,18 ± 4,34	27,75 ± 4,38
Pourcentage de graisse (%)	37,39 ± 8,86	39,48 ± 8,00
Durée de la ménopause (%)		
1-5 ans	89.48	94.44
6-10 ans	10.52	5.56

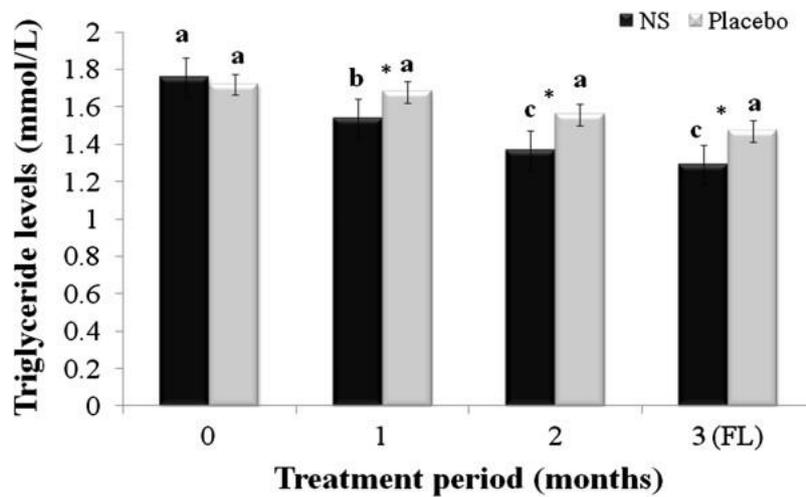
Il a été observé après 2 mois de traitement, que le *N. sativa* améliorait significativement le cholestérol total ainsi que les taux de triglycérides et de LDL [72]. Tout d'abord en ce qui concerne le cholestérol total sérique moyen, on constate qu'à la suite du 2<sup>ème</sup> mois de traitement placebo les valeurs moyennes sont passées de 6,06 mmol/L avant le traitement à 5,79 mmol/L soit une baisse de 4,45% [72]. Alors qu'après 2 mois de traitement au nigelle les valeurs on diminuées de façon plus importante, passant de 6,09 mmol/L avant le traitement à 5,11 mmol/L soit une baisse de 16,09% [72]. On remarque qu'un mois après l'arrêt du traitement les valeurs moyennes du cholestérol total ont augmentées passant de 5,11 à 5,61 mmol/L [72]. Tout cela semble indiquer que les valeurs reviennent au niveau des valeurs pré-traitement appuyant l'effet thérapeutique du *N. sativa* sur les taux de cholestérol total, peut-être due à son action inhibitrice de l'HMG-CoA réductase [34]. Tous ces résultats sont observable figure 49 [72].



**Figure 49** : Résultats du *N. sativa* sur le cholestérol total.

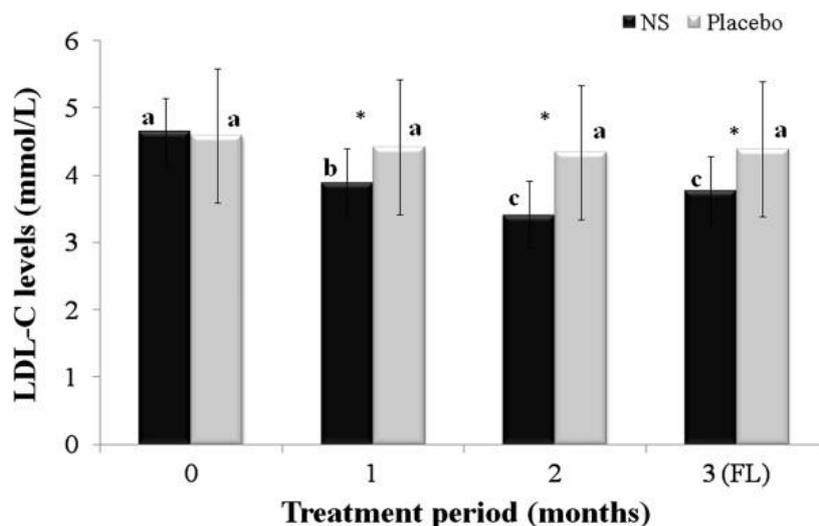
Ensuite en ce qui concerne le taux moyen des triglycérides, on constate qu'à la suite du 2<sup>ème</sup> mois de traitement placebo les valeurs moyennes sont passées de 1,72 mmol/L avant le traitement à 1,56 mmol/L soit une baisse de 9,3% [72]. Alors qu'après 2 mois de traitement au nigelle les valeurs on diminuées de façon plus importante, passant de 1,76 mmol/L avant le traitement à 1,37 mmol/L soit une baisse de 22,16% [72]. Cela laisse déduire que le *N. sativa* agirait bien sur le taux de triglycérides, peut

être via son action inhibitrice dans l'absorption des graisses [34]. Tous ces résultats sont observable figure 50 [72].



**Figure 50** : Effets *du N. sativa* sur les triglycérides.

Enfin en ce qui concerne le taux moyen des LDL, on observe qu'à la suite du 2<sup>ème</sup> mois de traitement placebo les valeurs moyennes sont passées de 4,59 mmol/L avant le traitement à 4,34 mmol/L soit une baisse de 5,44% [72]. Alors qu'après 2 mois de traitement au nigelle les valeurs on diminuées de façon plus importante, passant de 4,65 mmol/L avant le traitement à 3,41 mmol/L soit une baisse de 26,67% [72]. On peut émettre l'hypothèse que le *N. sativa* agit sur les taux de LDL probablement par son effet stimulant de l'expression des gène des récepteurs aux LDL [34]. Tous ces résultats sont observable figure 51 [72].



