

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2020**

**THESE 2020/TOU3/2004**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Lewis WRIGHT**

**Le poivre, de l'épice au médicament**

**Lundi 27 janvier 2020**

Directeur de thèse : MARTI Guillaume

**JURY**

Président : FABRE Nicolas

1<sup>er</sup> assesseur : JULIA Gilbert

2<sup>ème</sup> assesseur : MARTI Guillaume



## PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier

Au 1<sup>er</sup> janvier 2020

### Professeurs Emérites

|                  |                      |
|------------------|----------------------|
| M. BENOIST H.    | Immunologie          |
| M. BERNADOU J.   | Chimie Thérapeutique |
| M. CAMPISTRON G. | Physiologie          |
| M. CHAVANT L.    | Mycologie            |
| M. MOULIS C.     | Pharmacognosie       |
| M. ROUGE P.      | Biologie Cellulaire  |
| M. SALLES B.     | Toxicologie          |
| M. SIE P.        | Hématologie          |

### Professeurs des Universités

| Hospitalo-Universitaires |                           |
|--------------------------|---------------------------|
| Mme AYYOUB M.            | Immunologie               |
| M. CHATELUT E.           | Pharmacologie             |
| Mme DE MAS MANSAT V.     | Hématologie               |
| M. FAVRE G.              | Biochimie                 |
| Mme GANDIA P.            | Pharmacologie             |
| M. PARINI A.             | Physiologie               |
| M. PASQUIER C. (Doyen)   | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROQUES C.            | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A.           | Pharmacologie             |
| Mme SALLERIN B.          | Pharmacie Clinique        |
| M. VALENTIN A.           | Parasitologie             |

| Universitaires            |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| Mme BARRE A.              | Biologie                 |
| Mme BAZIARD G.            | Chimie pharmaceutique    |
| Mme BERNARDES-GÉNISSON V. | Chimie thérapeutique     |
| Mme BOUTET E.             | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme COUDERC B.            | Biochimie                |
| M. CUSSAC D. (Vice-Doyen) | Physiologie              |
| M. FABRE N.               | Pharmacognosie           |
| M. GAIRIN J-E.            | Pharmacologie            |
| Mme GIROD-FULLANA S.      | Pharmacie Galénique      |
| Mme MULLER-STAU MONT C.   | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme NEPVEU F.             | Chimie analytique        |
| M. SEGUI B.               | Biologie Cellulaire      |
| Mme SIXOU S.              | Biochimie                |
| M. SOUCHARD J-P.          | Chimie analytique        |
| Mme TABOULET F.           | Droit Pharmaceutique     |
| M. VERHAEGHE P.           | Chimie Thérapeutique     |

## Maîtres de Conférences des Universités

| Hospitalo-Universitaires |                      | Universitaires              |                           |
|--------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------|
| M. CESTAC P. (*)         | Pharmacie Clinique   | Mme ARELLANO C. (*)         | Chimie Thérapeutique      |
| Mme JUILLARD-CONDAT B.   | Droit Pharmaceutique | Mme AUTHIER H.              | Parasitologie             |
| M. PUISSET F.            | Pharmacie Clinique   | M. BERGE M. (*)             | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C.   | Pharmacie Clinique   | Mme BON C.                  | Biophysique               |
| Mme SERONIE-VIVIEN S (*) | Biochimie            | M. BOUJILA J. (*)           | Chimie analytique         |
| Mme THOMAS F. (*)        | Pharmacologie        | M. BROUILLET F.             | Pharmacie Galénique       |
|                          |                      | Mme CABOU C.                | Physiologie               |
|                          |                      | Mme CAZALBOU S. (*)         | Pharmacie Galénique       |
|                          |                      | Mme CHAPUY-REGAUD S.        | Bactériologie - Virologie |
|                          |                      | Mme COLACIOS C.             | Immunologie               |
|                          |                      | Mme COSTE A. (*)            | Parasitologie             |
|                          |                      | M. DELCOURT N.              | Biochimie                 |
|                          |                      | Mme DERAEEVE C.             | Chimie Thérapeutique      |
|                          |                      | Mme ECHINARD-DOUIN V.       | Physiologie               |
|                          |                      | Mme EL GARAH F.             | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | Mme EL HAGE S.              | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | Mme FALLONE F.              | Toxicologie               |
|                          |                      | Mme FERNANDEZ-VIDAL A.      | Toxicologie               |
|                          |                      | Mme HALOVA-LAJOIE B.        | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | Mme JOUANJUS E.             | Pharmacologie             |
|                          |                      | Mme LAJOIE-MAZENC I.        | Biochimie                 |
|                          |                      | Mme LEFEVRE L.              | Physiologie               |
|                          |                      | Mme LE LAMER A-C.           | Pharmacognosie            |
|                          |                      | M. LEMARIE A.               | Biochimie                 |
|                          |                      | M. MARTI G.                 | Pharmacognosie            |
|                          |                      | Mme MIREY G. (*)            | Toxicologie               |
|                          |                      | Mme MONFERRAN S.            | Biochimie                 |
|                          |                      | M. OLICHON A.               | Biochimie                 |
|                          |                      | Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*) | Chimie Analytique         |
|                          |                      | M. SAINTE-MARIE Y.          | Physiologie               |
|                          |                      | M. STIGLIANI J-L.           | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | M. SUDOR J. (*)             | Chimie Analytique         |
|                          |                      | Mme TERRISSE A-D.           | Hématologie               |
|                          |                      | Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*) | Pharmacie Galénique       |
|                          |                      | Mme VANSTEELANDT M.         | Pharmacognosie            |
|                          |                      | Mme WHITE-KONING M. (*)     | Mathématiques             |

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

| Assistants Hospitalo-Universitaires |                      | Assistant Associé des Universités |             |
|-------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-------------|
| Mme LARGEAUD L.                     | Immunologie          | Mme MARTINI H                     | Physiologie |
| M. MOUMENI A.                       | Biochimie            |                                   |             |
| M. METSU D.                         | Pharmacologie        |                                   |             |
| Mme PALUDETTO M.N.                  | Chimie thérapeutique |                                   |             |
| M. PAGES A.                         | Pharmacie Clinique   |                                   |             |
| Mme SALABERT A.S                    | Biophysique          |                                   |             |

# REMERCIEMENTS

**A Audrey,**

Pour toute l'aide et l'affection que tu as su m'apporter depuis notre rencontre, ce travail n'aurait pas pu aboutir sans toi et la petite Nookie (Margot).

**A mon jury :**

De m'avoir suivi et guidé sur ce long chemin vers le début de ma carrière.

**A mes professeurs :**

D'avoir supporté mes fautes d'orthographe et mes erreurs d'expression pendant des nombreuses années, pour qu'à la fin je puisse exercer en ayant reçu les éléments propres au métier du pharmacien.

**Aux équipes officinales :**

De m'avoir pris sous leur aile dès ma deuxième année et de m'avoir tenu la main lors de ma première délivrance. Les conseils et les expériences de chacune m'ont apporté les ingrédients manquants pour devenir pharmacien.

**A mes amis :**

De toujours avoir été là pour me rappeler qu'il faut que je finisse ma thèse, qui est devenu « hobby » les jours où ce mot me hantait.

**A Thi Mai,**

De toutes ces années passées côte à côte à la fac et en dehors, pour les moments durs à travailler à fond dans les bibliothèques et surtout pour les moments de décompression autour des HW.

**To my brother from another mother,**

Pour chaque moment de pur génie, pour les KA KAARS, pour les 1 sur 30 et pour toute les despérados que tu m'as amené après chaque épreuve !

# TABLE DES MATIERES

|                                                                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Liste des figures.....                                                                                          | 8         |
| Liste des tableaux.....                                                                                         | 9         |
| Introduction .....                                                                                              | 10        |
| <b>I. PRESENTATION .....</b>                                                                                    | <b>12</b> |
| <b>I.1 Etymologie du poivre noir (<i>Piper Nigrum</i>) .....</b>                                                | <b>12</b> |
| <b>I.2 Historique .....</b>                                                                                     | <b>12</b> |
| <b>I.3 Classification systématique .....</b>                                                                    | <b>15</b> |
| <b>I.4 Description de la plante .....</b>                                                                       | <b>16</b> |
| I.4.1 Le système racinaire .....                                                                                | 17        |
| I.4.2 La partie aérienne.....                                                                                   | 17        |
| <b>I.5 Production et commerce international.....</b>                                                            | <b>22</b> |
| I.5.1 Répartition Géographique .....                                                                            | 22        |
| I.5.2 Préférences et tolérances environnementales :.....                                                        | 23        |
| I.5.3 La croissance et le développement .....                                                                   | 24        |
| I.5.4 Agroforesterie et environnement.....                                                                      | 24        |
| I.5.5 Multiplication et plantation.....                                                                         | 25        |
| I.5.6 Gestion des sols .....                                                                                    | 27        |
| I.5.7 Le taillage.....                                                                                          | 27        |
| I.5.8 Récolte.....                                                                                              | 28        |
| I.5.9 Stockage et conservation.....                                                                             | 30        |
| I.5.10 Les ravageurs et maladies .....                                                                          | 30        |
| I.5.11 Composition générale du <i>piper nigrum</i> L.....                                                       | 32        |
| I.5.12 L'huile essentielle .....                                                                                | 34        |
| I.5.13 Oléorésine .....                                                                                         | 35        |
| I.5.14 Pipérine .....                                                                                           | 35        |
| <b>II. L'USAGE THERAPEUTIQUE DU POIVRE NOIR ET SES CIBLES .....</b>                                             | <b>43</b> |
| <b>II.1 Action Anti plaquettaire et anti-inflammatoire : .....</b>                                              | <b>43</b> |
| <b>II.2 Propriétés anti-pyrétiques .....</b>                                                                    | <b>44</b> |
| <b>II.3 Activité anti-inflammatoire lors d'un accident cérébrale ischémique :.....</b>                          | <b>45</b> |
| <b>II.4 Propriétés anti-dépressives.....</b>                                                                    | <b>47</b> |
| <b>II.5 Propriétés anti-convulsivantes .....</b>                                                                | <b>48</b> |
| <b>II.6 Propriétés concernant la fertilité et la reproduction :.....</b>                                        | <b>50</b> |
| <b>II.7 Actions anti-oxydante .....</b>                                                                         | <b>51</b> |
| <b>II.8 Actions anti tumorale et chimio préventive.....</b>                                                     | <b>54</b> |
| <b>II.9 Vitiligo (Leucodermie).....</b>                                                                         | <b>60</b> |
| <b>II.10 Modifications de la biodisponibilité de plusieurs médicaments administré avec de la pipérine. ....</b> | <b>62</b> |
| II.10.1 La pipérine inhibe l'activité de la glycoprotéine P.....                                                | 62        |
| II.10.2 La pipérine inhibe les cytochromes P450 :.....                                                          | 62        |
| II.10.3 Resvératrol : .....                                                                                     | 63        |
| II.10.4 Phénytoïne (traitement épileptique) .....                                                               | 63        |
| II.10.5 Propranolol et Theophylline.....                                                                        | 64        |
| II.10.6 Rifampicin (antituberculeux).....                                                                       | 64        |
| II.10.7 Coenzyme Q10 .....                                                                                      | 64        |
| II.10.8 Curcuma .....                                                                                           | 64        |

