

Le protocole NAC

Un protocole naturel d'atténuation
fongique et immunomodulateur

Co-écrit par Peribsen et MacLir

Document version 1.0

Introduction

Les infections fongiques et leurs toxines (appelées mycotoxines) peuvent contribuer grandement à l'inflammation dans le corps. En raison de cette inflammation, elle peut provoquer ou aggraver diverses affections, notamment des maladies auto-immunes.

Les liens pertinents vers des articles scientifiques seront présentés au fur et à mesure, répertoriés comme (source) afin que vous puissiez cliquer sur le lien pour plus d'informations. De plus, une revue scientifique plus détaillée des composés du protocole est disponible à la fin du document pour les chercheurs et cliniciens.

Les infections fongiques et leurs mycotoxines sont sérieusement sous-traitées dans la gestion des symptômes et le traitement des maladies. Ce protocole naturel se concentre sur l'élimination efficace des infections fongiques et la modulation de la réponse immunitaire pour améliorer les résultats.

Infections fongiques courantes

Les infections fongiques courantes comprennent les espèces *Candida*, *Aspergillus* et *Cryptococcus*. Jusqu'à récemment, ces champignons étaient considérés comme commensaux, c'est-à-dire comme une partie commune du biome et généralement considérés comme inoffensifs.

Des recherches plus récentes indiquent que leur les sous-produits (ou métabolites) peuvent être cancérigènes, inflammatoires et même mutagènes pour l'ADN. ([source](#))

Ces sous-produits, ou mycotoxines, sont couramment mesurés dans l'organisme et une exposition régulière se produit à la fois par la contamination alimentaire ([source](#)) et [inhalation de spores](#) ([source](#)) à la maison et à l'extérieur.

En réduisant les niveaux d'infections fongiques et leurs mycotoxines, nous pouvons réduire la réponse inflammatoire correspondante dans le corps et favoriser l'homéostasie pour une meilleure immunité.

les symptômes de désintoxication vont et viennent car il est progressif. Cela est courant que vous remarquiez de petits progrès. Cela s'améliore en cours de route et peut être une motivation pour terminer le processus.

Le processus prend plus de temps car, selon le champignon en question, vous pouvez avoir une infection des poumons, du tractus gastro-intestinal, des voies respiratoires supérieures, du liquide céphalo-rachidien, du liquide synovial des articulations, de divers tissus et organes et même du cerveau lui-même.

Les biofilms sont une autre chose qui rend ce processus plus long. Ce que l'on appelle habituellement la plaque dentaire est un exemple de biofilm. 80 % des agents pathogènes que vous ciblez vivent à l'intérieur de ces biofilms. En conséquence, ils bénéficient d'une protection contre le système immunitaire.

Les biofilms peuvent mettre du temps à se décomposer, mais les trois composants du protocole servent cet objectif. Les pathogènes ciblés par ce protocole sont à la fois des champignons pathogènes et des bactéries. Les deux peuvent être à l'origine d'une dysbiose ou d'un déséquilibre de votre biome intestinal, ce qui peut entraîner divers problèmes. ([source](#))

Le protocole NAC

Matin

600 mg de NAC

Huile d'origan (40 mg de carvacrol)

Huile de graines noires (1 cuillère à café)

Nuit

600 mg de NAC

Huile d'origan (40 mg de carvacrol)

Huile de graines noires (1 cuillère à café)

Continuez quotidiennement pendant au moins deux mois et comptez 3 semaines sans symptômes de mort avant d'arrêter.

Les symptômes de la mort fongique peuvent inclure :

Fatigue, épuisement, douleurs musculaires, augmentation des écoulements thoraciques ou nasaux, symptômes du rhume ou de la grippe, boutons de fièvre, maux de tête, éruption cutanée, acné, irritabilité, modification de la fréquence, du volume ou de la couleur des selles ; augmentation de la miction, ventre ballonné, crampes, augmentation des gaz.

Choisir vos suppléments

L'ingrédient bioactif de l'huile d'origan s'appelle Carvacrol. Vous souhaitez acheter votre OO sous forme de capsule et acheter un produit contenant environ 40 mg de Carvacrol par dose. Lisez les instructions du flacon pour déterminer si 1 ou 2 capsules fourniront la quantité nécessaire de Carvacrol.

La NAC peut être facilement trouvée en doses de 600 mg par capsule chez divers détaillants et boutiques en ligne.

L'huile de graines noires doit être achetée sous forme d'huile pressée à froid et non filtrée. Une grande bouteille de 16 onces est disponible auprès de Horbaach et SVA Organics. Ces produits ont été testés par les utilisateurs pour être efficaces.

La dose du matin et du soir peut être prise avec ou sans nourriture, mais doit être prise avec de la nourriture si vous avez l'estomac sensible. Augmenter la consommation d'eau et fibres pendant le protocole pour faciliter la désintoxication.

Règle n°1 : écoutez votre corps

Tout le monde est différent et divers facteurs peuvent influencer la force de vos réactions de Herxheimer, notamment le niveau d'infection, l'âge et l'état de santé général. Consultez votre médecin avant de commencer.

Lorsque vous démarrez ce protocole naturel, les symptômes de la mort peuvent être immédiats ou prendre jusqu'à un mois pour commencer.

Lorsque cette détox commence, écoutez votre corps. Si à un moment donné les symptômes deviennent trop envahissants, prenez quelques jours de congé, reposez-vous et augmentez votre consommation d'eau.

Vous pouvez ensuite continuer à des doses plus faibles en réduisant l'huile d'origan ou en la prenant une fois par jour, en réduisant NAC à une fois par jour, et en augmentant progressivement les quantités à mesure que les symptômes s'améliorent pour atteindre le protocole les montants.

À mesure que vous avancez, il peut être bénéfique d'augmenter progressivement vos doses pour continuer à progresser.

Si vous décidez d'augmenter les quantités, une ligne directrice générale pour l'apport quotidien maximum basée sur des études est de 400 mg pour la quantité de Carvacrol et de 1 800 mg par jour pour la NAC. L'huile de graines noires peut être maintenue à raison de 2 à 4 cuillères à café par jour.

Une fois que vous avez atteint une période où la mort cesse de se produire pendant 3 à 4 semaines et que vous vous sentez bien, vous pouvez faire une pause d'un mois et voir comment vous réagissez. Si des symptômes réapparaissent rapidement, vous aurez peut-être besoin d'une solution à plus long terme.

Certaines personnes ont besoin de traitements antifongiques réguliers pour rester en bonne santé en raison de défauts génomiques. ([source](#)) Si vous constatez que vous devez continuer à prendre des antifongiques, la page suivante détaille un protocole d'entretien supplémentaire pour une utilisation régulière à long terme.

Si vous ne constatez aucun retour des symptômes après un mois d'arrêt, utilisez le protocole NAC si nécessaire pour réduire les niveaux d'agents pathogènes et maintenir le bien-être.

Le protocole d'entretien

Après avoir suivi le protocole NAC et pris une pause d'un mois, si vous constatez le retour des symptômes antérieurs, vous aurez peut-être besoin d'une solution à plus long terme pour maintenir votre santé et votre vitalité.

Le protocole d'entretien se concentre sur une approche antifongique plus douce combinée à une modulation immunitaire pour prévenir une réponse hyperactive (auto-immune).

Pour être technique un instant, la niacine fournit un coup de pouce nécessaire dans le pool NAD+, ([source](#)) qui fonctionne avec le ptérostilbène comme activateur SIRT1

[\(source\)](#) pour favoriser l'homéostasie en luttant contre le stress oxydatif, l'inflammation et le dysfonctionnement mitochondrial.

L'extrait de grenade sert à fournir un soutien antifongique, anti-inflammatoire et antioxydant supplémentaire.

Matin

600 mg de

NAC 500 mg de Slo Niacine (acide
nicotinique) 100 mg de

ptérostilbène 250 mg d'extrait de grenade (40 % d'acide ellagique)

Huile de graines noires (1 cuillère à café)

Nuit

500 mg de niacine

Slo 100 mg de

ptérostilbène 250 mg d'extrait de grenade

Huile de graines noires (1 cuillère à café)

Toutes les 3 semaines du protocole d'entretien, prenez 1 semaine de congé. Continuez à utiliser de l'huile de graines noires pendant le cycle d'arrêt.

Sécurité et effets indésirables

Consultez toujours votre médecin avant de commencer ce protocole et obtenez une approbation préalable. Ils peuvent traiter de manière appropriée les interactions avec les médicaments ou tout problème de santé actuel dont vous souffrez.

De plus, le protocole peut réduire certaines vitamines et minéraux, notamment le zinc, le fer et le calcium. Une multivitamine est recommandée pour résoudre ce problème.

Le protocole est connu pour abaisser la glycémie, la tension artérielle et peut avoir un effet anticoagulant.

De plus, les asthmatiques sous corticostéroïdes doivent faire preuve d'une plus grande prudence avec la NAC en raison de l'activité spasmodique potentielle. Reportez-vous à la section scientifique pour des informations plus détaillées.

L'huile de nigelle contient des dérivés de thuyone, qui peuvent aggraver certaines affections sujettes aux convulsions.

Commentaires des utilisateurs du protocole

Nous partageons ce protocole en ligne depuis plus d'un an et demi alors que nous rassemblions des rapports anecdotiques d'utilisateurs sur leur expérience.

Au cours de cette période, nous avons reçu des centaines de rapports anecdotiques positifs d'utilisateurs de tous âges et de tous horizons. Divers problèmes inflammatoires se sont améliorés, les courbatures, les douleurs, les problèmes de flexibilité, l'humeur et le bien-être ont augmenté, diverses formes de dysbiose ont été corrigées (y compris le trouble du côlon irritable) et des améliorations générales de la santé et du bien-être ont été signalées.

Nous espérons que vous constaterez les merveilleuses améliorations en matière de santé et de vitalité que beaucoup ont signalées. Si cela contribue à améliorer votre qualité de vie, pensez à partager ces informations importantes avec les personnes qui vous sont chères.

Nous vous souhaitons le meilleur en matière de santé et de vitalité.

Conseils aux cliniciens

Des infections fongiques fréquentes comme la vaginite (infection à levures), des maladies cutanées auto-immunes comme la dermatite séborrhéique, le muguet buccal sur la langue, les problèmes chroniques de sinus, la carie dentaire et la gingivite, ou les infections récurrentes de la peau, des ongles ou des muqueuses devraient inciter à des tests de diagnostic supplémentaires pour trancher. sur la candidose, l'exposition aux moisissures et aux mycotoxines et les prédispositions génétiques aux infections fongiques.

La candidose se manifeste généralement par des infections fréquentes à levures, des infections fongiques des ongles, une candidose blanche ou jaune, une carie dentaire avancée, des troubles cutanés auto-immuns et une infection des muqueuses. membranes.

Les infections à *Candida* peuvent varier en gravité, la plupart des tests étant effectués pour la candidose invasive, qui est une infection à un stade avancé plus grave. *Candida* travaille activement pour pénétrer la barrière épithéliale de l'intestin et, en cas de succès, peut être détecté par le sang.

tests de culture, mais les tests de culture se sont révélés pour la plupart peu fiables.

Pour exclure la candidose invasive à l'aide de tests sans culture, le test Fungitell (Associates of Cape Cod, East Falmouth, MA), les tests PCR multiplex et le panel de nanodiagnostic T2Candida peuvent être utilisés, avec une sensibilité de 75 % à 98 %. Le test Fungitell doit être confirmé par deux tests consécutifs (sensibilité 80%) et ne détecte pas d'infection Cryptococcique. (source)

S'il n'y a aucun résultat positif pour la candidose invasive et que le patient n'est pas immunodéprimé ou compromis, un schéma d'infection récurrente devrait inciter à des investigations plus approfondies. Des vaginites fréquentes ne répondant pas au traitement par le fluconazole, des cultures d'expectorations positives à Candida ou un muguet buccal persistant ne répondant pas au fluconazole ou à la suspension buvable de nystatine devraient inciter à un test génétique si une dysbiose peut être exclue.

Candida spp. sont associés à un certain nombre de mutations génétiques spécifiques qui prédisposent aux infections fongiques.

infections, altèrent la réponse immunitaire et améliorent le risque d'infection chronique et de candidose disséminée. ([source](#))

Ces traits autosomiques dominants ont été classées dans la catégorie Candidose familiale. ([source](#))
Des tests de génétique moléculaire sont disponibles pour confirmer. ([source](#))

Il est important de souligner que si un patient présente une positivité pour la candidose familiale, il aura besoin d'une solution antifongique à long terme en plus d'une solution immunomodulatrice pour prévenir la réponse auto-immune. Le protocole NAC répond à ces exigences sans l'hépatotoxicité connue de l'amphotéricine B ou du fluconazole.

Le Protocole NAC peut être considéré comme une solution naturelle option de traitement chaque fois que des signes d'infections fongiques récurrentes sont présentés. La revue à la fin de ce document couvre les bénéfices antifongiques, anti-inflammatoires, hépatoprotecteurs et réparateurs du protocole.