**Figure 51** : Effets *du N. sativa* sur les LDL.

Dans un autre essai clinique cette fois-ci randomisé, double aveugle et contrôlé par placebo, regroupant de 140 femmes ménopausées atteintes d'hypercholestérolémie [73]. Il a été étudié l'effet d'une gélule de 500 mg d'extrait de graines de nigelle une fois par jour, accompagné d'un régime alimentaire et d'exercice physique pendant 8 semaines. Il a été observé après 8 semaines de traitement (tableau 15), chez le groupe traité à l'extrait de graines de *N. sativa*, que les niveaux moyen de cholestérol total ainsi que les taux moyens de triglycérides et de LDL avaient diminués significativement par rapport au groupe placebo [73]. Il a également été remarqué (tableau 15) que chez le groupe traité à l'extrait de graines de *N. sativa*, que le taux moyen de HDL avait augmenté par rapport au groupe placebo [73]. Cette essai clinique de plus grande envergure confirme les résultats de l'étude précédente et démontre l'intérêt pour les patients d'une supplémentation en nigelle dans le traitement de l'hypercholestérolémie.

**Tableau 15** : Résultats du *N. sativa* dans l'hypercholestérolémie.

	<i>N. sativa</i>		Placebo	
	Avant traitement	Après traitement	Avant traitement	Après traitement
Cholestérol total (mg/dl)	218,7 ± 10,3	196,4 ± 19,7	218,1 ± 13,6	216,4 ± 19,6
LDL (mg/dl)	129,5 ± 13,3	115,1 ± 17,6	130,1 ± 13,2	127,7 ± 12,6
HDL (mg/dl)	37,3 ± 8,1	42 ± 6,9	38,4 ± 6,3	40 ± 6,9
Triglycérides (mg/dl)	172,7 ± 14	158,3 ± 14	172,3 ± 12,7	166,7 ± 16

### 3.5. Effets thérapeutiques dans l'ostéoporose

Dans un essai clinique randomisé, double aveugle et contrôlé par placebo, regroupant de 120 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose [74]. Il a été étudié l'action d'une gélule de 1 g d'huile de nigelle une fois par jour pendant 6 mois sur l'ostéoporose, en analysant les taux sérique des biomarqueurs du remodelage osseux

comme l'ALP, l'ostéocalcine et l'ostéopontine [74]. Les patientes du groupe témoin ou traitées à l'huile de nigelle ont toutes reçu en parallèle 70 mg d'alendronate ainsi qu'une supplémentation en calcium et vitamine D respectivement de 500 mg et 400 UI [74]. Comme observé dans le tableau 16, on constate que l'huile de nigelle a réduit de façon importante le taux de phosphatase alcaline par rapport au placebo, ce qui traduit une diminution de la résorption osseuse par les ostéoclastes [74]. Cela s'explique par le fait que l'huile de nigelle inhibe l'activité ostéoclastique par son action antioxydante mais aussi par son effet anti-inflammatoire [56]. Cependant ça n'a pas donné de baisse significatif sur les taux d'ostéocalcine et d'ostéopontine comparé au placebo, selon les auteurs cela est peut-être due à l'administration d'alendronate, de supplémentation en calcium et en vitamine D même au groupe témoin [74]. Cette étude a révélé les effets bénéfiques de l'huile de nigelle sur l'amélioration des biomarqueurs de l'ostéoporose, montrant l'intérêt d'une supplémentation en huile de nigelle chez les patientes atteintes d'ostéoporose ainsi que de potentielles pistes pour le développement de futur thérapie.

**Tableau 16 :** Effets de l'huile de nigelle sur les marqueurs du remodelage osseux.

	Huile de nigelle		Placebo	
	Avant traitement	Après traitement	Avant traitement	Après traitement
Phosphatase alcaline (U/L)	198,57 ± 57,94	177,55 ± 41,78	186,78 ± 40,02	191,71 ± 62,56
Ostéocalcine (U/L)	27,84 ± 12,28	23,19 ± 10,07	27,57 ± 15,12	23,85 ± 12,57
Ostéopontine (U/L)	30,53 ± 5,58	26,42 ± 7,51	31,29 ± 6,1	27,83 ± 7,93

### 3.6. Effets thérapeutiques dans l'hypertension.

Dans un essai clinique randomisé, double aveugle contrôlé par placebo regroupant 55 patients hypertendus, il a été étudié l'efficacité de 2,5 ml d'huile de nigelle 2 fois par jour pendant 8 semaines [75]. Il faut noter que tous les patients étaient sous traitement hypotenseur standard via un diurétique thiazidique avec ou sans inhibiteur de l'enzyme de conversion. Durant le traitement le groupe traité à l'huile de nigelle (I) et le groupe placebo (C) ont été contrôlés avant le début du traitement (Baseline), ainsi que les semaines (Week) 3, 6 et 8 afin mesurer les effets de l'huile sur la pression artérielle systolique (Systolic BP) et sur la pression artérielle diastolique (Diastolic BP). Comme on peut l'observer sur le tableau 17, les valeurs de pressions systolique sont passées de 142,50 mmHg avant le traitement à l'huile de nigelle à 134,13 mmHg à la 8<sup>ème</sup> semaines, montrant une réduction importante de 8,37 mmHg soit plus du double de la baisse obtenue avec le placebo [75]. On remarque que les valeurs de pressions diastolique ont aussi diminuées significativement passant de 87,47 mmHg avant le traitement à l'huile de nigelle à 78,93 mmHg 8 semaines plus tard, montrant une réduction de 8,54 mmHg soit presque 8 fois la baisse obtenue par le placebo [75]. Tout cela s'explique probablement par l'action vasodilatatrice de l'huile de nigelle qui inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 [30] ainsi que ses effets inhibiteur calcique [30] et dépresseur cardiaque [33].