|                      |                                                                                        |            |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| II.10.9              | Nevirapine: .....                                                                      | 65         |
| II.10.10             | Carbamazepine : .....                                                                  | 65         |
| II.10.11             | Diclofenac.....                                                                        | 66         |
| II.10.12             | Ibuprofene : .....                                                                     | 66         |
| II.10.13             | Domperidone : .....                                                                    | 67         |
| <b>II.11</b>         | <b>Actions sur le tube digestif.....</b>                                               | <b>67</b>  |
| II.11.1              | Action stimulante digestive .....                                                      | 67         |
| II.11.2              | Effet sur la muqueuse gastrique .....                                                  | 68         |
| II.11.3              | Propriété anti diarrhéique.....                                                        | 68         |
| II.11.4              | Influence sur la fonction d'absorption .....                                           | 69         |
| II.11.5              | Influence sur la motilité gastro-intestinale et le temps de transit des aliments ..... | 69         |
| II.11.6              | Digestion et absorption de gras : .....                                                | 70         |
| <b>II.12</b>         | <b>Action anti-asthmatique .....</b>                                                   | <b>71</b>  |
| <b>II.13</b>         | <b>Sevrage tabagique .....</b>                                                         | <b>72</b>  |
| <b>II.14</b>         | <b>Action anti-diabétique : .....</b>                                                  | <b>73</b>  |
| <b>II.15</b>         | <b>Action antiallergique.....</b>                                                      | <b>74</b>  |
| <b>II.16</b>         | <b>Actions antibactériennes : .....</b>                                                | <b>76</b>  |
| <b>II.17</b>         | <b>Propriétés antifongiques : .....</b>                                                | <b>78</b>  |
| <b>III.</b>          | <b>LA PLACE DU POIVRE NOIR DANS L'OFFICINE :.....</b>                                  | <b>80</b>  |
| <b>III.1</b>         | <b>Les différentes formes du poivre : .....</b>                                        | <b>80</b>  |
| III.1.1              | Les extraits de plantes fraîches : .....                                               | 80         |
| III.1.2              | L'huile essentielle du poivre noir : .....                                             | 81         |
| III.1.3              | Les compléments alimentaires : .....                                                   | 83         |
| III.1.4              | Dispositif médical : .....                                                             | 87         |
| III.1.5              | Médicament contenant du poivre noir : .....                                            | 88         |
| <b>III.2</b>         | <b>Les interactions médicamenteuses : .....</b>                                        | <b>90</b>  |
| <b>III.3</b>         | <b>La toxicité du poivre noir : .....</b>                                              | <b>93</b>  |
| <b>CONCLUSION</b>    | <b>.....</b>                                                                           | <b>96</b>  |
| <b>ANNEXES</b>       | <b>.....</b>                                                                           | <b>97</b>  |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> | <b>.....</b>                                                                           | <b>111</b> |

## Liste des figures

|                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1: Nombre de publications se rapportant à la pipérine par année selon la base de données en ligne Pubmed ® .....                                                                                                                                                       | 11 |
| Figure 2 : La récolte du poivre, illustration tirée du « Livre des merveilles » du monde de Marco Polo.....                                                                                                                                                                   | 13 |
| Figure 3 : Planche botanique d'une branche de <i>Piper nigrum</i> L.....                                                                                                                                                                                                      | 16 |
| Figure 4 : Système racinaire de poivrier adulte .....                                                                                                                                                                                                                         | 17 |
| Figure 5 : Ramification d'un poivrier(7) .....                                                                                                                                                                                                                                | 18 |
| Figure 6 Portion de racine Plagiotrope (7).....                                                                                                                                                                                                                               | 19 |
| Figure 7: Le limbe foliaire d'un poivrier (8) .....                                                                                                                                                                                                                           | 19 |
| Figure 8 : Les inflorescences d'un poivrier .....                                                                                                                                                                                                                             | 20 |
| Figure 9 : Coupe transversale d'une baie de <i>Piper nigrum</i> L. ....                                                                                                                                                                                                       | 21 |
| Figure 10 : Dessin d'une coupe microscopique longitudinale de la baie de <i>Piper nigrum</i> .....                                                                                                                                                                            | 22 |
| Figure 11 : Production mondiale de poivre en 2017 selon les pays en pourcentage (www.nedspice.com Pepper crop report 2017 Alfons van Gulick) .....                                                                                                                            | 23 |
| Figure 12 : Calendrier de la récolte de poivre (http://www.nedspice.com/upload/produkten/thumbs4/000001-1735301-937.jpg).....                                                                                                                                                 | 28 |
| Figure 13 : Représentation moléculaire de Pipérine, Isopipérine, Chavicine et Isochavicine.                                                                                                                                                                                   | 36 |
| Figure 14 : Représentation moléculaire de Piperanine, Piperettine, Piperylin A, Piperolein B et Pipericine .....                                                                                                                                                              | 37 |
| Figure 15 : Un schéma d'isolation de pipérine à partir de poivre utilisant différentes méthodes d'extraction. (Institute of Food Technologists 2016) .....                                                                                                                    | 39 |
| Figure 16 : (a) Biosynthèse de la pipéridine de la L-Lysine (b) Réaction catalysée par la pipéridine pipéroyltransférase de <i>Piper nigrum</i> (21) .....                                                                                                                    | 40 |
| Figure 17 : Spectre 1HRMN Piperine avec CDCL3 solvant (www.drugbank.ca) .....                                                                                                                                                                                                 | 42 |
| Figure 19 : Schéma du mécanisme proposé par lequel la pipérine inhibe l'agrégation des plaquettes et les processus inflammatoires des macrophages (23) .....                                                                                                                  | 44 |
| Figure 20: Test de la plaque chauffante avec ou sans l'administration préalable de pipérine chez des souris .....                                                                                                                                                             | 45 |
| Figure 21 : Chromatogramme HPLC du fraction dichlorométhane <i>Piper nigrum</i> à 343nm ...                                                                                                                                                                                   | 46 |
| Figure 22 : Structures des alcaloïdes pipérine et antiépilépsirine isolées du poivre noir .....                                                                                                                                                                               | 47 |
| Figure 23 : Effet de la pipérine sur les taux de GABA et de sérotonine. (A) Le diagramme à barres illustre le pourcentage de variation du taux de GABA dans le cortex et les animaux traités par l'hippocampe et les véhicules à différentes doses (en mg / kg) de pipé ..... | 49 |
| Figure 24 : Pourcentage total des phénols selon les concentrations d'extrait éthanolique de <i>P. nigrum</i> (50%, 70% et 100%). (34).....                                                                                                                                    | 52 |
| Figure 25 : Les différentes étapes critiques dans le développement du cancer et les sites d'action des agents chimio-préventifs (37) .....                                                                                                                                    | 54 |
| Figure 26 : Mécanisme d'arrêt du cycle cellulaire et de l'apoptose induite par la pipérine ....                                                                                                                                                                               | 55 |
| Figure 27 : Pigmentation après avoir utilisé une solution de pipérine pure après 12 semaines dans un cas de vitiligo non-segmentaire. (A) au début ; (B) à la fin. (39).....                                                                                                  | 61 |
| Figure 28 : L'aspect à travers un dermatoscope de la pigmentation après l'application de l'extrait de poivre noir associé au travoprost suite à 12 semaines de traitement (39) .....                                                                                          | 61 |
| Figure 29 : L'utilisation de pommade à base d'extrait de poivre noir après 12 semaines de traitement. (A) au début ; (B) à la fin. (39).....                                                                                                                                  | 61 |
| Figure 30 : Pigmentation après utilisation du pommade à base d'extrait de poivre noir en association de travoprost pendant 12 semaines. (A) au début ; (B) à la fin (39) .....                                                                                                | 61 |
| Figure 31 : Groupe méthylène dioxy inhibiteur du cytochrome P 450 .....                                                                                                                                                                                                       | 63 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 32 : schéma généralisant les effets des épices sur les différents organes impliqués dans la digestion .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 71 |
| Figure 33 : L'histologie du tissu pulmonaire et les effets de la pipérine dans les cellules pulmonaires dans le modèle murin d'asthme induit par l'ovalbumine. H&E, coloration à l'hématoxyline – éosine ; M-T, coloration Masson Trichrome; N, normal souris Balb/c ; control, inhalation d'ovalbumine + véhicule ; CsA, ovalbumine + ciclosporine A (10mg/kg) ; pipérine 4,5mg/kg, ovalbumine + pipérine (4,5mg/kg) ; pipérine 2,25 mg/kg, ovalbumine + pipérine (2,25 mg/kg) (52).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 71 |
| Figure 34 : Rôle des lymphocytes Th2 dans la physiopathologie de l'asthme.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 72 |
| Figure 35 : Altération histologique de la muqueuse nasale chez la souris : EP, épithélium ; e, éosinophiles ; PIP, pipérine (55).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 75 |
| Figure 36 : Effet de l'extrait de chloroforme de poivre noir sur la morphologie cellulaire de E. coli (témoin (a); éthanol (b: 8 h, c: 24 h); BPCE (d: 8 h, e: 24 h)) Les cellules normales d'E. coli sont en forme de bâtonnet (Fig. 1a). Les bactéries traitées avec le BPCE présentent plus de dommages à la membrane cellulaire (Fig. 1d et e) que celles traitées avec de l'éthanol (Fig. 1b et c). Les micrographies électroniques montrent que la plus grande partie de la couche la plus externe des cellules E. coli disparaissent à la 24e heure de traitement par BPCE. Au bout de 24 h, les parois des cellules sont gravement altérées et leurs limites ne sont pas distinctes. Les membranes plasmiques des cellules sont complètement effondrées et la libération du contenu cellulaire initiée ..... | 76 |
| Figure 37 : montre S. aureus au bout de 24 h ; l'adhésion cellulaire et les limites ne sont pas claires et les membranes cellulaires fracturées. (57) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 76 |
| Figure 38 : Variation de la croissance mycélienne sous l'effet d'extraits aqueux chaud de <i>piper nigrum</i> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 78 |
| Figure 39 : L'activité de pipérine sur <i>C. albicans</i> avec 100mg de pipérine / disque (60) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 79 |
| Figure 40: Les ventes d'Ibuprofène, et de Nutralgic® 1000 au cours de l'année .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 86 |
| Figure 41 : les ventes d'Ibuprofène, et de Nutralgic® 1000 au cours de l'année séparément .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 86 |

