



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de



## THÈSE

Présentée à la Faculté de Pharmacie de Dijon

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Soutenue publiquement le 3 Novembre 2016

Par

KARRANDOU Abdeslam

Né le 20/08/1987 au Maroc

# **La Nigelle, une panacée peu connue en Occident**

JURY :

Pr BELON Jean-Paul (Président)  
Dr SAUTOUR Marc (Directeur)  
Dr BARBIER Annabelle  
Dr POIRIER Marie  
Dr TOUIHAR Ayoub





Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé



## THÈSE

Présentée à la Faculté de Pharmacie de Dijon

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Soutenue publiquement le 3 Novembre 2016

Par

KARRANDOU Abdeslam

Né le 20/08/1987 au Maroc

# **La Nigelle, une panacée peu connue en Occident**

JURY :

Pr BELON Jean-Paul (Président)

Dr SAUTOUR Marc (Directeur)

Dr BARBIER Annabelle

Dr POIRIER Marie

Dr TOUIHAR Ayoub



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé - Pharmacie

ANNEE 2015/2016

Vice-Doyen : M. Yves ARTUR

**Professeurs**

ARTUR Yves	Biochimie générale et clinique
CHAMBIN Odile	Pharmacotechnie
GROS Claude	Chimie organique
HEYDEL Jean-Marie	Biochimie, biologie moléculaire
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth	Pharmacognosie
LESNIEWSKA Eric	Biophysique
MARIE Christine	Physiologie
OFFER Anne-Claire	Pharmacognosie
TAN Kimny	Chimie thérapeutique
TESSIER Anne	Physiologie
VERGELY-VANDRIESSE Cathrine	Physiopathologie, génétique

**PU-PH**

KOHLI Evelyne	Immunologie, Virologie
GIRODON François	Hématologie

**Professeur Emérite**

ROCHETTE Luc	Physiologie
BELON Jean-Paul	Pharmacologie

**Maîtres de conférences**

ANDRES Cyrille	Pharmacotechnie
ASSIFAOU Ali	Pharmacotechnie
BASSET Christelle	Immunologie, hématologie
BERARD Véronique	Pharmacotechnie
BETELLI Laetitia	Chimie analytique
BOUYER Florence	Pharmacologie
BOUYER Frédéric	Chimie physique, Chimie générale
CACHIA Claire	Biomathématique
COLLIN Bertrand	Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
DESBOIS Nicolas	Chimie organique
FAURE Philippe	Biochimie générale et clinique
GUELDRY Serge	Biologie cellulaire
LEMAITRE Jean-Paul	Bactériologie
NEIERS Fabrice	Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
ROCHELET Murielle	Chimie analytique
SEGUY Nathalie	Mycologie médicale, botanique
SEIGNEURIC Renaud	Biophysique
TABUTIAUX Agnès	Droit et Economie de la Santé
VIENNEY Fabienne	Biophysique
WENDREMAIRE Maëva	Toxicologie

**MCU-PH**

BOULIN Mathieu	Pharmacie clinique
FAGNONI Philippe	Pharmacie clinique
LIRUSSI Frédéric	Toxicologie, toxicovigilance
SAUTOUR Marc	Biodiversité végétale et fongique
SCHMITT Antonin	Pharmacologie, pharmacocinétique

**PRCE**

ROUXEL Virginie	Anglais
-----------------	---------

**AHU**

GOULARD DE CURRAIZE Claire	Bactériologie
CRANSAC Amélie	Pharmacie clinique

**PAST Officine**

MACE Florent	
MORVAN Laetitia	

**Enseignants contractuels**

MICHIELS Yves	
SOLARI Marie-Alexandra	



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé



## NOTE

**L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.**

## SERMENT

En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

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

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

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

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.

# REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

**A mon Président de thèse**, Monsieur Belon Jean-Paul,

Professeur Emérite à la faculté de pharmacie de Dijon,

Pour me faire l'honneur de vous intéresser à ce travail de thèse et d'en présider la soutenance,

Pour votre enseignement durant ces longues années d'études de pharmacie,

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

**A mon Directeur de Thèse**, Monsieur Sautour Marc,

Maitre de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier au CHU de Dijon,

Merci d'avoir accepté la direction de ce travail malgré la distance.

Merci pour m'avoir suivi dès le début, vous avez été un moteur pour ce travail.

J'espère être digne de la confiance que vous m'avez accordée et j'espère que ce travail est à la hauteur de vos espérances.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect et de ma gratitude.

**Je remercie également mes membres invités,**

**Barbier Annabelle**, Pharmacien titulaire d'officine à Tonnerre

Merci de m'avoir accueilli dans votre officine pour les remplacements.

**Poirier Marie**, Pharmacien adjoint d'officine à Saint-florentin

Merci de m'avoir toujours soutenu,

**Touihar Ayoub**, Assistant urgentiste au CHU de Dijon

Merci d'avoir suivi avec grand intérêt ce projet et de participer à mon jury de Thèse.

A tous les trois, merci pour votre bienveillance, votre immense gentillesse et votre professionnalisme, vous m'inspirez pour faire de mon mieux dans le milieu de la santé.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

**A mes parents, mes frères et mes sœurs,**

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

**A ma femme,**

Pour ton amour, ta patience, ton soutien, ta complicité, et le bonheur que tu m'as apporté. Pour ton aide et ta relecture lors de l'élaboration de ce travail.

Pour notre future princesse. Trouve ici le témoignage de mon amour.

**A ma belle-famille,**

Merci de m'avoir accueilli comme un membre entier de la famille et de m'avoir fait confiance. Un remerciement particulier à Abdelkader pour le soutien dans le domaine informatique.

**A tous mes amis,** qui ont fait que les études de pharmacie m'ont été exceptionnelles : Ayoub, Alex, Amine, Brahim, Samir, Mohamed, Jaouad, Jimmy, Salem, Serkan, Nordine, Djihad, Ali, Moussa... et tous les autres. Vous avez été de véritables piliers durant ces années et même les révisions des examens étaient agréables à vos côtés! Que ces amitiés perdurent.

**Je n'oublie pas les professeurs de la faculté de pharmacie,** pour leur enseignement. Merci de m'avoir captivé pendant toutes ces études.

Enfin, que toute personne ayant participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail, trouve ici l'expression de mes très vifs remerciements.

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	11
I. Présentation générale de <i>Nigella sativa</i> .....	13
1. Histoire et légende .....	13
2. Etymologie.....	14
3. Systématique.....	15
4. Description botanique.....	17
5. Culture.....	19
II. Composition phytochimique de <i>Nigella sativa</i> .....	20
1. Composition générale.....	20
a. Les protéines.....	21
b. Les vitamines et les sels minéraux.....	22
2. Composition de l'huile fixe.....	23
3. Composition de l'huile essentielle.....	25
a. Etude de Benkacie <i>et al.</i> , Algérie, 2006.....	25
b. Etude de Toma <i>et al.</i> , Tunisie, 2010 .....	25
c. Etude de kasemi, Iran, 2015.....	27
4. Composés secondaires.....	27
a. Saponosides.....	27
b. Les composés phénoliques.....	28
c. Les alcaloïdes.....	29
III. Utilisations.....	31
1. Usage culinaire.....	31
2. Médecine traditionnelle .....	32
a. Définition et histoire de l'usage traditionnel.....	32
b. Utilisation traditionnelle chez les musulmans .....	34
c. Les autres usages traditionnels.....	35
3. Produits à base de Nigelle à travers le monde.....	37

IV.	Toxicité, effets indésirables, précautions d’emplois, interactions médicamenteuses et contre-indications.....	41
1.	Toxicité.....	41
2.	Effets indésirables et précaution d’emploi.....	42
3.	Interactions médicamenteuses et contre-indications.....	44
V.	Propriétés thérapeutiques de <i>Nigella sativa</i> .....	45
1.	Principales propriétés thérapeutiques.....	45
a.	Activité antioxydante.....	45
b.	Effets anti-inflammatoires.....	46
c.	Effets sur le système immunitaire.....	47
d.	Activités anti-infectieuses.....	48
e.	Effets sur le système respiratoire.....	48
f.	Effets sur le système gastro-intestinal.....	49
2.	Etudes prometteuses sur <i>Nigella sativa</i> .....	50
a.	<i>Nigella sativa</i> et maladies cardiovasculaires.....	50
b.	<i>Nigella sativa</i> et diabète.....	52
c.	<i>Nigella sativa</i> et cancer.....	53
	CONCLUSION.....	55
	BIBLIOGRAPHIE.....	57
	LISTE DES FIGURES.....	65
	LISTE DES TABLEAUX.....	66

## LISTE DES ABREVIATIONS

**AAE** : Acide aminé essentiel

**AAANE** : Acide aminé non essentiel

**ACR 20** : American College of Rheumatology 20

**CCL4** : Tétrachlorométhane

**CD4** : Cluster de différenciation 4

**CD25** : Cluster de différenciation 25

**CMI** : Concentration minimale inhibitrice

**COX-1** : Cyclooxygénase 1

**CPG** : Chromatographie en phase gazeuse

**CPG-SM** : Chromatographie en phase gazeuse - Spectrométrie de masse

**DAS 28** : Disease activity score 28

**DL50** : Dose létale 50

**DLQI** : Dermatology Life Quality Index

**DPPH** : 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl

**EFR** : Explorations fonctionnelles respiratoires

**EOR** : Espèces oxygénées réactives

**EULAR** : European League Against Rheumatism

**HbA1c** : Hémoglobine glyquée

**HDL** : High density lipoprotein

**HECSI** : Hand Eczema Severity Index

**HepG2** : Human hepatoma cell

**HMG CoA réductase** : Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase

**HPLC** : Chromatographie liquide à haute performance

**HTA** : Hypertension artérielle

**IL10** : Interleukine 10

**LDL** : Low density lipoprotein

**MAPK** : Mitogen-activated protein kinases

**NF-KB** : Facteur nucléaire kappa B

**NO** : Monoxyde d'azote

***N. sativa*** : *Nigella sativa*

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**p53** : Le gène p53

**PAD** : Pression artérielle diastolique

**PAS** : Pression artérielle systolique

**PGE2** : Prostaglandine E2

**PI3K/AKT** : Phosphoinositide-3-kinase/Activating receptor tyrosine kinases

**PL** : Phospholipides

**PPAR gamma** : Peroxisome proliferator-activated receptor

**REVIDAL-GERDA** : Réseau de Vigilance en Dermato-Allergologie - Groupe d'Etude et de Recherche en Dermato-Allergologie

**RP-HPLC** : Chromatographie liquide à haute performance en phase inversée

**SARM** : *Staphylocoques aureus* résistants à la méthicilline

**SDS-PAGE** : Electrophorèse sur Gel de Polyacrylamide en présence de Dodécylsulfate de Sodium

**SOD** : Superoxyde dismutase

**STAT 3** : Signal transducer and activator of transcription 3

**TQ** : Thymoquinone

**VHC** : Virus de l'hépatite C

**VLDL** : Very low density lipoprotein

## INTRODUCTION

Parmi les plantes médicinales les plus utilisées et qui ont suscité un grand intérêt pour les pays méditerranéens et asiatiques, on retrouve *Nigella sativa* L. Cette plante appartenant à la famille des Ranunculaceae, est communément connue sous le nom de Nigelle ou Cumin noir. À travers le monde, on ne dénombre pas moins d'une soixantaine de noms communs.

La Nigelle suscite un véritable engouement dans le monde, notamment sur le plan thérapeutique, sans compter ses nombreuses utilisations dans le domaine culinaire par les populations méditerranéennes depuis la nuit des temps. Les graines de Nigelle ont permis principalement l'extraction d'huile, bénéfique pour les soins du visage et pour traiter les affections cutanées. Les différentes recherches archéologiques pratiquées en Egypte, et notamment concernant la tombe du Pharaon Toutânkhamon (v.-1353 à -1343), ont permis de découvrir une fiole d'huile de graine de Nigelle appelée « huile des Pharaons ». De même, la médecine traditionnelle ayurvédique, originaire de l'Inde, a toujours exploité les bienfaits de cette plante.

Si en Europe, elle fut quelque peu oubliée, dans les pays allant du Proche au Moyen Orient et au Maghreb elle a, de tout temps, été considérée comme la reine des plantes médicinales. Aujourd'hui, deux facteurs la propulsent conjointement sur le devant de la scène : il y a d'un côté ce fameux retour au naturel provoqué par une réelle prise de conscience des effets indésirables des produits chimiques, et de l'autre, l'intérêt toujours plus vivace que lui portent les membres de la communauté musulmane.

Depuis quelques années, de nombreuses publications scientifiques paraissent régulièrement, que ce soit pour étudier la composition chimique des graines de Nigelle et de ses extraits, ou pour explorer le champ de ses possibilités thérapeutiques. A l'heure actuelle, de nombreuses équipes de recherche de par le monde s'intéressent de près aux différentes vertus de *Nigella sativa* L. et de ses composants, dont la thymoquinone qui suscite un intérêt tout particulier et qui se trouve être le sujet d'innombrables publications scientifiques.

De nombreux sites à visée commerciale fleurissent sur Internet, proposant des crèmes, lotions, shampooings et autres produits à base de graine ou d'huile de *Nigella sativa* L. La nigelle est mentionnée comme remède miracle dans certains forums avec des témoignages plus ou moins fondés. Cependant, bien qu'il s'agisse de phytothérapie, la Nigelle est loin d'être dénuée de toute toxicité. Un regard éclairé est nécessaire avant toute utilisation, et une mise en garde devant toute consommation abusive se révèle être indispensable.

Par ce travail, nous vous invitons à découvrir cette plante méconnue en Europe par une description botanique et phytochimique. Ensuite, nous nous intéresserons à l'utilisation culinaire et traditionnelle, ainsi qu'aux différents produits à base de Nigelle. Nous aborderons la toxicité, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et contre-indications de *Nigella sativa*. Pour finir, nous verrons les propriétés confirmées par la médecine moderne ainsi que les études récentes sur le potentiel thérapeutique de cette plante.

# I. Présentation générale de *Nigella sativa*

## 1. Histoire et légende

La phytothérapie est probablement la médecine universelle la plus ancienne au monde. En effet, des tablettes d'argiles, servant de support pour des textes en sumérien, datant de plus de 4000 ans et témoignant des effets thérapeutiques des plantes, ont été découvertes en Mésopotamie [1].

Parmi les civilisations antiques qui ont marqué le plus l'histoire de la phytothérapie, l'Égypte pharaonique occupe sans doute la première place. Les Égyptiens ont constitué les premiers principes de l'utilisation des plantes médicinales ou "Pharmacopée" dont le nom dérive du mot égyptien "*Farmaké*" (qui guérit). La découverte des dessins de certaines plantes médicinales sur les temples, les sanctuaires et les pyramides des anciens Égyptiens prouve tout l'intérêt que ceux-ci accordaient à ces drogues.

La Nigelle tient une place importante parmi les plantes médicinales les plus utilisées et ce, depuis plus que 2000 ans. Elle était le « *Chanquit* » des anciens Égyptiens. Elle est citée dans leurs papyrus comme un médicament pour les maladies pulmonaires et pour la toux. On pense qu'elle a joué un rôle important dans les coutumes de l'Égypte ancienne puisqu'on a retrouvé des graines de Nigelle dans la tombe de Toutânkhamon, pratique utilisée en général pour aider le roi dans « l'au-delà ».

La première référence à la Nigelle se trouve dans le livre d'Isaïe dans l'Ancien Testament où il est écrit que la sagesse du cultivateur sachant planter et battre ses semences (Nigelle, Cumin, Blé, Orge et Millet) selon l'exigence de l'espèce, est à l'image de la sagesse de Dieu dans la conduite de son peuple [2].