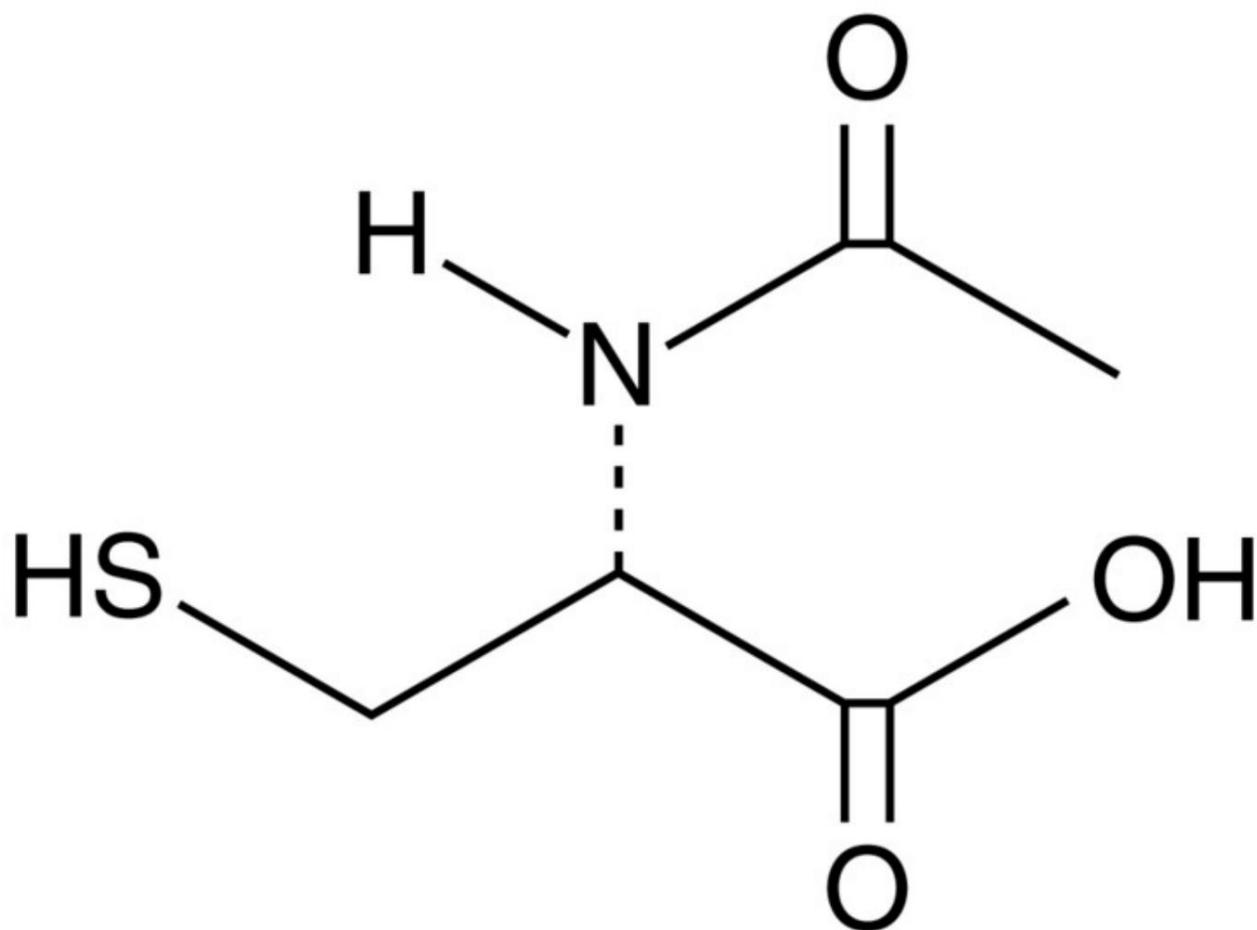
De plus, l'exposition à la moisissure à la maison ou sur le lieu de travail devrait constituer une question supplémentaire. *Aspergillus* spp. et leurs mycotoxines (Gliotoxine, Aflatoxine, Ochratoxine) doivent être exclues en cas d'inflammation chronique, de maux de tête fréquents, d'oppression thoracique ou d'asthme, d'hémoptysie, de symptômes oculaires ou de nodules pulmonaires détectés lors d'une radiographie ou d'un scanner. *Cryptococcus* et *Aspergillus* sont souvent diagnostiqués à tort comme un carcinome du poumon. ([source](#)) ([source](#))

Des tests d'anticorps avec des IgG spécifiques à *Aspergillus* peuvent être utilisés si une aspergillose pulmonaire est suspectée. Les tests disponibles dans le commerce pour détecter le galactomannane sérique (détection précoce) et le 1, 3 β -D-glucane peuvent être utilisés comme diagnostic sans culture.

L'analyse d'urine détectant les mycotoxines primaires (aflatoxine, gliotoxine, ochratoxine) peut donner une bonne base d'exposition ([source](#)) surtout en l'absence d'exposition environnementale connue, et peut indiquer une infection active. Les niveaux de référence seraient plus bas en raison de la contamination des aliments. ([source](#)) _____

La science derrière le protocole NAC

7.1 N-acétylcystéine



La N-acétylcystéine (NAC) est un dérivé de l'acide aminé L-cystéine, utilisé en clinique pour traiter le surdosage d'acétaminophène et les lésions hépatiques associées. Il est couramment utilisé hors AMM dans le traitement des affections pulmonaires, notamment la BPCO et la mucoviscidose. Le groupement sulfhydryle confère un effet antioxydant et la NAC agit comme un précurseur de la production de glutathion (GSH). [2]

7.1.1 Avantage principal et méthodologie

La N-acétylcystéine (NAC) joue un rôle réparateur et protecteur dans le protocole NAC, à la fois en améliorant les dommages génomiques causés par les toxines fongiques et en rétablissant l'excision et la réparation chimique de l'ADN.

Les métabolites spécifiques étudiés étaient l'aflatoxine, la gliotoxine, l'ochratoxine et l'acétaldéhyde.

L'aflatoxine est un métabolite secondaire d'*Aspergillus*, en particulier *A. flavus* et *A. parasiticus*. [3] L'aflatoxine B1 (AFB1) est considérée comme hépatotoxique, tératogène et immunotoxique chez l'homme. [4]

Des études sur une lignée cellulaire épidermique humaine ont montré que des concentrations d'AFB1 > 10 μ M sont toxiques pour les cellules HaCaT et induisent un stress oxydatif via ROS et NO₂ génération. [4]

Des dommages importants aux lignées cellulaires neuronales IMR32 ont également été observés, régulant positivement NOX2 et

déclenchant des dommages à l'ADN via une régulation négative de PARP1, BRCA2 et RAD51. [5]

La gliotoxine est également un métabolite toxique d'*Aspergillus*, espèce *A. fumigatus*, et agit via l'absorption du pont disulfure, qui alterne entre l'état oxydé et réduit, générant à son tour des ROS et détruisant l'ADN plasmidique. La gliotoxine est également responsable de l'activation de l'apoptose médiée par les ROS et de la perturbation de l'intégrité des barrières épithéliales et endothéliales afin de renforcer l'invasion fongique systémique. [6]

L'ochratoxine (OTA) est produite par plusieurs espèces d'*Aspergillus*. [7] Il est capable d'induire des dommages oxydatifs à l'ADN et l'apoptose, en commençant par une déplétion en glutathion. Des études animales suggèrent que le stress oxydatif dépendant de l'OTA est le précurseur de la lyse cellulaire. [8] Les concentrations d'OTA ont été testées sur une lignée cellulaire épithéliale tubulaire proximale rénale humaine (HK-2), confirmant en outre le rôle du stress oxydatif dans la génotoxicité. [9] Une étude de la génotoxicité de l'OTA sur les cellules de la granulosa ovarienne porcine

a montré une réponse similaire à l'aflatoxine, endommageant les gènes PARP1 et RAD51 liés à la réparation. [dix]

L'acétaldéhyde est un métabolite du *Candida Albicans* résultant de la glycolyse.[10] Les voies ROS et Ca^{2+} sont impliquées dans la phosphorylation de Drp1 et la fragmentation mitochondriale. L'élévation de la phosphorylation de Drp1 dépendait en partie de l'activation médiée par les ROS de la kinase c-Jun-N-terminale (JNK) et de la protéine kinase activée par le mitogène p38 (MAPK).

[11] Les adduits à l'ADN chimiquement induits par l'acétaldéhyde suivent une relation dose-réponse, la mutagénicité se produisant fréquemment lorsque les réductions de l'aldéhyde déshydrogénase sont dépassées. [12,13]

La guanine est la base d'ADN la plus fréquemment oxydée, provoquant des transversions dans la réplication de l'ADN.

[14] L'O6-méthylguanine (O6mG) est un mésappariement courant, provoquant une transversion GC vers AT. La réparation de O6mG en guanine est effectuée par la O6-alkylguanine-ADN alkyltransférase (AGT), qui nécessite la cystéine. La 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoG) est également

fréquemment oxydé, provoquant des transversions GC vers TA.
[16]

Une étude sur des souris atteintes d'Ataxie télangiectasie, qui présentent un stress oxydatif continu, a montré que la NAC contenant du thiol neutralise la 8-OH désoxyguanosine, un marqueur des délétions de l'ADN et de l'instabilité du génome. [17] De plus, il a également été démontré que la NAC restaure 06 mG, probablement en empêchant la modification des groupes thiol essentiels. [18]

En modulant l'état rédox intracellulaire, la NAC peut réduire directement l'apoptose médiée par l'oxydation et les dommages à l'ADN, agissant comme un piègeur de ROS et maintenant une production réduite de glutathion (GSH) dans le foie. [19] Les niveaux accrus de GSH provenant de l'apport supplémentaire de NAC agissent comme un catalyseur avec les glutathion S-transférases (GST) pour réduire l'AFB1 en le métabolisant et en l'excrétant.[20]

La NAC inhibe l'apoptose induite par la gliotoxine en bloquant l'activation des protéases de type caspase-3 et en éliminant également les ROS intracellulaires. [21] Avec OTA

inhibe l'apoptose en empêchant l'épuisement du glutathion. [8]

Enfin, la NAC se lie à l'acétaldéhyde, agissant comme un piègeur, atténuant les ROS et les effets cancérigènes ou génotoxiques. [22]

7.1.2 Activité anti-biofilm

La matrice extracellulaire des biofilms doit être considéré comme une cible lors de l'élimination des infections fongiques dues à la résistance aux antimicrobiens et à la persistance des infections.

La formation de biofilms par les champignons et les bactéries contribue à divers processus pathogènes, notamment les maladies gastro-intestinales, les maladies auto-immunes systémiques et les maladies neurodégénératives. Jusqu'à récemment, on pensait que les biofilms étaient formés exclusivement par des bactéries. Divers champignons pathogènes peuvent également former des biofilms, notamment *Candida Albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gatti*, *Aspergillus fumigatus* et *Saccharomyces cerevisiae*. La persistance des infections fongiques est grandement renforcée par leur capacité à former des biofilms. [24,25]

La NAC est un puissant antioxydant mucolytique qui inhibe et perturbe efficacement les biofilms.

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie encapsulée qui provoque fréquemment chez l'homme des infections difficiles à traiter en raison de la formation rapide d'un biofilm.

À une concentration de 0,5 mg/ml, la NAC peut détacher les biofilms matures de *P. aeruginosa*, et à 10 mg/ml, les biofilms sont complètement perturbés. [26] Une étude sur le traitement des biofilms endodontiques multi-espèces à l'aide de NAC a montré une concentration minimale inhibitrice (CMI) de 0,78 à 3,13 mg/ml. La culture multi-espèces comprenait *Actinomyces naeslundii*, *Lactobacillus salivarius*, *Streptococcus mutans* et *Enterococcus faecalis*. [27]

Une étude de la NAC sur l'adhésion et la perturbation des biofilms de *Candida Albicans* a montré que la NAC agit efficacement sur les biofilms matures (perturbation de 50 à 95 %) mais moins efficacement sur l'adhésion ($\geq 32,8$ %). L'étude a également montré une efficacité accrue lorsqu'elle est associée au kétoconazole, un antifongique. [28]

Cryptococcus Neoformans nécessite un polysaccharide capsulaire pour la formation du biofilm, qui se compose principalement de glucurunoxylomannane (GXM) et est également un constituant du biofilm cryptococcique. Ces biofilms sont composés à 80 % de GXM, ce qui constitue un défi unique. [29] Le système de transport vésiculaire trans-paroi cellulaire de *Cryptococcus* dépend de la laccase [30], qui est sensible à la NAC via une réaction superoxyde en cuivre, la convertissant en H₂O₂ [31]. Cette réaction dans la vésicule contenant la laccase et la rupture membranaire correspondante semblent empêcher une virulence et une adhésion tissulaire supplémentaires.

Une étude sur la formation de biofilm de plaie traitée avec de la NAC a montré une interférence avec les états rédox cellulaires bactériens (NADH) et une interférence avec l'ECM. La perturbation des biofilms était principalement due à la structure moléculaire de la NAC avec des groupes acétyle et carboxyle. [32]

7.1.3 Synergie de protocole

La NAC a montré un effet synergique avec de nombreux antifongiques, diminuant considérablement les valeurs de la CMI. [33] On pense que cela est dû à une meilleure pénétration à travers les membranes et les biofilms en raison de son effet mucolytique, hydrolysant les glycoprotéines et les lipides via des liaisons disulfure et diminuant la viscosité. [34]

Un avantage supplémentaire est apporté par la correction du déséquilibre entre les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'épuisement du glutathion, qui offre un effet protecteur combiné aux antifongiques. En tant qu'inhibiteur de la kinase N-terminale c-Jun (JNK), il peut également réduire le dysfonctionnement endothélial, l'inflammation et l'invasion.[35]

L'activité antifongique du Carvacrol induit des ROS [36] qui est améliorée par la NAC, car elle est couramment utilisée en milieu clinique pour identifier et tester les inducteurs de ROS. [37]

La NAC joue un rôle de soutien, notamment en éliminant les ROS, en réduisant les disulfures et en reconstituant le glutathion.

Une étude récente sur la NAC a approfondi la méthode d'action et proposé une fonction alternative pour l'activité antioxydante, suggérant que l'absorption et la désacétylation de la NAC ralentissent et prolongent l'administration de Cys, libérant du sulfure d'hydrogène (H₂S), un produit du catabolisme de la Cys. Un autre produit du H₂S, les espèces sulfate-soufre, est également proposé pour contribuer aux effets bénéfiques de la NAC en tant que cytoprotecteur. [38]

7.1.4 Études de sécurité

La NAC a un profil de sécurité bien établi et sa toxicité est rare. L'élimination de la NAC se fait par le système rénal, avec environ 30 % d'excrétion dans l'urine. En cas d'administration orale, les effets indésirables les plus rapportés sont des symptômes gastro-intestinaux tels que des nausées, des vomissements ou de la diarrhée. [39]

L'inhalation intraveineuse ou orale peut provoquer des effets indésirables plus graves, notamment des réactions anaphylactoïdes telles que bouffées vasomotrices, démangeaisons et œdème de Quincke, ainsi que des symptômes systémiques, tels que bronchospasme et hypotension. [40]

Les doses orales de 600 mg et 1 200 mg par jour n'ont montré aucune augmentation significative des effets indésirables. Des doses allant jusqu'à 3 000 mg par jour ont entraîné des symptômes gastro-intestinaux mineurs. [41]

Il y a eu 1 cas mortel de réaction anaphylactoïde dans un

Femme de 40 ans souffrant d'asthme chronique ayant reçu un traitement intraveineux. [42] Une réponse potentielle à l'histamine chez les patients asthmatiques augmente la susceptibilité aux réactions anaphylactoïdes et peut potentiellement survenir via une administration orale.

