



ISSN NO. 2320-5407

Journal homepage: <http://www.journalijar.com>

INTERNATIONAL JOURNAL
OF ADVANCED RESEARCH

RESEARCH ARTICLE

Etude de l'effet de *Nigella sativa* sur les manifestations cliniques de la maladie cœliaque de l'adulte.

Nousseiba Bellir¹ *¹, Mohamed Nacer Bellir², Leila Rouabah¹.

1, Laboratoire de Biologie Moléculaire et cellulaire, Faculté des sciences de la Nature et de la Vie, Université Constantine1. Route Ain El Bey, 25017 Constantine, Algérie.

2, Faculté de médecine, Département de pharmacie, Université Constantine 3. Route Ain El Bey, 25017 Constantine, Algérie.

Manuscript Info

Manuscript History:

Received: 25 November 2014

Final Accepted: 29 December 2014

Published Online: January 2015

Key words:

Maladie cœliaque, *Nigella sativa*, Régime sans gluten, manifestations cliniques.

*Corresponding Author

Nousseiba Bellir

Abstract

L'objectif de cette étude vise à étudier l'effet de l'administration orale de la poudre de la graine de *Nigella sativa* sur les manifestations cliniques de la maladie cœliaque de l'adulte par rapport à l'effet du régime sans gluten (RSG) comme traitement unique de cette maladie existant à ce jour.

Afin de réaliser cet objectif une étude prospective a été réalisée, avec une administration orale de la poudre de la graine de nigelle à des malades diagnostiqués et volontaires en plus d'une étude rétrospective fondée sur 35 malades afin d'évaluer l'effet du RSG.

Les résultats de cette étude confirment l'effet de la graine de nigelle contre les désordres digestifs et extradiigestifs dans la maladie cœliaque de l'adulte, l'administration orale de la poudre de *Nigella sativa* a diminué hautement significativement ($p < 0,01$) les fréquences de la diarrhée, la constipation et des douleurs abdominales et elle a diminué significativement ($p < 0,05$) la fréquence des vomissements.

Dans cette étude l'effet anti fatigue dans la maladie cœliaque de l'adulte a été confirmé, on a noté une diminution hautement significative ($p < 0,01$) de la fréquence de l'asthénie après administration de *Nigella sativa* en plus le pourcentage de la disparition de l'asthénie a été significativement supérieur parmi les patients traités avec la graine de nigelle par rapport à ceux traités avec le régime sans gluten. L'administration de *Nigella sativa* ne permet pas la guérison complète, l'amélioration clinique est conditionnée par la consommation de la graine de nigelle.

Copy Right, IJAR, 2015., All rights reserved

INTRODUCTION

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune induite par l'ingestion de gluten chez des sujets génétiquement prédisposés (1). Elle se traduit par une atrophie de la muqueuse du grêle proximal, régressive après exclusion alimentaire du gluten de blé et des prolamines équivalentes des autres céréales réputées toxiques telles que le seigle et l'orge. (2,3). La maladie cœliaque est considérée actuellement comme l'une des maladies gastro-intestinales les plus fréquentes. Elle est très répandue dans les pays européens avec une prévalence qui serait située entre 0,1 et 3,3% et semble aussi élevée en Afrique du nord avec 1,4%. (4, 5, 6)

Le seul traitement actuel de la maladie cœliaque est un régime sans gluten strict à vie. Ce régime permet chez la grande majorité des patients la guérison des symptômes digestifs (7) et la régression de manifestations extradiigestives (8,9). L'efficacité et la surveillance du régime sans gluten sont appréciées par l'amélioration clinique et biologique après un à trois mois de régime et par la régression des anomalies histologiques et la négativation des

anticorps spécifiques après 12 mois de régime (10). Alors que l'amélioration clinique est rapide, l'atrophie villositaire ne régresse généralement pas avant six à 24 mois de RSG. (11)
 Cette étude vise à proposer une alternative du RSG qui pourrait guérir les manifestations cliniques de cette maladie. Notre approche est basée sur l'utilisation des graines de la plante médicinale *Nigella sativa* L. qui est une plante appartenant à la famille des Renonculacées (12). C'est une herbe originaire du moyen orient, de l'Europe centrale et de l'ouest de l'Asie (13).

I. MATERIEL ET METHODES :

On a réalisé une étude prospective sur deux volets le premier est un essai clinique réalisé sur 34 malades cœliaques adultes volontaires, ce volet vise à étudier l'effet de l'administration orale de la poudre de la graine de *Nigella sativa* sur les manifestations cliniques de la maladie cœliaque de l'adulte et en le comparant avec celui du régime sans gluten (RSG) évalué par une étude rétrospective en deuxième volet.

Les participants à l'essai clinique ont été interrogés en utilisant un questionnaire avant et après traitement, avec des mesures du poids. Les critères d'exclusion sont respectivement, les femmes enceintes, et tout malade qui a un âge inférieur à 18 ans. Les 34 malades ont été traités avec la poudre de la graine de nigelle par voie orale à raison d'un gramme le matin pour 22 malades, deux grammes répartis en deux prises pour 11 patients et pour un seul patient la dose journalière a été de trois grammes répartis en 3prises.

On a pu suivre l'évolution clinique de 25 malades après une durée moyenne de $9,18 \pm 5,64$ mois, le reste des malades soit 9 patients ont été perdu de vue.

Parmi les malades suivis, les patients qui ont rechutés après arrêt du traitement ont été traités avec la graine de nigelle broyée en augmentant la dose et la durée du traitement, 20 patients ont consommés la graine de nigelle broyée à raison de deux grammes par jour répartis en deux prises, pour un seul patient la dose journalière a été de trois grammes répartis en 3prises, la durée moyenne du traitement a été de $7,5 \pm 4,87$ mois.

A la fin des deux essais cliniques un dosage des anticorps spécifiques de la maladie cœliaque a été réalisé chez 24 patients.

En deuxième volet une étude rétrospective fondée sur 35 patients a été réalisée sur les dossiers des patients colligés entre les années 2004 et 2014 dans les registres des services d'hépatogastroentérologie et de médecine interne du Centre Hospitalo-Universitaire, Constantine et de l'Hôpital Militaire Régionale Universitaire, Constantine en plus du service d'endoscopie au niveau de ce dernier établissement.

Les données des deux études ont été analysées à l'aide du logiciel «IBM SPSS Statistics 20» afin de réaliser :

- les statistiques descriptives des différents groupes.
- Un test de Student pour échantillon associé par paire a été appliqué pour comparer les fréquences des différents paramètres cliniques avant et après traitement avec la graine de nigelle, ainsi qu'entre la fin du traitement et la période du suivi en plus de la comparaison de différentes fréquences avant et après régime sans gluten.
- Un test d'analyse de la variance à un facteur de classification a été utilisé pour comparer les fréquences de l'amélioration des différents signes cliniques selon la dose et la durée du traitement avec la graine de nigelle.
- Un test d'analyse de la variance à un facteur de classification a été utilisé pour comparer les fréquences de l'amélioration des différents signes cliniques selon le type du traitement.

Lorsque la valeur de $p < 0,05$ la différence observée est considérée comme significative ; lorsque $p < 0,01$ la différence est considérée comme hautement significative et très hautement significative lorsque $p < 0,001$.