Les Romains l'ont découverte lors de leur expansion en Orient et l'ont importé en Europe. Elle fut utilisée depuis l'antiquité jusqu'au XVIII<sup>ème</sup> siècle, puis peu à peu, a été délaissée.

Dans le monde arabo-musulman, il semble que *Nigella sativa* était connue des Arabes notamment du VI et VII<sup>ème</sup> siècle. Le prophète Mohamed lui-même en connaissait les vertus

médicinales, qu'il apprécia jusqu'à la recommander à sa communauté. Ce dernier a dit « Soignez-vous en utilisant la graine de Nigelle, c'est un remède contre tous les maux à l'exception de la mort ». L'un de ses disciples, Ibn Atîq, avait utilisé les graines de *Nigella sativa* macérées dans l'huile d'olive. Cela servait à guérir les éternuements en salves qui accompagnaient la grippe [3].

*N. sativa* fut utilisée dans la médecine empirique jusqu'à l'apparition de la médecine actuelle héritée des civilisations précédentes (grecque, hindoue, chinoise, etc.). Les médecins arabomusulmans se sont intéressés à elle, comme le célèbre médecin Avicenne (Ibn Sina 980-1037). Depuis, elle a occupé une place importante dans la médecine traditionnelle arabomusulmane.

*N. sativa* a souvent été saluée par les pères de la médecine moderne. Dans « Le canon de la médecine » d'Avicenne il est dit « ...Le cumin noir stimule l'énergie du corps et aide à récupérer de la fatigue ou du découragement ». Dioscoride, lui, a utilisé cette plante pour traiter une variété de maux. Hippocrate, quant à lui, l'utilisait contre les affections hépatiques et digestives.

## 2. Etymologie

La Nigelle doit son nom à ses graines. En effet, le genre *Nigella* L. issu du mot latin « niger » signifie noir à cause de la couleur des graines de la plupart des espèces de *Nigella*. Le nom d'espèce *sativa* vient du latin et signifie « cultivé ». Il existe plusieurs espèces, toutes originaires d'Eurasie et elles sont considérées comme très anciennes parmi les plantes à fleurs.

Les Grecs nommaient *Nigella sativa* « μελάνθιον » melanthion, de « melas » qui veut dire noir et « anthos » fleur, donc l'étymologie tire du même attribut [4].

En France, 5 espèces du genre *Nigella* peuvent être présentes dans nos régions : *N. damascena* L., *N. arvensis* L., *N. hispanica* L., *N. gallica* Jord., *N. sativa* L. Une seule d'entre elles nous intéresse plus particulièrement, il s'agit de *N. sativa* L., dont les graines sont

comestibles. C'est la variété la plus utilisée comme épice et qui est connue pour ses vertus thérapeutiques dans les civilisations antiques du pourtour méditerranéen, notamment dans la civilisation arabo-musulmane.

*N. sativa* possède une multitude de noms à travers le monde, nous en citons quelques-uns dans le **tableau 1**. Ses noms les plus communs sont : cumin noir ou poivre [5].

**Tableau 1** : Différents noms communs de *N. sativa* dans différentes régions du monde

**Région : synonymes de *N. sativa***

**Arabique** : Sinouj, Sanouz, Shunez, Habbah sawda, Habbat al barraka, Kamun aswad

**Arménienne** : Shoushma

**Allemande** : Zwiebelsame, Schwarzkümmel

**Anglaise** : Black seed, Black cumin, Devil in the bush, Love in the mist, Fennel flower, Onion seed

**Estonienne** : Mustköömen

**Finlandaise** : Neidonkuka

**Française** : Cheveux de vénus, cumin noir, Nigelle, Poivre

**Hindi** : Kalounji, Munga reala

**Hongroise** : Feketekömény, Parasztbors, Kerti katicavirág, Borzaskata mag

**Italienne** : Nigella, Melanzis

**Norvégienne** : Svartkarve

**Polonaise** : Czarnuszkawna

**Punjabie** : Kalongi

**Russe** : Charnushka

**Singhalaise** : Kaluduru

**Espagnole** : Niguilla, Pasionara

**Suédoise** : Svartkummin

**Tamile** : Karun jiragam

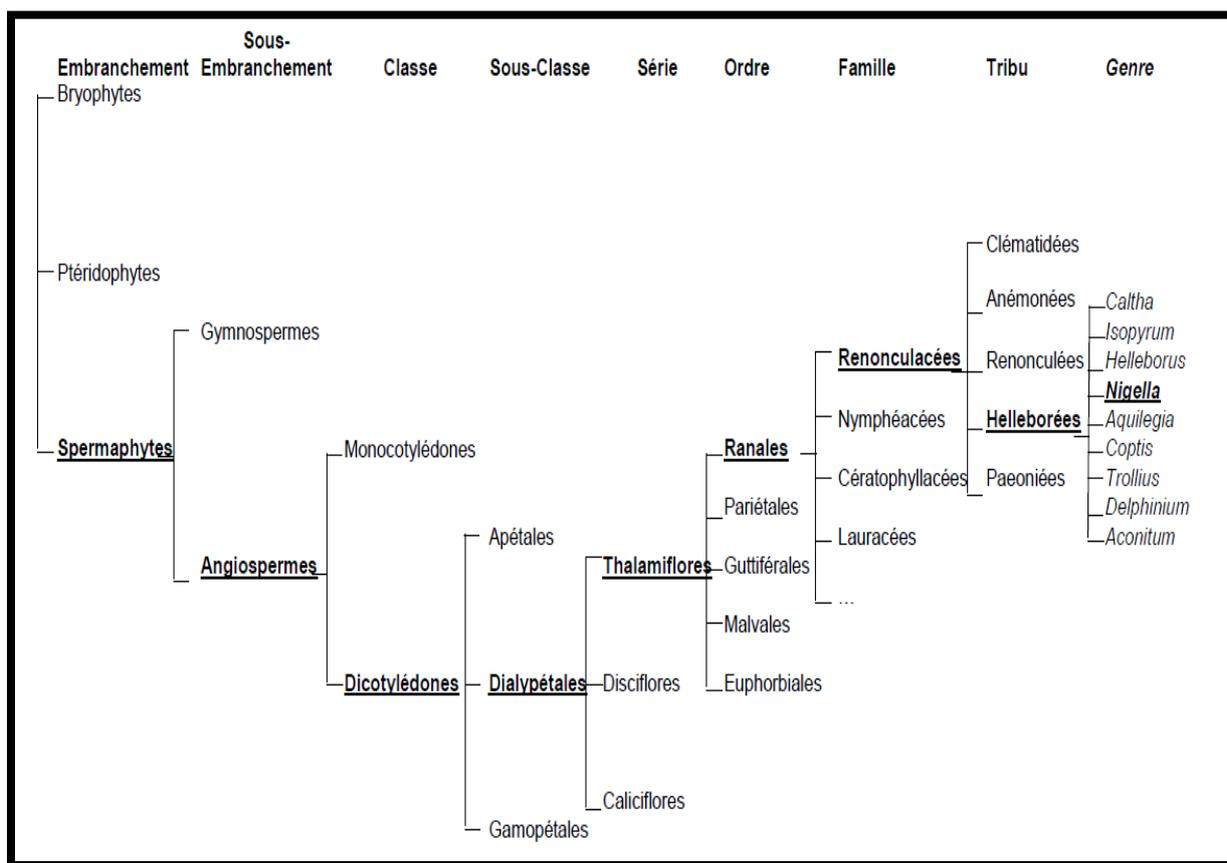
**Turquie** : Çörekottu siyah

### 3. Systématique

La classification botanique que nous avons choisi d'utiliser, provient du système établi par Bentham et Hooker. Cette classification, qui n'est pas phylogénétique, reste à l'heure actuelle très utilisée pour la classification des espèces végétales.

La place du genre *Nigella* dans la systématique est précisée dans le schéma de la **figure 1**.

**Figure 1** : Classification botanique selon Bentham et Hooker [6, 7]

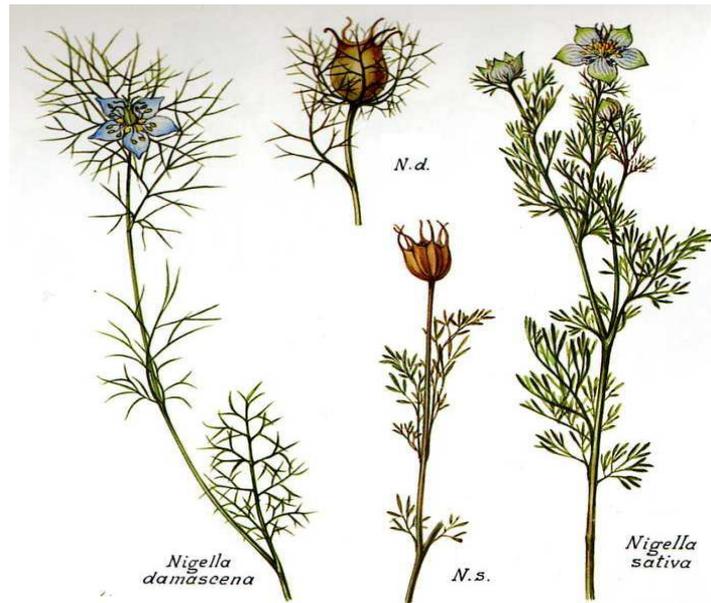


La famille des Renonculacées est l'une des grandes familles des Angiospermes avec 40 à 50 genres et 1500 à 2000 espèces dont beaucoup sont toxiques [7, 8, 9, 10].

Le genre *Nigella* recouvre plusieurs espèces. Celle que nous allons étudier, *Nigella sativa* L., ne se trouve que très rarement en France où 4 autres espèces sont plus représentées. Parmi celles-ci, *Nigella damascena* L. est la plus courante ; elle est très souvent confondue avec *Nigella sativa* L. (**Figure 2**).

*Nigella damascena* L. est en effet, l'espèce la plus répandue en France (dans les jardins et les champs, elle ne s'élève pas en montagne) car fréquemment cultivée pour l'ornement. Elle fleurit en juin-juillet. On peut la retrouver dans le midi, dans l'ouest (sauf en Bretagne) et dans le sud-ouest de la France. Cette très jolie fleur se distingue des 4 autres espèces par son involucre à longues lanières enchevêtrées disposé immédiatement sous la fleur. Son fruit est une capsule renflée très ornementale, rentrant souvent dans la composition de bouquets secs [10, 11, 12, 13].

**Figure 2** : Différentes espèces de Nigelle : *Nigella damascena*, *Nigella sativa* [14]



#### 4. Description botanique

Originnaire d'Asie occidentale, *Nigella sativa* est une plante annuelle herbacée atteignant une soixantaine de centimètres de hauteur. La tige est dressée, rameuse, côtelée et anguleuse.

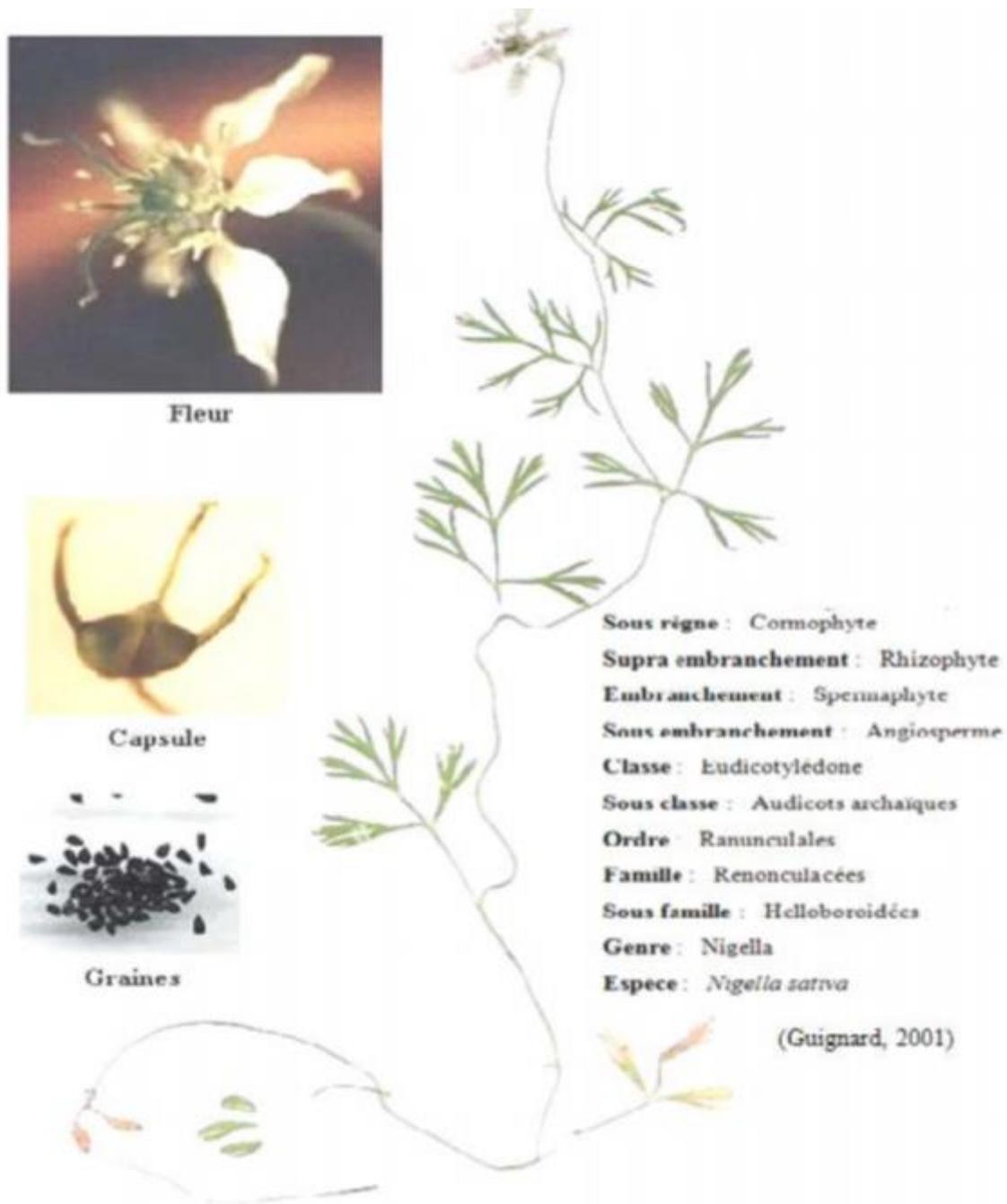
Les feuilles pennatiséquées, divisées en lobes étroits, sont lancéolées à linéaires et présentent des onglets nectarifères. Elles ressemblent à des pattes d'araignée ou bien s'apparentent au fenouil, d'où son surnom « fleur de fenouil ». Les feuilles inférieures sont petites et pétaloïdes et les supérieures sont longues. Elles sont disposées en face à face [1].

La floraison a lieu du mois d'avril au mois d'août. Les fleurs sont délicates, de couleur blanche, veinées de vert à bleu pâle, avec cinq pétales, mesurant de 20 à 35 mm de diamètre. Ses fleurs sont solitaires, axillaires et terminales.

La plante est hermaphrodite, le fruit est une capsule globuleuse, formée de 3 à 6 carpelles soudés entre eux jusqu'à la base. Chaque capsule contient plusieurs graines triangulaires blanchâtres qui noircissent à maturité, après exposition à l'air [1].

*Nigella sativa* est surtout reconnue pour ses graines oléagineuses, dont la saveur est âcre et piquante. Ses graines sont ovoïdes, mesurant de 2 à 3,5 mm. Elles présentent 3 à 4 angles avec une face supérieure finement granuleuse et réticulée. Au broyage, elles dégagent une odeur fortement aromatique, tenant du poivre et de l’anis et aussi de la noix de muscade [15].

