



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et des sciences de la
nature et de la vie
Département des sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques

Référence / 2025

MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté et soutenu par :
Bouziane Mohamed Saad Eddine et Chabi Aymen

Le : mardi 10 juin 2025

TITRE

**Evaluation de l'activité anti-
inflammatoire de l'huile volatile
de *Nigella sativa* et de ses deux
composants majeurs sur
l'inflammation aigue chez les rats**

Jury :

| | | | | |
|----|-----------------|-----|----------------------|------------|
| M. | ATHEMENA AHMED | MCB | Université de Biskra | Président |
| M. | DERRADJI Yacine | MAA | Université de Biskra | Rapporteur |
| M. | REBAI Redouane | MCB | Université de Biskra | Examineur |

Année universitaire : 2024/2025

Remerciements

Nous commençons par dire « Alhamdoulillah ». Nous tenons à remercier ALLAH qui nous a aidés à réaliser ce travail et de nous avoir donné la force pour survivre

On tiens à présenter nous profonds remerciements à Mr. DERRADJI Yacine notre encadrant, pour avoir accepté de diriger ce mémoire avec un engagement exceptionnel.

Nous lui sommes infiniment reconnaissants pour son savoir-faire, ses précieux conseils, sa disponibilité, sa patience et ses encouragements constants.

Une pensée reconnaissante va à tous les enseignants et tous les techniciens du labo qui ont contribué à notre formation académique, ainsi qu'à Mme. SAIDI et Mr. DEGHIMA qui, de près ou de loin, ont participé avec soit des conseils soit des encouragements à la réalisation de ce mémoire. Qu'ils trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude.

Nous adressons également notre vive gratitude aux membres du jury pour avoir honoré notre travail en acceptant de l'évaluer et pour leur présence le jour de la soutenance. Leur expertise et leurs remarques enrichie le travail

Dédicaces

Je remercie Allah, le Tout-Puissant, qui m'a ouvert les portes du savoir et m'a aidé à les franchir.

C'est avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie que je dédie ce travail à :

Mes chers parents,

C'est avec une profonde gratitude que je vous dédie ce modeste travail. Vous avez tout sacrifié pour ma réussite et avez éclairé mon chemin par vos conseils judicieux. J'espère, Inch'Allah, être à la hauteur de vos sacrifices.

À mes frères, Lotfi et Ahmed, et à ma sœur, Amani, pour leurs encouragements et leur soutien constant.

À ma chère tante, Assia, pour ses encouragements et son aide précieuse.

Mes très chers amis, Ouassel, Akram, Mohamed, Amine, Younes, Salah, Makki et Fouad. Un grand merci pour votre soutien. Je vous souhaite le meilleur dans vos vies.

À mon binôme, Saad, que je remercie pour cette collaboration et à qui je souhaite une bonne continuation.

À tous les membres de ma famille.

À tous mes enseignants.

Et à tous ceux que j'aime et que je respecte.

Chabi Aymen

Dédicaces

C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que je dédie ce modeste travail à mes chers parents ; qui ont sacrifié leur vie pour ma réussite et qui m'ont éclairé le chemin par leurs conseils judicieux, Nchallah je serai à la hauteur de vos sacrifices.

À mes amies abdou, taha, monsef, talha, el hadj, abdelkader, ilyas, abdelhak, walide, ouassel, akram, et ali. Tous mes remerciements et ma gratitude pour être à mes côtés. À ceux qui ont partagé tous mes moments de tristesse et de joie, je vous dédie ce mot en signe de gratitude.

À mon partenaire dans ce travail, Aymen, tous mes remerciements et ma reconnaissance pour votre coopération, votre patience et vos efforts, qui ont fait de ce voyage une expérience agréable et fructueuse. Je vous dédie cette note, car elle est le fruit de notre effort commun.

À tous les membres de la famille Bouziane.

Un grand merci à ceux qui m'ont encouragé et soutenu dans cette épreuve et qui ont partagé tous les moments merveilleux depuis le début jusqu'à la fin. Tous mon amour et ma gratitude. B.A.

Bouziane Mohamed Saad Eddine

Table des matières

| | |
|-----------------------------|-----|
| Table des matières..... | I |
| Liste des tableaux..... | III |
| Liste des figures..... | IV |
| Liste des abréviations..... | V |
| Introduction..... | 1 |

Partie 1 Synthèse bibliographique

Chapitre I : *Nigella sativa*

| | |
|--|---|
| I.1. Historique | 3 |
| I.2. Description botanique..... | 3 |
| I.3. Composition chimique des huiles volatiles de <i>N. sativa</i> | 4 |
| I.4. Effets thérapeutiques de <i>Nigella sativa</i> | 5 |
| I.4.1. Effets antioxydants | 5 |
| I.4.2. Immunité et inflammation..... | 5 |
| I.4.3. Traitement des troubles respiratoires | 6 |
| I.4.4. Effet Hypo-glycémiant..... | 6 |
| I.4.5. Effet anticancer..... | 6 |
| I.4.6. Effets contre la dyslipidémie | 7 |

Chapitre II : Inflammation

| | |
|---|----|
| II.1. Inflammation | 8 |
| II.1.1. Inflammation aigüe..... | 8 |
| II.1.2. Inflammation chronique | 9 |
| II.2. Modèles expérimentaux <i>in vivo</i> de l'inflammation | 9 |
| II.2.1. Inflammation aigue..... | 9 |
| II.2.1.1. Modèle de poche d'air | 9 |
| II.2.1.2. Modèle d'œdème de la patte | 10 |
| II.2.1.3. Modèle de la pleurésie | 10 |
| II.2.1.4. Modèle d'œdème de l'oreille | 11 |
| II.2.2. Inflammation chronique | 11 |
| II.2.2.1. Arthrite induite par le collagène chez les rats ou souris | 11 |
| II.2.2.2. Colite induite par le sulfate de dextrane sodique chez la souris..... | 11 |

Partie 2 Partie expérimentale

Chapitre III : Matériel et Méthodes

| | |
|--|------|
| III.1. Matériel | 13 |
| III.1.1. Animaux et conditions délavage | 13 |
| III.1.2. Produits et appareillage | 13 |
| III.2. Méthodes utilisées dans l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des HV et des deux composantes majeures sur l'inflammation aiguë | 14 |
| III.2.1. Choix du modèle d'inflammation aiguë | 14 |
| III.2.2. Effet sur l'œdème de patte et l'oreille induit par la carraghénane chez les rats | 16 |
| III.2.2.1. Répartition des groupes thérapeutiques | 16 |
| III.2.2.2. Protocole expérimental | 17 |
| III.2.3. Effets sur la pleurésie induite par la carraghénane chez les rats | 18 |
| III.2.3.1. Protocole expérimental | 18 |
| III.2.4. Analyse statistique | 20 |
| Chapitre IV : Résultats et Discussion | |
| IV.1. Tests préliminaires | 21 |
| IV.1.1. Œdème de la patte induit par la carraghénane | 21 |
| IV.1.2. Œdème de l'oreille | 22 |
| IV.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire sur l'œdème de la patte et de l'oreille chez le rat induit par la carraghénane | 25 |
| IV.3. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire sur le modèle de pleurésie induite par carraghénane chez les rats | 27 |
| Conclusion | 30 |
| Bibliographie | VII |
| Annexes | XVII |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 Compilation des données sur les composants de <i>Nigella sativa</i> | 4 |
| Tableau 2 DL 50 des majeurs composants des huiles essentielles de <i>N. sativa</i> | 16 |
| Tableau 3 Groupes et leur traitement..... | 17 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 Photographie des fleurs de la plante <i>Nigella sativa</i> (Thakur et <i>al.</i> , 2021)..... | 4 |
| Figure 2 <i>Nigella sativa</i> | 13 |
| Figure 3 Deux composantes majeures utilisées de l'huile volatile de NS | 14 |
| Figure 4 Œdème de patte chez les souris et les rats induit par la carraghénane | 15 |
| Figure 5 Œdème de l'oreille chez les rats et souris. | 16 |
| Figure 6 Administration de traitement par voie orale | 17 |
| Figure 7 Préparation de l'animale | 19 |
| Figure 8 Etapes de la récolte de l'exsudat..... | 19 |
| Figure 9 Comptage des cellules | 20 |
| Figure 10 Effet de la carraghénane sur l'œdème de patte | 21 |
| Figure 11 Technique de mesure de la patte | 22 |
| Figure 12 Effet de carraghénane sur l'œdème de l'oreille chez les rats | 23 |
| Figure 13 Effet de l'xylène sur l'œdème de l'oreille | 23 |
| Figure 14 Effet de l'huile de croton sur l'œdème de l'oreille chez les souris..... | 24 |
| Figure 15 Effet de l'huile de croton sur l'œdème de l'oreille chez les Rats..... | 25 |
| Figure 16 Effet de HV de la nigelle et leurs composantes sur l'œdème de patte | 26 |
| Figure 17 Temps de la Réponse inflammatoire après injection de carraghénane (Morris, 2003) | 26 |
| Figure 18 Effet de HV de la nigelle et leurs composantes sur l'œdème de l'oreille .. | 27 |
| Figure 19 Effet de HV de la nigelle et leurs composantes sur l'infiltration leucocytaire dans la pleurésie | 28 |

Liste des abréviations

- AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- CII : Collagène de type II
- DSS : Sulfate de Dextrane Sodique
- HV : Huile Volatile
- IND : Indométacine
- PC : p-Cymène
- TQ : Thymoquinone
- TPA : 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate
- HDL : Lipoprotéines de Haute Densité (High-Density Lipoprotein)
- HNE : Élastase Neutrophile Humaine (Human Neutrophil Elastase)
- IL-1 β : Interleukine-1 bêta
- IL-3 : Interleukine 3
- IL-6 : Interleukine-6
- IL-10 : Interleukine-10
- LDL : Lipoprotéines de Basse Densité (Low-Density Lipoprotein)
- NANC : Non Adrénergique Non Cholinergique
- NF- κ B : Facteur de transcription NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
- NK : Natural Killer (Cellules tueuses naturelles)
- PR : Polyarthrite Rhumatoïde
- TNF- α : Facteur de Nécrose Tumorale alpha (Tumor Necrosis Factor-alpha)
- ANOVA : Analyse de Variance (Analysis of Variance)
- DL50 : Dose Létale 50 (Dose qui cause la mort de 50% d'une population testée)
- MNT : Témoin Malade Non Traité

NM : Témoin non Malade

SEM : Écart type à la moyenne (Standard Error of the Mean)

Introduction

En consultant l'histoire de l'humanité à travers de nos ancêtres, l'Homme, s'est servi des plantes pour se nourrir, se réchauffer, ou pour se soigner. Broyées, cuites, ou même infusées dans l'eau, les feuilles, les racines, les graines ou même parfois la plante entière sont utilisées depuis l'antiquité dans le traitement de diverses maladies, c'est ce qu'on appelle aujourd'hui la médecine traditionnelle. Ce qui a donné une grande importance aux plantes dans la vie quotidienne de l'être humain, le laissons cultivé des champs et s'intéresser à l'alimentation saine, comme a dit Hippocrate il y a près de 2 500 ans « Que ton aliment soit ton médicament et ton médicament ton aliment » (Wildman, 2002).

Les premières utilisations traditionnelles des plantes remontent à 8 000 ans avant J.-C. La médecine égyptienne, chinoise, romaine et même islamique les utilisent comme un remède de toutes les maladies. Actuellement, des nombreuses recherches sont menées dans le but de déterminer le mode d'action de ces plantes en tant que traitement des maladies et pour identifier également les principes actifs responsables de leurs propriétés thérapeutiques.

Nigella sativa, en anglaise black cumin, en arabe Habbet-el baraka, en français cumin noir, est l'une des plantes médicinales qui appartient à la famille des Renonculacées. Elle est fréquemment incorporée dans la médecine traditionnelle dans toutes les civilisations anciennes commençant par l'égyptienne qui l'a utilisé comme un remède contre un large spectre des pathologies. En effet, les études pharmacologiques actuelles ont montré que ses graines révèlent des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et immunomodulatrices (Ahmad et *al.*, 2013).

La réaction inflammatoire, ou l'inflammation, est une réponse immunitaire non spécifique immédiate et temporaire, qui se manifeste par une série de réactions cellulaires et moléculaires, locales et périphériques, déclenchées à partir d'un point de départ à une agression, à une infection ou un traumatisme (Raymondjean, 2007).

L'inflammation peut être classée en deux formes, inflammation aiguë et inflammation chronique. La différence entre eux est que l'inflammation aiguë est la réponse initiale du système immunitaire qui dure une courte période et l'inflammation chronique est une inflammation qui persiste d'une longue durée (Kumar et *al.*, 2015).

In vivo, plusieurs modèles d'inflammation ont été utilisés afin d'évaluer l'activité anti inflammatoire d'une substance à tester, parmi lesquels on peut citer le modèle de poche d'air ou même le modèle d'œdème de la patte, qui sont souvent appliqués sur des rats et des souris, induites par les carraghénanes (Winter et *al.*, 1962).

La présente étude vise à approfondir les connaissances sur l'effets anti-inflammatoires des huiles volatiles de *Nigella sativa*, en évaluant leur efficacité sur des modèles d'inflammation aiguë induite chez des rats et des souris par des produit irritant, afin de vérifier leur potentiel thérapeutique.

Le manuscrit de notre étude a été divisé en deux parties

Une partie bibliographique représente une généralité sur *Nigella sativa* et ses effets thérapeutiques dans un premier chapitre et sur l'inflammation et les modèles d'inflammation dans un deuxième chapitre.

Une partie expérimentale contient le matériel utilisé et mettant en point de toutes les procédures réalisées dans le présent travail, suivi de la partie résultats et discussion et on termine par une conclusion générale offrant quelques perspectives.

Première partie
Synthèse bibliographique

Chapitre I

Nigella sativa

I.1. Historique

La première utilisation de la plante *Nigella sativa* a été détectée chez la civilisation Egyptienne où elle a été considérée comme un médicament pour faciliter la digestion ou même contre le rhume, elle a été trouvée dans la tombe du pharaon Toutankhamon pour l'aider dans la vie après la mort (Schleicher & Saleh, 2000). Elle est également considérée dans l'Inde comme un médicament pour les troubles du système nerveux et les troubles gynécologiques (Iqbal, 2022). *Nigella sativa* est également connue dans la religion islamique car d'après Abu Huraira : J'ai entendu le prophète Mohamed (ﷺ) dire : « Le cumin noir guérit toutes les maladies sauf la mort. » (Ismaël, 1890).

Cette plante est cultivée en Afrique du Nord, en Asie et en Europe du Sud-Est. Les principaux pays producteurs sont l'Égypte, l'Inde, le Pakistan, l'Iran, l'Irak et la Turquie. Le climat chaud et sec offre des conditions idéales pour la croissance et le développement de cette espèce. En effet, plus le climat est parfait plus les graines sont bonnes. Le cumin noir d'Égypte est de meilleure qualité car il présente nombreuses propriétés médicinales prouvées (Kooti et al., 2016). D'autres espèces comme le cumin noir de Turquie (*Nigella damascena*) a révélé un faible intérêt médicinal. Cependant, l'espèce *Nigella garidella* semble être une plante toxique (Schleicher & Saleh, 2000). Aujourd'hui on trouve le cumin noir beaucoup plus dans la préparation du pain ou dans des compléments alimentaires.

I.2. Description botanique

Nigella sativa (Figure 1) est une petite plante herbacée annuelle rampante. Sa longueur est d'environ 30 à 60 cm. Ses feuilles sont divisées en deux segments linéaires et peuvent être mesurées jusqu'à 3 cm de longueur. Elles sont placées deux par deux de chaque côté de la tige comme elles sont séparées. Les feuilles inférieures sont petites et pétiolées, tandis que les feuilles supérieures sont plus longues. Les fleurs sont de couleur bleu pâle et portées sur des pédoncules séparés. Généralement, la plante pousse de manière terminale sur ses branches. *N. sativa* se reproduit de façon autonome et forme à maturité une capsule composée de nombreuses graines blanches triangulaires. Le fruit s'ouvre automatiquement et les graines à l'intérieur sont exposées à l'air et deviennent noires ; on les appelle alors les graines noires. Les graines sont triangulaires, noires et ont une odeur piquante (poivrée). Elles contiennent une quantité considérable d'huile (Varghese, 1996; Chevallier, 1996; Ghedira, 2006).



