



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

*Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie*

*جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة*

قسم الكيمياء الحيوية و البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

Département de Biochimie & Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : biochimie appliquée

Intitulé :

Etude de l'effet des huiles de *Nigella sativa* sur le poids corporel des rats

Présenté et soutenu par : GUESSOUM MAROUA
LEDJASSA WIDAD

Le : 27/06/2018

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr.Maameri Zeineb (maitre de conférence A)

Rapporteur : Dr.Mosbah asma (maitre de conférence A)

Examineurs : Dr.Madi Aicha (maitre de conférence B)

*Année universitaire
2017 - 2018*

Remerciements

En tout premier lieu, nous tenons à remercier ALLAH qui nous a aidés à réaliser ce travail de recherche et de nous avoir donné la force pour survivre.

*On tiens à remercier sincèrement notre encadreur **Dr.mosbah asma** , pour nous avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail et pour son dynamisme pour la recherche scientifique. On la remercie pour sa disponibilité et la confiance qu'elle m'a accordée. On aimerait aussi la remercier pour ses conseils.*

*On 'exprime toute notre reconnaissance à **Dr.maamri zineb** maitre de conférences A, pour avoir bien voulu accepter de présider le jury de ce mémoire. On tient à présenter tous notre gratitude, reconnaissance, respects et notre grande estime à vous.*

*Notre gratitude va également à celui qui nous a fait l'honneur de juger ce travail, **Dr.madi aicha** maitre de conférences B, et qui a consacré une partie de son temps pour l'analyse de ce mémoire.*

On 'adresse également nos remerciement a tous ceux qui nous ont soutenu, encouragés et rendu service au cours de la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

Nulle œuvre n'est exaltante que celle réalisée avec le soutien moral des personnes qui nous sont proches tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, c'est tout simplement que je tiens à exprimer ma plus profonde reconnaissance à :

Ma tendre mère, qui a œuvré pour ma réussite, par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude car tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

A mon très cher mari ***boudjemili racim***: tes sacrifices, ton soutien moral m'ont permis de réussir mes études. Ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A mon chère frère :***Mahdi***.

A mes chère sœurs :***Melissa et Rym***.

A mes chers grand parent :***belgacem et fatima***.

A mes chers beaux-parents :***houcine et lamia***.

A mes très chère tantes : ***halima ,meriem, rofia, lamia , soumia***.

A mes très chère oncles: ***borhene et yacine***.

A ma meilleure amie : ***Asma boulekhni***.

A ma très chère ***Dr.mosbah asma*** : Cette humble dédicace ne saurait exprimer mon grand respect et ma profond estime, que dieu vous procure bonne santé et longue vie.

Saurais exprimer mon grand respect et ma profonde estime.

A tous les membres de ma promotion.

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer.

Mon professeur encadreur Mr Talibouya FALL pour son aide et sa précieuse attention

Liste des abréviations.....	I
Liste des tableaux.....	II
Liste des figures.....	III
Introduction	1
Chapitre I : <i>Nigella sativa</i>	3
1. Description botanique.....	3
2. Classification.....	3
3. Composition chimique des graines de la plante.....	4
3.1. Composition générale.....	4
3.2. Protéines.....	5
3.3. Flavonoïdes.....	6
3.4. Triterpènes saponines.....	6
3.5. Alcaloïdes.....	7
3.6. Vitamines et sels minéraux.....	8
3.7. Huiles de <i>N. sativa</i>	8
4. Toxicité de <i>N. sativa</i>	10
5. Effets thérapeutiques de la plante.....	11
5.1. Effets sur le système immunitaire.....	11
5.2. Effets anti inflammatoire.....	11
5.3. Activité anti-microbienne.....	12
5.4. Effets anticancéreux et antimutagène.....	12
5.5. Effets sur le système gastro-intestinal.....	13
5.6. Effets sur le système respiratoire.....	14
5.7. Activité antidiabétique.....	14
5.8. Activités cardio-vasculaire de <i>N. sativa</i>	15
5.9. Activités hypocholestérolémiantes et hypolipémiantes de <i>N. sativa</i>	16
5.10. Action de <i>N. sativa</i> sur la masse pondérale.....	16
5.11. Activité antioxydants.....	16
Chapitre II : lipides	18
1. Introduction.....	18
2. Sources des lipides.....	18
2.1 Synthèse de novo et transformation des acides gras.....	19
3. Classification.....	20
3.1. Acide gras.....	20
3.2. Stérols (Cholestérol).....	20
4. Structure moléculaire.....	21

5. Métabolisme dans l'organisme.....	21
5.1. Digestion des triglycérides et absorption par l'intestin	21
5.2. Transport des lipides entre les différents organes	22
5.3. Dégradation des acides gras	23
Matériel et méthodes	26
1. Matériel végétale.....	26
2. Matériel animal	26
3. Extraction et fractionnement de l'huile totale de <i>N.sativa</i>	26
4. Induction de l'hépto-toxicité par l'éthanol	27
5. Etude de l'effet hépatoprotecteur des fractions de <i>N.Sativa</i>	28
6. Etude du poids corporel et du foie	28
7. Analyses statistiques	29
I. Résultats	30
1-Rendement de l'extraction	30
2- Effet du traitement avec l'éthanol et les huile de <i>N.sativa</i> sur le poids corporel des rats	30
3. Effet du régime d'éthanol sur le poids	32
4- Effet du traitement de l'éthanol sur le poids corporel des rats.....	33
5. Effet du traitement avec HT, FN et NAC sur l'hépto-toxicité alcoolique induite.....	34
5.1. Effet sur le poids corporel	34
5.2. Effet sur le poids du foie	34
II. Discussion	36
Conclusion	38
Références bibliographiques	38
Résumé	38

ACC : l'acetyl-CoA carboxylase

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine-AminoTranferase

APO : apoprotéine

ASAT : Aspartate-Aminotransferase

ATP : adénosine triphosphate

CH₃ : groupement méthyle

CCL₄ : tétrachlorométhane

CG : corps gras

CLPS : colipase pancréatique

CO₂ : dioxyde de carbone

COOH : groupement carboxyle

DEN : diéthyl nitrosamine

DL₅₀ : Dose Létale médiane

DPPH : 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl

D_{5D} : delta-5-désaturase

D_{6D} : delta-6-désaturase

D_{9D} : delta-9-désaturase

EtOH : Ethanol

FAD : Flavine adénine dinucléotide

FADH : Flavine adénine dinucléotide réduite

FASN : fattyacidsynthase

FN : Fraction Neuter d'huile de *Nigella sativa*

GDP: guanosine diphosphate

GGT : glutamyl transférase

GTP : guanosine triphosphate

H+ : hydrogène

HDL : lipoprotéine de fort densité(high density lipoprotein)

HT : Huile Totale de *Nigella sativa*

IL : InterLeukine

LDL : lipoprotéin de basse densité (low density lipoprotein)

LPL : lipoprotéine lipase

Na+ : Sodium

NAC : N-Acétyl Cystéine

NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NO: Monoxyde d'Azote

NK: naturel killer

N. sativa : nigella sativa

ONAB : Office National des Aliments de Bétails

PL : phospholipids

Figure 1: Fleur et graines de <i>N. sativa</i>	3
Figure 2: Structure chimique des flavonoïdes isolés des graines de <i>N. sativa</i>	6
Figure 3: Structure chimiques des plus importants alcaloïdes isolés des graines de <i>N. Sativa</i>	7
Figure 4: Représentation chimique de la structure chimique de la thymoquinone	9
Figure 5: Voies d'apport des lipides aux cellules	18
Figure 6: Structure du cholestérol	20
Figure 7: Différentes voies métaboliques des lipoprotéines humaines.....	25
Figure 8: Variation du poids des groupes de rats traités par l'éthanol.....	30
Figure 9: Variation du poids des groupes de rats traités par l'éthanol pendant 6 semaine	32
Figure 10: Pourcentage de variation du poids des groupes des rats traités avec l'éthanol.	32
Figure 11: Pourcentage de variation du poids des rats traités avec l'éthanol, HT, FN, NAC.....	33
Figure 12: Pourcentage de variation du poids des rats traités avec l'éthanol	33
Figure 13: Pourcentage de variation du poids des rats traités avec HT et FN	34
Figure 14: Pourcentage de variation du poids du foie des groupes des rats traité par éthanol, FN et HT	35

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Composition générale des graines de Nigellasativa (Nergizetal., 1993).....	5
Tableau 2: Répartition en acides aminés des protéines de graines deN. Sativa	5
Tableau 3: Répartition en acides aminés des protéines de graines deN. Sativa	27
Tableau 4: Pourcentages en calories du régime de Lieber-DeCarli liquide contrôle	28
Tableau 5: Différents groupes expérimentaux.	28

Introduction

Depuis longtemps l'homme utilise des plantes diverses parfois pour se nourrir et parfois pour traiter des différentes maladies. Encore aujourd'hui, la science confirme les différentes vertus des plantes aromatiques et de leurs huiles essentielles et leurs extraits bruts dont les domaines d'application sont très variés et qui sont très utilisés dans l'industrie alimentaire comme additifs, dans les cosmétiques et les industries de détergents en volume impressionnant. Elles rentrent surtout dans la composition de plusieurs médicaments, sous forme de crèmes, gélules et suppositoires (Yahiaoui ., 2005).

La Nigelle est une plante de grande notoriété, surtout à l'échelle du monde Arabe, où elle est souvent mentionnée comme étant une panacée. Au cours de ces dernières années, plusieurs raisons ont mené au rétablissement de l'usage des plantes médicinales. Elles sont d'abord d'un coût inférieur aux médicaments de synthèse, aussi bien elles arrivent à un moment où le public est désillusionné devant la médecine moderne, laquelle en effet il n'a plus trouvé remède à tous les maux.

La nigelle tient une place importante parmi les plantes médicinales les plus utilisées et ce depuis plus que 2000 ans. Durant ces vingt dernières années, de nombreuses équipes de chercheurs se sont intéressées à *N.sativa*. Activité antioxydant (Suboh *et al.*, 2004 ; Salem, 2005; Bronner *et al.*, 2007), Effets sur le système immunitaire (El-Kadi et Kandil, 1987 ; Haq *et al.*, 1995 ; Haq *et al.*, 1999 ; Islam *et al.*, 2004), Effets anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique (El-Kadi et Kandil, 1987 ; Al-Ghamdi, 2001 ; Ali et Blunden, 2002; Kaluset *al.*, 2003; Mahmood *et al.*, 2003; Salem, 2005), Activité antitumorale (Toparслан, 2012), Effets sur le système gastro-intestinal (Orsi-Ilinares, 2005), Activité cardiovasculaire (El-Tahir *et al.*, 1993; Zaoui *et al.*, 2000 ; Enomoto *et al.*, 2001 ; Ramadan, 2007 ; Khattab et Nagi, 2007 ; Al-Naqeep *et al.*, 2011).

Dans cette optique, nous initions notre travail qui a pour objectif principale la détermination de l'effet des huiles de *Nigella sativa* sur le poids corporel. Le travail a été réalisé *in vivo* sur un modèle animale (le rat) pour dévoiler l'effet des huiles de cette plante sur le poids corporel et le poids du foie sur une période du traitement de dix semaines.

pour cela, notre démarche s'articule par les étapes suivantes :

1. la première partie comprend l'étude bibliographique qui est divisée en deux chapitres :
 - Le premier est dédié à une description botanique de l'espèce étudiée (*Nigella sativa*) et leur effet thérapeutique
 - Le deuxième chapitre donne une vision sur les lipides et leurs métabolismes
2. la deuxième partie, divisée en deux chapitres, nous avons axé sur le matériel et la méthode dans notre travail :
 - Extraction et Fractionnement de l'huile totale de *Nigella sativa*
 - Induction de l'hépatotoxicité par l'éthanol
 - Etude de l'effet hépatoprotecteur des fractions de *Nigella sativa* sur le poids corporel et poids de foie

Les résultats et la discussion de chaque expérimentation de notre travail, sont exposés dans la deuxième partie de ce travail. Pour terminer, une conclusion générale est rédigée sur l'ensemble de cette étude.

Chapitre I : *Nigella sativa*

1. Description botanique

N. sativa est une plante annuelle herbacée, à tige dressée, côtelée, anguleuse et rameuse atteignant 30 à 60 cm de haut. Les feuilles sont divisées en lobes étroits, allongés, souvent un peu élargis à leur sommet. Elles sont multifides : les feuilles inférieures sont pétiolées et les supérieures sessiles.

La floraison aura eu lieu pendant la période d'avril à juin (Orsi – Ilinares, 2005). Les fleurs sont petites, solitaires, terminales et très riches en nectar, à pétales blanchâtres et sépales pétaloïdes. Ses fruits sont des follicules connus partiellement, sessiles et fréquemment renflés. La surface du fruit mûr est ridée en travers sur le milieu de chaque carpelle (Bonnier, 1990; Ghedira, 2006 ; Ghedira et Le Jeune, 2010; Toparslan, 2012 ; Badr-Eddine, 2015). Les graines sont noires, nombreuses et granuleuses, de 1,5 à 2 mm de longueur et sont disposées sur deux rangs. Les amandes sont blanches et huileuses (Orsi – Ilinares, 2005)



Figure 1: Fleur et graines de *N. sativa* (Sabira et al., 2015)

2. Classification

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

Règne : végétal

Ordre :Ranunculales

Embranchement :Spermaphytes

Famille :Ranunculaceae

Sous-embranchement :Angiospermes

Genre :*Nigella*

Classe : Dicotylédones

Espèce : *Nigella sativa*

Sous-classe :Magnoliidae

3. Composition chimique des graines de la plante

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

Beaucoup d'échantillons de graines de *N. sativa* ont été analysés et caractérisés en termes de propriétés physiques, de composés chimiques, de minéraux et de composés lipidiques. Ces études ont montré la présence d'une diversité de substances naturelles (Aboutabl,1986).

3.1. Composition générale

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

La composition générale des graines de *N. sativa* montre une teneur relativement importante en glucides (33-34 %), en lipides (30-35 %) et en protéines (16- 21%) et en quantité bien moins grande :des terpénoïdes, des flavonoïdes, des alcaloïdes et des saponines(Karrandou,2016).Elle contient aussi plusieurs vitamines (A, B, B2 et C) et des sels minéraux (Ca, K, Fe, Zn, Mn et Se).Les graines de *N. sativa*étant très utilisées dans l'alimentation, ces données permettent déjà de les qualifier comme ayant une bonne valeur nutritive(Orsi – Ilinares, 2005).Cette analyse a été réalisée sur des graines de Nigelle de Turquie en 1993(Nergizet al ., 1993). Le **tableau 1** résume ces valeurs.

Tableau 1:Composition générale des graines de Nigella sativa (Nergizetal., 1993).

Composition	Teneur en %
Glucides	37,4
Lipides	32,0
Protéines	20,2
Fibres	6,6
Eau	6,4
Cendres	4,0

3.2. Protéines

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

Les protéines de la graine de Nigelle sont composées de 17 acides aminés dont 8 sont des acides aminés essentiels. L'acide aminé majeur est l'acide glutamique, suivi par l'arginine, l'acide aspartique, la leucine et la glycine. Ces constituants majeurs représentent plus de 54% des acides aminés totaux. La protéine la plus étudiée jusqu'à maintenant est la lipase qui catalyse des réactions de Trans estérification (Tuteret *al.*, 2003) .