**Figure 3** : Aspect morphologique de la plante *Nigella sativa* [10].



## 5. Culture

*N. sativa* est originaire d'Asie occidentale. Sa culture s'est propagée depuis l'Asie jusqu'en Afrique. Elle se trouve très répandue en Inde, en Iraq et dans certains pays de la méditerranée, notamment la Syrie, la Turquie et les pays d'Afrique du nord.

En France, elle peut être exceptionnellement présente en région méditerranéenne.

Les principaux pays producteurs de *N. sativa* sont l'Inde, le Pakistan, l'Iran, l'Iraq, la Syrie et l'Égypte. Ces pays producteurs sont surtout consommateurs des graines de Nigelle comme épice, mais les utilisent de plus en plus comme complément alimentaire et remède. La plupart d'entre eux étaient à la base exclusivement producteurs-consommateurs mais avec le véritable engouement que suscite cette plante dans le monde, ils sont devenus très vite des pays importateurs, comme la Turquie par exemple [16].

La plante prospère dans les terres semis arides en friche, les terrains cultivés, les broussailles, ainsi que dans les rocailles à 600 mètres d'altitude environ.

Les graines sont semées en général au printemps, elles commencent leur germination dans les trois à quatre semaines. Après environ six mois de croissance végétative, la floraison apparaît et les graines continuent leur maturation pendant un bon mois encore. Dès le jaunissement des feuilles, le brunissement des follicules, la récolte peut être faite à l'automne pour séchage à l'ombre [17].

Dans les pays d'Afrique du Nord, la Nigelle est cultivée dans les régions côtières. Elle fleurit au mois de mai et les graines sont récoltées au mois de juillet.

Dans nos régions, la Nigelle fleurit en Juin-Juillet. Les graines peuvent être récoltées en Août. En laissant monter en graines quelques fleurs, de nouveaux plants apparaissent pendant des années. Il faut néanmoins veiller à supprimer les fleurs fanées au fur et à mesure pour prolonger l'épanouissement. On peut multiplier la plante par semis en automne ou au printemps.

## II. Composition phytochimique de *Nigella sativa*

Les plantes de la famille des Renonculacées et notamment l'espèce *Nigella sativa* ont bénéficié de nombreuses études phytochimiques. Les parties de la plante utilisées en phytothérapie sont les graines. Le premier rapport sur la composition des graines de *N. sativa* fut publié en 1880 par Greenish [18].

Beaucoup d'échantillons de graines de *N. sativa* ont été analysés et caractérisés en termes de propriétés physiques, de composés chimiques, de minéraux et de composés lipidiques. Ces études ont montré la présence d'une diversité de substances naturelles regroupant des lipides, des dérivés terpéniques, des flavonoïdes, des alcaloïdes et des saponines.

*N. sativa* constitue une importante source de protéines et de sels minéraux : phosphore, calcium, potassium, magnésium et sodium [19].

### 1. Composition générale

Les valeurs et proportions fournies par la littérature diffèrent d'un auteur à l'autre. En effet, la teneur varie en fonction des conditions géographiques et climatiques, des techniques de culture, de récolte et de stockage ainsi que des méthodes d'études utilisées (extraction et détection). Une approximation de la composition est donnée dans le **Tableau 2**.

La composition générale des graines de *N. sativa* montre une teneur relativement importante en glucides (33-34 %), en lipides (30-35 %) et en protéines (16- 21%). Les graines de *N. sativa* étant très utilisées dans l'alimentation, ces données permettent déjà de les qualifier comme ayant une bonne valeur nutritive [20].

**Tableau 2** : Composition des graines de *Nigella sativa*, d'après [21, 22, 23, 24, 25, 26].

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

#### a. Les protéines

Les graines de *Nigella sativa* contiennent en moyenne 18% de protéines (**Tableau 2**). La composition en acides aminés figure sur le **Tableau 3**.

Les protéines de la graine de Nigelle sont composées de 17 acides aminés dont 8 sont des acides aminés essentiels. L'acide aminé majeur est l'acide glutamique, suivi par l'arginine, l'acide aspartique, la leucine et la glycine. Ces constituants majeurs représentent plus de 54% des acides aminés totaux. Le fractionnement de ces derniers par électrophorèse sur gel de polyacrylamide (SDS-PAGE) montre des bandes de poids moléculaire compris entre 10 et 94 KDa. La protéine la plus étudiée jusqu'à maintenant est la lipase qui catalyse des réactions de *trans*-estérification [27].

**Tableau 3** : Répartition en acides aminés des protéines de graines de *Nigella sativa* [21]

Acides Aminés	% de contribution à l'apport protéique
<b>Acides aminés essentiels (AAE)</b>	
Leucine	5,82
Valine	4,61
Lysine	4,04
Thréonine	3,65
Phénylalanine	3,61
Isoleucine	3,46
Histidine	3,35
Méthionine	1,65
<b>total AAE</b>	<b>30,19</b>
<b>Acides aminés non essentiels (AANE)</b>	
acide glutamique	24,74
arginine	9,19
acide aspartique	8,94
glycine	5,61
proline	4,90
sérine	4,31
alanine	3,73
tyrosine	3,59
ammonium	2,84
cystine	1,96
<b>total AANE</b>	<b>69,81</b>

#### **b. Les vitamines et les sels minéraux**

Une étude menée en Egypte sur la composition de *Nigella sativa* L. révèle la présence de teneurs intéressantes en vitamines B1, B2, B6, PP et en acide folique [28].

Dans une autre étude menée en 2002, les tocophérols totaux constituent 0,05% de l'huile, et sont constitués majoritairement de l' $\alpha$ -tocophérol (48%) et du  $\gamma$ -tocophérol (28%). D'autres

vitamines ont pu également être identifiées : les vitamines liposolubles, la vitamine A (0,05%) et la vitamine K (0,1%) [29].

Dans une étude ultérieure, Al-Saleh *et al.* (2006) ont affirmé après analyse par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) que les teneurs en  $\alpha$  et  $\gamma$ -tocophérols sont relativement élevées: de 5,65 à 11,39 et de 2,26 à 6,95 mg/kg respectivement alors que celle de all-trans-rétinol est très faible de 0 à 0,54 mg /kg de graines [22].

La composition en minéraux figure sur le **Tableau 4**. L'absence de métaux lourds (cadmium, plomb et arsenic) dans les graines de *Nigella sativa* est confirmée dans une autre étude [30].

**Tableau 4** : Composition en oligo-éléments des graines de *Nigella sativa* [31]

Minéraux	valeur nutritive pour 100g
Potassium	808 mg
Calcium	570 mg
Phosphore	543 mg
Magnésium	265 mg
Sodium	17,6 mg
Fer	9,70 mg

## 2. Composition de l'huile fixe

L'extraction de l'huile se fait après broyage des graines par pression à froid ou à l'aide d'un solvant organique.

L'huile obtenue par pression à froid est de couleur jaune doré, alors que celle extraite par solvant est jaune brunâtre ; ceci serait dû à la capacité du solvant à extraire les pigments liposolubles et les oléorésines présentes dans les graines de Nigelle [32].

L'huile fixe représente 37,9 à 39,2% du poids de la graine. Elle est composée majoritairement de triacylglycérols (57,5 à 63,2%) et d'une grande proportion d'acides gras

libres : 8,3 à 14,2% (ceci à cause de la présence de lipase). L'acide linoléique est le principal acide gras libre présent à hauteur de 49 à 59% [2].

L'analyse phytochimique de deux variétés de graines de *N. sativa* (provenant d'Iran et de Tunisie) montre que le principal acide gras insaturé est l'acide linoléique suivi par l'acide oléique, alors que l'acide gras saturé majoritaire est l'acide palmitique.

La présence d'autres acides gras ; myristoléique, palmitoléique, margarique, arachidique, eicosénoïque, behénique, lignocérique a également été détectée [33, 34].

Cette huile renferme également des phospholipides, des glycolipides et des stérols.

L'analyse des phospholipides (PL) par HPLC a permis d'identifier principalement sept constituants qui sont regroupés dans le **Tableau 5**.

**Tableau 5** : Les principaux phospholipides d'huile fixe de *Nigella sativa* [29]

<b>Constituants phospholipidiques</b>	<b>% des phospholipidiques</b>
Phosphatidyl choline	46
Phosphatidyl éthanolamine	25
Phosphatidyl sérine	12
Phosphatidyl inositol	9,56
Lysophosphatidyl choline	4,23
Phosphatidyl glycérol	1,51
Lysophosphatidyl éthanolamine	1,2

Ultérieurement, Cheikh-Rouhou *et al.* (2008) ont mis en évidence la richesse de l'huile de la Nigelle en stérols (17,41-42,66% de la matière insaponifiable), dont le  $\beta$ -sitostérol est le plus abondant (44-54%), suivi par le stigmastérol (16.57–20.92%),  $\Delta^7$ -stigmastérol,  $\Delta^7$ -avenastérol et le cholestérol qui sont également détectés mais à des taux plus faibles [34].

L'huile de Nigelle ne contient que peu de tocophérols, comparée à d'autres huiles végétales. La particularité de l'huile de *Nigella sativa* est la présence de quinones : thymoquinone et thymohydroquinone ; et d'un composé phénolique : le thymol.

Ces quinones sont les composés actifs de l'huile de Nigelle qui, nous le verrons, lui confèrent d'importantes propriétés pharmacologiques. Elles sont en outre des marqueurs de l'huile essentielle, la thymoquinone étant parfois l'un des constituants majoritaires [2].

### **3. Composition de l'huile essentielle**

L'huile essentielle de Nigelle s'obtient entre autre par distillation à la vapeur d'eau de l'huile végétale obtenue par première pression à froid. Sa composition peut varier énormément suivant les pratiques culturales de la plante, les conditions environnementales et les différents procédés d'obtentions. Il existe donc plusieurs « chimiotypes » selon la localisation géographique.

L'huile essentielle de *N. sativa* représente entre 1,4-1,9% du poids de l'huile fixe et 0,18 à 0,50% du poids des graines [35]. Cette huile essentielle est un liquide jaune pâle avec une odeur caractéristique.

#### **a. Etude de Benkacie *et al.*, Algérie, 2006 [35]**

L'huile essentielle de *N. sativa* cultivée au Sahara algérien (Timimoune et Adrar), extraite par deux méthodes différentes ; l'hydrodistillation et distillation par micro-onde a été analysée par CPG et CPG-SM (*Chromatographie en phase gazeuse - Spectrométrie de Masse*), 112 composés ont été identifiés et caractérisés, et le p-cymène représente le composé le plus abondant, suivi de la thymoquinone.

#### **b. Etude de Toma *et al.*, Tunisie, 2010 [36]**

La séparation des différents constituants de l'huile essentielle de graines de *Nigella sativa* en provenance de Tunisie a été obtenue par CPG-SM. Les composants ont été identifiés par leur temps de rétention et par comparaison de leur spectre de masse par rapport à ceux des produits de référence. Une trentaine de composants ont ainsi été déterminés et sont répertoriés dans le **Tableau 6**.

**Tableau 6** : Composition de l'huile essentielle de graine de *Nigella sativa*

N° de pic	Temps de rétention (min)	Composants	Pourcentage
1	7.401	$\alpha$ -pinène	13.75
2	8.160	Camphène	Tr
3	8.746	$\beta$ -pinène	3.00
4	8.924	Sabinène	1.66
5	9.452	$\beta$ -Myrcène	0.94
6	9.992	$\alpha$ -terpinène	Tr
7	10.358	Limonène	2.55
8	11.179	Ethyl hexanoate	0.96
9	11.387	$\gamma$ -terpinène	1.40
10	11.587	p-cymène	43.58
11	12.260	Terpinolène	9.08
12	15.644	Heptanal	Tr
13	15.917	Ethyl heptanoate	1.18
14	16.172	Ethyl octanoate	Tr
15	16.646	Junipène	2.41
16	17.132	Bornyl acétate	Tr
17	17.381	Terpinène-4-ol	4.25
18	18.009	$\alpha$ -longipinène	0.95
19	18.969	Estragole	0.91
20	19.675	$\alpha$ -amorphène	0.62
21	20.368	Germacrène	1.06
22	20.610	$\alpha$ -bisabolène	Tr
23	20.983	L-carvéol	0.79
24	25.315	Ethyl tétradécanoate	2.12
25	25.870	Thymol	1.67
26	30.904	Carvacrol	2.53
27	31.992	Ethyl hexadécanoate	Tr
28	35.140	Thymoquinone	1.65
29	35.989	Ethyl octadécanoate	0.84
30	37.847	Ethyl oléate	0.64

### c. Etude de kasemi, Iran, 2015 [37]

L'huile essentielle des graines de *N. sativa* obtenue par hydrodistillation a été isolée avec un rendement élevé (0,84%). Les résultats analysés par CPG-SM indiquent que l'huile essentielle est principalement constituée de monoterpènes (**Tableau 7**).

**Tableau 7** : Composition chimique de l'huile essentielle de *Nigella sativa*

Composants	%	Composants	%
$\alpha$ -Thujène	6	$\gamma$ -Terpinène	5.12
$\alpha$ -Pinène	1.11	Terpinolène	0.23
Camphène	11	Camphor	1
Sabinène	1	Borneol	0.43
$\beta$ -pinène	7	Carvone	0.32
$\beta$ -myrcène	0.21	Thymoquinone	20.32
$\alpha$ -phellandrène	0.45	Thymol	10.12
Limonène	0.13	Carvacrol	10
<i>p</i> -Cymène	22.05	Longicyclène	0.9

## 4. Métabolites secondaires

Une des originalités majeures des végétaux réside dans leur capacité à reproduire des substances naturelles très diversifiées. En effet, à côté des métabolites primaires classiques (glucides, protides, lipides), ils accumulent fréquemment des métabolites dits « secondaires » dont la fonction physiologique n'est pas toujours évidente mais qui représente une source importante de molécules utilisables par l'Homme dans des domaines aussi différents que la pharmacologie ou l'agroalimentaire.

### a. Saponosides

Les saponosides forment une classe particulière de terpénoïdes constituée d'hétérosides de triterpènes ou de stérols. Ils sont largement distribués dans les végétaux. Solubles dans

l'eau, ils libèrent par hydrolyse un ou plusieurs oses et une génine (ou aglycone), en formant une solution moussante ce qui explique leur propriété tensioactive.

La première saponine de *Nigella sativa* fut isolée au XIXème siècle par Greenisch en 1882 et nommée mélanthine, dont l'aglycone est l'hédéragénine [18].

Depuis, plusieurs autres saponosides apparentées à l' $\alpha$ -hédérine ont été isolées. Les graines de Nigelle renferment plusieurs saponosides dont la génine est toujours l'hédéragénine, une génine triterpénique. Ces saponosides peuvent contenir 2, 3 ou 6 sucres.

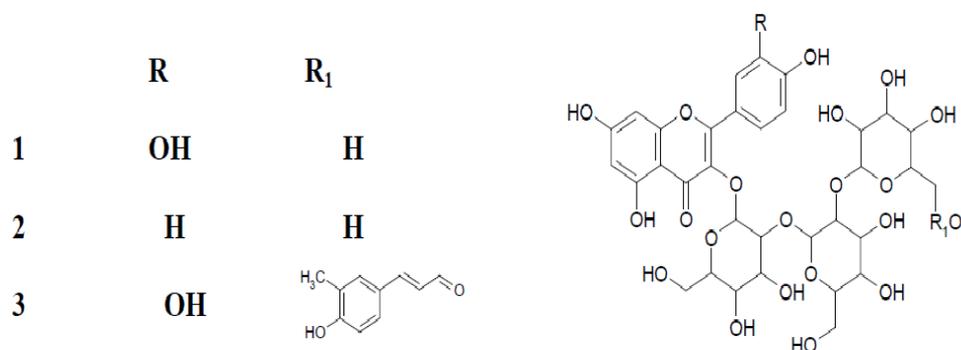
### b. Les composés phénoliques

Les composés phénoliques ou polyphénols constituent une famille de molécules organiques largement présente dans le règne végétal. Ils sont caractérisés, comme l'indique le nom, par la présence d'au moins deux groupes phénoliques associés en structures plus ou moins complexes, généralement de haut poids moléculaire.