Figure 1 Photographie des fleurs de la plante *Nigella sativa* (Thakur et al., 2021)

I.3. Composition chimique des huiles volatiles de *N. sativa*

Une survole des travaux publiés les dernier 20 ans concernant la composition chimique de l'huile volatile de *Nigella sativa* montre l'existence de différents composants dont la thymoquinone et le *p*-cymène représentent les deux composés majeurs. Leur pourcentage varié d'un travail a un autre influencé par la méthode d'extraction, les solvants utilisés et les régions de culture, néanmoins après compilation nous avons calculé une moyenne aux l'alentour de 20% (tableau 1). Le détail des composants et leur pourcentage est dans l'annexe (tableau 1).

Tableau 1 Compilation des donnés sur les composants de *Nigella sativa*

| Composé Chimique | Moyenne 2003 | Moyenne 2008 | Moyenne 2011 | Moyenne 2014 | Moyenne 2017 | Moyenne 2019 | Moyenne 2023 | Moyenne Globale |
|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|
| Thymoquinone | 16,8 % | 2,4 % | 12,8 % | 40,0 % | 5,5 % | 10,6 % | 52,6 % | ~ 20,6 % |
| p-Cymène | 28,5 % | 58,2 % | 46,8 % | 22,8 % | 24,6 % | 22,4 % | 8,7 % | ~ 26,9 % |
| α-Thujène | 10,0 % | 11,2 % | 7,6 % | 6,0 % | 6,9 % | 6,3 % | 0,1 % | ~ 6,5 % |
| α-Pinène | 2,6 % | 2,9 % | 1,5 % | 0,6 % | 4,0 % | 3,0 % | 0,5 % | ~ 1,8 % |
| β-Pinène | 2,9 % | 4,1 % | 1,8 % | 3,5 % | 1,4 % | 2,4 % | 0,7 % | ~ 3,0 % |
| Sabinène | 1,2 % | 1,4 % | 0,7 % | 1,1 % | 4,4 % | 0,7 % | 0,0 % | ~ 1,4 % |
| Limonène | 3,3 % | 2,1 % | 1,5 % | 1,0 % | / | 1,1 % | 2,6 % | ~ 1,6 % |
| γ-Terpinène | 0,8 % | / | 4,2 % | 0,3 % | 3,9 % | 2,3 % | 3,7 % | ~ 4,1 % |
| Carvacrol | 0,8 % | 0,7 % | 2,7 % | 5,9 % | 1,0 % | 1,2 % | 3,7 % | ~ 3,1 % |

I.4. Effets thérapeutiques de *Nigella sativa*

Au cours de ces dernières années plusieurs recherches ont été fait pour mieux comprendre les effets de *Nigella sativa* sur les êtres humains.

I.4.1. Effets antioxydants

Différentes études rapportent que les extraits et les huiles essentielles de *Nigella sativa* présentent une puissante activité antioxydante (Ashraf et al., 2011; Sultan et al., 2012). La thymoquinone, l'un des composés volatils identifiés dans la composition chimique de ces huiles (tableau 1) est le principal composé actif qui interfère avec l'activité des principales enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase, la glutathion-S-transférase et la catalase et il agit comme un piègeur des radicaux libres et anions superoxydes (Mansour et al., 2002; Awad et al., 2011).

I.4.2. Immunité et inflammation

Les graines de cette plante se caractérisent par leurs propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices (Tekeoglu et al., 2007). L'étude menée par (El-Kadi & Kandil, 1986) et d'écrite par (Haq et al., 1995) a relevé que l'administration de 1 g de graines de cumin noir deux fois par jour améliorerait les fonctions immunitaires des sujets sains volontaires sur tout l'équilibre entre les lymphocytes T CD4+/CD8+, leur administration augmentait non seulement la proportion de cellules tueuses mais favorisait la sécrétion de l'interleukine 3 (IL-3) et d'IL-1 β par les lymphocytes, tout en améliorant la réponse macrophagique. Plusieurs autres travaux ont également montré qu'elles protègent les cellules LT humaines à travers un effet antioxydant cyto-protecteur (El Tahir et al., 1993; El-Kadi et al., 1995). La thymoquinone, semble être très active lorsque elle a été administrée à 2.5-5 mg/kg, où elle peut inhiber l'arthrite induite par l'adjuvant de Freund et réduire la production de leucotriènes (Mansour & Tornhamre, 2004; Tekeoglu et al., 2006).

De plus, l'huile essentielle extraite de *Nigella sativa* a démontré des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires remarquables (Hajhashemi et al., 2004; Ghannadi et al., 2005). Elle possède également des effets neuroprotecteurs notamment en diminuant le stress oxydatif au niveau du tissu cérébral dans le contexte de l'encéphalomyélite auto-immune (Ozugurlu et al., 2005). Par ailleurs, un extrait de mélanine issu de *N. sativa* pourrait exercer une action stimulante sur la production de cytokines, ce qui suggère une application potentielle dans le domaine des thérapies immunomodulatrices et anticancéreuses (El-Obeid et al., 2006).

I.4.3. Traitement des troubles respiratoires

Nigella sativa produit des actions bronchodilatatrices par le biais de divers mécanismes pharmacologiques comprenant des propriétés anticholinergiques une inhibition des récepteurs d'histamine H1, une stimulation des récepteurs β -adrénergiques et l'activation de canaux potassiques (Boskabady & Shirmohammadi, 2001; Boskabady et al., 2004). La plante agit aussi sur le système nerveux non adrénérergique non cholinergique (NANC) en tant qu'à la fois un stimulateur et un inhibiteur (Linden et al., 1993). L'huile essentielle extraite de *N. sativa* a inhibé l'élastase neutrophile humaine (HNE) via le carvacrol, ce qui pourrait suggérer un potentiel d'application dans les pathologies pulmonaires obstructives (Kacem & Meraihi, 2006). La thymoquinone, l'un des principes actifs, a exhibé une amélioration de l'oxygénation tissulaire et a protégé le parenchyme pulmonaire contre les lésions dues à l'aspiration du suc pulmonaire qui pourrait constituer un traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë (Isik et al., 2005). Chez les souris, *N. sativa* a montré une capacité à réduire significativement l'infiltration des éosinophiles, le taux d'IgG, l'expression des cytokines pro-inflammatoires et le recrutement des cellules inflammatoires dans le tissu pulmonaire confirmant ainsi son potentiel thérapeutique anti-inflammatoire dans l'asthme allergique et d'autres affections respiratoires (Abbas et al., 2005).

I.4.4. Effet Hypo-glycémiant

Nigella sativa, est reconnue pour ses effets hypoglycémiants et constitue une piste intéressante pour le traitement du diabète, pathologie classée au 7ème rang des causes de mortalité aux États-Unis (Zakir et al., 2008). L'administration de HV du *N. sativa* à une dose de 400 mg/kg ou de sa principale molécule active la thymoquinone (à 50 mg/kg) permet de contrôler l'hyperglycémie chez des animaux diabétiques (Kanter, 2008). Dans le modèle du diabète de type I chez les rats, *N. sativa* protège les cellules bêta des îlots pancréatiques en réduisant le stress oxydant lié à l'hyperglycémie (Kanter et al., 2004).

I.4.5. Effet anticancer

Les propriétés antitumorales de *Nigella sativa* ont été d'abord décrites par El-Kadi et Kandil (1986) qui avaient noté une hausse de 200 à 300 % de l'activité des cellules naturelles tueuses (Natural Killer, NK) chez des patients atteints de cancers avancés ayant subi un protocole d'immunothérapie comportant *N. sativa* (Randhawa & Al-Ghamdi, 2002). De plus, différentes études *in vitro* et *in vivo* ont montré l'efficacité de la thymoquinone sur un certain nombre de modèles de cancer comme le cancer du côlon et le cancer du sein. La thymoquinone

serait capable d'induire l'apoptose au niveau des cellules cancéreuses et d'inhiber l'activation du facteur de transcription NF- κ B (Sayed, 2008). Il a également été rapporté que l'huile essentielle de *N. sativa* peut inhiber la carcinogenèse colique en entravant la prolifération cellulaire (Salim & and Fukushima, 2003).

I.4.6. Effets contre la dyslipidémie

L'espèce *Nigella sativa* représente une voie thérapeutique complémentaire potentielle du traitement de la dyslipidémie, facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires. Riche en acides gras essentiels notamment en acide linoléique l'huile de *N. sativa* pourrait en effet avoir des effets bénéfiques sur le profil lipidique sérique. En effet, elle diminue les taux de cholestérol total et de lipoprotéines de basse densité (LDL) et de triglycérides tout en augmentant les concentrations de lipoprotéines de haute densité (HDL) (El-Dakhakhny et al., 2000; Atta, 2003; Cheikh-Rouhou et al., 2007). D'autre part, les composés bioactifs de cette plante tels que la thymoquinone ou ses phytostérols inhibe l'absorption intestinale du cholestérol (Moghadasian & Frohlich, 1999; Atta, 2003).

Chapitre II

Inflammation

II.1. Inflammation

L'inflammation, du latin *inflammare* (le feu), est une réponse de l'organisme contre toute sorte d'agression physique, chimique, ou biologique afin de maintenir son intégrité (Medzhitov, 2010; Tedgui, 2011). Mise en évidence pour la première fois par le Romain Celse dans le I^{er} siècle après J.-C. qui la définit par la présence de quatre signes locaux qui sont des symptômes cliniques observés ou ressentis telles que la rougeur, l'œdème, la chaleur et la douleur (Fauve & Hevin, 1998). La définition a ensuite été modifiée au III^e siècle après J.-C. par Galien qui la présente comme une réponse bénéfique à la blessure. Au XIX^e siècle, et avec le découvert de microscope Virchow a défini l'inflammation comme une maladie pathogène, ce qui a favorisé la découverte des cellules dites inflammatoires comme les macrophages et les neutrophiles mais aussi de cytokines et de chimiokines qui travaillent en synergie pour éliminer les pathogènes (Scott et *al.*, 2004).

II.1.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë peut être définie comme la réponse immunitaire immédiate et protectrice de l'organisme face à une agression qu'elle soit d'origine infectieuse, traumatique ou chimique. Elle se concrétise par un ensemble de mécanismes vasculaires et cellulaires qui se mettent en œuvre rapidement à la suite de l'agression initiale. En effet, cette réponse mobilise une multitude de médiateurs chimiques (cytokines, chimiokines...etc.) et de cellules immunitaires (neutrophiles, macrophages...etc.) visant à éliminer l'agent causal de l'inflammation et à inaugurer les processus de réparation tissulaire (Lafon et *al.*, 2013; Lambert & Gressier, 2019).

Les mécanismes vasculaires impliquent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, entraînant la formation d'un œdème local (l'exsudat) et favorisant l'accès aisé des protéines plasmatiques et des leucocytes au site inflammatoire. Cela se traduit par l'apparition des signes cliniques habituels : la chaleur, la rougeur, la tuméfaction et la douleur (Kaimba et *al.*, 2015).

L'inflammation aiguë est caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses, notamment l'exudation plasmatique et l'infiltration leucocytaire. L'exudation plasmatique, responsable de l'œdème, est souvent médiée par des cytokines pro-inflammatoires qui augmentent la perméabilité vasculaire (Bruno et *al.*, 2010). En parallèle, l'infiltration leucocytaire implique la migration de différents types de leucocytes, notamment les neutrophiles et les macrophages, qui sont essentiels pour la réponse inflammatoire (Soehnlein

& Lindbom, 2010). Cela souligne l'interaction dynamique entre l'exudation et l'infiltration leucocytaire, qui inclut des mécanismes complexes de régulation de l'inflammation, impliquant divers médiateurs et voies régulatrices (Cooper et *al.*, 2012).

II.1.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique survient lorsque les réactions inflammatoires aiguës deviennent répétitives ou persistantes (Kosala et *al.*, 2018). Ce processus se caractérise par une destruction tissulaire et des tentatives de réparation qui se produisent simultanément (Khaleghparast, 2015). Connue également comme une inflammation lente ou à long terme, elle peut durer de plusieurs mois à plusieurs années. Généralement, l'ampleur et les conséquences de l'inflammation chronique sont variables, car elles dépendent de la cause de la lésion initiale et de la capacité du corps à réparer et surmonter les dommages (Pahwa et *al.*, 2022).

II.2. Modèles expérimentaux *in vivo* de l'inflammation

Pour tester des nouvelles thérapies anti-inflammatoires probablement applicables à l'Homme, il est important d'utiliser souvent des modèles expérimentaux inflammatoires sur les rongeurs en vue de la ressemblance de système immunitaire chez les mammifères.

II.2.1. Inflammation aigue

II.2.1.1. Modèle de poche d'air

Le modèle de poche d'air sous-cutanée est une méthode *in vivo* reconnue pour l'étude de l'inflammation aigue et chronique. Cette méthode, initialement décrite par (Selye, 1953), permet de créer par injection d'air stérile dans la région interscapulaire dorsale du rat ou de la souris, une cavité dans laquelle il est possible d'introduire différents agents irritants dont la réponse inflammatoire peut être déclenchée. Cette poche est de structure membraneuse cellulaire ayant des similitudes avec la membrane synoviale, observée pour la première fois par (Edwards et *al.*, 1981), et formée surtout par des macrophages et des fibroblastes. L'instillation d'une solution de carraghénane au sein de cette poche va provoquer une inflammation, caractérisée par une infiltration leucocytaire massive, une augmentation du volume de l'exsudat, et la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires tels que les prostaglandines, les leucotriènes et les cytokines (Sedgwick et *al.*, 1983). La mesure de taux de ces différents paramètres permet d'évaluer l'intensité de l'inflammation, son évolution vers un phénomène résolutif ou la pertinence de substances anti-inflammatoires (Edwards et *al.*, 1981; Sedgwick et *al.*, 1981).

II.2.1.2. Modèle d'œdème de la patte

Le modèle de l'œdème de la patte provoqué par la carraghénane constitue l'une des approches pharmacologiques procédées afin de tester l'activité anti-inflammatoire des substances à évaluer (Winter et *al.*, 1962). Sensible et reproductible, ce test permet de repérer les effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et est un modèle généralement appliqué pour rechercher des molécules à potentiel anti-inflammatoire (Willoughby & DiRosa, 1972). L'inflammation résultant de l'injection de carraghénane est intéressante pour le repérage des agent anti-inflammatoires par voie orale et a un bon pouvoir prédictif pour les composés modulateurs des médiateurs de l'inflammation aiguë (Vinegar et *al.*, 1969). l'injection de carraghénane au site cible entraîne une réponse inflammatoire aiguë locale étalée sur deux phases : une première phase précoce (0-1h), où sont surtout impliqués les médiateurs pro-inflammatoires, en particulier l'histamine, la sérotonine et la bradykinine, suivie d'une seconde phase au cours de laquelle interviendront les prostaglandines et de diverses cytokines telles que les interleukines (IL-1 β , IL-6, IL-10) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) (Crunkhorn & Meacock, 1971).

II.2.1.3. Modèle de la pleurésie

La pleurésie est une inflammation des membranes pleurales, condition qui se manifeste par un épanchement liquidien pleural et une infiltration des tissus par des cellules essentiellement inflammatoires, notamment les neutrophiles et les monocytes (Wang et *al.*, 2012). Ce processus est sous la médiation d'une gamme de médiateurs biochimiques pro-inflammatoires, les leucotriènes, prostaglandines, et thromboxane (Heiman et *al.*, 1989; Mezalek et *al.*, 2017).

L'induction de la pleurésie par carraghénane chez les rats est un modèle expérimental largement utilisé comme système de référence pour étudier les mécanismes de l'inflammation aiguë et dans le but d'évaluer l'efficacité des substances ayant un potentiel anti-inflammatoire (Cuzzocrea et *al.*, 2000). L'administration intra-pleurale de carraghénane induit une exsudation liquidienne accompagnée d'un recrutement massif des neutrophiles et d'une production des cytokines pro-inflammatoires, dont le TNF- α et IL-1 β , qui sont les principaux médiateurs régulateurs de la réponse inflammatoire, notamment au niveau du recrutement cellulaire (Fröde et *al.*, 2001; Cailhier et *al.*, 2006).