II. RESULTATS :

III.1 Résultats de l'étude des effets du régime sans gluten sur les manifestations cliniques de la maladie cœliaque de l'adulte :

Sur 35 malades dont les informations enregistrées précisent leurs évolutions après régime sans gluten, nous avons trouvé une prédominance féminine, 26 femmes (74,3%) contre 9 hommes (25,7%). La moyenne d'âge chez les 35 patients est de $28,14 \pm 9,659$ ans avec des extrêmes de 18 ans et 56 ans.

Par manque d'information enregistrée on a pu estimer la durée du régime seulement chez 15 patients. La durée moyenne du régime sans gluten est de $6,27 \pm 5,725$ ans, avec des limites de 1et 18 ans. Parmi les 35 malades recensés, 37,1% seulement maintiennent un RSG stricte.

III.2 Résultats de l'évolution des différents paramètres cliniques de la maladie:

On a observé une diminution des fréquences de tous les symptômes digestifs après RSG.

Après RSG on a noté une diminution significative des fréquences de la diarrhée, des douleurs abdominales, des vomissements, des nausées et de l'anorexie. Alors que les diminutions des fréquences des autres signes ont été non significatives. (Fig.1)

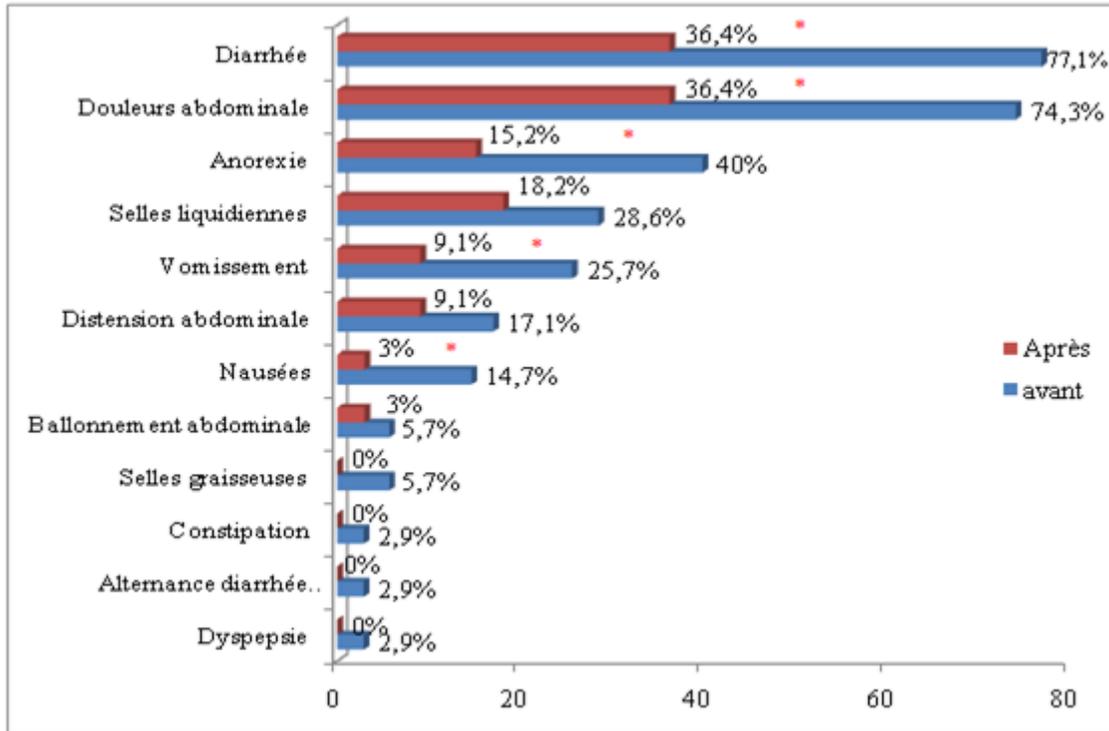


Figure.1: Répartition des signes digestifs avant et après RSG.

Une diminution des fréquences des signes extra-digestifs après le régime sans gluten a été enregistrée. On a enregistré une diminution significative des fréquences de l'asthénie, la pâleur cutanéomuqueuse, l'amaigrissement et les signes articulaires. Par contre les différences entre les autres signes extradigestifs ont été non significatives. (Fig.2)

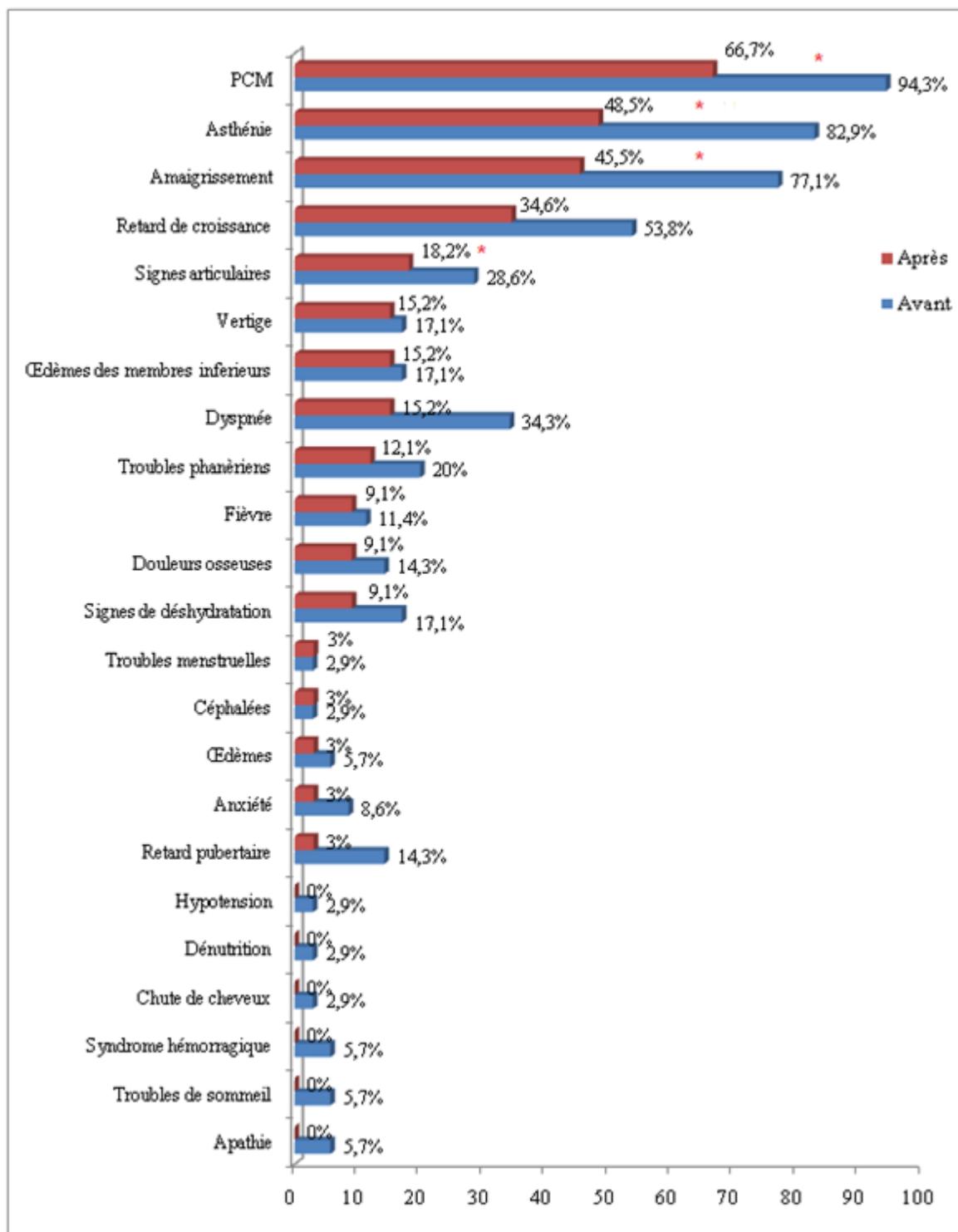


Figure.2: Répartition des signes extradigestifs avant et après RSG.