**Tableau 17** : Effets de l'huile de nigelle sur la pression artérielle.

		Baseline Mean ± (SD)	Week 3 Mean ± (SD)	Week 6 Mean ± (SD)	Endpoint (Week 8) Mean ± (SD)
Systolic BP (mmHg)	C	142.44 ± 11.39	141.70 ± 12.46	138.88 ± 16.86	139.58 ± 15.08
	I	142.50 ± 10.33	136.81 ± 10.08	134.65 ± 10.40	134.13 ± 12.037
Diastolic BP (mmHg)	C	87.09 ± 7.96	86.11 ± 7.26	85.78 ± 8.46	85.98 ± 7.93
	I	87.47 ± 7.15	82.50 ± 6.04	78.90 ± 7.12	78.93 ± 8.15

Dans une autre étude randomisé, double aveugle contrôlé par placebo mais regroupant cette fois-ci 70 volontaires sains, il a été étudié également les effets de 2,5 ml d'huile de nigelle 2 fois par jour pendant 8 semaines [76]. Durant le traitement le groupe traité à l'huile de nigelle (1) et le groupe placebo (2) ont été contrôlés avant le début du traitement (Baseline), ainsi qu'après 8 semaines de traitement (Endpoint) dans le but de mesurer les effets de l'huile sur les pressions artérielles systolique (Systolic BP) et diastolique (Diastolic BP) mais également l'indice de masse corporelle (BMI), les niveaux de créatinine, d'azote uréique sérique (BUN), d'aspartate transaminase (AST), d'alanine transaminase (ALT) et de phosphatase alcaline (ALP). Comme on peut le constater sur le tableau 18, les valeurs de pressions systolique sont passées de 129,70 mmHg avant le traitement à l'huile de nigelle à 119,1 mmHg à la 8<sup>ème</sup> semaines, montrant une réduction importante de 8,17 mmHg soit quasiment 8 fois la baisse obtenue avec le placebo [76]. On remarque que les valeurs de pressions diastolique ont aussi diminuées significativement passant de 77 mmHg avant le traitement à l'huile de nigelle à 67,4 mmHg 8 semaines plus tard, montrant une réduction de 9,6 mmHg soit 5 fois la baisse obtenue par le placebo [76]. La baisse des pressions artérielles s'explique probablement par l'action vasodilatatrice de l'huile de nigelle qui inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 [30] ainsi que ses effets inhibiteur calcique [30] et dépresseur cardiaque [33]. On constate que l'huile de nigelle a légèrement diminuée l'indice de masse corporelle peut-être à cause de son effet inhibiteur de l'absorption intestinale des graisses et de son effet antagoniste de l'HMG-CoA réductase [34]. On peut observer que l'huile de nigelle n'a provoquée qu'une très faible variation des taux de créatinine et d'azote uréique sérique (BUN) montrant aucune altération des fonctions rénales. Enfin les variation des taux d'aspartate transaminase (AST), d'alanine transaminase (ALT) et de phosphatase alcaline (ALP) reste négligeable confirmant l'absence d'altération des fonctions hépatique. Les résultats de ces 2 essais cliniques montrent que l'utilisation de l'huile de nigelle en complément d'un traitement médicamenteux a des effets bénéfiques pour le patient dans le traitement de son hypertension tout en présentant une grande innocuité.

**Tableau 18** : Effets de l'huile de nigelle chez des volontaires sains.

		Baseline mean (SD)	<i>P</i> - value		Endpoint mean (SD)	<i>P</i> - value	
Systolic BP (mmHg)	1	129.7 (11.9)	0.765	1	119.1 (7.0)	0.002	1
	2	127.3 (12.8)		2	126.9 (11.8)		2
Diastolic BP (mmHg)	1	77.0 (8.0)	0.800	1	67.4 (4.4)	0.040	1
	2	75.2 (6.7)		2	73.9 (7.9)		2
BMI (kgm <sup>-2</sup> )	1	21.8 (3.4)	0.272	1	20.9 (3.1)	0.863	1
	2	20.9 (3.4)		2	21.1 (3.4)		2
Creatinine (mg/dl)	1	0.88 (0.2)	0.112	1	0.86 (0.1)	0.201	1
	2	0.93 (0.1)		2	0.89 (0.1)		2
BUN (mg/dl)	1	14.6 (3.1)	0.482	1	14.7 (3.4)	0.365	1
	2	14.8 (4.9)		2	14.3 (4.1)		2
AST (U/L)	1	23.5 (7.6)	0.302	1	21.6 (4.8)	0.215	1
	2	22.4 (5.3)		2	23.7 (6.8)		2
ALT (U/L)	1	24.7 (14.6)	0.323	1	25.1 (7.9)	0.129	1
	2	24.6 (15.5)		2	24.8 (8.6)		2
ALP (U/L)	1	202.6 (68.4)	0.650	1	191.0 (50.5)	0.419	1
	2	188.6 (62.6)		2	196.0 (58.4)		2