II.2.1.4. Modèle d'œdème de l'oreille

Le modèle d'œdème auriculaire chez les souris ou les rats est une méthode d'expérimentation très couramment appliquée non seulement pour poursuivre les réponses inflammatoires cutanées aiguës, mais aussi pour définir l'efficacité de nouvelles substances anti-inflammatoires à tester. Ce protocole repose sur l'application topique d'agents irritants (huile de croton, 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate, TPA) sur la surface de l'oreille chez les souris ou les rats ou injectable comme la carraghénane. Une réaction inflammatoire s'ensuit associant la vasodilatation, la formation de l'œdème, l'infiltration leucocytaire et la production de médiateurs pro-inflammatoires (Richard et *al.*, 1985). L'intensité de cette réponse inflammatoire est normalement indexée sur l'augmentation du poids ou l'épaisseur du pavillon auriculaire. Ce modèle est ainsi devenu un outil à la fois rapide, sensible et fiable pour le criblage précoce d'attribut anti-inflammatoire de nouvelles molécules administrées par voie topique et systémique (Gábor, 2002).

II.2.2. Inflammation chronique

II.2.2.1. Arthrite induite par le collagène chez les rats ou souris

L'arthrite induite par le collagène chez les souris est le modèle expérimental le plus choisi pour l'étude de la polyarthrite rhumatoïde (PR) auto-immune. Ce modèle restitue plusieurs caractéristiques anatomo-pathologiques du PR humaine. Au fait, le collagène de type II (CII) est le principal constituant protéique du cartilage, le tissu cible dans la PR. Dans ce modèle, l'inflammation est induite par une immunisation contre le CII, préparé dans une émulsion comprenant l'adjuvant complet de Freund. L'un des avantages de ce modèle est son délai de latence relativement court entre l'immunisation et le développement des petits signes cliniques de la maladie comparativement aux modèles d'arthrite induite par des antigènes issus du cartilage (Brand et *al.*, 2007).

II.2.2.2. Colite induite par le sulfate de dextrane sodique chez la souris

Parmi les modèles expérimentaux d'inflammation intestinale, l'induction de la colite est classiquement réalisée via l'administration orale de sulfate de dextrane sodique (DSS), dissous dans l'eau de boisson des sujets animaux. Les résultats obtenus par ce modèle, ont largement été documentés et validés, permettant l'établissement d'une pathologie inflammatoire chronique (Okayasu et *al.*, 1990).

Le mécanisme d'action du DSS n'est pas totalement connu, mais il semble être un agent chimique qui n'entraîne pas directement une réponse inflammatoire au niveau de l'intestin. Il

pourrait plutôt être un facteur de toxicité de l'épithélium intestinal qui soit le responsable de sa destruction. En effet, la destruction de l'intégrité de la barrière intestinale permet alors le passage de la flore bactérienne et ces produit antigénique dans la lamina propria puis la sous-muqueuse, ce qui provoque la réaction inflammatoire (Kitajima et *al.*, 1999; Wirtz & Neurath, 2007; Low et *al.*, 2013).

Deuxième partie

Partie expérimentale

Chapitre III

Matériel et Méthodes

III.1. Matériel

III.1.1. Animaux et conditions délavage

Des rats Wistar Albinos mâles (pesant entre 130 et 220 g) et des souris Swiss Albinos mâles (poids entre 25 et 40 g) ont été procurés du laboratoire des animaux de l'institut Pasteur (Alger-Algérie). Les animaux sont logés dans des cages en plastique contenant de la litière en sciure de bois, renouvelée chaque deux jours. Avec un accès libre à l'eau et à l'aliment standard, hébergés dans des conditions favorables. La température est maintenue constante entre 20 et 25°C, sous éclairage naturel. Cette étude a été réalisée au niveau du département des Sciences de la Nature et de la Vie, faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et sciences de la terre de l'univers, Université de Mohamed Kheider Biskra.

III.1.2. Produits et appareillage

Dans cette expérience, nous avons testé l'effet antiinflammatoire de l'huile volatile de *Nigella sativa* et de ses deux composés majeurs (p-cymene ; Thymoquinone). L'huile a été extraite par nous collègues en 2018 à partir des graines de la plante cultivée dans la région de Zribet-hamed, Biskra (figure 2), en utilisant la méthode indirecte : extraction dès l'huile totale par l'hexane puis séparation de l'huile volatile du non volatile (fixe) par entraînement avec la vapeur d'eau.



Figure 2 *Nigella sativa*
A : graine de *Nigella sativa*, B : huile volatile

Différents composés chimiques ont été utilisés : Méthanol ; Carraghénane ; Eau distillé ; gomme arabique ; p-cymene ; Thymoquinone (figure 3). La majorité de ces produits sont originaire de la Société Sigma-Aldrich.



Figure 3 Deux composantes majeures utilisées de l'huile volatile de *NS*

Différents appareils et d'accessoires ont été aussi utilisés : Balance précise ; Balance ; Etuve de dessiccation ; vortex ; Bain-marie ; Pied à coulisse à pression constante ; Poinçon cutané ; micropipettes.

III.2. Méthodes utilisées dans l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des HV et des deux composantes majeures sur l'inflammation aigue

III.2.1. Choix du modèle d'inflammation aigue

La recherche bibliographique à montrer que l'inflammation aigue chez les rats et les souris peut être induite par différents produits : carraghénane, xylène, zymosan (Kou et *al.*, 2005), huile de croton (Garbacki et *al.*, 2000). On a effectué des tests avec trois de ces produits pour savoir quel produit est le plus efficace et quelle dose et la meilleure pour choisir le modèle idéal pour notre étude.

Nous avons réalisé en premiers un test avec la carraghénane sur l'œdème de patte chez les souris et les rats en suivant la méthode de Winter et ses collaborateurs (1962). 4 heures après l'injection respectif sous anesthésie (8ml/kg hydrate chloral 4 %) de 50µl d'une solution de la carraghénane à 1% (dans l'NaCl 0.9%) dans la patte gauche des souris et de 100µl dans la patte gauche des rats (figure 4A), les animaux ont été euthanasiés par hydrate chloral 4 %

(20 ml/kg), et le volume des pattes a été mesuré par un pied à coulisse à pression constante (figure 4B). Les pattes droites des animaux ont reçu 50 μ l (souris) ou 100 μ l (rats) de l'NaCl 0.9% comme ligne de base.

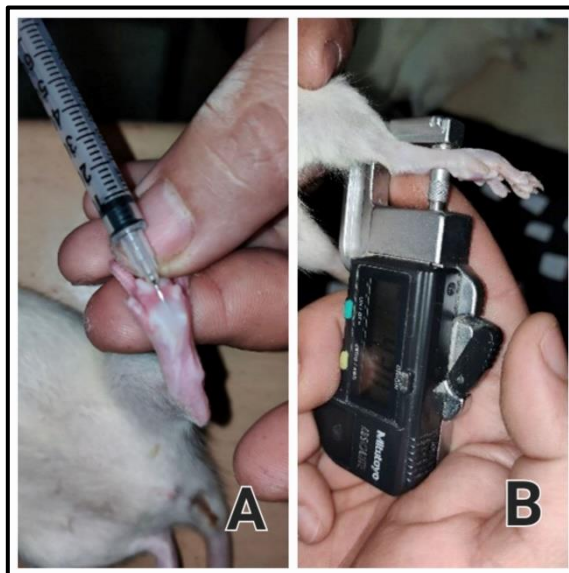


Figure 4 Œdème de patte chez les souris et les rats induit par la carraghénane
(A) Injection, (B) mesure de l'épaisseur

Concernant l'œdème de l'oreille, nous avons injecté sous anesthésie 25 μ l d'une solution de la carraghénane à 1% (dans l'NaCl 0.9%) dans l'oreille gauche des souris et de 50 μ l dans l'oreille gauche des rats (figure 5A), les animaux ont été euthanasiés après 4H par Hydrate chloral 4 %, et le volume d'oreille a été mesuré par un pied à coulisse à pression constante (figure 5D). Les oreilles droites des animaux ont reçu 25 μ l (souris) ou 50 μ l (rats) de l'NaCl 0.9% comme ligne de base.

Ensuite, on a réalisé un test avec plusieurs concentrations de l'huile de croton : 0.3% et 1% (Towbin et *al.*, 1995) et 5% (Glenn et *al.*, 1978) sur l'œdème de l'oreille chez les rats et les souris. Nous avons appliqué les différentes concentrations de la solution d'huile de croton dans l'acétone sur la surface interne de l'oreille gauche des rats (40 μ l) et des souris (20 μ l) (figure 5B), l'oreille droite ont reçus le même volume en acétone. 4 heures après l'application, les animaux ont été euthanasiés par Hydrate chloral 4 %, l'épaisseur est mesurée avec le pied à coulisse à pression constante.

En fin, un test de l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez les rats et les souris a été réalisé selon la méthode de Kou et ces collaborateurs (2005), on applique sur la surface de l'oreille droite 30 μ l (souris) ou 60 μ l (rats) d'eau physiologique et les mêmes volumes de xylène

sur la surface de l'oreille gauche (figure 5C), après 1 heures les rats et les souris sont euthanasiés par Hydrate chloral 4 % est l'épaisseur est mesuré avec le pied à coulisse à pression constante.

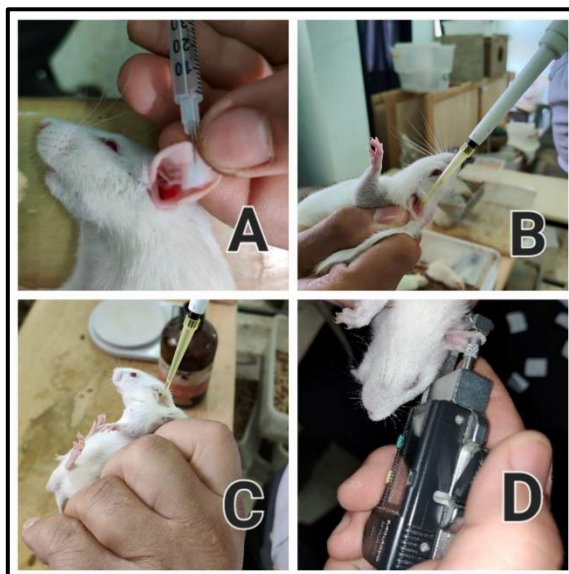


Figure 5 Œdème de l'oreille chez les rats et souris.

A, injection de la carraghénane ; B. application de l'huile de croton, C. application du xylène ; D, mesure de l'œdème.

III.2.2. Effet sur l'œdème de patte et l'oreille induit par la carraghénane chez les rats

Nous avons évalué les propriétés anti-inflammatoires de l'huile volatile de *N. sativa* et ses deux composants majeurs (thymoquinone et p-cymène) sur le modèle de l'œdème de la patte et l'oreille induit par la carraghénane chez les rats selon la méthode décrite par Winter et ces collaborateurs (1962).

Pour réaliser le travail on a suivi le protocole de Gábor, (2003) et Morris, (2003) avec modification. Des doses très faibles par rapport aux DL50 (Tableau 2) des composants et des HV ont été administrées par voie orale. Huile volatile (400mg/kg), Thymoquinone et p-cymene (100mg/kg) ce qui représente selon la bibliographie la teneur de ces deux composantes dans la dose utilisée de l'huile volatile (Tableau 1).

Tableau 2 DL 50 des majeurs composants des huiles essentielles de *N. sativa*

| Composant | DL50 Orale | Référence |
|----------------|------------|---------------------------|
| P-cymene | 4750mg/kg | Noor, (2024) |
| Thymoquinone | 794,3mg/kg | Al-Ali et al., (2008) |
| Huile volatile | 1853mg/Kg | Mashayekhi et al., (2020) |

III.2.2.1. Répartition des groupes thérapeutiques

Des rats mâles (150-220g) ont été divisés en six groupes de 6 animaux avec un poids homogène. La première étape est le gavage (figure 6A et 6B). Une heure avant l'injection de la

carraghénane l'huile volatile de *Nigella sativa*, et ces deux composants majeurs ont été administrés par gavage en utilisant la gomme arabique (2%) comme véhicule (Tableau 3).

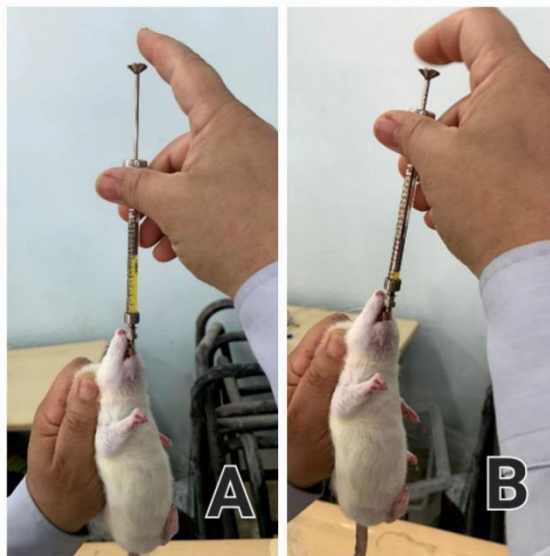


Figure 6 Administration de traitement par voie orale

Tableau 3 Groupes et leur traitement

| Groupe | Description | Traitement |
|--------|--------------------------|---|
| 1 | Témoin non Malade | Injection de l'NaCl 0,9%, gavage par la gomme arabique 2% (3ml/Kg) |
| 2 | Témoin malade Non traité | Injection de la carraghénane, gavage par la gomme arabique 2% (3ml/Kg) |
| 3 | Groupe indométacine | Injection de la carraghénane, gavage par l'indométacine (5mg/Kg) dans le la gomme arabique 2% (3ml/Kg) |
| 4 | Groupe HV | Injection de la carraghénane, gavage par le HV (400mg/Kg) dans le la gomme arabique 2% (3ml/Kg) |
| 5 | Groupe thymoquinone | Injection de la carraghénane, gavage par la thymoquinone (100mg/Kg) dans le la gomme arabique 2% (3ml/Kg) |
| 6 | Groupe p-cymène | Injection de la carraghénane, gavage par le p-cymène (100mg/Kg) dans le la gomme arabique 2% (3ml/Kg) |

III.2.2.2. Protocole expérimental

Après anesthésiés des rats avec hydrate chloral 4 % (8 ml/kg). La patte gauche a reçu une injection de 100µl de carraghénane (1%) dissout dans l'eau salée (0,9%), et la patte droite 100µl d'eau salée. L'oreille gauche a reçu 50µl de carraghénane (1%), l'oreille droite 50µl d'eau salée. Pour le groupe témoin non malade, l'eau salée est injectée dans les deux pattes et les deux oreilles.

Après 4h de l'injection de carraghénane, les rats ont été euthanasiés par hydrate chloral 4 % (20ml/kg). L'épaisseur des pattes et oreilles a été mesurée par un pied à coulisse a pression constante et le volume d'œdème est obtenu en calculant la différence entre la patte gauche et la patte droite, et la différence entre l'oreille gauche et l'oreille droite.

III.2.3. Effets sur la pleurésie induite par la carraghénane chez les rats

L'œdème de patte et de l'oreille peut montrer l'effet des huiles sur l'exsudation plasmatique qui engendre l'œdème mais ne montre pas l'effet sur l'infiltration leucocytaire. Pour cette raison nous avons appliqué les mêmes groupes thérapeutiques sur le modèle de pleurésie induite par la carraghénane qui permet, en plus de l'évaluation de l'œdème, le comptage de cellule recruté au foyer inflammatoire (Heiman et *al.*, 1989).

III.2.3.1. Protocole expérimental

Selon le protocole de Spector et Willoughby, (1957), l'inflammation pleurale a été initiée une heure après l'administration du traitement. La procédure commence par l'anesthésie des rats avec Hydrate chloral 4 %. Chaque animal a été positionné sur son flanc droit, où une petite incision a été pratiquée pour exposer les muscles intercostaux (figure 7A). Par la suite, 200µl d'une solution de carraghénane à 1% dans NaCl 0,9% ont été injectés dans la cavité pleurale, entre la quatrième et cinquième côte en partant de l'abdomen (figure 7B).

