

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de TLEMCCEN  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de  
l'Univers  
**Département de Biologie**  
Laboratoire des Substances Naturelles et Bioactives  
(LASNABIO)



## MEMOIRE

Présenté par

**Doumbia Boubacar et Meliani Soumia**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

En Infectiologie

**Thème**

Evaluation du pouvoir antioxydant de la plante médicinale  
*Nigella sativa*

Soutenu le 24/06/2021, devant le jury composé de :

Président	Dr. BOUALI Wafaa	MCA	Université de Tlemcen
Encadreur	Dr. MEDJDOUB Houria	MCB	Université de Tlemcen
Examineur	Dr. BELKACEM Nacéra	MCB	Université de Tlemcen

**Année universitaire 2020/2021**

## Remerciements

**Alhamdoulilah**, certes toute la louange est à Allah. C'est Lui qui par Sa miséricorde nous a rendu possible la réalisation de ce modeste travail.

Nous tenons à remercier particulièrement **Mme MEDJDOUB Houria** Maitre de conférences B au département de Biologie, faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et de la Terre et de l'Univers, pour son aimable encadrement, pour son appui constant durant la réalisation de ce mémoire, pour son aide précieuse et ses conseils inestimables. Merci pour votre disponibilité, pour avoir été à notre écoute, Alhamdoulilah que vous avez été notre encadreur.

Nous exprimons notre estime et nos vifs remerciements à **Mlle BOUALI Wafaa** Maitre de conférences A pour avoir accepté d'examiner et juger ce travail, nous sommes très honorés de votre investissement dans la lecture et l'examen de ce mémoire.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à **Mme BELKACEM Nacéra** Maitre de conférences de classe B pour son engagement en tant qu'examineur de ce travail. Nous vous remercions pour votre dévouement et votre disponibilité.

Sans oublier que c'est grâce à nos familles, **nos chers parents**, frères et sœurs, nos ami(e)s et camarades et par leurs présences inconditionnées à nos côtés et leurs aides sans limites, que nous avons abouti à ce travail. Qu'ils trouvent ici l'expression de nos sincères remerciements et le témoignage de nos profondes gratitude.

Nous tenons à remercier aussi Pr GHALEM Said, directeur du laboratoire LASNABIO d'avoir autorisé la réalisation de notre travail.

Nous remercions également toute personne ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

## ملخص

الإجهاد التأكسدي هو نتيجة لخلل في التوازن المؤيد للأكسدة / مضادات الأكسدة الذي هو أصل العديد من الأمراض. ما يجذب العالم العلمي للبحث عن جزيئات ذات خصائص مضادة للأكسدة.

الحبة السوداء هي نوع من الفصيلة الحوذانية التي يمكن العثور عليها في العديد من المناطق ، وخاصة في البحر الأبيض المتوسط. الاستخدامات الشائعة لهذا النبات هي : العلاجية (مضادات الأكسدة ، مضادة للفطريات ، مضادة للبكتيريا ...) والجمالية (علاج الشعر). بذور حبة البركة هي التي تحتوي على هذه الفوائد.

لذلك فإن دراستنا مهمة بالبحث عن النشاط المضاد للأكسدة لمستخلصات بذور حبة البركة.

تم تحضير مستخلصين عن طريق مغلي بذور نيجيلا ساتيفا في مزيجين من المذيبات ، الماء - الأسيتون (70/30) والماء - الإيثانول (70/30). ثم قمنا بتجفيف المستخلصات التي تم الحصول عليها واستخدامها لتقدير قدرتها المرجعة للحديد بتقنية ارجاع الحديد.

قمنا بتقييم النشاط المضاد للأكسدة من خلال مقارنة قيمة التركيز الفعال 50 لكل مستخلص مع تلك الخاصة بحمض الأسكوربيك. تبلغ نسبة التركيز الفعال 50 التي تم الحصول عليها لمستخلصات (الماء والأسيتون) و(الماء والإيثانول) لبذور حبة البركة على التوالي 2.05 مجم / مل ؛ 2.52 مجم / مل وهي أعلى من تلك التي تم الحصول عليها من حمض الأسكوربيك المتمثلة في 0.108 مجم / مل.

تظهر نتيجتنا أن مستخلصات الحبة السوداء لها تأثير مضاد للأكسدة.

**الكلمات الرئيسية:** حبة البركة،النشاط المضاد للأكسدة، فراب،الأكسدة، الشوارد الحرة.

## Résumé

Le stress oxydatif est la conséquence d'un déséquilibre de la balance pro-oxydant/antioxydant qui est à l'origine de plusieurs pathologies. Ce qui attire le monde scientifique à chercher des molécules ayant des propriétés antioxydantes.

*Nigella Sativa* est une espèce de la famille des renonculacées qui se retrouve dans de nombreuses régions notamment rependues en méditerranéenne. Les usages courants de cette plante sont d'ordres thérapeutiques (antioxydant, antifongique, antibactériens...) et esthétiques (traitement des cheveux). Ce sont précisément les graines de *Nigella sativa* qui renferment ces valeurs.

Notre étude s'intéresse donc à la recherche du pouvoir antioxydant des extraits de graines de *Nigella sativa*.

Deux extraits sont préparés par décoction des graines de *N. sativa* dans deux mélanges de solvants, eau-acétone (30/70) et eau-méthanol (30/70). Les extraits obtenus sont séchés et utilisés pour estimer leur pouvoir réducteur du fer par la méthode de FRAP.

Nous avons évalué le pouvoir antioxydant en faisant une comparaison de la valeur  $EC_{50}$  de chacun des extraits avec celle de l'acide ascorbique. Les  $EC_{50}$  obtenus pour les extraits eau-acétone et eau-éthanol des graines de *Nigella sativa* sont respectivement 2,05 mg/ml ; 2,52 mg/ml qui sont supérieures à celle obtenu à partir de l'acide ascorbique  $EC_{50} = 0,108$  mg/ml.

Notre résultat montre que les extraits des graines de nigelles exercent un effet antioxydant.

**Mots clés :** *Nigella sativa* ; Pouvoir antioxydant ; FRAP ; Stress oxydatif ; Radicaux libres.

## Abstract

Oxidative stress is the result of an imbalance in the pro-oxidant/antioxidant balance which is the cause of several pathologies. This attracts the scientific world to look for molecules with antioxidant properties.

*Nigella Sativa* is a species of the ranunculaceae family that can be found in many regions, especially in the Mediterranean. Common uses of this plant are therapeutic (antioxidant, antifungal, antibacterial ...) and aesthetic (hair treatment). It is precisely the seeds of *Nigella sativa* that contain these values.

Our study is therefore interested in investigating the antioxidant power of *Nigella sativa* seed extracts.

Two extracts are prepared by decoction of the seeds of *N. sativa* in two solvent mixtures, water-acetone (30/70) and water-ethanol (30/70). The obtained extracts are dried and used to estimate their iron reducing power by the FRAP method.

We evaluated the antioxidant power by comparing the EC<sub>50</sub> value of each extract with that of ascorbic acid. The EC<sub>50</sub> obtained for the water-acetone and water-ethanol extracts of the seeds of *Nigella sativa* are respectively 2,05 mg/ml; 2,52 mg/ml are higher than that obtained from the ascorbic acid EC<sub>50</sub> = 0,108 mg/ml.

Our result shows that a nigella seed extracts have an antioxidant effect.

**Keywords:** *Nigella sativa*; Antioxidant power; FRAP; Oxidative stress; Free radicals.

## Liste des abréviations

<b>1O<sub>2</sub></b> : Oxygène singulet	<b>O<sub>3</sub></b> : Ozone
<b>AP-1</b> : l'activator protein- 1	<b>OH<sup>•</sup></b> : Radical hydroxyle
<b>ADN</b> : Acide désoxyribonucléique	<b>ONOO<sup>•</sup>COO<sup>-</sup></b> : Nitro-superoxy-carbonate
<b>ARN</b> : Acide ribonucléique(anion)	<b>ONOOH</b> : Acide peroxynitreux
<b>CCl<sub>4</sub></b> : tétrachlorure de carbone	<b>ONOO<sup>-</sup></b> : Ions peroxynitrites fer
<b>DPPH</b> :2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl	<b>RCIU</b> : retard de croissance intra-utérine
<b>DL50</b> : Dose létale 50	<b>RL</b> : radical libre
<b>EC50</b> : Concentration médiane	<b>RO<sup>•</sup></b> : Radical alkoxyde
<b>ERN</b> : Espèces réactives de l'azote	<b>ROO<sup>•</sup></b> : Radical peroxyde
<b>ERO</b> : Espèces réactives de l'oxygène	<b>RLO</b> : Radical libre oxygéné
<b>Fe<sup>3+</sup></b> : Fer ferrique	<b>ROOH</b> : Hydroperoxyde organique
<b>Fe<sup>2+</sup></b> : Fer ferreux	<b>SO</b> :Mono-oxyde de sulfate
<b>FeCl<sub>3</sub></b> : Chlorure ferrique	<b>SOD</b> : Superoxydes dimustases
<b>FRAP</b> : Pouvoir réducteur de fer	<b>TAS</b> : le statut antioxydant plasmatique total
<b>GPx</b> : Glutathions peroxydases	<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> : Peroxyde d'hydrogène
<b>GSH</b> : Glutathion réduit	<b>HIF</b> :Facteur d'hypoxie inductible
<b>TBHP</b> :terbutyl hydroperoxyde	<b>HOCl</b> : Acide hypochloreux
<b>TCA</b> : Acide trichloracétique	<b>HSF-1</b> : l'heat shock factor-1
<b>THQ</b> : Thymohydroquinone	<b>HSP</b> : heat-shock-protein
<b>TQ</b> : Thymoquinone	<b>IC<sub>50</sub></b> : Concentration inhibitrice de 50% d'une activité
<b>UV</b> : Ultra-violet	<b>UPLC</b> : Chromatographie liquide ultra
<b>K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub></b> : ferricyanure de potassium	hautperformance
<b>MDA</b> : Malondialdéhyde	<b>Mn</b> : Le Manganèse
<b>NADPH</b> : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate	
<b>NOS</b> : Monoxyde synthase	<b>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b> : Trioxyde de diazote
<b>+NON<sup>2</sup></b> : Nitronium (Cation)	<b>NO<sup>•</sup></b> : Radical mono-oxyde d'azote
<b>O<sub>2</sub><sup>•-</sup></b> : Anion super-oxyde	

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Balance antioxydants/radicaux libres .....	2
<b>Figure 2 :</b> Origine des ERO.....	5
<b>Figure 3 :</b> Conséquences pathogènes du stress oxydant.....	9
<b>Figure 4 :</b> Classification des antioxydants selon leurs origines .....	10
<b>Figure 5 :</b> La <i>Nigella sativa</i> .....	16
<b>Figure 6 :</b> <i>Nigella sativa</i> : (a) capsule immature ; (b) fleur ; (c) graines.....	16
<b>Figure 7 :</b> Les graines de <i>Nigella sativa</i> .....	17
<b>Figure 8 :</b> Les propriétés pharmacologiques des graines de <i>Nigella sativa</i> .....	18
<b>Figure 9 :</b> Différentes espèces de nigelle .....	23
<b>Figure 10 :</b> Photographie personnelle des graines de <i>Nigella sativa</i> utilisées pour la réalisation de la partie expérimentale de notre étude.....	24
<b>Figure 11 :</b> Photographie du matériel utilisé lors des processus d'extraction par décoction au laboratoire (respectivement : la balance à précision ; le reflux ; le rota-vapeur à réfrigération ; processus de filtration) .....	25
<b>Figure 12 :</b> Photographie personnelle de quelques solutions utilisées pour la réalisation de la méthode de FRAP .....	26
<b>Figure 13 :</b> Mode opératoire de la technique de réduction du fer .....	27
<b>Figure 14 :</b> Photographie personnelle .....	28
<b>Figure 15 :</b> Graphe représentatif de la variation des absorbances mesurées en fonction des concentrations de l'extrait eau – acétone de <i>Nigella sativa</i> . .....	29
<b>Figure 16 :</b> Graphe représentatif de la variation des absorbances mesurées en fonction des concentrations de l'extrait eau – éthanol de <i>Nigella sativa</i> . .....	30
<b>Figure 17 :</b> Graphe représentatif de la variation des absorbances mesurées en fonction des concentrations de l'acide ascorbique de <i>Nigella sativa</i> . .....	30

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Origine exogène des radicaux libres .....	4
<b>Tableau 2 :</b> Réactions de production de radicaux hydroxyles .....	6
<b>Tableau 3 :</b> Les espèces non radicalaires de l’oxygène et de l’azote .....	7
<b>Tableau 4 :</b> Classification taxonomique de <i>Nigella sativa</i> .....	14
<b>Tableau 5 :</b> Quelques noms vernaculaires de la <i>Nigella sativa</i> en fonction des pays respectives.....	14
<b>Tableau 6 :</b> Les rendements des deux extraits de <i>Nigella sativa</i> .....	28
<b>Tableau 7 :</b> Les différentes valeurs d’EC <sub>50</sub> .....	31

# **Table des matières**

<b>Introduction générale</b> .....	1
------------------------------------	---

## **Première partie : Synthèse bibliographique**

### **Chapitre 1 : Le pouvoir antioxydant**

1. Le stress oxydatif .....	2
1.1. La balance antioxydants/radicaux libres.....	2
2. Les radicaux libres (RL) .....	3
2.1. Définition.....	3
2.2. Origine de production des radicaux libres .....	3
3. Les différents types de radicaux libres.....	4
3.1. Les espèces réactives de l'oxygène ERO .....	4
3.2. Les espèces réactives de l'azote ERN .....	6
3.3. Les espèces non radicalaires.....	7
4. Les pathologies associées aux stress oxydatif .....	8
5. Un antioxydant.....	10
5.1. Les antioxydants enzymatiques .....	10
5.2. Les antioxydants non enzymatiques .....	11

### **Chapitre 2 : La plante médicinale *Nigella sativa***

1. Généralités sur les plantes médicinales.....	13
2. Plante étudiée : <i>Nigella sativa</i> .....	13
2.1. Usages traditionnels de <i>Nigella sativa</i> .....	13