Parmi les polyphénols, les flavonoïdes représentent une très large gamme de composés naturels, et sont considérés comme des pigments quasi universels des végétaux, dont plusieurs sont responsables de couleur vive des fleurs, des fruits et des feuilles.

En 1997, Metfort a été le premier scientifique à isoler et déterminer la structure de trois nouveaux flavonoïdes à partir des graines de *N. sativa* (**Figure 4**) [38].

**Figure 4** : Structure chimique des trois flavonoïdes isolés des graines de *N. sativa* [39]



Une étude menée en 2008 sur des extraits méthanoliques obtenus à partir des parties aériennes et des racines de *Nigella sativa* a permis d'isoler de nombreux flavonoïdes et acides phénols. L'analyse du contenu phénolique par RP-HPLC a révélé que l'acide vanillique est le composé majeur dans les parties aériennes et les racines, présentant des teneurs de 143,21 et 89,94 mg par 100 g de matière sèche [39].

### c. Les alcaloïdes

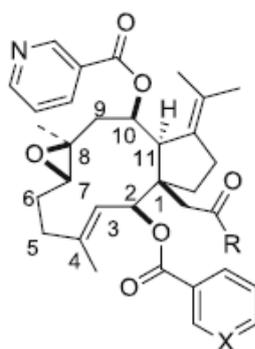
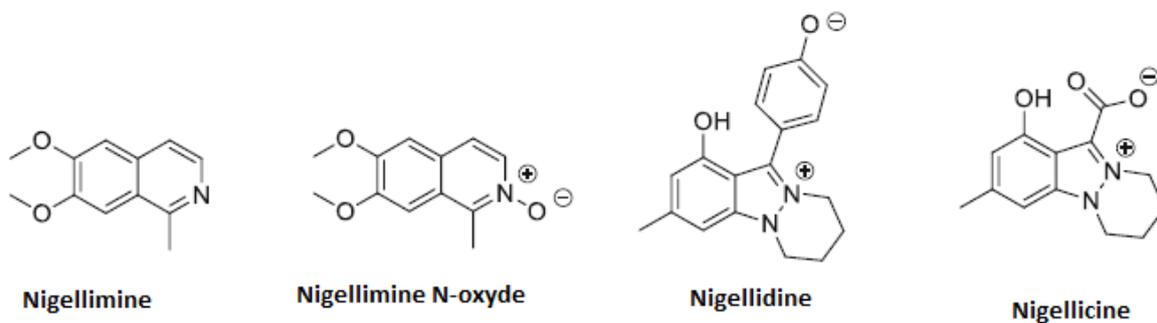
Les alcaloïdes, composés azotés basiques, sont des substances organiques d'origine naturelle, le plus souvent végétales. Ils ont une structure complexe, avec un atome d'azote inclus dans un hétérocycle. Ils existent sous la forme soluble, de sels ou sous celle de combinaison avec les tannins. A faibles doses, certains présentent des activités thérapeutiques mais à fortes doses, ils peuvent être très toxiques.

Les principaux alcaloïdes extraits des graines de *N. sativa* sont :

- la nigellicine et la nigellidine, avec un noyau indazoléique [40, 41]
- l'isoquinone *nigellimine* et sa dérivée la *nigellimine N-oxyde* [42, 43]
- huit alcaloïdes diterpéniques type-dolabellane, mis en évidence sous le nom de *nigellamine* A1, A2, A3, A4, B1, B2, C [44, 45]

Leurs structures chimiques sont représentées dans la **figure 5**.

**Figure 5** : Structure chimique des alcaloïdes de *N. sativa* [46]



**Nigellamines**

- A<sub>1</sub>: R = Ph, X = CH
- A<sub>2</sub>: R = Ph, X = N
- A<sub>3</sub>: R = n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, X = N
- A<sub>4</sub>: R = n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, X = N
- A<sub>5</sub>: R = PhCH<sub>2</sub>, X = N

### III. Utilisations

#### 1. Usage culinaire

La graine de *Nigella sativa* est la seule partie comestible de la plante. L'arôme marqué de ces graines tient du citron, du poivre et du sassafras. Ses usages culinaires s'étendent du Maghreb jusqu'en Inde voire au-delà.

Les graines sont utilisées soit à l'état pur, accompagnées de préférence d'un autre aliment sucré et bénéfique tel que des raisins secs ou du miel, soit grillées et broyées au moulin à café.

De par ses teneurs en vitamines B, minéraux, lipides et par la qualité de ses protéines, la graine de Nigelle constitue une excellente source complémentaire de nutriments essentiels. Son incorporation dans les aliments pour améliorer leur valeur nutritionnelle est tout à fait intéressante [2].

Les graines peuvent être mélangées avec d'autres herbes aromatiques ou substituer le poivre. Dans certaines régions de l'Inde et au Bangladesh, les graines de Nigelle rentrent dans la composition d'un mélange d'épices très populaire pour parfumer les plats de viandes. On le nomme le *panch phoron* (cinq épices) ; il associe graines de : Nigelle, Cumin, Fenugrec, Moutarde noire et Fenouil, en quantités égales [47].

Au Maghreb c'est dans la composition du *ras el hanout*, une épice traditionnelle de 24 à 27 ingrédients, qu'on la retrouve [48].



Figure 6 : *Panch phoron*



Figure 7 : *Ras el hanout*

Les graines de Nigelle sont présentes dans de nombreuses recettes de cuisine orientale et indienne. Elles peuvent entrer dans la préparation du pain, le Naan (pain de régions d'Asie centrale et du sud), des pâtisseries, des plats sucrés, des fromages, des sauces et des soupes pour les rendre plus appétissants. Elles sont aussi utilisées dans l'assaisonnement des salades et la préparation des vinaigrettes [49].

La poudre des graines est également utilisée pour rehausser le goût d'un yaourt, d'une salade de fruit ou d'une boisson chaude comme le café ou encore le thé.

Dans la cuisine méditerranéenne, l'huile de Nigelle peut être mélangée avec de l'huile d'olive pour la cuisson des viandes et des poissons.

## **2. Usages traditionnels**

### **a. Définition et histoire de l'usage traditionnel**

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), la médecine traditionnelle est « *la somme totale des connaissances, compétences et pratiques qui reposent, rationnellement ou non, sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques et mentales. Dans certains pays, les appellations médecine parallèle/alternative/douce sont synonymes de médecine traditionnelle.* »

La Nigelle tient une place importante parmi les plantes médicinales les plus utilisées en médecine traditionnelle et ce, depuis plus de 2000 ans.

Elle est citée dans les papyrus des anciens Egyptiens comme un médicament pour les maladies pulmonaires et la toux [5].

Selon certaines sources, l'huile de Nigelle était utilisée comme produit de beauté par Cléopâtre et Néfertiti. C'était aussi l'un des précieux remèdes prodigués par les médecins personnels des pharaons qu'ils exploitaient pour son action digestive après les repas copieux

et aussi contre les maux de tête, de dents, les infections diverses, les inflammations et allergies en tous genres [50].

La civilisation gréco-romaine a également excellé en terme de thérapie par les plantes, notamment grâce à Hippocrate (460-377 av. J.-C.), surnommé le père de la médecine. Son *Corpus Hippocraticum*, un ensemble de textes, mentionne près de 400 remèdes à base de plantes dont la Nigelle [51].

Dioscoride, préconisait l'usage des graines de *N. sativa* contre les maux de tête, les affections des yeux, les maux de dents et les morsures d'araignées. Galien conseillait de les brûler pour tuer les moucheron et les moustiques et Tragus les employait comme antihelminthiques [52].

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

Abu Ali Al-Hussein Ibn Abdallah Ibn Sina, connu sous le nom d'Avicenne (980- 1037), traite de la Nigelle dans son ouvrage « le Livre de la guérison de l'âme » ou « *Kitab Al-Chifâ* ». Il conseillait de griller les graines et de les réduire en poudre. Cette préparation était mise dans une bourse en tissu qu'on faisait inhaler quotidiennement pour désobstruer les voies nasales, selon le même principe qu'un vaporisateur [53].

Avicenne préconisait aussi la Nigelle dans la dyspnée et dans le traitement de l'asthme et les bronchites. Cette même préparation, prise avec de l'eau bouillie, possède des actions diurétiques et dissolvantes des calculs rénaux [54].

D'autre part, le mélange d'huile de Nigelle et d'huile d'olive était très réputé comme aphrodisiaque. À la Nigelle, on reconnaît aussi des propriétés emménagogues, galactagogues, abortives, vermifuges, et ténicides.

Les graines de *N. sativa* en poudre utilisées en cataplasme avec du vinaigre auraient une action résolutive dans les pustules et la gale surinfectée et auraient une action verrucide, si on lui ajoute du miel [55].

Enfin, les médecins arabes connaissaient la toxicité de *N. sativa* à forte dose. De ce fait, ils recommandaient de ne pas dépasser une dose unitaire d'un demi-Dirham (1,62 g) et une dose journalière de deux Dirhams (6,48 g).

## **b. Utilisation traditionnelle chez les musulmans**

Les médecins musulmans et arabes se sont plus préoccupés de la graine de Nigelle après l'avoir découverte dans la Tradition Prophétique. Rapportée dans plusieurs hadîth (communication orale du prophète) et dans le livre « *la médecine prophétique* » de Ibn Qayyim al-Jawziyya (1292-1350), une communication orale du prophète Mohammad aurait indiqué à propos de la Nigelle : « *Utilisez la graine noire car elle guérit tous les maux, excepté la mort* ».

Pendant des siècles et encore aujourd'hui dans quelques parties du monde, les rites religieux et la médecine ont été ou sont indissociables, et ce genre de citation confère à une plante une sorte "d'auréole" qui nous conduit au fil des siècles à élargir ses propriétés médicinales et ses usages à l'infini.

Fort d'une telle recommandation, on comprend qu'elle soit considérée par les musulmans comme une des formes suprêmes des remèdes disponibles. Ses nombreux usages ont valu à la Nigelle le titre arabe de « habbat al barraka » signifiant graine bénie.

En effet, cette plante a été utilisée dans les pays du Proche à l'Extrême Orient depuis des siècles pour traiter les maladies comme : l'asthme bronchique, la bronchite, les rhumatismes et douleurs inflammatoires associées, pour augmenter la production de lait chez la femme allaitante, pour traiter les désordres digestifs et favoriser l'élimination, pour stimuler le système immunitaire et lutter contre les infestations parasitaires.

Les formes galéniques les plus utilisées sont :

- Les graines broyées ou réduites en poudre qui sont ensuite ingérées ou utilisées en application locale (mêlées ou non à d'autres ingrédients).
- L'huile est beaucoup utilisée par voie interne ou externe (en application sur les affections cutanées comme l'eczéma, les furoncles et l'acné par exemple).
- Les graines broyées ou la poudre peuvent être inhalées contre les affections respiratoires.

La tisane ou l'extrait aqueux sont peu employés.

### c. Les autres usages traditionnels

L'Ayurveda, médecine traditionnelle indienne, intègre la Nigelle dans son panel de plantes curatives et lui donne le nom de *Kalonji*. La saveur de la graine de Nigelle est décrite comme étant âcre, amère, chaude et aromatique. Elle rentre dans le traitement des tempéraments "vata" et ses actions seraient : carminative, digestive, appétante, stimulante, déodorante, diurétique, sudorifique, fébrifuge, antidiarrhéique, anthelminthique, expectorante et galactogogue [56].

En médecine *Unani*, la graine de Nigelle est considérée comme abortive et diurétique, elle est utilisée pour les ascites, la toux, la douleur oculaire, l'ictère, la paralysie, les hémorroïdes et la fièvre tierce [57].

Les graines de Nigelle sont aussi utilisées en médecine chinoise surtout comme antibiotique naturel [58].

Le **tableau 8** résume l'ensemble des activités citées dans la médecine traditionnelle de certains pays du pourtour méditerranéen et de l'Orient.

**Tableau 8** : Activités des graines de *N. sativa* dans la médecine traditionnelle de certains pays du bassin méditerranéen et de l’Orient [5]

Pays	Activité	Extraction	Voie d’administration	Références
Inde	Abortive Diaphorétique Emménagogue Galactagogue Vermifuge Diurétique Antimites	Infusion Infusion Infusion Infusion Infusion Infusion Non cité	Orale Orale Orale Orale Orale Orale Externe	Malhi et Trivedi, 1972 El Zawahry, 1964 El Zawahry, 1964 Burkil, 1966 Burkil, 1966 Burkil, 1966 Salama, 1973
Jordanie	Vermifuge Stomachique Carminative Dépurative Sudorifique Emménagogue Antiasthmatique Antidiabétique	Décoction Décoction Décoction Décoction Décoction Décoction Décoction Décoction Graines	Orale Orale Orale Orale Orale Orale Orale Orale Orale	Al-Khalil, 1995 Al-Khalil, 1995 Al-Khalil, 1995 Al-Khalil, 1995 Al-Khalil, 1995 Al-Khalil, 1995 Al-Khalil, 1995 Al-Khalil, 1995 Al-Hader et Aqel, 1993
Malaisie	Emménagogue	Infusion	Orale	Burkil, 1966
Maroc	Antiasthmatique Antidote de poison Abortive Antigrippe	Graines Graines Graines Graines	Orale Orale Orale Orale	Bellakhdar et coll., 1991 Bellakhdar et coll., 1991 Bellakhdar et coll., 1991 Bellakhdar et coll., 1991
Népal	Emménagogue Galactagogue	Infusion Infusion	Orale Orale	Suwal, 1970 Bhattaray, 1992
Oman	Anti-paralysie Anti-congestion Antiasthmatique	Graines Infusion Infusion	Externe Orale Orale	Ghazanfar et Al-Sabahi, 1993 Ghazanfar et Al-Sabahi, 1993 Ghazanfar et Al-Sabahi, 1993
Turquie	Douleurs	Graines	Orale	Yesilada et coll., 1995
Yémen	Antiémétique	Non cité	Orale	Fleurentin et Pelt, 1982
Ethiopie	Anti-inflammatoire	Non cité	Orale	Deschamps et coll., 1983
Iran	Emménagogue	Graines	Orale	Zagari, 1993
Arabie saoudite	Digestive Appétissante Antipyrétique Anti-diarrhée Antihelmenthique	Infusion Infusion Infusion Infusion Infusion	Orale Orale Orale Orale Orale	Al-Yahya, 1986 Al-Yahya, 1986 Al-Yahya, 1986 Al-Yahya, 1986 Al-Yahya, 1986

### 3. Produits à base de Nigelle à travers le monde

En parcourant d'anciens ouvrages, on retrouve de très nombreuses formules de préparations à base de *Nigella sativa* mais aujourd'hui, il n'existe toujours pas de médicaments en contenant malgré de nombreux travaux qui soutiennent son utilisation en thérapeutique.

Néanmoins, cette plante présente déjà des applications, notamment sous forme de capsules à base d'huile fixe ou gélules de poudre de Nigelle, revendiquant l'allégation « complément alimentaire à activité immunomodulatrice ».

Sur internet, on retrouve de nombreux produits à base d'huile de Nigelle, les graines quant à elles sont trouvées dans de nombreuses épiceries.

Quelques exemples de produits à base de Nigelle sont présentés ci-dessous :

- Poudre de Nigelle pure, souvent mélangée avec du miel ou dans les plats en alternative au poivre.