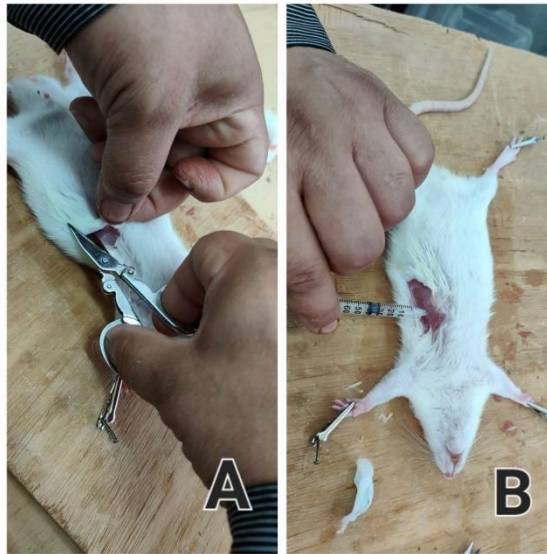


Figure 7 Préparation de l'animale

A, incision appliquée, B, injection dans la cavité de l'abdomen

Quatre heures après l'injection, les animaux ont été euthanasiés par hydrate chloral 4 % et placés sur une planche à dissection (figure 8A). La cavité thoracique a été exposée en incisant la musculature de l'abdomen supérieur et du thorax (figure 8B). Le sternum a été rabattu pour révéler la cavité, qui a ensuite été lavée avec 500 μ l de NaCl 0,9% contenant 50 μ l d'EDTA 5% (figure 8C). L'exsudat résultant a été recueilli (figure 8D) dans des Eppendorf préalablement pesés.

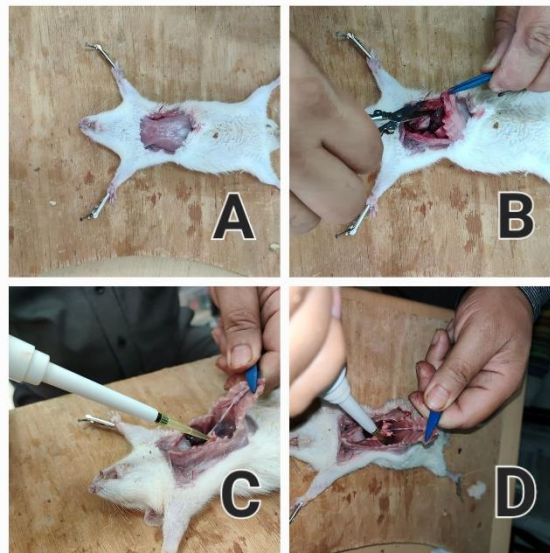


Figure 8 Etapes de la récolte de l'exsudat

A : dissection de la peau, B : incisant de l'abdomen. C : lavage, D : la récolte.

Le volume de l'œdème a été déterminé par une méthode gravimétrique, en appliquant la formule suivante : Volume de l'œdème = Poids final – (Poids à vide + Poids de 500 µl de NaCl 0,9%) en considérant que 1g est égale à 1ml.

Le comptage des globules blancs a été effectué à l'aide d'une cellule de Malassez après une dilution 1/20ème de l'exsudat dans une solution Turk (4 ml d'acide acétique, 4 gouttes de bleu de méthylène à 1 % et 96 ml d'eau distillée).

Ensuite, 30 µl du mélange dilué ont été déposés sur la cellule de Malassez recouverte d'une lamelle. Après une période de sédimentation de 10 minutes, les globules blancs ont été comptés au microscope avec un objectif 10X. Le nombre final de globules blancs par millilitre d'exsudat a été calculé en utilisant l'équation (Nombre de GB/ml = (nombre de cellules dans cinq bandes horizontales) x 40).

Pour but d'une meilleure représentation de l'effet antiinflammatoire, l'effet sur l'œdème a été combiné avec l'effet sur l'infiltration leucocytaire par la formule suivante : nombre total des cellules recrutés = nombre de cellules/ml X volume d'œdème (ml).

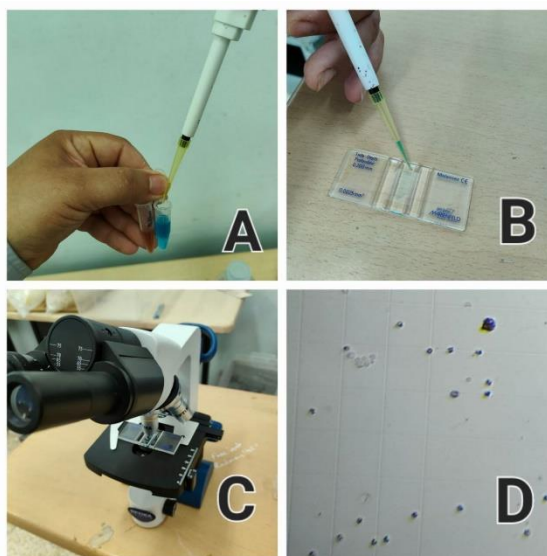


Figure 9 Comptage des cellules

A : dilution, B : la cellule de Malassez, C : microscope, D : comptage

III.2.4. Analyse statistique

Les résultats sont présentés en moyenne \pm l'écart moyenne (SEM). L'étude statistique a été réalisée en utilisant le logiciel GraphPad Prism 5. Le test t de Student est utilisé pour évaluer la signification dans le test préliminaire, l'ANOVA à un paramètre a été utilisée dans les tests suivants, la différence est considérée statistiquement significative au risque de 5% ($p \leq 0.05$).

Chapitre IV

Résultats et Discussion

Nigella sativa est connu pour différentes activités biologiques : effets antioxydants, effets anti-inflammatoire, effets hépato-protectrices, activité anticancéreuse (Randhawa & Al Ghamdi, 2002; Salem, 2005; Gholamnezhad et al., 2016). Ces dernières ont été attribuées dans la plupart des travaux aux huiles volatiles (Salim & Fukushima, 2003) et essentiellement à un des composants majeurs, la thymoquinone (Woo et al., 2012). L'objectif de notre travail est d'évaluer l'effet antiinflammatoire des huiles volatiles sur l'inflammation aigue et de connaitre le composant responsable de cet effet. Nous avons choisi de tester deux composants identifiés dans la recherche bibliographique comme étant les plus abondants dans l'huile volatile de cette plante, la thymoquinone et le p-cymène (partie bibliographique, tableau 1).

IV.1. Tests préliminaires

La recherche bibliographique a montré l'existence de différents modèles animaux pour l'inflammation aigue : œdème de la patte, œdème de l'oreille. Pour connaitre le modèle le plus adapté aux animaux disponibles, nous avons procédé à des tests préliminaires sur l'inflammation induite par le xylène, la carraghénane et l'huile de croton chez les rats et les souris.

IV.1.1. Œdème de la patte induit par la carraghénane

Les résultats préliminaires montrent que l'induction d'un œdème par la carraghénane à 1% provoque une inflammation significative ($p=0,01$) au niveau de la patte chez les rats environnant 28,6% de gonflement (Figure 10A). En revanche, chez la souris, l'œdème de la patte observé était significatif ($p=0,05$) mais avec 4.3% seulement de gonflements (Figure 10B).

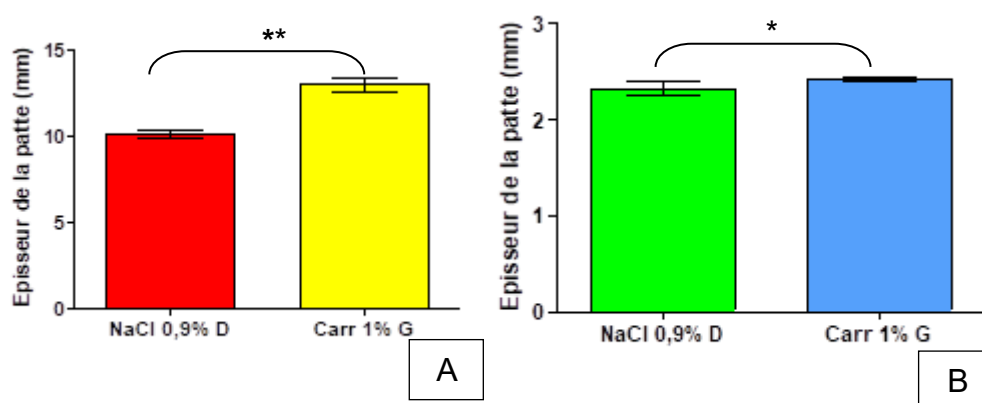


Figure 10 Effet de la carraghénane sur l'œdème de patte

A : les Rats, B : chez les souris

Carr : carraghénane D : Droite, G : Gauche.

*significative ($p=0,05$), **significative ($p=0,01$), ***significative ($p=0,01$), NS : non significative

Morris (2003) a décrit en détails ce modèle de l'inflammation et a obtenu un gonflement avoisinant 80%. Cette nette différence du volume d'œdème obtenu avec nos résultats peut être causée par la méthode utilisée pour la mesure de l'épaisseur de la patte. Nous avons utilisé un pied à coulisse (figure 11A) qui comprime le tissu mou de la patte conduisant à la perte de l'épaisseur contrairement au plethysmomètre utilisé par l'auteur qui mesure par déplacement de l'eau sans pression sur la patte permettant une meilleure évaluation de l'œdème (figure 11B). La faible différence de l'épaisseur entre droite et gauche nous laisse une faible marge pour l'évaluation des effets des substances anti-inflammatoire en prenant en considération la grande variabilité de la réponse entre individus, caractéristique souvent observée dans ce type de modèle expérimental (Morris, 2003).

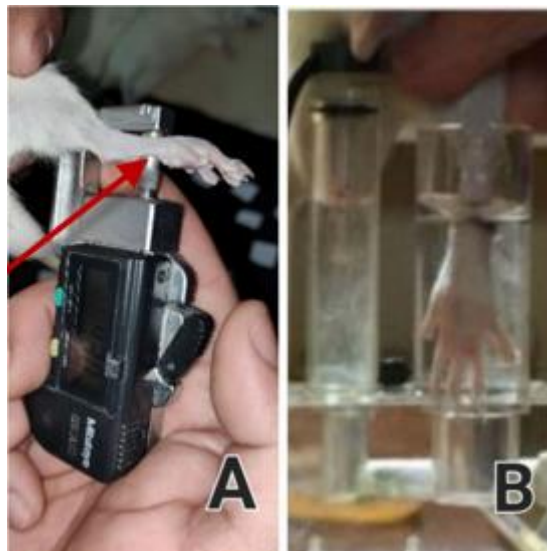


Figure 11 Technique de mesure de la patte

A : pied à coulisse, B : plethysmomètre (Drăgan et *al.*, 2020) flèche rouge : compression

IV.1.2. Œdème de l'oreille

Concernant l'œdème de l'oreille, nous avons réalisé trois tests chez les rats et les souris avec trois produits (carraghénane, xylène, l'huile de croton).

L'injection de la carraghénane à 1% chez les rats provoque un gonflement significatif ($p=0,05$) de 62.5% (figure 12). Chez les souris l'injection intra-auriculaire n'a pas pu être réalisée en raison de l'épaisseur de la seringue (0.32mm-30G) qui est plus grande que l'épaisseur moyenne de l'organe (0.18mm), alors que chez les rats l'épaisseur moyenne est plus grande (0.43 mm) ce qui constitue une contrainte technique majeure.

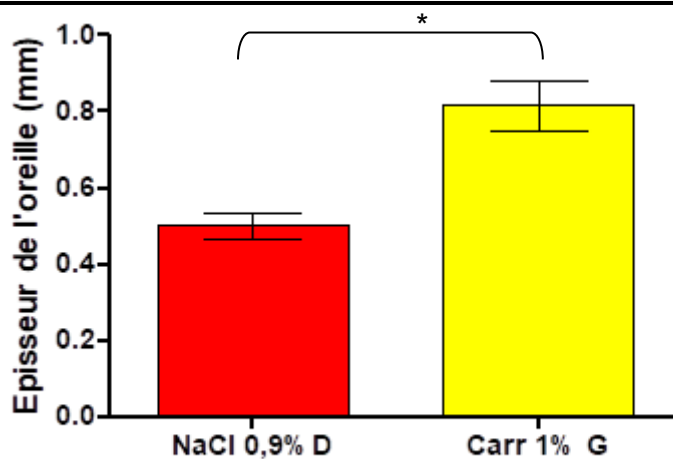


Figure 12 Effet de carraghénane sur l'œdème de l'oreille chez les rats

Carr : carraghénane

D : Droite, G : Gauche.

*significative (p=0,05), **significative (p=0,01), ***significative (p=0,01), NS : non significative

L'inflammation induit par le xylène après 1heur a donné chez les rats un œdème significatif (figure13A) (p=0,05) de 16.2% et chez les souris un œdème de 37.8% non significatif (figure13B) à cause de l'écart entre souris. Le xylène a donné donc un œdème moins intéressant que celui obtenu chez les rats par la carraghénane.

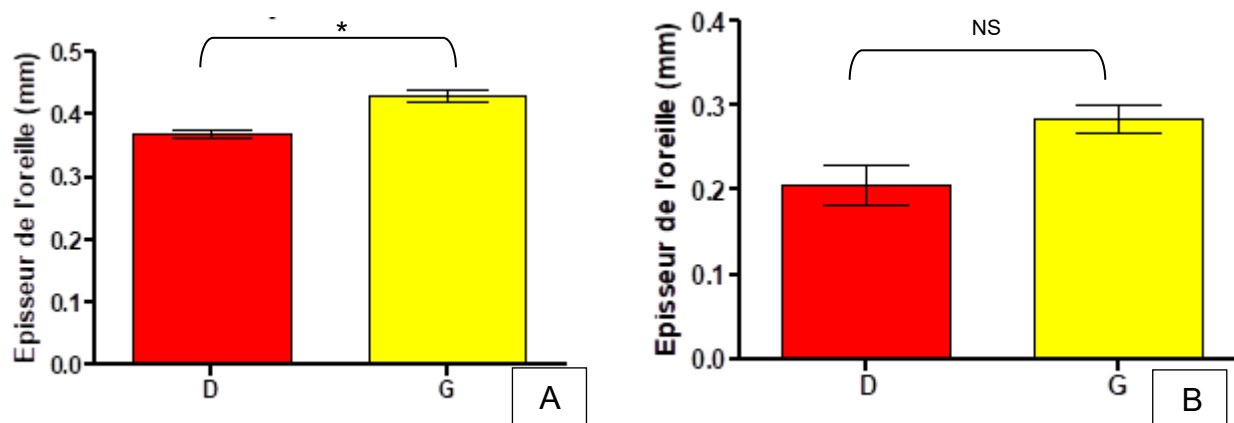


Figure 13 Effet de l'xylène sur l'œdème de l'oreille

A : les Rats, B : chez les souris

D : Droite, G : Gauche.

*significative (p=0,05), **significative (p=0,01), ***significative (p=0,01), NS : non significative

La provocation d'un œdème en utilisant l'huile de croton chez les souris avec les trois concentrations utilisées (0.3%, 1% et 5%) a donné des œdèmes significatif ($p=0,05$) de 133.7%, 140%, et 87.3%, respectivement (figure 14). On peut conclure que la concentration de 1% avec 140% de gonflement et la meilleure par rapport au 0.3% et 5%. L'obtention d'un œdème avoisinant 150% du volume initial de l'oreille nous donne un large intervalle pour tester l'effet anti-inflammatoire des substances actives.