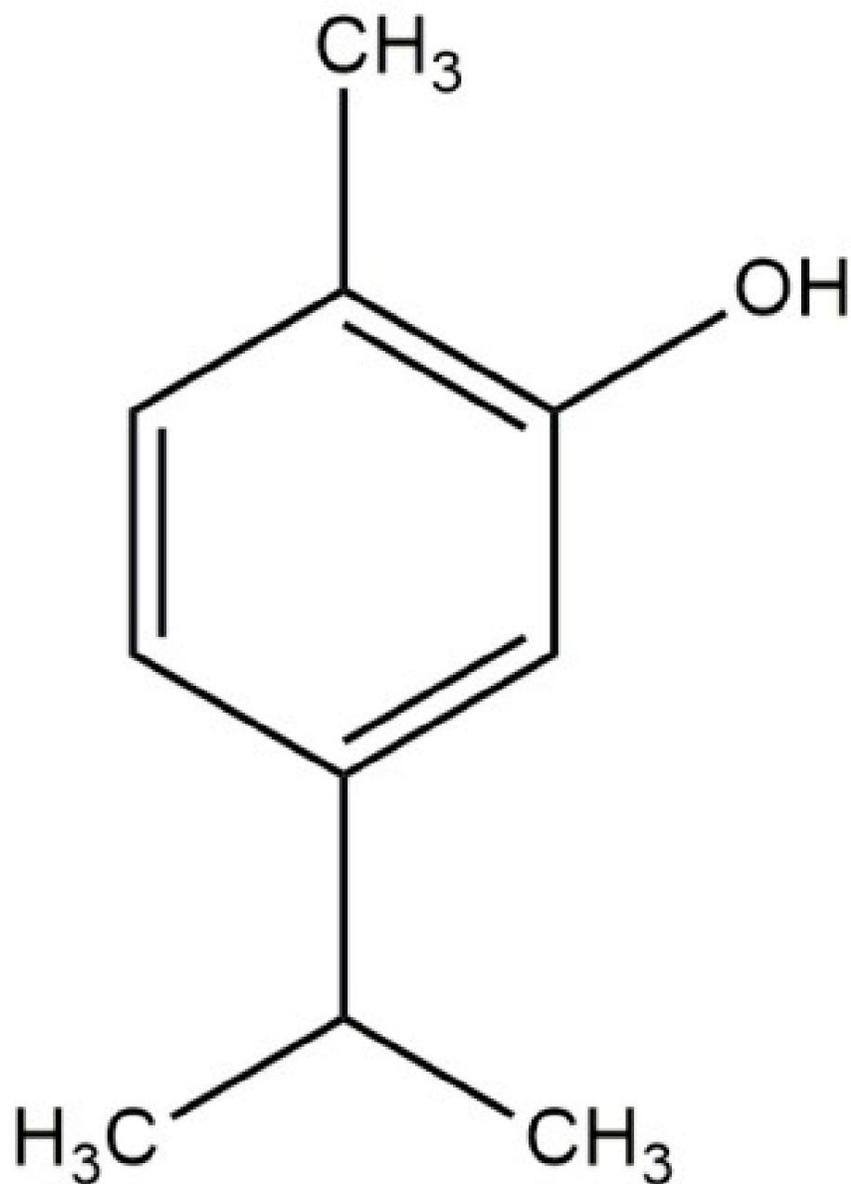
[43] De plus, l'examen de toute la littérature disponible n'a révélé aucune incidence de réactions allergiques aux sulfamides ou aux sulfamides avec l'administration de NAC.

Les rapports selon lesquels la NAC empêcherait l'apoptose ont fait l'objet de débats. À titre d'exemple, la NAC peut être bénéfique pour les cellules neuronales en empêchant l'apoptose provoquée par la privation de facteur trophique (44), mais dans d'autres cas, elle peut favoriser la progression tumorale en régulant négativement l'antigène tumoral P53. [45]

La thymoquinone contrecarre ce phénomène avec l'apoptose médiée par p53 [46], mais le plus important est l'action de l'*Origanum Vulgare* (origan) car elle se lie aux stérols de la membrane fongique, en particulier aux ergostérols, et perturbe la perméabilité de la membrane conduisant à l'apoptose.

Les deux principaux composés actifs, le Carvacrol [47] et le Thymol [48] contribuent tous deux à ce processus.

7.2 Huile d'origan



Origanum Vulgare (Origan) contient deux composés actifs en abondance, le Carvacrol et le Thymol.

Le carvacrol est le constituant principal, un monoterpénoïde p-menthane dérivé du cymène qui apporte de nombreux avantages au corps humain. [49]

7.2.1 Avantage principal et méthodologie

L'origan sert à plusieurs fins dans le cadre du protocole NAC, notamment des rôles antifongiques, anti-inflammatoires et immunomodulateurs.

Plusieurs avantages supplémentaires sont obtenus en utilisant l'origan par rapport à d'autres antifongiques naturels. Un exemple est la dysbiose, où les déséquilibres du mycobiote peuvent influencer l'homéostasie et la progression de la maladie. [50] Le carvacrol agit efficacement contre les bactéries et champignons pathogènes [47,51,52,53] pour améliorer la dysbiose. Dans une étude portant sur des souris infectées par *C. difficile*, l'huile d'origan a modifié positivement la composition du microbiome, comme le révèle une abondance accrue de bactéries bénéfiques et une réduction d

Une étude similaire sur des porcelets sevrés a révélé que l'huile d'origan ajoutée à la nourriture (25 mg/kg) présentait une population réduite d'*Escherichia coli* dans le jéjunum, l'iléon et le côlon. Ils ont découvert que l'huile d'origan favorise l'intégrité de la barrière intestinale en

corriger les dybsios et réduire l'inflammation en mesurant les voies de signalisation de la protéine kinase activée par un mitogène (MAPK), de la protéine kinase B (Akt) et du facteur nucléaire κ B (NF- κ B). [55]

Une étude sur l'effet de l'huile d'origan sur l'intégrité de la barrière intestinale des lapins Hyland a révélé que l'huile essentielle d'origan augmentait de manière significative l'expression génique de la molécule d'adhésion jonctionnelle 2 (JAM2) et JAM3 dans le jéjunum ($p < 0,05$), montrant une amélioration directe de la barrière intestinale. fonction. [56]

Une étude sur des poulets de chair nourris avec de l'origan alimentaire dans leur alimentation a montré une réduction des *Campylobacter* spp. et *E. coli*, avec une augmentation significative de *Lactobacillus* spp. [57] tandis qu'une autre étude sur les poulets de chair a montré des résultats similaires, avec des lactobacilles élevés ($P < 0,001$) dans l'iléon et le caecum de tous les groupes supplémentés en origan. [58]

Ces avantages supplémentaires en matière de dysbiose et de fonction de barrière intestinale ont été pris en compte lors du choix

L'origan comme principal antifongique. Une composition microbienne altérée, appelée dysbiose, a été impliquée dans le dysfonctionnement de la barrière muqueuse et les réponses inflammatoires. La restauration de la barrière épithéliale peut potentiellement prévenir la réponse auto-immune et l'infection systémique. [59]

7.2.2 Activité antibiofilm

Les deux principaux composés d'*Origanum Vulgare*, le Carvacrol et le Thymol, [49] présentent à la fois une puissante activité inhibitrice et perturbatrice contre les biofilms.

Les champignons pathogènes peuvent créer leurs propres biofilms [60] ou cohabiter dans des biofilms bactériens multi-espèces où ils organisent des microcolonies aux caractéristiques distinctes. [61]

Il est donc important de s'attaquer aux biofilms mixtes pour traiter efficacement les infections fongiques. Dans une étude sur *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans* en cultures simples et mixtes, le Carvacrol a montré une forte diminution du nombre de cellules, de la biomasse, de l'activité métabolique et de la vitalité des biofilms établis sur 24 et 48 heures. [62] Une synergie a également été démontrée entre le Carvacrol et le Thymol dans une étude similaire sur *Candida albicans* et *Staphylococcus epidermidis*, où cette combinaison a tué les cellules persistantes hautement tolérantes des biofilms mono-espèces et mixtes et a démontré moins de risque de développement de résistance. [63] Efficacité contre *Salmonella Enteritidis*

les biofilms ont également montré que le Carvacrol et le Thymol étaient efficaces, montrant une inhibition de la formation de biofilms à une concentration inhibitrice inférieure au minimum et une efficacité contre les biofilms préformés. [64]

L'efficacité a également été constatée contre les biofilms produits par des champignons pathogènes. Dans une étude sur la candidose buccale, le carvacrol et le thymol ont réduit de manière significative à la fois la biomasse mature du biofilm et l'activité métabolique. [65] Une étude sur l'activité antibiofilm et antifongique contre *Cryptococcus neoformans* et *Cryptococcus laurentii* a comparé l'huile d'origan (Carvacrol), l'huile de cannelle (Cinnamaldéhyde), l'huile de citronnelle (Citral), l'huile de clou de girofle (Eugenol), l'huile de menthe poivrée (Menthol) et l'huile de thym. (thymol). Les deux principaux composés pour l'activité antibiofilm étaient respectivement le thymol et le carvacrol. [66]

La méthode d'action inhibitrice sur les biofilms a été élucidée dans une étude sur les biofilms de *Salmonella typhimurium*. L'analyse protéomique a montré des changements dans

les protéines DsbA (thiol : protéine d'échange disulfure DsbA), LuxS (S-ribosylhomocystéine lyase), DksA (facteur de transcription de liaison à l'ARN polymérase DksA) et les SOD (superoxyde dismutases) A, B et C ont montré une synthèse inhibée. [67]

7.2.3 Activité antifongique

Origanum Vulgare (Origan) et c'est primaire les constituants Carvacrol et Thymol se sont montrés antioxydants, antiseptiques, anticancérigènes, anti-inflammatoires, antidiabétiques, immunomodulateurs, antimicrobien, antispasmodique et antibactérien avantages. Efficacité contre une grande variété de des champignons et des bactéries pathogènes ont été observés. [68] Le carvacrol et le thymol sont des antifongiques efficaces composés qui perturbent directement la membrane intégrité et synthèse d'ergostérol contre *Candida* isole. [69]

Activité inhibitrice contre *Candida globosa*, *Candida albicans*, *Cryptococcus laurentii*, *Trichosporon asahii*, *Kodamaea ohmeri* et *Saccharomyces* utilisant un extrait éthanolique d'origan a montré une valeur CMI de 1,56 mg/mL.[74]

Une étude de l'origan contre *Aspergillus flavus* et *Penicillium* commune comme alternatives possibles pour la conservation des aliments a montré une CMI de 4 mg/mL. [70]

L'efficacité contre *Aspergillus niger* et *Aspergillus flavus* a été comparée entre l'origan (*Origanum vulgare*), le thym (*Thymus vulgaris*) et le clou de girofle (*Syzygium spiceum*), l'origan présentant les niveaux inhibiteurs les plus élevés. [71]

Tests d'huiles essentielles contre les moisissures résistantes à la chaleur *Aspergillus fumigatus* et *Paecilomyces variotii* en utilisant des agrumes (*Citrus sinensis* L. Osbeck), du laurier (*Laurus nobilis* L.), du myrte (*Myrtus communis* L.), de l'origan (*Origanum vulgare* L.) et de la sarriette (*Satureja thymbra* L.) a montré que l'origan était l'inhibiteur de croissance le plus efficace. [72] Une autre étude sur *Aspergillus niger*, *Aspergillus carbonarius* et *Aspergillus goneii* a montré un effet inhibiteur de 95,6 %, 45,6 % et 100 % à 2,5 ml/100 ml, respectivement. [73]

Efficacité des huiles essentielles testée contre *Cryptococcus neoformans* et *Cryptococcus laurentii* ont montré que le carvacrol et le thymol étaient les plus efficaces (16 et 32 µg/mL) comme inhibiteurs planctoniques, par rapport à l'huile de cannelle (cinnamaldéhyde), Huile de citronnelle (Citral), huile de clou de girofle (Eugenol),

Peppermint oil (Menthyl) and Thyme oil (thymyl).
[6 6]

7.2.4 Synergie de protocole

Il existe un certain nombre de synergies probables entre la NAC, l'huile d'origan et l'huile de graine noire, sur la base des études disponibles.

La thymoquinone (TQ) est le composé actif de l'huile de graine noire (*Nigella Sativa*). Dans une étude sur la candidose buccale, le TQ a été testé contre les souches de *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* et *Candida krusei* ainsi que l'activité antifongique synergique de ces souches en association avec la nystatine. Avec le TQ seul, *C. albicans* était significativement inhibé à 7,5 µg/mL. La nystatine a montré une inhibition contre *C. albicans* à 1,875 µg/mL, mais lorsqu'elle est combinée avec le TQ, elle a abaissé la CMI à 0,234 µg/mL, montrant une forte synergie. [74] Le TQ a également montré un effet synergique contre les bactéries et les champignons multirésistants lorsqu'il est associé à des antibiotiques [75] ou à des traitements antifongiques. [76] Nous pensons qu'il y aura une synergie similaire entre les composés du carvacrol, du thymol et de l'huile de graine noire, diminuant les concentrations inhibitrices et augmentant l'efficacité contre

champignons multirésistants.

La détermination de la composition chimique de *N. sativa* montre de nombreuses synergies potentielles. Certains des composés actifs supplémentaires trouvés par analyse GC et GC/MS étaient le trans-anéthole, le p-cymène et le limonène. [77] Le Carvacrol et le p-cymène ont montré une synergie en tant que composés, réduisant la concentration minimale inhibitrice du Carvacrol. [78] Des études sur le Limonène-Carvacrol (Lim-Car) ont également montré une synergie dans les concentrations inhibitrices. [79]

Une synergie entre la NAC et les antifongiques a déjà été démontrée avec le fluconazole et la caspofungine. [80] Les données suggèrent que l'activité mucolytique de la NAC combinée à l'activité antifongique de l'origan fournit un traitement efficace contre les formes eucaryotes et sessiles de champignons pathogènes.

7.2.5 Modulation immunitaire

L'origan dans le cadre du protocole NAC agit comme un composé immunomodulateur à travers plusieurs mécanismes. Le carvacrol et le thymol jouent tous deux un rôle, le thymol supprimant l'expression d'iNOS et de COX-2, bloquant la phosphorylation de I κ B α , NF- κ B p65, ERK, JNK et p38 MAPK. [81] Le carvacrol a montré un effet similaire contre l'IL-1 β pro-inflammatoire, la COX-1 et la COX-2, tout en régulant positivement l'IL-10 [82, 83] et en démontrant la capacité de guérison des tissus contre les ulcères gastriques et la capacité de remodelage dans une étude sur les maladies de la peau. L'OEO a inhibé de manière significative plusieurs biomarqueurs inflammatoires, notamment la protéine chimioattractante des monocytes 1 (MCP-1), la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1 (VCAM-1), la molécule d'adhésion cellulaire intracellulaire 1 (ICAM-1), la protéine induite par l'interféron gamma 10 (IP-10), l'alpha chimioattractant des lymphocytes T inductible par l'interféron (I-TAC) et la monokine induite par l'interféron gamma (MIG)[84,85]

L'huile d'origan soutient le système immunitaire dans son ensemble en réduisant également la charge de mycotoxines grâce à un fongicide.

action contre les agents pathogènes sensibles comme *Aspergillus* et *Candida*, comme le montre la Sec. 7.2.3.

Un bénéfice immunomodulateur supplémentaire a été démontré dans la section 7.2.1, montrant comment l'origan peut améliorer les problèmes de dysbiose qui perturbent l'homéostasie et favorisent la progression de la maladie.

Enfin, la réparation de la barrière épithéliale intestinale en réduisant l'inflammation et en stabilisant la dysbiose favorise un effet de renforcement immunitaire supplémentaire. Dans l'ensemble, l'origan est un outil puissant contre la perturbation de l'homéostasie et la réponse inflammatoire aiguë causée par des agents pathogènes.

7.2.6 Études de sécurité

L'origan est l'un des antimicrobiens naturels les plus étudiés, avec des études animales in vitro et in vivo, ainsi que des essais cliniques sur l'homme, approuvé comme additif alimentaire par la FDA et largement utilisé comme conservateur alimentaire pour éviter la détérioration.

Une étude clinique de phase I sur l'innocuité du Carvacrol a étudié des groupes de 1 mg/kg et 2 mg/kg dans un essai sur l'homme pendant un mois, révélant que tous les paramètres mesurés après le traitement se situaient dans la plage normale.