2.2.	Taxonomie et noms vernaculaires de la <i>Nigella sativa</i> .....	14
2.2.1.	Taxonomie.....	14
2.2.2.	Noms vernaculaires .....	14
2.2.3.	Renonculacées .....	15
2.3.	Description botanique de <i>Nigella sativa</i> .....	15
2.4.	Graines de <i>Nigella sativa</i> (Cumin noir).....	16
2.5.	Toxicité des graines de <i>Nigella sativa</i> .....	23
2.6.	Les différentes espèces de nigelle .....	23

## **Deuxième partie : Etude expérimentale**

### **Matériel et Méthodes**

1.	Objectif .....	24
2.	Matériel végétal.....	24
3.	Extraction.....	24
3.1.	Préparation des extraits eau – acétone et eau – éthanol.....	24
3.2.	Rendement .....	25
4.	Evaluation de l'activité antioxydante par la méthode de FRAP (Ferric Reducing Antioxydant Power) .....	26
4.1.	Le principe .....	26
4.2.	Les solutions à préparer .....	26
4.3.	Le mode opératoire .....	26

### **Résultats et interprétation**

1.	Extraction.....	28
----	-----------------	----

1.1. Aspect .....	28
1.2. Rendements .....	28
2. Evaluation du pouvoir antioxydant par la méthode de FRAP .....	28
2.1. Effet des extraits eau – acétone .....	29
2.2. Effet des extraits eau – éthanol.....	29
2.3. Effet de l'acide ascorbique .....	30
<b>Discussion</b> .....	32
<b>Conclusion</b> .....	34
<b>Références bibliographiques</b> .....	34

# *Introduction générale*

Dans l'organisme et sous l'action d'éléments environnementaux, plusieurs mécanismes biochimiques peuvent s'activer en produisant de manière excessive des espèces oxygénées actives, qui vont, dès lors, submerger très rapidement toutes nos défenses antioxydantes. Il en résulte un stress oxydant qui est à l'origine de plus de 200 pathologies (maladies cardiovasculaires, dégénératives et inflammatoires, cancer, diabète, sida, ...) (Pincemail *et al.*, 2001).

Les plantes sont utilisées dans le traitement des pathologies liées à une production accrue des radicaux libres grâce à leur grande richesse en substances antioxydantes capables de réduire considérablement le processus de stress oxydatif (Kazemi, 2014).

La *Nigella sativa* est une espèce de la famille des renonculacées qu'on retrouve un peu partout en Asie du sud et en méditerranée orientale (Abdelkader, 2001). Elle est considérée comme plante médicinale dont les usages courants sont d'ordres thérapeutiques (antioxydant, antifongique, antibactériens...) et esthétiques (traitement des cheveux). Ce sont précisément les graines de *Nigella sativa* qui renferment ces valeurs (Mehmet *et al.*, 2021).

Notre étude s'intéresse donc à la recherche du pouvoir antioxydant des extraits de graines de *Nigella sativa*.

La partie expérimentale de ce travail consiste à déterminer le pouvoir antioxydant des extraits eau-acétonique et eau-éthanolique issus des graines de *Nigella sativa* par décoction.

En raison de la situation sanitaire liée au COVID-19, nous n'avons réalisé que la technique de FRAP et cela au sein du laboratoire de recherche sur les substances naturelles et bioactives (LASNABIO).

*Première partie : Synthèse  
bibliographique*

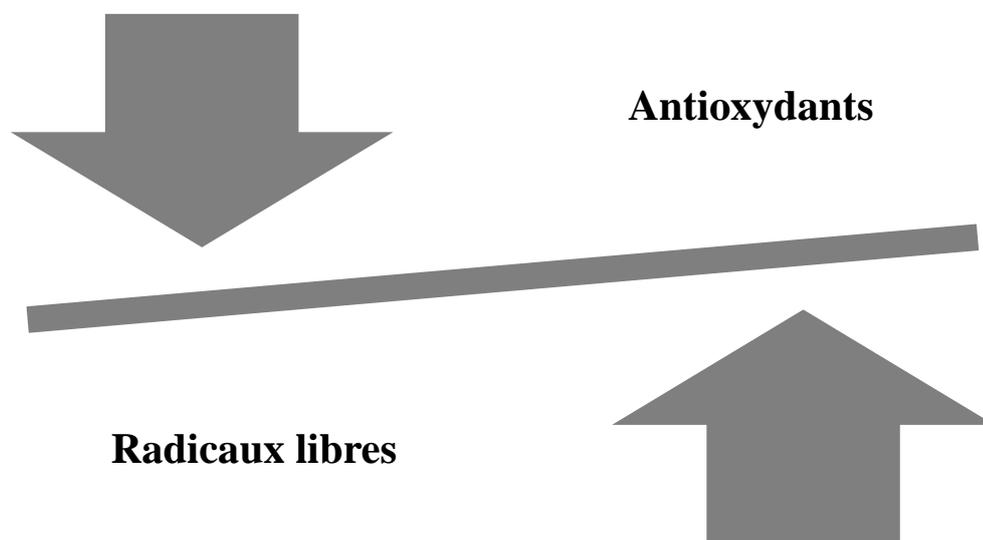
# **Chapitre 1 : Le pouvoir antioxydant**

## 1. Le stress oxydatif

Le stress oxydatif est un phénomène qui se produit au sein de l'organisme en réponse à un déséquilibre entre la production d'espèces radicalaires de l'oxygène ERO et la capacité cellulaire antioxydante (Migdal & Serres, 2011). Ce déséquilibre conduit potentiellement à des dégâts structuraux et fonctionnels. L'atteinte moléculaire lors d'un stress oxydant aboutit à une altération de la signalisation cellulaire, favorisant des processus de catabolisme et de mort cellulaire (atrophie, cachexie), à l'origine d'une altération même de la fonction d'un organe (Dekhuijzen, 2004 ; Rahman & Kilty, 2006).

### 1.1. La balance antioxydants/radicaux libres

La balance redox (antioxydants/pro-oxydants) est en équilibre lorsque la concentration des ERO est régulée par leur taux de production et leur taux d'élimination par les systèmes antioxydants de l'organisme (Migdal & Serres, 2011).



**Figure 1** : Balance antioxydants/radicaux libres (Migdal & Serres, 2011)

Une production excessive ou une non-neutralisation des RL entraînent une altération des macromolécules et accélèrent le vieillissement cellulaire. Le mono-oxyde de sulfate (SO) favorise la fragmentation de l'ADN, la peroxydation lipidique ou la carbonylation des protéines (Monnier, 2018).

## 2. Les radicaux libres (RL)

### 2.1. Définition

Les radicaux libres sont des espèces chimiques, anatomiques ou moléculaires contenant en général un électron non apparié et dans certains cas plusieurs électrons non appariés sur leurs couches externes. Ce sont des espèces formées de façon parasitaire dans toutes les réactions biochimiques comportant le transfert d'électrons ou la participation de l'oxygène par divers mécanismes physiologiques. Les études ont démontré qu'à faible dose les radicaux libres sont utiles pour le bon fonctionnement de l'organisme (Meziti, 2009). Par contre, à forte dose, les radicaux libres produites par les cellules ont été longtemps vues comme produits toxiques du métabolisme pouvant altérés les constituants lipidiques, protéiques ou l'ADN cellulaire (Beaudeau *et al.*, 2006).

Ainsi, les radicaux libres ont un comportement dit paradoxale au sein de l'organisme par le fait d'être tantôt extrêmement dangereux pour la santé susceptibles d'engendrer un nombre considérable de maladies et tantôt très bénéfique en participant au fonctionnement de certains enzymes, à la transduction des signaux cellulaires, à la différenciation cellulaire, à la défense immunitaire contre les agents pathogènes, au cycle cellulaire, à la régulation de la dilatation capillaire, au fonctionnement de certains neurones et notamment ceux de la mémoire, à la fécondation de l'ovule et aussi à la régulation des gènes. Il s'agit donc de radicaux libres et des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Alain, 2003).

### 2.2. Origine de production des radicaux libres

#### a- Origine exogène

L'arbre respiratoire est exposé en permanence aux polluants atmosphériques qui sont de nature gazeuse ou souvent des particules volatiles qui engendrent des effets toxiques sur les cellules par production de radicaux libres en réponse de l'organisme.

Le tabac est la source la plus importante ; sa fumée contient de multiples composants réactifs que ce soit dans sa phase gazeuse (monoxyde de carbone ...) ou dans sa phase particulaire (goudron, nicotine...). Dans la phase gazeuse chaque bouffée de cigarette contient 1 017 molécules oxydantes dont 1 014 sont des radicaux libres de l'oxygène (Rahman & MacNee, 1996).

**Tableau 1** : Origine exogène des radicaux libres (Xavier & Hininger, 2007)

<b>Origine exogène des radicaux libres</b>
La fumée de cigarette ;
L'amiante ou la silice sont aussi des sources de radicaux par la phagocytose ;
Les rayonnements comme les rayons ionisants X ou gamma, ou des rayons ultraviolets ;
Les xénobiotiques tels que les médicaments (chloroquine, adriamycine, acétaminophène) ;
Substances oxydantes (solvants, pesticides ...).

### **b- Origine endogène**

Les ERO et les espèces réactives de l'azote (ERN) radicalaires ou non radicalaires, sont produites en permanence par les cellules de l'organisme. Cette synthèse est assurée par différents systèmes enzymatiques dont les plus importants semblent être les NADPH oxydases, les monoxydes synthases (NOS) et la chaîne respiratoire mitochondriale. Les oxydants peuvent être générés par les cellules épithéliales et endothéliales, mais la plus grande partie provient des cellules inflammatoires que sont les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. L'inflammation est une source importante de radicaux oxygénés produits directement par le complexe enzymatique NADPH oxydase des cellules phagocytaires activées.

À côté de certaines enzymes (xanthine oxydase, NADPH oxydase), la mitochondrie est la source principale des radicaux libres oxygénés (RLO). Ces derniers font parties de la famille des ERO.

Au cours de l'exercice, la consommation d'oxygène peut être multipliée par un facteur de 20 et celle des muscles squelettiques augmentée jusqu'à 200 fois. À l'exercice, les mitochondries du muscle squelettique sont le site potentiel de formation de radicaux libres dérivés de l'oxygène (Di Meo & Venditti, 2001).

## **3. Les différents types de radicaux libres**

### **3.1. Les espèces réactives de l'oxygène ERO**

Les radicaux hydroxyles ( $^{\circ}\text{OH}$ ) et superoxyde ( $\text{O}_2^{\circ-}$ ) sont impliqués dans tous les phénomènes de stress oxydant qui se produisent au sein de l'organisme (Gardès, 2006).

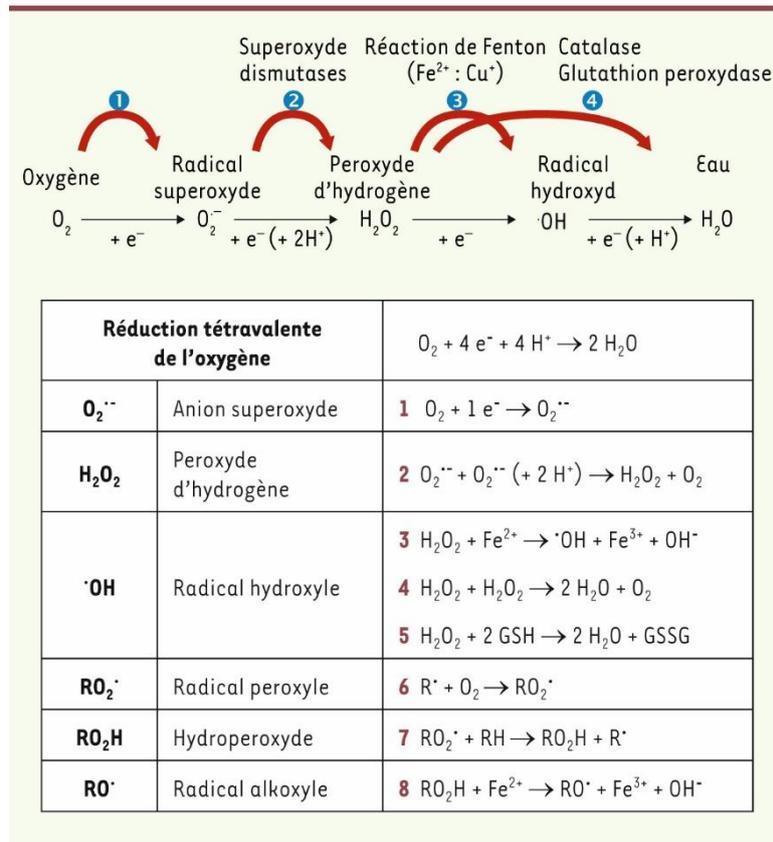


Figure 2 : Origine des ERO (Migdal & Serres, 2011)

Les ERO régulent de nombreux facteurs de transcription tels que l'activator protein- 1 (AP-1) et l'heat shock factor-1 (HSF-1) qui : activent des gènes dits « protecteurs » pour la cellule, régulent l'expression de molécules de défense telles que les antioxydants ou les heat-shock-protein (HSP) contribuant aux processus de réparation et régénération cellulaire (Powers *et al.*, 2001).

➤ **Les radicaux superoxydes  $O_2^{\cdot -}$**

Les radicaux superoxydes ( $O_2^{\cdot -}$ ) ont une réactivité beaucoup plus nuancée parce qu'ils ne réagissent pas directement avec les macromolécules biologiques comme le font les  $\cdot OH$ .

D'autres types de radicaux libres appartenant à la famille des ERO sont de types peroxyde ( $ROO^{\cdot}$ ) et alkoxyde ( $RO^{\cdot}$ ) qui interviennent dans le phénomène de stress oxydant en agissant comme des amplificateurs (Gardès, 2006).



➤ **Les radicaux hydroxyles °OH**

Les °OH sont très toxiques, ils s'attaquent à toutes les cibles moléculaires biologiques (ADN, protéines, lipides ...) en donnant naissance à d'autres radicaux libres localisés sur les cibles elle-même : source de composés toxiques et de pathologies (Ayoub, 2018).