## Conclusion

---

La nigelle est une plante traditionnelle très utilisée au Moyen-Orient, en Asie et qui revête même parfois une dimension miraculeuse que l'on peut comprendre aujourd'hui. C'est une plante aux propriétés pharmacologiques très polyvalente, au vu des différentes études sur l'animal ou chez l'être humain, et qui gagnerait à être d'avantage connue. Il serait intéressant pour la recherche de confirmer par des essais cliniques plus importantes ses nombreuses actions anti-inflammatoire, analgésique, antihistaminique, antiasthmatique, hypotensive, hypolipémiante, hypoglycémiant, anticonvulsivante, anti-hypothyroïdienne, anti-ostéoporose, anti-infectieuse, ainsi que dans la maladie d'Alzheimer. Si les activités pharmacologiques étaient confirmées par des essais cliniques plus ambitieux, l'usage du *N. sativa* permettrait de traiter plusieurs composantes d'une pathologie comme dans le cas de l'hypertension, du diabète de type 2, de l'hypercholestérolémie et encore plus largement le syndrome métabolique. En raison de l'intérêt grandissant du public pour les traitements naturels, il ne fait aucun doute que l'engouement pour la nigelle ne cessera de croître dans les prochaines années au vu de ses potentialités thérapeutiques et de son innocuité. Il est donc nécessaire pour les professionnels de santé et les laboratoires pharmaceutique de s'y intéresser étant donné les perspectives médicinales très prometteuses que la nigelle pourrait apporter dans le traitement des maladies chroniques et plus largement dans d'autres pathologies.

## Références bibliographiques

---

- [1] Toparslan C. Thèse de Docteur en pharmacie « A propos de *Nigella sativa* L. » 2012. Université de Lorraine. Sciences pharmaceutiques. (hal-01732692).
- [2] Morikawa T, Xu F, Ninomiya K, Matsuda H, Yoshikawa M. Nigellamines A3, A4, A5, and C, new dolabellane-type diterpene alkaloids, with lipid metabolism-promoting activities from the Egyptian medicinal food black cumin. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2004; 52 : 494-497. doi: 10.1248/cpb.52.494. PMID: 15056976.
- [3] Herbar de l'Université de Strasbourg, consulté le 16 Août 2023 :  
<https://herbier.unistra.fr/documents-de-systematique-botanique/les-eudicotyledones-ranunculales/>
- [4] Site « Plante botanique » consulté le 15 août 2023 :  
[https://www.plantes-botanique.org/embranchement\\_spermaphytes](https://www.plantes-botanique.org/embranchement_spermaphytes)
- [5] Site « Plante botanique » consulté le 15 août 2023 :  
[https://www.plantes-botanique.org/espece\\_nigella\\_sativa](https://www.plantes-botanique.org/espece_nigella_sativa)
- [6] Site « Plante botanique » consulté le 15 août 2023 :  
[https://www.plantes-botanique.org/sousclasse\\_magnoliidae](https://www.plantes-botanique.org/sousclasse_magnoliidae)
- [7] Site « Plante botanique » consulté le 15 août 2023 :  
[https://www.plantes-botanique.org/ordre\\_ranunculales](https://www.plantes-botanique.org/ordre_ranunculales)
- [8] Site « Association Kokopelli » producteur de semences, consulté le 4 septembre 2023 :  
<https://kokopelli-semences.fr/fr/p/F1484-Nigelle>
- [9] Orsi-Llinares F. Thèse de Docteur en pharmacie « La nigelle, une épice d'intérêt médicinaal » 2006. Faculté de pharmacie Grenoble. Sciences pharmaceutiques. (dumas-00782093)
- [10] Houghton PJ, Zarka R, de las Heras B, Hoult JR. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta Med*. 1995; 61: 33-36. doi: 10.1055/s-2006-957994. PMID: 7700988.

- [11] S Gharby, H Harhar, D Guillaume, A Roudani, S Boulbaroud, M Ibrahimi, M Ahmad, S Sultana, T Hadda, I Chafchaoui-Moussaoui, Z Charrouf, Chemical investigation of *Nigella sativa* L. seed oil produced in Morocco, Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences, 14, 2015, 172-177, <https://doi.org/10.1016/j.jssas.2013.12.001>.  
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1658077X13000507>)
- [12] Kooti W, Hasanzadeh-Noohi Z, Sharafi-Ahvazi N, Asadi-Samani M, Ashtary-Larky D. Phytochemistry, pharmacology, and therapeutic uses of black seed (*Nigella sativa*). Chin J Nat Med. 2016; 14 : 732-745. doi: 10.1016/S1875-5364(16)30088-7. PMID: 28236403.
- [13] A Ali Ansari, S Hassan, L Kenne, Atta-Ur-Rahman, T Wehler, Structural studies on a saponin isolated from *Nigella sativa*, Phytochemistry, 27, 1988, 3977-3979, [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(88\)83062-0](https://doi.org/10.1016/0031-9422(88)83062-0)
- [14] I. Merfort, V. Wray, H.H. Barakat, S.A.M. Hussein, M.A.M. Nawwar, G. Willuhn, Flavonol triglycosides from seeds of *Nigella sativa*, Phytochemistry, 46, 1997, 359-363 [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(97\)00296-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00296-3)
- [15] Akram Khan M, Afzal M. Chemical composition of *Nigella sativa* Linn: Part 2 Recent advances. Inflammopharmacology. 2016; 24 : 67-79. doi: 10.1007/s10787-016-0262-7. PMID: 27068721; PMCID: PMC4883276.
- [16] B Andaloussi, A. (Février 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.
- [17] Burits M, Bucar F. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. Phytother Res. 2000; 14: 323-328. doi: 10.1002/1099-1573(200008)14:5<323::aid-ptr621>3.0.co;2-q. PMID: 10925395.
- [18] Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. Int Immunopharmacol. 2005; 5: 1749-70. doi: 10.1016/j.intimp.2005.06.008. PMID: 16275613.
- [19] Hannan MA, Rahman MA, Sohag AAM, Uddin MJ, Dash R, Sikder MH, Rahman MS, Timalina B, Munni YA, Sarker PP, Alam M, Mohibullah M, Haque MN, Jahan I, Hossain MT, Afrin T, Rahman MM, Tahjib-UI-Arif M, Mitra S, Oktaviani DF, Khan MK, Choi HJ, Moon IS, Kim B. Black Cumin (*Nigella sativa* L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. Nutrients. 2021 24; 13: 1784. doi: 10.3390/nu13061784. PMID: 34073784; PMCID: PMC8225153.
- [20] Yousefi M, Barikbin B, Kamalinejad M, Abolhasani E, Ebadi A, Younespour S, Manouchehrian M, Hejazi S. Comparison of therapeutic effect of topical *Nigella* with Betamethasone and Eucerin in hand eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27: 1498-1504. doi: 10.1111/jdv.12033. PMID: 23198836.