## Liste des tableaux

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1: Composition organique et minérale de l'équivalent de 100g de poivre (Ciqua<br>Table de composition nutritionnelle des aliments. <a href="https://ciqua.anses.fr/">https://ciqua.anses.fr/</a> ).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 32 |
| Tableau 2 : Propriétés physico chimiques de l'huile essentielle du poivre noir .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 34 |
| Tableau 3 : Capacité à piéger les radicaux libres (RSC) de Pipérine (Q1), l'extrait Piper<br>nigrum (Q3), acide ascorbique (Q6), et l'association avec de la tyrosine (Q2, Q4).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 60 |
| Tableau 4 : CHCl <sub>3</sub> , Chloroforme ; MeOH, Méthanol ; H <sub>2</sub> O, Eau ; EtOH, Ethanol ; Pet.éther,<br>Éther de pétrole ; DCM, Dichlorométhane ; CCl <sub>4</sub> , tétrachlorure de carbone; -ve, Aucune<br>activité ; -, non testé ; E.c., Escherichia coli; S.a., Staphylococcus aureus; S.e.,<br>Staphylococcus epidermidis; K.p., Klebsiella pneumoniae; E.f., Enterococcus faecalis;<br>S.t., Salmonella typhi; S.tm. , Salmonella typhimurium; P.a., Pseudomonas aeruginosa;<br>B.c., Bacillus cereus; B.s., Bacillus subtilis; B.m., Bacillus megaterium; S.f.,<br>Streptococcus faecalis; DD, Test de Diffusion sur disque (mm); WD, Well-diffusion<br>(mm); MIC, Concentration minimale inhibitrice; RMI, Inhibition du métabolisme<br>respiratoire (%))..... | 77 |
| Tableau 5 : Effets de différentes concentrations d'extraits froid sur les souches ; A.niger,<br>A.terreus, A.ochraceus.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 79 |
| Tableau 6 : Effets de différentes concentrations d'extraits chaud sur les souches ; A.niger,<br>A.terreus, A.ochraceus.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 79 |



## Introduction

Le poivre noir, du nom scientifique *Piper nigrum Linnaeus*, est une plante médicinale précieuse. C'est l'une des épices les plus utilisées et connue dans le monde. C'est une liane à feuillage persistant cultivée sous les tropiques. L'essentiel de la production se fait en Inde et en Asie du Sud-est. Les grains de poivre sont les parties les plus exploitées de la plante. Le poivre noir est utilisé en tant qu'épice alimentaire pour sa saveur piquante et aromatique, ainsi que son pouvoir releveur de goût. Cependant il est aussi employé depuis des siècles en médecine traditionnelle en tant qu'agent médicinal et même en parfumerie.

Il contient un constituant chimique actif « la pipérine », un alcaloïde majeur piquant, connu pour posséder de nombreuses actions pharmacologiques intéressantes.(1) Elle a été isolée pour la première fois en 1819 par un chimiste néerlandais Hans Christian Oersted.

Historiquement, le poivre noir est utilisé en Orient dans différents types de sauces et plats. Il est utilisé en médecine Ayurvédique pour traiter les troubles gastriques, fièvre, maladie cardiaque, insomnie, douleurs articulaires et en médecine traditionnelle chinoise contre l'épilepsie. Des siècles d'utilisation en tant qu'aliment et remède traditionnel ont démontré son innocuité.

Au cours des dernières décennies, le monde occidental s'est intéressé aux diverses activités pharmacologiques de la pipérine. En stimulant les enzymes digestives du pancréas, la pipérine améliore la capacité digestive et réduit considérablement le temps de transit des aliments gastro-intestinaux. Elle a été mise à profit pour améliorer la biodisponibilité d'un certain nombre de médicaments thérapeutiques ainsi que de composés phytochimiques grâce à son influence inhibitrice sur les réactions de biotransformation de la voie enzymatique dans le foie et l'intestin. Il inhibe fortement les hydrocarbures arylhydroxylés et glucoronyltransférases hépatiques et intestinales. La plupart des études cliniques sur la pipérine ont porté sur ses effets sur le métabolisme des médicaments.

Au cours de ses dernières années, le nombre d'études sur le poivre noir n'a cessé d'augmenter afin de comprendre ses mécanismes d'actions et dans l'espoir de traiter de nombreuses maladies.

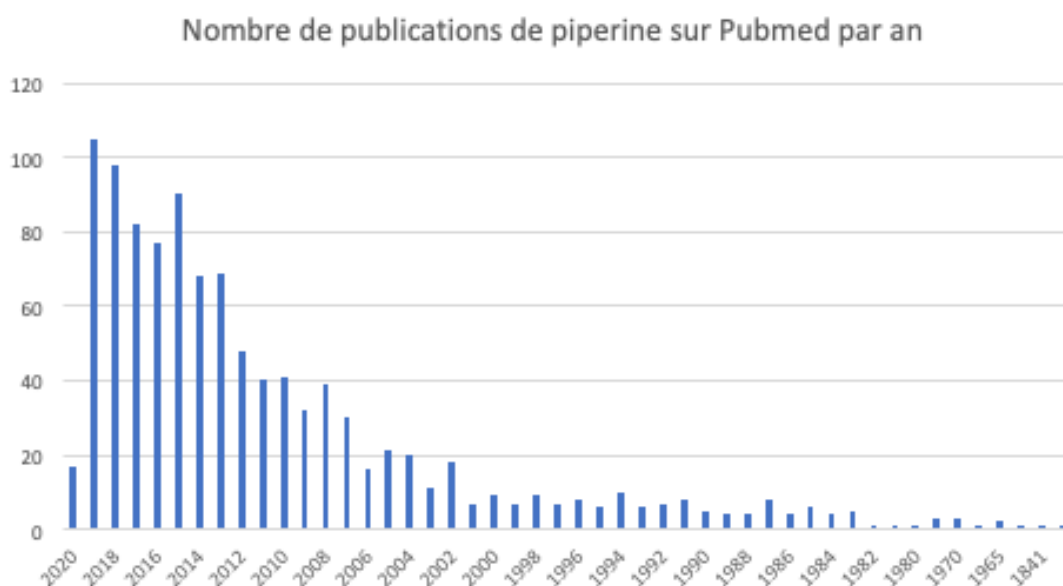


Figure 1: Nombre de publications se rapportant à la pipérine par année selon la base de données en ligne Pubmed ®

Le traitement du poivre noir a également été mis en évidence dans la peroxydation des lipides inférieurs in vivo et dans l'influence bénéfique du statut en antioxydants dans un certain nombre de situations expérimentales de stress oxydant. On a également découvert que la pipérine possédait des influences anti-mutagène et anti-tumeur.

Il nous a donc paru intéressant d'étudier le poivre ou *Piper nigrum* sous son aspect botanique, comprendre son histoire, sa culture et ses exigences écologiques. Ensuite nous détaillerons les cibles moléculaires de la pipérine, ce qui nous permettra de mieux connaître ses nombreuses applications thérapeutiques et pharmacologiques.

## I. PRESENTATION

### I.1 Etymologie du poivre noir (*Piper Nigrum*)

Le terme de poivre incarne ses nombreux périples à travers l'histoire.

Il dérive du sanskrit *pippali* (*Piper longum*) (1) qui devient péperi (πέπερι) en grec ancien puis *piper* en latin.

Les deux premiers termes durant l'Antiquité désignant une épice qui provenait d'un poivrier mais pas forcément du *Piper nigrum*. L'histoire antique de ce dernier étant souvent liée, et confondue avec celle du poivrier long. (2)

### I.2 Historique

L'histoire des épices est aussi ancienne que l'histoire de la civilisation humaine. De nombreux textes religieux comportent des références sur l'utilisation du poivre. Du fait de son inestimable valeur, cette épice a indiscutablement amené l'humanité à parcourir la planète, et les peuples à se rencontrer.(3)

Points de repère dans l'histoire du poivre (dates approximatives) :

- 3000 avant J.C** Décrit par l'Empereur Chinois Shen Nong comme épices et aromates
- XVIe avant J.C** Le poivre est mentionné dans le papyrus d'Ebers
- 1214 avant J.C** Utilisé pour parfumé et embaumé (propriétés antiputridité) le corps momifié du pharaon Ramsès II, les grains ont été retrouvés dans la cavité nasale.
- 4<sup>e</sup> siècle avant J.C** Théophraste un philosophe grec, évoque deux types de poivres : le *Piper nigrum* et le *Piper longum*. Ce qui laisse supposer d'éventuels échanges entre l'Asie et le bassin méditerranéen.