- Gélules de poudre de *Nigella sativa* dont la poudre est obtenue par cryobroyage, utilisées pour renforcer les défenses immunitaires de l'organisme.



- Capsules à l'huile de Nigelle pour renforcer le système immunitaire. L'utilisation des capsules d'huile de Nigelle permet de suivre un traitement à la Nigelle de façon très simple.



- Café crème et Thé noir à la Nigelle



- L'huile végétale de *Nigella sativa* pour un usage oral (aide à renforcer les défenses naturelles de l'organisme et à favoriser la digestion) ou un usage cosmétique (convient aux peaux sèches, irritées ou crevassées. S'utilise en cas de chute de cheveux).



L'huile peut aussi être incorporée à des produits cosmétiques comme le savon ou la crème à la Nigelle :

- Le savon à la Nigelle est enrichi à l'huile de Nigelle. Il a des propriétés réparatrices, nourrissantes, hydratantes et apaisantes. Il s'avère être d'une incroyable efficacité dans les affections cutanées, tels que l'eczéma, l'acné, les brûlures légères ainsi que le psoriasis. Il est idéal pour la toilette des personnes qui ont une peau très sensible ou fragile.



- L'huile de Nigelle est parfois associée à l'huile d'olive et l'huile de baies de laurier dans le savon d'Alep. Cette association de différentes huiles apporte à ce savon des vertus reconnues pour apaiser les peaux les plus irritées.



- La crème à l'huile de graine de Nigelle pour le corps est spécialement conçue pour le traitement des problèmes de peau. Elle adoucit la peau, élimine les points noirs et les boutons. Elle redonne à la peau toute sa douceur et toute sa fraîcheur.



Malheureusement, la commercialisation de l'huile de Nigelle n'est pas épargnée par les faussaires. On retrouve sur le marché un certain nombre d'huiles de Nigelle dont l'authenticité et la pureté ne sont pas prouvées. Il arrive souvent, comme c'est les cas pour toute huile rare et précieuse, qu'elle soit « coupée » avec d'autres huiles végétales à moindre coût. Le critère essentiel, qui permet de savoir si l'huile est pure, est le certificat d'authenticité, délivré par un laboratoire d'analyse.

Ne présentant aucun effet bénéfique sur le consommateur naïf, les fausses huiles ou les huiles coupées finissent par paraître aux yeux de celui-ci comme un produit de charlatans. La fausseté est dangereuse à la fois pour la santé du consommateur, mais aussi pour l'intégrité de l'huile de Nigelle elle-même.

Quant à l'huile essentielle de *Nigella sativa*, elle n'est toujours pas commercialisée en France malgré les nombreuses recherches et tous les effets bénéfiques qu'elle procure.

## IV. Toxicité, effets indésirables, précautions d'emplois, interactions médicamenteuses et contre-indications

### 1. Toxicité

La toxicité est évaluée par la mesure de la dose létale 50 (DL50). Elle mesure la dose de substance causant la mort de 50% d'une population animale donnée (souvent des souris ou des rats) dans des conditions d'expérimentation précises. Elle s'exprime en mg de matière active par kg d'animal. Plus ce chiffre est petit, plus la substance est toxique.

Des travaux entrepris par une équipe iranienne, et publiés en 2005, ont consisté à évaluer les effets aigus et subaigus de la toxicité éventuelle des graines de *Nigella sativa* en recourant aux extraits aqueux, méthanoliques et chloroformiques de la plante.

Dans cette étude, les extraits ont été administrés par voie orale, à 4 doses différentes : 6, 9, 14 et 21 g/kg. Le taux de mortalité et la variation du poids ont été mesurés durant 3 et 7 jours respectivement. Aucune mortalité n'a été enregistrée, quelle que soit la dose considérée dans les conditions du protocole évoqué. Les extraits méthanoliques (toutes doses) et chloroformiques (21 g/kg) ont réduit de manière significative le poids des animaux. La toxicité hépatique a également été examinée par une étude histologique notamment. Elle a révélé des phénomènes dégénératifs au niveau des cellules hépatiques uniquement pour les extraits aqueux. Les auteurs de cette étude ont conclu que les extraits ci-dessus mentionnés sont relativement dépourvus de toxicité dans le cadre d'une épreuve de toxicité aiguë, mais qu'il faut prendre en considération les lésions hépatiques générées par les extraits aqueux [59].

De plus, le surdosage thérapeutique en graines de *Nigella sativa* peut provoquer des avortements. Cette toxicité, comme celle de la plupart des espèces de la famille des Renonculacées, est due essentiellement à la présence de forte quantité de saponines et d'alcaloïdes dans les graines de Nigelle [60].

Les DL50 obtenues pour des doses uniques d'huile fixe de graines de Nigelle par voie orale et intra-péritonéale chez la souris ont été de 28,8 et 2,06 mL/kg respectivement. L'étude de la

toxicité chronique de l'huile fixe de Nigelle a été réalisée sur des rats pendant 12 semaines avec des doses journalières *per os* de 2 mL/kg de poids corporel. Aucune modification histopathologique des tissus du cœur, foie, reins et pancréas n'a été observée, le dosage des enzymes hépatiques n'a pas été modifié non plus après les 12 semaines de traitement. Cependant une diminution significative des paramètres sériques comme le cholestérol, les triglycérides, le glucose, les leucocytes et les plaquettes, a été remarquée comparativement au groupe témoin, et à l'inverse, l'hématocrite et l'hémoglobine ont été augmentés. Ces résultats laissent suggérer que l'huile fixe de *N. sativa* possède un index thérapeutique élevé, mais les modifications au niveau du métabolisme de l'hémoglobine ainsi que la chute du nombre de leucocytes et plaquettes sont à prendre en considération [61].

Une étude plus récente a confirmé l'effet toxique de l'huile végétale de *N. sativa*. Des doses journalières de 15 et 25 mL/kg de poids corporel ont été administrées à des rats par voie orale durant un mois. Des modifications au niveau des structures histologiques du cortex rénal et à moindre degré au niveau des cellules hépatiques ont été rapportées [62].

Les propriétés toxiques de la thymoquinone (TQ) ont été étudiées chez des souris et des rats. Chez la souris, la DL50 de TQ après administration par voie intra-péritonéale a été de 104 mg/kg et de 870 mg/kg de poids corporel par voie orale. Les valeurs ont été de 57 mg/kg et 794 mg/kg chez le rat après injection intra-péritonéale et administration par voie orale respectivement. Les valeurs des DL50 obtenues après injection intra-péritonéale et administration *per os* sont respectivement 10 à 15 fois et 100 à 150 fois supérieures aux doses de thymoquinone nécessaires pour obtenir un effet anti-inflammatoire, antioxydant ou anticancéreux [63].

Les études rapportant la toxicité ne sont pas assez nombreuses pour juger de cet effet de manière définitive. De plus, la plupart de ces études montrent clairement que la Nigelle possède un index thérapeutique élevé et une excellente innocuité. Cependant, nous devons les prendre en considération notamment vis-à-vis des patients souffrant d'affections graves.

## 2. Effets indésirables et précautions d'emplois

Comme nous avons pu le voir dans les études de toxicité, certains paramètres sanguins ont été modifiés par la prise de Nigelle, notamment le taux des plaquettes. Or, les plaquettes ont un rôle important dans la coagulation, et une déplétion plaquettaire peut entraîner un risque hémorragique. Il faut donc être prudent chez les patients sous anticoagulant.

D'autre part, l'administration de l'extrait de *N. sativa* obtenu par l'hexane à des rates gestantes pendant les dix premiers jours de gestation à une dose de 2 g/kg/jour, a inhibé le processus d'implantation. La Nigelle serait abortive pendant les 10 premiers jours de grossesse, mais après l'effet n'a pas été observé [64].

Concernant les réactions cutanées, nous avons choisi de rapporter celles qui ont été décrites récemment dans la littérature :

En 2011, Bara et *al.* rapportent lors d'une réunion REVIDAL-GERDA (Réseau de Vigilance en Dermato-Allergologie - Groupe d'Etude et de Recherche en Dermato-Allergologie) une observation spectaculaire de nécrolyse épidermique chez une patiente de 53 ans, survenue après massages avec de l'huile de Nigelle, et qui avait également ingéré de cette huile pendant deux semaines. Le patch-test avec l'huile telle quelle était très positif [65].



**Figure 8 :** Lésions vésiculobulleuses sur les zones d'application de l'huile associées à des zones de décollement [65]

En 2013, un homme de 30 ans se présentait aux urgences de Lille pour des plaques érythémato-violacées prurigineuses, apparues depuis 15 jours dans la région inguinale et pubienne. Il s'agissait du premier cas d'érythème polymorphe de contact à l'huile de Nigelle décrit, secondaire à l'application locale de celle-ci, sans ingestion parallèle [66].

Cependant, aucune étude n'a été faite pour évaluer la tolérance cutanée de l'huile de Nigelle alors qu'elle est presque aussi couramment utilisée en usage externe qu'interne. L'huile de Nigelle est en général appliquée pour traiter les maladies de peau telles que l'eczéma et les brûlures. Cet emploi local se pratique depuis des décennies et jusque-là, très peu de réactions cutanées ont été répertoriées. Donc elle doit bénéficier d'une bonne tolérance cutanée. Ceci pourrait même justifier le fait que cette tolérance n'ait jamais été évaluée.

Beaucoup de sites internet commercialisent *Nigella sativa* sous plusieurs formes: graines, poudre, huile végétale, capsules, gélules, en plus de son utilisation comme ingrédient de produits cosmétiques. En l'absence d'innocuité démontrée, toute utilisation à forte dose et pendant une longue durée est à proscrire et les consommateurs doivent être avertis des éventuels effets néfastes que peut provoquer cette plante et ses constituants.

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

L'interaction médicamenteuse résulte de l'administration concomitante ou successive de deux ou plusieurs médicaments pouvant mener à des conséquences graves pour la santé.

Pour *Nigella sativa*, et jusqu'à ce jour, il n'y a pas d'interactions médicamenteuses recensées. Cependant, il faudra être vigilant chez les patients sous anticoagulant.

Nous avons vu les effets abortifs de la graine de Nigelle. Même si cela n'a été observé qu'après administration de doses très supérieures à celles recommandées pour un usage médicinal, la prise de Nigelle est contre-indiquée chez la femme enceinte [72].

Chez la femme allaitante, malgré son usage traditionnel pour favoriser la montée de lait, elle est déconseillée pour un usage prolongé à des fins médicinales puisqu'elle diminue le taux de prolactine chez la femme non allaitante [2].

## V. Propriétés thérapeutiques de *Nigella sativa*

### 1. Principales propriétés thérapeutiques

Les applications thérapeutiques traditionnelles très vastes de la Nigelle ont poussé de nombreux travaux à étudier les activités pharmacologiques des différents extraits de la graine de Nigelle sur divers systèmes *in vitro* et *in vivo*, afin de confirmer ses propriétés thérapeutiques.

En effet, ces dernières années, plusieurs travaux ont porté sur l'étude de *Nigella sativa*, notamment sur les effets concernant les extraits de la graine, ainsi qu'aux principaux constituants, en particulier la **thymoquinone**. Ces travaux ont mis en évidence plusieurs effets de grande importance pour la médecine moderne, et parmi ces effets nous soulignerons les plus importants.

#### a. Activité antioxydante

Les espèces oxygénées réactives (EOR) ont une grande capacité d'endommager presque tous les types de constituants cellulaires dans l'organisme, ce qui explique leur implication dans l'induction ou l'amplification de plusieurs pathologies. La supplémentation de l'organisme par des antioxydants exogènes s'avère très utile pour lutter contre ces espèces nocives. Les risques et les effets néfastes des antioxydants synthétiques utilisés comme additifs alimentaires ont été questionnés au cours des dernières années et la nécessité de les substituer par des antioxydants naturels, issus de plantes médicinales, est apparente.

Parmi les différents travaux qui ont été effectués pour évaluer les effets des graines de *Nigella sativa*, la majorité d'entre eux sont focalisés sur ses propriétés antioxydantes *in vitro* et *in vivo*.

*In vitro*, l'huile essentielle de *Nigella sativa* et ses composés (thymoquinone, carvacrol et trans-anéthol) ont un grand pouvoir de réduction du radical DPPH (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl), et d'inhiber la peroxydation lipidique et la dégradation de déoxyribose par le radical hydroxyle [67].

L'extrait méthanolique et ses fractions (hexane, acétate d'éthyle, et la fraction aqueuse) ont montré aussi un pouvoir antioxydant considérable vis-à-vis du DPPH, et dans le système de  $\beta$ -carotène/acide linoléique [68].

D'autre part, il a été établi que l'huile fixe brute et ses fractions chromatographiques (Phospholipides, glycolipides et lipides neutres) sont capables de piéger les radicaux libres DPPH et galvinoxyl dans un ordre décroissant respectivement [69].

*In vivo*, l'huile essentielle et la thymoquinone exercent des effets antioxydants protecteurs contre les lésions induites par l'ischémie/reperfusion, la toxicité de l'éthanol sur l'estomac, et aussi la toxicité du tétrachlorométhane (CCL<sub>4</sub>) sur le foie et les globules rouges chez les rats [70, 71].

#### **b. Effets anti-inflammatoires**

L'inflammation et le stress oxydatif activent l'expression de gènes de l'inflammation, ce qui provoque une cascade de médiateurs de l'inflammation incluant les eicosanoïdes, les oxydants, les cytokines et des enzymes lytiques.

Dans une étude de 2005, l'hypothèse que *Nigella sativa* et plus précisément la thymoquinone pouvait supprimer le stress oxydatif et les médiateurs de l'inflammation a été étudiée [72].

Cette action a été confirmée par une autre étude, qui a démontré que la thymoquinone présentait un effet inhibiteur sur l'expression de COX-1 et PGE<sub>2</sub>, protéines impliquées dans l'inflammation allergique des voies respiratoires, dans un modèle murin. Ces travaux ont permis de montrer que la thymoquinone permettait de jouer un effet anti-inflammatoire par l'inhibition de certaines protéines impliquant les voies immunitaires Th<sub>2</sub> [73].

D'autres auteurs se sont intéressés aux effets anti-inflammatoires de l'huile de *Nigella sativa* chez des patients atteints de rhumatismes. Ces patients ont été randomisés en deux groupes, l'un recevant des capsules de *placebo* pendant 2 mois et l'autre recevait le *placebo* pendant 1 mois puis des capsules d'huile de Nigelle (13,3 mg/kg/jour) pendant 1 mois. Les résultats ont montré qu'une supplémentation en Nigelle permettait de diminuer le taux de globules blancs et le score d'activité de la maladie (score DAS 28). De plus, le nombre d'articulations oedématisées et la durée de dérouillage matinal diminuaient, ce qui est un

marqueur d'amélioration de la maladie d'après les classements ACR 20 (American College of Rheumatology 20) et EULAR (European League Against Rheumatism) [74].

Une étude clinique en double aveugle a été menée chez des patients atteints de rhinite allergique. Un des deux groupes recevait de l'huile de *Nigella sativa*. Les auteurs se sont basés sur la fréquence de survenue des symptômes (congestion nasale, écoulement nasal, éternuements, prurit nasal) durant une période de 30 jours. Les patients qui avaient été exposés à *Nigella sativa* présentaient une fréquence moindre de tous ces symptômes, dès les quinze premiers jours [75].

Dans une deuxième étude clinique, l'effet anti-inflammatoire de *Nigella sativa* a été étudié chez des patients atteints d'ostéoporose. Il a été montré que la Nigelle et plus précisément la thymoquinone permettait d'inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 1 et 6, et d'inhiber également la transcription du facteur nucléaire KB [76].