[21] Abdel-Fattah AM, Matsumoto K, Watanabe H. Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice. *Eur J Pharmacol.* 2000 14; 400 : 89-97. doi: 10.1016/s0014-2999(00)00340-x. PMID: 10913589.

[22] Kilinc E, Dagistan Y, Kotan B, Cetinkaya A. Effects of *Nigella sativa* seeds and certain species of fungi extracts on number and activation of dural mast cells in rats. *Physiol Int.* 2017 ; 104 : 15-24. doi: 10.1556/2060.104.2017.1.8. PMID: 28361577.

[23] Duncker SC, Philippe D, Martin-Paschoud C, Moser M, Mercenier A, Nutten S. *Nigella sativa* (black cumin) seed extract alleviates symptoms of allergic diarrhea in mice, involving opioid receptors. *PLoS One.* 2012; 7: e39841. doi: 10.1371/journal.pone.0039841. PMID: 22768141; PMCID: PMC3387213.

[24] Salem AM, Bamasa AO, Qutub HO, Gupta RK, Badar A, Elnour A, Afzal MN. Effect of *Nigella sativa* supplementation on lung function and inflammatory mediators in partly controlled asthma: a randomized controlled trial. *Ann Saudi Med.* 2017; 37: 64-71. doi: 10.5144/0256-4947.2017.64. PMID: 28151459; PMCID: PMC6148976.

[25] Chakravarty N. Inhibition of histamine release from mast cells by nigellone. *Ann Allergy.* 1993; 70: 237-242. PMID: 7680846.

[26] Ikhsan M, Hidayati N, Maeyama K, Nurwidya F. *Nigella sativa* as an anti-inflammatory agent in asthma. *BMC Res Notes.* 2018; 11: 744. doi: 10.1186/s13104-018-3858-8. PMID: 30340634; PMCID: PMC6194640.

[27] Balaha MF, Tanaka H, Yamashita H, Abdel Rahman MN, Inagaki N. Oral *Nigella sativa* oil ameliorates ovalbumin-induced bronchial asthma in mice. *Int Immunopharmacol.* 2012; 14: 224-231. doi: 10.1016/j.intimp.2012.06.023. PMID: 22800928.

[28] Saadat S, Aslani MR, Ghorani V, Keyhanmanesh R, Boskabady MH. The effects of *Nigella sativa* on respiratory, allergic and immunologic disorders, evidence from experimental and clinical studies, a comprehensive and updated review. *Phytother Res.* 2021; 35: 2968-2996. doi: 10.1002/ptr.7003. PMID: 33455047.

[29] Jaarin K, Foong WD, Yeoh MH, Kamarul ZY, Qodriyah HM, Azman A, Zuhair JS, Juliana AH, Kamisah Y. Mechanisms of the antihypertensive effects of *Nigella sativa* oil in L-NAME-induced hypertensive rats. *Clinics (Sao Paulo).* 2015; 70: 751-757. doi: 10.6061/clinics/2015(11)07. PMID: 26602523; PMCID: PMC4642492.

[30] Maideen NMP, Balasubramanian R, Ramanathan S. *Nigella Sativa* (Black Seeds), A Potential Herb for the Pharmacotherapeutic Management of Hypertension - A Review. *Curr Cardiol Rev.* 2021; 17: e230421187786. doi: 10.2174/1573403X16666201110125906. PMID: 33172379; PMCID: PMC8762160.