Les résultats de cette étude de phase I concernant les effets du carvacrol sur des sujets sains ont montré l'innocuité et la tolérabilité cliniques. [86]

Un essai clinique de phase II sur l'effet thérapeutique possible du Carvacrol sur les patients asthmatiques n'a également montré aucun effet indésirable. [87]

En raison du fort intérêt de l'industrie alimentaire pour les options naturelles en matière de conservateurs alimentaires, les études sur les animaux sont également nombreuses. Une étude in vivo

Les effets génotoxiques produits chez des rats exposés par voie orale à 81, 256 ou 810 mg de carvacrol/kg de poids corporel (p.c.) à 0, 24 et 45 h ont montré que le carvacrol (81-810 mg/kg de p.c.) n'induisait pas de génotoxicité in vivo ni d'ADN oxydatif. dommages dans l'un des tissus étudiés. [88]

Des études sur l'huile d'origan (OO) et l'huile essentielle d'origan (OEO) ont montré des profils de sécurité similaires. Une étude sur l'effet oxydant de l'OEO (dosages DPPH et ABTS) et sa cytotoxicité a révélé que l'OEO n'était pas toxique. [89] Une étude similaire sur des rats Wistar a testé la génotoxicité sur un essai de 90 jours, en utilisant 50, 100 et 200 mg/kg administrés quotidiennement. Les résultats obtenus dans les tests de génotoxicité ont indiqué un manque d'effet dans les tests sur les micronoyaux et les comètes standard dans les conditions testées, ne montrant aucune génotoxicité ni dommage oxydatif sur les tissus. [90]

Les preuves suggèrent actuellement que l'huile d'origan est sans danger pour une utilisation à plus long terme, ne montrant aucun indicateur de dommages oxydatifs, de génotoxicité, de dysfonctionnement mitochondrial ou de changements morphologiques dans les cellules saines. L'huile d'origan et ses com

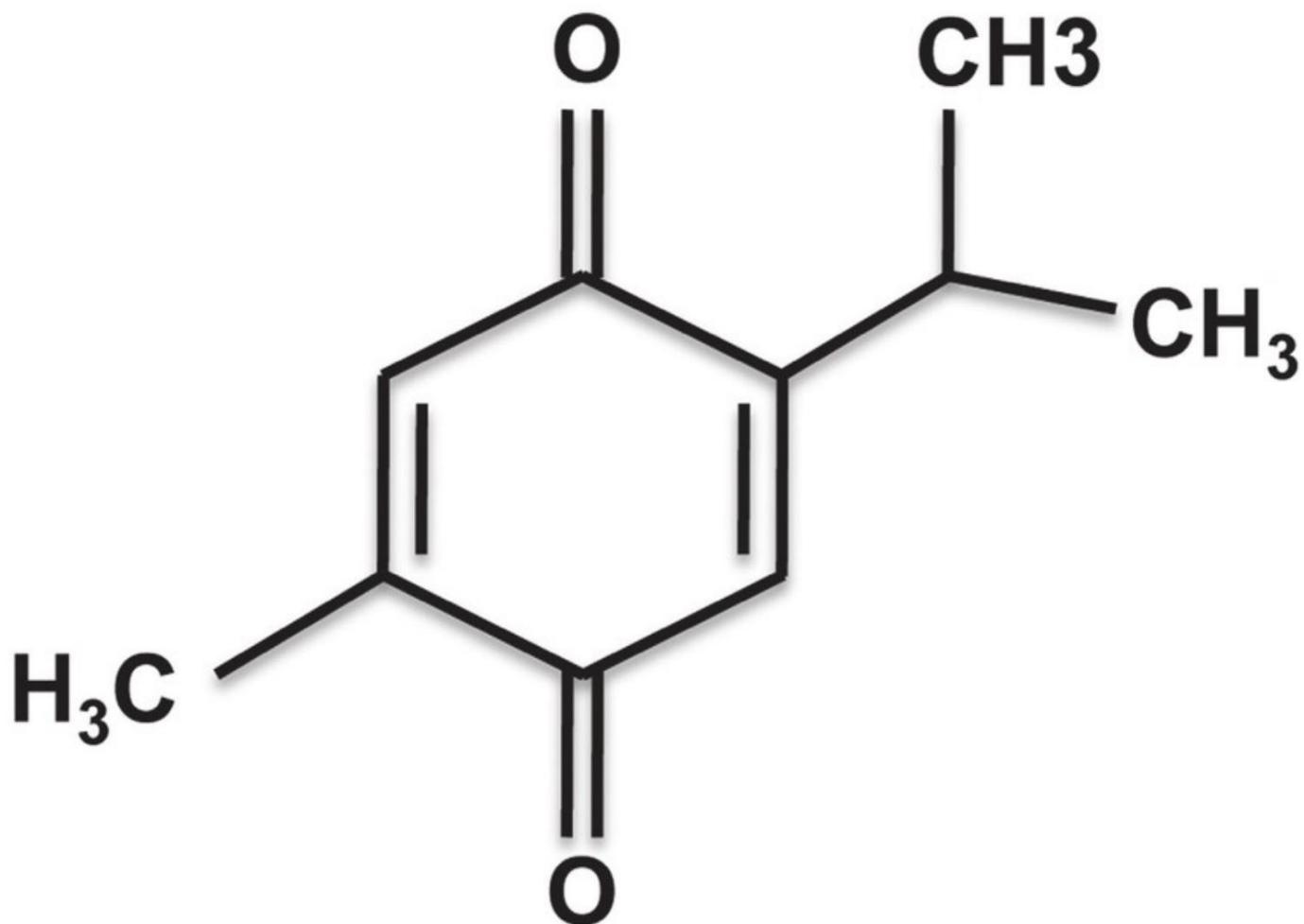
présentent cependant une cytotoxicité contre les cellules cancéreuses.

Dans une étude sur les lignées cellulaires de leucémie myéloïde aiguë (AML), le carvacrol et le thymol ont montré une puissante synergie, induisant la mort des cellules tumorales avec une faible toxicité sur les cellules normales. La mort cellulaire induite par l'association carvacrol et thymol est dépendante de la caspase dans la lignée cellulaire HL60 et indépendante de la caspase dans les autres lignées cellulaires testées. [91] En outre, une étude sur des souris hybrides F1 DBA C57 Black a étudié l'effet de l'OEO sur la greffe de tumeur du carcinome de Lewis. Les souris ont été nourries avec une faible dose d'huile essentielle d'origan avec de l'eau potable pendant trois mois, ce qui a montré une diminution de la greffe de tumeur de 1,8 fois, une diminution de sa taille de 1,5 fois et une suppression significative du développement de la tumeur. Il est intéressant de noter que l'activité des enzymes antioxydantes augmente après trois mois d'absorption d'huile essentielle (de 1,5 à 3 fois) par rapport au groupe témoin.[92]

L'huile d'origan dans le cadre du protocole NAC est recommandée à raison de 40 mg de carvacrol deux fois par jour, ou

Apport total de 80 mg par jour. Des niveaux sûrs ont été testés jusqu'à 600 mg par jour dans l'essai de phase I référencé ci-dessus (2 mg/kg), et jusqu'à 800 mg/kg par jour dans des essais sur des animaux n'ont montré aucun effet cytotoxique.

7.3 Huile de graines noires



La thymoquinone, dérivée naturellement de *Nigella Sativa*, est un composé naturel aux effets protecteurs étendus, notamment antioxydants, anti-inflammatoires, immunomodulateurs, anticancéreux et antimicrobiens. [93]

7.3.1 Avantage principal et méthodologie

L'huile de nigelle est généralement produite à froid processus de pressage, extraction des composés actifs de la graine de *Nigella Sativa*. Une analyse GC-MS a révélé plus de 30 composés actifs, dont thymoquinone, fenchone, p-cymène, transanéthole, limonène, carvone, carvacrol, longifolène et de nombreux composés actifs supplémentaires. [94]

L'effet de l'huile de nigelle (BSO) dans le cadre du NAC Protocole polyvalent, se traduit par une action protectrice fongique

comme

activité, un perturbateur de biofilm, un modulateur immunitaire et un agent réparateur qui peut augmenter le nombre de lymphocytes T et différenciation. [95,78,96,97,98]

Une étude de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine chez le rat l'utilisation quotidienne de 10 mg/kg de TQ dans l'eau potable a montré amélioration de la cardiotoxicité induite. TQ a prouvé être un puissant piègeur de radicaux superoxydes, avec le pouvoir de récupération est aussi efficace que le superoxyde dismutase contre le superoxyde. [99] Une réduction de

La TQ dans le foie en dihydrothymoquinone fait partie de ce mécanisme antioxydant et, combinées, elles semblent médier cette action protectrice [100] et agir également comme agents efficaces de piégeage des radicaux OH. [101] Le TQ est connu comme un piègeur de radicaux hydroxyles et centrés sur le carbone. Il réduit également le stress facilité par les ROS en produisant de la dihydrothymoquinone glutathionylée via une réaction non enzymatique. [102]

Les actions antioxydantes et anti-inflammatoires de la TQ sont les principaux mécanismes qui protègent les hépatocytes des blessures. L'activité myéloperoxydase dans le tissu hépatique est un facteur aggravant en augmentant la peroxydation lipidique et la formation de radicaux

Le rôle hépatoprotecteur du BSO est crucial dans le cadre du protocole NAC.

7.3.2 Activité antibiofilm

Dans le cadre du protocole NAC, le BSO agit principalement comme hépatoprotecteur, immunomodulateur et potentialisateur antifongique. L'activité anti-biofilm est également robuste en raison de l'abondance de monoterpènes et de sesquiterpènes. [94] La concentration minimale inhibitrice du biofilm (MBIC) pour la thymoquinone varie de 25 à 100 µg/mL, *Candida Albicans* étant très sensible en utilisant des tests in vitro. La concentration minimale d'inhibition du biofilm (BIC50) de *Staphylococcus aureus* et de *Staphylococcus epidermidis* a été atteinte avec respectivement 22 et 60 µg/ml. La TQ a également empêché l'adhésion cellulaire. [105] L'huile de *N. sativa* (BSO) a montré l'activité microbienne la plus élevée par rapport aux extraits aqueux et méthanoliques. Il a également été démontré que le BSO réduit efficacement les biofilms préformés de SARM 1294, SARM 1295 et MRSE 1297 multirésistants.

La complexité des ingrédients bioactifs joue un rôle majeur. Dans une étude testant le BSO contre *Listeria monocytogenes*, un contaminant alimentaire courant, 30

les ligands ont été testés. L' α -longipinène a été sélectionné sur la base d'études d'amarrage in silico. D'autres études in vitro ont démontré l'activité anti-biofilm de l' α longipinène.

[107] La complexité des terpènes dans l'huile volatile contribue probablement à son efficacité à large spectre. Cette complexité conduit à de nombreuses synergies potentielles. Le p-cymène, un constituant majeur du BSO basé sur l'analyse GC-MS [94], a montré un effet synergique avec le γ -terpinène, le carvacrol et d'autres composés actifs du BSO pour augmenter l'activité anti-biofilm. [108]

Des études sur les composés actifs individuels du BSO montrent plusieurs qualités anti-biofilm uniques.

Le limonène interfère avec le biofilm de *C. albicans*

adhésion, tandis que le trans-Anethole présente une synergie avec l'inhibition du biofilm contre *S. aureus*. [109 110]

7.3.3 Activité antifongique

Nigella sativa a été largement étudiée pour ses bienfaits pharmacologiques, mais la recherche antifongique est limitée. Dans une étude de *N. sativa* dans un extrait méthanolique, il s'est avéré efficace contre 20 souches différentes de *Candida*. [111]

Une autre étude sur la candidose de souris utilisant un extrait aqueux de *N. sativa* (6,6 mL/kg) a montré un effet inhibiteur significatif, seulement 24 heures après l'inoculation. Une diminution de 5 fois de *Candida* dans les reins, de 8 fois dans le foie et de 11 fois dans la rate a été [112] Un effet inhibiteur sur *Aspergillus parasiticus* (CBS 921.7) et *Aspergillus flavus* (SQU 21) a également été démontré (1-3 mg/100 ml) en utilisant de l'huile de *N. sativa* (BSO) avec des effets métaboliques potentiels sur les voies de biosynthèse de l'aflatoxine. [113]

L'étude de la composition de l'huile volatile de *N. sativa* révèle plusieurs composés actifs, notamment la thymoquinone, le p-cymène, l' α -thujène, le limonène, le trans-anéthole, la fenchone et le carvacrol. [94]

Thymol, thymoquinone et (TQ) thymohydroquinone (THQ), tous constituants de *N. sativa*, ont été testés contre 30 pathogènes acquis provenant de patients à une concentration de 1 mg/mL. 100% l'inhibition a été démontrée contre huit dermatophytes, cinq isolats de levures et cinq isolats de moisissures. QT s'est avéré être le composé antifongique le plus puissant contre les dermatophytes et les levures. Le thymol était le le plus efficace contre les moisissures. [114]

Une étude sur l'infection humaine par *Fusarium solani*, un champignons filamenteux de la famille des Nectriacées, a été effectué en comparant la thymoquinone à Amphotéricine B. Un test d'inhibition de 10 jours utilisant 1 mg/mL a été effectué. TQ démontré à 100 % inhibition au jour 10, mais amphotéricine B uniquement a inhibé 72,4% de la croissance au cours de la même période. [115]

Le P-cymène s'est révélé efficace contre les formes résistantes aux médicaments de *Candida*, démontrant une synergie lorsque combiné avec du thymol. [116]

Le trans-anéthole possède également de fortes propriétés antifongiques. Le fenouil est connu comme un antifongique puissant, composé principalement de trans-anéthole.

[117] Le trans-anéthole a démontré un effet avec d'autres médicaments car il présente une activité synergique contre plusieurs champignons. [118]

Il a également été démontré que la fenchone inhibe la croissance fongique (32 à 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$) lors des tests contre *Candida albicans* ATCC-76645 et LM-05, *Candida tropicalis* ATCC 13803 et LM-20 et *Candida Krusei* ATCC-6258.