### **c. Effets sur le système immunitaire**

En 2008, Winkler *et al.* ont étudié les effets immunomodulateurs des extraits de *Nigella sativa* (0,1-5 mg/ml) sur des cellules mononuclées humaines. Dans cette étude, la dégradation du tryptophane et la production de neoptérine induite par des cytokines pro-inflammatoires (interféron gamma) ont été étudiées. L'incubation des cellules avec *Nigella sativa* a montré une diminution de la production de neoptérine et de la dégradation de tryptophane, et les auteurs en déduisent que la Nigelle présente des effets inhibiteurs sur les lymphocytes T et les macrophages [77].

L'effet de *Nigella sativa* en topique a été étudié sur l'eczéma sévère et a été comparé aux traitements standards par Eucérine et Bétaméthasone. Les 60 patients ont été répartis en trois groupes. Ils ont été évalués à J0, puis à J14 et J28 par différents index DLQI (Dermatology Life Quality Index) et HECSI (Hand Eczema Severity Index). Le traitement par Bétaméthasone ainsi que celui par *Nigella sativa* ont permis une diminution des lésions eczémateuses et une diminution des scores, sans différences significatives entre ces deux traitements contrairement au traitement par Eucérine [78].

#### **d. Activités anti-infectieuses**

L'effet antibactérien de l'huile essentielle de *Nigella sativa* a été évalué. Il a été démontré que l'huile essentielle était plus efficace sur les bactéries Gram positif que Gram négatif. Parmi les bactéries Gram positif, le *Staphylocoque aureus*, le *Staphylocoque epidermidis*, les autres staphylocoques à coagulase négative et les *Streptocoques pyogenes* sont sensibles, alors que *Enterobacter faecalis* et *Streptocoque agalactiae* sont résistants à l'effet antibactérien [79].

Hannan *et al.* (2008) ont étudié les effets antibactériens des extraits éthanoliques de la plante sur des souches de *Staphylocoques aureus* résistants à la méthicilline (SARM). Ils ont démontré qu'une concentration de 4 mg/disque permettait un effet antibactérien sur toutes les souches, avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) variant de 200 à 500 µg/ml. Ces mêmes auteurs ont démontré que *Nigella sativa* n'entraînait pas de phénomène de résistance [80].

Dans une étude clinique, les auteurs se sont intéressés aux effets d'extraits méthanoliques de *Nigella sativa*, aux effets de *Zingiber officinale*, et à leur combinaison chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C (VHC). Les auteurs ont montré que les extraits de *Nigella sativa* (13,3 mg/kg/jour), en association à *Zingiber officinale*, permettaient de diminuer la charge virale chez ces patients [81].

Les effets des graines de *Nigella sativa* ont également été étudiés sur les pustules et les infections cutanées à Staphylocoque chez 40 patients néonataux. La Nigelle a été comparée au traitement standard par Muciporine, et les résultats n'ont pas montré de différence significative [82].

#### **e. Effets sur le système respiratoire**

La Nigelle est utilisée pour des pathologies respiratoires telles que l'asthme. De nombreuses études se sont intéressées à son effet bronchodilatateur et ont comparé son effet aux traitements usuels tels que la théophylline par exemple.

En 2008, quarante victimes de guerre chimique présentant des symptômes respiratoires ont été randomisées dans deux groupes pendant 2 mois : l'un était le groupe contrôle, et l'autre a reçu 187 mg/kg/jour d'extraits aqueux de *Nigella sativa*. Pour comparer ces 2 groupes, les chercheurs se sont intéressés à la fréquence de survenue des symptômes, aux résultats des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et l'utilisation de traitement usuel (inhalateur et traitement oral par corticoïdes ou  $\beta$ -mimétiques). L'association de *Nigella sativa* au traitement usuel permettait de diminuer la fréquence des symptômes, améliorait les paramètres des EFR et diminuait le recours à l'utilisation des traitements usuels [83].

En 2010, des extraits de *Nigella sativa* (50 et 100 mg/kg/jour) ont été comparés à la théophylline (6 mg/kg/jour) chez 15 adultes asthmatiques. Des EFR ont été utilisées comme moyen de comparaison avant administration orale et à différents temps après administration (à 30 min, 60, 90, 120, 150 et 180 min). Les résultats ont montré une efficacité supérieure de la Nigelle par rapport à la théophylline [84].

D'autres auteurs se sont intéressés à la combinaison d'immunothérapie avec des probiotiques et/ou de la *Nigella sativa* en poudre (15 mg/kg/jour), sur l'induction des lymphocytes CD4, IL 10, CD4 et CD25 chez des enfants présentant un asthme modéré. Avec l'utilisation de la Nigelle, les symptômes ont diminué de manière significative mais les paramètres biologiques n'ont pas été modifiés de manière significative. Les auteurs ont attribué l'effet bronchodilatateur et anti-inflammatoire à la thymoquinone [85].

#### **f. Effets sur le système gastro-intestinal**

Les effets gastro-intestinaux des graines de *Nigella sativa* ont été étudiés auprès de patients présentant une dyspepsie non ulcéreuse à *Helicobacter pylori*. L'effet de la Nigelle a été comparé au traitement habituel qui repose sur une trithérapie par Amoxicilline, Clarythromicine et Oméprazole. Les patients ont été randomisés dans quatre groupes (trithérapie *versus* trois concentrations différentes de graines de *Nigella sativa* en association à l'Oméprazole). Les résultats ont indiqué qu'une dose de 26,7 mg/kg/jour de *Nigella sativa* avec 40 mg d'Oméprazole permettait de diminuer significativement l'activité d'*Helicobacter pylori* [86].

En 2012, des auteurs ont évalué l'effet gastro-protecteur de la thymoquinone contre les lésions d'ischémie/reperfusion. Un modèle animal été soumis à des lésions d'ischémie/reperfusion (ligature du pylore pendant 30 minutes puis reperfusion pendant 120 minutes). Les lésions entraînaient une augmentation de la sécrétion d'acide gastrique et de pepsine. Les animaux ont été randomisés en trois grands groupes : traitement avec injection de thymoquinone (10 ou 20 mg/kg), avec Oméprazole (10 ou 20 mg/kg) ou l'association des deux (10 mg/kg). Le traitement par 20 mg/kg de thymoquinone permettait de diminuer ces lésions, comparable au traitement par Oméprazole, en inhibant la pompe à protons et la production d'acide gastrique. L'association des deux à faible dose permet une action synergique sur les lésions [87].

Enfin, une équipe s'est intéressée à un modèle murin de colite inflammatoire, afin de montrer l'effet anti-inflammatoire et l'effet gastro-protecteur de la thymoquinone. Les souris atteintes de colites ont reçu des doses différentes de thymoquinone (5, 10 et 25 mg/kg *per os*). Les résultats ont montré que les souris ayant reçu la thymoquinone présentaient une fréquence moindre de diarrhées. De plus, les paramètres anatomopathologiques ont montré des lésions microscopiques et macroscopiques moins importantes [88].

## **2. Etudes prometteuses sur *Nigella sativa* L.**

### **a. *Nigella sativa* et maladies cardiovasculaires**

L'OMS a déclaré que les décès dus aux causes cardiovasculaires touchent environ 23,6 millions d'habitants, principalement chez les patients présentant une dyslipidémie. Les étiologies des maladies cardiovasculaires sont très diverses : HTA, athérosclérose, dyslipidémie. Ces maladies sont en augmentation permanente dans le monde entier [89].

#### **➤ Effets de *Nigella sativa* sur le profil lipidique**

Une étude expérimentale a été menée par Shafeeque *et al.* en 2013, sur une population de rats hyperlipidémiques induits. Dans cette étude, les auteurs se sont intéressés aux effets des extraits méthanoliques et de l'huile essentielle de *Nigella sativa* sur le profil lipidique

(cholestérol total, LDL, triglycérides, VLDL, HDL) ainsi que sur les enzymes HMG CoA Réductase et l'enzyme antioxydante Arylestérase.

L'équipe a démontré qu'un prétraitement par les extraits méthanoliques de Nigelle, pendant 30 jours, permettait de réduire de manière significative le taux de triglycérides de 50%, le taux de LDL de 68% et le taux de VLDL de 49%, ainsi qu'une augmentation du taux de HDL de 23%. De plus, le prétraitement par l'huile essentielle de Nigelle pour la même période, a permis de réduire le taux de triglycéride de 32%, le taux de LDL de 67% et le taux de VLDL de 32%, ainsi que d'augmenter le taux de HDL de 12%.

En ce qui concerne les effets sur divers enzymes, les composants de *Nigella sativa* ont augmenté l'activité de l'arylestérase, permettant ainsi de diminuer le stress oxydatif. Ils ont également diminué de 44% l'activité de l'HMG CoA Réductase pour les rats prétraités avec des extraits méthanoliques de *Nigella sativa*, et de 42% pour le groupe prétraité par l'huile essentielle. Ceci a une conséquence directe sur le profil lipidique, en augmentant la dégradation du LDL ingéré et en diminuant ainsi le taux de cholestérol sanguin [90].

#### ➤ Effet de la Nigelle sur la régulation de la tension artérielle et la fréquence cardiaque

Différentes études ont déjà été menées sur la consommation de la Nigelle, et de ses effets sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque.

L'effet de *Nigella sativa* par voie orale a été étudié chez des rats hypertendus suite à un traitement par le cadmium. La prise orale quotidienne a permis de normaliser leur profil tensionnel [91].

Qidwai *et al.* ont également déclaré que les graines de *Nigella sativa* ont un effet favorable sur la pression artérielle [92].

En 2013, Huseini *et al.* ont étudié l'effet de l'ingestion d'une dose d'huile de Nigelle (60 mg/kg/jour) chez 70 adultes volontaires qui présentaient une PAS variant de 110 à 140 mmHg et une PAD variant de 60 à 90 mmHg. Les volontaires ont été répartis en 2 groupes : l'un recevant 2,5 ml d'huile de Nigelle deux fois par jour pendant 8 semaines ; et l'autre groupe recevant un *placebo*. Ils ont pu démontrer une diminution significative de la PAS et PAD chez les patients recevant la Nigelle, sans entraîner d'effets néfastes hépatiques ou rénaux [93].

## **b. *Nigella sativa* et le diabète**

Le diabète fait partie des maladies chroniques qui se caractérisent par un taux de glycémie trop élevé dans le sang, entraînant de multiples dysfonctionnement dans l'organisme (rein, œil, cœur, système nerveux, ...). Il peut être du, soit à une incapacité de production d'insuline par le pancréas (diabète de type 1), soit à une incapacité des cellules à répondre de manière appropriée à l'insuline (diabète type 2).

Il a été montré que *Nigella sativa* agit sur le diabète en diminuant le stress oxydatif, et en préservant ainsi l'intégrité des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans [94].

Cette plante agit également au niveau d'autres paramètres déterminants tels que la superoxyde dismutase (SOD), le taux d'insuline sérique et le taux de glycémie [95, 96].

Une équipe de chercheurs s'est intéressée à l'adjonction de graines de Nigelle au traitement antidiabétique oral de patients souffrant de diabète de type 2. Plusieurs posologies ont été proposées dans 3 groupes différents (1g, 2g ou 3 g/jour). Les résultats ont montré qu'une dose de 2 g/ jour de *Nigella sativa*, en plus d'un traitement antidiabétique oral, aboutissait à une réduction notable de la glycémie à jeun ainsi qu'une diminution du taux d'HbA1c. La dose de 1g n'a pas montré de résultats significatifs, et la dose de 3g n'a pas montré d'efficacité supplémentaire par rapport à la dose de 2 g/jour [97].

En 1993, Al-Hader *et al.* ont réussi à démontrer l'effet hypoglycémiant de *Nigella sativa* chez des rats diabétiques grâce à une injection intrapéritonéale de 50 mg/kg d'huile essentielle [98].

La diminution de la glycémie est principalement due à la thymoquinone qui inhibe la synthèse de monoxyde d'azote (NO), à l'origine de la nécrose des cellules  $\beta$  de Langerhans et qui inhibe aussi la gluco-génogénèse hépatique [99, 100].

D'autre part l'extrait aqueux de la Nigelle permet une inhibition de l'absorption intestinale de glucose [101].

Plus récemment, Bamosa *et al.* (2010) ont étudié l'effet des graines de *N. sativa* en traitement adjuvant chez des adultes diabétiques. Une dose journalière de 26,7 mg/kg pendant 12 semaines permettait une diminution de la glycémie à jeun, de la glycémie post

prandiale à 2h et du taux d'HbA1c, sans entraîner de conséquences au niveau hépatique ou rénal [102].

D'autres auteurs ont repris les mêmes conditions d'étude que la précédente en la prolongeant sur une période plus longue de 1 an. Ils ont confirmé les résultats précédents mais ont également permis de comprendre le mécanisme d'action. En effet, cette étude démontre une diminution de la résistance à l'insuline, une augmentation de la production d'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, et une augmentation des activités de la SOD et de la catalase. Aucun effet secondaire hépatique ou rénal n'a été observé [103].

### **c. *Nigella sativa* et cancer**

L'activité anticancéreuse a également intéressé les chercheurs dans diverses études *in vitro*. Ils ont étudié les effets de la Nigelle sur différents types de cellules cancéreuses et ont essayé de déterminer les voies de signalisation par lesquelles la Nigelle agissait.

En 2013, Fazal Khan *et al.* ont étudié l'effet *in vitro* des extraits de *Nigella sativa* sur les lignées cellulaires cancéreuses de carcinome hépatocellulaire et notamment sur les cellules HepG2. Ils ont utilisé des extraits de Nigelle à différentes concentrations (de 0,1% à 1%) et ont montré une inhibition de la croissance des cellules HepG2 par destruction cellulaire, rétrécissement membranaire et mort cellulaire, dès une concentration de 0,3% [104].

D'autres études ont confirmé l'action anti-cancéreuse sur les cellules hépatiques malignes sans entraîner d'effets secondaires [105].

D'autres auteurs se sont intéressés à la cytotoxicité des extraits ou de l'huile de *Nigella sativa* sur les lignées de cellules cancéreuses pulmonaires humaines cultivées. Il existait une diminution significative de la viabilité des cellules exposées à la Nigelle à une concentration dépendante (à partir de 0,25 mg/ml/24h pour les extraits de graine et 0,1 mg/ml/24h pour l'huile de Nigelle). Cette toxicité provoquait également sur les cellules cancéreuses pulmonaires des modifications morphologiques telles que la perte d'adhésion cellulaire [106].

En 2016, d'autres chercheurs se sont intéressés à l'effet d'une nanoémulsion d'huile essentielle de *Nigella sativa* sur des cellules cancéreuses du sein. Ils ont utilisé cette préparation à différentes concentrations pour étudier son effet sur la viabilité des cellules cancéreuses, l'architecture des cellules cancéreuses, ainsi que les différents mécanismes impliqués. Pour des doses allant de 10 à 100 µmol/ml de nanoémulsion de Nigelle, ils ont démontré que cela entraînait une inhibition de la croissance des cellules cancéreuses avec des modifications architecturales telles que la perte d'adhésion cellulaire, la fragmentation de la chromatine et le bourgeonnement membranaire, conduisant ainsi à l'apoptose [107]. Les effets anticancéreux ont été attribués essentiellement à la thymoquinone via différentes voies impliquant p53, NF-KB, PPAR gamma, STAT 3, MAPK, PI3K/AKT [108].

## CONCLUSION

*Nigella sativa* est une plante médicinale très utilisée à travers l'Orient et le Maghreb. Les extraits des graines de cette plante sont largement utilisés dans la médecine traditionnelle, depuis des siècles. Cette plante a été employée comme remède naturel au Moyen-Orient et en Extrême-Orient, et plus particulièrement chez les musulmans influencés par la parole prophétique « *Soignez-vous en utilisant la graine de Nigelle, c'est un remède contre tous les maux à l'exception de la mort* ».