Tableau 2: Répartition en acides aminés des protéines de graines de *N. Sativa* (Al-Jassir SM, 1992).

acides aminés Acides aminés essentiels	Teneur en mg /100g de protéines	% de contribution à l'apport protéique
leucine	665,00 ± 3,51	5,82
valine	527,00 ± 3,28	4,61
lysine	462,00 ± 4,28	4,04
thréonine	417,00 ± 3,31	3,65
phénylalanine	413,00 ± 2,67	3,61
isoleucine	395,00 ± 2,11	3,46
histidine	383,00 ± 1,64	3,35
méthionine	188,00 ± 0,37	1,65
total AAE	3450	3450 30,19
Acides aminés nonessentiels		
acide glutamique	2829,00 ± 19,34	24,74
arginine	1051,00 ± 10,39	9,19

acide aspartique	1022,00 ± 9,80	8,94
glycine	642,00 ± 4,42	5,61
proline	560,00 ± 3,91	4,90
sérine	493,00 ± 4,11	4,31
alanine	427,00 ± 3,35	3,73
tyrosine	411,00 ± 2,95	3,59
ammonium	325,00 ± 2,21	2,84
cystine	224,00 ± 1,82	1,96
total AANE	7984	69,81

3.3. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés aromatiques dont la biosynthèse constitue l'un des processus fondamentaux de la phytochimie. Ils font partie de ce que l'on appelle les composés phénoliques. Les flavonoïdes sont des substances généralement colorés très répandus chez les végétaux (Merfort *et al.*, 1997).

Comme beaucoup de renonculacées, la *N.sativa L* cultivée est riche en flavonols. Plusieurs flavonolstriglycosylés ont été isolés à partir des grains de *N.sativa*, la quercétine-3- glycosyl, (1-2), galactosyl, (1-2) glucoside, kœmpférol, 3-glycosyl, (1-2) galactosyl, (1-2) glucoside et quercétine-3-(6 feruloglucosyl), (1-2) galactosyl, (1-2) glucoside (Merfort *et al.*, 1997)

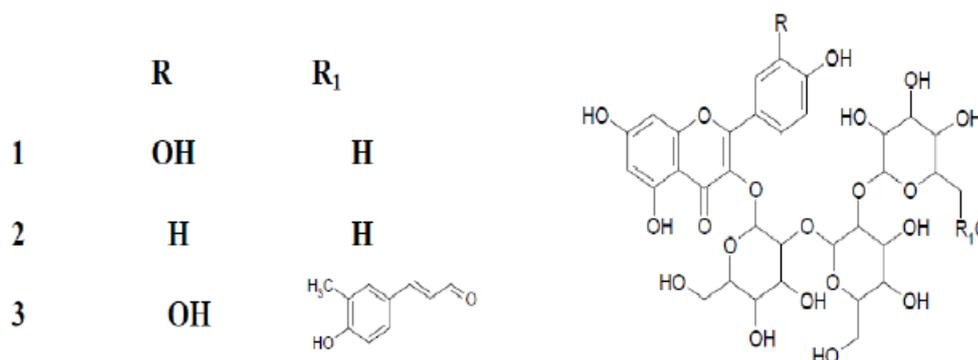


Figure 2: Structure chimique des flavonoïdes isolés des graines de *N. sativa* (Merfort *et al.*, 1997) .

3.4 .Triterpènes saponines

Les saponosides sont des hétérosides de stérols ou de triterpènes. Ce sont des composés très répandus dans le règne végétal. Solubles dans l'eau, il libère

parhydrolyse un ou plusieurs oses et une génine (sapog nine). La première saponine isolée par Greenisch en 1882   partir des graines de *N. sativa* est la m lanthine.

Récemment, d'autres saponosides ont pu être isolés   partir d'un extrait éthanolique des graines de *N. sativa* dont le 3-O-[beta-D-xylopyranosyl-(1-3)-alpha-L-rhamnopyranosyl (1-2)-alpha-L-arabinopyranosyl]-2 identifié par Ansari (Ansari *et al.*, 1975), alors que de nombreux autres saponosides ont pu être déterminés   partir des huiles de *N. sativa* (Abdel-Aal et Attia, 1993).

3.5. Alcalo ides

Les alcalo ides sont des substances présentant des caractères alcalins, contenant de l'azote, le plus souvent inclus dans un hétérocycle. Les alcalo ides ont, pour la plupart, des actions physiologiques et thérapeutiques   faibles doses. Ils deviennent cependant très toxiques   fortes doses. Les plus importants alcalo ides de *N. sativa*, ont été isolés   partir des graines par Atta-ur-Rahman entre 1985 et 1995 : Nigellicine (Atta-ur-Rahman *et al.*, 1985b), Nigellimine (Atta-ur-Rahman *et al.*, 1992), Nigellimine N-oxyde (Atta-ur-Rahman *et al.*, 1985a) et Nigellidine (Atta-ur-Rahman *et al.*, 1995).

Ce qui est très intéressant dans la graine de Nigelle c'est cette présence concomitante d'alcalo ides de trois structures de base différentes (alcalo ides isoquinol iques, alcalo ides indazoliques, alcalo ides diterpéniques de type-dolabellane). Ceci est une caractéristique rarement observée (Orsi – Ilinares, 2005).

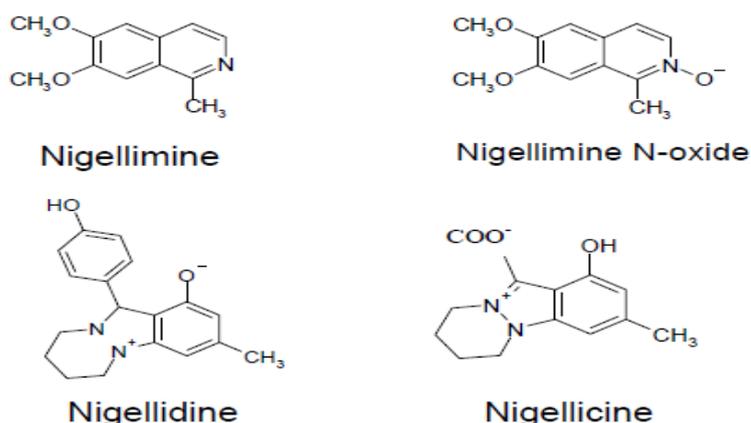


Figure 3: Structure chimiques des plus importants alcalo ides isolés des graines de *N. Sativa* (Orsi – Ilinares, 2005).

3.6. Vitamines et sels minéraux

La composition en vitamines a été déterminée et révèle la présence des vitamines A, B1, B2, B6, PP et de l'acide folique (Nergizet *al.*, 2003). Ramadan et Morsel (2002b) ont analysé les vitamines liposolubles des graines de *N. sativa* et ont pu identifier toutes les classes des tocophérols dans l'huile. Les tocophérols totaux constituent 0,05% de l'huile, et sont constitués majoritairement de l' α -tocophérol (48%) et du γ -tocophérol (28%). Ces mêmes chercheurs ont pu également identifier d'autres vitamines liposolubles ; la β -carotène (0,05%) et la vitamine K1 (0,1%). Dans une étude ultérieure, l'analyse par HPLC démontre que les teneurs en α et γ -tocophérols sont relativement élevées : de 5,65 à 11,39 et de 2,26 à 6,95 mg/kg respectivement (Al-Saleh *et al.*, 2006).

Des travaux sur la composition minérale de la graine de *N. Sativa* ont rapporté que la teneur en potassium est importante (1,18% de poids total de la graine) et que le calcium, le fer, le sodium représentent 0,188, 0,0575 et 0,0853% respectivement (Nergizet *al.*, 2003).

3.7. Huiles de *N. sativa*

Les graines *N. sativa* renferment environ 0,4 – 2,5% d'huile essentielle (Hashim *et al.*, 1982 ; Dominic *et al.*., 1991), plus de 30% d'huiles fixes et 38% de lipides totaux (Martinet *al.*, 2001).

3.7.1. Huiles fixes

Les huiles fixes représentent 37,9-39,2% du poids de la graine (Ramadan et Mörsel, 2002a). Généralement les huiles fixes sont des sources d'énergies, l'extraction de ces huiles se fait par pression à froid sont majoritairement composées de triglycérides (57,50%). Il contient aussi une faible fraction de lipides polaires (3,70%), des monoacyl-glycérol et diacyl-glycérol avec des proportions respectives de 4,80% et 5,10%. On y trouve aussi des stérols libres et estérifiés (Ramdan *et al.*, 2002).

L'huile fixe des graines de nigelle a de nombreuses propriétés pharmacologiques et peut être considérée comme agent antioxydant, anti-inflammatoire, immunomodulateur, anti-tumoral, anti-diabétique et elle joue un rôle non négligeable dans les systèmes cardiovasculaire et gastro-intestinal (Toparlan, 2012).

3.7.2. Huiles essentielles (huiles volatiles)

Les huiles essentielles ou les huiles volatiles sont des substances naturelles volatiles. Elles représentent une petite fraction dans la composition chimique de la plante et

sont responsables de l'odeur distinctive de la plante. C'est pour cette raison que les plantes qui synthétisent les huiles essentielles sont connues sous le nom de « plantes aromatiques » (Bakkali *et al.*, 2008 ; Bruneton *et al.*, 1999).

L'analyse de cette huile par GC-MS réalisée par l'équipe de Bucar (2000) a permis d'identifier 32 composants, dont la majorité d'entre eux sont ; la thymoquinone (27,8%-57 %), p-cymène (7,07-15,83 %), carvacrol (5,8-11,6 %), longifolène (1,2-8 %), 4-terpinol (1,98-6,59 %), et le tanéthol (0,25- 4,28 %)(Buritset *al.*, 2000). Les composés sont synthétisés dans le cytoplasme des cellules. Par la suite, ces composants migrent et sont excrétés par les poches à essence de la plante. Par des techniques d'hydrodistillation, les molécules aromatiques de l'huile peuvent être ainsi isolées. Ils sont synthétisés par deux voies principales :

- La voie des terpènes à partir de l'isopenténylpyrophosphate qui par combinaisons donne naissance à des structures plus complexes (mono-, sesqui-, diterpènes)
- La voie des phénylpropanes qui produit des composés en C₉ et leurs dérivés (Morel, 2008).

La particularité de l'huile de *N. sativa* est la présence de quinones : thymoquinone et thymohydroquinone ; et d'un composé phénolique : thymol. Ces quinones sont les composés actifs de l'huile de Nigelle qui lui confèrent d'importantes propriétés pharmacologiques. La photodimérisation de la thymoquinone aboutit à la dithymoquinone anciennement citée sous le nom de nigellone. La plupart des propriétés biologiques de l'huile essentielle sont dues à son constituant majeur, la thymoquinone (Orsi – Ilinares, 2005).

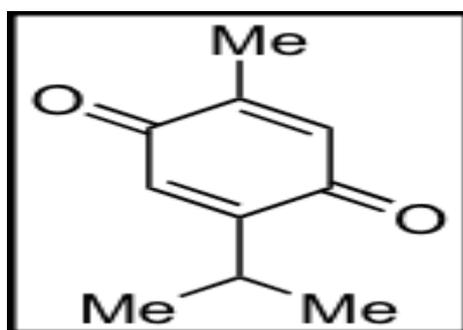


Figure 4: Représentation chimique de la structure chimique de la thymoquinone (Orsi – Ilinares, 2005).

4. Toxicité de *N. sativa*

La toxicité de la nigelle est bien connue par la plupart des herboristes. En effet, elle n'est utilisée qu'à faible dose, que ce soit par la voie interne, externe, en fumigation ou en Inhalation. Un surdosage des graines de *N. sativa* peut être mortel. Bellakhdar (1978) rapporté dans son ouvrage que le surdosage thérapeutique peut provoquer des d'avortements. Cette toxicité, comme celles de la plupart des espèces de la famille des renonculacées, est due essentiellement à la présence de forte quantité de saponines et d'alcaloïdes dans les graines de nigelle.

Mahfouz et collaborateurs en 1965, et ensuite Tenekoon et collaborateurs en 1991, ont étudié la toxicité des extraits aqueux et alcooliques de *N. sativa*. Les concentrations plasmatiques de glutamyl transférase (GGT) et de l'alanine aminotransférase (ALAT) ont été augmentées chez le rat après un traitement oral durant 14 jours; cependant aucune anomalie histologique n'a été observée chez ces rats (Tenekoon et al., 1991). Zaoui et collaborateurs ont rapporté que les huiles fixes présentent unDL50 de 28,8 ml/kg (P.O.) et 2,06 ml/kg (I.P.). Dans le même sens, la toxicité chronique de 2 ml/kg des huiles durant 12semaines présente des valeurs normales pour les ALAT, les GGT et l'aspartate aminotransférase (ASAT) (Zaoui et al., 2002). La plupart de ces études montrent clairement que la nigelle possède un index thérapeutique élevé et une excellente innocuité à des doses inférieures à 4 g/kg/jour de *N. sativa* (Benhaddou, 2009).

En 2008, une réévaluation des DL50 de la thymoquinone a été réalisée sur des souris et des rats. Chez la souris, la DL50 de TQ après administration par voie intra-péritonéale a été de 104mg/kg et de 870 mg/kg de poids corporel par voie orale. Les valeurs ont été de 57 mg/ kg et794 mg/kg chez le rat après injection intra-péritonéale et administration par voie orale.

Respectivement. Les valeurs des DL50 obtenues après injection intra-péritonéale et Administration *per os* sont respectivement 10 à 15 fois et 100 à 150 fois supérieures aux doses de thymoquinone nécessaires pour obtenir un effet anti-inflammatoire, antioxydant ou anti cancéreux (Al-ali et al., 2008).

Une étude publiée en 2012 a confirmé l'effet toxique de l'huile végétale de *N. sativa*. Des doses journalières de 15 et 25 mL/kg de poids corporel ont été administrées à des rats par voie orale durant un mois. Des modifications au niveau des structures histologiques du cortex rénal et à un moindre degré au niveau de leurs cellules hépatiques ont été rapportées (Zaghlol et al., 2012).La toxicité de la Nigelle est pratiquement nulle en

ce qui concerne la consommation des graines, de l'huile ou de l'extrait aqueux. La plupart des études montrent clairement que la nigelle possède un index thérapeutique élevé et une excellente innocuité à des doses inférieures à 4 g/kg/jour de *N.sativa* (Orsi – Ilinares, 2005).

5. Effets thérapeutiques de la plante

5.1. Effets sur le système immunitaire

Les graines de *N. sativa* présentent *in vitro* des propriétés immunes potentialisatrices des lymphocytes T humains confirmées par (Haq *et al.*, 1995 ; Meziti, 2009), qui ont montré que les graines activent la sécrétion d'IL-3 et augmente la production d'IL-1 α par les lymphocytes T, ce qui indique un effet stimulateur sur les macrophages, soit direct ou *via* IL-1 α . Des études ultérieures conduites par les mêmes auteurs (Haq *et al.*, 1995 ; Meziti, 2009) ont montré que les protéines isolées de la graine entière sont responsable d'effet stimulant sur la production de cytokine (TNF- α) ainsi que la prolifération des lymphocytes en culture. Salem et Hussain (2000) ont rapporté que *N. sativa* stimule également la production de l'INF- α et la prolifération des macrophages et des lymphocytes T4 *in vivo*. Ces résultats sont en concordance avec les travaux de Swamy et Tan. (2000), qui ont montré, qu'en présence de doses optimales de mitogènes, l'extrait d'acétate d'éthyle possède un effet cytotoxique très important sur différentes cellules cancéreuses qui est accompagné d'une potentialisation significative de la réponse immunitaire, mais dont le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé.

D'autre part, la plupart des sujets qui ont été traités par l'huile de *N. sativa* pendant quatre semaines ont montré une augmentation de 55% des cellules CD4 et CD8, et 30% des cellules naturel killer (NK). *N. sativa* a été traditionnellement utilisée dans le traitement des maladies allergiques. Cette action ne fait pas intervenir les cellules LTh1 et LTh2 en réponse à un stimulus allergique. D'autres voies peuvent être impliquées comme l'inhibition de la libération d'histamine des mastocytes activés par diminution du taux du calcium intracellulaire et inhibition de la protéine kinase C. (Chakravarty, 1993 ; Meziti, 2009).