Il peut être généré de plusieurs manières :

**Tableau 2** : Réactions de production de radicaux hydroxyles (Ayoub, 2018)

<p><b>La réaction de Fenton</b></p>	<p>Décomposition de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en présence de métaux Mn<sup>+</sup> comme le Fe<sup>2+</sup> ou le Cu I, le Co II, le Ti III ou le Cr V selon la réaction suivante</p> $\text{Mn}^+ + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{°OH} + \text{OH}^- + \text{Mn}^{(n+1)}$
<p><b>La réaction d'Haber-Weiss</b></p>	<p>Interaction de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> avec O<sub>2</sub><sup>o-</sup> selon la réaction suivante</p> $\text{O}_2^{\text{o-}} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{°OH} + \text{OH}^- + \text{O}_2$
<p>Les deux réactions se produisent facilement <i>in vitro</i>, mais leur participation <i>in vivo</i> est moins bien établie du fait de la séquestration du fer par de nombreuses protéines, à l'exception de quelques cas, l'hémochromatose par exemple.</p>	
<p><b>Autres réactions génératrices de radicaux hydroxyles</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coupure homolytique de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sous l'influence de rayonnements UV           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réaction de l'acide hypochloreux avec l'O<sub>2</sub><sup>o-</sup></li> <li>• Décomposition des ions peroxytrinites (ONOO<sup>-</sup>)</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b>La durée de vie des radicaux hydroxyles est &lt; 10<sup>-6</sup> sec, ils réagissent avec les molécules environnantes et non pas à distance.</b></p>	

### 3.2. Les espèces réactives de l'azote ERN

Les ERN à savoir le radical mono-oxyde d'azote (NO°) sont responsables d'une grande diversité d'effets sur l'organisme, tant bénéfiques que potentiellement délétères. La médiation des effets bénéfiques se fait par le NO° lui-même dans un micro-environnement biochimique

donné, lorsqu'il est généré en quantité régulé et transitoire par les monoxydes d'azote synthase (NOS).

Par contre, lorsque ce  $\text{NO}^\circ$  est engendré en grandes quantités non régulées et prolongées par la NOS inductible, le  $\text{NO}^\circ$  peut engendrer un stress nitrosant et un stress oxydant, par l'intermédiaire du peroxydinitrite (réactions d'oxydation, de nitration et de nitrosylation oxydative) et du trioxyde di-azoté (réaction de nitrosation), respectivement (Paul *et al.*, 2003).

### 3.3. Les espèces non radicalaires

**Tableau 3** : Les espèces non radicalaires de l'oxygène et de l'azote (Kanti-Das *et al.*, 2014).

Les espèces non radicalaires de l'oxygène	Les espèces non radicalaires de l'azote
Acide hypochloreux : HOCl	Acide peroxydinitreux : ONOOH
L'oxygène singulet : $1\text{O}_2$	Nitronium (Cation) : $^+\text{NON}^2$
Ozone : $\text{O}_3$	Nitro-superoxy-carbonate (anion): $\text{ONOOCOO}^-$
Peroxyde d'hydrogène : $\text{H}_2\text{O}_2$	Peroxydinitrite (anion) : $\text{ONOO}^-$
	Trioxyde de diazote : $\text{N}_2\text{O}_3$

#### ➤ Le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )

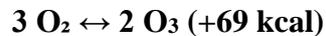
Le peroxyde d'hydrogène est un oxydant puissant et une molécule neutre qui peut diffuser et conduire à la formation de radicaux libres loin de son lieu de formation. La majeure partie de la toxicité du  $\text{H}_2\text{O}_2$  est associée à sa capacité à générer  $^\circ\text{OH}$  par la réaction de Fenton en présence de cations métalliques (Oueslati, 2017).

#### ➤ L'oxygène singulet ( $1\text{O}_2$ )

Il représente l'état excité de l'oxygène moléculaire par des électrons périphériques à spins antiparallèles. Il est très instable et extrêmement réactif face à des molécules riches en électrons. L'oxygène singulet est généré par transfert d'énergie entre un photosensibilisateur dans un état excité triplet et l'oxygène. Il se forme principalement lors des processus physicochimiques (par exemple les réactions impliquant les rayonnements UVA) (Ayoub, 2018).

➤ **L'ozone (O<sub>3</sub>)**

La formation d'une molécule d'ozone exige un apport important d'énergie, fourni par les ultraviolets ou les étincelles électriques, il s'agit de réactions endothermiques.



C'est un puissant agent oxydant :



L'ozone réagit énergiquement avec un grand nombre de composés organiques et inorganiques (nitrites, amines, nitriles, alcanes, alcènes) à température ordinaire (Ayoub, 2018).

#### **4. Les pathologies associées aux stress oxydatif**

Le déséquilibre provoqué par une augmentation non régulé de substances radicalaires a été associé à de nombreuses pathologies entre autres : l'obésité, l'athérosclérose, le vieillissement, la cataracte, la sclérose latérale amyotrophique, le syndrome de détresse respiratoire, l'Alzheimer, le rhumatisme et les maladies cardiovasculaires (Kehily et Saad, 2017).

L'entrée limitée de sang maternel en périphérie du placenta primaire provoque un stress oxydant trophoblastique localisé entraînant la dégénérescence progressive des villosités correspondantes. Ce phénomène déclenche la formation des membranes placentaires ce qui est une étape essentielle du développement du placenta définitif et permet l'accouchement naturel par voie basse. Le stress oxydatif devient pathologique lorsque la production de radicaux libres dépasse les capacités de défense antioxydantes du placenta entraînant une détérioration généralisée de ses fonctions biologiques et conduisant progressivement à l'apoptose du trophoblaste. Nous retrouvons ces lésions dans les placentas de certaines fausses couches, pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérine (RCIU) (Jauniaux & Burton, 2016).

Le stress oxydatif joue un rôle central dans le développement de la rétinopathie diabétique, et dans la pathogenèse de cette maladie aveuglante.

Le système nerveux central, de par sa consommation importante en oxygène, sa surface étendue d'échange membranaire et un taux relativement bas d'enzymes antioxydantes, représente un lieu privilégié pour le stress oxydant. Ce dernier serait d'ailleurs impliqué dans plusieurs pathologies du système nerveux central, telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou la chorée de Huntington (Fendri *et al.*, 2006).

L'étude des corrélations entre les perturbations du système antioxydant et les signes cliniques de la schizophrénie a montré que la diminution de l'activité enzymatique de la SOD et de la GPx, ainsi que le statut antioxydant plasmatique total (TAS) étaient corrélées à la sévérité des signes négatifs de la schizophrénie, alors que l'augmentation de l'activité enzymatique de la SOD et de la GPx était plutôt corrélée aux signes positifs. Le stress oxydant interviendrait dans l'étiopathogénie de la schizophrénie en engendrant diverses anomalies neuronales au niveau des différents constituants de la cellule (Lohr, 1991).

Dans le cas d'atrophie musculaire (immobilisations, milieu micro-gravitaire, sarcopénie physiologique), une augmentation des marqueurs de stress oxydant accompagne la perte progressive de masse musculaire (Horrobin, 1998).

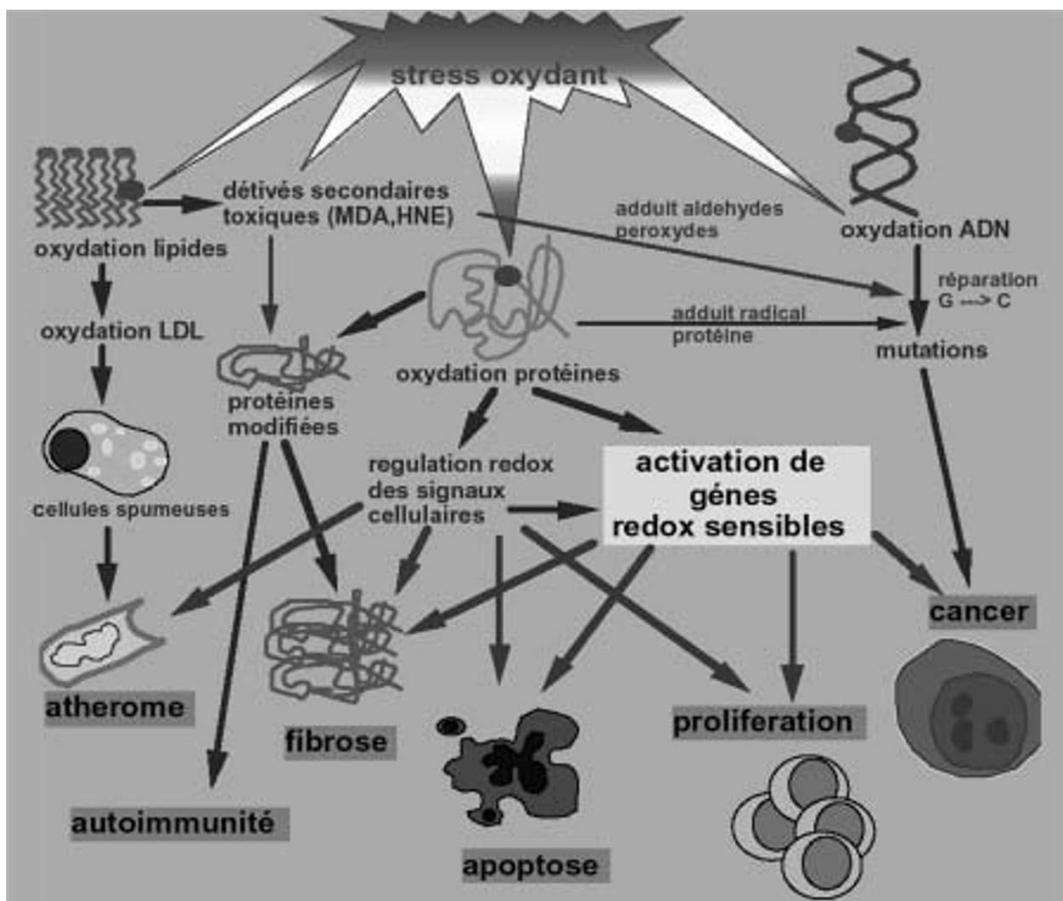


Figure 3 : Conséquences pathogènes du stress oxydant (Favier, 2006).

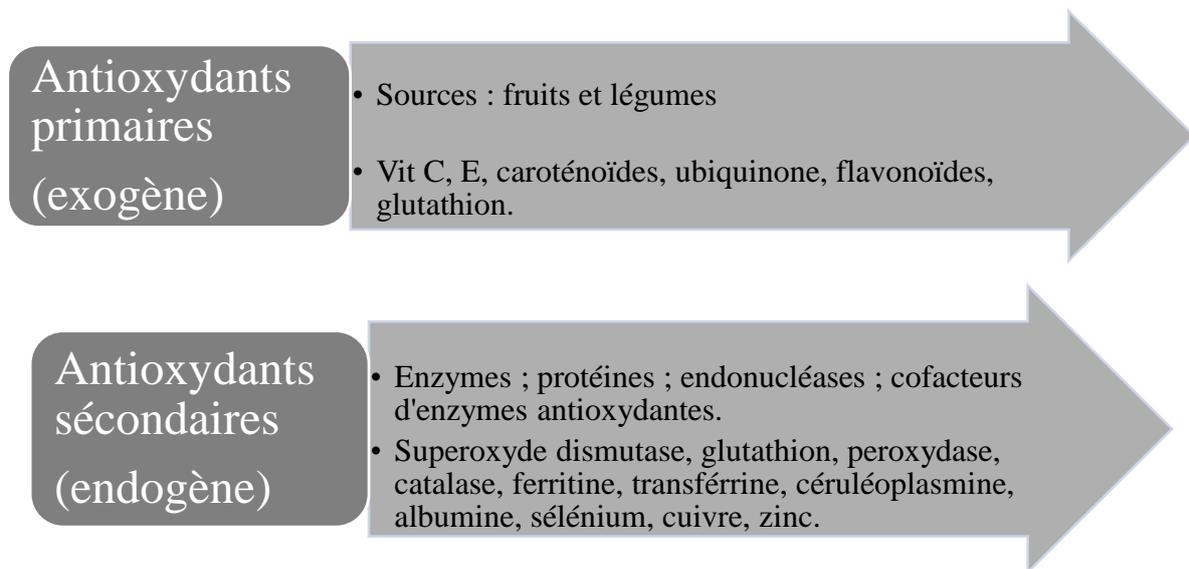
Dans certaines maladies la cause initiale ne met pas en jeu un processus radicalaire, mais la survenue secondaire du stress vient aggraver le processus initial. Un exemple caractéristique de cette situation est celui du sida où le processus initial est l'infection virale, mais où le virus

induit un stress oxydant en réprimant le gène de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase facilitant la mort des lymphocytes T par apoptose. Dans bien d'autres situations aiguës ou infections, la diminution des capacités antioxydantes facilitant le stress oxydant va amoindrir les protections immunitaires (Favier, 2006).

## 5. Un antioxydant

Les antioxydants sont les molécules dont le pouvoir permet de maintenir un équilibre physiologique subtil entre la production et l'élimination des ERO et ERN (Beaudeau *et al.*, 2006).

En effet, afin de réduire et de prévenir les dommages engendrés par les radicaux libres, le corps humain et d'autres organismes ont développé un système de défense antioxydant qui comprend des activités enzymatiques, des chélation des métaux et de piégeage de radicaux libres pour neutraliser ces radicaux après leur formation. L'alimentation apporte des oxydants permettant à aider à maintenir un statut physiologique adéquat dans le corps (Qizhi et Changyi, 2010).



**Figure 4** : Classification des antioxydants selon leurs origines (Charlier et Chapelle, 2007).

### 5.1. Les antioxydants enzymatiques

Les systèmes enzymatiques des antioxydants ont comme propriété commune d'être co-activés par des oligo-éléments. Ces derniers représentent une classe de nutriments qui est uniquement définie au plan analytique en n'étant présents qu'à des concentrations inférieures à 1 mg/kg de poids corporel.