[119] Le limonène s'est également révélé efficace contre *C. tropicalis* (20-40 $\mu\text{L}/\text{mL}$) en utilisant un bouillon de dextrose de pomme de terre. [120]

7.3.4 Synergie de protocole

L'huile de *N. sativa* (BSO) a montré une synergie avec les antifongiques et les antibactériens en tant que potentialisateur. [75,76] Les composés actifs du BSO ont également montré une synergie directe avec le Carvacrol, notamment le p-cymène et le limonène. [78,79] Le carvacrol et le thymol, les principaux composés actifs de l'origan, sont également présents dans le BSO. [94] Le BSO s'est avéré efficace contre *S. aureus*, *P. aeruginosa* et *C. albicans* multirésistants, et le Carvacrol fonctionne de manière similaire. [121,122]

Les concentrations de carvacrol et de thymol dans le BSO sont plus faibles [94] mais lors de l'ajout d'origan, qui contient des niveaux plus élevés de carvacrol et de thymol, deux méthodes d'action distinctes sont présentes. [49] Il a été observé que la thymoquinone perturbe la synthèse de la paroi cellulaire de *C. albicans*, désintègre le cytoplasme et agit comme un pro-oxydant induisant un stress oxydatif via la génération de ROS. [123,124]

Différemment, l'origan perturbe la membrane cellulaire en interrompant la synthèse de l'ergostérol. [69]

La N-acétylcystéine (NAC) a été étudiée sur des biofilms de plaies chroniques chez des souris ayant une période de maturation de 20 jours. *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter* et *Enterobacter* ont été identifiés dans le biofilm de la plaie. La NAC a démontré son efficacité pour perturber la matrice extracellulaire du biofilm, pénétrer dans la membrane cellulaire bactérienne, induire un stress oxydatif et perturber la synthèse des protéines. [125]

Nous pensons que le mécanisme de la NAC combiné aux composés antifongiques de *N. sativa* et de l'origan offre un avantage spécifique dans le traitement des infections fongiques et bactériennes. Cette combinaison est cruciale avec jusqu'à 80 % des agents pathogènes ciblés résidant dans des biofilms. [126]

7.3.5 Modulation immunitaire

Nigella Sativa est utilisée dans la médecine populaire du Moyen-Orient depuis les temps bibliques, des recherches modernes montrant que *N. sativa* a des effets sur les problèmes respiratoires, la dyspepsie, le syndrome métabolique, le diabète sucré, les maladies inflammatoires et divers types de cancer. [127,128]

L'objectif principal de l'huile de graines noires (BSO) dans le cadre du protocole NAC est à la fois hépatoprotecteur et immunomodulateur. Le BSO a un puissant effet antioxydant sur plusieurs voies, modulant le NF- κ B, inhibant la peroxydation lipidique dépendante du fer, l'élévation de la teneur totale en thiol et du niveau de (GSH), l'élimination des radicaux, augmentant l'activité de la quinone réductase, de la catalase, de la superoxyde dismutase (SOD) et glutathion transférase (GST) et inhibe la COX/LOX. [129,130]

En tant qu'anti-inflammatoire, la thymoquinone (TQ) inhibe la phosphorylation de JNK, ERK et P38 ainsi que l'activation de la signalisation PI3K/mTOR. De plus, BSO

Il a été démontré qu'il diminuait les profils lipidiques (TG, TC, LDL, VLDL), les enzymes hépatiques (AST et ALT), le marqueur inflammatoire hs-CRP, l'IL-6 et le TNF- α . [131,132,133]

En tant qu'immunomodulateur, le BSO peut améliorer directement la réponse immunitaire pour lutter contre l'infection. Une étude de l'immunostimulation sur une lignée cellulaire de macrophages murins a montré que l'extrait éthanolique de *N. sativa* augmentait directement le nombre de macrophages dans un test de prolifération cellulaire, montrant une augmentation allant jusqu'à 138 % [134] Une étude supplémentaire utilisant un extrait éthanolique sur des macrophages sanguins, spléniques et péritonéaux a montré une augmentation remarquable de l'activité phagocytaire. [135]

Un effet immunostimulateur a également été démontré avec les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC), le doublement de l'activité phagocytaire induit par le LPS et la régulation positive de p-IkBa et de p-NF- κ B p65. [136,137]

N. sativa peut également améliorer la capacité de survie des cellules T CD8-positives en améliorant la cytokine interféron- γ

production. Une étude sur l'effet immunomodulateur (IFN γ) du BSO sur la polyarthrite rhumatoïde a également révélé une modulation positive des lymphocytes T. [138,139]

BSO renforce la réponse immunitaire, la prolifération et la fonction des cellules T, soutenant ainsi la réponse de l'organisme contre les infections.

7.3.6 Études de sécurité

Il a été démontré que les préparations de *N. sativa* procurent un effet gastroprotecteur, neuroprotecteur, anticancéreux, antidiabétique, cardioprotecteur, régénérateur osseux et anti-arthritique. [140,141,142,143,144,145,146]

Plusieurs tests de toxicité aiguë et subchronique ont été réalisés sur *N. sativa*. Orale aiguë

L'administration (DL50) a été mesurée chez la souris (2,4 g/kg) avec des signes de toxicité tels que des difficultés respiratoires et une hypoactivité. La toxicité aiguë et subaiguë a été mesurée chez des rats Sprague Dawley montrant une DL50 de 2 000 mg/kg, avec une dose subaiguë de 500 mg/kg montrant une diminution des enzymes AST. Aucune létalité n'a été observée dans tous les groupes de dosage (100, 500, 1 000 et 2 000 mg/kg). L'analyse du foie et des reins n'a révélé aucune morphologie indésirable et le BSO a été considéré comme sûr et non toxique. [147, 148]

Un essai clinique humain de phase I sur la sécurité des Thymoquinone (TQ) chez les patients atteints d'un stade avancé

Maladie maligne réfractaire. 21 patients ont reçu un traitement de 1 à 20 semaines (médiane 3,7 semaines) sans aucun effet secondaire signalé. Aucune dose maximale tolérée n'a été identifiée (75 mg/jour à 2 600 mg/jour). [149]

Un essai clinique humain de phase I supplémentaire, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, a été réalisé sur 70 individus pendant une période de 90 jours. Des tests de prélèvement de sang et de sérum ont été effectués. Fonction hépatique incluse alanine aminotransférase (ALT), aspartate aminotransférase (AST) et phosphatase alcaline (ALP). Les profils lipidiques comprenaient le cholestérol total (TC), les lipoprotéines de basse densité (LDL), les lipoprotéines de haute densité (HDL), les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et les triglycérides (TG). Des marqueurs de la fonction rénale (créatinine) ont également été testés. Les participants recrutés n'ont présenté aucun signe clinique de toxicité ou d'effets indésirables. Les marqueurs de toxicité hépatique et de fonction rénale n'ont montré aucun changement. Cependant, les profils lipidiques ont montré une diminution significative mais se situaient dans des limites de sécurité. Les variations des TC, TG, LDL, VLDL et HDL étaient de 12,1 %, 19,66 %, 16,33

respectivement. [150]

Citations

1. Muhammed Ershad, Vearrier D. 19 mars 2019. N

Acétylcystéine. Nihgov.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537183/>

2. Pedre, B., Barayeu, U., Ezeriņa, D. et Dick, TP

(2021). Le mécanisme d'action de la N-acétylcystéine (NAC) : le rôle émergent des espèces H₂S et sulfane soufrées.

Pharmacologie et thérapeutique, 228, 107916. [https://doi.org/](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107916)

[10.1016/j.pharmthera.2021.107916](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107916)

3. GOURAMA, H., & BULLERMAN, LB (1995).

Aspergillus flavus et Aspergillus parasiticus : champignons aflatoxigènes préoccupants dans l'alimentation humaine et animale† : une revue. Journal of Food Protection, 58(12),

1395-1404. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-58.12.1395>

4. Dey, DK et Kang, SC (2020). L'aflatoxine B1 induit une apoptose médiée par la caspase dépendante des espèces réactives de l'oxygène dans les cellules humaines normales, inhibe la division cellulaire des racines d'*Allium cepa* et déclenche une réponse inflammatoire chez les larves de poisson zèbre. *Science de l'environnement total*, 737, 139704. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139704>

5. Huang, B., Chen, Q., Wang, L., Gao, X., Zhu, W., Mu, P. et Deng, Y. (2020). L'aflatoxine B1 induit une neurotoxicité par la génération d'espèces réactives de l'oxygène, les dommages à l'ADN, l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire en phase S. *Journal international des sciences moléculaires*, 21(18), 6517. <https://doi.org/10.3390/ijms21186517>

6. Wu, TY, Khorramshahi, T., Taylor, LA, Bansal, NS, Rodriguez, B. et Rey, IR (2022). Prévalence des mycotoxines dérivées d'*Aspergillus* (ochratoxine, aflatoxine et gliotoxine) et leur distribution dans l'analyse d'urine des patients atteints d'EM/SFC. *Revue internationale de recherche environnementale et publique*

Santé, 19(4), 2052.

<https://doi.org/10.3390/ijerph19042052>

7. Varga, J., Kevei, E., Rinyu, E., Téren, J. et Kozakiewicz, Z. (1996). Production d'ochratoxine par Espèce d'Aspergillus. Appliqué et environnemental Microbiologie, 62(12), 4461-4464.

<https://doi.org/10.1128/aem.62.12.4461-4464.1996>

8. Kamp, HG, Eisenbrand, G., Schlatter, J., Würth, K. et Janzowski, C. (2005). Ochratoxine A : induction de (oxydatifs) Dommages à l'ADN, cytotoxicité et apoptose dans les lignées cellulaires de mammifères et primaires cellules. Toxicologie, 206(3), 413-425.

<https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.08.004>

9. Arbillaga, L., Azqueta, A., Ezpeleta, O. et López de Cerain, A. (2007). Dommages oxydatifs de l'ADN induits par Ochratoxine A dans la lignée cellulaire rénale humaine HK-2 : relation de preuve de avec le cytotoxicité. Mutagenèse, 22(1), 35-42.

<https://doi.org/10.1093/mutage/gei049>

10. Marttila, E., Bowyer, P., Sanglard, D., Uittamo, J., Kaihovaara, P., Salaspuro, M., Richardson, M. et Rautemaa, R. (2013). Le métabolisme fermentaire à 2 carbones produit des niveaux cancérigènes d'acétaldéhyde chez *Candida albicans*. *Microbiologie moléculaire orale*, 28(4), 281-291. <https://doi.org/10.1111/omi.12024>

11. Yan, T. et Zhao, Y. (2020). L'acétaldéhyde induit la phosphorylation de la protéine 1 liée à la dynamine et un dysfonctionnement mitochondrial via une augmentation des niveaux intracellulaires de ROS et de Ca²⁺. *Biologie Redox*, 28, 101381. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101381>

12. Alamil, H., Galanti, L., Heutte, N., Van Der Schueren, M., Dagher, Z. et Lechevrel, M. (2020). Génotoxicité des mélanges d'aldéhydes : profil des adduits exocycliques à l'ADN comme biomarqueur de l'exposition à la fumée de tabac. *Lettres de toxicologie*, 331, 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.05.010>

13. Montel, RA, Munoz-Zuluaga, C., Stiles, KM et Crystal, RG (2021). La thérapie génique peut-elle être utilisée pour

prévenir le cancer ? Thérapie génique du déficit en aldéhyde déshydrogénase 2. Thérapie génique du cancer. <https://doi.org/10.1038/s41417-021-00399-1>

14. Kino, K., Hirao-Suzuki, M., Morikawa, M., Sakaga, A. et Miyazawa, H. (2017). Génération, réparation et réplication des produits d'oxydation de la guanine. Gènes et environnement, 39(1). <https://doi.org/10.1186/s41021-017-0081-0>

15. Shukla, PK et Mishra, PC (2009). Réparation de l'O6-méthylguanine en guanine par la cystéine en l'absence et en présence d'histidine et par l'anion thiolate de cystéine : une étude de chimie quantique. Chimie Physique Physique Chimique, 11(37), 8191. <https://doi.org/10.1039/b908295f>

16. Kino, K., Hirao-Suzuki, M., Morikawa, M., Sakaga, A. et Miyazawa, H. (2017). Génération, réparation et réplication des produits d'oxydation de la guanine. Gènes et environnement, 39(1). <https://doi.org/10.1186/s41021-017-0081-0>

17. Reliene, R., Fischer, E. et Schiestl, RH (2004).

Effet de la N-acétylcystéine sur les dommages oxydatifs de l'ADN et la fréquence des délétions de l'ADN chez les souris déficientes en atm. Recherche sur le cancer,

64(15), 5148-5153. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-044>

18. Göder, A., Nagel, G., Kraus, A., Dörsam, B., Seiwert, N., Kaina, B. et Fahrner, J. (2015). L'acide lipoïque inhibe la protéine de réparation de l'ADN O6-méthylguanine ADN méthyltransférase (MGMT) et déclenche sa déplétion dans les cellules cancéreuses colorectales avec induction concomitante de l'autophagie. Carcinogénèse, 36(8), 817-831.

<https://doi.org/10.1093/carcin/bgv070>

19. Liu, X., Wang, L., Cai, J., Liu, K., Liu, M., Wang, H. et Zhang, H. (2019). La N-acétylcystéine atténue les dommages induits par le H₂O₂ en régulant le statut redox des antioxydants intracellulaires dans les cellules H9c2. Revue internationale de médecine moléculaire, 43(1), 199-208. de

<https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3962>

20. Salinas, AE et Wong, MG (1999). Glutathion S-transférases - un médicament. Actuel Chimie, 6(4), 279-309.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10101214/>

21. Vasdev, S., Mian, T., Longerich, L., Prabhakaran, V. et Parai, S. (1995). La N-acétylcystéine atténue l'éthanol a induit une hypertension chez le rat. Artère, 21(6), 312-316.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8833231/>

22. Zhitkovich, UN. (2019). N-acétylcystéine : antioxydant, aldéhyde Plus. Charognard, et Recherche chimique en toxicologie, 32(7), 1318–1319.

<https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00152>

23. Miller, AL, Bessho, S., Grando, K. et Tükel, Ç. (2021). Microbiome ou infections : les biofilms contenant de l'amyloïde comme déclencheur de complexes Maladies humaines. Frontières en immunologie, 12.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.638867>

24. Sardi, JDCO, Pitangui, NDS, Rodríguez Arellanes, G., Taylor, ML, Fusco-Almeida, AM et Mendes-Giannini, MJS (2014). Faits saillants dans biofilms fongiques pathogènes. Revue ibéro-américaine de Micrología, 31(1), 22-29.

<https://doi.org/10.1016/j.riam.2013.09.014>

25. Martinez, LR et Fries, Colombie-Britannique (2010). Fongique Biofilms : pertinence dans le contexte humain Maladie. Rapports actuels sur les infections fongiques, 4(4), 266-275.

<https://doi.org/10.1007/s12281-010-0035-5>

26. Zhao, T. et Liu, Y. (2010). Inhibe la N-acétylcystéine biofilms produits par Pseudomonas aérugineuse. BMC Microbiologie, 10(1), <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-140> 140.

27. Moon, J.-H., Choi, Y.-S., Lee, H.-W., Heo, JS, Chang, SW et Lee, J.-Y. (2016). Effets antibactériens d'endodontie N-acétylcystéine contre

pathogènes. Journal de microbiologie (Séoul, Corée), 54(4), 322-329.

<https://doi.org/10.1007/s12275-016-5534-9>

28. Mahmoud Abd El-Baky, R., Mohamed Mohamed Abo El Ela, D., & Fadi Mamoud Gad, G. (2014). La N acétylcystéine inhibe et éradique Candida albicans Biofilms. Journal américain des maladies infectieuses Maladies et microbiologie, 2(5), 122-130.

<https://doi.org/10.12691/ajidm-2-5-5>

29. Martinez, LR et Casadevall, A. (2007).

Formation de biofilm de Cryptococcus neoformans

Dépend du support de surface et de la source de carbone

et réduit la sensibilité des cellules fongiques à la chaleur, au froid, et la lumière UV. Appliqué et environnemental

Microbiologie, 73(14), 4592-4601.