- 40 après J.C** Rome a capturé l'Egypte et l'ancien commerce du poivre est passé sous leurs contrôle. Il est à la fois une drogue médicinale et une substance culinaire.
- 330 après J.C** Alexandrie devient le principal port de commerce entre les pays occidentaux et orientaux.
- 641 après J.C** La prise d'Alexandrie par les arabes, ils prennent alors le contrôle du commerce et mirent fin à celui entre Rome et l'Inde.
- 1095-1291** Le poivre est à cette époque très convoité et estimé. Vendu au prix de l'or, chez les apothicaires il devient « l'or noir ». Posséder du poivre était signe de richesse et d'opulence. Certaines expressions y font référence : « cher comme poivre », « payer en espèces (en épices) » etc.
- 1095-1291** Les croisades marquent la reprise du commerce avec l'orient.
- 1280** Marco Polo, célèbre marchand vénitien a décrit en détail la culture du poivre à Java. Venise prend le dessus du commerce pendant plus d'un siècle.



Figure 2 : La récolte du poivre, illustration tirée du « Livre des merveilles » du monde de Marco Polo

- 1498** A la période de la Reconquista, un Portugais, Vasco de Gama devient le premier navigateur européen à atteindre l'Inde par l'océan Indien en contournant l'Afrique par le cap de Bonne Espérance (Calicut, le 21 mai 1498 après dix mois de voyage). Les portugais prennent la tête du commerce jusqu'à la fin du XVIème siècle.
- 1500–1511** Alfonso de Albuquerque a été nommé la victoire de Malabar par le roi portugais. A la suite du Traité de Tordesillas, le Portugal se voit accorder les droits exclusifs sur la moitié du monde dont est issu le poivre noir. Les portugais développement des comptoirs en étendant leur empire des Indes grâce à Alfonso de Albuquerque.
- 1550–1600** Déclin du pouvoir portugais sur la côte de Malabar, les Hollandais bloquent les ports, le prix du poivre augmente considérablement.
- 1600** De grands empires commerciaux voient le jour, comme la « Compagnie Anglaise des Indes Orientales » ou encore « La compagnie de Saint Malo » coté français.
- 1664** Pour la France, grâce à Jean Baptiste Colbert, la première société fondée en 1600 devient le « comptoir Français des Indes orientales ».
- 1757–1772** Pierre Poivre, botaniste et navigateur français, gouverneur de fort de France, a, pour le compte de la « Compagnie Française des Indes », réussit, à transplanter des poivriers à l'île Bourdon (l'actuelle Réunion), île de France (île Maurice) mais aussi dans les Caraïbes et en Guyane.
- 1795–1800** L'Amérique entra dans le commerce du poivre. Leur bateau, Rajah, s'est rendu à Sumatra pour aller chercher du poivre. Par la suite, l'Amérique est devenue un acteur important dans le commerce du poivre.

|             |                                                                                                                                |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1952</b> | Première station de recherche pour le poivre établie en Inde. (PRS : Pepper research station).                                 |
| <b>1954</b> | Introduction du poivre dans les régions d'Afrique tropicale.                                                                   |
| <b>1966</b> | Premier poivre hybride (Panniyur 1)                                                                                            |
| <b>1971</b> | All India sur les épices avec mandat de recherche sur le poivre.                                                               |
| <b>1972</b> | Création de la communauté internationale du poivre dont le siège est à Jakarta.                                                |
| <b>1975</b> | Création du centre national de recherche sur les épices (NRCS) avec un mandat important en matière de recherche sur le poivre. |
| <b>1996</b> | Mise à niveau de la NRCS à la Indian Institute of Spices Research.                                                             |

### **I.3 Classification systématique**

Le genre *Piper* selon la classification APG IV (Angiosperms Phylogeny Group) appartient à :

- La classe des *Magnoliopsida*
- L'ordre des *Pipérales*
- La famille des *Pipéraceae*

La famille des *Piperaceae* comprend 3737 espèces réparties en une dizaine de genre dont les deux principaux représentants sont le genre *Piper* et le genre *Peperomia*. Le genre *Piper* comprend 2248 espèces, ce qui en fait l'un des plus grands genre d'angiospermes.(4)

Parmi les espèces du genre *Piper*, le *Piper Nigrum* est de loin le plus utilisé et par conséquent le plus étudié. D'autres variétés font parties de cette famille : le « *Piper Cubeba* » donnant naissance au poivre Cubèbe (grain rond à petite queue d'où le nom de poivre à queue) ; le « *Piper Longum* » qui est le poivrier du fameux poivre Long (très utilisé dans l'antiquité et au moyen age, mais presque oublié de nos jours) ; et le « *Piper Borbonense* », découvert il y a quelques années, qui est le poivre Voatsiperifery de Madagascar. (5)

## I.4 Description de la plante



Figure 3 : Planche botanique d'une branche de *Piper nigrum* L

Légende :

1. Fragment d'un épi vert, montrant 3 fleurs bisexuées
2. Baie mure
3. Coupe transversale d'une baie mure
4. Coupe longitudinale d'une baie mure
5. Embryon

#### I.4.1 Le système racinaire

On distingue deux sortes de racines :

Les racines souterraines : composées de trois à six racines principales, fibreuses et noirâtres. De ces racines émergent un réseau de racines latérales souples et sarmenteuses formant un abondant chevelu superficiel, les racines plongeantes peuvent atteindre 30 à 60 cm de profondeur.(6)

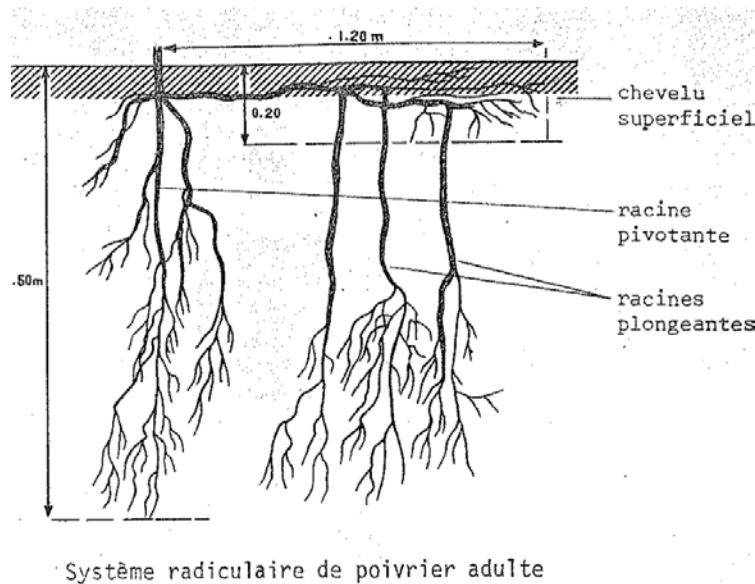


Figure 4 : Système racinaire de poivrier adulte

Les racines crampons : elles se développent en bouquets sur les nœuds des tiges. Elles sont de simples crochets fixateurs qui servent au poivrier à s'accrocher sur son support. Elles peuvent cependant se transformer en racines normales en absorbant des éléments nutritifs lorsqu'elles entrent en contact avec le sol. (7)

#### I.4.2 La partie aérienne

Le poivrier se présente sous la forme d'une liane vivace à tige ligneuse avec feuillage persistant, se fixant à son support par des racines adventices aériennes (crampons) et pouvant atteindre 10m de hauteur.

Elle est constituée de trois sortes de bois :

- **Des tiges verticales ou orthotropes** (ou de charpente) : elles forment la structure de la plante. Elles portent les racines adventives et génèrent les rameaux secondaires (plagiotropes).



- **Des tiges plagiotropes** (ou fructifères) portent les inflorescences et sont grossièrement horizontales.
- **Des stolons** : tiges aériennes situées à la base des tiges orthotropes, elles rampent sur le sol. Les stolons sont des organes végétaux de multiplication asexuée. Ils poussent au niveau du sol et ne portent pas de feuilles ou uniquement des feuilles réduites à des écailles. Ils sont formés d'entre nœuds et ils s'enracinent à son extrémité au contact du sol.

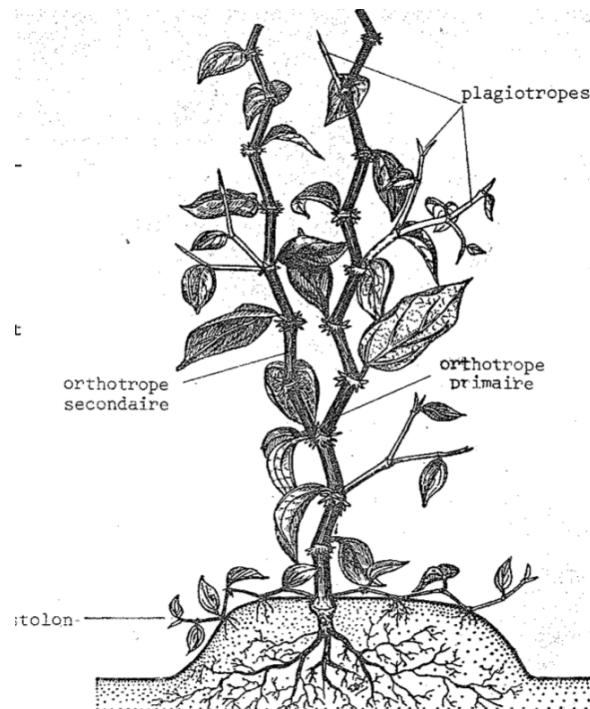


Figure 5 : Ramification d'un poivrier(7)

### Les tiges orthotropes et les rameaux plagiotropes

Les tiges du poivrier sont lisses, spongieuses, articulées et divisées en deux à leur sommet.