Nous regroupons essentiellement trois (3) systèmes enzymatiques : la catalase ; la superoxyde dismutase (SOD) et le glutathion peroxydase (GPx).

➤ **La catalase**

La catalase contient du fer et elle est particulièrement concentrée dans les hématies et les hépatocytes. Elle est peu présente dans le muscle squelettique.

➤ **La superoxyde dismutase SOD**

La SOD neutralise près de 80 % des radicaux anions superoxydes échappés des mitochondries mais peut aussi être considérée comme productrice de radicaux libres puisqu'elle fournit du peroxyde d'hydrogène. Elle accepte le zinc et le cuivre comme cofacteurs d'activation.

La SOD existe sous trois formes : co-activés par le zinc, le cuivre ou le manganèse respectivement :

- ❖ Dans l'espace intermembranaire mitochondrial ;
- ❖ Dans le cytosol ;
- ❖ Ou associée au manganèse, dans la matrice mitochondriale.

➤ **Le glutathion peroxydase GPx**

Le système du glutathion est un système composite, formé de glutathion, de peroxydases séléno-dépendantes ou non-séléno-dépendantes, et de réductases. La GPx a été qualifiée de premier agent anti-oxydant envers le peroxyde d'hydrogène. Cette enzyme a une structure tétramérique, avec un atome de sélénium par sous-unité. L'activité de ces enzymes est donc fortement dépendante de la présence d'oligoéléments dont la disponibilité est liée aux apports alimentaires (Xavier & Hininger, 2007).

## **5.2. Les antioxydants non enzymatiques**

L'efficacité du système antioxydant non enzymatique repose principalement sur l'apport alimentaire (vitamines et oligo-éléments) et dépend aussi d'apport endogène. Les piègeurs de radicaux libres lipophiles incluent la vitamine E, les caroténoïdes, tels le  $\beta$ -carotène, le lycopène, la lutéine, alors que la vitamine C est une molécule hydrophile. Ces molécules

agissent en piégeant les radicaux libres et en captant l'électron célibataire, les transformant ainsi en molécules ou ions stables.

Par contre les vitamines deviennent des radicaux et seront soit détruites, soit régénérées par un autre système. De très nombreux autres composés alimentaires peuvent avoir ce comportement : polyphénols, phytates, alcaloïdes.

Des composés endogènes jouent le même rôle, dont le plus important est le glutathion qui s'oxyde en glutathion oxydé et pourra être régénéré grâce à la glutathion réductase.

- ❖ Le glutathion agit également comme régénérateur de la vitamine C et du dihydrolipoate.
- ❖ Le coenzyme Q10, intervenant dans le processus de transfert de la chaîne respiratoire, est aussi considéré comme un anti-oxydant intéressant.
- ❖ L'acide urique et la bilirubine peuvent également participer aux défenses antioxydantes bien que ce ne soit pas là leur rôle biologique essentiel (Xavier & Hininger, 2007).

# **Chapitre 2 : La plante médicinale *Nigella sativa***

## 1. Généralités sur les plantes médicinales

L'Homme a toujours apprécié les vertus apaisantes et analgésiques des plantes (Iserin, 2016). Leur utilisation à des fins de remèdes remonte aux environs de 7000 ans av. J.-C selon de nombreuses études. De nos jours, les scientifiques isolent les principes actifs des plantes, responsables des effets sur la santé, et élaborent des médicaments plus actifs et mieux dosés grâce aux progrès de la chimie. La médecine fondée sur les extraits de plantes et les principes actifs naturels est désignée par le mot phytothérapie créé par les Grecs de *phuton* « plante » et *thérapeia* « traitement » (Boyrie, 2014).

Une plante a le caractère médicinal lorsqu'elle renferme un ou plusieurs principes actifs capables de prévenir, soulager ou guérir des maladies (Paul & Ferdinand, 2016). Environ un tiers des médicaments utilisés aujourd'hui sont d'origine végétale (Arazmjoo et Mahmoodzadeh, 2021).

Il est nécessaire de préciser que connaître une plante, c'est aussi être conscient de ses dangers et de ses limites car l'utilisation de plantes médicinales dans le traitement des maladies n'est en aucun cas une technique anodine. Une bonne connaissance des matières médicales est donc nécessaire avant de prescrire un traitement traditionnel (Chabrier, 2018).

## 2. Plante étudiée : *Nigella sativa*

### 2.1. Usages traditionnels de *Nigella sativa*

Les traditions humaines à travers les siècles ont su développer la connaissance et l'utilisation des plantes à des fins curatives (Iserin, 2016). L'utilisation des graines de *Nigella sativa* a une particularité surtout dans la culture musulmane du fait qu'il a été cité par le prophète Mohamed (Paix et Salut sur lui) dans le récit authentique connu *sahih al-Bukhari* comme étant « un remède contre toutes les maladies sauf la mort » (Khalid Ibn Sad, 846). Ainsi les graines de *Nigella sativa* ont pris une importante place dans la médecine traditionnelle des contrées arabo-musulmanes (Hebidi, 2019). *Nigella sativa* a longtemps été connu pour son utilisation médicale comme antispasmodique en particulier contre les affections respiratoires et contre les troubles gastro-intestinaux (Boskabady *et al.*, 2004).

La *Nigella sativa* est une plante médicinale qui a été profondément étudiée ces dernières années afin de mettre en évidence de façon scientifique ses bienfaits et de démystifier cette plante. Les usages courants sont d'ordres thérapeutiques (antioxydant, antifongique,

antibactériens...) et esthétiques (traitement des cheveux). Ce sont précisément les graines de *Nigella sativa* qui renferment ses valeurs (Mehmet *et al.*, 2021).

## 2.2. Taxonomie et noms vernaculaires de la *Nigella sativa*

### 2.2.1. Taxonomie

Le tableau 4 suivant nous fournit la classification taxonomique de la *Nigella sativa* :

**Tableau 4 :** Classification taxonomique de *Nigella sativa* (Abidi, 2019)

<b>Sous règne</b>	Cormophyte
<b>Supra embranchement</b>	Rhizophyte
<b>Embranchement</b>	Spermaphyte
<b>Sous embranchement</b>	Angiosperme
<b>Classe</b>	Eu-dicotylédone
<b>Sous classe</b>	Audicots Archaïques
<b>Ordre</b>	Ranunculales
<b>Familles</b>	Renonculacées
<b>Sous famille</b>	Helloboroidées
<b>Genre</b>	<i>Nigella</i>
<b>Espèce</b>	<i>Nigella sativa</i>

### 2.2.2. Noms vernaculaires

Nous avons regroupé quelques noms vernaculaires de la *Nigella sativa* en fonction des pays respectives dans le tableau 5 suivant :

**Tableau 5 :** Quelques noms vernaculaires de la *Nigella sativa* en fonction des pays respectives (Hebidi, 2019)

Noms vernaculaires de la <i>Nigella sativa</i>	Pays
Zwiebelsame, Schwarzkümmel	Allemagne
Devil in the bush, Love in the mist, Fennel flower, Onion seed	Angleterre
Svartkummin Shoushma	Arménie
Niguilla, Pasionara	Espagne
Mustköömen	Estonie
Neidonkuka	Finlande
Cheveux de vénus, Nigelle, Poivrette	France
Neidonkuka Feketekömény, Parasztbors, Kerti katicavirág, Borzaskata mag	Hongrie
Kalounji	Inde
Nigella, Melanzis	Italie
Svartkarve	Norvège
Sinouj, Sanouz, Shunez, Habbah sauda, Habbet el beraka, Kamun aswad	Pays Arabes
Czarnuszkawna	Pologne
Charnushka	Russie
Svartkummin	Suède
Çörekottu siyah	Turquie

### 2.2.3. Renonculacées

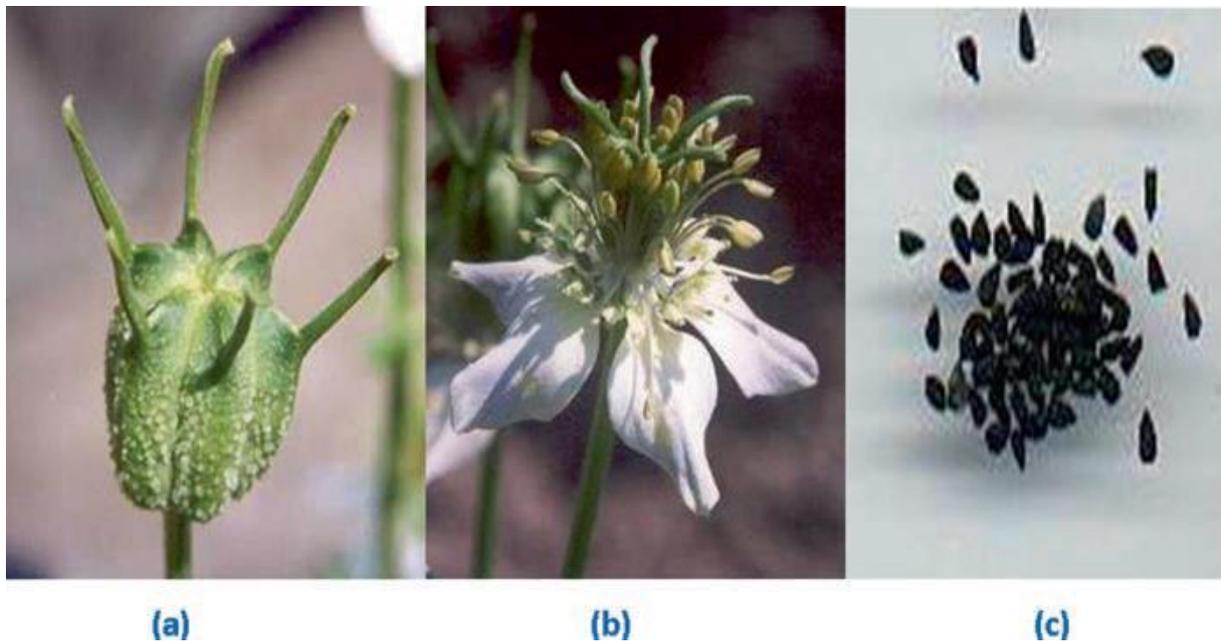
La famille des renonculacées est composée de 50 genres avec 2000 espèces et constitue la plus importante famille de l'ordre des Ranunculales. Les renonculacées sont caractéristiques des régions tempérées et froides de l'hémisphère nord (*Ranunculus glacialis* est une des plantes les plus nordiques et sur les montagnes elle atteint 4 000 m d'altitude), ce sont des plantes herbacées vivaces avec des feuilles ordinairement alternes et sans stipules (Maurice, 2018).

### 2.3. Description botanique de *Nigella sativa*

La tige de *Nigella sativa* est dressée de 30 à 40 cm, ordinairement unicaule, les feuilles sont multifides : les supérieures sessiles et les inférieures pétiolés à lanière lancéolées-linéaires. On retrouve la *Nigelle sativa* un peu partout en Algérie (Abdelkader, 2001). Les fruits mûrs, constitués de follicules soudés s'ouvrant par une fente interne, renferment de nombreuses graines de couleur foncée (Ghedira, 2006).



**Figure 5 :** *Nigella sativa* (Ramadan, 2021)



**Figure 6 :** *Nigella sativa* : (a) capsule immature ; (b) fleur ; (c) graines (Bachir *et al.*, 2021)

#### 2.4. Graines de *Nigella sativa* (Cumin noir)

##### ➤ Description morphologique

Les graines de *Nigella sativa* encore appelé cumin noir sont cultivées dans différentes régions du monde couvrant les pays d'Asie du sud et de la méditerranée orientale. Elles sont de couleurs noires semblables à celle de nielle des blés. Elles sont utilisées comme épices et servent à saupoudrer le pain et les gâteaux pour les rendre plus appétissants (Abdelkader, 2001).



**Figure 7 :** Les graines de *Nigella sativa*

➤ **La composition chimique des graines de *Nigella sativa***

Les graines de nigelle sont composées de mélanthine, des huiles essentielles, des tanins et un suc amer nommé nigelline (Abdelkader, 2001). Lorsqu'elles sont soumises à une estimation de composition par analyse, elles contiennent 20,8% de protéines, 31,9% de glucides et 38,2% de lipides. Le cumin noir est une source de vitamines hydrosolubles et liposolubles. Les acides foliques, les vit B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B6 (pyridoxine), PP (niacine) sont des vitamines hydrosolubles et des constituants importants des graines de *Nigella sativa*. D'autres parts, les vit D, E et K possèdent des propriétés de piégeages des radicaux et agissent ainsi comme des antioxydants (Ramadan, 2021).

➤ **Propriétés pharmacologiques des graines de *Nigella sativa***

Les graines et l'huile qui sont issues de la plante de *Nigella sativa* sont utilisés comme carminatifs, diurétiques, cholagogue et vermifuges. De nombreuses pathologies notamment l'asthme, l'eczéma, l'inflammation, les états grippaux et la toux sont également traités par ces graines (Abidi, 2019).



**Figure 8 :** Les propriétés pharmacologiques des graines de *Nigella sativa*

Diverses propriétés pharmacologiques, particulièrement des activités anti-oxydantes, anti-inflammatoire, analgésique, antimutagène, antinéoplasique, anti-hépatotoxique, anti-néphrotoxique, immunostimulante, hypoglycémiante, antiulcéreuse, antimicrobienne et antiparasitaire sont attribuées aux graines de *Nigella sativa* (Ghedira, 2006).

➤ **Actions anti-inflammatoires et analgésique**

L'huile fixe issue des graines de *Nigella sativa* est responsable d'une importante activité analgésique due à la présence d'un principe opioïde présent dans l'huile fixe ; cette action est antagoniste à celle de la naloxone (Khanna *et al.*, 1993). Elle présente en outre un effet antidépresseur significatif sur le SNC et un effet anti-nociceptif dû aussi bien à l'huile fixe qu'à la thymoquinone par activation indirecte des récepteurs super-spinaux  $\mu 1$  et kappa (Ghamidi, 2001).