On a observé une diminution significative des fréquences de la positivité du test des anticorps spécifiques de la maladie après RSG (Fig. 3).

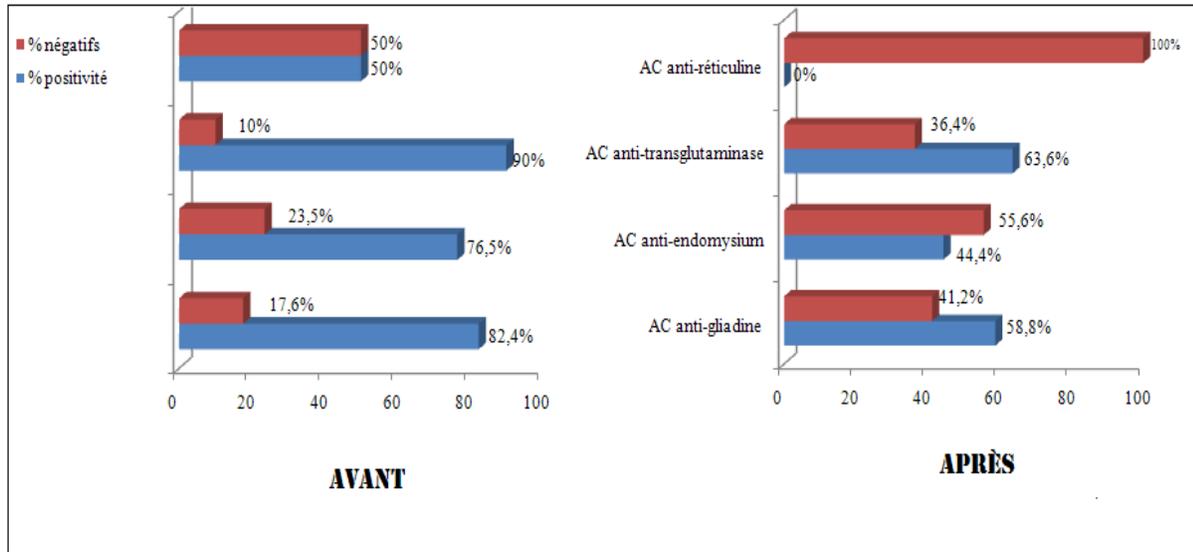


Figure.3: Répartition de l'évolution des anticorps sériques après RSG.

III.2 Résultats de l'étude de l'effet de *Nigella sativa* sur les manifestations cliniques de la maladie cœliaque de l'adulte :

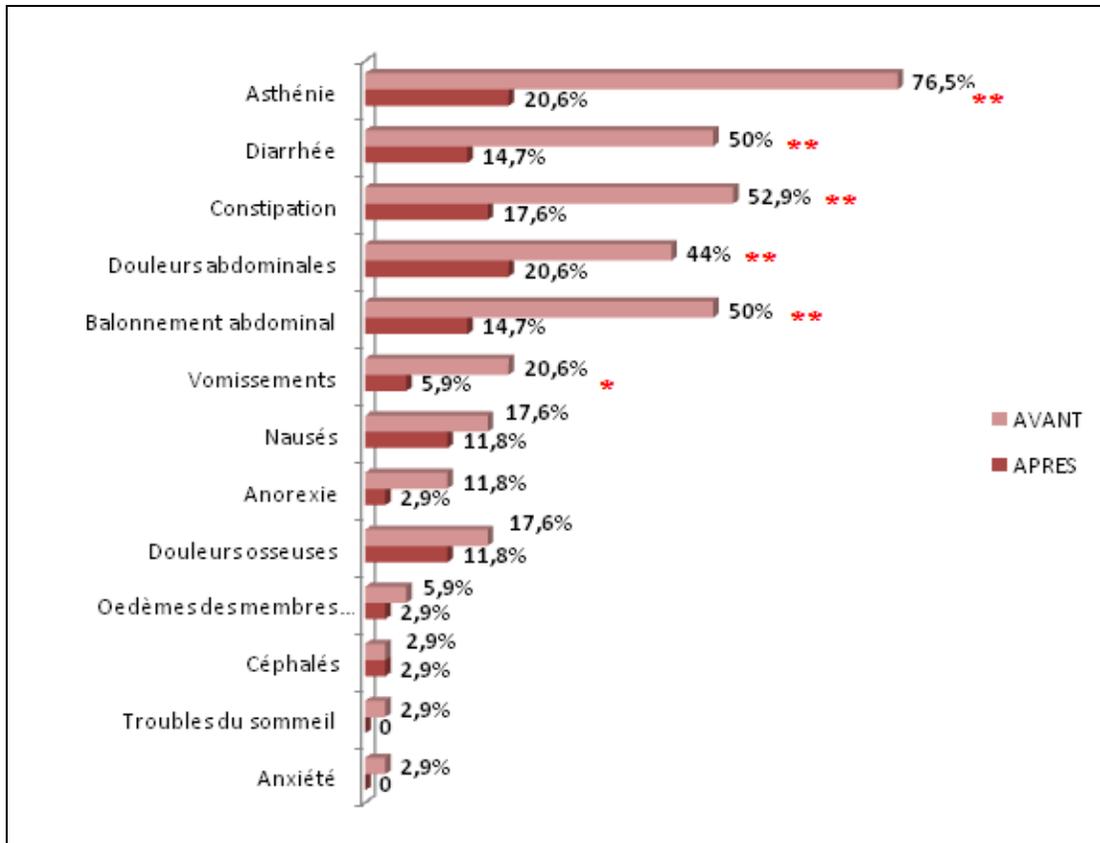
Résultats du premier essai clinique :

On a réalisé un essai clinique pendant une durée moyenne de $3,39 \pm 1,36$ mois, fondée sur 34 malades cœliaques, volontaires, âgés entre 18 et 58 ans, les femmes représentent 76,5% parmi eux, l'âge moyen des participants est de $31,14 \pm 9,72$ ans, la valeur moyenne de leurs IMC est de $20,69 \pm 3,93 \text{ Kg/m}^2$, la durée moyenne de leur maladie est de $9,19 \pm 7,97$ ans, ces patients ont été sous régime sans gluten pendant une durée moyenne de $2,03 \pm 1,99$ ans, mais seulement 38,2% parmi eux ont une bonne assiduité vis-à-vis de cette diète.

Résultats de l'évolution des fréquences des manifestations cliniques de la maladie après administration de la poudre de *Nigella sativa*:

Après traitement avec la graine de nigelle, on a noté une augmentation non significative ($p > 0,05$) de la valeur moyenne du poids des participants et par conséquent celle de l'IMC de ($20,69 \pm 3,93$) à ($20,94 \pm 3,68$).

On a observé une diminution des fréquences de tous les symptômes digestifs et extradiigestifs après traitement avec la graine de nigelle (Fig.4). On a noté des diminutions hautement significatives ($p < 0,01$) des fréquences de la diarrhée, la constipation, les douleurs abdominales, l'asthénie et le ballonnement abdominal. Les diminutions des fréquences des vomissements ont été significatives ($p < 0,05$). Alors que les différences entre les valeurs des fréquences des autres signes ont été non significatives.