<https://doi.org/10.1128/aem.02506-06>

30. Rodrigues, ML, Nimrichter, L., Oliveira, DL, Nosanchuk, JD et Casadevall, A. (2008). Vésiculaire

Transport trans-paroi cellulaire chez les champignons : un mécanisme pour la délivrance de produits associés à la virulence

Des macromolécules ? Aperçu des lipides, 2,
LPI.S1000. <https://doi.org/10.4137/lpi.s1000>

31. Zheng, J., Lou, JR, Zhang, X.-X., Benbrook, DM, Hanigan, MH, Lind, SE et Ding, W.-Q. (2010). La N-acétylcystéine interagit avec le cuivre pour générer du peroxyde d'hydrogène et induire sélectivement la mort des cellules cancéreuses. *Lettres sur le cancer*, 298(2), 186-194.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.07.003>

32. Li, X., Kim, J., Wu, J., Ahamed, AI, Wang, Y. et Martins-Green, M. (2020). N-acétyl-cystéine et mécanismes impliqués dans la résolution des maladies chroniques Biofilm de plaie. *Journal de recherche sur le diabète*, 2020, 9589507.
<https://doi.org/10.1155/2020/9589507>

33. Homa, M., Galgóczy, L., Tóth, E., Virágh, M., Chandrasekaran, M., Vágvölgyi, C. et Papp, T. (2016). Sensibilité in vitro des isolats de *Scedosporium* à la N-acétyl-L-cystéine seule et en association avec des agents antifongiques conventionnels. *Mycologie médicale*, 54(7), 776-779.

<https://doi.org/10.1093/mmy/myw029>

34. Banerjee, S. et McCormack, S. (2019).

Acétylcystéine pour les patients nécessitant une clairance des sécrétions muqueuses : un examen des données cliniques

Efficacité et sécurité. Dans PubMed. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31503431/>

35. Zafarullah, M., Li, WQ, Sylvester, J. et Ahmad, M. (2003).

Mécanismes moléculaires des actions de la N-acétylcystéine.

Sciences de la vie cellulaire et moléculaire 6–20.

(CMLS), 60(1),

<https://doi.org/10.1007/s000180300001>

36. Niu, C., Wang, C., Yang, Y., Chen, R., Zhang, J., Chen,

H., Zhuge, Y., Li, J., Cheng, J., Xu, K. ., Chu, M., Ren, C.,

Zhang, C. et Jia, C. (2020). Le carvacrol induit l'apoptose de

Candida albicans associée à la voie Ca^{2+} /Calcineurine.

Frontières en microbiologie cellulaire et infectieuse, 10.

<https://doi.org/10.3389/>

[fcimb.2020.00192](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00192)

37. Halasi, M., Wang, M., Chavan, TS, Gaponenko, V., Hay, N. et Gartel, AL (2013). L'inhibiteur de ROS, la N acétyl-L-cystéine, s'oppose à l'activité de protéasome inhibiteurs. Le biochimique Journal, 454(2), 201-208.
<https://doi.org/10.1042/BJ20130282>

38. Pedre, B., Barayeu, U., Ezeriņa, D. et Dick, TP (2021). Le mécanisme d'action de la N-acétylcystéine (NAC) : Le rôle émergent du H₂S et du soufre sulfane espèces. Pharmacologie et thérapeutique, 228, 107916.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107916>

39. Tenório, MC dos S., Graciliano, NG, Moura, F. A., Oliveira, ACM de et Goulart, MOF (2021). N Acétylcystéine (NAC) : impacts sur l'homme Santé. Antioxydants, 10(6), 967.
<https://doi.org/10.3390/antiox10060967>

40. Yarema, M., Chopra, P., Sivilotti, MLA, Johnson, D., Nettel-Aguirre, A., Bailey, B., Victorino, C., S. Gosselin, R. Purssell, M. Thompson, Spyker, D. et Rumack, B. (2018). Réactions anaphylactoïdes à

N-acétylcystéine intraveineuse pendant le traitement d'une intoxication à l'acétaminophène. Journal de toxicologie médicale, 14(2), 120-127.

<https://doi.org/10.1007/s13181-018-0653-9>

41. Calverley, P., Rogliani, P. et Papi, A. (2020). Sécurité de la N-acétylcystéine à fortes doses dans les maladies respiratoires chroniques : une revue. Sécurité des médicaments, 44(3), 273-290.

<https://doi.org/10.1007/s40264-020-01026-y>

42. Appelboam, AV (2002). Réaction anaphylactoïde mortelle à la N-acétylcystéine : prudence chez les patients asthmatiques. Journal de médecine d'urgence, 19(6), 594-595.

<https://doi.org/10.1136/emj.19.6.594>

43. Sandilands, EA et Bateman, DN (2009). Effet indésirable associé à l'acétylcystéine. Toxicologie clinique, 47(2), 81-88.

<https://doi.org/10.1080/15563650802665587>

44. Ferrari, G., Yan, C. et Greene, L. (1995). N-

L'acétylcystéine (stéréoisomères D et L) prévient la mort apoptotique des cellules neuronales. *Le Journal des Neurosciences*, 15(4), 2857-2866.

<https://doi.org/10.1523/jneurosci.15-04-02857.1995>

45. Sayin, VI, Ibrahim, MX, Larsson, E., Nilsson, J. A., Lindahl, P. et Bergo, MO (2014). Les antioxydants accélèrent la progression du cancer du poumon chez la souris. *Médecine translationnelle scientifique*, 6(221),

221ra15-221ra15. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007653>

46. Dastjerdi, M., Mehdiabady, E., Iranpour, F. et Bahramian, H. (2016). Effet de la thymoquinone sur l'expression du gène P53 et conséquence de l'apoptose dans la lignée cellulaire du cancer du sein. *Journal international de médecine préventive*, 7(1), 66.

<https://doi.org/10.4103/2008-7802.180412>

47. Nóbrega, R. de O., Teixeira, AP de C., Oliveira, WA de, Lima, E. de O. et Lima, IO (2016).

Enquête sur l'activité antifongique du carvacrol de
contre les souches *Cryptococcus*
neoformans. *Biologie pharmaceutique*, 54(11), 2591–

2596.

<https://doi.org/10.3109/13880209.2016.1172319>

48. Ahmad, A., Khan, A., Akhtar, F., Yousuf, S., Xess, I., Khan, LA et Manzoor, N. (2010). Activité fongicide du thymol et du carvacrol en perturbant la biosynthèse de l'ergostérol et l'intégrité membranaire contre *Candida*. *Journal européen de microbiologie clinique et de maladies infectieuses*, 30(1), 41-50. <https://doi.org/10.1007/s10096-010-1050-8>

49. PubChem. (sd). Carvacrol.

Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carvacrol>

50. Iliev, ID et Leonardi, I. (2017). Dysbiose fongique : immunité et interactions au niveau des barrières muqueuses. *Revue sur la nature. Immunologie*, 17(10), 635-646.

<https://doi.org/10.1038/nri.2017.55>

51. Memar, MY, Raei, P., Alizadeh, N., Akbari

Aghdam, M. et Kafil, HS (2017). Carvacrol et thymol. *Reviews in Medical Microbiology*, 28(2), 63-68. <https://doi.org/10.1097/mrm.00000000000000100>

52. Abass Bnyan, I., Aumaima, T., Abid, H. et Obied. (sd). Activité antibactérienne du carvacrol contre différents types de bactéries. Dans *Journal de recherche en sciences naturelles*. Récupéré le 27 février 2023 sur

<https://www.iiste.org/Journals/index.php/JNSR/article/viewFile/13191/13559>

53. Ferhout, H., Bohatier, J., Guillot, J. et Chalchat, J. C. (1999). Activité antifongique des huiles essentielles sélectionnées, du cinnamaldéhyde ^{et} carvacrol contre *Malassezia furfur* et *Candida albicans*. *Journal de recherche sur les huiles essentielles*, 11(1), 119-129.

<https://doi.org/10.1080/10412905.1999.9701086>

54. Mooyottu, S., Flock, G., Upadhyay, A., Upadhyaya, I., Maas, K. et Venkitanarayanan, K.

(2017). Effet protecteur du carvacrol contre la dysbiose intestinale et *Clostridium difficile* associé à un modèle microbiologie, murin. *Frontières de la maladie en*

8. <https://doi.org/>

[10.3389/fmicb.2017.00625](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00625)

55. Zou, Y., Xiang, Q., Wang, J., Peng, J. et Wei, H.

(2016). L'huile essentielle d'origan améliore la morphologie intestinale et l'expression des protéines à jonction étroite associées à la modulation des protéines sélectionnées

Bactéries intestinales et statut immunitaire dans un modèle porcin. *BioMed Research International*, 2016,

1-11. <https://doi.org/10.1155/2016/5436738>

56. Li, C., Niu, J., Liu, Y., Li, F. et Liu, L. (2021). Les effets de l'huile essentielle d'origan sur les performances de production et la fonction de barrière intestinale chez les lapins *Hyla* en croissance. *Journal italien des sciences animales*, 20(1), 2165-2173.

<https://doi.org/10.1080/1828051x.2021.2005471>

57. Kelly, C., Gundogdu, O., Pircalabioru, G., Cean, A., Scates, P., Linton, M., Pinkerton, L., Magowan, E.,

Stef, L., E. Simiz, I. Pet, S. Stewart, R. Stabler, B. Wren, N. Dorrell et N. Corcionivoschi.

L'effet in vitro et in vivo du carvacrol dans

Prévenir l'infection à *Campylobacter*, la colonisation et améliorer la productivité des poulets de chair.

Pathogènes et maladies d'origine alimentaire, 14(6), 341-349.

<https://doi.org/10.1089/fpd.2016.2265>

58. Franciosini, MP, Casagrande-Proietti, P., Forte, C., Beghelli, D., Acuti, G., Zanichelli, D., dal Bosco, A., Castellini, C. et Trabalza-Marinucci, M. (2015).

Effets des extraits aqueux d'origan (*Origanum vulgare*L.) et de romarin (*Rosmarinus officinalis* L.) sur les performances des poulets de chair, la fonction immunitaire et la population microbienne intestinale.

Journal de recherche animale appliquée, 44(1),

474-479. <https://doi.org/10.1080/09712119.2015.1091322>

59. Kinashi, Y. et Hase, K. (2021). Partenaires dans le syndrome de fuite intestinale : dysbiose intestinale et Auto-immunité. *Frontières en immunologie*, 12.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.673708>

60. de Barros, PP, Rossoni, RD, de Souza, CM, Scorzoni, L., Fenley, JDC et Junqueira, JC (2020). Candida Biofilms : une mise à jour sur les mécanismes de développement et les défis thérapeutiques.

Mycopathologie, 185(3), 415-424. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00445-w>

61. Elias, S. et Banin, E. (2012). Biofilms multi-espèces : vivre avec des voisins sympathiques. Revues de microbiologie FEMS, 36(5), 990-1004. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2012.00325.x>

62. Scaffaro, R., Lopresti, F., D'Arrigo, M., Marino, A. et Nostro, A. (2018). Efficacité des membranes électrofilées poly(acide lactique)/carvacrol contre Staphylococcus aureus et Candida albicans dans des cultures simples et mixtes. Microbiologie appliquée et biotechnologie, 102(9), 4171-4181. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-8879-7>

63. Swetha, TK, Vikraman, A., Nithya, C., Hari Prasath, N. et Pandian, SK (2021). Synergique

combinaison antimicrobienne de carvacrol et de thymol altère les biofilms d'espèces uniques et mixtes de *Candida albicans* et *Staphylocoque* épiderme. *Bio-encrassement*, 1-16.

<https://doi.org/10.1080/08927014.2020.1869949>

64. Čabarkapa, I., Čolović, R., Đuragić, O., Popović, S., Kokić, B., Milanov, D. et Pezo, L. (2019). Activités anti biofilm des huiles essentielles riches en carvacrol et thymol contre *Salmonella Enteritidis*. *Encrassement biologique*, 35(3), 361–375.

<https://doi.org/10.1080/08927014.2019.1610169>

65. Miranda-Cadena, K., Marcos-Arias, C., Mateo, E., Aguirre-Urizar, JM, Quindós, G. et Eraso, E. (2021). Activités in vitro du carvacrol, du cinnamaldéhyde et thymol contre les biofilms de *Candida*. *Biomédecine & Pharmacothérapie*, 143, 112218.

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112218>

66. Kumari, P., Mishra, R., Arora, N., Chatrath, A., Gangwar, R., Roy, P. et Prasad, R. (2017). Antifongique

et activité anti-biofilm de l'huile essentielle active
Composants contre *Cryptococcus neoformans* et
Cryptococcus laurentii. *Frontières en microbiologie*, 8.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02161>

67. Alves Coelho Trevisan, D., Aline Zanetti
Campanerut-Sá, P., da Silva, AF, Farias Pereira
Batista, A., Seixas, FAV, Peralta, RM, de Sá
Nakanishi, AB, de Abreu Filho, BA, Machinski
Junior, M. et Graton Mikcha, JM (2020). Action de
carvacrol dans le biofilm de *Salmonella Typhimurium* : A
Biomédecine étude. *Journal des applications
protéomique*, 18(4), 106-114.
<https://doi.org/10.32725/jab.2020.014>

68. Imran, M., Aslam, M., Alsagaby, SA, Saeed, F.,
Ahmad, I., Afzaal, M., Arshad, MU, Abdelgawad, M.
A., ElGhorab, AH, Khames, A., Shariati, MA,
Ahmad, A., Hussain, M., Imran, A. et Islam, S. (2022).
Application thérapeutique du carvacrol : A
examen complet. *Nutrition Science &
alimentaire*, 10(11), 3544-3561.
<https://doi.org/10.1002/fsn3.2994>

69. Imran, M., Aslam, M., Alsagaby, SA, Saeed, F., Ahmad, I., Afzaal, M., Arshad, MU, Abdelgawad, M. A., ElGhorab, AH, Khames, A., Shariati, MA, Ahmad, A., Hussain, M., Imran, A. et Islam, S. (2022).

Application thérapeutique du carvacrol : une revue complète. Nutrition alimentaire, Science & 10(11), 3544-3561. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2994>

70. ALMEIDA, P. de, BLANCO-PASCUAL, N., ROSOLEN, D., CISILOTTO, J., CRECZYNSKI-PASA, T. et LAURINDO, J. (2022). Propriétés antioxydantes et antifongiques des huiles essentielles d'origan (*Origanum vulgare*) et de menthe (*Mentha arvensis*) contre *Aspergillus flavus* et *Penicillium commune* pour une utilisation en conservation des aliments. Science et technologie alimentaires, 42. <https://doi.org/10.1590/fst.64921>

71. VIUDA-MARTOS, M., RUIZ-NAVAJAS, Y., FERNÁNDEZ-LÓPEZ, J., & PÉREZ-ÁLVAREZ, JA (2007). ACTIVITÉS ANTIFONGIQUES DU THYM, GIROFLE

ET HUILES ESSENTIELLES D'ORIGAN. Journal de la sécurité

alimentaire, 27(1). <https://doi.org/10.1111/j.1745-4565.2007.00006>

72. Gumus, T., Demirci, AS, Sagdic, O. et Arici, M. (2010). Inhibition des moisissures résistantes à la chaleur : *Aspergillus fumigatus* et *Paecilomyces variotii* par certaines huiles essentielles végétales. Science alimentaire et biotechnologie, 19(5), 1241-1244.