➤ **Activités anti-carcinogène et anti-mutagène**

Des études sur l'activité antitumorale d'extraits ou de composés purs issus de *Nigella sativa* ont montré qu'un extrait méthanolique brut préparé à partir des graines de cette plante présente une importante action cytotoxique sur le carcinome ascitique d'Ehrlich et sur le

lymphome ascitique de Dalton tout en exerçant une cytotoxicité minimale vis-à-vis des lymphocytes normaux (Nair *et al.*, 1992).

Les graines de *Nigella sativa* ou ses constituants présentent une action préventive des cancers et/ou réductrice de la cytotoxicité des médicaments antinéoplasiques usuels comme le cas de la thymoquinone qui exerce *in vitro et in vivo* un effet inhibiteur de la carcinogenèse de l'estomac et du fibrosarcome induit par le 2 $\alpha$ -méthylcholanthrene chez la souris (Badary & Gamal, 2001).

L' $\alpha$ -hédérine exerce d'importantes propriétés antitumorales chez la souris présentant un sarcome du poumon de Lewis ou la leucémie murine P388 (Kumara & Huât, 2001).

#### ➤ Actions anti-hépatotoxique et anti-néphrotoxique

La thymoquinone isolée des graines de *Nigella sativa* présente une action protectrice des hépatocytes contre l'hépatotoxicité du *tert*-butyl hydroperoxyde (TBHP) (Daba & Abdel, 1998). Cette action a été comparée à celle de la silybine, un agent hépatoprotecteur bien connu issu de *Silybum marianum*. Globalement, la thymoquinone s'est révélée être aussi efficace que la silybine dans la protection de certains aspects de la fonction hépatique. Le mécanisme d'action hépato-protectrice de la thymoquinone est encore mal élucidé mais semble être en rapport avec la protection du glutathion intracellulaire. Par ailleurs, le prétraitement de rats par l'huile fixe de *Nigella sativa* durant quatre semaines assure la protection contre l'atteinte hépatique induite par le tétrachlorure de carbone (CC14) et la D-galactosamine (El-Dakhkhny *et al.*, 2000 ; Nagi & Alam, 1999).

L'extrait de graine (administré à raison de 50 mg/kg) améliore les marqueurs biochimiques et physiologiques de la néphrotoxicité induite par l'administration de cisplatine (El-Daly, 1998 ; Nair *et al.*, 1991).

#### ➤ Actions respiratoires et immunologique

L'huile essentielle de *Nigella sativa*, administrée par voie intraveineuse, est responsable d'une augmentation dose-dépendante du quotient respiratoire et de la pression intratrachéale chez le cobaye (El-Tahir *et al.*, 1993).

La nigellone, polymère carbonylé de la thymoquinone et isolé des graines inhibe la libération d'histamine chez les mastocytes péritonéaux (Chakravarty, 1993). Ces résultats confirment des travaux antérieurs suggérant que la thymoquinone et la thymohydroquinone présentent des effets antihistaminiques (Marozzi *et al.*, 1970).

Les graines de *Nigella sativa* présentent *in vitro* des propriétés immunopotentialisatrices des lymphocytes T humains qui ont montré que les graines activent la sécrétion d'interleukine IL-3 et augmentent la production d'IL1- $\beta$  par les lymphocytes T (Haq *et al.*, 1999).

➤ **Action anti-diabétique**

Les effets de *Nigella sativa* sur certaines complications du diabète expérimental induit chez le lapin ont fait l'objet de nombreux travaux. L'huile essentielle de la graine administrée par voie intrapéritonéale (à raison de 50 mg/kg) abaisse de façon significative (de 15 à 23 %) la glycémie à jeun chez les animaux normo- et hyperglycémiques (Al-Hader *et al.*, 1993). L'insulinémie n'ayant pas été affectée par les traitements, l'effet hypoglycémiant observé se manifeste selon un mécanisme, non encore identifié, n'impliquant pas l'insuline (El-Dakhkhny *et al.*, 2002).

➤ **Effets sur le système cardiovasculaire**

L'huile essentielle de la *Nigella sativa* et la thymoquinone, administrés par voie intraveineuse, sont responsables d'une diminution dose-dépendante de la pression artérielle. Ces effets sont antagonisés par la cyclohépatidine, l'atropine, l'hexaméthonium et la réserpine. Cela implique une origine multifactorielle de ces effets cardiovasculaires dus à l'huile essentielle de *Nigella sativa* et à la thymoquinone (El-Tahir *et al.*, 1993). La fraction soluble dans le méthanol de l'huile essentielle inhibe l'agrégation plaquettaire et la coagulation induites par l'acide arachidonique (Enomoto *et al.*, 2001). Plusieurs composés ayant un effet anticoagulant et isolés de cette huile ont présenté une activité anti-agrégant supérieure à celle de l'acide acétylsalicylique (Aspirine). D'autres auteurs ont montré que l'extrait au dichlorométhane des graines de *Nigella sativa* est responsable d'importantes activités diurétiques et antihypertensives chez des rats spontanément hypertendus (Zaoui *et al.*, 2000). Ces mêmes auteurs ont montré que la prise d'huile fixe de *Nigella sativa* chez le rat (à raison de 1 ml/kg/jour pendant douze semaines) induit une diminution des taux sanguins de cholestérol, de triglycérides et de glucose (Zaoui *et al.*, 2002).

➤ **Actions antimicrobiennes**

L'extrait et l'huile fixe présentent un large spectre vis-à-vis de nombreuses souches bactériennes. L'huile essentielle, même diluée au 1/100, exerce une importante activité vis-à-vis des germes Gram positifs et Gram négatifs, dont *Staphylococcus albus*, *Escherichia coli*,

*Salmonella typhi*, *Shigella niger* et *Vibrio cholera* (Agrawal *et al.*, 1979). D'autres auteurs utilisant la méthode de diffusion confirment les travaux antérieurs et précisent l'action d'un extrait éthérique et de l'huile essentielle vis-à-vis des souches Gram positifs (notamment *Staphylococcus aureus*) et Gram négatifs (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) (Hanafy & Hatem, 1991). Différents extraits bruts issus de la graine ont été testés vis-à-vis de germes antibiorésistants (16 Gram négatifs et 6 Gram positifs). Les alcaloïdes totaux et le décocté se sont révélés être les extraits les plus actifs, notamment à l'égard des bactéries Gram positifs (Morsi, 2000). L'huile fixe présente également une excellente activité antifongique, notamment à l'égard d'*Aspergillus niger* (Agrawal *et al.*, 1979). Par ailleurs, l'extrait de l'éther et la thymoquinone exercent une activité inhibitrice vis-à-vis de 8 espèces de dermatophytes (Aljabre *et al.*, 2005).

➤ **Action antiparasitaire**

L'huile fixe présente des propriétés anti-cestodales et anti-nématodiques comparables à celles de la pipérazine (Agrawal *et al.*, 1979). D'autres travaux montrent que l'huile fixe de *Nigella sativa*, administrée par voie orale à raison de 2,5 à 5 ml/kg pendant deux semaines, est responsable de la réduction du nombre de *Schistosoma mansoni* dans le foie et diminue le nombre d'œufs déposés dans le foie et les intestins (Mahmoud *et al.*, 2002).

➤ **Action antioxydante**

Les études récentes menées sur la *Nigella sativa* démontrent que l'utilisation traditionnelle de son huile fixe et essentielle améliore considérablement les radicaux libres. Grâce aux modulations de l'expression des enzymes hépatiques et aux stimulations de l'immunité chez les animaux il se produit une amélioration de statut antioxydant (Sultan *et al.*, 2014).

Ainsi, une amélioration de l'activité du système antioxydant et une protection contre la peroxydation des lipides et l'endommagement hépatique ont été observés chez des lapins avec un diabète sucré induit par l'alloxane, après traitement par l'extrait aqueux des graines de *Nigella sativa* (Meral *et al.*, 2001).

Les investigations d'autres chercheurs ont prouvé que le prétraitement des rats exposés à des radiations ionisantes par l'huile essentielle de *Nigella sativa* provoque une réduction significative des marqueurs du stress oxydant (MDA, nitrate et nitrite) avec une augmentation

considérable du taux des antioxydants non enzymatiques (acide ascorbique, rétinol, GSH) (Cemek *et al.*, 2001).

Pour évaluer la capacité de la *Nigella sativa* à moduler le stress oxydant induit par le cadmium, quarante rats mâles albinos wistar ont été répartis en quatre groupes. Ils ont subi un traitement par voie orale pendant 30 jours par le chlorure de cadmium (CdCl<sub>2</sub>) et/ou une diète composée de 5 % de nigelle.

Le traitement par le cadmium a provoqué un effet hémato-toxique, néphrotoxique, hépatotoxique ainsi qu'une perturbation du profil lipidique. En outre, le cadmium a un effet pro-oxydant exprimé par une diminution significative du taux de GSH tissulaire, de l'activité enzymatique de la GPx et de la CAT. Cette action pro-oxydante a été montrée aussi par une augmentation du taux de MDA et de l'activité enzymatique de la GST. L'addition de la nigelle dans la nourriture a révélé une réduction de l'effet toxique du cadmium en améliorant tous les paramètres étudiés. Les résultats ont démontré que la nigelle a une puissante activité antioxydante, qui peut atténuer l'intensité du stress oxydant induit par le cadmium, ainsi qu'un effet protecteur général réduisant les effets toxiques provoqués par ce métal (Kehili *et al.*, 2017).

L'amélioration de l'état oxydatif dans les cellules rouges et les hépatocytes de souris infectées attribue à la *Nigella sativa* une propriété antipaludique. Par conséquent, la *Nigella sativa* pourrait être un candidat à considérer comme un nouvel agent antipaludéen (Okeola *et al.*, 2010).

Autre étude a été faite pour but d'évaluer l'effet de la consommation de 12 semaines de graines *Nigella Sativa* au taux plasmatique de Malondialdéhyde (MDA) comme marqueur du stress oxydatif et des activités antioxydantes enzymatique du superoxyde dismutase (SOD) et glutathion peroxydase (GSH) dans les érythrocytes des femmes ménopausées en bonne santé. L'étude a été faite dans un groupe de 30 femmes en bonne santé après la ménopause ; elles ont ingéré des graines de *Nigella Sativa* moulues en poudre à une dose de 3 grammes/jour tous les matins pendant 12 semaines. Les résultats ont montré une diminution significative des concentrations de plasma (MDA) et augmentation significative des activités des SOD et GSH érythrocytaires (Mostafa & Moustafa, 2012).

### 2.5. Toxicité des graines de *Nigella sativa*

Des études effectuées sur les propriétés toxiques de la thymoquinone (TQ) et de la thymohydroquinone (THQ) chez le rat par injection intra-péritonéale afin de déterminer leur DL50 (Dose létale 50 qui est la dose minimale suffisante pour éliminer 50 % des rats) montrent que la TQ avec une DL50 à 10 mg/kg de poids corporel serait plus toxique que la THQ à 25 mg/kg (Cihan, 2012).

### 2.6. Les différentes espèces de nigelle

Le genre *Nigella* comprend plusieurs espèces dont les plus connues après l'objet de notre étude qui est la *Nigella sativa* sont : *Nigella damascena*, *Nigella ciliaris*, *Nigella arvensis* et *Nigella hispanica* (Abebe *et al.*, 2020).



*Nigella damascena*



*Nigella ciliaris*



*Nigella arvensis*

**Figure 9 :** Différentes espèces de nigelle (Badr-Eddine, 2015).

La composition en huile essentielle diffère nettement entre la *Nigella sativa* et la *Nigella damascena*. Dans les graines de *Nigella sativa* les monoterpènes dominent le p-cymène et le thymol étant les principaux composants (Filippo *et al.*, 2002).

Pour mettre en évidence la différence entre les différentes espèces de nigelle, des chercheurs ont réalisés une étude comparative métabolomique de 6 graines d'espèces différentes de nigelle (*Nigella arvensis*, *Nigella damascena*, *Nigella hispanica*, *Nigella nigellastrum*, *Nigella orientalis* et *Nigella sativa*) d'origine géographiques différentes (Égypte, Syrie, Arabie Saoudite, Turquie et Éthiopie). Les recherches ont eu pour résultats l'établissement des différences métaboliques entre les espèces de nigelle ainsi que l'identification de plusieurs marqueurs chimio-taxonomique (la chimio-taxonomie a pour objectif d'établir des rapports entre la composition chimique des espèces vivantes et leur classification systématique) pour distinguer la *Nigella sativa* de ses espèces intimement liées.

La *Nigella sativa* était riche en alcaloïde « nor-argemonine » dans la comparaison avec d'autres espèces tandis que le kaempférol 3-O- [glucopyranosyl- (1–2) - galactopyranosyl- (1–2) -gluco-pyranoside] a été reconnu comme un marqueur de potentiel taxonomique pour distinguer le cumin noir des espèces proches étudiées (Farag *et al.*, 2014).

*Deuxième partie : Etude  
expérimentale*

# *Matériel et Méthodes*

## 1. Objectif

L'objectif de cette étude est l'évaluation du pouvoir antioxydant des extraits eau - acétonique et eau - éthanolique des graines de *Nigella sativa*.

Le travail qui fait l'objet de ce mémoire a été réalisé au laboratoire des substances naturelles et bioactives (LASNABIO) de l'Université de Tlemcen.

## 2. Matériel végétal

Dans cette étude nous avons utilisé des graines de *Nigella sativa* que nous avons acheté chez un herboriste pour réaliser chacune des extractions.



**Figure 10 :** Photographie personnelle des graines de *Nigella sativa* utilisées pour la réalisation de la partie expérimentale de notre étude.

## 3. Extraction

### 3.1. Préparation des extraits eau – acétone et eau – éthanol

Deux extractions à chaud, eau – acétone et eau – éthanol à partir des graines de *Nigella sativa* ont été réalisées. Pour cela, nous avons mis 10 grammes (g) de graines de *Nigella sativa* dans un ballon surmonté d'un réfrigérant avec 100 millilitres (ml) d'un mélange solvant 70/30 acétone/eau et éthanol/eau séparément.

L'extraction a été réalisée donc par décoction pendant 30 minutes.