* : Valeur de $p < 0,05$: Différence significative.

** : Valeur de $p < 0,01$: Différence hautement significative.

Figure.4 : Evolution des fréquences des différents signes cliniques après traitement avec Nigella sativa.

Résultats du dosage des anticorps spécifiques à la fin du traitement :

A la fin du traitement avec Nigella sativa un dosage des anticorps spécifiques de la maladie a été réalisé :

- Les anticorps sériques anti-transglutaminase et anti-endomysium ont été retrouvés positifs chez 25% des malades soit 5 sujets parmi 20 Patients.
- Le dosage des anticorps sériques anti-gliadine IgA a été fait chez 8 patients, il a été positif chez 50%.
- Les anticorps anti-réticuline ont été recherchés uniquement chez 1 patient, qui a été positif.

Résultats de l'étude de l'effet de la dose et de la durée du traitement sur l'amélioration des différents paramètres cliniques :

On a observé des différences non significatives ($p > 0,05$) entre les fréquences de l'amélioration des différents signes cliniques selon la dose, concernant la diarrhée comme principale symptomé de la maladie cœliaque, 77,8% des sujets traités par 1g de la poudre de la graine de nigelle par jour soit 7 malades ont observé une disparition de la diarrhée, alors que 4 patients qui représentent 57,1% seulement des sujets dont la dose journalière est de 2g par jour ont présentés une disparition de la diarrhée. Pour la douleur abdominale et l'asthénie également on a noté un pourcentage plus élevé de l'amélioration clinique parmi les malades traité par 1g de la graine de nigelle par jour par rapport aux patients traités par 2g par jour.

Les différences entre les fréquences de l'amélioration des différents symptômes observées selon la durée du traitement également sont non significatives ($p > 0,05$) selon le test d'analyse de la variance à un critère.

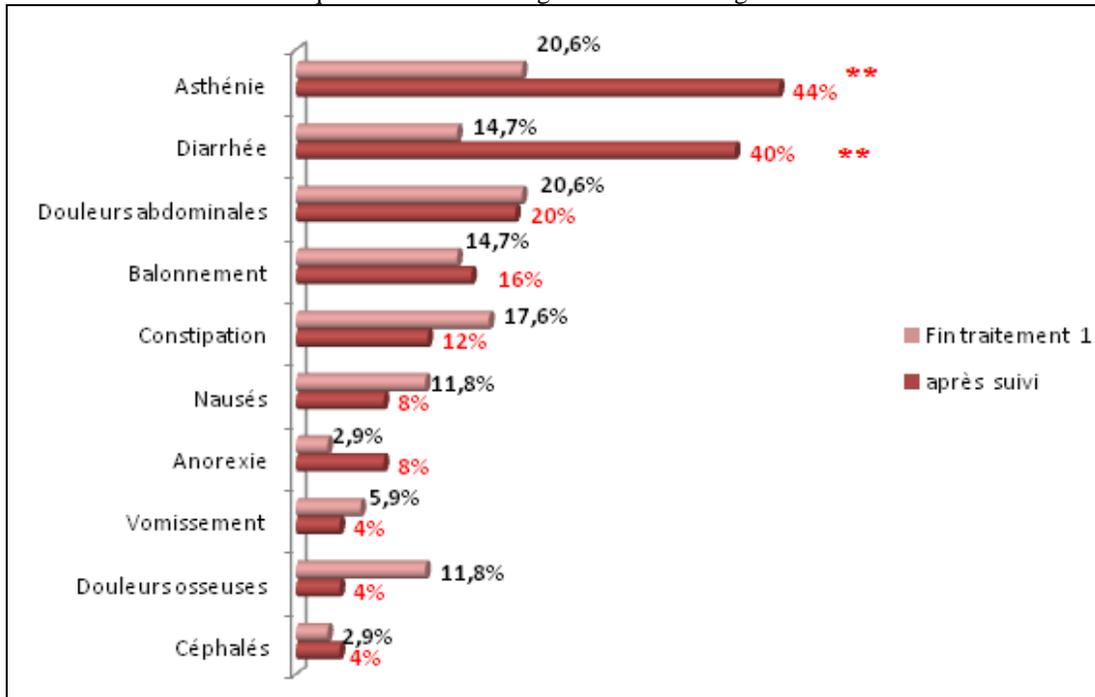
Résultats du suivi clinique des malades après arrêt du traitement :

On a pu suivre l'évolution clinique de 25 malades sur une durée moyenne de $9,18 \pm 5,64$ mois, alors que 9 patients ont été perdus de vue.

Parmi les sujets suivis 9 patients n'ont pas rechutés par contre 16 malades soit 64% ont constaté une réapparition des symptômes de la maladie après une durée moyenne de $1,04 \pm 0,61$ mois, 9 sujets parmi eux ont rechuté immédiatement après l'arrêt du traitement par la graine de nigelle, le reste des patients ont rechuté après une durée entre un minimum de 15 jours et un maximum de 6 mois.

Durant la période de rechute de 64% des malades on a noté une réapparition d'une variété de symptômes de la maladie représentés essentiellement par la diarrhée, les douleurs abdominales et l'asthénie (Fig.5). On a enregistré également une diminution significative ($p < 0,05$) de la valeur moyenne de l'IMC de $(21,03 \pm 3,58)$ à $(20,75 \pm 3,57)$ après la période de suivi sans traitement avec *Nigella sativa*.

Les augmentations des fréquences de la diarrhée et l'asthénie ont été hautement significatives ($p < 0,01$), alors que les différences entre les valeurs des fréquences des autres signes ont été non significatives.



* : Valeur de $p < 0,05$: Différence significative.

** : Valeur de $p < 0,01$: Différence hautement significative

Figure.5: Evolution des fréquences des différents signes cliniques après arrêt du traitement avec *Nigella sativa*.

Résultats du suivi sérologique des malades après arrêt du traitement :

Après une durée moyenne de $(3,70 \pm 2,05)$ mois, la recherche des anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium a été réalisée chez 19 sujets dont 9 malades soit 47,4% s'est révélée positifs sachant que le dosage de ces anticorps chez 3 sujets parmi eux a été négatif à la fin du traitement, le dosage de ces deux anticorps spécifiques chez 10 patients a persisté négatif. L'augmentation de la positivité anticorps spécifique après arrêt du traitement est significative ($p < 0,05$).