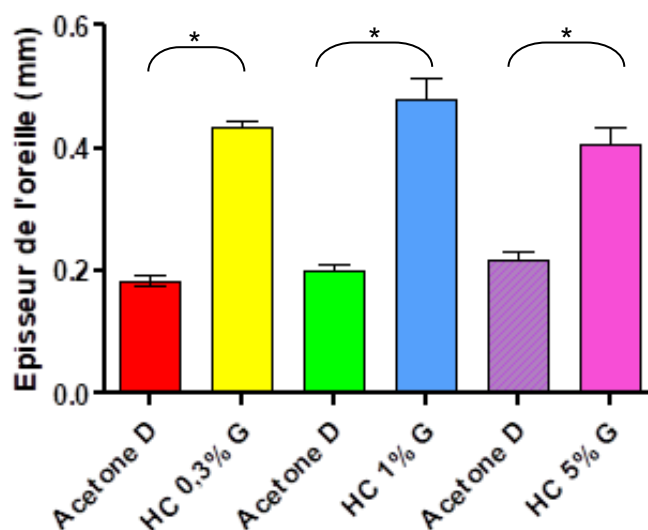


Figure 14 Effet de l'huile de croton sur l'œdème de l'oreille chez les souris

HC : huile de croton

D : Droite, G : Gauche.

*significative ($p=0,05$), **significative ($p=0,01$), ***significative ($p=0,01$), NS : non significative

Malheureusement chez les rats les trois concentrations de l'huile de croton (0.3%, 1% et 5%) n'ont pas donné de résultats concluants car les pourcentages de gonflement étaient de 9.8%, 13.8%, et 3.8%, respectivement ce qui ne représente pas une réponse inflammatoire significative (figure 15) contrairement aux résultats rapportés par Soliman et ses collaborateurs (1983). Nous émettons l'hypothèse que cette discordance est principalement due à la souche de rats employée. En effet, nos travaux ont été menés sur des rats Wistar albinos, tandis que l'étude de référence a utilisé des rats Sprague-Dawley qui peuvent avoir une sensibilité élevée à l'irritation par l'huile de croton.

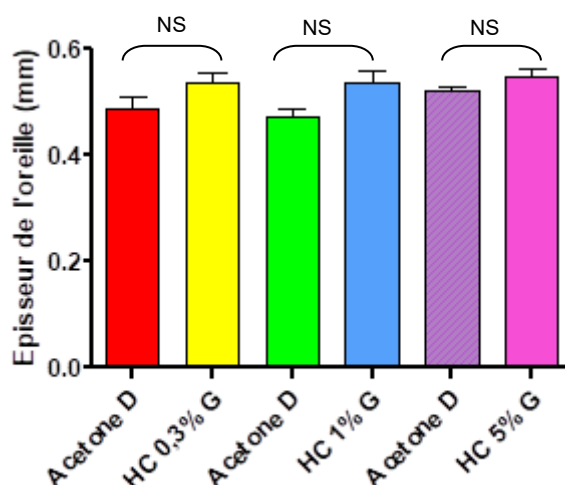


Figure 15 Effet de l'huile de croton sur l'œdème de l'oreille chez les Rats

HC : huile de croton

D : Droite, G : Gauche

*significative ($p=0,05$), **significative ($p=0,01$), ***significative ($p=0,001$), NS : non significative

Bien que le modèle d'inflammation auriculaire induit par l'huile de croton à toutes les concentrations testées se soit avéré valide chez la souris, des contraintes logistiques, notamment un nombre limité d'animaux, n'ont pas permis sa mise en œuvre pour l'évaluation des substances à testées. Par conséquent, le protocole expérimental a été réorienté vers le modèle d'œdème induit par la carraghénane chez le rat, appliqué à la fois à la patte et à l'oreille, malgré que ce dernier n'ait donné qu'un œdème de 28 et 62 % respectivement.

IV.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire sur l'œdème de la patte et de l'oreille chez le rat induit par la carraghénane

En se basant sur les tests préliminaires, nous avons choisi le modèle de l'œdème de la patte et de l'oreille chez le rat mâles induit par la carraghénane pour évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'huile volatile de *Nigella sativa* et ses deux composants majeurs. Le faible volume d'œdème obtenu pour ce modèle en plus de la variabilité de la réponse entre individus ont rendu les résultats obtenus non significatives statistiquement. Ces derniers seront donc discutés sans prendre compte de leur signification statistique.

Dans ce test nous avons évalué les propriétés anti-inflammatoires des huiles volatiles et les deux composants majeurs qui ont une grande possibilité de présenter un potentiel anti-inflammatoire en se basant sur les travaux précédents. Ainsi, l'effet obtenu par une dose de 400 mg/kg des HV est comparé à celui d'un anti-inflammatoire de référence, l'indométacine (5mg/kg). Dans le même test, une dose de 100 mg/kg de thymoquinone et 100 mg/kg de *p*-cymène, qui correspond à leur teneur dans la dose utilisée des HV, a été choisie pour évaluer la participation de ces composants à l'effet des huiles. Les résultats obtenus sont représentés par l'épaisseur d'œdème, dans la Figure 16.

L'injection de la carraghénane dans la patte a provoqué un œdème significatif ($p=0,001$) chez le groupe malade non traité par rapport au groupe non malade qui a reçu seulement le NaCl 0,9%. L'indométacine a réduit l'œdème de 33%. En revanche, l'huile volatile ainsi que les deux composants utilisés ont montré qu'une légère inhibition de $\sim 16\%$ (Figure 16).

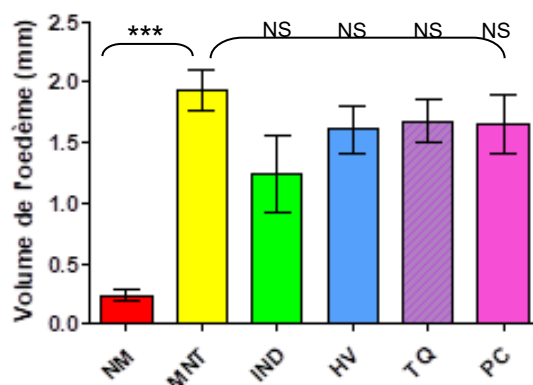


Figure 16 Effet de HV de la nigelle et leurs composantes sur l'œdème de patte
NM(non malade) ; MNT(malade non traité) ; IND(traité par indométacine) ; TQ(traité par thymoquinone) ; PC (traité par p-cymène)

*significative ($p=0,05$), **significative ($p=0,01$), ***significative ($p=0,001$), NS : non significative

Nous résultats contraste avec les résultats rapportés par Parveen et ces collaborateurs (2011). Dans leur étude, un extrait éthanolique de *Nigella sativa* administré par voie orale a produit une inhibition significative de l'œdème de la patte. Plus précisément, des doses de 250 mg/kg et 500 mg/kg ont réduit l'œdème de 28,75 % et 43,79 % respectivement, une heure seulement après l'injection de carraghénane ce qui est un peu étrange car la carraghénane nécessite entre (4 à 5 heures) pour donner un œdème maximal (Morris, 2003) (figure 17).

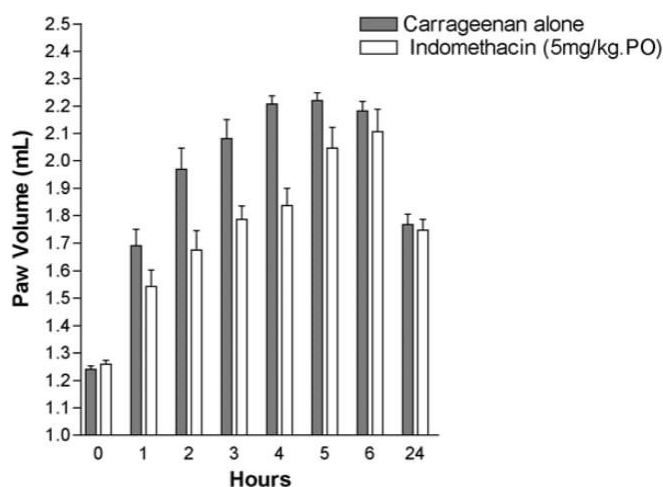


Figure 17 Temps de la Réponse inflammatoire après injection de carraghénane (Morris, 2003)

Alya et Samiha (1997) ont étudié l'effet des de l'huile volatile et de la thymoquinone sur l'œdème de patte par administration intrapéritonéale et ont obtenu une réduction de 64 et 96% avec l'huile volatile (0,66 et 1,55 ml/Kg, respectivement) et 38, 50 et 100% avec la thymoquinone (0.5, 1 et 5 mg/Kg). Ces résultats sont très élevés par rapport à ce que nous avons obtenus par voie orale. La différence de la voie d'administration peut être la cause, en influençant l'absorption des substances dans le tractus gastro-intestinal (Ahmad *et al.*, 2015).

De manière intéressante, les résultats du test de l'œdème de l'oreille présentent une image différente. L'huile volatile (HV) a montré une efficacité quasi équivalente à celle de l'indométacine (32 et 29,14 %, respectivement), et supérieure à celle de ses propres composants (TQ et PC) qui pris isolément n'ont réduit que modérément l'inflammation (6,09 et 19,14%). Cette observation suggère fortement un effet synergique entre les différents composés présents dans l'huile volatile. Il est possible que l'action combinée de la TQ, du PC et d'autres molécules minoritaires dans l'huile produise un effet anti-inflammatoire plus complet et plus puissant que l'action de chaque molécule seule (Silveira *et al.*, 2017).

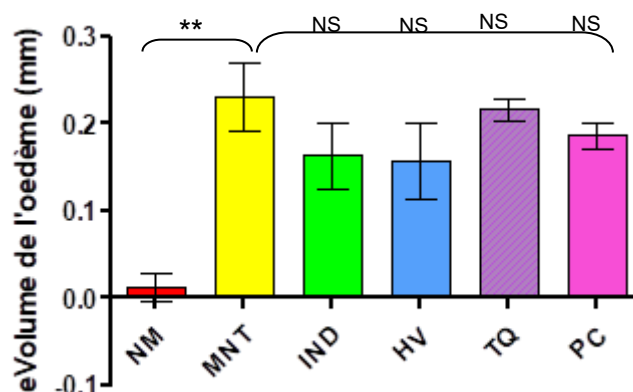


Figure 18 Effet de HV de la nigelle et leurs composantes sur l'œdème de l'oreille
 NM(non malade) ; MNT(malade non traité) ; IND(traité par indométacin) ; TQ(traité par thymoquinone) ; PC (traité par p-cymène)

*significative (p=0,05), **significative (p=0,01), ***significative (p=0,01), NS : non significative

IV.3. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire sur le modèle de pleurésie induite par carraghénane chez les rats

Dans ce test, nous avons évalué les propriétés anti-inflammatoires des huiles volatiles et les deux composants majeurs sur deux paramètres : le volume d'œdème et l'infiltration leucocytaire, les résultats de ces deux paramètres ont été combinés dans une seule courbe où figure le nombre total des leucocytes recruté (figure 20). Afin de caractériser plus le mécanisme anti-inflammatoire de nos substances, la simple mesure du volume de l'exsudat pleural, qui

reflète la perméabilité vasculaire, s'avère insuffisante. Il est donc essentiel de quantifier également la réponse cellulaire. Le comptage des leucocytes nous permet d'évaluer directement l'inhibition de la migration de ces cellules immunitaires vers le site de l'inflammation. Nous avons testé les mêmes substances comme pour l'œdème de la patte et l'oreille et avec les mêmes doses.

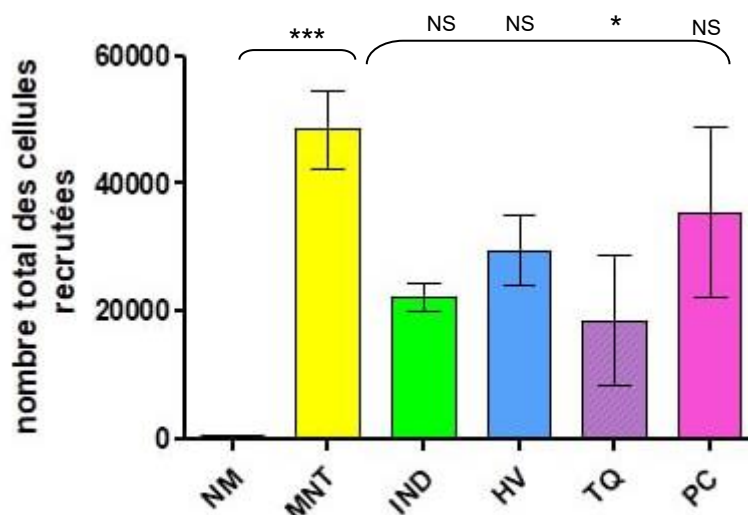


Figure 19 Effet de HV de la nigelle et leurs composantes sur l'infiltration leucocytaire dans la pleurésie

NM(non malade) ; MNT(malade non traité) ; IND(traité par indométacin) ; TQ(traité par thymoquinone) : PC (traité par p-cymène)

*significative (p=0,05), **significative (p=0,01), ***significative (p=0,01), NS : non significative

L'injection de la carraghénane dans la cavité pleurale a provoqué une inflammation, augmentant significativement le volume de l'exsudat chez les rats par rapport au groupe témoin non malade. L'indométacine, l'HV, TQ et le PC ont tous montré une inhibition du volume de l'exsudat de 54, 39, 61,9 et 26,8% respectivement.

Ces résultats sont en parfaite adéquation avec ceux de Boudiaf et ses collaborateurs (2016), qui ont également démontré que la TQ diminue significativement l'accumulation de neutrophiles dans la cavité pleurale dans le même modèle expérimental. Ce travail nous fournit un mécanisme d'action précis pour expliquer ces observations : la TQ agit directement sur les neutrophiles pour inhiber leurs fonctions pro-inflammatoires. Il a été prouvé que la TQ empêche la production d'anions superoxydes en bloquant la phosphorylation de la sous-unité p47PHOX de l'enzyme NADPH oxydase. De plus, elle inhibe la dégranulation, c'est-à-dire la libération d'enzymes et de protéines pro-inflammatoires, en agissant sur les voies de signalisation en amont comme les PKC et les MAPK. En inhibant ainsi l'activation des neutrophiles, la TQ

empêche l'amplification de la réponse inflammatoire, ce qui explique la réduction de l'œdème et de l'infiltration cellulaire observée dans notre étude.

L'activité anti-inflammatoire que nous avons observée pour le *p*-cymène est en parfait accord avec les travaux de Bonjardim et ses collaborateurs (2012). Dans une étude utilisant également la carraghénane pour induire une inflammation intrapéritonéale chez la souris, ces auteurs ont rapporté que le *p*-cymène à une dose identique à la nôtre (100 mg/kg) produisait une réaction anti-inflammatoire significative. Fait important, ils ont attribué cet effet à une réduction marquée de la migration des leucocytes vers le site de l'inflammation.

L'étude de Wu et ses collaborateurs (2020) sur les macrophages murins rapportent que le *p*-cymène possède de puissantes propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes. Ils ont démontré que le *p*-cymène réduit de manière significative la production de médiateurs pro-inflammatoires, tels que le monoxyde d'azote (NO), le TNF- α et l'IL-6, dans des macrophages stimulés par le LPS. De plus, ils ont observé une diminution du stress oxydatif. Ces résultats suggèrent que, au niveau cellulaire, le *p*-cymène a un effet protecteur et anti-inflammatoire clair.

Conclusion

Nigella sativa, est l'une des plantes médicinales qui appartient à la famille des Renonculacées. Elle est fréquemment incorporée dans la médecine traditionnelle à travers de le monde. Nous avons réalisé ce travail pour l'évaluation du potentiel anti-inflammatoire de l'huile volatile de *Nigella sativa* et de ses deux principaux composants majeurs, la thymoquinone et le p-cymène, dans des modèles d'inflammation aigue *in vivo*.

Un test préliminaire a montré que l'œdème de l'oreille induit par l'huile de croton est le plus adapté à cette étude suivie par l'œdème de patte et de l'oreille induit par la carraghénane. Les résultats de notre travail sur ce dernier ont confirmé la capacité de l'huile volatile à réduire l'œdème inflammatoire.

Les résultats du travail sur la pleurésie ont aussi confirmé l'efficacité de l'huile volatile en plus de la thymoquinone et le p-cymène dans l'inhibition de l'infiltration leucocytaire aux cours de l'inflammation.

Des études dans le futur doivent continuer l'évaluation de l'effet antiinflammatoire sur d'autres modèles notamment induits par l'huile de croton chez les souris. Ainsi que la recherche des composants responsable des effets bénéfiques et leurs mécanismes d'actions pour le but de découvrir de nouvelles thérapies pour l'inflammation qui est un des désordres du système immunitaire les plus communs.