<https://doi.org/10.1007/s10068-010-0177-9>

73. Kocić-Tanackov, S., Dimić, G., Tanackov, I., Pejin, D., Mojović, L. et Pejin, J. (2012). L'effet inhibiteur de l'extrait d'origan sur la croissance d'*Aspergillus* spp. et sur la biosynthèse de la stérigmatocystine. LWT, 49(1), 14-20.

<https://>

doi.org/10.1016/j.lwt.2012.04.013

74. Blank, DE, Alves, GH, Nascente, PDS, Freitag, RA et Cleff, MB (2020). Composés bioactifs et activités antifongiques d'extraits d'espèces de Lamiacées. Journal de chimie agricole et de l'environnement, 9(3), 85-96.

<https://doi.org/10.4236/jacen.2020.93008>

74. Özdal Zincir, Ö., Özdal, U., Ünlü, Ö., Demirci, M., Katiboğlu, AB, Egil, E. et Altan Şallı, G. (2021).

Effet synergique de la thymoquinone et de la nystatine dans le traitement de la candidose buccale ; une étude in vitro. Odontologie.

<https://doi.org/10.1007/s10266-021-00667-4>

75. Dera, AA, Ahmad, I., Rajagopalan, P., Shahrani, MA, Saif, A., Alshahrani, MY, Alraey, Y., Alamri, A.

M., Alasmari, S., Makkawi, M., Alkhathami, AG, Zaman, G., Hakami, A., Alhefzi, R. et Alfhili, MA

(2021). Efficacité synergique de la thymoquinone et des antibiotiques standards contre les isolats multirésistants.

Journal médical saoudien, 42(2), 196-204. [https://](https://doi.org/10.15537/smj.2021.2.25706)

doi.org/10.15537/smj.2021.2.25706

76. Khan, MA, Aljarbou, AN, Khan, A. et Younus, H.

(2015). La thymoquinone liposomale combat efficacement le *Candida albicans* résistant au fluconazole dans un

modèle murin. Journal international des macromolécules biologiques, 76, 203-208.

<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.02.015>

77. Nickavar, B., Mojab, F., Javidnia, K. et Amoli, M. AR (2003). Composition chimique des huiles fixes et volatiles de *Nigella sativa* L. d'Iran. *Zeitschrift Für Naturforschung C*, 58(9-10), 629-631. <https://doi.org/10.1515/znc-2003-9-1004>

78. Kiskó, G. et Roller, S. (2005). Le carvacrol et le p-cymène inactivent *Escherichia coli* O157:H7 dans le jus de pomme. *BMC Microbiologie*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2180-5-36>

79. Carvalho, R. de CV de, Sousa, VC de, Santos, LP, Santos, IL dos, Diniz, RC, Rodrigues, RRL, Medeiros, M. das GF de, Rodrigues, KA da F., Alves, MM de M., Arcanjo, DDR et Carvalho, FA de A. (2021). Limonène-carvacrol : Une combinaison de monoterpènes à activité antileishmanienne renforcée. *Toxicologie in Vitro*, 74, 105158. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2021.105158>

80. Nunes, TSBS, Rosa, LM, Vega-Chacón, Y. et

Mima, EG de O. (2020). Action fongistatique de la N
acétylcystéine sur les biofilms de Candida albicans et ses
Interaction avec antifongique

Agents. Microorganismes, 8(7), 980.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms8070980>

81. Liang, D., Li, F., Fu, Y., Cao, Y., Song, X., Wang, T.,
Wang, W., Guo, M., Zhou, E., Li, D., Yang, Z. et
Zhang, N. (2013). Le thymol inhibe la stimulation par le LPS
Réponse inflammatoire via la régulation négative des voies de
signalisation NF κ B et MAPK chez la souris

Cellules épithéliales mammaires. Inflammation, 37(1), 214–
222.

<https://doi.org/10.1007/s10753-013-9732-x>

82. Lima, M. da S., Quintans-Júnior, LJ, de Santana,
WA, Martins Kaneto, C., Pereira Soares, MB et
Villarreal, CF (2013). Effets anti-inflammatoires de
carvacrol : Preuve du rôle clé de l'interleukine 10. European
Journal of Pharmacology, 699(1-3),
112-117.

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.11.040>

83. Landa, P., Kokoska, L., Pribylova, M., Vanek, T. et Marsik, P. (2009). Activité anti-inflammatoire in vitro du carvacrol : effet inhibiteur sur la biosynthèse de la prostaglandine E2 catalysée par la COX-2b. Archives de la recherche pharmaceutique, 32(1), 75-78. <https://doi.org/10.1007/s12272-009-1120-6>

84. Silva, FV, Guimarães, AG, Silva, ERS, Sousa Neto, BP, Machado, FDF, Quintans-Júnior, LJ, Arcanjo, DDR, Oliveira, FA et Oliveira, RCM (2012). Activités anti-inflammatoires et anti-ulcéreuses du carvacrol, un monoterpène présent dans l'huile essentielle d'origan. Journal des aliments médicinaux, 15(11), 984-991. <https://doi.org/10.1089/jmf.2012.0102>

85. Han, X. et Parker, TL (2017). Activités anti-inflammatoires, de remodelage tissulaire, immunomodulatrices et anticancéreuses de l'huile essentielle d'origan (*Origanum vulgare*) dans un modèle de maladie cutanée humaine. [Biochimie Ouverte, 4, 73-77. https://doi.org/10.1016/j.bioper](https://doi.org/10.1016/j.bioper)

86. Ghorani, V., Alavinezhad, A., Rajabi, O., Mohammadpour, AH et Boskabady, MH (2021). Sécurité et tolérabilité du carvacrol chez les personnes saines sujets : une étude clinique de phase I. Médicament et produit chimique Toxicologie, 44(2), 177-189.

<https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1538233>

87. Alavinezhad, A., Khazdair, MR et Boskabady, M. H. (2017). Effet thérapeutique possible du carvacrol sur patients asthmatiques : une étude randomisée, en double aveugle, contrôlé par placebo, phase clinique Ile procès. Recherche en phytothérapie, 32(1), 151-159.

<https://doi.org/10.1002/ptr.5967>

88. Llana-Ruiz-Cabello, M., Maisanaba, S., Puerto, M., Al Prieto, S. Pichardo, R. Moyano, JA González Pérez et AM Cameán (2016). Génotoxicité évaluation du carvacrol chez le rat à l'aide d'un analyse du micronoyau et des comètes. Alimentaire et chimique Toxicologie : une revue internationale publiée pour la recherche biologique industrielle britannique Association, 98 (partie B), 240-250.

<https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.11.005>

89. Babili, FE, Bouajila, J., Souchard, JP, Bertrand, C., Bellvert, F., Fouraste, I., Moulis, C. et Valentin, A. (2011). Origan : analyse chimique et évaluation de ses activités antipaludiques, antioxydantes et cytotoxiques. *Journal of Food Science*, 76(3), C512-C518. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02109.x>

90. Llana-Ruiz-Cabello, M., Puerto, M., Maisanaba, S., Guzmán-Guillén, R., Pichardo, S. et Cameán, AM (2018). Utilisation du test des micronoyaux et des comètes pour évaluer la génotoxicité de l'huile essentielle d'origan (*Origanum vulgare* L. *Virens*) chez les rats exposés par voie orale pendant 90 jours. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 81(12), 525-533. <https://doi.org/10.1080/15287394.2018>

91. Bouhtit, F., Najar, M., Moussa Agha, D., Melki, R., Najimi, M., Sadki, K., Boukhatem, N., Bron, D., Meuleman, N., Hamal, A., Lagneaux, L., Lewalle, P. et Merimi, M. (2021). Nouvel effet anti-leucémique de la combinaison de carvacrol et de thymol grâce à l'induction synergique de différentes morts cellulaires

Voies. Molécules, 26(2), 410.

<https://doi.org/10.3390/molecules26020410>

92. Misharina, TA, Burlakova, EB, Fatkullina, LD, Alinkina, ES, Vorob'eva, AK, Medvedeva, IB, Erokhin, VN, Semenov, VA, Nagler, LG et Kozachenko, AI (2013). Effet de l'origan essentiel huile sur la greffe et le développement de Lewis carcinome chez la souris hybride noire F1 DBA C57. Appliqué Biochimie et microbiologie, 49(4), 432-436.

<https://doi.org/10.1134/s0003683813040091>

93. Hosseinzadeh, H., Tavakkoli, A., Mahdian, V. et Razavi, BM (2017). Revue des essais cliniques de Graine noire (*Nigella sativa*) et son actif Constituant, Thymoquinone. Journal de Pharmacopuncture, 20(3), 179-193.

<https://doi.org/10.3831/kpi.2017.20.021>

94. Gerige, SJ, Gerige, MKY, Rao, M. et Ramanjaneyulu. (2009). Analyse GC-MS de Nigelle graines sativa et activité antimicrobienne de ses substances volatiles huile. Biologie brésilienne et de

Technologie, 52(5),

1189-1192.

<https://doi.org/10.1590/s1516-89132009000500016>

95. Ebuehi, OAT, Olowojaiye, AA, Erukainure, O. L., & AjagunOgunleye, OM (2019). L'huile de *Nigella sativa* (graine noire) améliore l'hépatotoxicité induite par le CCl₄ et régule les niveaux de neurotransmetteurs chez les rats albinos Sprague Dawley mâles. *Journal de biochimie alimentaire*. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13108>

96. Younus, H. (éd.). (2018). *Actions moléculaires et thérapeutiques de la thymoquinone*. Springer Singapour. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-8800-1>

97. Ojueromi, OO, Oboh, G. et Ademosun, AO (2022). Effet des graines noires (*Nigella sativa*) sur les marqueurs inflammatoires et immunomodulateurs chez les souris infectées par *Plasmodium berghei*. *Journal de biochimie alimentaire*, 46(11). <https://doi.org/10.1111/jfbc.14300>

98. Badr, G., Alwasel, S., Ebaid, H., Mohany, M. et Alhazza, I. (2011). La supplémentation périnatale en thymoquinone améliore les complications diabétiques et les réponses immunitaires des lymphocytes T chez la progéniture du rat. *Immunologie cellulaire*, 267(2), 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2011.01.002>

99. NAGI, MN et MANSOUR, MA (2000).

EFFET PROTECTEUR DE LA THYMOQUINONE CONTRE LA
CARDIOTOXICITÉ INDUITE PAR LA DOXORUBICINE CHEZ LE RAT :

UN POSSIBLE MÉCANISME DE
PROTECTION. *Pharmacologie Recherche*, 41(3),
283-289.

<https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0585>

100. Nagi, M., Alam, K., Badary, O., Al-Shabanah, O., Al-Sawaf, H. et Al-Bekairi, A. (1999). La thymoquinone protège contre l'hépatotoxicité du tétrachlorure de carbone chez la souris via un mécanisme antioxydant. *IUBMB Vie*, 47(1), 153-159.

<https://doi.org/10.1080/15216549900201153>

101. M, B. et F, B. (1er août 2000). Antioxydant

Activité de l'huile essentielle de Nigella Sativa. Phytothérapie
Recherche PTR. :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10925395/>

102. Armutcu, F., Akyol, S. et Akyol, O. (2018). Le
interaction du glutathion et de la thymoquinone et
leurs propriétés antioxydantes. Journal électronique de
Médecine générale, 15(4).

<https://doi.org/10.29333/ejgm/89493>

103. Badary, OA, Abdel-Naim, AB, Abdel-Wahab,
MH et Hamada, FMA (2000). L'influence de
induit par la thymoquinone et ^{sur} la doxorubicine
néphropathie hyperlipidémique chez le rat.
Toxicologie, 143(3), 219-226.

dans

[https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(99\)00179-1](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(99)00179-1)

104. Qureshi, KA, Imtiaz, M., Parvez, A., Rai, PK,
Jaremko, M., Emwas, A.-H., Bholay, AD et Fatmi, M.
Q. (2022). Approches In Vitro et In Silico pour le
Évaluation de l'activité antimicrobienne, Time-Kill
Cinétique, et potentiel anti-biofilm de
Thymoquinone (2-Méthyl-5-propan-2-ylcyclohexa-

2,5-diène-1,4-dione) contre certains agents pathogènes humains. *Antibiotiques*, 11(1), 79.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics11010079>

105. Chaieb, K., Kouidhi, B., Jrah, H., Mahdouani, K. et Bakhrouf, A. (2011). Activité antibactérienne de la Thymoquinone, principe actif de *Nigella sativa* et sa puissance à prévenir la formation de biofilm bactérien. *Médecine complémentaire et alternative BMC*, 11(1).

<https://doi.org/>

[10.1186/1472-6882-11-29](https://doi.org/10.1186/1472-6882-11-29)

106. Saleh, FA, El-Darra, N., Raafat, K. et Ghazzawi, IE (2017). Analyse phytochimique de *Nigella sativa* L. Utilisation de la GC-MS pour explorer ses effets antimicrobiens contre les bactéries multirésistantes. *Journal de pharmacognosie*, 10(1), 99-105.

<https://doi.org/10.5530/pj.2018.1.18>

107. Vanajothi, R., Bhavaniramya, S., Vijayakumar, R., Alothaim, AS, Alqurashi, YE, Vishnupriya, S., Vaseeharan, B. et Umadevi, M. (2022). Analyse in silico et in vitro des bioactifs de *Nigella sativa* contre

Chorismate Synthase de *Listeria monocytogenes* : une protéine cible pour l'inhibition du biofilm. *Biochimie appliquée et biotechnologie*, 195(1), 519-533. <https://doi.org/10.1007/s12010-022-04157-3>

108. Miladi, H., Zmantar, T., Kouidhi, B., Al Qurashi, YMA, Bakhrouf, A., Chaabouni, Y., Mahdouani, K. et Chaieb, K. (2017). Effet synergique de l'eugénol, du carvacrol, du thymol, du p-cymène et du γ -terpinène sur l'inhibition de la résistance aux médicaments et la formation de biofilm des bactéries buccales. *Pathogénèse microbienne*, 112, 156-163. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.>

109. OUP a accepté le manuscrit. (2017). *Mycologie médicale*. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx074>

110. Kwiatkowski, P., Grygorcewicz, B., Pruss, A., Wojciuk, B., Dołęgowska, B., Giedrys-Kalemba, S., Sienkiewicz, M. et Wojciechowska-Koszko, I. (2019). L'effet des concentrations sous-inhibitrices de transanéthole sur l'activité antibactérienne et antibiofilm de

Mupirocine contre les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la mupirocine. *Résistance aux médicaments microbiens*, 25(10), 1424-1429.