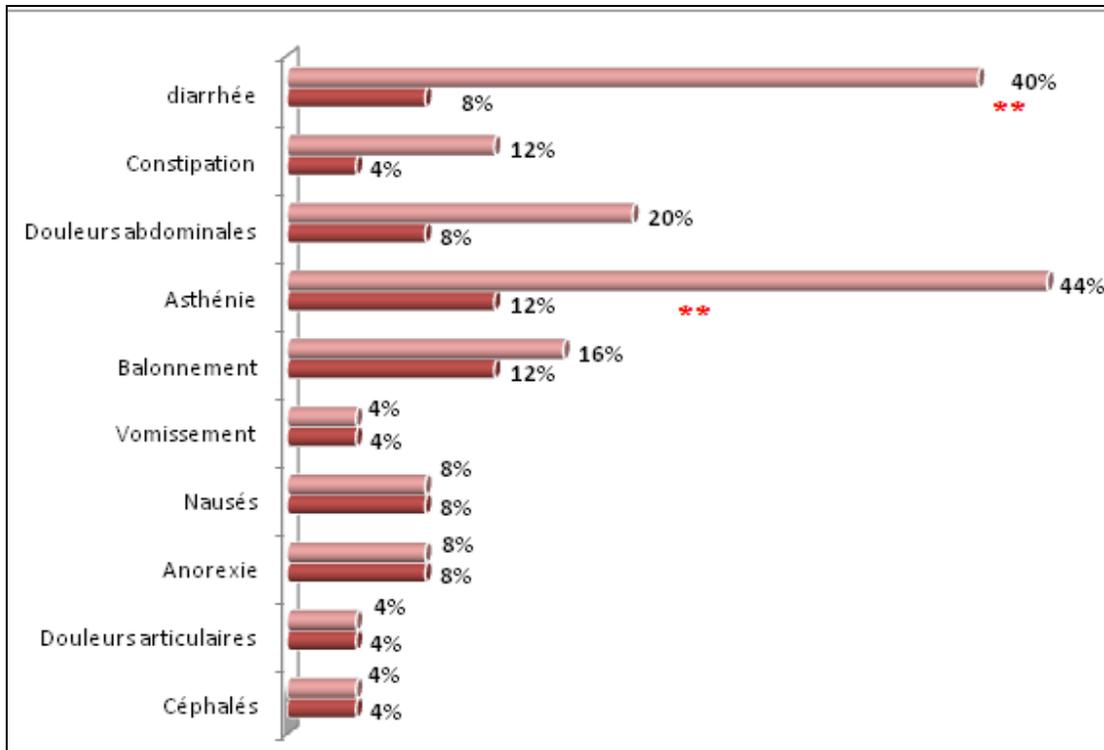
Résultats du deuxième essai clinique :

Les 16 patients qui ont rechutés ainsi que les patients dont le dosage des anticorps spécifiques de la maladie se révèle positif et les malades qui ont présenté une stabilité d'une amélioration clinique moyenne après arrêt du traitement par la graine de nigelle, ont composé un groupe de 22 participants à un deuxième essai clinique sur une durée moyenne de $7,5 \pm 4,87$ mois, avec une dose journalière de 2g de la poudre de la graine de nigelle repartie en 2 prises. Pendant la durée du traitement tous les malades ont été sans régime sans gluten à l'exception de 2 patients dont l'assiduité vis-à-vis de cette diète était bonne.

Les patients qui ont présenté une bonne assiduité vis-à-vis du traitement représentent 68,18% des participants soit 15 sujets, les 7 sujets qui restent ont présenté une mauvaise assiduité.

Résultats de l'évolution des manifestations cliniques de la maladie après le deuxième essai clinique :

On a noté une augmentation hautement significative ($p < 0,01$) de la valeur moyenne de l'IMC de $(20,75 \pm 3,57)$ à $(21,49 \pm 3,57)$ et une diminution des fréquences de tous les symptômes après traitement par la graine de nigelle, la diminution des fréquences de la diarrhée et de l'asthénie ont été hautement significatives ($p < 0,01$) (Fig.6).



** : Valeur de $p < 0,01$: Différence hautement significative

Figure.6: Evolution des fréquences des différents signes cliniques après traitement par *Nigella sativa*.

Résultats de l'évolution du dosage des anticorps spécifiques à la fin du traitement :

A la fin du deuxième traitement par *Nigella sativa* un dosage des anticorps sériques anti-transglutaminase et anti-endomysium a été réalisé chez 9 Patients, le dosage des deux anticorps spécifiques a été retrouvé positif chez 66,7% soit 6 sujets.

En comparant les pourcentages de positivité du dosage des anticorps spécifiques de la maladie on a noté une augmentation non significative des fréquences de la positivité des deux anticorps après le deuxième traitement par rapport à leurs valeurs avant ce dernier (Fig.7).

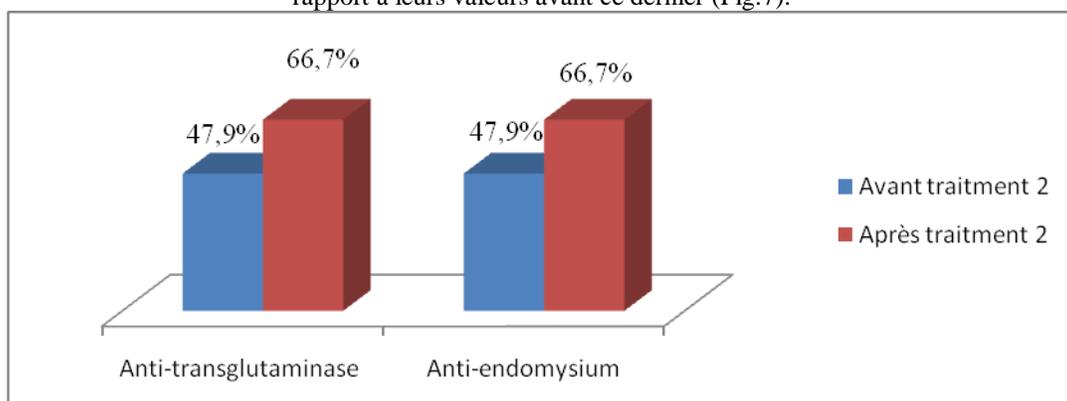


Figure.7: Evolution du pourcentage de la positivité du dosage des anticorps sériques.

Comparaison de l'effet de *Nigella sativa* avec celui du régime sans gluten :

Lors du premier essai clinique :

On a constaté des différences entre les fréquences de l'amélioration des différents signes cliniques de la maladie cœliaque selon le type de traitement, le pourcentage de la disparition de la diarrhée, du ballonnement abdominal, de l'asthénie, des vomissements, de l'anorexie, des œdèmes des membres inférieurs et de l'anxiété étaient supérieurs

parmi les patients traités par *Nigella sativa* en les comparant avec ceux traités par le régime sans gluten (Tab.1). Mais la seule différence significative est celle entre les fréquences de la disparition de l'asthénie.

Tableau. 1: Fréquences de l'amélioration des différents symptômes selon le type de traitement.

Symptômes	Type de traitement			
	Nigella sativa		Régime sans gluten	
	Effectif	%	Effectif	%
Diarrhée	12	70,6%	16	57,1%
Constipation	12	66,7%	1	100%
Ballonnement	13	72,2%	2	66,7%
Douleurs abdominales	8	53,3%	16	57,1%
Asthénie	19	73,1%	14	46,7%
Vomissement	5	71,4%	6	66,7%
Nausées	2	33,3%	4	80%
Anorexie	5	100%	12	70,6%
Œdèmes des membres inférieurs	1	50,0%	2	28,6%
Troubles du sommeil	1	100%	2	100%
Douleurs osseuses	2	33,3%	3	50,0%
Anxiété	1	100%	2	66,7%

Lors du deuxième essai clinique :

Les fréquences de l'amélioration de la diarrhée et de l'asthénie ont été supérieures parmi les patients traités par la graine de nigelle mais les différences observées entre les fréquences de l'amélioration des différents symptômes selon le type de traitement (Tab.2) sont non significatives ($p > 0,05$)

Tableau.2: Fréquences de l'amélioration des différents symptômes selon le type de traitement.