5.2. Effets anti inflammatoire

Plusieurs auteurs ont étudié l'éventuelle activité analgésique et anti inflammatoire d'extraits ou de composés purs issus de *N. sativa*. (Khanna, 1993 ; Benhadou, 2008) ont montré que l'huile fixe de *N. sativa* possède un effet significatif anti nociceptive qui est

dû à la présence d'un principe opioïde. Des études plus approfondies ont démontré que l'action anti-nociceptive peut être également engendrée par la thymoquinone aussi bien que l'huile fixe par activation indirecte des récepteurs super spinaux (Ghannadi, 2005 ; Benhadou , 2008) ont montré que les polyphénols de *N. sativa* disposent des propriétés anti-inflammatoires chez le rat et la souris dans le test de l'œdème de la pâte induit par le carragénane, et montre des propriétés analgésiques dans le test de l'acide acétique. Le mécanisme par lequel l'huile fixe de *N. sativa* et la -thymoquinone exercent leurs effets anti-inflammatoires a été étudié, la thymoquinone s'est avérée être un puissant inhibiteur de la synthèse des eicosanoïdes notamment lathromboxane B2 et leucotriène B4 par l'inhibition respective des cyclo-oxygénase et lipooxygénase. Cependant, l'activité de l'huile fixe sur ces deux enzymes est plus importante que la thymoquinone elle-même ; l'activité anti-inflammatoire n'est pas donc entièrement due à la présence de la thymoquinone ; des acides gras insaturés de type ω 3 semblent être impliqués.

5.3. Activité anti-microbienne

Les différents extraits des graines de *N. sativa* présentent un large spectre d'inhibition *vis-à-vis* de nombreuses souches bactériennes. L'huile essentielle même diluée à 1%, la dithymoquinone ainsi que l'extrait méthanolique exercent une importante activité antimicrobienne sur des germes Gram positif et Gram négatif (Agrawal *et al.*, 1979 ; Aljabre *et al.*, 2005 ; Meziti, 2009). L'huile de la Nigelle possède également un pouvoir inhibiteur supérieur à celui de la gentamicine sur une vingtaine de souches de *Listeria monocytogenes* (Nair *et al.*, 2005). Différents extraits bruts issus de la graine ont été testés *vis-à-vis* de germes antibiorésistant (16 Gram négatifs et 6 Gram positifs), les alcaloïdes totaux et le décocté se sont révélés être les extraits les plus actifs, notamment à l'égard des bactéries à gramme positif (Morsi, 2000). De même, l'extrait méthanolique et hexanique possèdent aussi un effet inhibiteur très considérable sur *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* (Mashhadian et Rakhshandeh, 2005). L'huile fixe présente également une excellente activité antifongique, notamment sur *Aspergillus niger* (Agrawal *et al.*, 1979). Par ailleurs, l'extrait à l'éther et la thymoquinone exercent une activité inhibitrice sur huit espèces de dermatophytes (Aljabre *et al.*, 2005).

5.4. Effets anticancéreux et antimutagène

L'activité anti-tumorale des extraits ou de composés isolés de *N. sativa* a été testée par plusieurs auteurs. L'extrait méthanolique brut préparé à partir des graines de *N. sativa*

présente une importante action cytotoxique sur le carcinome ascitique d'Ehrlich et sur le lymphome ascitique de Dalton tout en exerçant une cytotoxique minimale *vis-à-vis* des lymphocytes normaux (Musa *et al.*, 2004 ; Ghedira, 2006).

L'extrait décocté des graines de *N. sativa* exerce une forte activité cytotoxique sur les cellules hépatiques cancéreuses, notamment sur la synthèse d'ADN (Thabrew *et al.*, 2005). Iddamaldeniya et ses collaborateurs 2003 ont montré que le traitement des souris atteintes d'un cancer hépatique initié par diéthyl nitrosamine (DEN), avec le décocté des graines de *N. sativa* pendant 10 semaines, réduit significativement le nombre de cellules atteinte/cm², ce qui indique que cet extrait a un effet protecteur contre ces cancers hépatiques induits par le DEN. Différents extraits de *N. sativa* ; l'huile essentielle, l'extrait d'acétate éthyle et celui du butanol, ont été testés sur différents tissus cancéreux (murine mastocytoma, kidneycarcinoma, sheepheartcarcinoma). L'huile essentielle a montré un effet cytotoxique le plus important sur les trois lignées cellulaires suivi de l'extrait d'acétate éthyle, alors que celui du butanol présente un effet moindre (Ait-Mbareket *et al.*, 2007). D'autre part, L'huile essentielle de *N. sativa* est capable d'inhiber la carcinogenèse du colon au stade post initiation chez la souris traitée par voie orale sans effets secondaires, cette inhibition est associée à la suppression de la prolifération cellulaire dans la muqueuse du colon. *In vitro*, lathymoquinone et la dithymoquinone sont très cytotoxiques contre différentes lignées cellulaires tumorales humaines : adénocarcinome pancréatique, sarcome utérine et leucémie. Ils provoquent l'apoptose en bloquant le cycle cellulaire en phase G1, en augmentant le temps d'expression de p53 et en inhibant la protéine anti-apoptique Bcl-2 en même temps (Salem, 2005 ; Meziti, 2009). Par ailleurs, Kumara et Huat (2001) ont montré que l' α -hederine exerce d'importantes propriétés antitumorales chez la souris présentant un sarcome du poumon de Lewis ou la leucémie murine P388. De même, l'huile des graines de *N. sativa* a réduit le potentiel fibrinolytique des cellules tumorales lié à leur phénotype de malignité. Cette action conduit à l'inhibition des invasions tumorales locales et de la métastase.

5.5. Effets sur le système gastro-intestinal

Les graines de *N. sativa* sont largement utilisées dans la médecine traditionnelle pour le traitement des désordres gastro-intestinaux. L'extrait aqueux des graines réduit de 36% l'indice d'ulcère induit par l'acide acetylsalicylique (aspirine) et diminue l'activité peptique et la production d'acide chez le rat (Ghedira, 2006). Il a été démontré que l'administration de l'huile fixe à raison de 0.88g/kg/jours pendant deux semaines augmente

la mucine gastrique et le contenu en glutathion et avec diminution du taux d'histamine, sans affecter l'acidité libre ni le suc gastrique (El-Dakhkhny *et al.*, 2000). Cette huile ainsi que la thymoquinone protègent contre les lésions gastriques, induites par le processus d'ischémie-réperfusion grâce à leur pouvoir anti-radicalaire (El-Abhar *et al.*, 2003). L'extrait alcoolique des graines de *N. sativa* présente également une activité anti-ulcéreuse qui a été attribuée aux flavonoïdes qu'il contient (Raj Kapoor *et al.*, 2002). De même, l'extrait méthanolique montre un effet spasmolytique ce qui confirme l'utilisation traditionnelle de la Nigelle dans le traitement des diarrhées (Gilani *et al.*, 2004).

5.6. Effets sur le système respiratoire

Les propriétés antitussives et antiasthmatiques des graines de *N. sativa* sont bien reconnues depuis des siècles, faisant d'elle une des plantes les plus recommandées pour le traitement des maladies respiratoires, cette activité de *N. sativa* a été étudiée par un grand nombre de chercheurs. En 1993, El Tahir *et al.* ont prouvé que l'administration intraveineuse des huiles essentielles de *N. sativa* est responsable d'une augmentation dose dépendante du quotidien respiratoire et de la pression intra trachéal chez le cobaye. Gilani et ses collaborateurs (2001) ont montré que l'extrait brut méthanolique des grains de *N. sativa* a un effet spasmolytique et broncho-dilatateur avec implication probable de bloqueurs des canaux calciques. Cette activité est concentrée dans la fraction organique qui est dix fois supérieure à celle de l'extrait brut. Le traitement des cobayes préalablement exposés à des aérosols de l'acide citrique par différents extraits de *N. sativa* (extrait aqueux, extrait macéré et extrait décocté) montre un effet antitussif très important comparable à celui de la codéine. Les investigations d'autres chercheurs ont permis de prouver que le Nigellone (polythymoquinone) est un agent protecteur efficace contre l'asthme et la bronchite, en inhibant efficacement la libération de l'histamine. L'action des graines de *N. sativa* sur le système respiratoire est probablement la résultante de plusieurs effets ; cholinergiques, inhibition des récepteurs H1 de l'histamine et antagonisme du calcium (Gilani *et al.*, 2001, Boskabady et Shirmo hammadi, 2002 ; Boskabady *et al.*, 2004).

5.7. Activité antidiabétique

Les effets de *N. sativa* sur certaines complications du diabète expérimental induit chez les animaux ont fait l'objet de nombreux travaux, rapportent que l'huile essentielle de la graine administrée par voie intra péritonéale (à raison de 50mg/kg) abaisse de façon significative (de 15 à 23 %) la glycémie à jeun chez les animaux normo et hyper

glycémiques. L'insulinémie n'ayant pas été affectée par les traitements. L'effet hypoglycémiant observé se manifeste selon un mécanisme non encore identifié n'impliquant pas l'insuline. D'autres auteurs ont mis en évidence un effet hypoglycémiant *via* l'oxyde nitrique de la thymoquinone chez l'animal rendu diabétique par la streptozotocine. Le traitement des rats avec l'extrait de *N. sativa* seul ou combiné avec les hormones thyroïdiennes humaines a montré une augmentation de la production d'insuline par les cellules α du pancréas (Altan *et al.*, 2007). Des études antérieures ont montré que le traitement des rats diabétiques avec l'extrait brut et l'huile commerciale provoque une réduction importante de la glycémie de 58.09 et 73.27 %, respectivement. Le mécanisme d'action impliqué n'est pas relié à l'inhibition de l'absorption intestinale du glucose ni à la stimulation de l'insuline sécrétion, mais il est probablement dû à l'inhibition des enzymes de la néoglucogenèse hépatique (Meziti, 2009).

5.8. Activités cardio-vasculaire de *N. sativa*

En 1962 Mahfoud et collaborateurs ont confirmé l'effet antihypertenseur en utilisant des huiles de graines de nigelle. D'autres chercheurs ont montré que les huiles volatiles des graines de *N. sativa*, administrées par voie intraveineuse chez le rat normotendu, pouvaient aussi induire une baisse de la pression artérielle. Selon ces chercheurs, l'effet hypotenseur observé serait d'origine cérébrale *via* des mécanismes autant sérotoninergiques que muscariniques. Un groupe marocain a démontré que les huiles de *N. sativa* réduisent la tension artérielle chez le rat spontanément hypertendu. Cet effet serait partiellement lié à l'activité diurétique des graines de *N. sativa*. Les mêmes effets ont été observés quand les huiles de *N. sativa* ont été remplacées par la thymoquinone, celle-ci étant un important principe actif des huiles de *N. sativa*. La thymoquinone normalise notamment la pression artérielle chez le rat rendu hypertendu par déficience en NO. Par ailleurs, la nigelle et ses dérivés possèdent aussi des effets antispasmodiques qui se manifestent par une inhibition des contractions spontanées et une baisse du tonus de la musculature lisse *in vitro*, qu'elle soit de nature vasculaire (Aqel, 1992), utérine (Aqel et Shaheen, 1996) ou intestinale (Aqel, 1993). Selon ces auteurs cet effet antispasmodique serait probablement dû à une activité antagoniste au niveau des canaux calciques membranaires de type L. Finalement, une étude japonaise a permis de découvrir que les huiles fixes de *N. Sativa*, ainsi que trois molécules pures isolées de ces huiles, possèdent un effet inhibiteur sur la coagulation sanguine et l'agrégation plaquettaire comparable à celui de l'aspirine. (Enomoto *et al.*, 2001).

5.9. Activités hypocholestérolémiante et hypolipémiante de *N. sativa*

Le groupe de Labhal ont montré que l'extrait aqueux des graines de *N. sativa* aurait une action hypocholestérolémiante et hypotriglycéridémiante chez le rat et que cette action serait accompagnée d'une baisse de l'insulinémie (Labhal *et al.*, 1997). Ces effets ont été également soulignés par d'autres auteurs chez le rat diabétique (Al-Awadi et Shoukry, 1988; Eskander *et al.*, 1995). Chez le rat Wistar, la nigelle diminue significativement les valeurs de cholestérol et des triglycérides au niveau plasmatique (Zaoui *et al.*, 2002). Une étude biochimique a démontré que les huiles fixes des graines de *N. sativa* pouvaient inhiber la production de leucotriène B-4 et de thromboxane B-2 au niveau des liposomes (Houghton *et al.*, 1994).

5.10. Action de *N. sativa* sur la masse pondérale

En Afrique de nord, les graines de *N. sativa* sont traditionnellement préconisées dans le traitement de l'obésité et de l'hyperlipidémie qui l'accompagne Souvent. Cette action antiobésité a été confirmée chez le rat des sables traité oralement par un extrait aqueux des graines de *N. sativa* (Labhel *et al.*, 1997).

Dans le même sens, les huiles fixes de *N. sativa* permettent de diminuer le poids corporel à partir de 6 semaines chez le rat *Wistar* (Zaoui *et al.*, 2002). Ces résultats sont confirmés par l'étude menée par Meddah et collaborateurs où un traitement de 6 semaines avec l'extrait aqueux des graines de nigelle a réduit la masse pondérale des rats *Wistar* (Meddah *et al.*, 2009).

5.11. Activité antioxydants

Les études réalisées *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence l'activité antioxydant de la graine de nigelle et de ses différents constituants (Toparslan, 2012).

5.11.1. Activité antioxydant *in vitro*

l'huile essentielle de *N. sativa* et ses composés (thymoquinone, carvacrol et trans-anéthol) ont un grand pouvoir de réduction du radical DPPH (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl), et d'inhiber la peroxydation lipidique et la dégradation de déoxyribose par le radical hydroxyle (Burits et Bucar,2000) .

L'extrait méthanolique et ses fractions (hexane, acétate d'éthyle, et la fraction aqueuse) ont montré aussi un pouvoir antioxydant considérable vis-à-vis du DPPH, et dans le système de β -carotène/acide linoléique (Mariod *et al.*,2009).

D'autre part, il a été établi que l'huile fixe brute et ses fractions chromatographiques (Phospholipides, glycolipides et lipides neutres) sont capables de piéger les radicaux libres DPPH et galvinoxyl dans un ordre décroissant respectivement (Ramadan *et al.*,2003) .

5.11.2 Activité antioxydant *in vivo*

l'huile essentielle et la thymoquinone exercent des effets antioxydants protecteurs contre les lésions induites par l'ischémie/reperfusion, la toxicité de l'éthanol sur l'estomac, et aussi la toxicité du tétrachlorométhane (CCL4) sur le foie et les globules rouges chez les rats(Al-Majed *etal.*,2006 ; Ilhan et Seçkin,2005) .

Une étude montre que l'huile de nigelle augmente la concentration en glutathion et le système de défense antioxydant au niveau du cortex rénal, de façon dose-dépendante du point de vue biochimique et histologique, ce qui implique une protection contre la néphrotoxicité (Salem, 2005).

Chapitre II : lipides

1. Introduction

Le terme « lipides » est employé pour désigner les corps gras (CG) liquides ou solides (Anthea *et al.*, 1993). La définition des lipides repose sur une propriété physique ; la solubilité. Les lipides simples ou homo-lipides sont des composés ternaires formés de carbone, d'hydrogène et d'oxygène moins présent. Ce sont des composés à solubilité nulle ou faible dans l'eau, mais élevée dans les solvants organiques non polaires (méthanol, chloroforme, cyclohexane, éther éthylique, acétone, etc.). Les lipides sont constitués principalement de triacylglycérol (TAG), de cholestérol, d'alcools gras libres ou estérifiés par des AG et de quelques composés mineurs (Strayer, 2006).

Chez l'homme, les lipides constituent une proportion importante environ 40% (Danforth, 1985; Robert *et al.*, 2006) de l'énergie obtenue par l'alimentation. Une quantité élevée de lipides alimentaires constitue un facteur de risque important de la survenue d'obésité (Robert *et al.*, 2006), de maladies cardiovasculaires (Seidelin, 1995; Shirai, 2004), de dyslipidémie, de stéatose hépatique et de nombreuses autres pathologies (Seidelin, 1995; Simopoulos, 1991).