- [31] Zaoui A, Cherrah Y, Lacaille-Dubois MA, Settaf A, Amarouch H, Hassar M. Effets diurétiques et hypotenseurs de *Nigella sativa* chez le rat spontanément hypertendu [Diuretic and hypotensive effects of *Nigella sativa* in the spontaneously hypertensive rat]. *Therapie*. 2000; 55: 379-382. PMID: 10967716.
- [32] Enayattfard L, Mohebbati R, Niazmand S, Hosseini M, Shafei MN. The standardized extract of *Nigella sativa* and its major ingredient, thymoquinone, ameliorates angiotensin II-induced hypertension in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018; 30: 51-58. doi: 10.1515/jbcpp-2018-0074. PMID: 30269105.
- [33] el Tahir KE, Ashour MM, al-Harbi MM. The cardiovascular actions of the volatile oil of the black seed (*Nigella sativa*) in rats: elucidation of the mechanism of action. *Gen Pharmacol*. 1993; 24: 1123-1131. doi: 10.1016/0306-3623(93)90359-6. PMID: 8270171.
- [34] Ahmad S, Beg ZH. Elucidation of mechanisms of actions of thymoquinone-enriched methanolic and volatile oil extracts from *Nigella sativa* against cardiovascular risk parameters in experimental hyperlipidemia. *Lipids Health Dis*. 2013; 12: 86. doi: 10.1186/1476-511X-12-86. PMID: 23758650; PMCID: PMC3693939.
- [35] M Hebidi « Contribution à l'étude de la graine ou de cumin noir *Nigella sativa* L » Thèse d'exercice de Docteur en Pharmacie à la Faculté de Pharmacie de Marseille, 19 Juin 2019, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02163603> .
- [36] AL-NAQEEB, G. et ISMAIL, M. (2009), Régulation des gènes de l'apolipoprotéine B100 par la fraction riche en Thymoquinone et la Thymoquinone dans les cellules HEPG2. *Journal des lipides alimentaires*, 16 : 245-258. <https://doi.org/10.1111/j.1745-4522.2009.01144.x>
- [37] Mangaraj M, Nanda R, Panda S. Apolipoprotein A-I: A Molecule of Diverse Function. *Indian J Clin Biochem*. 2016; 31: 253-259. doi: 10.1007/s12291-015-0513-1. PMID: 27382195; PMCID: PMC4910842.
- [38] Fararh KM, Atoji Y, Shimizu Y, Takewaki T. Insulinotropic properties of *Nigella sativa* oil in Streptozotocin plus Nicotinamide diabetic hamster. *Res Vet Sci*. 2002; 73: 279-282. doi: 10.1016/s0034-5288(02)00108-x. PMID: 12443686.
- [39] Fararh KM, Atoji Y, Shimizu Y, Shiina T, Nikami H, Takewaki T. Mechanisms of the hypoglycaemic and immunopotentiating effects of *Nigella sativa* L. oil in streptozotocin-induced diabetic hamsters. *Res Vet Sci*. 2004; 77: 123-129. doi: 10.1016/j.rvsc.2004.03.002. PMID: 15196902.
- [40] Kanter M, Meral I, Yener Z, Ozbek H, Demir H. Partial regeneration/proliferation of the beta-cells in the islets of Langerhans by *Nigella sativa* L. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Tohoku J Exp Med*. 2003; 201: 213-219. doi: 10.1620/tjem.201.213. PMID: 14690013.
- [41] Le PM, Benhaddou-Andaloussi A, Elimadi A, Settaf A, Cherrah Y, Haddad PS. The petroleum ether extract of *Nigella sativa* exerts lipid-lowering and insulin-

sensitizing actions in the rat. J Ethnopharmacol. 2004; 94: 251-259. doi: 10.1016/j.jep.2004.04.030. PMID: 15325727.

[42] Meddah B, Ducroc R, El Abbes Faouzi M, Eto B, Mahraoui L, Benhaddou-Andaloussi A, Martineau LC, Cherrah Y, Haddad PS. *Nigella sativa* inhibits intestinal glucose absorption and improves glucose tolerance in rats. J Ethnopharmacol. 2009; 121: 419-424. doi: 10.1016/j.jep.2008.10.040. PMID: 19061948.

[43] Benhaddou-Andaloussi A, Martineau LC, Vallerand D, Haddad Y, Afshar A, Settaf A, Haddad PS. Multiple molecular targets underlie the antidiabetic effect of *Nigella sativa* seed extract in skeletal muscle, adipocyte and liver cells. Diabetes Obes Metab. 2010; 12: 148-157. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01131.x. PMID: 19788435.

[44] Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. Exp Mol Med. 2016; 48: e245. doi: 10.1038/emm.2016.81. PMID: 27416781; PMCID: PMC4973318.

[45] Lee JO, Lee SK, Kim JH, Kim N, You GY, Moon JW, Kim SJ, Park SH, Kim HS. Metformin regulates glucose transporter 4 (GLUT4) translocation through AMP-activated protein kinase (AMPK)-mediated Cbl/CAP signaling in 3T3-L1 preadipocyte cells. J Biol Chem. 2012; 287: 44121-44129. doi: 10.1074/jbc.M112.361386. PMID: 23135276; PMCID: PMC3531728.

[46] Ahmadian M, Suh JM, Hah N, Liddle C, Atkins AR, Downes M, Evans RM. PPAR $\gamma$  signaling and metabolism: the good, the bad and the future. Nat Med. 2013; 19: 557-566. doi: 10.1038/nm.3159. PMID: 23652116; PMCID: PMC3870016.

[47] Razavi BM, Hosseinzadeh H. A review of the effects of *Nigella sativa* L. and its constituent, thymoquinone, in metabolic syndrome. J Endocrinol Invest. 2014; 37: 1031-1040. doi: 10.1007/s40618-014-0150-1. PMID: 25125023.

[48] Ullah I, Badshah H, Naseer MI, Lee HY, Kim MO. Thymoquinone and vitamin C attenuates pentylentetrazole-induced seizures via activation of GABAB1 receptor in adult rats cortex and hippocampus. Neuromolecular Medecine. 17; 2015; 35-46. doi: 10.1007/s12017-014-8337-3. PMID: 25429759.

[49] El-Naggar T, Gómez-Serranillos MP, Palomino OM, Arce C, Carretero ME. *Nigella sativa* L. seed extract modulates the neurotransmitter amino acids release in cultured neurons in vitro. Journal Biomed Biotechnol 2010 ; doi : 10.1155/2010/398312. pub 2010 Jun 16. PMID: 20625485; PMCID: PMC2896676.

[50] Elibol B, Beker M, Terzioglu-Usak S, Dalli T, Kilic U. Thymoquinone administration ameliorates Alzheimer's disease-like phenotype by promoting cell survival in the hippocampus of amyloid beta<sub>1-42</sub> infused rat model. Phytomedicine 79, 2020 doi: 10.1016/j.phymed.2020.153324. PMID: 32920292.

[51] Khan FZ, Mostaid MS, Apu MNH. Molecular signaling pathway targeted therapeutic potential of thymoquinone in Alzheimer's disease. Heliyon 8, 2022. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09874. PMID: 35832342; PMCID: PMC9272348.