Symptômes	Type de traitement			
	Nigella sativa		Régime	
	Effectif	%	Effectif	%
Diarrhée	8	80,0%	16	57,1%
Constipation	2	66,7%	1	100,0%
Ballonnement	2	40,0%	2	66,7%
Douleurs abdominales	3	60,0%	16	57,1%
Asthénie	7	70,0%	14	46,7%
Vomissement	0	0,0%	6	66,7%
Nausées	0	0,0%	4	80,0%
Anorexie	1	100,0%	12	70,6%
Céphalées	1	100,0%	0	0,0%

III. DISCUSSION :

La maladie cœliaque est incurable. La stricte exclusion du gluten de l'alimentation, et ce, la vie durant, constitue la seule prise en charge efficace de cette maladie et la seule mesure de prévention des complications qui y sont

associées (14). Les contraintes imposées par le régime sans gluten sont à l'origine d'une compliance insuffisante chez de nombreux patients qui souhaiteraient une alternative. Les études pathogéniques suggèrent de nombreuses cibles potentielles (15). Notre approche repose sur la proposition d'une alternative qui pourrait guérir les manifestations cliniques, les pathologies et les complications associées à cette maladie. Notre choix s'est porté sur la graine de *Nigella sativa* comme agent thérapeutique. Cette plante qui a occupé une place spéciale pour son grand spectre d'application médicale dans la civilisation islamique, dû au proverbe du **Prophète MOHAMED** (salut et merisécorde soit sur lui); « El habbah sauda est un médicament pour toutes les maladies sauf la mort », ces paroles sont restées pour longtemps un mystère pour la science jusqu'à l'arrivée des techniques modernes qui ont réussi à prouver les vertus thérapeutiques des graines de cette plante (16). Durant les années 1960 et depuis, de nombreux travaux ont porté sur l'étude de *Nigella sativa*, notamment sur les effets dus aux extraits de la graine, ainsi qu'aux principaux constituants, surtout la thymoquinone (17). Depuis quelques années de nombreuses publications scientifiques paraissent régulièrement que ce soit pour étudier la composition des graines de Nigelle et de ses extraits, ou pour explorer le champ de ses possibilités thérapeutiques (18).

L'emploi traditionnel de la Nigelle dans certaines pathologies comme les infections et les affections inflammatoires amène à rechercher d'éventuelles propriétés immunomodulatrices. El-Kadi et al. furent les premiers à montrer (en 1987) que la Nigelle avait des effets immunomodulateurs sur des lymphocytes T humains *in vitro* (19).

Pour cela on a pensé d'évaluer son effet dans la maladie cœliaque qui est une entéropathie auto-immune chronique induite par l'ingestion de gluten chez des sujets génétiquement prédisposés (20, 21, 22).

A notre connaissance, il n'existe pas de documentation sur les effets de la graine de *Nigella sativa* dans la maladie cœliaque. La seule étude concernant l'effet sur cette pathologie est celle réalisée par M. T. Osman en 2012 (23) en étudiant l'effet de l'administration de l'huile de *Nigella sativa* lorsqu'il est utilisé avec le régime sans gluten et son rôle immunomodulateur dans le traitement de la maladie cœliaque réfractaire en évaluant les paramètres sérologiques et histologiques.

La graine broyée est employée dans un but médicinal dans les pays d'origine. Cette utilisation en l'état y est certainement aussi fréquente que celle de l'huile. Par contre en Europe, l'huile est la seule forme médicinale recommandée.

Les formes galéniques les plus utilisées sont : Les graines broyées ou réduites en poudre qui sont ensuite ingérées ou utilisées en application locale (mêlées ou non à d'autres ingrédients), et peuvent être inhalées contre les affections respiratoires. L'huile est beaucoup utilisée par voie interne ou externe (en application sur les affections cutanées comme l'eczéma, les furoncles et l'acné par exemple). La tisane ou l'extrait aqueux sont peu employés. En essais cliniques, les graines ont été beaucoup plus étudiées (18).

Dans cette étude afin de profiter de l'effet de la fraction protéique de la graine qui est immunostimulante (18) et de profiter de l'effet des différents principes absents dans l'huile on a voulu utiliser la graine complète broyée.

Lors de l'étude de M. T. Osman en 2012 (23) après le traitement des patients par l'huile de *Nigella sativa*, ils ont évalué seulement les paramètres sérologiques et histologiques. Et d'après la littérature (24; 25) malgré les difficultés qui ont été constatées lorsqu'il s'agit de réaliser une évaluation complète des plus récents essais cliniques, la majeure partie des données indiquent que la plupart des chercheurs du domaine ont recommandé un suivi clinique. Une telle démarche doit comporter une évaluation initiale et un suivi à long terme.

Par conséquent, le premier objectif de cette étude est d'évaluer les avantages potentiels de l'administration orale de la poudre de la graine de *Nigella sativa* sur les manifestations cliniques de la maladie cœliaque de l'adulte.

M. T. Osman et al. (23) ont évalué l'effet de l'huile de nigelle en association avec le RSG sur la maladie cœliaque réfractaire, qui ne répondent pas histologiquement ni cliniquement à la diète sans gluten. Elle correspond à une persistance d'atrophie villositaire après un régime sans gluten d'une durée de six mois. (26, 27, 28).

Lors de cette étude on a voulu estimer l'effet de l'administration de *Nigella sativa* sur les paramètres identifiants la maladie cœliaque chez des patients dont l'assiduité vis-à-vis du régime sans gluten est mauvaise afin de proposer une alternative à cette diète vue sa difficulté en pratique.

On a réalisé une étude prospective sur deux volets, le premier concerne l'étude de l'effet de l'administration orale de la poudre de la graine de nigelle sur les différents paramètres identifiants la maladie en les comparant avec celui du régime sans gluten estimé en deuxième volet.

Dans cette étude on a étudié l'effet de l'administration orale de la poudre de *Nigella sativa* sur les paramètres cliniques de la maladie après une durée moyenne de $3,39 \pm 1,36$ mois pour le premier essai clinique et après une durée moyenne de $7,5 \pm 4,87$ mois pour le deuxième essai clinique, en le comparant avec celui du régime sans gluten après une durée moyenne de $6,27 \pm 5,725$ ans.

Selon la littérature l'efficacité du RSG sera jugée par une amélioration clinique et biologique franche dans les trois mois suivant la suppression du gluten de l'alimentation. Cliniquement, une amélioration symptomatique peut se produire en quelques jours. 70% des patients ont une amélioration clinique dans les deux semaines suivant l'introduction du RSG. L'efficacité du RSG sera jugée également par la négativation des anticorps spécifiques et l'amélioration histologique avec repousse villositaire sur la biopsie de contrôle réalisée après 12 à 24 mois de régime parce que l'amélioration de la muqueuse peut prendre jusqu'à 2 ans. (29)

Le RSG permet habituellement l'amélioration des symptômes classiques (diarrhée, douleurs abdominales, ballonnements), (30) les résultats de l'étude rétrospective ont noté une diminution des fréquences de tous les signes digestifs après introduction du régime sans gluten, mais statistiquement ces différences ont été significatives ($p < 0,05$) uniquement pour quelques variables à savoir : la diarrhée, douleurs abdominales, anorexie, vomissements, nausées.

On a noté également une diminution hautement significative des fréquences de l'amaigrissement de l'asthénie et des signes articulaires.

Les résultats de l'évolution des fréquences des manifestations cliniques de la maladie après administration de la poudre de *Nigella sativa* ont montré une augmentation non significative de la valeur moyenne du poids des participants et par conséquent celle de l'IMC de $(20,69 \pm 3,93)$ à $(20,94 \pm 3,68)$. On a observé une diminution des fréquences de tous les symptômes digestifs et extradiigestifs.