2. Sources des lipides

Les lipides constitutifs des dépôts lipidiques dans la cellule peuvent avoir deux origines : exogène (provenant de l'alimentation) ou endogène (synthétisés par la lipogénèse) (**Figure 5**). Les lipides alimentaires et nouvellement synthétisés sont véhiculés dans la circulation sanguine, sous forme de lipoprotéines jusqu'aux différents tissus. L'entrée des lipides dans les tissus est possible grâce à une enzyme, la lipoprotéine lipase (LPL), qui libère les acides gras contenus dans les lipides et permet ainsi leur diffusion dans les tissus (Hillgartner *et al.*, 1995).

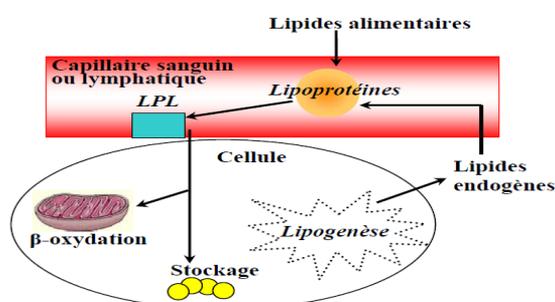


Figure 5: Voies d'apport des lipides aux cellules (Richard, 2006).

2.1 Synthèse de novo et transformation des acides gras

2.1.1. Néosynthèse des acides gras

Chez les mammifères, la lipogenèse a lieu majoritairement dans le foie et le tissu adipeux où elle est 10 à 1000 fois supérieures comparées aux autres tissus (Hillgartner *et al.*, 1995). La synthèse de novo d'acides gras est réalisée dans le cytosol des cellules. Elle utilise du $CHO-3$, de l'acetyl-coenzyme A issu de la glycolyse et du NADPH issu du cycle des pentoses phosphates. Ces deux dernières voies ont comme précurseur commun le glucose. La néosynthèse d'acides gras est réalisée sous le contrôle principal de deux enzymes l'acetyl-CoA carboxylase (ACC) et la fattyacidsynthase (FASN). Elle nécessite la dérivation de l'acetyl-coenzyme A du cycle de Krebs mitochondrial pour une utilisation cytosolique. L'acetyl-coenzyme A ne peut pas sortir directement de la mitochondrie, il est d'abord transformé en citrate, il exporte sous cette forme puis reconverti en acetyl-coenzyme A dans le cytosol. Ces réactions sont communes à l'ensemble des cellules capables de neosynthetiser des acides gras comme les hépatocytes et les adipocytes par exemple (Salway et Granner, 2004 ;Hellerstein,1996).

Une fois synthétisés, les acides gras peuvent être transformés en d'autres acides gras ou stockés sous forme de triglycérides. Si la cellule fonctionne normalement, ils ne sont pas directement dégradés ce qui constituerait un cycle futile (Salway et Granner,2004).

2.1.2. Transformations des acides gras

Les acides gras issus de l'alimentation, ou ceux synthétisés de novo peuvent subir trois transformations majeures : l'élongation, réalisée par des élongases qui rajoute deux carbones sur l'extrémité COOH de l'acide gras, l'oxydation partielle qui retire deux carbones à partir de l'extrémité COOH. Cette dernière réaction crée une double liaison entre deux carbones de la chaîne. En fonction de l'enzyme qui la réalise, elle ne peut avoir lieu qu'entre les carbones 5 et 6 à partir de l'extrémité COOH 2 lorsqu'elle est réalisée par delta-5-désaturase (D5D) entre les carbones 6 et 7 lorsqu'elle est réalisée par la delta-6-désaturase (D6D) et entre les carbones 9 et 10 lorsqu'elle réalisée par la delta-9-désaturase (D9D)(Lazarow, 1978).

3. Classification

La grande majorité des lipides alimentaires sont composés de molécules d'acides gras estérifiés sous la forme de triglycérides (TG). En effet, les triglycérides représentent 95 à 98 % des lipides alimentaires ingérés, constituant ainsi la source presque exclusive d'acides gras alimentaires. Les phospholipides (PL) constituent la seconde classe de lipides alimentaires, à hauteur de 3 à 5%. L'alimentation peut également apporter des acides gras libres, des sphingo lipides et des glycolipides (quelques pour-cent selon les sources alimentaires). Les stérols alimentaires (cholestérol et phytostérols), sont d'autres constituants lipidiques (Ran-Ressler *et al.*, 2011).

3.1. Acide gras

Les acides gras, qui représentent le motif structural des lipides, sont des acides carboxyliques comportant une chaîne hydrocarbonée avec un groupement carboxyle (COOH) et un groupement méthyle (CH₃). Les acides gras alimentaires sont généralement des molécules linéaires à nombre pair de carbones ; on peut néanmoins trouver des acides gras à nombre impair de carbones (acides pentadécyclique C15 :0 et margarique C17:0) ou des acides gras à chaîne ramifiée (Ran-Ressler *et al.*, 2011).

3.2. Stérols (Cholestérol)

Les stérols sont des lipides non lyotropes (classe I) extrêmement hydrophobes et ils représentent les constituants importants de la membrane cellulaire. Dans les cellules des mammifères, le cholestérol est le stérol majoritaire. Le cholestérol possède une structure de stéroïde contenant quatre cycles rigides et une courte chaîne d'hydrocarbures ramifiée. Sa seule composante hydrophile est due à la présence d'un groupement hydroxyle (Boesze-Battaglia et Schimmel, 1997) (**Figure 6**).

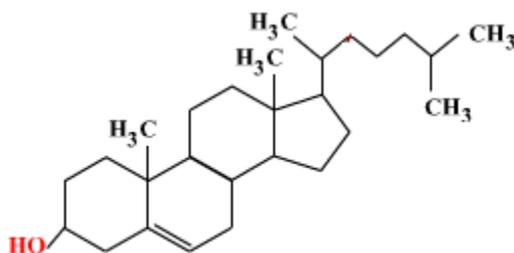


Figure 6: Structure du cholestérol

4. Structure moléculaire

Les principales classes des lipides alimentaires sont les triglycérides (TG) et les phospholipides (PL). Leur structure moléculaire est basée sur un ou plusieurs acides gras estérifiés sur une molécule de glycérol, constituant la partie apolaire hydrophobe de la molécule. Les triglycérides ou triacylglycérols sont des triesters d'acides gras et de glycérol tandis que les phospholipides présentent seulement deux chaînes d'acides gras et un groupement phosphate, estérifiés sur le glycérol (Schreiner *et al.* 2004).

5. Métabolisme dans l'organisme

Le métabolisme des lipides passé par plusieurs réactions biochimiques communes aux différentes espèces animales et la majorité d'entre elles sont présentes dans l'ensemble des tissus ce qui confère au métabolisme des lipides une forte généralité (**figure 7**).

Chez l'Homme, le système digestif comprend de nombreux organes, chacun jouant un rôle précis dans les différentes étapes de digestion des aliments. Le processus digestif débute dans la zone oro-pharyngéale sous l'action de la mastication et des sécrétions salivaires. L'existence d'une lipase linguale, synthétisée par les glandes salivaires pour participer, dans l'estomac, à l'hydrolyse des triglycérides alimentaires a été longtemps proposée, notamment par le groupe de Margit Hamosh (Hamosh *et al.*, 1973; Hamosh, 1990), mais aussi beaucoup débattue (Moreau *et al.*, 1988).

A l'heure actuelle, le sujet est toujours controversé. Selon une revue récente, aucune activité lipolytique significative dans la salive n'aurait été mise en évidence chez l'homme (N'Goma *et al.*, 2012). Cette activité lipolytique serait en tout cas trop faible pour participer activement à une digestion des triglycérides mais pourrait être impliquée dans la perception du goût du gras (Kawai *et al.*, 2003; Neyraud *et al.*, 2012).

Les aliments, une fois déglutis, rejoignent l'estomac grâce au péristaltisme de l'œsophage. Ils sont alors soumis à un mouvement mécanique de brassage important, et ainsi mélangés aux sécrétions gastriques. La muqueuse gastrique sécrète notamment une enzyme clé de la digestion, la lipase gastrique, capable d'hydrolyser les triglycérides alimentaires (DeNigris *et al.*, 1985).

5.1. Digestion des triglycérides et absorption par l'intestin

Les triglycérides issus de l'alimentation ne peuvent pas franchir les membranes cellulaires et doivent donc être hydrolysés au préalable par la lipase pancréatique (PNLIP)

associée la colipase pancréatique (CLPS) en acides gras libres à longue chaîne (de plus de 18 carbones) et en 2-monoglycerides. Cette hydrolyse nécessite le passage en émulsion des gouttelettes lipidiques grâce aux sels biliaires produits par le foie. Les acides gras libres et les 2-monoglycerides sont alors absorbés dans les enterocytes. Comme dans les autres cellules des mammifères, les acides gras franchissent la membrane par simple diffusion, grâce à un mécanisme de *flip-flop* (Hamilton, 2001) ou par diffusion facilitée grâce à un ensemble de protéines telles que la *plasma membrane fattyacid-bindingprotein* (Abumrad *et al.*, 1998).

Dans l'intestin, le passage des acides gras à travers la membrane est aussi facilité par leur protonation qui diminue leur solubilité dans les micelles. La protonation est la conséquence de l'environnement acide créé à la surface des enterocytes par une pompe à Na^+/H^+ (Besnard et Niot, 2000). Une fois internalisés dans la cellule, les acides gras sont pris en charge par des protéines de transport spécifiques. En parallèle l'intestin absorbe du cholestérol (Altmann *et al.*, 2004) et des acides gras à chaîne courte. Ces derniers diffusent au travers de l'intestin vers la veine porte et seront captés par le foie.

5.2. Transport des lipides entre les différents organes

Les lipides sont transportés entre les différents organes de leur lieu d'absorption et de synthèse vers leurs lieux de stockage ou d'utilisation. Comme ce sont des composés insolubles dans l'eau, ils ne peuvent pas être transportés par simple diffusion dans le plasma. Leur transport entre les organes est facilité par les lipoprotéines (Corvilain, 1997 ; Robert, 2006) et l'albumine (Robert, 2006). Il se décompose en 4 fonctions : le transport des lipides issus de l'alimentation, le transport des lipides hépatiques et le transport du cholestérol vers le foie assurés par des lipoprotéines (Kwiterovich, 2000) ; et le transport des acides gras libérés par les tissus adipeux assuré par l'albumine (Robert, 2006).

5.2.1. Transport des lipides issus de l'alimentation

Le transport des triglycerides intestinaux et du cholestérol alimentaire vers les tissus périphériques est assuré chez les mammifères majoritairement par les chylomicrons et minoritairement par les VLDL (Robert, 2006).

5.2.2. Transport des lipides endogènes hépatiques et du cholestérol par les VLDL, LDL et HDL

Le foie et en moindre mesure l'intestin (Robert, 2006) synthétisent des VLDL immatures à partir de triglycerides captés de l'alimentation ou néosynthétisés, d'APO-A1

(Glickman et Green, 1977) et d'APO-B100. Dans le sang, les VLDL immatures vont s'enrichir en APO-E et APO-C (Bjorkegren *et al.*,1997) au contact des HDL pour former des VLDL matures. Comme pour les chylomicrons, la présence d'APO-C2 permet l'activation de LPL entraînant la libération d'acides gras (Zechner,1997).

Suite à leur appauvrissement en lipides, la densité des VLDL augmente, ce qui les transforme en IDL puis en LDL. Elles transfèrent alors leurs APO-C, APO-E, triglycérides et phospholipides aux HDL en échange d'ester de cholestérol. L'échange de lipides est catalysé par l'enzyme CETP. Les LDL ainsi formées transportent essentiellement du cholestérol qu'elles déposeront à la surface des cellules. Ces lipoprotéines peuvent aussi être reconnues par le récepteur à APO-B100. Elles sont alors endocytées et dégradées en acides aminés, cholestérol, acides gras et en d'autres résidus. L'ensemble de ces produits est utilisé par la cellule. Le transport inverse du cholestérol vers le foie est assuré par les HDL. Les HDL sont des lipoprotéines synthétisées dans le foie à partir d'APO-A, E et C2 puis libérées dans le sang. Au fil de leur parcours, elles s'enrichissent en cholestérol à partir du cholestérol libre présent sur les membranes des cellules des tissus qu'elles traversent. Les HDL riches en cholestérol retournent dans le foie qui les absorbe par endocytose. Les esters de cholestérol sont alors hydrolysés, ce qui libère du cholestérol utilisé par le foie pour la synthèse d'hormones, d'autres lipoprotéines ou de sels biliaires par exemple. Les HDL jouent aussi le rôle de réserve d'échange d'apolipoprotéines, puisqu'elles échangent de l'APO-E et des APO-C avec les chylomicrons et les VLDL(Robert,2006).

5.3. Dégradation des acides gras

La dégradation des acides gras comporte trois réactions principales : l'oxydation, la consommation d'acetyl-coenzyme A par le cycle de Krebs et la céto-genèse.

5.3.1. Oxydation se déroule dans la mitochondrie et dans le peroxy-some

L'oxydation des acides gras est la première étape. Elle est réalisée dans la mitochondrie ou dans le peroxy-some. La mitochondrie oxyde majoritairement les acides gras de 18 carbones ou moins tandis que le peroxy-some prend en charge majoritairement des acides gras plus longs (Lazarow, 1978) dont il raccourcit la chaîne carbonée jusqu'à 18 carbones. Ces acides gras sont ensuite généralement pris en charge par la mitochondrie. Les mécanismes permettant de raccourcir les acides gras sont communs aux deux organites à quelques exceptions : l'oxydation mitochondriale est dépendante de la carnitine pour

l'importation des acides gras, ce qui n'est pas le cas de l'oxydation dans le peroxysome, et les mécanismes de régulations différent (Mannaerts, 1979). La part d'oxydation peroxysomiale peut varier entre les organes et les espèces. Elle est évaluée à 10% de l'oxydation totale dans le foie de rat (Mannaerts, 1979), et 15 à 20% de l'oxydation de l'oléate (C18 :1/9)₃ dans le muscle de lapin (Gondret,2004).

5.3.2. Consommation d'acétyl-coenzyme A par le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire

Dans les mitochondries, l'acétyl-coenzyme A est utilisé dans le cycle de Krebs (aussi appelé cycle des acides tricarboxyliques ou TCA) couplé à la chaîne respiratoire en présence d'oxygène pour fournir de l'ATP. Le cycle de Krebs est une succession de réactions produisant 3 NADH, 1 FADH₂, 1 guanosine triphosphate (GTP), 1 coenzyme A et 2 CO₂ à partir de 3 NAD, 1 FAD, 1 guanosinediphosphate (GDP), un phosphate et 1 acétyl-coenzyme A. En présence d'oxygène le NADH et l'ATP sont consommés par la chaîne respiratoire, produisant 2.5 ATP par NADH et 1.5 ATP par FADH₂ (Salway et Granner, 2004). Pour un acétyl-coenzyme A consommé, le processus complet produit environ 10 ATP. Lorsqu'une cellule fonctionne en aérobie, le cycle de Krebs est sa principale source d'énergie.

5.3.3. Cétogenèse

Dans le foie, et seulement dans le foie, l'acétyl-coenzyme A produit lors de l'oxydation des acides gras peut être transformé en corps cétoniques par condensation. Contrairement à l'acétyl-coenzyme A qui est exclusivement intra cellulaire, les corps cétoniques sont exportés dans le sang. Ces derniers jouent alors le rôle de métabolite de substitution de l'acétyl-coenzyme A, et donc du glucose dans de nombreuses cellules. Par exemple le système nerveux de l'homme est capable, lorsqu'il est entraîné, de consommer jusqu'à 90% de corps cétoniques (et 10% de glucose). Lorsque la quantité de lipides oxydés par le foie est très importante, la quantité de cétones dans le sang peut augmenter fortement et provoquer une crise d'acétone ; les cétones sont alors éliminées dans l'air par les poumons (ce qui provoque une haleine rance) et dans les urines.