[52] Ismail N, Ismail M, Azmi NH, Abu Bakar MF, Basri H, Abdullah MA. Modulation of Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress in Human Neuronal Cells by Thymoquinone-Rich Fraction and Thymoquinone via Transcriptomic Regulation of Antioxidant and Apoptotic Signaling Genes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. doi: 10.1155/2016/2528935. PMID: 26823946; PMCID: PMC4707358.

[53] A Khalawi, A Al-Robai, S Mohamed Khoja and Soad shaker Ali Can *Nigella Sativa* Oil (NSO) Reverse Hypothyroid Status Induced by PTU in Rat? *Biochemical and Histological Studies*. *Life Science Journal* 2013; 10 ;802-811

[54] Seif AA. *Nigella Sativa* reverses osteoporosis in ovariectomized rats. *BMC Complement Alternative Medicine And Therapies*. 2014 ; 14. doi: 10.1186/1472-6882-14-22. PMID: 24422662; PMCID: PMC3898005.

[55] Agradi E, Fico G, Cillo F, Francisci C, Tomè F. Estrogenic activity of phenolic compounds from *Nigella damascena* evaluated using a recombinant yeast screen. *Planta Medica*. 2001; 67 ; 553-555. doi: 10.1055/s-2001-16485. PMID: 11509979.

[56] Ahmad J, Albarqi HA, Ahmad MZ, Orabi MAA, Md S, Bandopadhyay R, Ahmed F, Khan MA, Ahamad J, Mishra A. Utilization of Nanotechnology to Improve Bone Health in Osteoporosis Exploiting *Nigella sativa* and Its Active Constituent Thymoquinone. *Bioengineering (Basel)*. 2022; 9 : 631. doi: 10.3390/bioengineering9110631. PMID: 36354542; PMCID: PMC9687452.

[57] Md. Sanower Hossain, Ashik Sharfaraz, Amit Dutta, Asif Ahsan, Md. Anwarul Masud, Idris Adewale Ahmed, Bey Hing Goh, Zannat Urbi, Md. Moklesur Rahman Sarker, Long Chiau Ming, A review of ethnobotany, phytochemistry, antimicrobial pharmacology and toxicology of *Nigella sativa* L., *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 143, 112-182 ; doi: 10.1016/j.biopha.2021.112182. PMID: 34649338.

[58] Amir Riyaz Khan, Kirandeep Kour, Wide spectrum antibacterial activity of *Nigella sativa* L. seeds. *Journal Of Pharmacy* 6, 7. 2 (2016), 12-16

[59] Qureshi KA, Imtiaz M, Parvez A, Rai PK, Jaremko M, Emwas AH, Bholay AD, Fatmi MQ. In Vitro and In Silico Approaches for the Evaluation of Antimicrobial Activity, Time-Kill Kinetics, and Anti-Biofilm Potential of Thymoquinone (2-Methyl-5-propan-2-ylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione) against Selected Human Pathogens. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11; 79. doi: 10.3390/antibiotics11010079. PMID: 35052956; PMCID: PMC8773234.

[60] Otto M. *Staphylococcus epidermidis*--the 'accidental' pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009 ; 7 ; 555-567. doi: 10.1038/nrmicro2182. PMID: 19609257; PMCID: PMC2807625.

[61] Lee JYH, Monk IR, Gonçalves da Silva A, Seemann T, Chua KYL, Kearns A, Hill R, Woodford N, Bartels MD, Strommenger B, Laurent F, Dodémont M, Deplano A, Patel R, Larsen AR, Korman TM, Stinear TP, Howden BP. Global spread of three

multidrug-resistant lineages of *Staphylococcus epidermidis*. Nat Microbiol. 2018; 3 ; 1175-1185. doi: 10.1038/s41564-018-0230-7. PMID: 30177740; PMCID: PMC6660648.

[62] Site « American Chemical Society » consulté le 23 octobre 2023 :

<https://www.cas.org/fr/resources/cas-insights/drug-discovery/ace2-covid-19-target>

[63] Mashayekhi-Sardoo H, Rezaee R, Karimi G. *Nigella sativa* (black seed) safety: an overview. Asian Biomed (Res Rev News). 2020; 14 ; 127-137. doi: 10.1515/abm-2020-0020. PMID: 37551386; PMCID: PMC10373399.

[64] Rathore C, Hemrajani C, Sharma AK, Gupta PK, Jha NK, Aljabali AAA, Gupta G, Singh SK, Yang JC, Dwivedi RP, Dua K, Chellappan DK, Negi P, Tambuwala MM. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) mediated improved oral bioavailability of thymoquinone: optimization, characterization, pharmacokinetic, and hepatotoxicity studies. Drug Deliv Transl Res. 2023; 13 : 292-307. doi: 10.1007/s13346-022-01193-8 . PMID: 35831776; PMCID: PMC9726673.

[65] Moustafa HAM, El Wakeel LM, Halawa MR, Sabri NA, El-Bahy AZ, Singab AN. Effect of *Nigella sativa* oil versus metformin on glycemic control and biochemical parameters of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. Endocrine. 2019; 65 ; 286-294. doi: 10.1007/s12020-019-01963-4. PMID: 31152309.

[66] Shafiq H, Ahmad A, Masud T, Kaleem M. Cardio-protective and anti-cancer therapeutic potential of *Nigella sativa*. Iran J Basic Med Sci. 2014; 17; 967-79. PMID: 25859300; PMCID: PMC4387232.

[67] Koshak A, Wei L, Koshak E, Wali S, Alamoudi O, Demerdash A, Qutub M, Pushparaj PN, Heinrich M. *Nigella sativa* Supplementation Improves Asthma Control and Biomarkers: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Phytother Res. 2017; 31; 403-409. doi: 10.1002/ptr.5761. PMID: 28093815.