### Les tiges orthotropes

Les tiges orthotropes sont des lianes ligneuses, grêles, grimpantes et vivaces, pouvant dépasser dix mètres de haut.

Ces tiges sont flexibles et forment le squelette de la plante. Elles présentent des entre-nœuds de 7 à 10 centimètres de long, et d'1 à 4 centimètres d'épaisseur.

Entre chaque nœud se trouve une feuille, c'est aussi le point d'insertion d'un rameau plagiotrope et de racines adventives (ou racines-crampons).

### Les rameaux plagiotropes

Les rameaux sont alternes sur le bois orthotrope. Ils sont moins épais que les tiges (deux à trois millimètres d'épaisseur), ils sont aussi plus courts. Les feuilles sont alternes à l'aisselle desquelles naissent des bourgeons qui évoluent le moment venu en branches fructifères. Les nœuds ne portent pas de racines adventives.

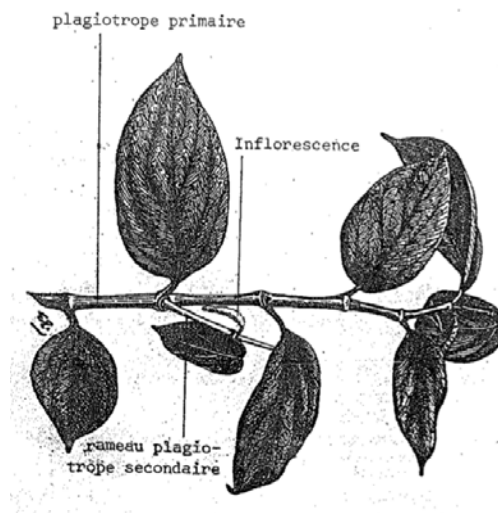


Figure 6 Portion de racine Plagiotrope (7)

### Les feuilles

Les feuilles sont alternes, de forme allongée et acuminées en leur sommet.

- Le pétiole : deux à trois centimètres de long, dilaté en une gaine au niveau de son point d'insertion qui embrasse le rameau et forme deux stipules latérales.
- Le limbe : entier, ovale et mesure de dix à quinze centimètres de long, et de cinq à dix centimètres de large. Les nervures médianes et latérales sont presque parallèles et anastomosées par des nervures transversales.



Figure 7: Le limbe foliaire d'un poivrier (8)

Le dimorphisme foliaire différencie les feuilles des tiges orthotropes de forme

régulière et de couleur vert foncé de celles des rameaux plagiotropes, asymétriques par rapport à leur nervure principale et de teinte plus claire. (8)

### Les inflorescences

L'inflorescence se présente comme un épi pendent de 20 à 50 fleurs. Les inflorescences sont des épis de 7 à 10 cm de long, opposés aux feuilles.



Figure 8 : Les inflorescences d'un poivrier

Elles naissent uniquement sur les rameaux plagiotropes et comptent jusqu'à 150 fleurs blanches, disposées en spirale. Les épis peuvent avoir uniquement des fleurs bisexuées ou des fleurs femelles. L'épi se détache en entier à maturation.(6)

### Les fleurs

Elles sont disposées en épis pendent et sont opposées aux feuilles terminales. Ce sont des fleurs qui n'ont ni calice, ni corolle. Seules les fleurs supérieures sont fertiles. Les fleurs sont sessiles à l'aisselle d'une bractée, et donc dépourvues de pédoncule floral. Elles ne comportent ni sépales, ni pétales, donc apérianthées.

La fleur femelle n'a qu'un seul ovaire ovoïde. L'ovaire est uniloculaire, et surmonté par un style très court en forme d'étoile à trois ou cinq branches. Il n'y a qu'un ovule orthotrope dans l'ovaire. La fleur bisexuée comprend en plus un androcée de deux étamines situées de part et d'autre de l'ovaire. Chaque étamine est formée d'un filet et d'une anthère à deux loges s'ouvrant par une fente longitudinale.

Les fleurs ne s'ouvrent pas en même temps. Elles commencent à se développer, en général, à

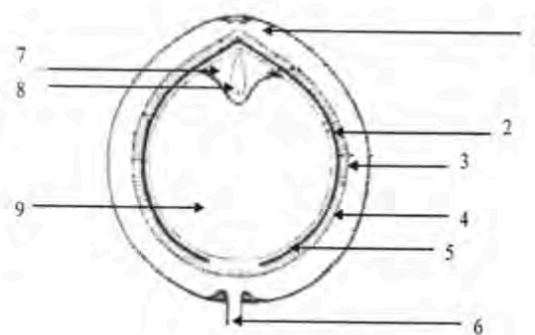
la base de l'épi. Dans la majorité des cas, le stigmate est réceptif avant que le pollen de la même fleur ne soit mur. De ce fait, la fécondation se fait entre les différentes fleurs d'un même épi.

La fécondation se fait par geitonogamie, et dépend du vent, de la pluie et des insectes. La geitonogamie est une pollinisation entre les différentes fleurs d'un même épi. Le mécanisme est un phénomène d'entraînement gravitationnel des grains de pollens par les gouttes de pluie ou de la rosée. Les épis pendent et les fleurs arrangées en spirale sont des facteurs favorables à la geitonogamie. (3)

### Le fruit et graine

L'ovaire devient une baie de 0,3 à 0,8 cm de diamètre, elle ne renferme qu'une seule graine (baie monosperme). Les baies, rondes et faiblement charnues sont appelées drupes. D'abord vertes, elles jaunissent puis rougissent à maturité et deviennent noires par dessiccation. Le grain de poivre est formé par un embryon droit, un endosperme réduit et d'un important péricarpe.

Il est composé depuis l'extérieur vers l'intérieur, de cinq parties distinctes : épicarpe, mésocarpe, endocarpe, téguments séminaux et péricarpe. Chaque partie possède sa propre structure.



- |                             |                              |
|-----------------------------|------------------------------|
| 1. Epicarpe                 | 6. Pseudo-pédoncule          |
| 2. Mésocarpe interne        | 7. Endosperme                |
| 3. Mésocarpe externe        | 8. Embryon à deux cotylédons |
| 4. Faisceaux libéro-ligneux | 9. Péricarpe                 |
| 5. Endocarpe                |                              |

Figure 9 : Coupe transversale d'une baie de Piper nigrum L.

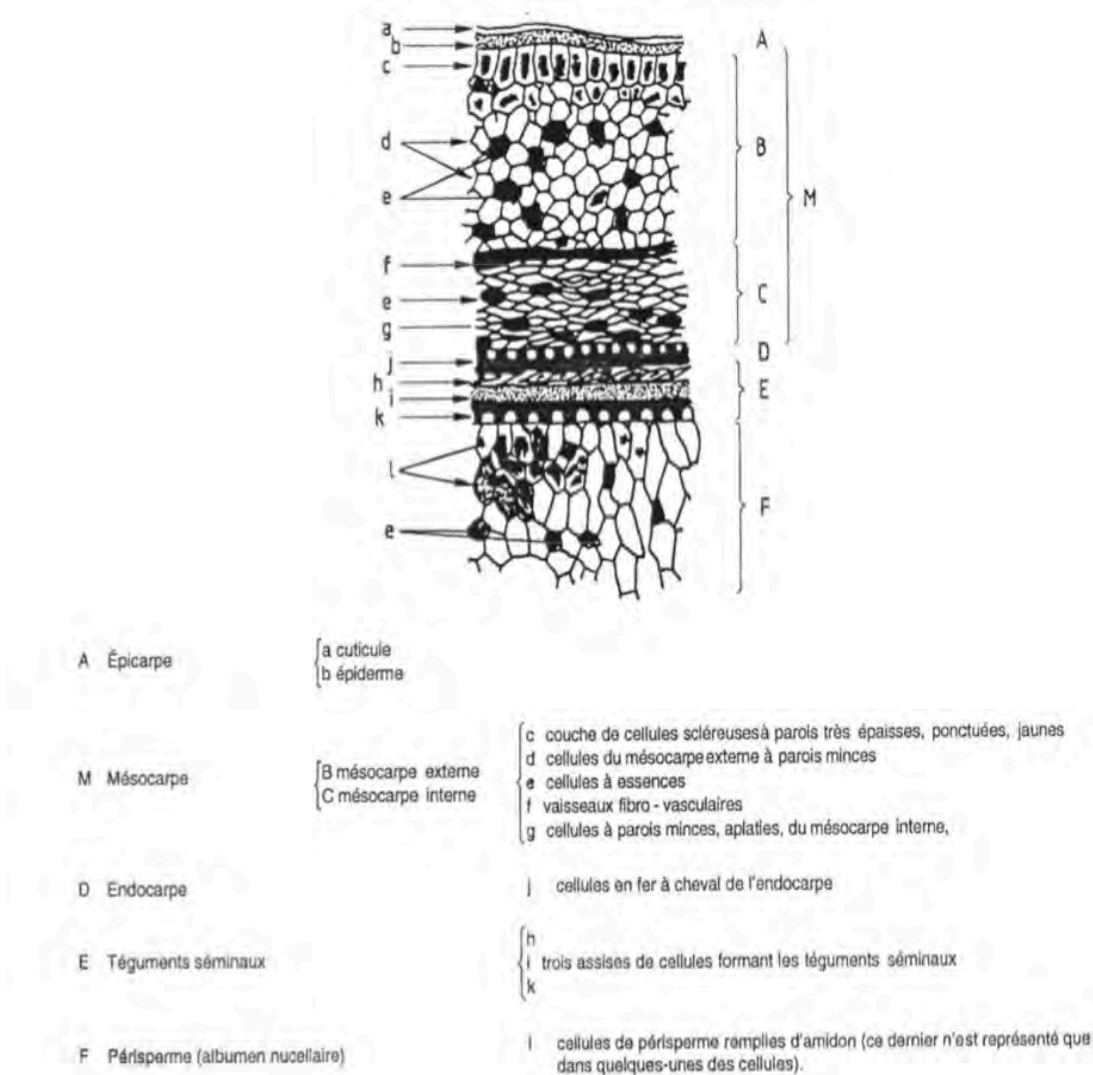


Figure 10 : Dessin d'une coupe microscopique longitudinale de la baie de Piper nigrum

## I.5 Production et commerce international

### I.5.1 Répartition Géographique

Actuellement, le poivre noir est cultivé en région équatoriale et tropicale humide. Il pousse avec succès entre le 20<sup>ème</sup> degré de latitude nord et sud et jusqu'à 1500m au-dessus du niveau de la mer. Les principaux producteurs sont les pays d'Asie du Sud-Est. Près de 85% de la production mondiale est localisée en Asie. Avec un rendement supérieur à 1200 kilos par hectare cultivés, le Vietnam est le plus grand producteur et exploitateur de poivre. La production de poivre noir était de 3,25,033 tonnes en 2018.