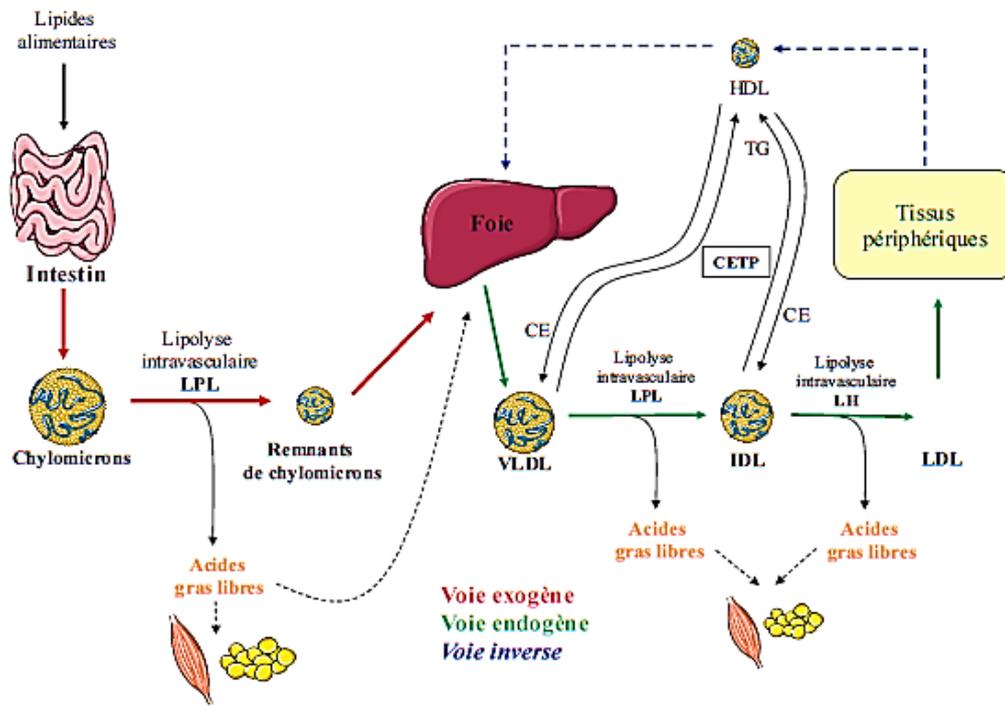


Figure 7: Différentes voies métaboliques des lipoprotéines humaines.

Matériel et méthodes

Le travail qu'on a effectué a été réalisé au niveau de l'animalerie de l'université Les frères mentouri constantine 1.

1. Matériel végétale

Dans cette étude, Les graines de *N. sativa* utilisées sont locales, cultivées et récoltées dans la wilaya de Bechar Durant les années de 2015 et 2016. Les graines sont stockées à l'obscurité et à 4°C jusqu'à leur utilisation après nettoyage des débris végétaux. La taxonomie de cette plante et de ses graines a été confirmée par le professeur Laaour (Laboratoire de Valorisation des Ressources Biologiques Naturelles, Université de Sétif 1).

2. Matériel animale

Dans ce travail de recherche nous avons utilisé des rats mâles adultes de souche Wistar Albinos, pesant entre 120-180g, issus d'élevage au niveau de l'animalerie de l'Université Frères Mentouri de Constantine. Un accès libre à l'eau *ad Libitum* et à l'aliment standard pour les rats cet aliment est fourni par l'Office National des Aliments de Bétails (ONAB) de Bejaia.

3. Extraction et fractionnement de l'huile totale de *N.sativa*

La réalisation de l'extraction et le fractionnement de l'huile totale des graines de *N. sativa* sont faites selon le protocole de Ramadan et Mörsel (2002a) avec quelques modifications. Les graines de *N.sativa* auparavant nettoyées sont broyées et la poudre obtenue est soumise à une extraction par soxhlet, en utilisant le méthanol comme solvant, pendant 2 heures à température ambiante. Le méthanol est éliminé par évaporation sous pression réduite à 40°C en utilisant un rotavapeur (BÜCHI). Aussi, Cette opération a permet d'obtenir un extrait caractérisé par une couleur vert-foncée.

L'extrait méthanolique est mélangé dans une ampoule à décanter avec l'hexane (200 ml). Après agitation, deux phases ont été obtenues ; une phase méthanolique qui apparaît au-dessous et une phase hexanique, contenant les lipides. Cette dernière phase a été récupérée et l'hexane a été évaporé à 40°C. L'extrait résultant constitue l'huile totale des graines de *N.sativa* caractérisée par une couleur verdâtre. Le fractionnement de l'huile totale des graines de *N.sativa* est réalisé par chromatographie sur colonne (CC). La colonne utilisée est de 30 cm de hauteur et de 20 mm de diamètre. La phase stationnaire est constituée du gel de silice 60G (70-230 Mesh; 0,063-0,2 mm). L'élution de la fraction

neutre est réalisée avec le chloroforme pur (Ramadan et Mörsel, 2002). Les solvants sont éliminés par évaporation sous pression réduite à 40°C en utilisant un rotavapeur (BÜCHI).

4. Induction de l'hépatotoxicité par l'éthanol

Ces recherches ont été réalisées sur 40 rats male blancs (albinos wister). Ces rats ont été répartis en 5 lots de 8 rats pour chacun. Les animaux sont maintenus dans une animalerie à température constante ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), à 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité. La consommation d'éthanol a été effectuée à travers un régime alimentaire spécifique (Lieber-DeCarli liquid diet) pendant six semaines afin de provoquer une hépatotoxicité chez les rats. Initialement, les rats reçoivent une dose primaire d'éthanol de 12 mg/kg/jour durant la première semaine, cette dose est augmentée à 17 mg/kg/jour pendant les cinq semaines suivantes (Adeline *et al.*, 2013).

Les rats sont ensuite traités conformément aux principes et directives énoncées dans le manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation. Le poids des rats a été suivi chaque jour tout au long des six semaines de notre étude. Les différentes composantes et les pourcentages en calories du régime alimentaire de Lieber-DeCarli liquide et le régime contrôle sont représentés dans les tableaux 3 et 4 respectivement.

Tableau 3: Répartition en acides aminés des protéines de graines de N. Sativa (Al-Jassir SM, 1992).

Composants	Quantité /1 litre (Régime liquide de Lieber-DeCarli)	Quantité/ 1litre (Régime liquide contrôle)
Dextrin-maltose	27,91g	114 g
Caséine	41,4g	41,4g
mélange des huiles	43,8 ml	43,8 ml
mélange des vitamines	100 ml	100 ml
Solutions des sels	100 ml	100 ml
l-cystine	0,5g	0,5g
méthionine	0,6g	0,6g
mélange des sels	individuelle	Individuelle
ddH ₂ O	Approx 690 ml	Approx 760 ml
Éthanol	68,5 ml	/

Tableau 4: Pourcentages en calories du régime de Lieber-DeCarli liquide et le régime contrôle.

Composants	Régime contrôle	Régime Alcool
Lipides (mélange des huiles)	35%	35%
Glucides (dextrine-maltose)	47%	11%
Protéine (caséine)	18%	18%
Vitamines	+	+
Sels	+	+
Éthanol	-	5g/dl=36%

5. Etude de l'effet hépatoprotecteur des fractions de *N.Sativa*

Après six semaines de traitement par l'éthanol une hépato-toxicité a été induite, les rats ont été soumis à des traitements avec le contrôle positif N- Acetylcysteine (NAC), l'huile totale et la fraction neutre pendant quatre semaines. Les différents traitements ont été administrés quotidiennement à travers une sonde du gavage spécifique (Tableau 5). Le suivi de poids a été réalisé individuellement par une pesée journalière tous les jours pendant les quatre semaines du traitement.

Tableau 5: Différents groupes expérimentaux.

Groupes Expérimentaux	Traitements
EtOH (éthanol)	Éthanol pendant 6 semaines
Huile totale (HT)	l'éthanol pendant 6 semaines + huile 400 mg/ml/jours (4 semaines).
Fraction neutre(FN)	Éthanol 6 semaines + fraction neutre 300 mg/ml/jours (4 semaines).
NAC	Éthanol 6 semaines + NAC 1,2 g/kg/jours (4 semaines).
Contrôle	Régime contrôle pendant 6 semaines

6. Etude du poids corporel et du foie

Après six semaines de l'induction de l'hépatotoxicité le groupe éthanol et le groupe contrôle sont soumis à une dissection pour récupérer leurs foies. Le reste des groupes sont soumis au traitement avec le contrôle positif NAC, HT et FN pendant une période de quatre semaines

Après dix semaines d'expérimentations les rats des trois groupes (NAC, HT et FN) ont été sacrifiés (dissection), et le foie de chaque rat a été prélevé soigneusement et pesé.

7. Analyses statistiques

Les résultats des tests effectués *in vivo* sont exprimés en moyenne \pm SEM en utilisant le logiciel (Graph Pad. Prism.V 5.00).

I. Résultats

1-Rendement de l'extraction

L'extraction de l'huile totale et sa fraction neutre à partir des graines de *N.sativa*, cultivées dans le sud d'Algérie, a été effectuée selon la méthode de Ramadan et Mörsel (2002a) avec quelques modifications. Dans cette étude, le rendement de l'huile totale est de 25.45 ± 3.5 % du poids de la graine. La chromatographie sur colonne a permis d'extraire la fraction neutre avec un rendement de 95.30 ± 0.6 % de l'huile totale.

2- Effet du traitement avec l'éthanol et les huiles de *N.sativa* sur le poids corporel des rats

Les résultats sont présentés sous forme de graphes qui montrent la variation du poids corporel en fonction du temps. Pendant les six semaines de l'induction de hépatotoxicité les différents groupes des rats (éthanol, FN, HTet, NAC) reçoivent une dose primaire d'éthanol de 12 mg/ kg/ jour durant la première semaine, cette dose est augmentée à 17 mg/ kg / jour pendant les cinq semaines suivantes (Mosbah, 2016).

Les résultats montrent que pendant les deux premières semaines le poids des rats de quatre groupes traités avec le régime de Lieber-Dicarli ont subi une augmentation très faible (figure 9), bien que deux groupes parmi eux ont montré que le poids reste presque stable (figure 9 b, c). Alors que la troisième semaine du traitement montre que le poids des rats de tous les groupes a diminué d'une manière non significative avec un pourcentage de -2,46 (figure 8).

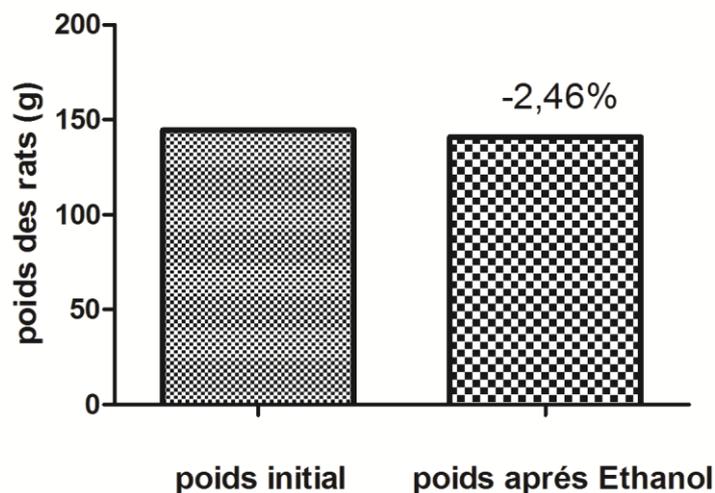
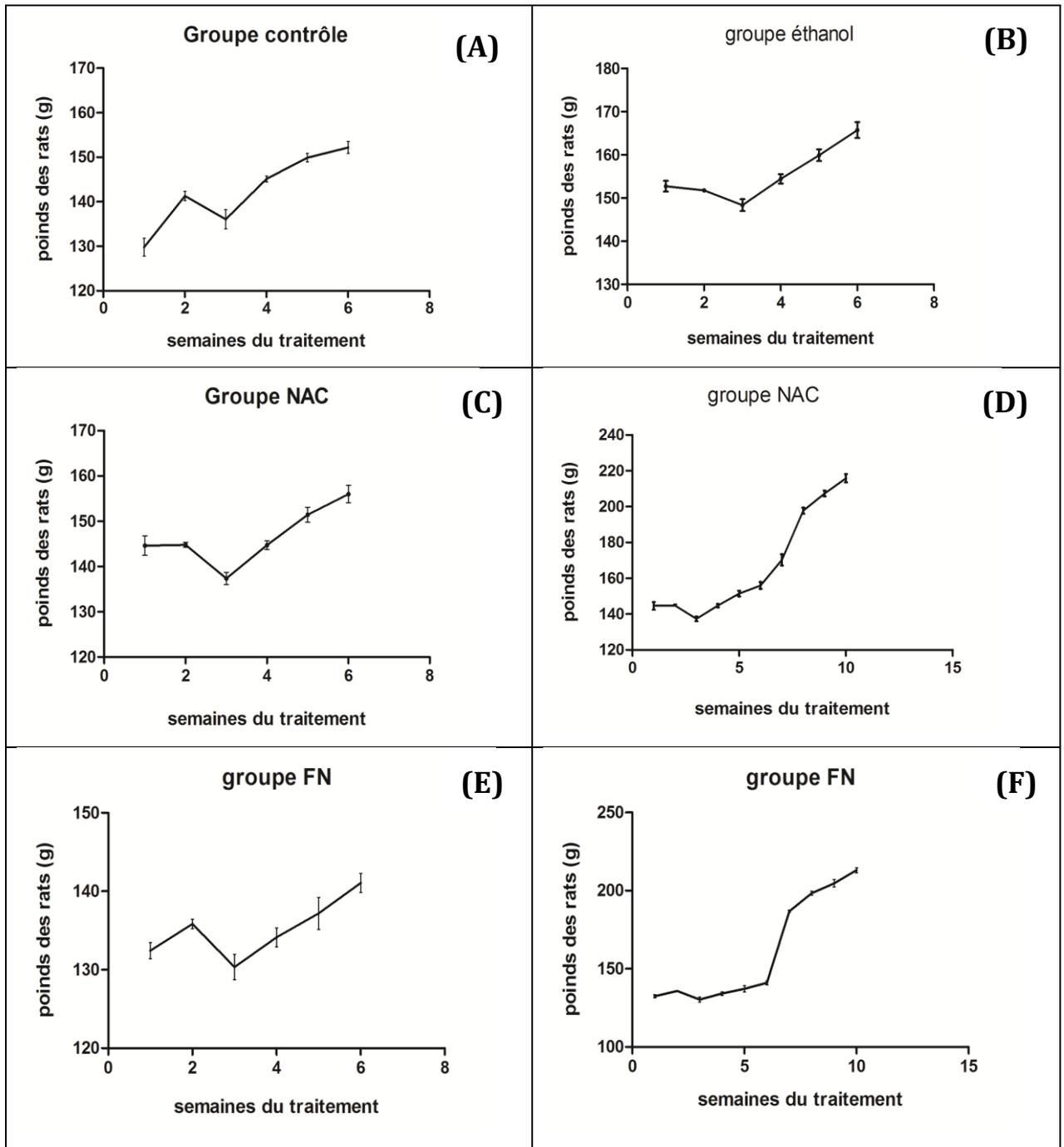


Figure 8: Variation du poids des groupes de rats traités par l'éthanol pendant la troisième semaine.