Les dernières étapes consistent en la filtration du mélange obtenu sur papier filtre puis une évaporation au rota-vapeur pour concentrer l'extrait. Ce dernier est versé dans des boîtes

de Pétri en verre et à la fin séché durant une nuit à l'étuve à 50 °C. Le résidu ainsi obtenu est récupéré et conservé au réfrigérateur.



**Figure 11** : Photographie du matériel utilisé lors des processus d'extraction par décoction au laboratoire (respectivement : la balance à précision ; le reflux ; le rota-vapeur à réfrigération ; processus de filtration)

### 3.2. Rendement

Le rendement de chaque mélange est calculé selon la formule suivante :

$$R = \frac{M_2 - M_1}{P} \times 100$$

M<sub>2</sub> : Poids de la boîte à Pétri après séchage

M<sub>1</sub> : Poids de la boîte à Pétri vide

P : Prise d'essai de la plante (10g)

#### 4. Evaluation de l'activité antioxydante par la méthode de FRAP (Ferric Reducing Antioxydant Power)

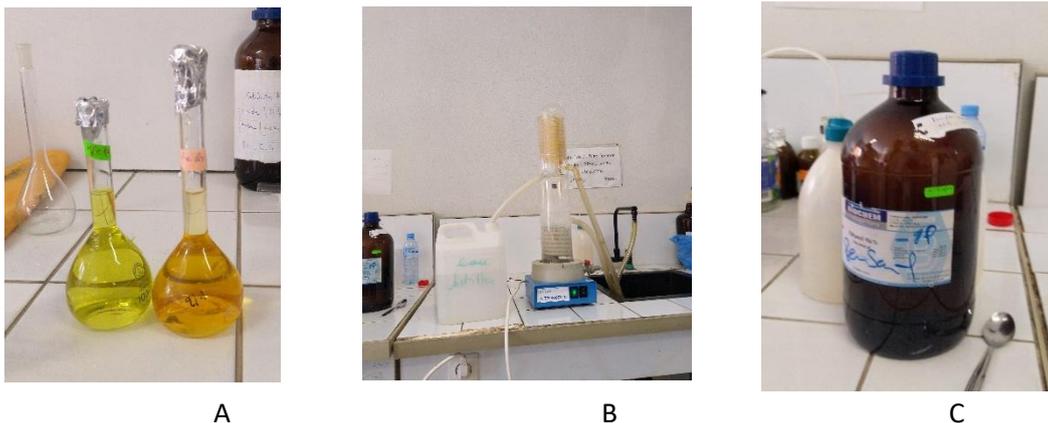
##### 4.1. Le principe

L'activité antioxydante de nos extraits est déterminée selon la méthode de réduction de fer qui est une méthode simple qui mesure les niveaux d'antioxydants totaux dans un échantillon. Elle utilise le pouvoir réducteur du fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) en sel de fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) par les antioxydants qui donnent une couleur bleue (Medjoujda, 2012).

Nous avons utilisé l'acide ascorbique comme témoins dans notre expérience.

L'activité antioxydante est déterminée comme une augmentation de l'absorbance à 700 nm contre le tube blanc au spectrophotomètre.

##### 4.2. Les solutions à préparer

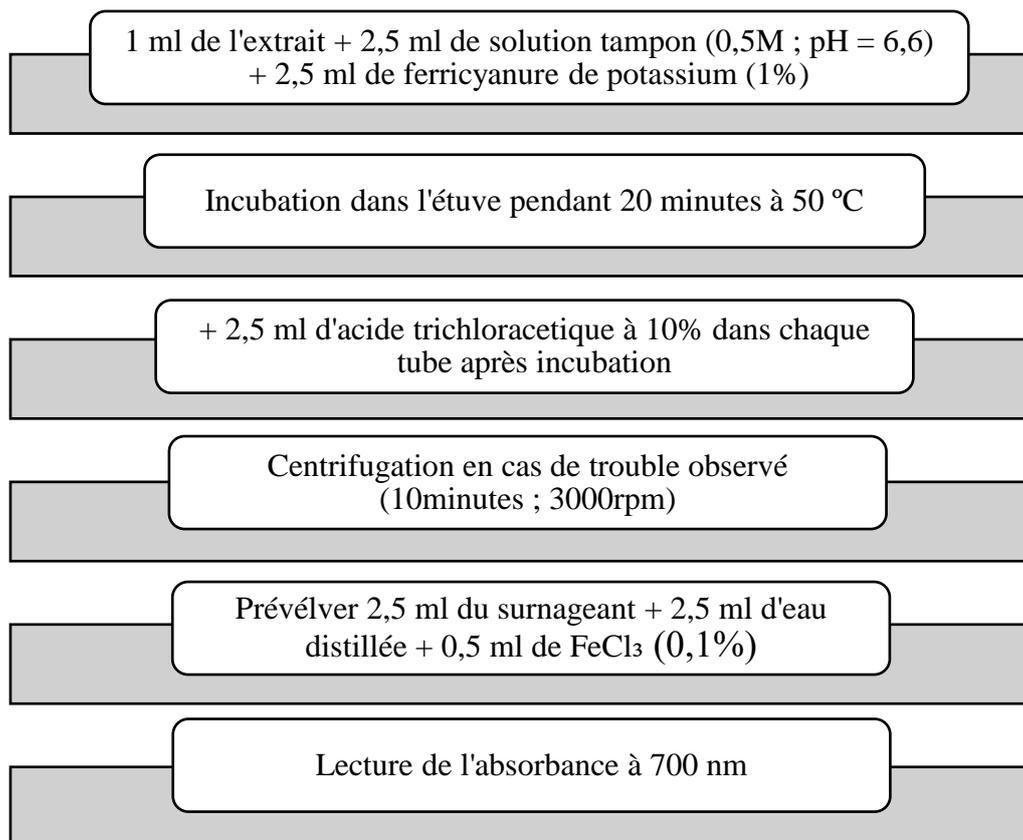


**Figure 12 :** Photographie personnelle de quelques solutions utilisées pour la réalisation de la méthode de FRAP (A : Ferricyanure de potassium  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  à 1% à gauche et la solution de chlorure de fer  $\text{FeCl}_3$  à 0,1% à droite ; B : Préparation de l'eau distillée avec un distillateur ; C : Solution tampon 0.5M à pH = 6,6).

Nous avons également préparé une solution d'acide trichloracétique TCA à 10%. Dans le mode opératoire, nous énonçons successivement l'ordre d'utilisation de chacune des solutions.

##### 4.3. Le mode opératoire

Le protocole que nous avons utilisé pour la réalisation de la méthode de FRAP est le suivant :



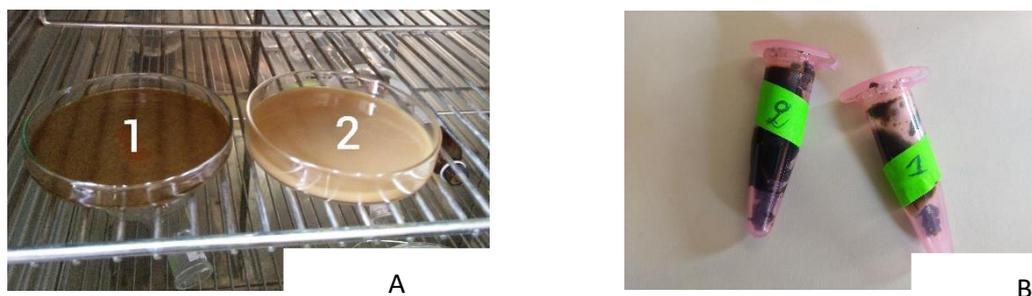
**Figure 13 :** Mode opératoire de la technique de réduction du fer

## *Résultats et interprétation*

## 1. Extraction

### 1.1. Aspect

Les extraits recueillis étaient d'aspect pâteux et de couleur marron comme l'indique la figure suivante :



**Figure 14 :** Photographie personnelle (A : L'aspect des extraits dans l'étuve avant l'étape de séchage [1 : extrait eau – acétone ; 2 : extrait eau – éthanol] ; B : L'aspect pâteux des extraits dans un tube Eppendorf chacun).

### 1.2. Rendements

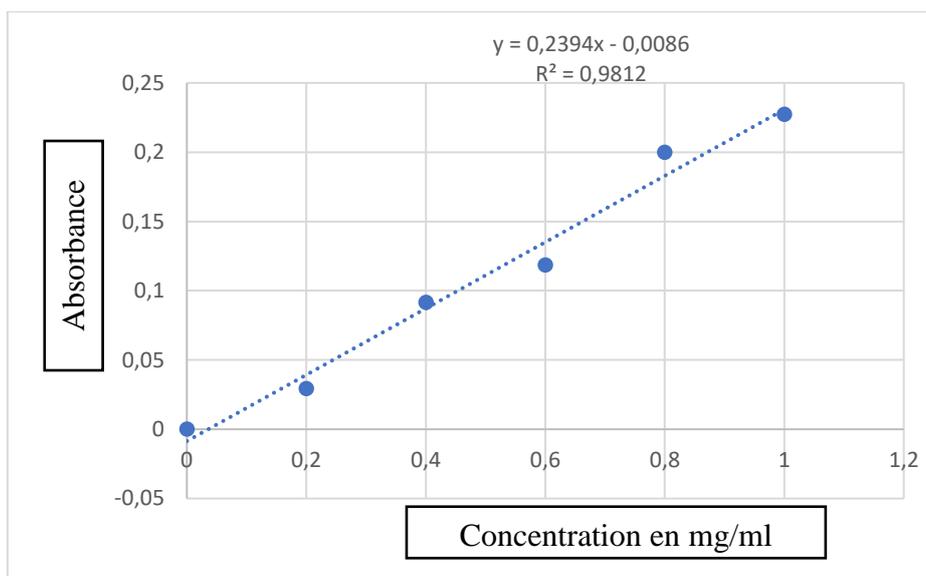
**Tableau 6 :** Les rendements des deux extraits de *Nigella sativa*.

Eau – acétone	Eau - éthanol
13,8 %	9,2 %

## 2. Evaluation du pouvoir antioxydant par la méthode de FRAP

Dans nos tests, le pouvoir antioxydant des graines de *Nigella sativa* se manifeste avec le changement de la couleur du milieu réactionnel du jaune au bleu.

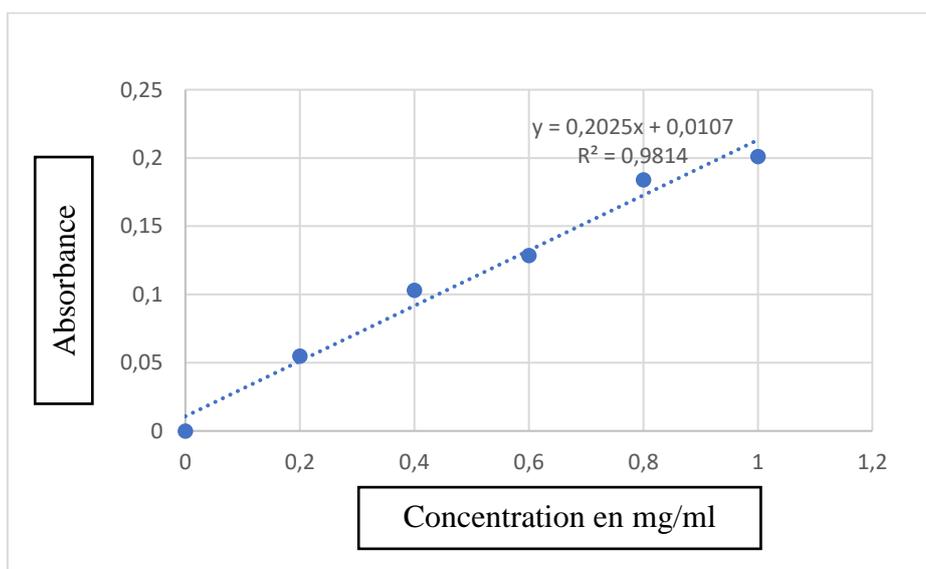
### 2.1. Effet des extraits eau – acétone



**Figure 15 :** Graphique représentatif de la variation des absorbances mesurées en fonction des concentrations de l'extrait eau – acétone de *Nigella sativa*.

D'après la figure 15, on constate que les absorbances mesurées en fonction des concentrations de l'extrait eau – acétone évoluent de façon linéaire, on dit que les absorbances sont proportionnelles aux concentrations. A la concentration de 0,8 mg/ml nous avons enregistré une absorbance de 0,2.

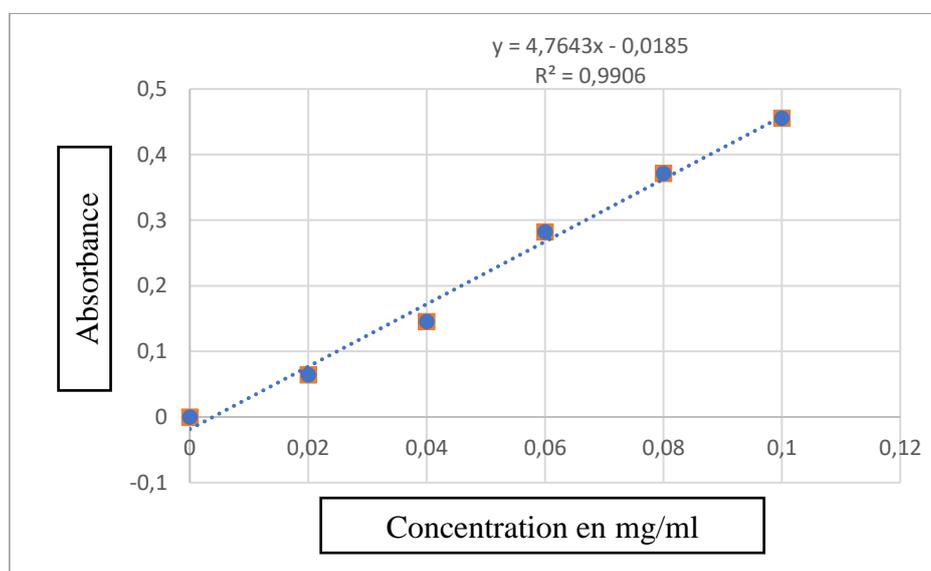
### 2.2. Effet des extraits eau – éthanol



**Figure 16 :** Graphe représentatif de la variation des absorbances mesurées en fonction des concentrations de l'extrait eau – éthanol de *Nigella sativa*.