En France, cette plante est assez méconnue. D'autres espèces de Nigelle sont plus sollicitées, notamment *Nigella damascena* qui est très souvent confondue avec *Nigella sativa*, et dont les graines sont toxiques.

La Nigelle a fait l'objet de nombreuses études phytochimiques. Les parties de la plante utilisées en phytothérapie sont les graines contenant à la fois une huile grasse (environ 36%) et une huile essentielle (environ 0,35% du poids des graines), dont le principe actif majeur est la thymoquinone qui suscite un intérêt particulier, et qui se trouve être le sujet d'innombrables publications scientifiques. D'autres constituants sont présents dans la plante, notamment des alcaloïdes, des composés phénoliques, des saponosides, des stérols, des protéines, des vitamines et minéraux.

Cette plante occupe une place spéciale grâce à sa popularité et ses applications très larges. Elle est utilisée comme additif dans plusieurs plats : le riz, les fromages, le yaourt, le pain, la salade, le thé, le café, et est consommée extensivement comme une épice. D'autre part, les graines et huiles de cette plante sont employées traditionnellement pour le traitement et la prévention de nombreuses pathologies comme le diabète, l'hypertension artérielle, les infections ainsi que les pathologies broncho-pulmonaires et gastro-entéro-hépatiques. Il existe beaucoup d'autres applications thérapeutiques traditionnelles que nous n'avons pas abordées estimant que d'autres ouvrages décrivent de nombreuses études.

De nombreux sites internet à visée commerciale existent, proposant des capsules, gélules, huiles végétales, crèmes et autres produits à base de *Nigella sativa*. A la vente, ses principales indications concernent les défenses immunitaires, la lutte contre les infections hivernales et les allergies printanières.

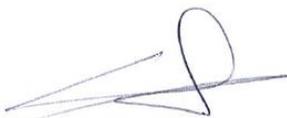
Les rares études toxicologiques montrent clairement que la Nigelle possède un index thérapeutique élevé et une excellente innocuité. Quelques cas de réactions cutanées ont été rapportés, donc en l'absence d'innocuité démontrée, toute utilisation à forte dose et pendant une longue durée est à proscrire, et les consommateurs doivent être avertis des éventuels effets néfastes que peuvent provoquer cette plante et ses constituants.

Au regard de ces applications thérapeutiques traditionnelles très larges, la Nigelle a fait l'objet de diverses études phytochimiques. En effet, ces dernières années, de nombreux travaux ont porté sur l'étude de *Nigella sativa*, notamment sur les effets dus aux extraits de la graine ainsi qu'aux principaux constituants, en particulier la thymoquinone. De ces différentes études ressort un large spectre d'actions pharmacologiques incluant des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, immunomodulatrices, anti-infectieuses, bronchodilatatrices.

Les études récentes soulignent des propriétés curatives prometteuses de la Nigelle comme l'activité anti-hypertensive, hypoglycémiant et surtout anti-tumorale.

En Occident, l'engouement pour *Nigella sativa* n'a cessé d'augmenter ces dernières années. Cet engouement s'explique par ses nombreuses potentialités thérapeutiques qui devraient attirer l'attention des chercheurs pour effectuer d'avantages d'essais cliniques, et ainsi lui attribuer à l'avenir le statut de plante médicinale à part entière.

**Le Directeur de thèse,**  
M. Sautour



**Le Président,**  
M. Belon



**Vu pour l'autorisation de  
Soutenance**

**Dijon, le 05/10/2016**  
**Le Vice-Doyen,**



Y. ARTUR



## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] MOUSSAOUI M. *Les vertus médicinales de la graine de Nigelle*. Paris : Sana; 2013.
- [2] ORSI-LLINARES F. *La nigelle, une épice d'intérêt médicinal*. Thèse de Pharmacie. Université de Grenoble; 2005.
- [3] ALAMI S. *La phytothérapie ancestrale actuelle et d'avenir*. Thèse de Médecine. Université de Casablanca; 1989.
- [4] DIOSCORIDES P. *De materia medica*. (M. AUFMESSER, Trad.) Hildesheim: Olms-Weidmann; 2002.
- [5] BENHADOU ANDALOUSSI A. *Etude des propriétés antidiabétiques de Nigella sativa : sites d'action cellulaires et moléculaires*. Thèse de Médecine. Université de Montréal; 2009.
- [6] OZENDA P. *Les végétaux : organisation et diversité biologique*. Paris: 2<sup>ème</sup> édition Dunod; 2000.
- [7] SPICHIGER R.E. ; SAVOLAINEN V.V. ; FIGEAT M. ; JEANMONOD D. *Botanique systématique des plantes à fleurs*. Lausanne: 2<sup>ème</sup> édition Presses polytechniques et universitaires romandes; 2002.
- [8] CRETE P. *Précis de botanique*. Paris: Tome 2, Masson; 1965.
- [9] DEYSSON G. *Organisation et classification des plantes vasculaires*. Paris: Tome 2, Partie systématique, Sedes; 1979.
- [10] GUIGNARD J.L. *Botanique systématique moléculaire*. Paris: 12<sup>ème</sup> édition Masson; 2001.
- [11] COSTE L'ABBE H. *Flore descriptive et illustrée de la France, de la Corse et des contrées limitrophes*. Paris: Tome 1, Librairies Scientifiques et Techniques Albert Blanchard; 1985.
- [12] SLIMANE S. *Nigella sativa L., Nigella damascena L. ; études botaniques, chimique et pharmacologique. Propriétés des huiles essentielles*. Thèse de pharmacie. Université de Besançon; 2001.
- [13] TUTTIN T.G., HEYWOOD V.H., BURGESS N.A., VALENTINE D.H., WALTERS S.M., WEBB D.A. *Flora europeae*. Cambridge: Volume 1, Cambridge University Press; 1964.
- [14] BONNIER G., DOUIN R. *La grande flore en couleur*. Paris: Tome 3, Belin; 1993.
- [15] WICHTL M. ; ANTON R. *Plantes thérapeutiques*. Tournai (Belgique): 2<sup>ème</sup> édition, Tec & Doc; 2003.
- [16] TOPARSLAN C. *À propos de Nigella sativa L.* Thèse de Pharmacie. Université de Nancy; 2012.
- [17] ANTON R., TEUSCHER E., LOBSTEIN-GUTH A., BAUERMANN U., WERNER M., ROHRNER C., *et al. Plantes aromatiques : épices, aromates, condiments et huiles essentielles*. Paris: Médicales internationales; 2005.
- [18] GREENISH H. *Contribution to the Chemistry of Nigella sativa (Vol. 10)*. *Pharmac J Trans*; 1880.

- [19] ABOUTABL E.A., EL-AZZOUNY A.A., HAMMERSCHMIDT F.J. Aroma volatiles of *Nigella sativa* L. seeds. In progress in essential oil research, proceedings of the International symposium on essential oils. Edited by E.J. Brunke. Berlin. 1986; 49-55.
- [20] NERGIZ C., ÜNAL K. Effect of the method of extraction on the total polyphenol and 1,2 diphenol content and stability of virgin olive oil. *J. Sci. Food Agric.* 1991; 56: 79-84.
- [21] AL-JASSIR M. Chemical composition and microflora of black cumin (*Nigella sativa*) seeds growing in Saudi Arabia. *Food Chemistry.* 1992; 45: 239-242.
- [22] AL-SALEH I., BILLEDO G., EL-DOUSH I. Levels of selenium, DL- $\alpha$ -tocopherol, DL- $\gamma$  tocopherol, all-trans-retinol, thymoquinone and thymol in different brands of *Nigella sativa* seeds. *J Food Comp Analysis.* 2006; 19: 167-175.
- [23] BABAYAN V., KOOTUNGAL D., HALABY G. Proximate analysis, Fatty acid and amino acid composition of *Nigella sativa* seeds. *Food Sciences.* 1978; 43: 1314-1315.
- [24] HASHIM F., EL-KIEY M. *Nigella sativa* seeds of Egypt. *J Pharm Sci UAR.* 1982; 3: 121-133.
- [25] MENOUNOS P., STAPHYLAKINS K., GEGIOU D. The sterols of *Nigella sativa* seed oil. *Phytochemistry.* 1986; 25: 761-763.
- [26] RATHEE P., MISHRA S., KAUSHAL R. Antimicrobial activity of essential oil, fixed oil and unsaponifiable matter of *Nigella sativa*. *Indian J Pharm Sci.* 1982; 44: 8-10.
- [27] TUTER M., AKSOY H.A., USTUN G., RIVA S., SECUNDO F., IPEKLER S. Partial purification of *Nigella sativa* L. seed lipase and its application in hydrolytic reactions: enrichment of  $\gamma$ -linolenic acid from borage oil. *Journal of the American Oil Chemists' Society.* 2003; 80: 237-241.
- [28] NERGIZ C., OTLES S. Some characteristics of *Nigella sativa* L. seed cultivated in Egypt and its lipid profile. *Food Chemistry.* 2003; 83: 63-68.
- [29] RAMADAN M. F., MÖRSEL J.T. Direct isocratic normal-phase HPLC assay for fat soluble vitamins and  $\beta$ -carotene in oil seeds. *European food research and technology.* 2002; 214: 521-527.
- [30] AL-JISHI S.A., ABUO HOZAIFA B. Effect of *Nigella sativa* on blood hemostatic function in rats. *J.Ethnopharmacol.* 2003; 85: 7-14.
- [31] SULTAN M.T. Nutritional profile of indigenous cultivar of black cumin seeds and antioxidant potential of its fixed and essential oil. *Pakistan Journal of Botany*, vol. 41. 2009; 3: 1321-1330.
- [32] BASSIM ATTA M. Some characteristics of *Nigella* (*Nigella sativa* L.) seed cultivated in Egypt and its lipid profile. *Food Chemistry.* 2003, 83: 63-68.
- [33] NICKAVAR B., MOJABA F., JAVIDNIAB K., AMOLIA M.A.R. Chemical composition of the fixed and volatile oils of *Nigella sativa* L. from Iran. *Journal of biosciences.* 2003; 58: 9-10.
- [34] CHEIKH-ROUHOUS S., BESBES S., LOGNAY G., BLECKER C., DEROANNE C. Sterol composition of black cumin (*Nigella sativa*) and Aleppo pine (*Pinus halepensis* Mill.) seed oils. *J Food Comp Analysis.* 2008; 21: 162-168.

- [35] BENKACI-ALI F., BAALIOUAMER A., MEKLATI B.Y., CHEMAT F. Chemical composition of seed essential oils from Algerian *Nigella sativa* extracted by microwave and hydrodistillation. *Flavour & Fragrance Journal*. 2007; 22: 148-153.
- [36] TOMA C-C., SIMU G-M., HANGANU D., OLAH N., GEORGIANA VATA F.M., HAMMAMI C., HAMMAMI M. Chemical composition of the Tunisian *Nigella sativa*. Note I. Profile on essential oil. *Farmacia*, vol. 58. 2010; 4.
- [37] KAZEMI M. Chemical composition and antioxidant properties of the essential oil of *Nigella sativa* L. *Bangladesh J. Bot.* 2015 (March); 44(1): 111-116,
- [38] MERFORT I., WRAY V., BARAKAT H., HUSSEIN S., NAWWAR M., WILLUHN G. Flavonoid triglycerides from seeds of *Nigella sativa*. *Phytochemistry*. 1997; 46: 359-363.
- [39] BOURGOU S., KSOURI R., BELLILA A., SKANDRANI I., FALLEH H., MARZOUK B. Phenolic composition and biological activities of Tunisian *Nigella sativa* L. shoots and roots. *C. R. Biologies*. 2008; 331: 48-55.
- [40] ATTA-UR-RAHMAN M., CUN-HENG H., CLARDY J. Isolation and structure determination of nigellicine, a novel alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. *Tetrahedron letters*. 1985; 23: 2759-2762.
- [41] ATTA-UR-RAHMAN M., HASSAN S., COUDHARY M., NI C., CLARDY J. Nigellidine: a new indazole alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. *Tetrahedron letters*. 1995; 36: 1993-1996.
- [42] ATTA-UR-RAHMAN M., ZAMAN K. (1992). Nigellimine: a new isoquinoline alkaloid from *Nigella sativa*. *J Nat Prod* (55), pp. 676-678.
- [43] ATTA-UR-RAHMAN M., AHMED S., CHOUDHARY M., HABIB-URRAHMAN. Nigellimine-N-oxide-a new isoquinoline alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. *Heterocycles*. 1985; 23: 953-955.
- [44] MORIKAWA T., XU F., KASHIMA Y., MATSUDA H., NINOMIYA K., YOSHIKAWA M. Novel dolabellane-type diterpene alkaloids with lipid metabolism promoting activities from the seeds of *Nigella sativa*. *Organic letters*. 2004; 6: 869-872.
- [45] 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. *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 2004; 52: 494-497.
- [46] AKRAM KHAN M., AFZAL M. Chemical composition of *Nigella sativa* Linn: Part 2 Recent advances. *Inflammopharmacol*. 2016; 24: 67-79.
- [47] Panch phoron. Consulté le 29 Février 2012, sur Wikipedia, The Free Encyclopedia: [http://en.wikipedia.org/wiki/Panch\\_phoron](http://en.wikipedia.org/wiki/Panch_phoron).
- [48] Recettes de cuisine d'Afrique. Consulté le 29 Février 2012, sur Ras el hanout: <http://www.recettes-cuisine-afrique.info/?Ras-el-hanout>.
- [49] VONARBURG B. Natürlich gesund mit Heilpflanzen. AT Verlag. 1988; 18: 65-68.
- [50] SAIDI B. *La graine de Nigelle : remède sacré ou sacré remède?* Paris: Les Quatres Sources; 2012.

- [51] CHAMSS-EDINE A. *La curation par la graine noire d'après la sunna prophétique et la médecine antique et moderne* (3e éd.). (A. ABOUD, Trad.). Beyrouth: Dar-Al-Kotob Al-Ilmiyah; 2006.
- [52] CHAMSS-EDINE A. *La médecine traditionnelle de Nigella sativa*. Edition Maison des livres; 1972.
- [53] AL-NASSIMI M. *La médecine moderne et la science du prophète* (éd. 3<sup>e</sup> édition). Damas: Acharika; 1984.
- [54] IBN-SINA. *La loi de la médecine, le livre des médicaments et des plantes*. Beyrouth: Maktab Attollab; 1972.
- [55] IBN AL-QAÎM A. *La médecine du prophète*. Beyrouth: Al fikr; 1957.
- [56] KHARE C.P. *Indian Herbal Remedies: Rational Western Therapy, Ayurvedic, and Other Traditional Usage*. Botany, Springer; 2004.
- [57] AGGARWAL B.B., KUNNUMAKKARA A.B. *Molecular Targets and Therapeutic Uses of Spices, Modern Uses for Ancient Medicine*. Singapore: World Scientific Publishing; 2009.
- [58] *Guérir par la graine noire (Al-habba As-Sawdâ')*. Paris: Synthèse de la médecine moderne et ancienne. Orientica; 2015.
- [59] VAHDATI-MASHHADIAN N., RAKSHANDEH H., OMIDI A. An investigation on LD50 and subacute hepatic toxicity of *Nigella sativa* seed extracts in mice. *Pharmazie*. 2005; 60 (7): 544-547.
- [60] BENZINE O. *Caractérisation par HPLC de quelques composés chimique de l'huile de nigelle (Nigella Sativa), et recherche d'une activité antimicrobienne*. Mémoire Pour l'obtention du Diplôme de master en Sciences des Aliments. Université Aboubbekr Belkaid-Tlemcen; 2014.
- [61] ZAOUI A., CHERRAH Y., MAHASSINI N., ALAOUI K., AMAROUCHE H., & HASSAR M. Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. *Phytomedicine*. 2002; 9: 69-74.
- [62] ZAGHLOL D., KAMEL E., MOHAMMED D., ABBAS N. The possible toxic effect of different doses of *Nigella sativa* oil on the histological structure of the liver and renal cortex of adult male albino rats. *Egypt J Histol*. 2012; 35(1): 127-136.
- [63] AL-ALI A., ALKHAWAJAH A.A., RANDHAWA M.A., SHAIKH N.A. Oral and intraperitoneal LD50 of Thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008; 20(2): 25-27.
- [64] KESHRI G., SINGH M.M., LAKSHMI V., KAMBOJ V.J. Post-coital contraceptive efficacy of the seeds of *Nigella sativa* in rats. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1995; 39(1): 59-62.
- [65] GELOT P., BARA-PASSOT C., GIMENEZ-ARNAU E., BENETON N., MAILLARD H., CELERIER P. Eruption bulleuse à l'huile de nigelle. *Annales de Dermatologie Vénérologie*. 2012; 139: 287-91.
- [66] SPANOUDI-KITRIMI I., LASEK DURIEZ A., MODIANO P. *Érythème polymorphe de contact à l'huile de Nigelle*. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 140, Issue 12, Supplement 1. 2013 (Décembre); 438-439.
- [67] BURITS M., BUCAR F. Antioxidant Activity of *Nigella sativa* Essential Oil. *Phytother*. 2000; 14:323-328.