A partir de la quatrième semaine, le poids des rats de tous les groupes a été augmenté jusqu' à la dernière semaine du traitement avec le régime d'éthanol. (figure9) Durant les quatre semaines du traitement avec le NAC (1,2 g/kg/jours), FN(300 mg/ml/jours) et HT(400 mg/ml/jours), les résultats ont présenté une augmentation significative du poids des depuis la première semaine jusqu'à la quatrième semaine, ce qui indique que la consommation de huile de *N.sativa* à une influence positive sur le poids des rats(figure 9 d , f, h).



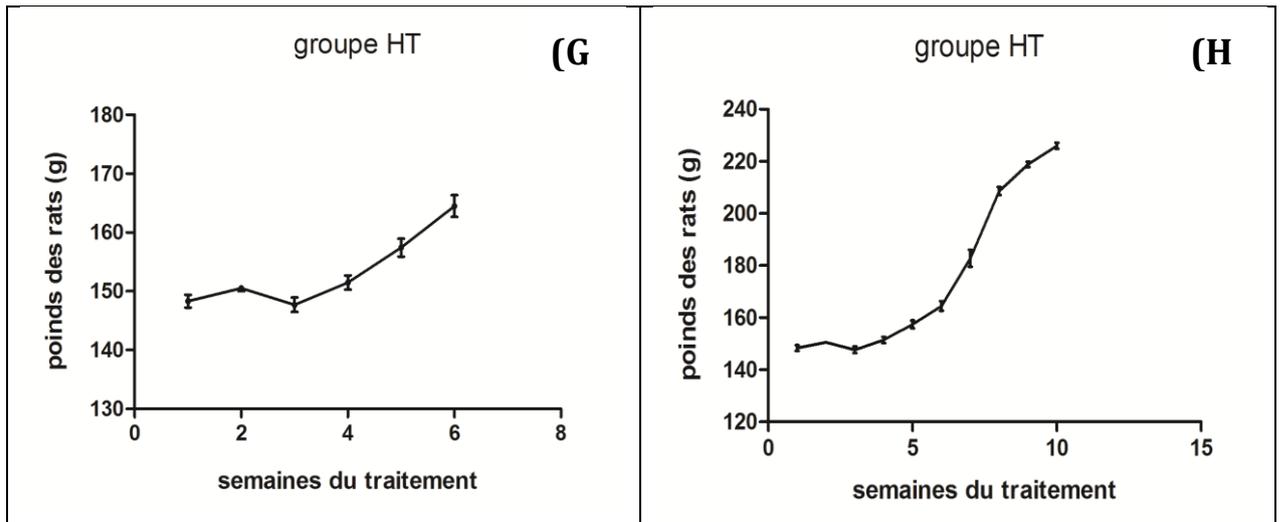


Figure 9: Variation du poids des groupes de rats traités par l'éthanol pendant 6 semaines et par l'huile totale (400 mg/kg/jours), la fraction neutre (300 mg/kg/jours) et le NAC (1,2 g/kg/jours) pendant 4 semaines par rapport au groupe de rats normaux.

3.Effet du régime d'éthanol sur le poids

Après six semaines du traitement par l'éthanol Nous avons observé une légère augmentation du poids des deux groupes contrôle par 17% et éthanol par 8% par rapport à la première semaine, mais cette augmentation n'est pas significative (figure 10).

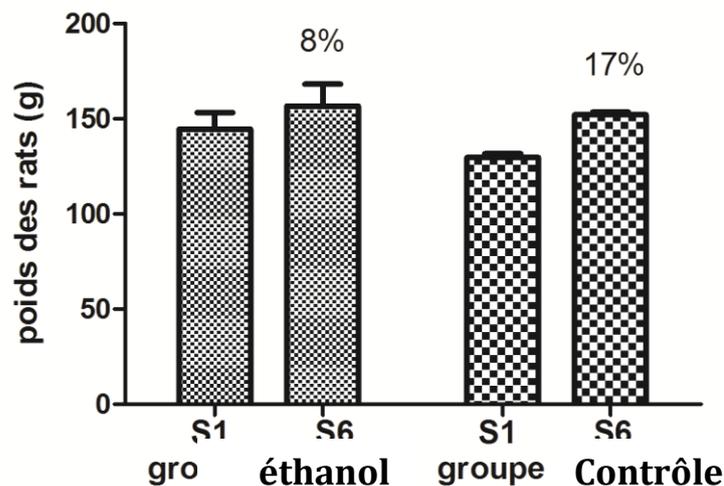


Figure 10: Pourcentage de variation du poids des groupes des rats traités avec l'éthanol pendant 6 semaines par rapport au groupe de rats normaux. Chaque valeur est représentée en tant que moyen \pm SEM.

4.Effet du traitement de l'éthanol sur le poids corporel des rats

les résultats obtenus après six semaines du traitement avec le régime d'éthanol avec des doses de 12 mg/ kg/ jour ,durant la première semaine et à 17 mg/ kg / jour pendant les cinq semaines suivantes, montre une augmentation légère du poids des rats de tous les groupe par rapport au groupe control, mais cette augmentation reste toujours n'est pas significative ; le groupe FN présente une augmentation de 6,51%, le groupe NAC avec un pourcentage de 7,87% , le groupe EtoH avec 8,52% et le groupe HT avec 10,91%, alors que le groupe control présente un pourcentage de 17,22% donc les proportion il varié de 6,51 à 10,91% ,ce qui montre que l'éthanol ne présente pas un effet statistiquement significatif sur le gain du poids corporel des rats (figure 11).

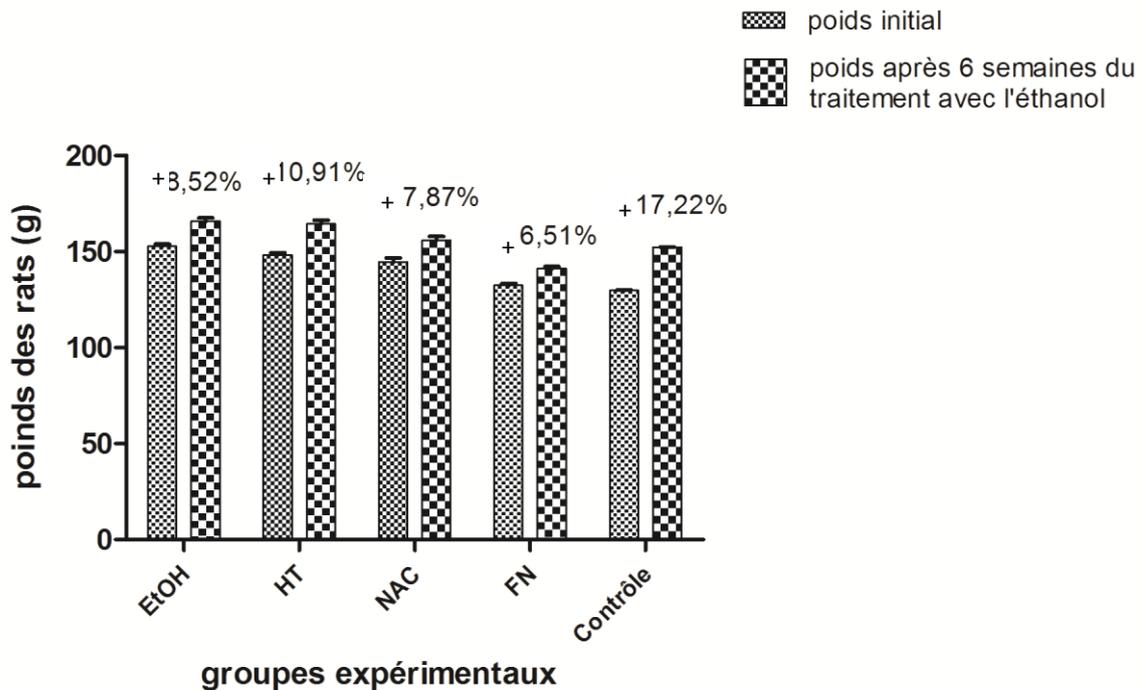


Figure 11: Pourcentage de variation du poids des rats traités avec l'éthanol avec HT, FN, NAC pendant 6 semaines par rapport au groupe de rats normaux. Chaque valeur est représentée en tant que moyen \pm SEM.

5. Effet du traitement avec HT, FN et NAC sur l'hépatotoxicité alcoolique induite

5.1. Effet sur le poids corporel

Les groupe traités avec HT, FN et NAC pendant 4 semaines montrent une augmentation significative du poids avec des pourcentage de 38%, 51% et 37% respectivement par rapport au groupe control, ce qui indique que HT, FN et NAC ont un effet sur le poids corporel des rats (figure 13).

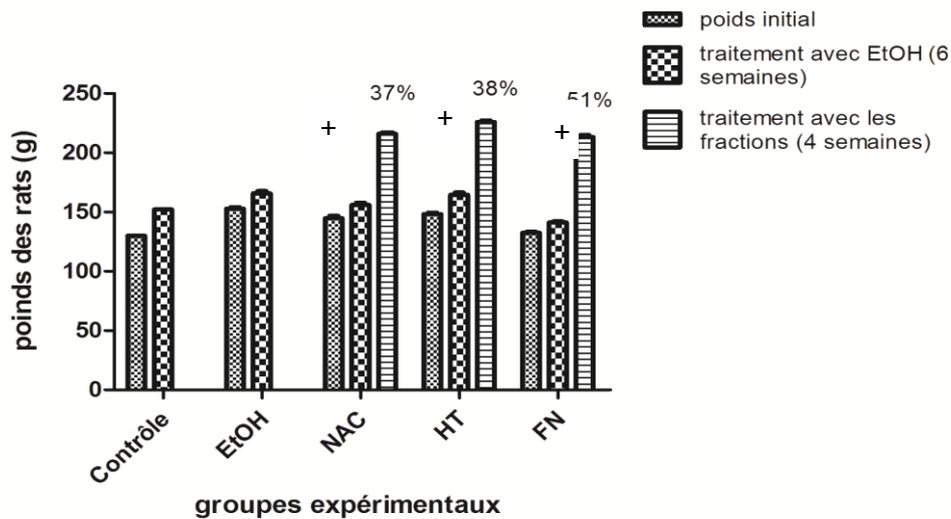


Figure 12: Pourcentage de variation du poids des rats traités avec l'huile totale (400 mg/kg) et de la fraction neutre (300 mg/kg) des graines de *N.sativa* pendant 4 semaines par rapport au groupe de rats normaux. Chaque valeur est représentée en tant que moyen \pm SEM.

5.2. Effet sur le poids du foie

L'influence d'éthanol, HT, FN et le NAC sur le poids du foie, nos résultats Concernant le groupe éthanol montrent qu'il y a une diminution du poids par 24% et aucun changement significatif dans les groupes traités par HT 11%, FN 10% et NAC 4% par rapport au groupe témoin, les valeurs trouvées sont presque comparable à celle du contrôle; ce qui montre que la FN, HT et le NAC n'exerce aucune influence sur le poids de foie (figure 14).

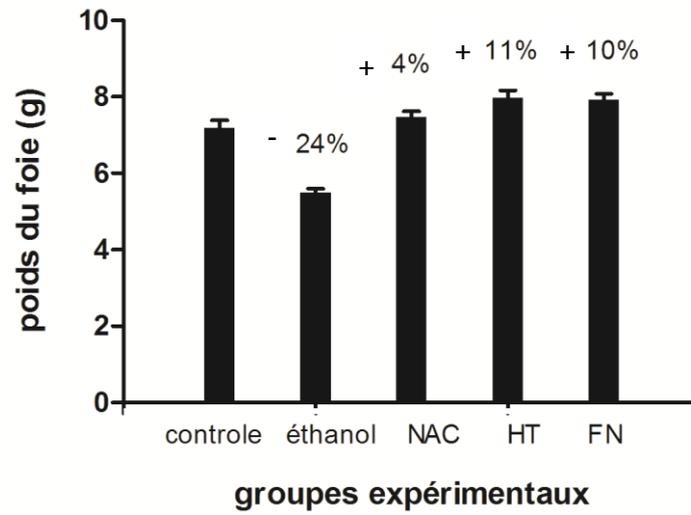


Figure13: Pourcentage de variation du poids du foie des groupes des rats traité par éthanol, FN et HT des graines de *N.sativa*. Chaque valeur est représentée en tant que moyen \pm SEM.

II. Discussion

Le travail de recherche qu'on a réalisé est destiné à montrer l'effet de l'huile totale et la fraction neutre de *N.sativa* sur l'hépatotoxicité provoquée par l'éthanol

Pendant la période du traitement avec le régime de Lieber Decarli de l'éthanol pendant six semaines, on a remarqué que le poids des rats est augmenté d'une manière non significative et cela peut être lié à l'apport calorique fourni par l'éthanol (7kcal pour 1g d'alcool).

L'hépatotoxicité alcoolique est un phénomène lié au stress oxydant. Plusieurs études ont dévoilé les conséquences d'un stress oxydant sur le métabolisme hépatique, de nombreux arguments montrent que l'alcool est l'un des causes responsables des perturbations du rapport prooxydants/antioxydants (Sandhar et al., 2011). Aussi la plupart des études ont montré une relation entre les marqueurs biologiques du stress oxydant et les atteintes hépatiques (Aleynik et al., 1998; Yang et al., 2012), ces derniers ont indiqué une augmentation de la production des radicaux libres, ces altérations oxydatives déterminent une cytotoxicité au niveau hépatique (Lieber, 1989; Yang et al., 2012), résulte d'une hyperproduction de radicaux libres ou d'une diminution de la défense antioxydante. Parmi ces radicaux libres on trouve l'anion superoxyde, le radical hydroxyle et le peroxyde d'hydrogène. (Nordman et al., 1992). Cela va entraîner des perturbations au niveau du métabolisme hépatique.

Cette perturbation est caractérisée par une augmentation significative du taux de MDA et une diminution du taux de GSHa, une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes (SOD et CAT). Cette perturbation aboutit finalement à un déséquilibre du système redox cellulaire au profit des prooxydants,

Les réactions hépatiques favorisent les réactions en cascade des radicaux libres avec les molécules biologiques. L'oxydation des acides gras insaturés des phospholipides membranaires est susceptible de déformer la structure des membranes cellulaires et provoquer en conséquence sa perméabilité et la mort cellulaire. Ce déséquilibre a été observé chez les groupes des rats traités par l'éthanol par rapport au groupe contrôle (Lopez-Lazaro, 2006; Servais, 2003; Dhanabal et al., 2006).

L'observation histopathologique du groupe traité par l'éthanol, pendant une période de 6 semaines, a montré une hépatotoxicité sévère traduite par l'apparition de la nécrose centro-lobulaire, la dégénérescence hépatocellulaire avec l'altération du parenchyme

hépatique, la congestion dans les sinusoides, l'infiltration des cellules inflammation principalement autour de la veine centrale (Mosbah et *al.*, 2017). Aussi, contrairement aux idées reçues, l'alcool ne réchauffe pas mais diminue les capacités de thermorégulation du corps humain c'est le cas d'une hypothermie qui influe par la suite sur presque toutes les réactions biochimiques nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme surtout sur la glycémie en provoquant des hypoglycémie (Altanet *al.*, 2007 Meziti, 2009). Ce phénomène peut expliquer la perte du poids corporel pendant la troisième semaine du traitement avec le régime de Liber Dicarli utilisé dans ce travail. Par la suite, il y'avait une augmentation du poids corporel nonsignificative due à l'adaptation du corps des rats au nouveau régime alimentaire.

Le traitement avec les huiles de *Nigella sativa* montre un effet hépatoprotecteur qui se manifeste par une augmentation de l'activité des systèmes de défense antioxydants GSH, MDA, SOD et CATA dans le plasma et le foie, maintient les taux de l'ASAT, ALAT et la PAL à un niveau physiologique (Mosbah et *al.*, 2017). Le traitement avec ces extraits également, a amélioré l'histologie du tissu hépatique (Gani et *al.*, 2013; Seval et *al.*, 2014 ; Mosbah et *al.*, 2017). L'observation des coupes histologiques des rats soumis au traitement avec l'huile totale, la fraction neutre et le contrôle positif NAC ont révélé une amélioration significative de l'inflammation portale, des altérations du parenchyme et de la nécrose hépatique avec une diminution de l'infiltration des cellules inflammatoires et de la congestion. (Mosbah et *al.*, 2017). Cette amélioration hépatique au niveau structurelle et fonctionnelle peut expliquer le gain du poids corporel et le poids du foie des rats et par conséquence l'amélioration de leur états de santé.