A partir de la figure 16, on remarque que les absorbances mesurées à partir de l'extrait eau – éthanol évoluent de façon linéaire en fonction des concentrations, cette allure est similaire à celle obtenue pour l'extrait eau – acétone. La concentration de 0,8mg/ml correspond à une absorbance de 0,18. Il existe également dans ce cas une fonction de proportionnalité entre les absorbances et les concentrations.

### 2.3. Effet de l'acide ascorbique



**Figure 17 :** Graphe représentatif de la variation des absorbances mesurées en fonction des concentrations de l'acide ascorbique de *Nigella sativa*.

L'allure de la figure 17 ci-dessus est semblable aux celles des deux premières (fig15 et fig16) où pour la concentration de 0,08mg/ml nous avons enregistré une absorbance de 0,4. L'extrait acide ascorbique présente aussi des absorbances proportionnelles aux concentrations qui restent plus importantes que celles des extraits.

### 3. Calcul de la concentration efficace 50 (EC<sub>50</sub>)

La concentration efficace 50 (EC<sub>50</sub>) ou concentration requise pour obtenir une absorbance de 0,5 est un paramètre généralement utilisé dans la méthode de FRAP pour exprimer la capacité antioxydante et de comparer ce pouvoir pour différents composés et extraits (Zhen *et al.*, 2013).

Nous avons calculé les  $EC_{50}$  pour les 3 extraits à partir de l'équation de chaque droite sachant que l'absorbance qui correspond à  $EC_{50}$  égale à 0,5. Les résultats sont mentionnés sur le tableau suivant :

**Tableau 7 :** Les différentes valeurs d' $EC_{50}$ .

Extrait	Eau- acétone	Eau – éthanol	Acide ascorbique
$EC_{50}$ (mg/ml)	2,05	2,52	0,108

Pour notre étude l'extrait eau – acétone a la plus faible valeur d' $EC_{50}$  qui est de l'ordre de 2,05mg/ml, il est donc plus efficace que l'extrait eau – éthanol avec une  $EC_{50}$  de 2,52mg/ml. Cependant l'acide ascorbique reste le plus efficace en activité antioxydante avec une  $EC_{50}$  de 0,108mg/ml.

# *Discussion*

L'oxygène est un élément indispensable à notre survie, à notre vie, à notre développement, à notre capacité d'adaptation ; il est également à l'origine de toxicité, d'acidité, d'altération, de dégénérescence au travers du stress oxydant qui est à l'origine de nombreuses maladies (Ramonatxo, 2006). Il semble logique de chercher à supprimer ce stress à des fins préventives ou curatives.

Actuellement, les recherches se focalisent sur la phytothérapie et notamment dans l'isolement des éléments antioxydants des plantes afin de tester leurs capacités d'éliminer ce stress.

Nous nous sommes intéressés dans notre travail à la plante médicinale « *Nigella sativa* » avec pour objectif d'évaluer *in vitro* son activité antioxydante.

Le choix de la méthode d'extraction dépend des propriétés physicochimiques des substances à extraire. L'extraction à chaud peut être plus bénéfique que l'extraction à froid, cependant l'obtention d'un bon rendement n'est pas forcément proportionnelle au pouvoir antioxydant (Kiralan *et al.*, 2014). Nous avons effectué la méthode d'extraction solide liquide à chaud et avons obtenu deux rendements différents : l'extrait eau - acétonique ayant le meilleur rendement avec R = 13,8 % par rapport à l'extrait eau - éthanolique avec R = 9,2 %.

Ces résultats sont importants comparés avec le travail de (Tiji *et al.*, 2021) dont le rendement de l'extrait acétonique ne représentait que 2%. Par ailleurs ils ont obtenu un rendement très considérable avec l'extrait hexanique R = 34,2%.

Ensuite nous avons réalisé un test pour évaluer le pouvoir antioxydant et cela par la méthode de de FRAP basée sur la capacité des antioxydants à réduire le Fe<sup>3+</sup> en Fe<sup>2+</sup>.

Nos résultats sont bien en accord avec ceux de (Kadam *et al.*, 2017) sur l'extrait méthanolique aqueux avec IC<sub>50</sub> = 1,85 tandis qu'ils sont inférieurs avec les résultats de (Toma *et al.*, 2015) avec IC<sub>50</sub> = 7,45.

Les résultats obtenus par (Tubasha *et al.*, 2011) sur l'extrait méthanolique ont montré un effet antioxydant remarquable. Dans le cas de Rasoli *et al.*, (2018) qui ont étudié le pouvoir antioxydant de l'extrait alcoolique administré aux rats, les résultats obtenus montrent une amélioration de statut antioxydant des tissus des reins et du foie.

De façon récapitulatif, nous constatons que les graines de *Nigella sativa* ont manifestement une activité antioxydante remarquable. Par conséquent nous pouvons admettre

que nos résultats sont conformes aux autres études menées sur les graines de *Nigella sativa* par la méthode de FRAP.

Les polyphénols constituent une famille des principaux éléments antioxydants que renferment les végétaux capables donc de neutraliser les radicaux libres (Tsao, 2010)

Cette étude reste par ailleurs partielle en ce qui concerne le pouvoir antioxydant des graines de *Nigella sativa* du fait qu'il existe plusieurs autres types de tests. Il serait également possible de changer de solvant et réaliser des tests, on pourrait s'attendre à un meilleur rendement et ainsi voir le pouvoir antioxydant considérablement varier.

# *Conclusion*

L'utilisation traditionnelle des plantes dans la thérapie est donc justifiée par du moins notre étude qui prouve la présence de substances antioxydantes capable donc de réguler le processus de stress oxydatif déclenché au sein de l'organisme par la production de radicaux libres.

L'objectif de cette étude a été partiellement atteint par une évaluation du pouvoir antioxydant par la méthode de FRAP des extraits eau – acétone et eau – éthanol préparés à partir des graines de *Nigella sativa*. L'extrait eau – acétone a donné le meilleur rendement comparé à l'extrait eau – éthanol. Les valeurs des EC<sub>50</sub> enregistrées sont de l'ordre de 2,05 et 2,52mg/ml pour les extraits eau – acétone et eau – éthanol respectivement. Cela montre que l'extrait eau -acétone est plus efficace que l'extrait eau – éthanol.

En termes de perspectives, nous estimons que cette étude nécessite une poursuite par de nouvelles approches à savoir :

- ❖ Une analyse phytochimique des graines de *Nigella sativa* dans le but d'identifier sa composition ;
- ❖ Réaliser des études de purifications des constituants de cette plante afin de tester leur capacité antioxydante ;
- ❖ L'utilisation d'autres solvants pour réaliser l'extraction dans le but d'obtenir un rendement supérieur à le nôtre ;
- ❖ La réalisation d'autres tests d'évaluation du pouvoir antioxydant tel que le test de blanchiment du  $\beta$ -carotène et le test de piégeage des radicaux libres DPPH et ABTS ;
- ❖ Tester *in vivo* la capacité antioxydante des graines de *Nigella sativa* et plus particulièrement chez des patients avec un profil clinique de stress oxydatif pour suivre les effets préventif et thérapeutique.

# *Références bibliographiques*

- Abdelkader, B. (2001). *Plantes médicinales d'Algérie*. Alger: Office des publications universitaires.
- Abidi, Anouar & Bahri, Sana & Ben, Saloua. (2019). Propriétés pharmacologiques et physiologique de la *Nigella sativa* L. *Revue de littérature*.
- Agarwal, R., Kharya, M. D., & Shrivastava, R. (1979). Antimicrobial & anthelmintic activities of the essential oil of *Nigella sativa* Linn. *Indian journal of experimental biology*, 17(11), 1264–1265.
- Al-Hader, A., Aqel, M., & Hassan, Z. (1993). Hypoglycemic effects of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds. *Int J Pharmacog*, 96-100.
- Alain, F. (2003). Le stress oxydant. *L'actualité chimique*, 3.
- Aljabre, S. H., Randhawa, M. A., Akhtar, N., Alakloby, O. M., Alqurashi, A. M., & Aldossary, A. (2005). Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *Journal of ethnopharmacology*, 101(1-3), 116–119. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.002>
- Arazmjoo, S., Es, h. A., & Mahmoodzadeh, H. (2021). Evaluation of anti- cancer and antioxidant properties of nanoemulsions synthesized by *Nigella Sativa* L. tincture. *Nanomed. J*, 57-64. doi:10.22038/nmj.2021.08.06
- Ayoub, B. (2018). Toxicologie générale - Le stress oxydatif.
- Bachir, O., Nusrat, J., Gousia, G., Naik, H. R., Hussain, S. Z., Reshi, M., & Tawheed, A. (2021). Food Applications of *Nigella sativa* Seeds Black cumin (*Nigella sativa*) seeds: Chemistry, Technology, Functionality, and Applications.
- Badary, O. A., & Gamal El-Din, A. M. (2001). Inhibitory effects of thymoquinone against 20-methylcholanthrene-induced fibrosarcoma tumorigenesis. *Cancer detection and prevention*, 25(4), 362–368.
- Badr-Eddine, A. (2015). *Approche ethnopharmacologique de Nigella sativa : de ses utilisations traditionnelles ancestrales aux études cliniques actuelles de ses principes actifs*. DUMAS. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01346593>

- Beaudeau, Delattre, J., Therond, P., Bonnefont-Rousselot, D., Legrand, A., & Peynet, J. (2006). Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose, *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 21, 144-150. Récupéré sur <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923253206000214>
- Boskabady, M. H., Shirmohammadi, B., Jandaghi, P., & Kiani, S. (2004). Possible mechanism(s) for relaxant effect of aqueous and macerated extracts from *Nigella sativa* on tracheal chains of guinea pig. *BMC pharmacology*, 4, 3. <https://doi.org/10.1186/1471-2210-4-3>
- Boyrie, F. R. (2014). *Créer son jardin Mandala - Les plantes médicinales*. Escalquens: Editions Dangles.
- Cemek, M., Enginar, H., Karaca, T., & Unak, P. (2006). In vivo radioprotective effects of *Nigella sativa* L oil and reduced glutathione against irradiation-induced oxidative injury and number of peripheral blood lymphocytes in rats. *Photochemistry and photobiology*, 82(6), 1691–1696.
- Chabrier, J.-Y. (2018). *Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie*, 34. Nancy 1, Nancy, France: HAL. doi:HAL Id:hal-01739123
- Chakravarty N. (1993). Inhibition of histamine release from mast cells by nigellone. *Annals of allergy*, 70(3), 237–242.
- Cihan, T. (2012) *À propos de Nigella sativa L*[Mémoire non publié], Université de Lorraine.
- Daba, M. H., & Abdel-Rahman, M. S. (1998). Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. *Toxicology letters*, 95(1), 23–29. [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(98\)00012-5](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(98)00012-5)
- Dekhuijzen P. N. (2004). Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal*, 23(4), 629–636. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00016804>
- Dessie, Abebe & Mirie, Tadie & Adane, Betelhem & Tesfa, Tiru & Getu, Shegaw. (2020). Estimation of technical efficiency of black cumin (*Nigella sativa* L.) farming in northwest Ethiopia: a stochastic frontier approach. *Journal of Economic Structures*. 9. [10.1186/s40008-020-00198-1](https://doi.org/10.1186/s40008-020-00198-1).

- Di Meo, S., & Venditti, P. (2001). Mitochondria in Exercise-Induced Oxidative Stress. *Neurosignals*, 10(1-2), 125-140. <https://doi.org/10.1159/000046880>
- El-Dakhakhny, M., Barakat, M., El-Halim, M. A., & Aly, S. M. (2000). Effects of Nigella sativa oil on gastric secretion and ethanol induced ulcer in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 72(1-2), 299–304. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(00\)00235-x](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(00)00235-x)
- El-Dakhakhny, M., Mady, N., Lembert, N., & Ammon, H. P. T. (2002). The Hypoglycemic Effect of Nigella sativa Oil is Mediated by Extrapancreatic Actions. *Planta Medica*, 68(5), 465-466. <https://doi.org/10.1055/s-2002-32084>
- El Daly E. S. (1998). Protective effect of cysteine and vitamin E, Crocus sativus and Nigella sativa extracts on cisplatin-induced toxicity in rats. *Journal de pharmacie de Belgique*, 53(2), 87–95.
- El Tahir, K. E., Ashour, M. M., & al-Harbi, M. M. (1993). The cardiovascular actions of the volatile oil of the black seed (Nigella sativa) in rats: elucidation of the mechanism of action. *General pharmacology*, 24(5), 1123–1131. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(93\)90359-6](https://doi.org/10.1016/0306-3623(93)90359-6)
- Enomoto, S., Asano, R., Iwahori, Y., Narui, T., Okada, Y., Singab, A. N., & Okuyama, T. (2001). Hematological studies on black cumin oil from the seeds of Nigella sativa L. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 24(3), 307–310. <https://doi.org/10.1248/bpb.24.307>
- Farag, M. A., Gad, H. A., Heiss, A. G., & Wessjohann, L. A. (2014). Metabolomics driven analysis of six Nigella species seeds via UPLC-qTOF-MS and GC-MS coupled to chemometrics. *Food chemistry*, 151, 333–342. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.11.032>
- Favier, A. (2006). Stress oxydant et pathologies humaines. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 390-396.
- Fendri, C., Merchr, A., Khiari, G., Othman, A., Kerikeni, A., & Gaha, L. (2006). Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la schizophrénie. *Revue de la littérature*.
- Filippo, L., D'Antuono, Moretti, A., & Antonio, F. L. (2002). Seed yield, yield components, oil content and essential oil content and composition of Nigella sativa L. and Nigella