- [68] MARIOD A.A., IBRAHIM R.M., ISMAIL M., ISMAIL N. Antioxidant activity and phenolic content of phenolic rich fractions obtained from black cumin (*Nigella sativa*) seedcake. *Food Chemistry*. 2009; 116: 306-312.
- [69] RAMADAN M.F., KROH L.W., MORSEL T.J. Radical Scavenging Activity of Black Cumin (*Nigella sativa* L.), Coriander (*Coriandrum sativum* L.), and Niger (*Guizotia abyssinica* Cass.) Crude Seed Oils and Oil Fractions. *J. Agric. Food Chem.* 2003; 51: 6961-6969.
- [70] AL-MAJED A.A., AL-OMAR F.A., NAGI M.N. Neuroprotective effects of thymoquinone against transient forebrain ischemia in the rat hippocampus. *European Journal of Pharmacology*. 2006; 543:40-47.
- [71] ILHAN N., SEÇKIN D. Protective effect of *Nigella Sativa* seeds on CCL4-induced hepatotoxicité. *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi*. 2005; 19(3): 175-179.
- [72] SALEM M.I. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella Sativa* L. seed. *Int. Immunopharmacol.* 2005; 5: 1749-1770.
- [73] EL MEZAYEN R., EL GAZZAR M., NICOLLS M.R., MARECKI J.C., DRESKIN S.C., NOMIYAMA H. Effect of thymoquinone on cyclooxygenase expression and prostaglandin production in a mouse model of allergic airway inflammation. *Immunol.* 2006; 106(1): 72-81.
- [74] GHEITA T.A., KENAWY S.A. Effectiveness of *Nigella Sativa* oil in the management of rheumatoid arthritis patients: a placebo controlled study. *Phytoter. Res.* 2012; 26; 1246-1248.
- [75] NIKAKHLAGH S., RAHIM F., ARYANI F.H., SYAHPOUSH A., BROUGERDNYA M.G., SAKI N. Herbal treatment of allergic rhinitis: the use of *Nigella Sativa*. *Am. J. Otolaryngol.* 2011; 32(5): 402-407.
- [76] SHUID A.N., MOHAMED N., MOHAMED I.N., OTHMAN F., SUHAIMI F., MOHD RAMLI E.S. *et al.* *Nigella Sativa*: a potential antiosteoporotic agent. *Evid. Based Compl. Altern. Med.* 2012; 696230.
- [77] WINKLER C., SCHROECKSNADEL K., LEDOCHOWSKI M., SCHENNACH H., HOUCHER B., FUCHS D. In vitro effects of *Nigella Sativa* seeds extracts on stimulated peripheral. Blood Mononucl. Cells Pteridines. 2008; 19: 101-106.
- [78] YOUSEFI M., BARIKBIN B., KAMALINEJAD M., ABOLHASANI E., EBADI A., YOUNESPOUR S., MANOUCHERHIAN M., HEJAZI S. Comparison effect of therapeutic of topical *Nigella* with Betamethasone and Eucerin in hand eczema. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27: 1498-1504.
- [79] SALMAN M.T., KHAN R.A., SHUKLA I. Antimicrobial activity of *Nigella sativa* Linn. Seed oil against multi-drug resistant bacteria from clinical isolates. *Nat. Prod. Radiance.* 2008; 7: 10-14.
- [80] HANNAN A., SALEEM S., CHAUDHARY S., BARKAAT M., ARSHAD M .U. Antibacterial activity of *Nigella Sativa* against clinical isolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad.* 2008; 20: 72-74.
- [81] ADEL A.M., MORSY B.M., MAHMOUD A.M., ABOSEIF M.A., ZANATY M.I. Beneficial therapeutic effects of *Nigella Sativa* and/or *Zingiber officinale* in HCV patients in Egypt. *EXCLI J.* 2013; 12: 943-955.
- [82] RAFATI S., NIAKAN M., NASERI M. Anti-microbial effect of *Nigella Sativa* seed extract against staphylococcal skin infection. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2014; 28: 42.

- [83] BOSKABADY M.H., FARHADI J. The possible prophylactic effect of *Nigella Sativa* seed aqueous extract on respiratory symptoms and pulmonary function test on chemical war victims: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Altern. Complement. Med.* 2008; 14: 1137-1144.
- [84] BOSKABADY M.H., MOHSENPOOR N., TAKALOO N. Antiasthmatic effect of *Nigella Sativa* in airways of asthmatic patients. *Phytomedicine.* 2010; 17: 707-713.
- [85] SUSANTI N., BARLIANTO W., KALIM H., KUSUMA H.M.S.C. Asthma clinical improvement and reduction in the number of CD4+ CD25+ foxp3+ Treg and CD4+ IL10+ cells after administration of immunotherapy house dust mite and adjuvant probiotics and/or *Nigella Sativa* powder in mild asthmatic children. *IOSR-JDMS.* 2013; 7: 50-59.
- [86] SALEM E.M., YAR T., BAMOSA A.O., AL-QUORAIN A., YASAWY M.I., ALSULAIMAN R.M., RANDHAWA M.A. Comparative study of *Nigella Sativa* and triple therapy in eradication of *Helicobacter Pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Saudi J. Gastroenterol.* 2010; 16: 207-214.
- [87] MAGDY M.A, HANAN EL-A., NABILA EL-M. Thymoquinone: Novel gastroprotective mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.* 2012; 697(1-3): 126-131.
- [88] LEI X., LIU M., YANG Z., JI M., GUO X., DONG W. Thymoquinone Prevents and ameliorates dextran sulfate sodium induced colitis in mice. *Dig Dis Sci.* 2012; 57(9): 2296-2303.
- [89] WHO: Cardiovascular disease; Fact sheet N°317. Geneva, Switzerland; 2009. [En ligne]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/print.html>.
- [90] AHMAD S., BEG Z.H. Elucidation of mechanisms of actions of thymoquinone enriched methanolic and volatile oil extracts from *Nigella sativa* against cardiovascular risk parameters in experimental hyperlipidemia. *Lipids in health and disease.* 2013; 12: 86.
- [91] DEMIR H., KANTER M., COSKUN O., UZ Y.H., KOC A., YILDIZ A. Effect of black cumin (*Nigella sativa*) on heart rate, some hematological values, and pancreatic  $\beta$ -cell damage in cadmium-treated rats. *Biol Trace Elem Res.* 2006; 110: 151-162.
- [92] QIDWAI W., HAMZA H.B., QURESHI R., GILANI A. Effectiveness, safety, and tolerability of powdered *Nigella sativa* (kalonji) seed in capsules on serum lipid levels, blood sugar, blood pressure, and body weight in adults: results of a randomized, double-blind controlled trial. *J. Altern. Complement. Med.* 2009; 15: 639-644.
- [93] FALLAH HUSEINI H., AMINI M., MOHTASHAMI R., GHAMARCHEHRE M.E., SADEQHI Z., KIANBAKHT S., *et al.* 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: 1849–1853.
- [94] SHABANA A., EL-MENYAR A., ASIM M., AL-AZZEH H., AL THANI H. Cardiovascular benefits of black cumin (*Nigella sativa*). *Cardiovascular Toxicol.* 2013; 13: 9-21.

- [95] ABDELMEGUID N.E., FAKHOURY R., KAMAL S.M., AL WAFAI R.J. Effects of *Nigella sativa* and thymoquinone on biochemical and subcellular changes in pancreatic  $\beta$ -cells of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes*. 2010; 2: 256-266.
- [96] ALENZI F., EL-BOLKINY Y.S., SALEM M. Protective effects of *Nigella sativa* oil and thymoquinone against toxicity induced by the anti-cancer drug cyclophosphamide. *Br J Biomed Sci*. 2010; 67: 20-28.
- [97] KAATABI H., BAMOSA A.O., LEBDA F.M., AL ELQ A.H., AL-SULTAN A. Favorable impact of *Nigella sativa* seeds on lipid profile in type 2 diabetic patients. *J Fam Community Med*. 2012; 19(3): 155.
- [98] AL-HADER A., AQEL M., HASAN Z. Hypoglycemic effects of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds. *Int J Pharmacog*. 1993; 31: 96-100.
- [99] EL-MAHMOUDY A., SHIMIZU Y., SHIINA T., MATSUYAMA H., EL-SAYED M., TAKEWAKI T. Successful abrogation by thymoquinone against induction of diabetes mellitus with streptozotocin via nitric oxide inhibitory mechanism. *International Immunopharmacology*. 2005; 5: 195-207.
- [100] FARARH K.M., SHIMIZU Y., SHIINA T., NIKAMI H., GHANEM M.M., TAKEWAKI T. Thymoquinone reduces hepatic glucose production in diabetic hamsters. *Research in Veterinary Science*. 2005; 79: 219-223.
- [101] MEDDAH B., DUCROC R., FAOUZI M.E., ETO B., MAHRAOUI L., BENHADDOU-ANDALOUSSI A., *et al.* *Nigella sativa* inhibits intestinal glucose absorption and improves glucose tolerance in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009; 121: 419-424.
- [102] BAMOSA A.O., KAATABI H., LEBDAA F.M., ELQ A.M., AL-SULTANB A. Effect of *Nigella sativa* seeds on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Physiol. Pharmacol*. 2010; 54: 344-354.
- [103] KAATABI H., BAMOSA A.O., BADAR A., AL-ELQ A., ABOU-HOZAIFA B., LEBDA F., *et al.* *Nigella sativa* improves glycemic control and ameliorates oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: placebo controlled participant blinded clinical trial. *Plos One*. 2015; 10(2). [En ligne]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0113486>.
- [104] KHAN F., KALAMEGAM G., GARI M., ABUZENADAH A., CHAUDHARY A., AL QAHTANI M., AL GHAMDI K., *et al.* Evaluation of the effect of *Nigella sativa* extract on human hepatocellular adenocarcinoma cell line (HepG2) in vitro. *BMC Genomics*. 2014; 15(2): 63.
- [105] FATHY M., NIKAIDO T. In vivo modulation of iNOS pathway in hepatocellular carcinoma by *Nigella sativa*. *Env Health Prev Med*. 2013; 18(5): 377-385.
- [106] SAAD AL SHEDDI E., FARSHORI N.N., AL OQAIL M.M., MUSARRAT J., AL-KHEDHAIRY A.A., SIDDIQUI M.A. Cytotoxicity of *Nigella Sativa* Seed Oil and Extract Against Human Lung Cancer Cell Line. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(2): 983-987.

[107] PERIASAMY V.S., ATHINARAYANAN J., ALSHATWI A.A. Anticancer activity of an ultrasonic nanoemulsion formulation of *Nigella sativa* L. essential oil on human breast cancer cells. *Ultrasonics Sonochemistry*. 2016; 31: 449-455.

[108] MAJDALAWIEH A.F., FAYYAD M.W. Recent advances on the anti-cancer properties of *Nigella sativa*, a widely used food additive. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*. 2016; 1-8.

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification botanique selon Bentham et Hooker.....	16
Figure 2 : Différentes espèces de Nigelle : <i>Nigella damascena</i> , <i>Nigella sativa</i> .....	17
Figure 3 : Aspect morphologique de la plante <i>Nigella sativa</i> .....	18
Figure 4 : Structure chimique des trois flavonoïdes isolés des graines de <i>N. sativa</i> .....	28
Figure 5 : Structure chimique des alcaloïdes de <i>N. sativa</i> .....	30
Figure 6 : <i>Panch phoron</i> .....	31
Figure 7 : <i>Ras el hanout</i> .....	31
Figure 8 : Lésions vésiculobulleuses sur les zones d'application de l'huile associées à des zones de décollement.....	42

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différents noms communs de <i>N. sativa</i> dans différentes régions du monde.....	15
Tableau 2 : Composition des graines de <i>Nigella sativa</i> , d'après [23, 24, 25, 26, 27, 28].....	21
Tableau 3 : Répartition en acides aminés des protéines de graines de <i>Nigella sativa</i> .....	22
Tableau 4 : Composition en oligo-éléments des graines de <i>Nigella sativa</i> .....	23
Tableau 5 : Les principaux phospholipides d'huile fixe de <i>Nigella sativa</i> .....	24
Tableau 6 : Composition de l'huile essentielle de graine de <i>Nigella sativa</i> .....	26
Tableau 7 : Composition chimique de l'huile essentielle de <i>Nigella sativa</i> .....	27
Tableau 8 : Activités des graines de <i>N. sativa</i> dans la médecine traditionnelle de certains pays du bassin méditerranéen et de l'Orient.....	36

**UNIVERSITE DE BOURGOGNE**

UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE DIJON

Titre de la Thèse :

**La Nigelle, une panacée peu connue en Occident**

**AUTEUR : KARRANDOU ABDESLAM**

La Nigelle ou *Nigella sativa*, plante herbacée de la famille des Renonculacées, est utilisée depuis des siècles au Proche et Moyen-Orient pour son utilisation culinaire et médicinale.

De l'Egypte pharaonique à aujourd'hui, on ne cesse de lui attribuer de nouvelles propriétés dans de nombreux domaines. Véritable panacée dans plusieurs cultures orientales et nord-africaines, elle est peu à peu abandonnée au cours des siècles en Occident.

La richesse de la composition chimique de ses graines, la présence d'une huile fixe et d'une huile essentielle avec un principe actif majeur, la thymoquinone, lui confèrent de nombreuses propriétés pharmacologiques revendiquées depuis plus de deux mille ans.

En effet, dans la médecine traditionnelle, les graines de Nigelle ont été utilisées pour ses propriétés anti-hypertensives, stimulantes hépatiques, diurétiques, anti-diarrhéiques, stimulantes de l'appétit, analgésiques, anti-infectieuses et également en dermatologie. De ce fait, plusieurs travaux scientifiques ont évalué les activités et la toxicité attribuées à *Nigella sativa*. Ces différentes études ont ainsi démontré une faible toxicité des graines et de l'huile de nigelle, ainsi qu'un large spectre d'actions pharmacologiques dont les principaux sont les propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, immunostimulantes, anti-infectieuses, bronchodilatatrices, spasmolytiques et anti-diarrhéique.

Parmi les études récentes et prometteuses, certaines démontrent les effets protecteurs sur le système cardiovasculaire, les effets antidiabétiques et l'effet anti-tumoral. Ces études démontrent clairement le potentiel thérapeutique de cette plante, et le passage du statut d'épice à celui de plante médicinale à part entière n'est plus qu'une question de temps.

**MOTS-CLÉS :** *Nigella sativa*, Nigelle, Thymoquinone, Plante médicinale, Panacée