Bibliographie

- Abbas, A. T., Abdel-Aziz, M. M., Zalata, K. R., & Abd Al-Galel, T. E.-D. (2005). Effect of dexamethasone and *Nigella sativa* on peripheral blood eosinophil count, IgG1 and IgG2a, cytokine profiles and lung inflammation in murine model of allergic asthma. *The Egyptian Journal of Immunology*, 12(1), 95-102.
- Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Khan, S. A., Najmi, A. K., Siddique, N. A., Damanhour, Z. A., & Anwar, F. (2013). A review on therapeutic potential of *Nigella sativa* : A miracle herb. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(5), 337-352.
[https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60075-1](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60075-1)
- Ahmad, A., Khan, R. M. A., Alkharfy, K. M., Raish, M., Al-Jenoobi, F. I., & Al-Mohizea, A. M. (2015). Effects of Thymoquinone on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Glibenclamide in a Rat Model. *Natural Product Communications*, 10(8), 1934578X1501000821. <https://doi.org/10.1177/1934578X1501000821>
- Al-Ali, A., Alkhawajah, A. A., Randhawa, M. A., & Shaikh, N. A. (2008). ORAL AND INTRAPERITONEAL LD50 OF THYMOQUINONE, AN ACTIVE PRINCIPLE OF NIGELLA SATIVA, IN MICE AND RATS. *J Ayub Med Coll Abbottabad*.
- Alya, M., & Samiha AM, E. M. (1997). < A> study of the anti-inflammatory activity of *Nigella sativa* L. and thymoquinone in rats.
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/emr-47058>
- Ashraf, S. S., Rao, M. V., Kaneez, F. S., Qadri, S., Al-Marzouqi, A. H., Chandranath, I. S., & Adem, A. (2011). *Nigella sativa* Extract as a Potent Antioxidant for Petrochemical-Induced Oxidative Stress. *Journal of Chromatographic Science*, 49(4), 321-326.
<https://doi.org/10.1093/chrsci/49.4.321>
- Atta, M. (2003). Some characteristics of nigella (*Nigella sativa* L.) seed cultivated in Egypt and its lipid profile. *Food Chemistry*, 83(1), 63-68. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(03\)00038-4](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(03)00038-4)
- Awad, A. S., Kamel, R., & Sherief, M.-A. E. (2011). Effect of thymoquinone on hepatorenal dysfunction and alteration of CYP3A1 and spermidine/spermine N-1-acetyl-transferase gene expression induced by renal ischaemia–reperfusion in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63(8), 1037-1042. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01303.x>
- Bonjardim, L. R., Cunha, E. S., Guimarães, A. G., Santana, M. F., Oliveira, M. G. B., Serafini, M. R., Araújo, A. A. S., Antonioli, Â. R., Cavalcanti, S. C. H., Santos, M. R. V., & Quintans-Júnior, L. J. (2012). Evaluation of the Anti-Inflammatory and Antinociceptive Properties of p-Cymene in Mice. *Zeitschrift Für Naturforschung C*, 67(1-2), 15-21.
<https://doi.org/10.1515/znc-2012-1-203>
- Boskabady, M., Shirmohammadi, B., Jandaghi, P., & Kiani, S. (2004). Possible mechanism(s) for relaxant effect of aqueous and macerated extracts from *Nigella sativa* on tracheal chains of guinea pig. *BMC Pharmacology*, 4(1), 3. <https://doi.org/10.1186/1471-2210-4-3>

- Boskabady, & Shirmohammadi, B. (2001). *Boskabady, M.H. and Shirmohammadi, B. (2001). Inhibitory... -*
https://scholar.google.com/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=Boskabady%2C+M.H.+and+Shirmohammadi%2C+B.+%282001%29.+Inhibitory+effect+of+Nigella+sativa+on+calcium+channels+of+isolated+guinea-pig+tracheal+chains.+Eur.+Respir.+J.+18%3A109&btnG=
- Boudiaf, K., Hurtado-Nedelec, M., Belambri, S. A., Marie, J.-C., Derradji, Y., Benboubetra, M., El-Benna, J., & Dang, P. M.-C. (2016). Thymoquinone strongly inhibits fMLF-induced neutrophil functions and exhibits anti-inflammatory properties in vivo. *Biochemical Pharmacology*, 104, 62-73. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.01.006>
- Brand, D. D., Latham, K. A., & Rosloniec, E. F. (2007). Collagen-induced arthritis. *Nature Protocols*, 2(5), 1269-1275. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.173>
- Bruno, K. F., Silva, J. A., Silva, T. A., Batista, A. C., Alencar, A. H. G., & Estrela, C. (2010). Characterization of inflammatory cell infiltrate in human dental pulpitis. *International Endodontic Journal*, 43(11), 1013-1021. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2010.01757.x>
- Cailhier, J. F., Sawatzky, D. A., Kipari, T., Houlberg, K., Walbaum, D., Watson, S., Lang, R. A., Clay, S., Kluth, D., Savill, J., & Hughes, J. (2006). Resident pleural macrophages are key orchestrators of neutrophil recruitment in pleural inflammation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173(5), 540-547. <https://doi.org/10.1164/rccm.200504-538OC>
- Cheikh-Rouhou, S., Besbes, S., Hentati, B., Blecker, C., Deroanne, C., & Attia, H. (2007). *Nigella sativa* L. : Chemical composition and physicochemical characteristics of lipid fraction. *Food Chemistry*, 101(2), 673-681. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.02.022>
- Chevallier, A. (1996). *The Encyclopedia of Medicinal Plants*. DK Pub.
- Cooper, D., Iqbal, A. J., Gittens, B. R., Cervone, C., & Perretti, M. (2012). The effect of galectins on leukocyte trafficking in inflammation : Sweet or sour? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1253(1), 181-192. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06291.x>
- Crunkhorn, P., & Meacock, S. C. R. (1971). Mediators of the inflammation induced in the rat paw by carrageenin. *British Journal of Pharmacology*, 42(3), 392-402. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1971.tb07124.x>
- Cuzzocrea, S., Mazzon, E., Calabro, G., Dugo, L., De Sarro, A., van de LOO, F. a. J., & Caputi, A. P. (2000). Inducible Nitric Oxide Synthase—Knockout Mice Exhibit Resistance to Pleurisy and Lung Injury Caused by Carrageenan. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(5), 1859-1866. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.5.9912125>
- De Cássia da Silveira e Sá, R., Lima, T. C., Da Nóbrega, F. R., De Brito, A. E. M., & De Sousa, D. P. (2017). Analgesic-Like Activity of Essential Oil Constituents : An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), Article 12. <https://doi.org/10.3390/ijms18122392>

- Drăgan, M., Stan, C. D., Iacob, A. T., Dragostin, O. M., Boancă, M., Lupușoru, C. E., Zamfir, C. L., & Profire, L. (2020). Biological Evaluation of Azetidine-2-One Derivatives of Ferulic Acid as Promising Anti-Inflammatory Agents. *Processes*, 8(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/pr8111401>
- Edwards, J., AD, S., & DA, W. (1981). THE FORMATION OF A STRUCTURE WITH THE FEATURES OF SYNOVIAL LINING BY SUBCUTANEOUS INJECTION OF AIR : AN IN VIVO TISSUE CULTURE SYSTEM. *THE FORMATION OF A STRUCTURE WITH THE FEATURES OF SYNOVIAL LINING BY SUBCUTANEOUS INJECTION OF AIR: AN IN VIVO TISSUE CULTURE SYSTEM*.
- El Tahir, K. E. H., Ashour, M. M. S., & 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: The Vascular System*, 24(5), 1123-1131. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(93\)90359-6](https://doi.org/10.1016/0306-3623(93)90359-6)
- El-Dakhakhny, M., Mady, N. I., & Halim, M. A. (2000). Nigella sativa L. Oil Protects against Induced Hepatotoxicity and Improves Serum Lipid Profile in Rats. *Arzneimittelforschung*, 50(9), 832-836. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300297>
- El-Kadi, A., & Kandil, O. (1986). Effect of Nigella sativa (the black seed) on immunity. *Proceeding of the 4th International Conference on Islamic Medicine, Kuwait. Bull Islamic Med*, 4, 344-348.
- El-Kadi, Kandil, & Tabuni. (1995). *Nigella sativa and cell mediated immunity. Arch. AIDS. Res.* https://scholar.google.com/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=El-Kadi%2C+A.%2C+Kundil%2C+O.%2C+and+Tabani%2C+A.M.%2C+%281995%29.+Nigella+sativa+and+cell+mediated+immunity+Arch.+AIDS.+Res.+1%3A+55.&btnG=
- El-Obeid, A., Hassib, A., Pontén, F., & Westermarck, B. (2006). Effect of herbal melanin on IL-8 : A possible role of Toll-like receptor 4 (TLR4). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 344(4), 1200-1206. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.04.035>
- Fauve, R. M., & Hevin, M. B. (1998). Réaction inflammatoire et réactions immunitaires. *L'inflammation (JL Eurotext, éd.)*, 10.
- Fröde, T. S., Souza, G. E. P., & Calixto, J. B. (2001). THE MODULATORY ROLE PLAYED BY TNF- α AND IL-1 β IN THE INFLAMMATORY RESPONSES INDUCED BY CARRAGEENAN IN THE MOUSE MODEL OF PLEURISY. *Cytokine*, 13(3), 162-168. <https://doi.org/10.1006/cyto.2000.0816>
- Gábor, M. (2002). The Mouse Ear as a Model for Cutaneous Irritation. *Journal of Toxicology: Cutaneous and Ocular Toxicology*, 21(3), 191-202. <https://doi.org/10.1081/CUS-120013039>
- Gábor, M. (2003). Models of Acute Inflammation in the Ear. In P. G. Winyard & D. A. Willoughby (Éds.), *Inflammation Protocols* (p. 129-137). Humana Press. <https://doi.org/10.1385/1-59259-374-7:129>

- Garbacki, N., Gloaguen, V., Damas, J., Hoffmann, L., Tits, M., & Angenot, L. (2000). Inhibition of croton oil-induced oedema in mice ear skin by capsular polysaccharides from Cyanobacteria. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 361(4), 460-464. <https://doi.org/10.1007/s002109900206>
- Ghannadi, A., Hajhashemi, V., & Jafarabadi, H. (2005). An Investigation of the Analgesic and Anti-Inflammatory Effects of *Nigella sativa* Seed Polyphenols. *Journal of Medicinal Food*, 8(4), 488-493. <https://doi.org/10.1089/jmf.2005.8.488>
- 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>
- Gholamnezhad, Z., Havakhah, S., & Boskabady, M. H. (2016). Preclinical and clinical effects of *Nigella sativa* and its constituent, thymoquinone : A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 190, 372-386. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.06.061>
- Glenn, E., Bowman, B. J., & Rohloff, N. A. (1978). Simple laboratory procedures for the evaluation of topically-active anti-inflammatory drugs. *Agents and Actions*, 8(5), 497-503. <https://doi.org/10.1007/BF02111436>
- Hajhashemi, V., Ghannadi, A., & Jafarabadi, H. (2004). Black cumin seed essential oil, as a potent analgesic and antiinflammatory drug. *Phytotherapy Research*, 18(3), 195-199. <https://doi.org/10.1002/ptr.1390>
- Haq, A., Abdullatif, M., Lobo, P. I., Khabar, K. S. A., Sheth, K. V., & Al-Sedairy, S. T. (1995). *Nigella sativa* : Effect on human lymphocytes and polymorphonuclear leukocyte phagocytic activity. *Immunopharmacology*, 30(2), 147-155. [https://doi.org/10.1016/0162-3109\(95\)00016-M](https://doi.org/10.1016/0162-3109(95)00016-M)
- Heiman, A. S., Taraporewala, I. B., & Lee, H. J. (1989). Local anti-inflammatory activity of steroid-21-oate esters in the carrageenan pleurisy model of acute inflammation. *Drug Development Research*, 17(2), 153-160. <https://doi.org/10.1002/ddr.430170207>
- Iqbal, M. (2022). *Complementary and Alternative Medicinal Approaches for Enhancing Immunity*. CRC Press.
- Isik, A. F., Kati, I., Bayram, I., & Ozbek, H. (2005). A new agent for treatment of acute respiratory distress syndrome : Thymoquinone. An experimental study in a rat model. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 28(2), 301-305. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.04.012>
- Ismaël Al-Boukhari, M. ibn. (1890). عمدة القارى لشرح صحيح البخارى. دار الطباعة العامرة،
- Kacem, R., & Meraihi, Z. (2006). Effects of Essential Oil Extracted from *Nigella sativa* (L.) Seeds and Its Main Components on Human Neutrophil Elastase Activity. *YAKUGAKU ZASSHI*, 126(4), 301-305. <https://doi.org/10.1248/yakushi.126.301>
- Kaimba, B. M., Mahamat, Y., & Akouya, S. D. (2015). Cholécystectomie laparoscopique pour cholécystite aiguë lithiasique : À propos de 22 cas colligés à l'hôpital de la renaissance de

- Ndjamena. *Pan African Medical Journal*, 21(1), Article 1.
<https://doi.org/10.11604/pamj.2015.21.311.6823>
- Kanter, M. (2008). Effects of *Nigella sativa* and its Major Constituent, Thymoquinone on Sciatic Nerves in Experimental Diabetic Neuropathy. *Neurochemical Research*, 33(1), 87-96.
<https://doi.org/10.1007/s11064-007-9419-5>
- Kanter, M., Coskun, O., Korkmaz, A., & Oter, S. (2004). Effects of *Nigella sativa* on oxidative stress and β -cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, 279A(1), 685-691. <https://doi.org/10.1002/ar.a.20056>
- Khaleghparast, S. K. (2015). *Rôle de l'interleukine-33 dans des modèles expérimentaux d'inflammation chronique* [Phdthesis, Université Sorbonne Paris Cité].
<https://theses.hal.science/tel-01686637>
- Kitajima, S., Takuma, S., & Morimoto, M. (1999). Tissue Distribution of Dextran Sulfate Sodium (DSS) in the Acute Phase of Murine DSS-Induced Colitis. *Journal of Veterinary Medical Science*, 61(1), 67-70. <https://doi.org/10.1292/jvms.61.67>
- Kooti, W., Hasanzadeh-Noohi, Z., Sharafi-Ahvazi, N., Asadi-Samani, M., & Ashtary-Larky, D. (2016). Phytochemistry, pharmacology, and therapeutic uses of black seed (*Nigella sativa*). *Chinese Journal of Natural Medicines*, 14(10), 732-745. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(16\)30088-7](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(16)30088-7)
- Kosala, K., Widodo, M. A., Santoso, S., & Karyono, S. (2018). In vitro and In vivo Anti-inflammatory Activities of *Coptosapelta flavescens* Korth Root's Methanol Extract. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8,(9), 042-048. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2018.8907>
- Kou, J., Sun, Y., Lin, Y., Cheng, Z., Zheng, W., Yu, B., & Xu, Q. (2005). Anti-inflammatory Activities of Aqueous Extract from *Radix Ophiopogon japonicus* and Its Two Constituents. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28(7), 1234-1238.
<https://doi.org/10.1248/bpb.28.1234>
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2015). Inflammation and repair. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, 1, 69-111.
- Lafon, A., Tala, S., Lafon, V., Ahossi, V., Larras, P., Châtel, C., Perrin, D., Béjot, Y., & Giroud, M. (2013). Inflammation buccale et accidents vasculaires cérébraux ischémiques non fatals. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 19(4), Article 4.
<https://doi.org/10.1051/mbcb/2013078>
- Lambert, M., & Gressier, F. (2019). [Inflammatory Biomarkers and Postpartum Depression : A Systematic Review of Literature]. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*, 64(7), 471-481. <https://doi.org/10.1177/0706743719828970>
- Linden, A., Lofdahl, C. G., Ullman, A., & Skoogh, B. E. (1993). Nonadrenergic, noncholinergic responses stabilize smooth muscle tone, with and without parasympathetic

activation, in guinea-pig isolated airways. *European Respiratory Journal*, 6(3), 425-433.
<https://doi.org/10.1183/09031936.93.06030425>