Après le premier essai clinique, on a noté des diminutions hautement significatives ($p < 0,01$) des fréquences de la diarrhée, la constipation, les douleurs abdominales, l'asthénie et le ballonnement abdominal. La diminution de la fréquence des vomissements a été significative ($p < 0,05$). Alors que les diminutions des fréquences des autres signes ont été non significatives.

Après le deuxième essai clinique on a noté une augmentation hautement significative ($p < 0,01$) de la valeur moyenne de l'IMC de $(20,75 \pm 3,57)$ à $(21,49 \pm 3,57)$ et une diminution des fréquences de tous les symptômes après traitement par la graine de nigelle.

Les diminutions des fréquences de la diarrhée et de l'asthénie ont été hautement significatives ($p < 0,01$).

Après le premier essai clinique, on a constaté des différences non significatives ($p > 0,05$) entre les fréquences de l'amélioration des différents signes cliniques de la maladie cœliaque selon le type de traitement, le pourcentage de la disparition de la diarrhée, du ballonnement abdominal, de l'asthénie, des vomissements, de l'anorexie, des œdèmes des membres inférieurs et de l'anxiété étaient supérieurs parmi les patients traités par *Nigella sativa* en les comparant avec ceux traités par le régime sans gluten.

La différence observée entre les fréquences de la disparition de l'asthénie a été supérieur parmi les patients traités avec la graine de nigelle.

Après le deuxième essai clinique, les fréquences de l'amélioration de la diarrhée et de l'asthénie ont été supérieurs parmi les patients traités par la graine de nigelle mais les différences observées entre les fréquences de l'amélioration des différents symptômes selon le type de traitement sont non significatives ($p > 0,05$)

Dans le système de médecine Greco Arabe ; les contemporains d'Hippocrate : Galien et Avicenne considèrent la Nigelle comme un remède précieux contre les désordres digestifs et hépatiques, et comme un bon stimulant général. Pour Avicenne les graines de Nigelle stimulent l'énergie du corps et aident à récupérer de la fatigue et du découragement. (18)

Ibn Sina (Avicenne) dans son livre intitulé " livre de la guérison " la recommanda contre la fatigue (31). En effet un article publié en 2014 a prouvé l'effet antifatigue de *Nigella sativa* à des doses expérimentales (32).

Dans cette étude l'effet anti fatigue dans la maladie cœliaque de l'adulte a été confirmé, on a noté une diminution hautement significative ($p < 0,01$) de la fréquence de l'asthénie après administration de *Nigella sativa* en plus le pourcentage de la disparition de l'asthénie a été significativement supérieur parmi les patients traités par la graine de nigelle par rapport à ceux traités par le régime sans gluten.

En médecine traditionnelle les graines de *Nigella sativa* ont été utilisées contre les désordres gastro-intestinaux, la diarrhée, l'indigestion, la dyspepsie, l'anorexie et les vomissements (33). En 2001 une étude a prouvé que l'extrait méthanolique aqueux de *Nigella sativa* a montré un effet spasmolytique par un effet antagoniste de calcium fournissant ainsi une base scientifique pour son utilisation traditionnelle contre la diarrhée (34). Une autre étude réalisée en 2012 a montré que l'extrait hexanique des graines de *Nigella sativa* diminue significativement la sévérité de la diarrhée comme symptôme clinique de la diarrhée allergique provoquée par l'ovalbumine chez le rat. (35)

Les graines de *Nigella sativa* en médecine traditionnelle dans des pays de l'Asie, au Moyen-Orient et en Extrême-Orient ont été utilisées contre les douleurs abdominales et la diarrhée (36). La Nigelle induit une relaxation du

jéjunum isolé de lapin par effet inhibiteur calcique. Ceci pourrait confirmer l'intérêt de la prise d'huile de Nigelle dans les spasmes intestinaux et les coliques (37).

Ces données de la littérature sont en accord avec les résultats de cette étude qui confirment l'effet de la graine de nigelle contre les désordres digestifs dans la maladie cœliaque de l'adulte, l'administration orale de la poudre de *Nigella sativa* a diminué hautement significativement ($p < 0,01$) les fréquences de la diarrhée, la constipation et des douleurs abdominales et elle a diminué significativement ($p < 0,05$) la fréquence des vomissements.

La rechute clinique des malades après arrêt du traitement, la haute significativité ($p < 0,01$) de l'augmentation des fréquences de la diarrhée et l'asthénie, ainsi que l'augmentation significative ($p < 0,05$) des fréquences de la positivité des deux anticorps sériques anti-transglutaminase et anti-endomysium après une durée moyenne de $(3,70 \pm 2,05)$ mois, ces résultats montrent que l'administration orale de la poudre de *Nigella sativa* ne permet pas une guérison complète de la maladie cœliaque de l'adulte et l'amélioration clinique est conditionnée par la consommation de la graine de nigelle.

Les anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase sont négatives chez sept patients sur huit sous RSG strict selon (38). Les anticorps anti-transglutaminases, anti-gliadine et anti-endomysium de type IgA disparaissent après un délai de 2 à 30 mois si le régime sans gluten était bien suivi (39).

Lors de l'étude rétrospective on a enregistré une diminution non significative des fréquences de la positivité des différents anticorps spécifiques, cela peut s'expliquer par la mauvaise assiduité vis-à-vis du régime sans gluten. Alors qu'à la fin du deuxième traitement on a noté une augmentation non significative des fréquences de la positivité des deux anticorps spécifiques anti-transglutaminase et anti-endomysium, cela peut être interprété par le nombre limité des patients participants à ce dosage et par la durée moyenne de $7,5 \pm 4,87$ mois du traitement qui a été courte en plus pendant la durée du traitement tous les malades ont été sans régime sans gluten à l'exception de 2 patients dont l'assiduité vis-à-vis de cette diète était bonne

Par contre lors de l'étude de M. T. Osman (23) l'administration de l'huile de *Nigella sativa* avec le régime sans gluten après une année de traitement a diminué hautement significativement ($P = 0,0001$) la positivité des anticorps spécifiques.

IV. CONCLUSION :

Les résultats de cette étude confirment l'effet de l'administration orale de la poudre de *Nigella sativa* contre les désordres digestifs et les manifestations extradigestifs dans la maladie cœliaque de l'adulte.

Dans cette étude l'effet anti fatigue dans la maladie cœliaque de l'adulte a été confirmé, en plus le pourcentage de la disparition de l'asthénie a été significativement supérieur parmi les patients traités par la graine de nigelle par rapport à ceux traités par le régime sans gluten.

L'administration orale de la poudre de *Nigella sativa* ne permet pas une guérison complète de la maladie cœliaque de l'adulte et l'amélioration clinique est conditionnée par la consommation de la graine de nigelle.

Ces résultats préliminaires peuvent aider à donner une base scientifique d'une alternative phytothérapeutique au régime sans gluten afin de traiter les manifestations cliniques de la maladie cœliaque de l'adulte.

V. REMERCIMENTS:

Les auteurs expriment leurs gratitude et reconnaissances et remercient vivement les malades cœliaques participants à cette étude, pour leur précieuse collaboration.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. SCHMITZ J. et GARNIER-LENGLINE H. Diagnostic de la maladie cœliaque en 2008. Archives de pédiatrie, 2008, 15 : 456-461.
2. CLOT F., BABRON M. C. et CLERGET-DARPOUX F. La génétique de la maladie cœliaque. Médecine thérapeutique/Pédiatrie, 2001, 4: 263-267.
3. MOUTERDE O., BEN HARIZ M. et DUMANT C. Le nouveau visage de la maladie cœliaque. Archives de Pédiatrie, 2008, 15: 501-503.