Conclusion

La Nigelle est une plante aromatique, médicinales et un condiment populaires qui utilisé depuis longtemps, c'est l'une des rares plantes dont les huiles des graines contiennent plusieurs composants bioactifs et par conséquent elle est caractérisée par un large spectre d'activité thérapeutique *vis-à-vis* différentes pathologies humaine.

Dans un premier temps nous avons procédé à l'extraction de l'huile totale et de la fraction neutre à partir des graines de *N.sativa*, le travail a été effectué selon la méthode de Ramadan et Mörsel (2002a) avec quelques modifications.

Ensuite, le travail qu'on a réalisé *in vivo* à partir d'un modèle animale (rats albino wister) a pour objectif la détermination de l'effet des huiles de *N.sativa* sur le poids corporel et le poids du foie, c'est pour cela qu'on a provoqué une hépatotoxicité chez le rat en utilisant un régime alimentaire spécifique où l'éthanol est fait partie de cet régime pendant une période de six semaine , puis on a traité ces rats avec de huile total et de la fraction neutre de *N.sativa* et au même temps on a suivi le poids des rats quotidiennement pendant toute la période du travail .

Les résultats qui peuvent être tirés à partir des différents traitements utilisés dans ce travail montrent une diminution faible du poids corporel des rats lors du traitement avec le régime d'éthanol. Le traitement avec l'huile totale et la fraction neutre après montre une augmentation significatif du poids : 37% groupe NAC ,38% groupe HT et 51% groupe FN. En parallèle le poids du foie montre une diminution avec un pourcentage de 24% pour le groupe éthanol et une augmentation pour les autre groupe avec des pourcentages de 4% pour NAC, 10% pour FN et 11% pour HT.

A la lumière de ces résultats on conclue que les deux extraits de *N.sativa* (huile totale, fraction neutre) avec des doses de 400 mg/kg pour HT et de 300 mg/kg (FN) ont des effets positif sur le poids du foie et le poids corporel des rats. Ce qui nous a permet d'utiliser ces doses pour le traitement des différentes pathologies humaines.

Et donc en perspectives, la poursuite des travaux de la même thématique nécessite des études sur plusieurs aspects de recherche, *in vitro*, *in vivo* et clinique afin de cerner les effets thérapeutiques qui peuvent être exercés par les huiles de cette plante sans oublier l'étude de la toxicité éventuelle qui peut être provoqué par les différentes doses de cette plante.

Références bibliographiques

A

Abdel-Aal. E et R Attia.(1993). «Characterization of Black cumin (*Nigella sativa*) seeds.» *Alexandria Sci Exch J*, (14), 497-482.

ABOUTABL E.A, EI-AZZOUNY A, HAMMERSCHMIDT F.J. (1986) roma volatiles of *Nigella sativa* L. seeds. In progress in essential oil research, proceedings of the International symposium on essential oils.Edited by E.J. Brunke.Berlin.; 49-55

Abumrad N, Harmon C and Ibrahimi A (1998). Membrane transport of long-chain fatty acids evidence for a facilitated process.*The Journal of Lipid Research*, 39(12):2309–2318.

Agrawal R, Kharya M.D, Shrivastava R. (1979). Antimicrobial anthelmintic activities of the essential oil of *Nigella sativa* Linn. *Indian journal of experimental biology*. **17**: 1264-1265.

Ait Mbarek L, Ait Mouse H, Elabbadi N, Bensalah M, Gamouh A, Aboufatima R, Benharref A, Chait A, Kamal M, A. Dalal and Zyada, (2007). Anti-tumor properties of blackseed (*Nigella sativa* L.) extracts, *Braz J Med Biol Res Online Ahead of Print ISSN 0100-879X*, p.2.

Ali, B., & G. Blunden.(2002). «Pharmacological and Toxicological properties of *Nigella sativa*». *Phytother Res*, **15**, 59-69.

Ali Benhaddou (2009).A. Étude des propriétés antidiabétiques de *Nigella sativa* : sites d'action cellulaires et moléculaires. Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctorae (PhD) en Pharmacologie, pp 41-6.

Aljabre SHM, Randhawa MA, Akhtar NOM, Alqurashi AM, Aldossary A. (2005). Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *J. Ethnopharmacol.*, **101**: 116–119.

Altan M.F, Kanter M, Donmez S, Kartal M.E, Buyukbas S. (2007). Combination therapy of *Nigella sativa* and human parathyroid hormone on bone mass, biomechanical behavior and structure in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta histochemica*.**109** : 304-314.

Altmann SW , Davis HR, Zhu L, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, Iyer SPN, Maguire M, Go-lovko A, Zeng M (2004) . Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption

Ansari, A., S. Osman., & R. Subbaram.(1975). «Component acids of minor seed oils». *J Oil Technol Assoc India* (7), 26-27.

A

Anthea M , Hopkins J, Mclaughlin CW, Johnson S, Warner MQ, Lahart D. and Wright JD , (1993). Human Biology and Health. Englewood Cliffs, New Jersey, USA : Prentie Hall. ISBN 0-13-981176-1.Oclc. 32308337.

Atta-Ur-Rahman, M. Sohail, A. Sultan, I. Chaudhary, Habib-Ur-Rehman. 1985b. «Nigellimine N-oxyde, a new isoquinoline alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*.» *Heterocycles* : 23 953-5.

Atta-Ur-Rahman, M. Sohail, Z. Khurshid.(1992). «Nigellimine : a new isoquinoline alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*». *Journal of Natural Products* : 55 676-8.

Atta-Ur-Rahman, M.S. Sohail., H. Sadiq, M.I. Choudary, N. Chao-Zhou N, J.

AL-ALI, A, ALKHAWAJAH, A, RANDHAWA, M. A., & SHAIKH, N. A. (2008). Oral and intraperitoneal LD50 of Thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats.*J Ayub Med Coll Abbottabad* , 20 (2), 25-27.

Al-Ghamdi. M. 2001. «The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*.»*J Ethnopharmacol* , 42, 45-48.

AL-JASSIR M.(1992) Chemical composition and microflora of black cumin (*Nigella sativa*) seeds growing in Saudi Arabia. *Food Chemistry.*; 45: 239-242.

AL-MAJED A, AL-OMAR F.A, NAGI M. (2006). Neuroprotective effects of thymoquinone against transient forebrain ischemia in the rat hippocampus. *European Journal of Pharmacology.*; 543:40-47

Al-Naqeep. G, A. Al-Zubairi, M. Ismail, Z. Amom, & N. Esa.(2011). «Antiatherogenic Potential of *Nigella* Seeds Oil in Diet-Induced Hypercholesterolemia in Rabbits.»*Evid Based Complement Alternat Med* , 213-628.

Al-Saleh. I. A, G. Billedo, I.I. El-Doush.(2006). «Levels of selenium, DL- α -tocopherol, DL- γ -tocopherol, all-trans-retinol, thymoquinone and thymol in different brands of *Nigella sativa* seeds.» *Journal of Food Composition and Analysis*, 19: 167-175. *Ann. Allergy*: 70 237-242.

B

Badr-Eddine Abdesselam.(2015). Approche ethnopharmacologique de *Nigella sativa* : de ses utilisations traditionnelles ancestrales aux études cliniques actuelles de ses principes actifs. Sciences pharmaceutiques

Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. (2008). Biological effects of essential oils –A review.*Food and Chemical Toxicology*; **46**: 446–475.

Benhaddou andaloussi A.(2008).Étude des propriétés antidiabétiques de *Nigella sativa*. Université de Montréal, p. 41-61.

Besnard P and Niot I ,(2000). Role of lipid binding protein in intestinal absorption of long chain fatty acids.*Fat Digestion and Absorption*, pages 96–118.

Bjorkegren J, Hamsten A, Milne RW and Karpe F (1997).Alterations of VLDL composition during ali- mentary lipemia.*The Journal of Lipid Research*, 38(2):301–314.

Boesze-Battaglia K, Schimmel R(1997). Cell membrane lipid composition and distribution: implications for cell function and lessons learned from photoreceptors and platelets. *The Journal of experimental biology*;200(Pt 23):2927-2936.

Bonnier. G. (1990). La grande flore en couleur. *Ed Belin, Paris. Tome 1. pp: 17.*

Boskabady, M.H., Shirmohammadi, B. (2002). Effect of *Nigella sativa* on isolated guinea pig trachea. *Archives of Iranian Medicine*.**5**: 103-107.

Boskabady, M.H., Shirmohammadi, B., Jandaghi, P., Kiani, S. (2004). Possible mechanism(s) for relaxant effect of aqueous and macerated extracts from *Nigella sativa* on tracheal chains of guinea pig. *BMC Pharmacology*.**4**: 3-8.

Brenna JT. (2011)."Branched chain fatty acid content of United States retail cow's milk and implications for dietary intake." *Lipids* 46(7): 569-576.

BRONNER, C, ET ALL . (2007). The UHRF family : oncogenes that are drugable targets for cancer therapy in the near future? *Pharmacol Ther* , 115 (3), 419-434.

BRUNETON J. (1999).Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales.Tec&Doc – Lavoisier, Paris.

Burits. M. et F. Bucar.(2000). «Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil.» *Phytotherapy Research*, 14: 323-328.

C

Chakravarty N. (1993). Inhibition of histamine release from mast cells by nigellicone.*Annals of allergy*.**70** : 237-242.

Corvilain B.(1997). Lipoprotein metabolism.*Revue médicale de Bruxelles*, 18(1) :3.

Clardy . 1995. «Nigellidine – a new indazole alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*». *Tetrahedron Lett*: 36 1993-6.

D

Danforth E Jr .(1985).Diet and obesity.*American Journal of Clinical Nutrition*, 41(5) :1132.

DeNigris SJ, Hamosh M, Kasbekar DK, Fink CS, Lee TC and Hamosh P (1985). "Secretion of human gastric lipase from dispersed gastric glands." *Biochim Biophys Acta* 836(1): 67-72.

DOMINICZAK, A, LAZAR, D, DAS, A, & BOHR, D. (1991).Lipid Bilayer in genetic Hypertension.*Hypertension*, 18, pp. 748-757

E

Enomoto.S, R. Asano, Y. Iwahori., T. Narui., Y. Okada, A. Singab, et al.(2001). «Hematological studies on black cumin oil from the seeds of *Nigella sativa* L.»*Biol Pharm Bull* , 24, 307-310.

Eskander. EF, H. Won-Jun, KA. Ibrahim.and WE. Abdelal.(1995). «Hypoglycemic effect of a herbal formulation in alloxan induced diabetic rats.»*Egyptian journal of pharmaceutical sciences*, 36, pp. 253-270.

El-Abhar H.S, Abdallah D.M, Saleh S. (2003). Gastroprotective activity of *Nigella sativa* oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia/reperfusion in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. **84**: 251-258.

EL-BAHAI M, AL-HARIRU M, YART.et BAMOSA A.(2000). Cardiac inotropic and hypertrophic effects of *Nigella sativa*. Department of Physiology, College of Medicine, King Faisal University, PO Box 2114, Dammam, 31451, Saudi Arabia, P. 1.

El-Dakhkhny M., Barakat M., Abd EI-Halim M., Aly S.M. (2000). Effect of *Nigella sativa* oil on gastric secretion and ethanol induced ulcer in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. **72**: 299-304.

EL-KADI, A., & KANDIL, O. (1987). The black seed (*Nigella sativa*) and immunity : its effect on human T celle subset. *Federation Proceedings* , 46, 1222.

EL-TAHIR, K., ASHOUR, M., & AL-HARBI, M. (1993). The cardiovascular actions of the volatil oil of the black seed (*Nigella sativa*) in rats : elucidation of the mechanism of action. *Gen Pharmacol* , 24, 1123-1131.

H

Hamilton J.A, Johnson R.A, Corkey B and Kamp F.(2001). Fatty acid transport..*Journal of molecular neuroscience*, 16(2):99–108.

Hamosh M and R O. Scow.(1973). "Lingual lipase and its role in the digestion of dietary lipid." *J Clin Invest* 52(1): 88-95.

Hamosh M (1990). "Lingual and gastric lipases." *Nutrition* 6(6): 421-428

HASHIM, F., & EL-KIEY, M. (1982).*Nigella sativa* seeds of Egypt. *J Pharm Science UAR* (3), 121-133

Haq, A., M. Abdullatif., P.I. Lobo., K.S.A. Khabar., K.V. Sheth., S.T. Al-Sedairy. (1995). «*Nigella sativa*: effect on human lymphocytes and polymorphonuclear leukocyte phagocytic activity». *Immunopharmacol.*,30, 147-155.

Hellerstein MK(1996).Regulation of hepatic de novo lipogenesis in human.*Annu. Rev. Nutr.* 16 : 523-557.

Hillgartner FB, Salati LM and Goodridge AG (1995).Physiological and molecular mechanisms involved in nutritional regulation of fatty acid synthesis. *Physiol. Rev.* 75 : 47-76.

Houghton P.J., Zarka R., De Las Heras B., Hoult J.R.S. (1995). Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leucocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta Med.* **61**: 33-36.

I

Iddamaldeniya S, Wickramasinghe N, Thabrew I. & Thammitiyagodage M.G. (2003). Protection against diethylnitrosoamine-induced hepatocarcinogenesis by an indigenous medicine comprised of *Nigella sativa*, *Hemidesmus indicus* and *Smilax glabra* : a preliminary study. *Journal of Carcinogenesis.***2**: 1-6.

ILHAN N, SEÇKIN D. Protective effect of *Nigella Sativa* seeds on CCL4–induced hepatotoxicité. *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi.*(2005); 19(3): 175-179

ILHAN N., SEÇKIN D. Protective effect of *Nigella Sativa* seeds on CCL4–induced hepatotoxicité. *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi.*2005; 19(3): 175-179.

ISLAM, S., BEGUM, P., AHSAN, T., HUQUE, S., & AHSAN, M. (2004). Immunosuppressive and cytotoxic properties of *Nigella sativa*.*Phytother Res* , 18, 395-398.

G

- Gilani A.H., Aziz N, Khurram I.M., Chaudhary K.S, Iqbal A. (2001).** Bronchodilator, spasmolytic and calcium antagonist activities of *Nigella sativa* seeds.
- Gilani A.H., Jabeen Q., Khan M.A.U. (2004).** A review of medicinal uses and pharmacological activities of *Nigella sativa*. *Pakistan journal of biological sciences*.7: 441-451.
- Glickman RM and Green PHR (1977).** The intestine as a source of apolipoprotein A1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 74(6):2569–2573.
- Gondret F, Sanjay J, Marie D, Patrick H, Celine V, Louis-Marie H and Jean-Francois H (2004).** Unusual metabolic characteristics in skeletal muscles of transgenic rabbits for human lipoprotein lipase. *Lipids in Health and Disease*.
- GREENISH H. Contribution to the Chemistry of *Nigella sativa* (Vol. 10). *Pharmac J Trans*; 1880.**

GHEDIRA, K. (2006). La Nigelle cultivée : *Nigella sativa* L. (Ranunculaceae). *Phytotherapie* , 4, 1-7.

Ghannadi A., Hajhashemi V., Jafarabadi. (2005). An investigation of the analgesic and anti-inflammatory effects of *Nigella sativa* seed polyphenols . *Journal of medicinal food*.8: 488-493.