Global pepper production – 2017F

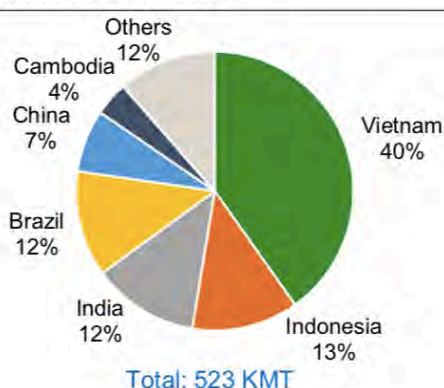


Figure 11 : Production mondiale de poivre en 2017 selon les pays en pourcentage  
(www.nedspice.com Pepper crop report 2017 Alfons van Gulick)

### I.5.2 Préférences et tolérances environnementales :

#### Facteurs favorisant sa croissance :

##### Chaleur :

Tout au long de l'année, la température moyenne idéale est de 28°C pour assurer la bonne floraison et la maturité des grappes. La culture tolère des températures comprises entre 10° et 40° C. Une faible variation des températures est un facteur favorisant le développement de la liane.(6)

##### Humidité :

Les degrés hygrométriques de l'air doivent être constamment élevés (de 80 à 90 %) pour assurer un taux de fécondation élevé lors de la floraison des lianes.

En effet, l'humidité favorise le détachement des masses formées par les grains de pollen à leur sortie des sacs polliniques. Elle permet aux branches stigmatiques de conserver leur turgescence, d'allonger la période de réceptivité du stigmate et donc d'augmenter les chances de pollinisation.(6)

##### Précipitations :

La pluviosité annuelle de 2 à 3 m avec des pluies régulières et réparties durant 7 à 8 mois est considérée comme idéale. Il lui faut également une saison moins arrosée de 4 à 5 mois afin de favoriser la maturation des fruits. (6)

### **L'exposition à la lumière :**

Le poivrier vit, à l'état sauvage, dans les grandes forêts vierges. C'est une plante d'ombre. L'exposition directe au soleil nuit à sa vigueur car elle provoque une floraison trop abondante. Néanmoins, si la nébulosité est excessive, la fructification puis la maturation des grappes se feront dans de moins bonnes conditions. Le poivrier demande donc un ombrage léger.

### **Sols :**

Le poivrier demande des sols profonds, perméables, frais, bien drainés ayant une bonne structure physique, riches en matières minérales (phosphore, potassium, soufre, calcium, magnésium et surtout azote) et en humus. Il préfère les sols argilo-siliceux. Il redoute particulièrement l'eau stagnante et il faut que la nappe phréatique soit à au moins 2 m de la surface du sol. Dans les zones très arrosées on placera les poivriers sur les terrains en pente faible afin de faciliter le drainage. En ce qui concerne le pH, il faut au poivrier une légère acidité de 5,5 à 7.

### **Altitudes :**

Le poivrier tolère un maximum d'altitude de 1 500 mètres au-dessus de la mer. (6)

### **Les facteurs défavorisant :**

Le poivrier redoute les pluies violentes qui risquent de stagner au pied des lianes ainsi que les cyclones et les grands vents. Les grandes sécheresses leur sont également néfastes.

## **I.5.3 La croissance et le développement**

Après la floraison il faut environ 9 mois avant de cueillir les baies mures. Elles murissent sur une période 2 à 6 mois en fonction du climat et de la latitude. Les baies sont vertes au début virant au jaune puis au rouge à maturité. Les baies sont récoltées tous les 7 à 14 jours. Le premier rendement commercial est récolté à partir de la troisième année et le pic de production à partir de la septième année, puis à partir de vingt-cinq ans le rendement diminue.

## **I.5.4 Agroforesterie et environnement**

Palissage : le poivre étant une vigne grimpante, des supports tel que des arbres à écorce rugueuse (noix de coco) peuvent être utilisés pour soutenir les plants.(9)

Paillage : Les poivriers ont un système racinaire peu profond. L'utilisation d'une couverture de sol organique est bénéfique. Il maintient le sol humide et réduit les fluctuations de températures entre le jour et la nuit. (9)

#### I.5.5 Multiplication et plantation

Il existe au moins trois méthodes de production de semence du poivre noir :

- la propagation par graines (semis)
- la propagation par boutures
- la propagation par boutures enracinées
- Semis

Les graines sont obtenues en trempant les baies bien rouges dans de l'eau pendant 2-3 jours, elles sont ensuite déulpées puis mises à sécher à l'ombre. On estime qu'un kilogramme de graines mûres donne naissance à huit mille semences.

Elles sont ensuite disposées en pépinières sur un parterre humide et ombragé, composé d'un mélange de humus et de sable. Pour éviter le déplacement des graines pendant les arrosages une fine couche de sable est déposée sur les semences.

Elles commencent à germer au bout de 30 jours et sont transplantées 6 mois plus tard après avoir produit 4 feuilles.

Ce mode de propagation est difficile dans les plantations conventionnelles car la germination et la pousse des jeunes plants prend beaucoup de temps. De plus la propagation sexuelle provoque une scission génétique qui peut conduire à la production de plantes avec les sexes séparés (mâle et femelle séparés). (10)

- Bouturage

C'est la forme de propagation la plus répandue dans la multiplication des poivriers. Les boutures sont sélectionnées sur la partie terminale des tiges principales (orthotropes) âgées d'un ou deux ans.

Ces tiges orthotropes doivent être saines, productives et posséder des racines-crampons bien



solides. Au préalable il convient d'éliminer l'entre nœud terminal ainsi que les feuilles et les pousses latérales du 3<sup>ème</sup> au 7<sup>ème</sup> nœud, en conservant toutefois les feuilles des entre nœuds supérieurs. Un tronçon d'environ 60 cm sous le 7<sup>ème</sup> nœud est enlevé.

Elles sont plantées à 45° à 2 - 3 nœuds et à l'abri du soleil. Les racines naissent 2 mois plus tard, on leur place un tuteur provisoire de deux mètres de haut. Le tuteur définitif n'est planté qu'au bout de trois ans. Les premières fleurs font leur apparition à un an, les inflorescences sont supprimées durant les trois premières années pour éviter de fatiguer la plante. Le taux de réussite est de 30%.

- Production de boutures racinées

Cette méthode consiste à utiliser des boutures de racines, les pousses étant directement attachées à la plante elle-même.

Les pousses sont maintenues enroulées sur des piquets en bois fixés à la base de la vigne pour empêcher les pousses d'entrer en contact avec le sol et les racines en grève. Après environ 2 mois la pousse est découpée et plantée sur 2 à 3 nœuds soit dans des pépinières soit dans des sacs en polythène remplis de terreau.

Une ombre adéquate doit être fournie et les sacs en polythène doivent être irrigués fréquemment. Les boutures sont prêtes à être plantées de mai à juin.

- Types de cultures

| <u>Culture extensive</u>                                                                                                                                                                   | <u>Culture intensive</u>                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sur tuteurs vivants</li> <li>- Densité : 750 plants/ha</li> <li>- Attache commaire</li> <li>- Fumure réduite</li> <li>- Récolte unique</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sur tuteurs morts</li> <li>- Densité : 2500 plants/ ha</li> <li>- Attache à chaque nœud</li> <li>- Avec fumure</li> <li>- Récoltes au fur et à mesure de la maturité</li> </ul> |

- Choix du tuteur

Tuteurs vivants : on utilise les arbres droits au feuillage léger et dont le système racinaire ne doit pas rentrer en concurrence avec le poivrier.

On utilise les plantations existantes ou les arbres de forêts laissés en place lors du défrichage.

Tuteurs morts : les tuteurs morts sont des bois durs de longue durée, ils ont pour avantage de ne pas rentrer en compétition alimentaire avec les poivriers. La culture sur tuteurs morts apporte un meilleur rendement car les plantations peuvent être plus serrées. Les inconvénients sont que les tuteurs morts se dégradent rapidement par les insectes et les agents fongiques. Ils offrent moins d'ombrage et donc les plantations de poivrier peuvent souffrir plus en saison sèche. (11)

#### I.5.6 Gestion des sols

La bonne gestion des cultures après la plantation consiste à lutter contre les mauvaises herbes, protéger contre les parasites et les maladies, la fertilisation et / ou le paillage, l'irriguer pendant les périodes sèches, tailler.

Le paillage peut être un bon moyen pour garder le sol frais et aéré. Celui-ci peut être composé de feuilles (de tuteurs vivants), on parle alors de paillage mort.

Les fumures organiques peuvent y être ajoutées, formées d'émondage des tuteurs vivants, de fumiers, d'engrais.

#### I.5.7 Le taillage

La taille débute à la fin de la première année, après la récolte et donc en fin de saison sèche.

Elle a pour objectif dans les premières années de développer le système racinaire de la plante et d'obtenir des branches fructifères, plus vigoureuse et étoffées. Toutes les lianes sont recépées à 20 cm du sol.