<https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0101>

111. Bita, A., Rosu, AF, Calina, D., Rosu, L., Zlatian, O., Dindere, C. et Simionescu, A. (2012). Un traitement alternatif pour les infections à *Candida* avec

Extraits de *Nigelle sativa*. *Journal européen de pharmacie hospitalière*, 19(2), 162.2-162.

<https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2012-000074.203>

112. Khan, MAU, Ashfaq, MK, Zuberi, HS, Mahmood, MS et Gilani, AH (2003). L'activité antifongique in vivo de l'extrait aqueux de graines de *Nigella sativa*. *Recherche en phytothérapie*, 17(2), 183-186. <https://doi.org/10.1002/ptr.1146>

113. El-Nagerabi, SAF, Al-Bahry, SN, Elshafie, A. E. et AlHilali, S. (2012). Effet de l'extrait d'*Hibiscus sabdariffa* et de l'huile de *Nigella sativa* sur la croissance et la production d'aflatoxine B1 d'*Aspergillus flavus* et

Souches d'*Aspergillus parasiticus*. *Contrôle des aliments*, 25(1),

59-63. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2011.09.033>

114. Taha, M., Azeiz, A. et Saudi, W. (2010).

Effet antifongique du thymol, de la thymoquinone et de la thymohydroquinone contre les levures, les dermatophytes et les moisissures non dermatophytes isolées des infections fongiques de la peau et des ongles. *Journal égyptien de biochimie et de biologie moléculaire*, 28(2). <https://doi.org/10.4314/ejbmb.v28i2.60802>

115. Randhawa, MA (2007). Comparaison de l'activité antifongique de la thymoquinone et de l'amphotéricine B contre *Fusarium solani* in vitro. www.academia.edu. <https://www.academia.edu/>

[63461871/Comparison_of_Antifungal_Activity_of_Thymoquinone_and_Amp_hotericin_B_Against_Fusarium_solani_in_vitro](https://www.academia.edu/63461871/Comparison_of_Antifungal_Activity_of_Thymoquinone_and_Amp_hotericin_B_Against_Fusarium_solani_in_vitro)

116. Chen, F., Guo, Y., Kang, J., Yang, X., Zhao, Z., Liu, S., Ma, Y., Gao, W. et Luo, D. (2020) . Aperçu de l'isolement de l'huile essentielle de *Foeniculum vulgare* Mill.

fruits par hydrodistillation assistée par micro-ondes à double condensation et évaluation de son activité antioxydante, antifongique et cytotoxique. Cultures et produits industriels, 144, 112052. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.112052>

117. Tsukuda, Y., Mizuhara, N., Usuki, Y., Yamaguchi, Y., Ogita, A., Tanaka, T. et Fujita, K. (2021). Relations structure-activité des dérivés antifongiques phénylpropanoïdes et leur synergie avec le n-dodécanol et le fluconazole. Lettres en microbiologie appliquée, 74(3), 377-384. <https://doi.org/10.1111/lam.13613>

118. Chen, F., Guo, Y., Kang, J., Yang, X., Zhao, Z., Liu, S., Ma, Y., Gao, W. et Luo, D. (2020) . Aperçu de l'isolement de l'huile essentielle de *Foeniculum vulgare* Mill. fruits par hydrodistillation assistée par micro-ondes à double condensation et évaluation de son activité antioxydante, antifongique et cytotoxique. Cultures et produits industriels, 144, 112052. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.112052>

119. Pessoa, ML de S., Silva, LMO, Araruna, ME C., Serafim, CA de L., Júnior, EBA, Silva, AO, Pessoa, MMB, Neto, HD, Lima, E. de O. et Batista, LM (2020). Activité antifongique et activité antidiarrhéique via les mécanismes d'antimotilité de la (-)-fenchone dans des modèles expérimentaux. *Journal mondial de gastroentérologie*, 26(43), 6795-6809.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i43.6795>

120. Yu, H., Lin, Z.-X., Xiang, W.-L., Huang, M., Tang, J., Lu, Y., Zhao, Q.-H., Zhang, Q. , Rao, Y. et Liu, L. (2022). Activité antifongique et mécanisme du d limonène contre le pathogène opportuniste d'origine alimentaire *Candida tropicalis*. *LWT*, 159, 113144.
<https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.113144>

121. https://www.researchgate.net/publication/279551703_Antibacterial_and_antifungal_effects_of_Nigella_sativa_extracts_against_S_aureus_P_aeruginosa_and_C_albicans

122. dos Santos Barbosa, CR, Scherf, JR, de Freitas, TS, de Menezes, IRA, Pereira, RLS,

dos Santos, JFS, de Jesus, SSP, Lopes, TP, de Sousa Silveira, Z., de Moraes Oliveira-Tintino, CD, Júnior, JPS, Coutinho, HDM, Tintino, SR et da Cunha, FAB (2021). Effet du carvacrol et du thymol sur l'inhibition de la pompe d'efflux NorA dans les souches de Staphylococcus aureus multirésistantes (MDR). Journal of and Bioenergetics Biomembranes, 53(4), 489-498. <https://doi.org/10.1007/s10863-021-09906-3>

123. İşcan, G., İşcan, A. et Demirci, F. (2016). Effets anticandidaux de la thymoquinone : mode d'action déterminé par transmission électronique (TEM). des produits naturels, 11(7), 977-978. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30452175/>

124. Almshawit, H. et Macreadie, I. (2017). L'effet fongicide de la thymoquinone implique la génération d'un stress oxydatif chez Candida glabrata. Recherche microbiologique, 195, 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2016.11.008>

125. Li, X., Kim, J., Wu, J., Ahamed, AI, Wang, Y. et Martins-Green, M. (2020). N-acétyl-cystéine et mécanismes impliqués dans la résolution des maladies chroniques Biofilm de plaie. Journal de recherche sur le diabète, 2020, 9589507.

<https://doi.org/10.1155/2020/9589507>

126. Penesyan, A., Paulsen, IT, Kjelleberg, S. et Gillings, MR (2021). Trois faces des biofilms : un mode de vie microbien, un organisme multicellulaire naissant et un incubateur de diversité. Biofilms et microbiomes Npj, 7(1).

<https://doi.org/>

[10.1038/s41522-021-00251-2](https://doi.org/10.1038/s41522-021-00251-2)

127. Dabeer, S., Rather, MA, Rasool, S., Rehman, MU, Alshahrani, S., Jahan, S., Rashid, H., Halawi, M. et Khan, A. (1er janvier 2022).). Chapitre 1 - Histoire et utilisations traditionnelles des graines noires (*Nigella sativa*) (A. Khan & M. Rehman, Eds.). ScienceDirect ; Elsevier. <https://>

[www.sciencedirect.com/science/article/pii/](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128244623000160)

[B9780128244623000160](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128244623000160)

128. Srinivasan, K. (2018). Graines de cumin (*Cuminum cyminum*) et de cumin noir (*Nigella sativa*) : utilisations traditionnelles, constituants chimiques et effets nutraceutiques. *Qualité et sécurité des aliments*, 2(1), 1-16.

<https://doi.org/10.1093/fqsafe/fyx031>

129. Noorbakhsh, M.-F., Hayati, F., Samarghandian, S., Shaterzadeh-Yazdi, H. et Farkhondeh, T. (2018).

Un aperçu des effets hépatoprotecteurs de la thymoquinone. *Brevets récents sur l'alimentation, la nutrition et l'agriculture*,

9(1), 14-22. <https://doi.org/10.2174/2212798410666180221105503>

130. Tabassum, H., Ahmad, A. et Ahmad, IZ (2018).

Nigella sativa L. et ses constituants bioactifs comme hépatoprotecteurs : une revue. *Biotechnologie pharmaceutique actuelle*, 19(1), 43-67. <https://doi.org/10.2174/1389201019666180427110007>

131. Cui, B.-W., Bai, T., Yang, Y., Zhang, Y., Jiang, M., Yang, H.-X., Wu, M., Liu, J., Qiao, C.-Y., Zhan, Z.-Y., Wu, Y.-L., Kang, D.-Z., Lian, L.-H. et Nan, J.-X. (2019).

L'acétaminophène thyrrhépatiques atténue les lésions aiguës et l'inflammation induites par une surdose via la régulation de la voie de signalisation JNK et AMPK. Le Journal américain de médecine chinoise, 47(03), 577-594. <https://doi.org/10.1142/s0192415x19500307>

132. Rashidmayvan, M., Mohammadshahi, M., Seyedian, SS et Haghhighizadeh, MH (2019). L'effet de l'huile de *Nigella sativa* sur les taux sériques de marqueurs inflammatoires, d'enzymes hépatiques, de profil lipidique, d'insuline et de glycémie à jeun chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique. Journal du diabète et des troubles métaboliques,

[18\(2\), 453-459. https://doi.org/10.1007/s40200-019-00439-6](https://doi.org/10.1007/s40200-019-00439-6)

133. Darand, M., Darabi, Z., Yari, Z., Saadati, S., Hedayati, M., Khoncheh, A., Hosseini-Ahangar, B., Alavian, SM et Hekmatdoost, A. (2019). *Nigella sativa* et biomarqueurs inflammatoires chez les patients atteints

stéatose hépatique non alcoolique : résultats d'une étude randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo, clinique en cours. Médecine des thérapies complémentaires, 44, 204-209.

<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.04.014>

134. Mohamed, S. et Wyson, J. (2017). IN VITRO ACTIVITÉ D'IMMUNOSTIMULATION DE LA NIGELLE SATIVA LINN. ET PSORALEA CORYLIFOLIA LINN. GRAINES UTILISANT UNE LIGNÉE CELLULAIRE DE MACROPHAGE MURIN.

www.semanticscholar.org.

<https://www.semanticscholar.org/paper/IN-VITRO-IMMUNOSTIMULATION-ACTIVITY-OF-NIGELLA-AND-Mohamed>

[Wyson/114f14cc437d06e59b6dd8677aee6c179451aff](https://www.semanticscholar.org/paper/Wyson/114f14cc437d06e59b6dd8677aee6c179451aff)

135. [RESTRÉINT]

136. Alshatwi, AA (2014). Guidé par la bioactivité identification pour délimiter les immunomodulateurs effets de l'extrait méthanolique de graines de Nigella sativa sur le sang périphérique humain mononucléaire

cellules. Journal chinois de médecine intégrative.
<https://doi.org/10.1007/s11655-013-1534-3>

137. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.722813/full>

138. Salem, ML, Alenzi, FQ et Attia, WY (2011).
La thymoquinone, l'ingrédient actif des graines de *Nigella sativa*, améliore la survie et l'activité des cellules T CD8-positives spécifiques de l'antigène in vitro. Journal britannique des sciences biomédicales, 68(3), 131-137. <https://doi.org/10.1080/0>

139. Kheirouri, S., Hadi, V. et Alizadeh, M. (2016).
Effet immunomodulateur de l'huile de *Nigella sativa* sur les lymphocytes T chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Enquêtes immunologiques, 45(4), 271-283. <https://doi.org/10.3109/08820139.2016.1153>

140. Shahid, F., Farooqui, Z., Khan, AA et Khan, F. (2018). L'administration orale d'huile de *Nigella sativa* et de thymoquinone améliore l'effet à long terme

traitement au cisplatine sur les enzymes des glucides métabolisme, membrane de bordure en brosse et défense antioxydante dans l'intestin du rat. Archives de pharmacologie de Naunyn Schmiedeberg, 391(2), 145-157.

~~<https://doi.org/10.1007/s00210-017-1444-6>~~

141. Samarghandian, S., Farkhondeh, T. et Samini, F. (2018). Un examen sur l'effet thérapeutique possible de *Nigella sativa* et Thymoquinone dans Maladies neurodégénératives. SNC et neurologique Troubles - Cibles médicamenteuses, 17(6), 412-420.

~~<https://doi.org/10.2174/1871527317666180702101455>~~

142. Mahmoud, YK et Abdelrazek, HMA (2019). Cancer : Thymoquinone antioxydant/pro-oxydant effet comme remède anticancéreux potentiel. Biomédecine & Pharmacothérapie, 115, 108783.

~~<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108783>~~

143. Abbasnezhad, Niazmand, A., S., Mahmoudabady, M., Soukhtanloo, M., Abdolrahim

Rezaee, S. et Mojtaba Mousavi, S. (2016). Nigella Sativa améliore l'homéostasie redox dans le cœur et l'aorte du rat diabétique. Nutrition actuelle et science alimentaire, 12(1), 35-41. <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cnf/2016/00000012/00000001/art00009>

144. Hassan, Md. Q., Akhtar, Mohd., Ahmed, S., Ahmad, A. et Najmi, AK (2017). Nigella sativa protège contre l'infarctus du myocarde induit par l'isoprotérénol en atténuant le stress oxydatif, les altérations biochimiques et les dommages histologiques. Journal Asie-Pacifique de biomédecine tropicale, 7(4), 294-299. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.12.020>

145. Ezirganli, S., Kazancioglu, HO, Ozdemir, H., Inan, DS et Tek, M. (2016). Les effets de l'extrait de graines de Nigella Sativa sur la guérison osseuse dans un modèle expérimental. Journal de chirurgie craniofaciale, 27(7), 1905-1909. <https://doi.org/10.1097/scs.0000000000002986>

146. Hassan, Md. Q., Akhtar, Mohd., Ahmed, S., Ahmad, A. et Najmi, AK (2017). Nigella sativa protège contre l'infarctus du myocarde induit par l'isoprotérénol en atténuant le stress oxydatif, les altérations biochimiques et les dommages histologiques. Journal Asie-Pacifique de biomédecine tropicale, 7(4), 294-299. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.12.020>

147. Badary, OA, Al-Shabanah, OA, Nagi, MN, Al-Bekairi, AM et Elmazar, MMA (1998). Toxicité aiguë et subchronique de la thymoquinone chez la souris. Recherche sur le développement de médicaments, 44(2-3), 56-61. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2299\(199806/07\)44:2/3%3C56::aid-ddr2%3E3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2299(199806/07)44:2/3%3C56::aid-ddr2%3E3.0.co;2-9)

148. Wong, P., Lou, Assaw, S., Lokman, M., Suhaimin, N. et Yusof, H. (2018). TOXICITÉ SUB-AIGUË DU MÉLANGE DE GRAINES NOIRES (Nigella sativa) ET DE MIEL. Malais. Appl. Biol, 6, 11-18. <https://core.ac.uk/download/pdf/195387730.pdf>

149. Ali M. Al-Amri, MD, et Abdullah O. Bamosa MBBS, PHD (2009). Étude de phase I sur l'innocuité et l'activité clinique de la thymoquinone chez des patients atteints d'une maladie maligne réfractaire avancée. Journal médical Shiraz E, 10(3), 107-111. <https://brieflands.com/articles/semj-76453.html>

150. Thomas, JV, Mohan, ME, Prabhakaran, P., Das S, S., Maliakel, B. et IM, K. (2022). Un essai clinique de phase I pour évaluer l'innocuité de l'huile de cumin noir riche en thymoquinone (BlaQmax®) sur des sujets sains : étude prospective randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. Rapports de toxicologie, 9, 999-1007. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.04.020>