- damascena L. 59-69. Récupéré sur <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669001000966>
- Ghamdi M. S. (2001). The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *Journal of ethnopharmacology*, 76(1), 45–48. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(01\)00216-1](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(01)00216-1)
- Gardès-Albert, Monique. (2006). Aspects physico-chimiques des espèces réactives de l'oxygène. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 64. 10.1016/S0003-4509(06)75331-7.
- Ghedira, K. (2006). La nigelle cultiv'ée : *Nigella sativa* L. (Ranunculaceae). *Phytothérapie*, 4(5), 220-226. <https://doi.org/10.1007/s10298-006-0187-1>
- Haleng, Pincemail, Defraigne, Charlier, & Chapelle. (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale*. Récupéré sur [https://www.chu.ulg.ac.be/upload/docs/application/pdf/2010-01/stress\\_oxydant\\_rmlg\\_2007.pdf](https://www.chu.ulg.ac.be/upload/docs/application/pdf/2010-01/stress_oxydant_rmlg_2007.pdf)
- Hanafy, M., & Hatem, M. (1991). Studies on the antimicrobial activity of *Nigella sativa* seed (black cumin). *Journal of ethnopharmacology*, 275-278. Récupéré sur [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(91\)90047-h](https://doi.org/10.1016/0378-8741(91)90047-h)
- Haq, A., Lobo, P., Al-Tufail, M., Rama, N., & Al-Sedairy, S. (1999). Immunomodulatory effect of *Nigella sativa* proteins fractionated by ion exchange chromatography. *Int J Immunopharmacol*. doi:10.1016/s0192-0561(99)00010-7
- Hebidi, M. (2019). *Contribution à l'étude de la graine de nigelle ou cumin noir Nigella sativa L.* Thèse[Mémoire non publié], Université de Marseille, France.
- Horrobin D. F. (1998). The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophrenia research*, 30(3), 193–208. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(97\)00151-5](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(97)00151-5)
- Iserin, P. (2016). *Encyclopédie des plantes médicinales deuxième édition*. France: Larousse. doi:ISBN: 2-03-560252-1
- Jauniaux, E., & Burton, G. J. (2016). Le rôle du stress oxydant dans les pathologies placentaires de la grossesse [The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, 45(8), 775–785. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.02.012>

- Kadam, D., & Lele, S. S. (2017). Extraction, characterization and bioactive properties of *Nigella sativa* seedcake. *Journal of food science and technology*, 54(12), 3936–3947. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2853-8>
- Kanti-Das, T., Wati, M. R., & Fatima-Shad, K. (2014). Oxidative Stress Gated by Fenton and Haber Weiss Reactions and Its Association With Alzheimer's Disease. *Archives of Neuroscience*, 2(3). <https://doi.org/10.5812/archneurosci.20078>
- Kazemi, M. (2014). Phytochemical Composition, Antioxidant, Anti-inflammatory and Antimicrobial Activity of *Nigella sativa* L. Essential Oil. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 17(5), 1002-1011. <https://doi.org/10.1080/0972060x.2014.914857>
- Kehili, N., Saka, S., & Aouacheri, O. (2017). L'effet phytoprotecteur de la nigelle (*Nigella sativa*) contre la toxicité induite par le cadmium chez les rats. *Phytothérapie*. Published. <https://doi.org/10.1007/s10298-017-1099-y>
- Khaled, O. (2017). *Caractérisation et modélisation de la production des radicaux libres oxygénés par la chimie de Fenton dans un milieu mimétique de la viande*. Université Clermont Auvergne, Clermont.
- Khalid, Ibn Sa'd., Abdu-lah, Ibn-Abi Chaiba., Obayd'llah, Israel., & Mansour. (846). *Sahih Al Boukari N° 5688*. <https://hamariweb.com/islam/default.aspx?aspxerrorpath=/islam/hadith/hadithdetail.aspx>
- Khanna, Zaidi, & Dandiya. (1993). CNS and analgesic studies on *Nigella sativa*. *Fitoterapia*. [https://www.scirp.org/\(S\(lz5mqp453edsnp55rrgjt55\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=909350](https://www.scirp.org/(S(lz5mqp453edsnp55rrgjt55))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=909350)
- Kiralan, M., Ozkan, G. ., Bayrak, A., & Ramadan, a. M. (2014). “Physicochemical properties and stability of black cumin (*Nigella sativa*) seed oil as affected by different extraction methods. *Industrial crops and products* ,vol 57, 52-58.
- Kreuz, S., & Fischle, W. (2016). Oxidative stress signaling to chromatin in health and disease. *Epigenomics*. doi:10.2217/epi-2016-0002
- Kumara, S., & Huât, B. (2001). Extraction, isolation and characterization of antitumor principle, alpha-hederin, from the seeds of *Nigetla sativa*. *Planta Medica*, 67(1), 29-32. <https://doi.org/10.1055/s-2001-10628>

- Leong, X. F., Rais Mustafa, M., & Jaarin, K. (2013). Nigella sativa and Its Protective Role in Oxidative Stress and Hypertension. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2013, 120732. <https://doi.org/10.1155/2013/120732>
- Lohr J. B. (1991). Oxygen radicals and neuropsychiatric illness. Some speculations. *Archives of general psychiatry*, 48(12), 1097–1106. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810360061009>
- Mahmoud, M. R., El-Abhar, H. S., & Saleh, S. (2002). The effect of Nigella sativa oil against the liver damage induced by Schistosoma mansoni infection in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 79(1), 1–11. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(01\)00310-5](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(01)00310-5)
- Marozzi, F. J., Jr, Kocialski, A. B., & Malone, M. H. (1970). Studies on the antihistaminic effects of thymoquinone, thymohydroquinone and quercetin. *Arzneimittel-Forschung*, 20(10), 1574–1577.
- Maurice, R. (2018). *Rénonculacées*. Récupéré sur [https://www.arbres-lozere.fr/wafx\\_res/Files/9RENONCULACEES\\_INTERNET\\_2018.pdf](https://www.arbres-lozere.fr/wafx_res/Files/9RENONCULACEES_INTERNET_2018.pdf)
- Medjoujda, O. (2012). *Méthodes d'études d'activité des antioxydants des plantes médicinales*. Mémoire Online. <https://www.memoireonline.com/03/15/8988/Methodes-d-etudes-d-activite-des-antioxydants-des-plantes-medicinales.html>
- Mehmet, A., Gulcan, O., Sündüz, S. K., Mustafa, K., & Mohamed, F. R. (2021). Nigella sativa Essential Oil: Chemistry, Technology, Functionality and Applications. 409.
- Meral, I., Yener, Z., Kahraman, T., & Mert, N. (2001). Effect of Nigella sativa on glucose concentration, lipid peroxidation, anti-oxidant defence system and liver damage in experimentally-induced diabetic rabbits. *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine*, 48(10), 593–599. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0442.2001.00393.x>
- Meziti, A. (2009). *Activité antioxydante des extraits des graines de Nigella sativa L, étude in vitro et in vivo*. Thèses en ligne de l'Université Batna 2. <http://eprints.univ-batna2.dz/561/>
- Migdal, C., & Serres, M. (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *médecine/sciences*, 27(4), 405-412. <https://doi.org/10.1051/medsci/2011274017>

- Monnier, L., Schlienger, J. L., Colette, C., Azrak, A. E., & Rochd, D. (2018). *Manuel de nutrition pour le patient diabétique*. Adfo Books.
- Morsi N. M. (2000). Antimicrobial effect of crude extracts of *Nigella sativa* on multiple antibiotics-resistant bacteria. *Acta microbiologica Polonica*, 49(1), 63–74.
- Mostafa, R. M., Moustafa, Y. M., Mirghani, Z., AlKusayer, G. M., & Moustafa, K. M. (2013). Antioxidant effect of garlic (*Allium sativum*) and black seeds (*Nigella sativa*) in healthy postmenopausal women. *SAGE open medicine*, 1, 2050312113517501. <https://doi.org/10.1177/2050312113517501>
- Nagi, M. N., Alam, K., Badary, O. A., al-Shabanah, O. A., al-Sawaf, H. A., & al-Bekairi, A. M. (1999). Thymoquinone protects against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice via an antioxidant mechanism. *Biochemistry and molecular biology international*, 47(1), 153–159. <https://doi.org/10.1080/15216549900201153>
- Nair, S. C., Salomi, M., Panikkae, B., & Panikkar, K. (1991). Modulatory effects of *Crocus sativus* and *Nigella sativa* extracts on cisplatin-induced toxicity in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 31(1), 75-83. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(91\)90146-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(91)90146-5)
- Nishida, N., & Kudo, M. (2013). Oxidative stress and epigenetic instability in human hepatocarcinogenesis. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, 31(5-6), 447–453. <https://doi.org/10.1159/000355243>
- Okeola, V., Adaramoye, O., Nneji, C., Falade, C., Farombi, E., & Ademowo, O. (2011). Antimalarial and antioxidant activities of methanolic extract of *Nigella sativa* seeds (black cumin) in mice infected with *Plasmodium yoelli nigeriensis*. *Parasitol Res.* doi:10.1007/s00436-010-2204-4
- Okeola, V. O., Adaramoye, O. A., Nneji, C. M., Falade, C. O., Farombi, E. O., & Ademowo, O. G. (2010). Antimalarial and antioxidant activities of methanolic extract of *Nigella sativa* seeds (black cumin) in mice infected with *Plasmodium yoelli nigeriensis*. *Parasitology Research*, 108(6), 1507-1512. <https://doi.org/10.1007/s00436-010-2204-4>
- Oueslati, K (2017). *Caractérisation et modélisation de la production des radicaux libres oxygénés par la chimie de Fenton dans un milieu mimétique de la viande*. TEL - Thèses en ligne. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01627022>

- Paul, M., Preiser, J. C., & Balligand, J. L. (2003). Les espèces réactives de l'azote : bénéfiques ou délétères ? *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 248-252.
- Paul, S., & Ferdinand, P. (2016). *Guide des plantes médicinales (French Edition)*. Espagne: Delacheux et Niestlé.
- Pincemail, J., Lecomte, J., Castiaux, J., Collart, E., Limet, R., & Defraigne, J. (2001). Évaluation de l'état de stress oxydatif chez des footballeurs et des basketteurs professionnels. *Science & Sports*, 16(3), 168-170. [https://doi.org/10.1016/s0765-1597\(01\)00069-7](https://doi.org/10.1016/s0765-1597(01)00069-7)
- Powers, S. K., Locke, M., & Demirel, H. A. (2001). Exercise, heat shock proteins, and myocardial protection from I-R injury. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(3), 386-392. <https://doi.org/10.1097/00005768-200103000-00009>
- Rahman, I., & Kilty, I. (2006). Antioxidant Therapeutic Targets in COPD. *Current Drug Targets*, 7(6), 707-720. <https://doi.org/10.2174/138945006777435254>
- Rahman, I., & MacNee, W. (1996). Role of oxidants/antioxidants in smoking-induced lung diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, 21(5), 669-681. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(96\)00155-4](https://doi.org/10.1016/0891-5849(96)00155-4)
- Ramadan, F. M. (2020). *Black cumin (Nigella sativa) seeds: Chemistry, Technology, Functionality, and Applications (Food Bioactive Ingredients)* (1st ed. 2021 éd.). Springer.
- Ramonatxo, Christelle. (2006). Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition Clinique Et Métabolisme - NUTR CLIN METAB*. 20. 165-177. 10.1016/j.nupar.2006.10.178.
- Rasoli, M. S., Khalili, M., Mohammadi, R., Soleimani, A., Kohzadi, R., Ilkhanipour, M., . . . Golkari, S. (2018). The chemical composition of *Nigella sativa* L. and its extract effects on lipid peroxidation levels, total antioxidant capacity and catalase activity of the liver kidney in rats under stress. *Gene Cell Tissue*.
- Salomi, N., Nair, S., Jayawardhanan, K., Varghese, C., & Panikkar, K. (1992). Antitumour principles from *Nigella sativa* seeds. *Cancer Letters*, 63(1), 41-46. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(92\)90087-c](https://doi.org/10.1016/0304-3835(92)90087-c)

- Sultan, M. T., Butt, M. S., Karim, R., Iqbal, S. Z., Ahmad, S., Zia-Ul-Haq, M., Aliberti, L., Ahmad, A. N., & De Feo, V. (2014). Effect of *Nigella sativa* fixed and essential oils on antioxidant status, hepatic enzymes, and immunity in streptozotocin induced diabetes mellitus. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-193>
- Tiji, S., Benayad, O., Berrabah, M., El Mounsi, I., & Mimouni, M. (2021). Phytochemical Profile and Antioxidant Activity of *Nigella sativa* L Growing in Morocco. *The Scientific World Journal*, 2021, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2021/6623609>
- Toma, C. C., Olah, N. K., Vlase, L., Mogoşan, C., & Mocan, A. (2015). Comparative Studies on Polyphenolic Composition, Antioxidant and Diuretic Effects of *Nigella sativa* L. (Black Cumin) and *Nigella damascena* L. (Lady-in-a-Mist) Seeds. *Molecules*, 20(6), 9560-9574. <https://doi.org/10.3390/molecules20069560>
- Tsao R. (2010). Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*, 2(12), 1231–1246. <https://doi.org/10.3390/nu2121231>
- Tubesha, Z., Iqbal, S., & Ismail, M. (2011). Effects of hydrolysis conditions on recovery of antioxidants from methanolic extracts of *Nigella Sativa* seeds. *Journal of medicinal plants research* fol 5(22), 5393-5399.
- Xavier, B., & Hininger, I. (2007). *Nutrition sportif. Livre/ 9782294754333*. <https://www.elsevier-masson.fr/nutrition-du-sportif-9782294754333.html>
- Zaoui, A., Cherrah, Y., Alaoui, K., Mahassine, N., Amarouch, H., & Hassar, M. (2002). Effects of *Nigella sativa* fixed oil on blood homeostasis in rat. *Journal of ethnopharmacology*, 79(1), 23–26. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(01\)00342-7](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(01)00342-7)
- Zaoui, A., Cherrah, Y., Lacaille-Dubois, M., Settaf, A., Amarouch, H., & Hassar, M. (2000). *[Diuretic and hypotensive effects of Nigella sativa in the spontaneously hypertensive rat]*. Abstract - Europe PMC. <https://europepmc.org/article/med/10967716>