4. **TALAL, A. H., MURRAY J. A., GOEKEN J. A. and SIVITZ W. I.** Celiac Disease in an Adult Population with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Use of Endomysial Antibody Testing. *The American Journal of Gastroenterology*, 1997, Vol 92, 8: 1280-1284
5. **CLOT F., BABRON M. C. et CLERGET-DARPOUX F.** La génétique de la maladie cœliaque. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 2001, 4: 263-267.
6. **DENERY-PAPINI S., POPINEAU Y. et GUEGUEN J.** Implication des protéines de céréales dans la maladie cœliaque. *Cah Nut Diét*, 2001, 36 : 43-51.
7. **Farrell RJ, Kelly CP.** Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346: 180—218.
8. **Bai JC, Gonzalez D, Mautalen C, Mazure R, Pedreira S, Vazquez H, et al.** Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:157—64.
9. **Mora S, Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Weber G, Bianchi C, et al.** Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in young celiac patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:398—403.
10. **Fotoulaki M, Nousia-Arvanitakis S, Augoustidou-Savvopoulou P, Kanakoudi Tsakalides F, Zamboukas T, Vlachonikolis J.** Clinical application of immunological markers as monitoring tests in Celiac disease. *Dig Dis Sci*; 1999, 44(10):2133-8.
11. **Lee SK, Lo W, Memeo L, Rotterdam H, Green PH.** Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointest Endosc*; 2003, 57:187—91.
12. **Guignard, J. L.** (2001). In *Botanique systématique moléculaire*. 12ème Edition Masson (Paris), 304.
13. **Aljabre, S. H. M., Randhawa, M. A., Akhtar, N., Alakloby, O. M., Alqurashi, A. M., Aldossary, A.** (2005). Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *Journal of Ethnopharmacology*, **101**: 116-119.
14. **Santé Canada.** Examen de la recherche scientifique actuelle portant sur l'introduction de l'avoine pure dans l'alimentation des personnes atteintes de la maladie cœliaque, 2007.
15. **G. Malamut, B. Meresse, C. Cellier, N. Cerf-Bensussan,** La maladie coeliaque en 2009 : un futur sans régime ?, *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2009) **33**, 635—647
16. **AMROUCHE ABDEL ILLAH,** ETUDE IN VITRO DE L'EFFET ANTIFONGIQUE DES EXTRAITS DE PLANTES MEDICINALES ET LEURS EFFETS CHEZ DES RATS WISTAR CONTAMINES PAR LES MYCOTOXINES, 2013.
17. **Cihan TOPARSLAN,** 2012, À propos de *Nigella sativa* L.
18. **Fabienne ORSI – LLINARES,** LA NIGELLE, UNE EPICE D'INTERET MEDICINAL, 2005.
19. **ALI B.H. ; BLUNDEN G.** Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother.Res.* 2003 : 17 299-305.
20. **MATUCHANSKY C, VAHEDI K, MORIN M.C. et BOUHNİK Y. (1999).** Régime Sans gluten et maladie cœliaque de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol*, 23 : 115-123.
21. **LAMIREAU T et CLOUZEAU H. (2008).** Comment confirmer le diagnostic de maladie cœliaque ? *Archives de Pédiatrie*, 15: 504-505.
22. **Debonne JM, Coton T. (1998).** La maladie cœliaque de l'adulte. In *Gastroentérologie*. Doin éditeurs Paris. Tome 2 ; p. 73-85.
23. **Muhamed T. Osman, Ghada Al-Duboni, Balsam I. Taha and Luay A. Muhamed** Refractory Coeliac Disease; Role of *Nigella sativa* as Immunomodulator *British Journal of Medicine & Medical Research* 2(4): 527-535, 2012
24. **Rashid M, Butzner JD, Burrows V, Zarkadas M, Case S, Molloy M , Warren RE, Pulido O, Switzer C.** Consumption of oats by individuals with celiac disease: A position statement by the Canadian Celiac Association. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 2007, 21(10): 649-651.
25. **Haboubi NY, Taylor S, Jones S.** Coeliac disease and oats: a systematic review. *Postgrad Med J.*; 2006, 82(972):672-8.
26. **Anne-Laure WEBER,** 2012, LA MALADIE COELIAQUE: PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT « GUIDE » DE CONSEILS POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE UNIVERSITE DE LORRAINE
27. **Rubio-Tapia, A., Kelly, D. G., Lahr, B. D., Dogan, A., Wu, T. T. and Murray, J. A.** (2009). "Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience." *Gastroenterology* 136(1): 99-107.
28. **G. Malamut, et C. Cellier,** Maladie coeliaque, *La Revue de médecine interne*, n° 31, 2010, 428-33.
29. **Brar, P., Lee, A.R., Lewis, S.K., Bhagat, G., Green, P.H.R.** (2006). Celiac Disease in African-Americans. *Dig Dis Sci.*, 10, 1007.
30. **FARELL, R. J. and KELLY, C. P.** Celiac sprue. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346 : 180-188 et 347 : 446-448.

- 31. Ramata Yvette TIENDREBEOGO**, SCREENING PHARMACOLOGIQUE DE SUBSTANCES D'ORIGINE NATURELLE ET DE SYNTHÈSE, 2012.
- 32. Azadeh Shariatifar, Mahdieh Riazi, Mona Ebnolelm, Mahsa Hadipour Jahromy**, Effects of Nigella sativa L. Seed Extract on Fatigue, Blood Biochemical Parameters and Thyroid Function in Male Mice, Chinese Medicine, 2014, 5, 16-21
- 33. Nadkarni, A.K.**, 1976. Indian Materia Medica. Ppular Prakashan Pvt. Ltd., Bombay, India.
- 34. Gilani, A.H., N. Aziz, Khurram, K.S. Chaudhary and A. Iqbal**, 2001. Bronchodilator, spasmolytic and calcium antagonist activities of Nigella sativa seeds (kalonji): a traditional herbal product with multiple medicinal uses. J.Pak. Assoc., 51: 115-120.
- 35. Swantje C. Duncker, David Philippe, Christine Martin-Paschoud, Mireille Moser, Annick Mercenier, Sophie Nutten**, Nigella sativa (Black Cumin) Seed Extract Alleviates Symptoms of Allergic Diarrhea in Mice, Involving Opioid Receptors, PLoS ONE June 2012 | Volume 7 | Issue 6 | e39841
- 36. HALA GALI-MUHTASIB, NAHED EL-NAJJAR, REGINE SCHNEIDER-STOCK**, Lead Molecules from Natural Products 2006, The medicinal potential of black seed (Nigella sativa) and its components, Elsevier 133-152
- 37. GILANI A.H. ; AZIZ N. ; KHURRAM I.M. ; CHAUDHARY K.S. ; IQBAL,A.**
Bronchodilator, spasmolytic and calcium antagonist activities of Nigella sativa seeds (Kalonji): a traditional herbal product with multiple medicinal uses. J. Pak. Med. Assoc. 2001 : 51 115-120.
- 38. Dickey, W., Hughes, D. & McMillan, S.**, Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. Am J Gastroenterol, 2000, Volume 95, pp. 4-712.
- 39. Modigliani R.** Maladie cœliaque de l'adulte: quand y penser? Quelles certitudes diagnostique? Comment surveiller l'évolution? Ann Gastro-entérologie et hépatologie 1997: 33.