Les deux premières années toutes les fleurs sont supprimées.

Au cours de la troisième année, seuls les épis floraux du tiers inférieur de la liane seront conservés pour ne pas épuiser la plante.

La quatrième année, les deux tiers des fleurs sont conservées de la liane.

Le poivrier est considéré comme adulte à partir de la cinquième année. De plus un étêtage régulier est effectué afin de maintenir les lianes à hauteur désirée. Les lianes doivent former un cylindre régulier de feuillage de 3 à 4 mètres de hauteur.

### I.5.8 Récolte

En fonction des variétés, la récolte suit la floraison de six à huit mois. Elle se pratique à la main, grappe par grappe, sur une échelle ou au sol. Suivant la nature du poivre désiré, les baies sont à différents stades de leur maturité, lorsque les baies sont déjà tombées par terre, elles ne peuvent pas être ramassées car la maturité a été atteinte.



Figure 12 : Calendrier de la récolte de poivre  
(<http://www.nedspice.com/upload/produkten/thumbs4/000001-1735301-937.jpg>)

### Différents types de poivre

Le poivre est commercialisé sous différentes couleurs qui correspondent au degré de maturité des baies et méthodes de traitement :

#### Le poivre vert :

Ce produit est obtenu à partir de baies de poivre immatures d'environ 6 mois après la floraison. Il existe trois modes de conservations :

- *Poivre vert sec* : les baies sont séchées à l'air, à l'abri de la lumière, pour ensuite être emballées.
- *Poivre vert en saumure* : après sa récolte, les baies sont lavées, calibrées, triées selon

le diamètre puis mis dans de la saumure (solution de sel de cuisine, additionnée de vinaigre ou d'acide citrique) ce qui empêche le phénomène d'oxydation.

- *Poivre vert lyophilisé* : le poivre vert est cuit pendant vingt minutes puis déposé durant dix heures dans de l'eau glacée. Une fois congelé, on lui retire l'eau sous vide à une température de moins 70°C durant quatre heures.

### **Le poivre rouge**

Les baies sont récoltées à maturité après 9 mois. Elles sont ensuite séchées de préférence à l'ombre pour qu'elle garde la couleur rouge.

### **Le poivre noir**

La récolte s'effectue en début de maturation soit environ 7 mois après la floraison des épis fructifères. Les baies sont jaunes verdâtres et deviennent rouges à la base des épis. Elles sont dures au toucher.

Après l'égrenages des grappes, un séchage naturel au soleil est effectué une première fois durant 2 ou 3 jours. L'enveloppe des baies noircit et se fripe. Elles sont ensuite passées au tamis.

Ensuite, il y a le blanchiment en plongeant le poivre quelques minutes dans l'eau bouillante. Cela provoque une lyse des parois cellulaires des cellules de la baie qui libère les polyphénoloxydases résistantes à la chaleur. Ces enzymes entraînent une polymérisation des phénols en polymères noirs donnant alors une couleur noire au poivre.

Les baies sont à nouveau séchées en extérieur ou dans des séchoirs. Les fruits sont ensuite tamisés une deuxième fois afin de se débarrasser de leur enveloppe externe.

On reconnaît le poivre de qualité lorsqu'il est, gros (3-6mm) peu ridé, pesant, brun, se décompose à l'écrasement et laisse un peu de gras. A l'inverse le poivre de mauvaise qualité est creux, léger, noir et forme de la poussière lorsqu'on l'écrase.

L'emballage des baies s'effectue en fonction du tri densimétrique. Il classe le poivre par catégories commerciales.

Un rendement de 32% peut-être attendu lors de la transformation de baie fraîche en poivre noir.

## **Le poivre blanc**

La récolte des épis se fait 9 mois après la floraison lorsque les baies sont totalement mûres. Les baies sont égrenées, puis placées dans des paniers perforés, puis macèrent dans de l'eau froide. Ce trempage facilite l'élimination de la partie pulpeuse (épicarpe et mésocarpe externe) des fruits, il dure entre 7 et 10 jours. On élimine ensuite par frottements manuels l'enveloppe des fruits, puis les débris sont éliminés par tamisage. Les baies sont soigneusement lavées une deuxième fois, puis séchées pendant plusieurs jours sur des sols en ciment, jusqu'à ce qu'ils deviennent jaune-blanchâtre. (8)

Avant d'être emballés, les baies séchées sont à nouveau triées pour éliminer les débris restants. Les grains de poivre sont ronds, de surface lisse et légèrement aplatis au niveau des pôles, et ont un diamètre de 2 à 4mm. Le séchage entraîne une perte de poids, un rendement de 28% peut être attendu lors de la transformation de baies fraîches en poivre blanc. (12)

### **I.5.9 Stockage et conservation**

L'emballage doit être adapté aux conditions de stockage ainsi qu'à la qualité du produit.

Le poivre déshydraté doit être stocké dans des endroits frais à l'abri de la lumière et de l'humidité. La lumière modifie la couleur, tandis que la chaleur réduit la durée de vie du produit.

Afin de protéger le poivre de l'humidité et de la lumière, il est idéal de conserver le poivre dans des récipients hermétiques et opaques (tel que le verre ou la porcelaine).

Le poivre noir moulu est stocké dans des récipients scellés et expédié rapidement afin de minimiser la perte de qualité. Sous forme pulvérisée, le poivre perd plus facilement son arôme. Il est donc préférable de consommer du poivre en grains, à moudre en fonction de ses besoins. Après ouverture, le poivre vert et rouge (marinés), doivent être conservé dans un réfrigérateur.

### **I.5.10 Les ravageurs et maladies**

#### **La pourriture des racines**

Le champignon, *Phytophthora capsici* provoque en contaminant le sol le pourrissement des racines. C'est la plus destructrice des maladies. Elle se produit principalement pendant la mousson.

Symptômes : les symptômes de pourriture racinaire comprennent le flétrissement des feuilles et

la décoloration des tiges près de la limite du sol. Cependant, ces agents pathogènes peuvent également attaquer le feuillage, provoquant des brûlures des feuilles et des baies. Ces maladies peuvent rapidement tuer les poivriers dans les 10 jours.

Le traitement préventif : il est essentiel d'éliminer et de détruire les lianes mortes ainsi que le système racinaire environnant car cela réduit l'accumulation d'inoculum (population de champignons). Le traitement consiste par pulvérisation des feuilles et de la base des tiges, avec une solution de sulfate de cuivre à 2% appelée bouillie bordelaise. (11)

### **Ravageurs des baies**

*L'anthracnose* : causée par les agents phytopathogènes fongiques du genre *Colletotrichum*. Elle survient après la saison des pluies.

Symptômes : Les baies touchées présentent des plaques brunâtres creuses au début et leur développement ultérieur est affecté. Au cours des étapes ultérieures, la décoloration augmente progressivement et les baies présentent les fissures caractéristiques. Enfin, les baies deviennent noires et sèches. Le champignon provoque également des lésions brunâtres anguleuses à irrégulières avec un halon chlorotique des feuilles.

*Cephaleuros mycoïdea* : c'est une algue qui pénètre dans les fruits, plus rarement sur les feuilles et les tiges. Elle provoque la chute de ces fruits et la mort du poivrier.

*Lophobaris piperi* : c'est un coléoptère de couleur marron foncé qui creuse des trous dans les baies et provoque la chute prématurée des branches. Pour lutter contre celui-ci c'est d'élaguer la plante.

### **Maladie des feuilles :**

*Radophilus similis* : un nématode foreur des racines, attaque les lianes en production, diminue l'absorption de l'eau et entraînant un jaunissement des feuilles puis leur chute. Une maladie très contagieuse « yellow disease». Ces insectes attaquent en premier puis sont relayés par les champignons qui terminent la destruction du poivrier.

*Corticium salmonicolor* et *Marasmius scandes* : ces deux champignons peuvent s'associer pour attaquer les feuilles et les branches du poivrier. Sur l'écorce des branches en présence de *Corticium salmonicolor* apparaissent des boutons blancs puis roses, le mycélium de *Marasmius*

*scandes* forme une toile sur les feuilles et les tiges.

*Rosellina bunodes* : ce champignon entraîne un jaunissement des feuilles qui tombent, puis la plante se dessèche. (11)

#### Etude de la composition chimique

##### I.5.11 Composition générale du *piper nigrum* L

Au cours de la maturité, la concentration en amidon augmente alors que la teneur en l'huile essentielle et de pipérine diminuent. (13)

| Composés                   | Concentration en g/100g |
|----------------------------|-------------------------|
| Amidon                     | 32,1 - 42,8             |
| Protéines                  | 2,1 - 6,0               |
| Sucres solubles dans l'eau | 2,3 - 8,0               |
| Pipérine                   | 1,8 - 4,2               |
| Huile essentielle          | 1,4 - 5,2               |
| Oléorésine                 | 5,9 - 13,9              |
| Acides aminés libres       | 0,3 - 0,8               |
| Phénols                    | 0,3 – 0,6               |

Tableau 1: Composition organique et minérale de l'équivalent de 100g de poivre (Ciqua  
Table de composition nutritionnelle des aliments. <https://ciqua.anses.fr/>)

Valeur énergétique : 330 Kcal

Eau : 9g

Protéines : 13,3g

Lipides : 7,5g dont acides gras saturés : 2,9g

Glucides : 39,3g dont sucres totaux : 0,64g

Fibres alimentaires : 25,9g

Sel Chlorure de sodium : 0,036g

Calcium: 480mg

Fer: 17mg

Magnésium: 190mg

Phosphore: 170mg

Potassium: 1600mg

Sodium :14,2mg

Zinc : 0,99mg

Cuivre :1mg

Manganèse: 15mg

Sélénium : < 20ug

B-carotène : 608ug

Vitamine K1 : 144ug

Vitamine C : < 0,5mg

Vitamine B1 ou Thiamine : 0,12mg

Vitamine B2 ou Riboflavine : < 0,12mg

Vitamine B3 ou PP ou Niacine : 0,46mg

Vitamine B5 ou Acide pantothénique : 1,82mg

Vitamine B6 : 0,23mg

Vitamine B9 ou Folates totaux : 21,8ug

Vitamine B12 : 0

Acides gras monosaturés: 2,06g

Acides gras Polyinsaturés: 2,17g

Acide Oleique : 2,06 g

Acide Linoleique : 1,54g



Acide alpha-linolénique : 0,63g

La quantité de pipérine varie dans les plantes appartenant à la famille des pipéracées, sa teneur peut être influencée par les facteurs environnementaux. (14)

#### I.5.12 L'huile essentielle

Définition de la Commission de la Pharmacopée Européenne : « Produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. Une huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition. »

L'essence de poivre est limpide, d'incolore à vert pale, à l'odeur caractéristique des grains mais ne contient pas de saveur piquante. On utilise généralement les fruits de poivre noir pour y extraire l'huile car ils sont moins onéreux que leurs dérivés. Elle est localisée dans le mésocarpe interne de la graine. L'huile est extraite par distillation à la vapeur de grain de poivre séchés. Cette transformation est principalement réalisée par les Etats Unis ou l'Europe occidentale qui en sont les principaux consommateurs. Son arôme est prisé par l'industrie du parfum et des arômes.