K

- Kalonji;** a traditional herbal product with multiple medicinal uses. *J Pak Med Assoc.*; **51**: 115-120.
- KALUS, U, PRUSS, A, BYSTRON, J, JURECKA, M, SMEKALOVA, ,& LICHIUS, J. (2003).** Effect of *Nigella sativa* (black seed) on subjective feeling in patients with allergic diseases. *Phytother Res* , 17, 1209-1214.
- Kawai T and Fushiki T (2003).** "Importance of lipolysis in oral cavity for orosensory detection of fat." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285(2): R447-454.
- Kwiterovich PO Jr (2000).** The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides : a current review. *American Journal of Cardiology*, 86 :5–10.
- Khanna T., Zaidi F.A., Dandiya P.C. (1993).** CNS and analgesic studies on *Nigella sativa*. *Fitoterapia*.**64**: 407-410
- KHATTAB, M., & NAGI, M. (2007).** Thymoquinone supplementation attenuates hypertension and renal damage in nitric oxide deficient hypertensive rats. *Phytother*

Res , 21 (5), 410-414.

L

Lazarow PB (1978). Rat liver peroxisomes catalyze the beta oxidation of fatty acids. *Journal of Biological Chemistry*, 253(5) :1522–1528.

M

Mannaerts GP, Debeer LJ, Thomas J and PJ De Schepper (1979). Mitochondrial and peroxisomal fatty acid oxidation in liver homogenates and isolated hepatocytes from control and clofibrate-treated rats. *Journal of Biological Chemistry*, 254(11) :4585–4595.

MARIOD A, IBRAHIM R.M, ISMAIL M, ISMAIL N.(2009). Antioxidant activity and phenolic content of phenolic rich fractions obtained from black cumin (*Nigella sativa*) seedcake. *Food Chemistry*, 116: 306-312.

MARTIN, G, DUEZ, H, BLANQUART, C, V, B, POULAIN, P, FRUCHART, J, et al. (2001). Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARalpha and induces HDL apoA-I. *J Clin Invest* (107), 1423-1432.

Mashhadian N.V., Rakhshandeh H. (2005). Antibacterial and antifungal effects of *Nigella sativa* extracts against *S.aureus*, *P. aeruginosa* and *C.albicans*. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 21: 47-52.

Meddah, B, et al,(2009), *Nigella sativa* inhibits intestinal glucose absorption and improves glucose tolerance in rats. *J Ethnopharmacol*, 121(3): p. 419-24.

Merfort.I, V. Wray, H. Barakat., S. Hussein, M. Nawwar.et G. Willuhn.(1997) «Flavonoid triglycerides from seeds of *Nigella sativa*.» *Phytochemistry* (46), pp. 359-363.

Merfort I., Wray V., Barakat H., Hussein S. A. M., Nawwar M. A. M., Willuhn G. Flavonol.

MEZITI A ,(2009). Activité antioxydante des extraits des graines de *Nigella sativa* mémoire Pour l'obtention du Diplôme de magister en biochimie applique universite Université El-Haj Lakhdar Batna, p. 21-32.

Moreau H, Laugier R, Gargouri Y, Ferrato F and Verger R (1988). "Human preduodenal lipase is entirely of gastric fundic origin." *Gastroenterology* 95(5): 1221-1226.

Morel, J.-M, (2008). Traité pratique de phytothérapie. Paris: Grancher. 620.

Morsi. N.M.(2000). «Antimicrobial effect of crude extracts of *Nigella sativa* on multiple antibiotics-resistant bacteria.» *Acta microbiologica Polonica*.49: 63-74.

Musa D, Dilsiz N, Gumushan H, Ulakoglu G. & Bitiren M. (2004). Antitumor activity of an ethanol extract of *Nigella sativa* seeds. *Biologia, Bratislava*. 59:

735-740.

N

Nair M.K.M, Vasudevan P, Venkitanarayanan K. (2005) .Antibacterial effect of black seed oil on *Listeria monocytogenes*. *Food Control*.**16**: 395-398.

Nergiz. C. et S. Otles.(1993). Chemical composition of *Nigella sativa* L. seeds.*Food Chemistry* : 48 259-61.

NERGIZ C; ÜNAL K. (1991).Effect of the method of extraction on the total polyphenol and 1,2-diphenol content and stability of virgin olive oil. *J. Sci. Food Agric.* : 56 79-84
NERGIZ, C., & OTLES, S. (2003). Some characteristics of *Nigella sativa* L. seed cultivated in Egypt and its lipid profile. *Food Chemistry* (83), pp. 63-68.

Neyraud E , Palicki O, Schwartz C, Nicklaus S and Feron G (2012). "Variability of human saliva composition: possible relationships with fat perception and liking." *Arch Oral Biol* **57**(5): 556-566.

N'Goma JC, Amara S, Dridi K, Jannin V and Carriere F (2012). "Understanding the lipiddigestion processes in the GI tract before designing lipid-based drug-delivery systems." *Ther Deliv* 3(1): 105-124.

O

Orsi – Llinares.F.(2005). La nigelle, une epice d'interet medicinal. Thèse de doctorat en pharmacie. Universite Joseph Fourier. Faculte de Pharmacie De Grenoble.

R

RAMADAN M.F., KROH L.W., MORSEL T.J. (2003),Radical Scavenging Activity of Black Cumin (*Nigella sativa* L.), Coriander (*Coriandrum sativum* L.), and Niger (*Guizotia abyssinica* Cass.) Crude Seed Oils and Oil Fractions.*J. Agric. Food Chem.* 51: 6961-6969.

Ramadan MF, Morsel JT.(2002). Characterization of phospholipid composition of black cumin (*Nigella sativa*) seed oil.*Nahrung/Food*, 46:240-244.

Ramata Yvette TIENDREBEOGO.(2012), SCREENING PHARMACOLOGIQUE DE SUBSTANCES D'ORIGINE NATURELLE ET DE SYNTHÈSE.

Raj Kapoor B., Anandan A., Jayakar B. (2002). Anti-ulcer effect of *Nigella sativa*Linn.against gastric ulcers in rats.*Current Science*.**82**: 177-179.

Ran-Ressler, R. R., D. Sim, A. M. O'Donnell-Megaro, D. E. Bauman, D. M. Barbano and Richard N. (2006). effet du taux et de la nature des lipides alimentaires sur les mécanismes intervenant dans la constitution des dépôts lipidiques (transport, captage, synthèse) chez la truite arc-en-ciel et le bar . Thèse de Doctorat en sciences des aliments et nutrition. l'université bordeaux.

Robert K. Murray, Daryl K. Granner, and Victor W. Rodwell.(2006). *Harper's Illustrated Biochemistry, 27th Edition.* The McGraw-Hill Companies

Ramadan.M. (2007).«Nutritional value, functional properties and nutraceutical applications of black cumin (*Nigella sativa* L.): an overview.» *Int J Food Sci Technol* , 42, 1208-1218.

S

SALEM, M. (2005).Immunomodulatory and therapeutic properties of *Nigella sativa*L.seed.*Int Immunopharm* (5), 1749-1770.

Salway JG and Granner DK (2004).*Metabolism at a Glance.*Blackwell Pub.

Schreiner M., Hulan HW, Razzazi-Fazeli E, Bohm J and Iben C .(2004). "Feeding laying hens seal blubber oil: effects on egg yolk incorporation, stereospecific distribution of omega-3 fatty acids, and sensory aspects." *Poult Sci* 83(3): 462-473.

Seidelin K.N.(1995).Fatty acid composition of adipose tissue in humans. Implications for the dietary fat- serum cholesterol-CHD issue. *Progress in Lipid Research*, 34(3) :199–217.

Simopoulos AP .(1991). Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development (see comments). *Am. J. Clin. Nutr*, 54 :438.

Strayer D .(2006).Fats and oils. Publication by Institute of shortening and Edible oils 175. New York Avenue; NW, SUITE 120.Washington DC, 9th Edition.

Suboh.S., Y. Bילו., et T. Aburjai. (2004). «Protective Effects of Selected Medicinal Plants against Protein Degradation, Lipid Peroxidation and Deformability Loss of Oxidatively Stressed Human Erythrocytes.»*Phytother Res* , 18, 280-284.

Shirai K. (2004). Obesity as the core of the metabolic syndrome and the management of coronary heart disease.*Current Medical Research and Opinion*, 20(3):295–304.

T

Toparslan.C.(2012). À propos de *Nigella sativa* L. Thèse d'Etat de Doctorat en Pharmacie. Université de Lorraine.

TUTER, M, AKSOY, H, USTUN, G, RIVA, S, SECUNDO, F, & IPEKLER, S. (2003). Partial purification of *Nigella sativa* L. seed lipase and its application in hydrolytic reactions. Enrichment of γ -linolenic acid from borage oil. *J Am Chem Soc* (80), 273-241.

Z

Zaghlol, D., E. Kamel., D. Mohammed., & N. Abbas. (2012). «The possible toxic effect of different doses of *Nigella sativa* oil on the histological structure of the liver and renal cortex of adult male albino rats». *Egypt J Histol*, 35 (1), 127-136.

Zaoui. A., Y. Cherrah., MA. Lacaille-Dubois., A. Settaf., H. Amarouch. and M. Hassar .(2000). «Diuretic and hypotensive effects of *Nigella sativa* in the spontaneously hypertensive rat.» *Therapie*, 55.

Zaoui A., Cherrah Y., Mahassini N., Alaoui K., Amarouch H., & Hassar M. (2002). Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. *Phytomedicine* . 9 : 69-74.

Zechner R. (1997). The tissue-specific expression of lipoprotein lipase : implications for energy and lipoprotein metabolism. *Current opinion in lipidology*, 8(2):77.

Résumé

Ce travail de recherche a pour but l'étude de l'effet des huiles des graines de *Nigella sativa*, l'huile totale et la fraction neutre, sur le poids corporel et le poids du foie des rats et leur influence sur le métabolisme hépatique.

On a commencé notre travail *in vivo* par l'induction d'une toxicité alcoolique en utilisant un régime alimentaire alcoolique spécifique (lieber Dicarli liquide diet) pendant six semaines, avec le suivi journalier des rats en fonction de leur besoin alimentaire. Après l'installation de la maladie on a initialisé un traitement en utilisant l'huile totale et la fraction neutre des graines de *Nigella Sativa* et le N- acétyl cystéine (NAC) comme un contrôle positif pendant une période de quatre semaines.

Pendant la période du traitement avec le régime alimentaire alcoolique, le poids corporel des rats a montré une diminution au bout de la troisième semaine suivi par une augmentation à partir de la quatrième semaine jusqu'à la fin de la période du traitement alcoolique.

Dès l'utilisation des deux fractions de l'huile de *Nigella sativa* comme un traitement, on a observé une augmentation significative du poids corporel des rats par rapport au contrôle positif le NAC pendant les quatre semaines du traitement. En parallèle, les mêmes observations ont été enregistrées par rapport aux poids du foie des rats, après les quatre semaines du traitement par les huiles de *Nigella sativa*.

D'après les résultats obtenus dans ce travail, on peut dire que les huiles des graines de *Nigella sativa* possèdent un effet positif sur le poids corporel et le poids du foie.

Mots clés : *Nigella sativa*, huile totale, fraction neutre, poids corporel et poids du foie.

الملخص

هدف هذا العمل البحثي هو تأثير زيوت بذور الحبة السوداء و الزيت الإجمالي و الجزء المحايد على الوزن الجسدي و وزن الكبد للفئران و تأثيرهم على الأيض الكبدي.

بدأنا عملنا في الجسم الحي بإحداث سمية كحولية مستعملين حمية غذائية كحولية خاصة (سائل حمية ليبر ديكارلي) خلال ستة أسابيع مع المتابعة اليومية للفئران وفقا لاحتياجهم الغذائي. هيننا علاج بعد تعيين المرض مستعملين الزيت الإجمالي و الجزء المحايد لبذور الحبة السوداء و N- acétyle cystéine (NAC) كتحكم إيجابي خلال فترة تقدر بأربعة أسابيع.

خلال فترة العلاج بالنظام الغذائي الكحولي، أظهر الوزن الجسدي للفئران انخفاضا في نهاية الأسبوع الثالث تليها زيادة بدءا من الأسبوع الرابع إلى غاية نهاية فترة العلاج الكحولية.

لوحظ عند استخدام جزئين من زيت حبة البركة كعلاج، زيادة معتبرة في الوزن الجسدي للفئران مقارنة بالتحكم الإيجابي NAC خلال الأسابيع الأربعة من العلاج. موازاة مع ذلك، تم تسجيل الملاحظات نفسها مقارنة بأوزان كبد الفئران وذلك بعد أربعة أسابيع من العلاج بزيوت حبة البركة. طبقا للنتائج المتحصل عليها في هذا العمل فإنه يمكننا القول أن زيوت بذور الحبة السوداء تملك تأثير إيجابي على الوزن الجسدي و وزن الكبد.

الكلمات المفتاحية: الحبة السوداء ، زيت إجمالي ، جزء محايد ، الوزن الجسدي و وزن الكبد

Abstract

The purpose of this research is to study the effect of *Nigella sativa* seed oils, total oil and neutral fraction, on rat body weight and liver weight and their influence on hepatic metabolism.

We began our work *in vivo* by induction of alcohol toxicity using a specific alcohol alimentary diet (lieber Dicarli liquid diet) for six weeks, with daily monitoring of rats according to their alimentary needs. Following the onset of the disease, treatment was initiated using total oil and the neutral seed fraction of *Nigella Sativa* and N-acetyl cysteine (NAC) as a positive control for a period of four weeks.

During the period of treatment with the alcoholic alimentary diet, the body weight of the rats showed a decrease at the end of the third week followed by an increase from the fourth week until the end of the alcoholic treatment period.

Upon use of the two fractions of *Nigella sativa* oil as a treatment, a significant increase in body weight of the rats was observed compared to the positive NAC control during the four weeks of treatment. In parallel, the same observations were recorded compared to rat liver weights after four weeks of treatment with *Nigella sativa* oils.

From the results obtained in this work, it can be said that *Nigella sativa* seed oils have a positive effect on body weight and liver weight.

Key words: *Nigella sativa*, total oil, neutral fraction, body weight and liver weight

Etude de l'effet des huiles de *Nigella sativa* sur le poids corporel des rats

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en :
Biologie Cellulaire et Moléculaire
Spécialité : Biochimie appliquée

Ce travail de recherche a pour but l'étude de l'effet des huiles des graines de *Nigella sativa*, l'huile totale et la fraction neutre, sur le poids corporel et le poids du foie des rats et leur influence sur le métabolisme hépatique.

On a commencé notre travail *in vivo* par l'induction d'une toxicité alcoolique en utilisant un régime alimentaire alcoolique spécifique (lieber Dicarli liquide diet) pendant six semaines, avec le suivi journalier des rats en fonction de leur besoin alimentaire. Après l'installation de la maladie on a initialisé un traitement en utilisant l'huile totale et la fraction neutre des graines de *Nigella Sativa* et le N- acétyl cystéine (NAC) comme un contrôle positif pendant une période de quatre semaines.

Pendant la période du traitement avec le régime alimentaire alcoolique, le poids corporel des rats a montré une diminution au bout de la troisième semaine suivi par une augmentation à partir de la quatrième semaine jusqu'à la fin de la période du traitement alcoolique.

Dès l'utilisation des deux fractions de l'huile de *Nigella sativa* comme un traitement, on a observé une augmentation significative du poids corporel des rats par rapport au contrôle positif le NAC pendant les quatre semaines du traitement. En parallèle, les mêmes observations ont été enregistrées par rapport aux poids du foie des rats, après les quatre semaines du traitement par les huiles de *Nigella sativa*.

D'après les résultats obtenus dans ce travail, on peut dire que les huiles des graines de *Nigella sativa* possèdent un effet positif sur le poids corporel et le poids du foie.

Mots clés : *Nigella sativa*, huile totale, fraction neutre, poids corporel et poids du foie.

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr. Maameri Zeineb (maitre de conference A)

Rapporteur : Dr. Mosbah asma (maitre de conference A)

Examineur : Dr. Madi Aicha (maitre de conference B)

Date de soutenance : 27/07/2018