Low, D., Nguyen, D. D., & Mizoguchi, emiko. (2013). *Animal models of ulcerative colitis and their application in drug research*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Animal-models-of-ulcerative-colitis-and-their-in-Low-Nguyen/97fe80e82bfe88b3da1b4a085be55ccaccb8a005?p2df>

Mansour, M. A., Nagi, M. N., El-Khatib, A. S., & Al-Bekairi, A. M. (2002). Effects of thymoquinone on antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation and DT-diaphorase in different tissues of mice : A possible mechanism of action. *Cell Biochemistry and Function*, 20(2), 143-151. <https://doi.org/10.1002/cbf.968>

Mansour, M., & and Tornhamre, S. (2004). Inhibition of 5-lipoxygenase and Leukotriene C4 Synthase in Human Blood Cells by Thymoquinone. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 19(5), 431-436. <https://doi.org/10.1080/14756360400002072>

Mashayekhi, H., Rezaee, R., & Karimi, G. (2020). Review Nigella sativa (black seed) safety : An overview. *Asian biomedicine*, 14, 127-137. <https://doi.org/10.1515/abm-2020-0020>

Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010 : New Adventures of an Old Flame. *Cell*, 140(6), 771-776. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006>

Moghadasian, M. H., & Frohlich, J. J. (1999). Effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism and atherosclerosis : Clinical and experimental evidence. *The American Journal of Medicine*, 107(6), 588-594. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00285-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00285-5)

Morris, C. J. (2003). Carrageenan-Induced Paw Edema in the Rat and Mouse. In P. G. Winyard & D. A. Willoughby (Éds.), *Inflammation Protocols* (p. 115-121). Humana Press. <https://doi.org/10.1385/1-59259-374-7:115>

Noor, A. A. M. (2024). Exploring the Therapeutic Potential of Terpenoids for Depression and Anxiety. *Chemistry & Biodiversity*, 21(10), e202400788. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202400788>

Okayasu, I., Hatakeyama, S., Yamada, M., Ohkusa, T., Inagaki, Y., & Nakaya, R. (1990). A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. *Gastroenterology*, 98(3), 694-702. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)90290-H](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90290-H)

Ozugurlu, F., Sahin, S., Idiz, N., Akyol, O., Ilhan, A., Yigitoglu, R., & Isik, B. (2005). The effect of Nigella sativa oil against experimental allergic encephalomyelitis via nitric oxide and other oxidative stress parameters. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-Le-Grand, France)*, 51(3), 337-342.

Pahwa, R., Goyal, A., & Jialal, I. (2022). Chronic Inflammation. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. https://europepmc.org/article/nbk/nbk493173?utm_medium=email&utm_source=transaction

- Parveen, S., Bachar, S. chandra, & Begum, Z. A. (2011). Effect of *Nigella sativa* Linn (Ranunculaceae) ground seed extract on carrageenan induced inflammation in rats. *Ibrahim Medical College Journal*, 5(1), Article 1. <https://doi.org/10.3329/imcj.v5i1.9857>
- Randhawa, M. A., & Al-Ghamdi, M. S. (2002). A review of the pharmaco-therapeutic effects of *Nigella sativa*. *Pakistan J Med Res*, 41(2), 77-83.
- Raymondjean, M. (2007). Les mécanismes de l'inflammation périphérique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2007(389), 21-28. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(07\)80058-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(07)80058-X)
- Richard, C. P., Lynn, O.-D., Chang, J., & Alan J. Lewis. (1985). Modulation of mouse ear edema by cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors and other pharmacologic agents. *Agents and Actions*, 17(2), 197-204. <https://doi.org/10.1007/BF01966592>
- Salem, M. L. (2005). Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International Immunopharmacology*, 5(13), 1749-1770. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.06.008>
- Salim, E. I., & Fukushima, S. (2003). Chemopreventive Potential of Volatile Oil From Black Cumin (*Nigella sativa* L.) Seeds Against Rat Colon Carcinogenesis. *Nutrition and Cancer*, 45(2), 195-202. https://doi.org/10.1207/S15327914NC4502_09
- Salim, E. I., & Fukushima, S. (2003). Chemopreventive Potential of Volatile Oil From Black Cumin (*Nigella sativa* L.) Seeds Against Rat Colon Carcinogenesis. *Nutrition and Cancer*, 45(2), 195-202. https://doi.org/10.1207/S15327914NC4502_09
- Sayed, A. A. R. (2008). Thymoquinone protects renal tubular cells against tubular injury. *Cell Biochemistry and Function*, 26(3), 374-380. <https://doi.org/10.1002/cbf.1454>
- Schleicher, P., & Saleh, M. (2000). *Black Cumin : The Magical Egyptian Herb for Allergies, Asthma, and Immune Disorders*. Simon and Schuster.
- Scott, A., Khan, K. M., Cook, J. L., & Duronio, V. (2004). What is "inflammation"? Are we ready to move beyond Celsus? *British Journal of Sports Medicine*, 38(3), 248-249. <https://doi.org/10.1136/bjsm.2003.011221>
- Sedgwick, A. D., Sin, Y. M., Edwards, J. C. W., & Willoughby, D. A. (1983). Increased inflammatory reactivity in newly formed lining tissue. *The Journal of Pathology*, 141(4), 483-495. <https://doi.org/10.1002/path.1711410406>
- Sedgwick, A., MS, K., DA, W., & M, P. (1981). EFFECTS OF SERA AND EXUDATE FROM CARRAGEENAN-TREATED RATS ON TWO MODELS OF ACUTE INFLAMMATION. *EFFECTS OF SERA AND EXUDATE FROM CARRAGEENAN-TREATED RATS ON TWO MODELS OF ACUTE INFLAMMATION*.
- Selye, H. (1953). ON THE MECHANISM THROUGH WHICH HYDROCORTISONE AFFECTS THE RESISTANCE OF TISSUES TO INJURY : AN EXPERIMENTAL STUDY

WITH THE GRANULOMA POUCH TECHNIQUE. *Journal of the American Medical Association*, 152(13), 1207-1213. <https://doi.org/10.1001/jama.1953.63690130001006>

Soehnlein, O., & Lindbom, L. (2010). Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 10(6), 427-439. <https://doi.org/10.1038/nri2779>

Soliman, K. F. A., Soliman, M. R. I., Owasoyo, J. O., & Walker, C. A. (1983). Diurnal variation in the phlogogenic response of rats to inflammatory agents. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 35(6), 388-389. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1983.tb02964.x>

Spector, W. G., & Willoughby, D. A. (1957). Histamine and 5-hydroxytryptamine in acute experimental pleurisy. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 74(1), 57-65. <https://doi.org/10.1002/path.1700740109>

Sultan, M. T., Butt, M. S., Ahmad, R. S., Pasha, I., Ahmad, A. N., & Qayyum, M. M. N. (2012). Supplementation of *Nigella sativa* fixed and essential oil mediates potassium bromate induced oxidative stress and multiple organ toxicity. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 25(1), 175-181.

Tazi-Mezalek, R., Laroumagne, S., Dutau, H., Elharrar, X., & Astoul, P. (2017). *Autoevaluaciones del artículo : Derrame pleural*.

Tedgui, A. (2011). Focus on Inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(5), 958-959. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.227355>

Tekeoglu, I., Dogan, A., & Demiralp, L. (2006). Effects of thymoquinone (volatile oil of black cumin) on rheumatoid arthritis in rat models. *Phytotherapy research: PTR*, 20(10), 869-871.

Tekeoglu, I., Dogan, A., Ediz, L., Budancamanak, M., & Demirel, A. (2007). Effects of thymoquinone (volatile oil of black cumin) on rheumatoid arthritis in rat models. *Phytotherapy Research*, 21(9), 895-897. <https://doi.org/10.1002/ptr.2143>

Thakur, S., Kaurav, H., & Chaudhary, G. (2021). *Nigella sativa* (Kalonji) : A Black Seed of Miracle. *International Journal of Research and Review*, 8(4), 342-357. <https://doi.org/10.52403/ijrr.20210441>

Towbin, H., Pignat, W., & Wiesenber, I. (1995). Time-dependent cytokine production in the croton oil-induced mouse ear oedema and inhibition by prednisolone. *Inflammation Research*, 44(S2), S160-S161. <https://doi.org/10.1007/BF01778311>

Varghese, E. (Earaplackal). (1996). *Applied ethnobotany : A case study among the Kharias of Central India*. Deep Publications. <https://cir.nii.ac.jp/crid/1130282269824794752>

Vinegar, R., Schreiber, W., & Hugo, R. (1969). BIPHASIC DEVELOPMENT OF CARRAGEENIN EDEMA IN RATS. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 166(1), 96-103. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(25\)28209-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(25)28209-X)

Wang, G.-Q., Xu, T., Bu, X.-M., & Liu, B.-Y. (2012). Anti-inflammation Effects of Corn Silk in a Rat Model of Carrageenin-Induced Pleurisy. *Inflammation*, 35(3), 822-827. <https://doi.org/10.1007/s10753-011-9382-9>

Wildman, R. (2002). *Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods*. CRC Press.

Willoughby, D. A., & DiRosa, M. (1972). Studies on the mode of action of non-steroid anti-inflammatory drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 31(6), 540. <https://doi.org/10.1136/ard.31.6.540>

Winter, C. A., Risley, E. A., & Nuss, G. W. (1962). Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 111(3), 544-547. <https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>

Wirtz, S., & Neurath, M. F. (2007). Mouse models of inflammatory bowel disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(11), 1073-1083. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.07.003>

Woo, C. C., Kumar, A. P., Sethi, G., & Tan, K. H. B. (2012). Thymoquinone : Potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochemical Pharmacology*, 83(4), 443-451. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.09.029>

Wu, T., Mazhar, Z., Alsayrafi, D., & Garelnabi, M. (2020). p-Cymene Modulate Oxidative Stress and Inflammation in Murine Macrophages : Potential Implication in Atherosclerosis. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 18(2), 151-157. <https://doi.org/10.2174/1871525717666191118112310>

Zakir, S. D. of F. S. and T., Sarwar, M. I. of A. N. and F. T., Allen, J. D. of F. S., Butt, M. S. I. of F. T., Technology, M.-N. I. of A. N. and F., Arshad, U. D. of M. and S., Statistics, I.-D. D. of M. and, & Javaid, A. I. of A. N. and F. T. (2008). Impact of sweet potato cultivars on blood glucose level in diabetic and healthy participants. *International Journal of Agriculture and Biology (Pakistan)*, 10(3). <https://agris.fao.org/search/en/providers/122650/records/64724b0308fd68d54600b158>

Annexes

Tableau1 : Pourcentage de différente composition d'huile volatile de *Nigella sativa*.

| Paye | Iran | Iran | Poland | | | Italy | Morocco | Algérien | Algérie n | Algérien | |
|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|------------------------|------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Chercheur | HASANZA D EH et <i>al</i> | NICKAVAR et <i>al</i> | STOYANOVA et <i>al</i> | | | D'ANTUONO et <i>al</i> | H.RACH I D et <i>al</i> | BENKACI- ALI et <i>al</i> | B.Malika et <i>al</i> | BENKACI- ALI et <i>al</i> | |
| Année | 2000 | 2003 | 2003 | | | 2007 | 2004 | 2006 | 2011 | 2013 | |
| Méthode d'extraction | HD% | HD% | HD% | SD% | Hexane Distillation % | Micro - onde % | HD% | Mic ro- ond e % | Evaporatio n d'eau % | Hexan e extractio n % | Isopropanole extraction % |
| Rendement | / | / | 0.42 | 0.41 | 0.20 | 3,9 | 0,26 | 0,38-0,50 | / | 1,3 | 0,3 |
| α-thyjene | 8,2 | 2,4 | 17.3 | 4.9 | 7.3 | 3,27 | 6,0 | 11,91 | / | 0,1 | 0,1 |
| α- Pinene | 2 | 1,2 | 4.1 | 1.4 | 1.8 | 0,70 | 1,3 | 2,29 | 0,3 | / | / |
| β- Pinene | 2,9 | 1,3 | 4.4 | 1.7 | 2.0 | 1,2 | 1,6 | 1,96 | / | / | / |
| Sabonene | 1,3 | 1,4 | 1.9 | 0.7 | 0.9 | 0,53 | 0,6 | 2,79 | / | 0,2 | 0,1 |
| Limonène | 3 | 4,3 | 3.7 | 1.3 | 1.7 | 1,13 | 1,4 | 1,88 | Tr | / | / |
| γ-terpinene | 12,8 | 0,5 | 0.6 | 0.2 | 0.1 | 2,40 | 0,8 | 1,43 | 11,20 | 0,7 | 0,5 |
| p-cymene | 41,7 | 14,8 | 56.4 | 30.1 | 33.9 | 33,75 | 49,0 | 53,83 | 0,49 | 19,9 | 15,4 |
| Terpinolène | / | / | / | / | / | / | / | 0,14 | / | 0,7 | / |
| Terpinen-4-ol | 1,9 | / | 0.5 | 0.6 | 0.6 | / | 0,3 | / | 0,7 | 1,1 | 1,1 |
| Thymoquinone | 2 | 0,6 | 2.8 | 48.2 | 42.4 | 3,80 | 20,6 | 17,04 | / | 43,1 | 17,9 |
| Thymol | / | / | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 26,78 | / | 0,01 | / | 0,1 | 0,2 |
| Carvacrol | 2,2 | 1,6 | Tr | Tr | Tr | / | 3,8 | 0,68 | 0,9 | 8,0 | 0,7 |

| | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|------|---|------|---|-----|-----|
| 2-undercanone | / | / | / | / | / | / | / | 0,02 | / | / | / |
| α -longipinène | 2,1 | 0,3 | 0.2 | 0.5 | 0.2 | / | / | 0,36 | / | / | / |
| α -longifolène | 3,3 | 0,7 | 0.8 | 2.1 | 1.1 | 3,11 | / | 1,21 | / | 0,6 | 5,9 |
| β -caryophyllène | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / |

| Paye | Iran | Polan d | India | | Canada | Egypt | Italy | Tunisia | Israël |
|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------------|----------|-------------------------|------------------|--|--------------------------------------|----------------------|
| Chercheur | MOZAFF A RI et <i>al</i> | WAJS et <i>al</i> | VENKATACHALLAM et <i>al</i> | | BOURGOU et <i>al</i> | AMR | MORETTI et <i>al</i> | JRAH HARSALLAH et <i>al</i> | BOTNICK et <i>al</i> |
| Année | 2000 | 2008 | 2010 | | 2010 | 2011 | 2004 | 2011 | 2012 |
| Méthode d'extraction | HD% | HD% | CO2 Supe r_ critique % | HD SFE % | HD% | HD% | Simultanées de distillation et extraction(SDE) | HD% | MIBE% |
| Rendement | 0.02 $\pm 0.004\%$ | 1,7 | 26,02 | 1,5 | 0,5 | 1,8 \pm 0,2 | 0,39 \pm 0,21 | / | / |
| α -thyjène | 10.1 | 7,2 | / | / | 6,9 | 9,61 \pm 0.4 | 3,3 \pm 3,2 | 18,93 | 0,7 \pm 0,3 |
| α - Pinene | 2.4 | 2,0 | / | / | 1,7 | 2 ,216 \pm 0.1 | 0,7 \pm 0,7 | 5,44 | 4,8 \pm 0,2 |
| β - Pinene | 2.6 | 2,1 | / | 0,40 | 2,4 | 2,57 \pm 0,08 | 1,1 \pm 1,0 | 4,31 | 2,4 \pm 0,1 |
| Sabonene | 1.5 | 0,8 | 1,05 | / | 0,9 | 1,03 \pm 0,01 | 0,5 \pm 0,5 | 1,36 | 0,9 \pm 0,04 |
| Limonène | 0.8 | 1,3 | 0,18 | 1,03 | 1,4 | 3,23 \pm 0,2 | 1,1 \pm 0,9 | 2,89 | 0,7 \pm 0,03 |
| γ -terpinene | 0.3 | / | 27,46 | 12,87 | 3,5 | 11,8 \pm 0,07 | 2,4 \pm 2,3 | 2,47 | 11,6 \pm 5,5 |
| p-cymene | 34.2 | 60,2 | / | / | 60,5 | 30,5 \pm 0,7 | 33,8 \pm 12,7 | 49,48 | 25 \pm 0,5 |
| Terpinolène | / | 0,6 | / | Tr | / | / | / | 1,16 | 0,3 \pm 0 ,1 |
| Terpinen-4-ol | / | 0,9 | / | / | 2,1 | 0,2 \pm 0,02 | / | 0 ,38 | 0,4 \pm 0,01 |
| Thymoquinon e | 31.2 | / | 35,05 | 38,41 | 3,0 | 30,2 \pm 1,2 | 3,8 \pm 1,1 | 0,79 | 17,0 \pm 3,7 |