[68] Kesen S, Amanpour A, Tsouli Sarhir S, Sevindik O, Guclu G, Kelebek H, Selli S. Characterization of Aroma-Active Compounds in Seed Extract of Black Cumin (*Nigella sativa* L.) by Aroma Extract Dilution Analysis. Foods. 2018; 7; 98. doi: 10.3390/foods7070098. PMID: 29954052; PMCID: PMC6068864.

[69] Akhondian J, Parsa A, Rakhshande H. The effect of *Nigella sativa* L. (black cumin seed) on intractable pediatric seizures. Med Sci Monit. 2007; 13 ; 11-15 :CR555-9. PMID: 18049435.

[70] Akhondian J, Kianifar H, Raoofziaee M, Moayedpour A, Toosi MB, Khajedaluee M. The effect of thymoquinone on intractable pediatric seizures (pilot study). Epilepsy Res. 2011; 93 ; 39-43. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.10.010. PMID: 21112742.

[71] Pop RM, Sabin O, Suciuc Ş, Vesa SC, Socaci SA, Chedea VS, Bocsan IC, Buzoianu AD. *Nigella sativa*'s Anti-Inflammatory and Antioxidative Effects in

Experimental Inflammation. Antioxidants (Basel). 2020; 9 : 921. doi: 10.3390/antiox9100921. PMID: 32993150; PMCID: PMC7600684.

[72] Ibrahim RM, Hamdan NS, Mahmud R, Imam MU, Saini SM, Rashid SN, Abd Ghafar SA, Latiff LA, Ismail M. A randomised controlled trial on hypolipidemic effects of *Nigella sativa* seeds powder in menopausal women. J Transl Med. 2014; doi: 10.1186/1479-5876-12-82. PMID: 24685020; PMCID: PMC4013060.

[73] Shirazi M, Khodakarami F, Feizabad E, Ghaemi M. The effects of *Nigella sativa* on anthropometric and biochemical indices in postmenopausal women with metabolic syndrome. Endocrine. 2020; 69 : 49-52. doi: 10.1007/s12020-020-02265-w. PMID: 32236818.

[74] Kheiridoost H, Shakouri SK, Shojaei-Zarghani S, Dolatkah N, Farshbaf-Khalili A. Efficacy of nanomicelle curcumin, *Nigella sativa* oil, and their combination on bone turnover markers and their safety in postmenopausal women with primary osteoporosis and osteopenia: A triple-blind randomized controlled trial. Food Sci Nutr. 2021; 10 : 515-524. doi: 10.1002/fsn3.2674. PMID: 35154688; PMCID: PMC8825715.

[75] Shoaeei-Hagh P, Kamelan Kafi F, Najafi S, Zamanzadeh M, Heidari Bakavoli A, Ramezani J, Soltanian S, Asili J, Hosseinzadeh H, Eslami S, Taherzadeh Z. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial to evaluate the benefits of *Nigella sativa* seeds oil in reducing cardiovascular risks in hypertensive patients. Phytother Res. 2021; 35: 4388-4400. doi: 10.1002/ptr.7140. PMID: 33957004.

[76] Fallah Huseini H, Amini M, Mohtashami R, Ghamarchehre ME, Sadeqhi Z, Kianbakht S, Fallah Huseini A. Blood pressure lowering effect of *Nigella sativa* L. seed oil in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Phytother Res. 2013; 27: 1849-53. doi: 10.1002/ptr.4944. PMID: 23436437.

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté 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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

## Huile de nigelle : Potentialités thérapeutiques dans les maladies chroniques

---

La nigelle aussi connue sous le nom de *Nigella sativa*, est une plante utilisée depuis des millénaires de façon traditionnelle pour ses très nombreuses vertus médicinales. Aujourd'hui la recherche commence à démontrer la véracité de ses propriétés thérapeutiques supposées par de nombreux peuples du Moyen-Orient. Étudiée depuis maintenant plus de 50 ans, divers études sur l'animal ou d'essais cliniques chez l'Homme s'accordent pour décrire un large panel de propriétés biologiques comme une activité antioxydante, analgésique, anti-inflammatoire, antihistaminique, antiasthmatique, hypotensive, hypolipémiante, hypoglycémiant, anticonvulsivante, anti-ostéoporose, antibactérienne, antivirale, antifongique ainsi que des effets dans la maladie d'Alzheimer. Le *Nigella sativa* est une plante qui possède un potentiel intéressant en supplémentation chez certains patients atteints de maladies chroniques et qui représente une réel espoir d'innovation pour la recherche et le développement de nouveau médicaments.

---

Mots-clés : Huile de nigelle, *Nigella sativa*, potentialités thérapeutiques, usages.

## Black seed oil : Therapeutic potential in chronic diseases

---

*Nigella* also known as *Nigella sativa*, is a plant that has been used traditionally for thousands of years for its many medicinal virtues. Today research is beginning to demonstrate the veracity of its therapeutic properties believed by many people in the Middle East. Studied for more than 50 years now, various animal studies or clinical trials in humans agree to describe a wide range of biological properties such as antioxidant, analgesic, anti-inflammatory, antihistamine, antiasthmatic, hypotensive activity, hypolipidemic, hypoglycemic, anticonvulsant, anti-osteoporosis, antibacterial, antiviral, antifungal as well as effects in Alzheimer's disease. *Nigella sativa* is a plant which has interesting potential as a supplement in certain patients suffering from chronic illnesses and which represents real hope for innovation for the research and development of new drugs.

---

Keywords : Black seed oil, *Nigella sativa*, therapeutic potentialities, uses.