| | | | | | | | | | |
|--|-----|-----|------|-------|-----|-----------|-----------|------|-----------|
| Thymol | / | / | 7,43 | 16,96 | | Tr | 26,8±14,0 | / | / |
| Carvacrol | 0,5 | 3,0 | 1,98 | 0,81 | 2,4 | 1,52±0,2 | / | 0,55 | 0,04±0,01 |
| 2-undercanone | / | / | / | 13,72 | / | / | / | / | / |
| α-longipinène | / | 0,1 | / | / | / | 0,32±0,01 | / | Tr | 0,8±0,04 |
| α-longifolène | 1,2 | / | / | 0,51 | 0,9 | 1,07±0,03 | 3,1±1,2 | / | 3,8±0,2 |
| B-caryophyllène | / | / | 2,89 | 4,80 | / | / | / | / | / |

| Paye | / | | | | Corea | | Egypte | Algérie | | | | | |
|--------------------------------------|---------------|------|--------|---------|---------------------------------|-----------------------------|---------------|-------------------|-------------|-----------|-----------|------|--------|
| Chercheur | KOKOSKA et al | | | | LUI X et al | | EL GHORAB | BENKACI-ALI et al | | | | | |
| Année | 2008 | | | | 2012 | | 2003 | 2013 | | | | | |
| Méthode d'extraction | HD% | SD% | SE-SD% | SFE-SD% | Extraction par ASE%(Bangladesh) | Extraction par ASE%(Egypte) | SFE% | M SD - 1% | MSD 1 - CG% | M SD - 2% | M SD - 2% | HD % | HDAM % |
| Rendement | 0,29 | 0,39 | 0,34 | 36,4 | / | / | / | 0,9 | 1,2 | 0,9 | 0,9 | 0,2 | 0,2 |
| α-thymène | 15,1 | 17,5 | 4,1 | 0,3 | 0,13 | 0,02 | 5,92 | 5,2 | 9,8 | 7,6 | 7,7 | 0,7 | 4,1 |
| α- Pinene | 3,3 | 3,8 | 0,9 | Tr | 0,04 | Tr | 1 ,9 | 1,1 | 2,1 | 1,6 | 7,6 | / | / |
| β- Pinene | 4 | 4,2 | 1 ,8 | Tr | 0,05 | Tr | 2,0 | 1,4 | 3,3 | 2,1 | 2 | / | 2,3 |
| Sabonene | 2 | 1,9 | 0,9 | Tr | 0,02 | Tr | 1,72 | 0,7 | 0,3 | 1,0 | 2,5 | 0,4 | 1,2 |
| Limonène | 2,9 | 2,9 | 2,1 | / | 0,04 | 0,01 | / | 1,0 | 1,2 | 1,7 | 1,1 | / | 0,9 |
| γ-terpinene | 1,2 | 0,7 | 1 | Tr | / | / | 0,59 | 0,3 | 1,0 | 1,2 | 1,2 | 0,4 | 1,2 |
| p-cymene | 56,2 | 52,0 | 42,4 | 8,6 | 0,75 | 0,17 | 10,64 | / | Tr | 0,2 | / | / | 0,2 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----|-----|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|
| Terpinolène | / | / | / | / | / | / | / | Tr | Tr | 0,1 | Tr | 0 ,8 | / |
| Terpinen-4-ol | 0,9 | 0,6 | 0,8 | 1,4 | 0,03 | Tr | 0,5 | 0,5 | 0,8 | 0,5 | 0,5 | 8,9 | 2,0 |
| thymoquinone | 0,5 | 4,3 | 30,7 | 76,7 | 1,8 | 0,27 | 41,05 | 56,1 | 36,0 | 42,3 | 28,1 | 21,8 | 24,6 |
| Thymol | / | Tr | / | Tr | / | 0,02 | / | / | / | / | / | 0,7 | 0,3 |
| Carvacrol | 0,8 | 0,6 | 1 | 2,5 | 0,09 | / | 1,41 | 1,3 | 1,1 | 1,4 | 0,4 | 12,9 | 6,0 |
| 2-undercanone | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | 0,1 | 0,1 |
| α-longipinène | 0,7 | 0,6 | 0,6 | 0,9 | 0,05 | / | 0,31 | 0,8 | 0,4 | 0,2 | 0,3 | 0,7 | 2,2 |
| α-longifolène | 2,6 | 2,2 | 1,8 | 2,6 | 0,22 | 0,02 | / | 1,5 | 1,7 | 2,1 | 1,3 | 1,8 | 6,0 |
| B-caryophyllène | 0,1 | 0,4 | / | 0,3 | / | / | 1,89 | / | / | / | / | / | / |

| Paye | India | Iran | India | Iran | Egypte | Algérie | Arabi e Saoud ite | Iran |
|--------------------------------------|--------------|-------------------------------|-----------------------|---------------------|----------------|--------------------|--------------------------------------|----------------|
| Chercheur | SINGH et al. | H. Mahmoudvand et al. | Gnanaprakasa m et al. | Mokhtariniya et al. | Khalid A et al | Muham mad S et al. | Syed A et al. | Zohre G et al. |
| Année | 2014 | 2014 | 2015 | 2016 | 2016 | 2017 | 2017 | 2018 |
| Méthode d'extraction | HD% | petroleum ether avec soxhlet% | HD% | HD% | HD% | MSD% | //////// | HD % |
| Rendement | / | / | / | / | / | / | / | / |
| α-thylene | 6 | / | 0,16 | 6 | 6,9 | / | / | 5,35 |
| α- Pinene | 1,11 | 0,04 | 0,33 | 1,11 | 1,7 | 6,99 | 1,08 | 1,18 |
| β- Pinene | 7 | 0,03 | 0,12 | 7 | 2,4 | 0,32 | / | 1,71 |
| Sabonene | 0.8 | 1,3 | 0,16 | 1 | 0,9 | 7,74 | / | 0,84 |
| Limonène | 0.2 | 1,7 | / | 0,13 | 1,4 | / | 0,71 | 6,09 |
| γ-terpinene | 0.2 | 0,4 | / | 5,12 | 3,5 | 4,28 | 1,14 | 3,43 |

| | | | | | | | | |
|---|------|------|-------|-------|------|-------|------|-------|
| p-cymene | 31,4 | 14,1 | / | 32,05 | 59,5 | 32,29 | 6,90 | 37,41 |
| Terpinolène | / | / | / | 0,23 | / | 0,24 | / | / |
| Terpinen-4-ol | 1 | / | / | / | 2,1 | 0,56 | / | 0,50 |
| Thymoquinone | 37,6 | 42,4 | 5,99 | 20,32 | 3 | 8,19 | 2,07 | 5,89 |
| Thymol | 0,2 | 1,2 | 19,13 | 10,12 | / | / | / | / |
| Carvacrol | 1,4 | 10,3 | 8,65 | 1 | 2,4 | 1,22 | 0,76 | 5,19 |
| 2-undecanone | / | 0,21 | / | / | / | / | / | / |
| α-longipinène | 0,5 | / | / | / | / | 0,62 | / | 1,53 |
| α-longifolène | 2 | / | / | / | / | / | / | / |
| β-caryophyllène | / | / | / | / | / | / | / | / |

| Paye | Iran | | Turkey | | China | Egypt | Serbia | |
|---|---------------|--|-----------------------|-----------------------------------|-------------------|----------------|---------------------------------|---------------------------|
| Chercheur | Amir G et al. | | Sıcak, Y et al | NAZAR PARVAR, M et al | Albakr y, Z et al | El-Gamal et al | Dimitrijević, S et al | |
| Année | 2019 | | 2019 | 2020 | 2022 | 2023 | 2023 | |
| Méthode d'extraction | HD% | | Soxhl et avec Hexane% | extraction alcoolique n-butanol % | HD % | HD % | Hexane extraction % Soxhlet SEH | Soxhlet Éther de pétrole% |
| Rendement | / | | | | | / | | |
| α-thylene | 11,38 | | 1.26 | / | 17.22 | / | 0,1 | 0,1 |
| α- Pinene | 5,67 | | 0.28 | / | 2,29 | 0,87 | / | 0.25 |
| β- Pinene | 4,43 | | 0.33 | / | 5.08 | 1.37 | / | / |
| Sabonene | 1,34 | | 0,16 | 1.18 | 2 ,79 | / | 0,07 | / |
| Limonène | 1,78 | | 0.34 | 1,4 | 1,88 | 7.68 | 0.11 | / |
| γ-terpinene | 4,03 | | 0.47 | 0,8 | 1,43 | 11,20 | / | / |
| p-cymene | 37,61 | | 7.11 | 7.45 | 18.23 | 21.18 | 3.96 | 0.96 |
| Terpinolène | / | | / | / | 0,41 | / | 0,7 | / |
| Terpinen-4-ol | / | | / | 0,90 | / | 0,7 | 2.32 | 1,85 |
| Thymoquinone | 14,68 | | 6.44 | 6.75 | 21.01 | 38.43 | 49,9 | 69 ,58 |
| Thymol | 0,13 | | / | / | / | 1.09 | 0,82 | 0,43 |
| Carvacrol | 1.45 | | 0.87 | 3,35 | / | 1.32 | 6,55 | 3,25 |
| 2-undercanone | / | | / | / | / | / | / | / |
| α-longipinène | / | | 0.28 | 0.19 | / | / | / | / |
| α-longifolène | / | | 1.38 | / | / | / | / | / |
| β-caryophyllène | / | | / | / | / | / | / | / |

الملخص

أثبتت هذه الدراسة علميًا الخصائص المضادة للالتهابات لزيت حبة البركة (الحبة السوداء) المتطاير (VO) وكان الهدف تقييم نشاطه ونشاط مركباته الرئيسية، الثيموكوينون (TQ) والبارا-سيمين (PC) ، لدى الفئران المصابة بالتهاب حاد. استُخدمت نماذج التهابية مُستحثة بالكاراجينان (الوذمة، التهاب الجنبه). أُعطيت المركبات VO و TQ و PC عن طريق الفم. وشملت القياسات حجم الوذمة وعدد كريات الدم البيضاء.

أظهرت النتائج أن VO قلل بشكل ملحوظ من وذمة الأذن، مقارنةً بالإندوميثاسين. كما ثبتت المركبات VO و TQ و PC الإفرازات وتسلسل كريات الدم البيضاء في التهاب الجنبه، وكان TQ فعالاً بشكل خاص. يؤكد هذا البحث أن TQ و PC يُساهمان بشكل فعال في التأثير المضاد للالتهابات، لا سيما من خلال تثبيط هجرة كريات الدم البيضاء وتكوين الوذمة. يفتح تآزر مكونات الزيت آفاقاً علاجية جديدة.

الكلمات المفتاحية: حبة البركة، زيت طيار، مضاد للالتهابات، ثيموكوينون، ب-سيمين، التهاب حاد، الفئران، التآزر، كريات الدم البيضاء، الإفرازات.

Résumés

Cette étude a validé scientifiquement les propriétés anti-inflammatoires de l'huile volatile (HV) de *Nigella sativa* (cumin noir). L'objectif était d'évaluer son activité et celle de ses composés majeurs, la thymoquinone (TQ) et le p-cymène (PC), sur des rats avec une inflammation aiguë.

Des modèles d'inflammation induite par la carraghénane (œdème, pleurésie) ont été utilisés. L'HV, la TQ et le PC ont été administrés oralement. Les mesures incluaient le volume de l'œdème et le nombre de leucocytes.

Les résultats ont montré que l'HV réduisait significativement l'œdème de l'oreille, comparable à l'indométacine. L'HV, la TQ et le PC ont tous inhibé l'exsudat et l'infiltration leucocytaire en cas de pleurésie, la TQ étant particulièrement efficace. Cette recherche confirme que la TQ et le PC contribuent activement à l'effet anti-inflammatoire, notamment en inhibant la migration des leucocytes et la formation de l'œdème. La synergie des composants de l'huile ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Mots-clés : *Nigella sativa*, huile volatile, anti-inflammatoire, thymoquinone, p-cymène, inflammation aiguë, rats, synergie, leucocytes, exsudat.

Summaries

This study scientifically validated the anti-inflammatory properties of *Nigella sativa* (black cumin) volatile oil (VO). The objective was to evaluate its activity and that of its major compounds, thymoquinone (TQ) and p-cymene (PC), in rats with acute inflammation.

Carrageenan-induced inflammation models (edema, pleurisy) were used. VO, TQ, and PC were administered orally. Measurements included edema volume and leukocyte count.

The results showed that VO significantly reduced ear edema, comparable to indomethacin. VO, TQ, and PC all inhibited exudate and leukocyte infiltration in pleurisy, with TQ being particularly effective. This research confirms that TQ and PC actively contribute to the anti-inflammatory effect, particularly by inhibiting leukocyte migration and edema formation. The synergy of the oil's components opens up new therapeutic perspectives.

Keywords : *Nigella sativa*, volatile oil, anti-inflammatory, thymoquinone, p-cymene, acute inflammation, rats, synergy, leukocytes, exudate.



Déclaration de correction de mémoire de master 2025

| | |
|--|-----------------------------------|
| Référence du mémoire N°: 123456789 / 2025 | PV de soutenance N°: / 2025 |
| Nom et prénom (en majuscule) de l'étudiant (e) : BOUZIANE MOHAMMED S. AFDEADINE / CHABT AYMEN | |
| لقب و اسم الطالب (ة) : بوزيان محمد سعد الدين / شابت أيمن | |
| La mention التقييم : Très Bien | Note (sur 20) العلامة : 17 |
| L'intitulé de mémoire المذكرة عنوان : Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'huile volatile de Nigella arvensis et de ses deux composants majeurs sur l'inflammation aigüe chez les rats | |

تصريح وقرار الأستاذ المشرف : Déclaration et décision de l'enseignant promoteur

Déclaration :
Je soussigné (e),
(grade) à l'université
de avoir examiné intégralement ce
mémoire après les modifications apportées par l'étudiant.
J'atteste que :
le document a été corrigé et il est conforme au modèle de
forme du département SNV
toutes les corrections ont été faites strictement aux
commandations du jury.
l'autres anomalies ont été corrigées

تصريح :
أنا الممضي (ة) أسفله
(الرتبة)
أصرح بأنني راجعت محتوى هذه المذكرة كلياً مراجعة دقيقة
وهذا بعد التصحيحات التي أجراها الطالب بعد المناقشة، وعليه
أشهد بأن :
* المذكرة تتوافق بشكلها الحالي مع النموذج المعتمد لقسم علوم
الطبيعة والحياة.
* المذكرة صحيحة وفقاً لكل توصيات لجنة المناقشة
* تم تدارك الكثير من الاختلالات المكتشفة بعد المناقشة

Décision :
Sur la base du contenu scientifique, de degré de conformité
de pourcentage des fautes linguistiques, Je décide que
ce mémoire doit être classé sous la catégorie

قرار :
اعتماداً على درجة مطابقتها للنموذج، على نسبة الأخطاء اللغوية
وعلى المحتوى العلمي أقرر أن تصنف هذه المذكرة في الدرجة :
:

| excellent ممتاز | très bien جيد جداً | bien حسن | ordinaire عادي | acceptable مقبول |
|-----------------|--------------------|----------|----------------|------------------|
| A+ | B | C | D | E |



الأستاذ المشرف
J. 12

التاريخ
2025 / 06 / 30

B : Cette fiche doit être collée d'une façon permanente derrière la page de garde sur les copies de mémoire déposées au niveau de la bibliothèque universitaire