#### Propriétés physico chimiques

| <u>CARACTERISTIQUES</u>  | <u>SPECIFICATIONS</u> |
|--------------------------|-----------------------|
| Indice de réfraction     | 1,478-1,488           |
| Densité                  | 0,860-0,884           |
| Pouvoir rotatoire        | -1° à -23°            |
| Solubilité dans l'eau    | Insoluble             |
| Solubilité dans l'alcool | Soluble               |
| Point d'ébullition       | Environ 167°          |
| Point de solidification  | Inférieur à 20°       |

Tableau 2 : Propriétés physico chimiques de l'huile essentielle du poivre noir

L'huile essentielle est composée essentiellement terpènes représentés par des :

- **Monoterpènes :**

- o  $\alpha$ -pinène ; 14,39%
- o  $\beta$ -pinène 11,46%
- o Limonène 17,26%
- o Myrcène 2,25%
- o  $\alpha$ -phellandrène 2,48%
- o  $\Delta^3$ -Carene 11,37%

- **Sesquiterpènes :**

- o  $\beta$ -caryophyllène 21,30 %
- o D-Germacrène 2,95%

Elle est aussi constituée en faible proportion de dérivés de type phényl'éther comme l'eugénol, le safrole, la myristicine. (Voir annexe 3 : Fiche d'analyse de l'huile essentielle de Poivre noir (Pranarom)).

#### I.5.13 Oléorésine

La résine est localisée dans le mésocarpe, l'épicarpe et téguments séminaux du fruit. Elle est obtenue par extraction répétée de poivre moulu au moyen de solvants organiques (tels que l'acétone, l'éthanol, le dichloroéthane, l'éther, ou l'acétate d'éthyle), puis par élimination du solvant sous pression. Elle représente environ 6-13% des baies.

- *Caractère* : liquide visqueux de couleur vert bleuâtre
- *Saveur* : elle possède l'odeur, la saveur et le goût du poivre noir.
- *Compositions* : 15-20% d'huile volatile, 35-55% de pipérine. (15)

#### I.5.14 Pipérine

La pipérine (1-peperoyl piperidine) est l'alcaloïde piquant, il est isolé pour la première fois sous

forme de composé cristallin, par Hans Christian Orstein en 1819. La pipérine est un solide de formule moléculaire  $C_{17}H_{19}NO_3$ , point de fusion  $128^{\circ}C$ , optiquement inactif, peu soluble dans l'eau avec l'isomérisie cis-trans. C'est une base faible, hautement lipophile et qui présente une cinétique d'absorption passive non saturable avec une clairance d'absorption courte et un coefficient de perméabilité apparente élevé. Après hydrolyse acide ou alcaline, il se décompose en pipérine basique volatile : la pipéridine ( $C_5H_{11}N$ ) et l'acide pipérique ( $C_{12}H_{10}O_4$ ). (16)

La 1-pipéroylpipéridine (pipérine) existe sous 4 structures d'isomères :

- Pipérine (trans-transisomère)
- Isopipérine (cis-transisomère)
- Chavicine (cis-cis-isomère)
- Isochavicine (trans-cois-isomère)

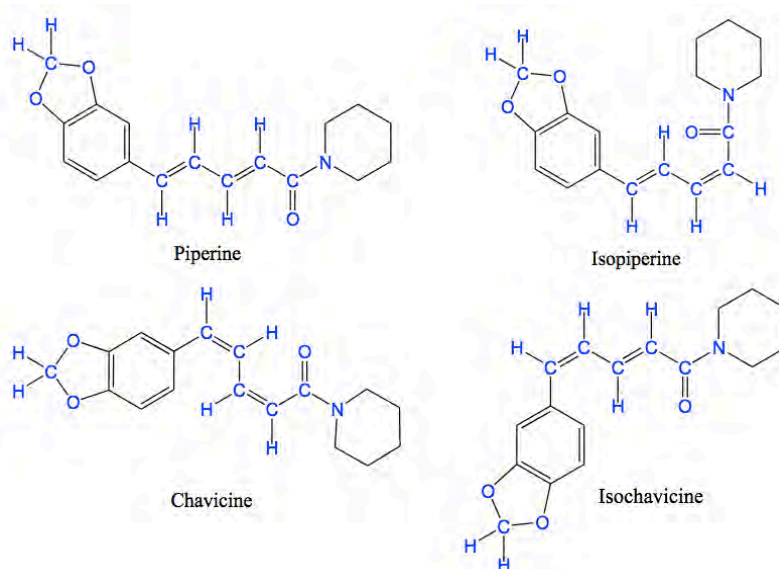


Figure 13 : Représentation moléculaire de Pipérine, Isopipérine, Chavicine et Isochavicine

D'autres alcaloïdes ont été identifiés : la pipéranine, la pipérettine, la pipéryline A, la pipéroléine B et la pipéricine. Néanmoins, leurs propriétés piquantes se sont avérées faibles. Les structures chimiques de la pipérine et de ses analogues sont illustrées à la figure 15. (14)

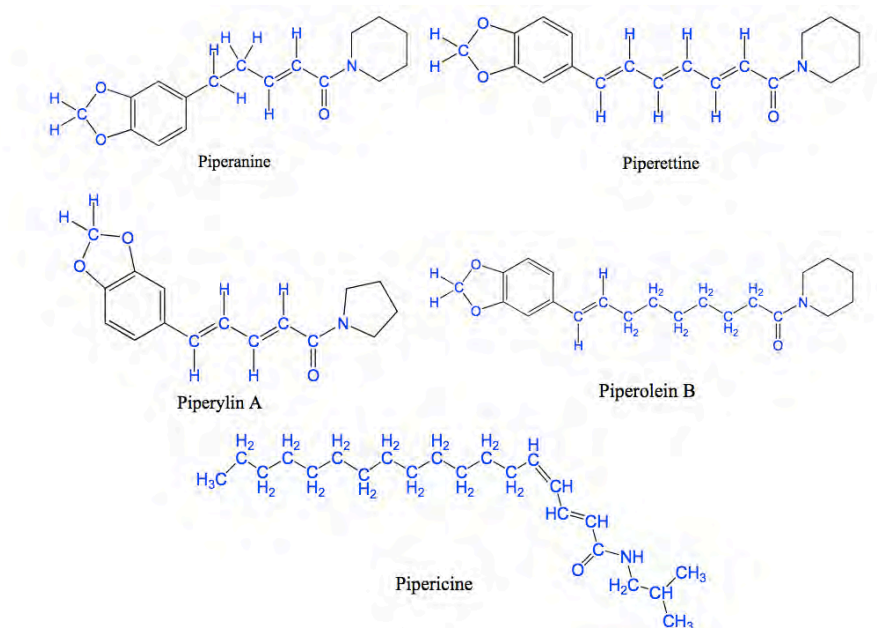


Figure 14 : Représentation moléculaire de Piperanine, Piperettine, Piperylin A, Piperolein B et Pipericine

L'extraction par solvants à l'aide d'hydrocarbures aliphatiques et chlorés est l'une des méthodes classiques d'extraction de la pipérine. (17)

Cependant, ces solvants ne sont pas sélectifs vis-à-vis de la pipérine et, par conséquent, l'extrait ainsi obtenu contient toujours des composants majeurs tels que des résines et des gommés. Pour les applications pharmaceutiques, la pureté des pipérines doit être comprise entre 95% et 98%. Par conséquent, l'extrait d'oléorésine d'une pureté de 40% à 50% nécessite des purifications supplémentaires.

**Purification :** Le procédé le plus courant pour la purification de la pipérine est la cristallisation à partir de solutions alcooliques aqueuses et le traitement avec des solutions alcalines aqueuses qui réduisent inévitablement le rendement en pipérine. De nombreux types de solvants sont utilisés pour l'extraction de la pipérine : (18), (19)

- le dichlorométhane
- l'éther de pétrole
- l'éther diéthylique
- l'éthanol,

- solutions d'hydrotrope

- solutions ioniques

**Extraction** : Les méthodes d'extraction traditionnelles au solvant incluent l'extraction par trempage, macération et Soxhlet. Ces méthodes nécessitent soit une longue durée d'extraction ou une température élevée, qui impliquent le risque de dégradation thermique de composés bioactifs thermo-sensibles.(20)

Afin de minimiser les pertes, d'autres méthodes plus modernes d'extraction ont été pensées :

- L'extraction supercritique au dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>)
- L'extraction assistée par ultrasons (UAE)
- L'extraction assistée par micro-ondes (MAE).

Bien que ces techniques soient tout à fait susceptibles d'extraire de la pipérine avec une pureté élevée et un rendement amélioré, elles sont encore sous-utilisées et peu de travaux ont été publiés à leur sujet. (16)



Figure 15 : Un schéma d'isolation de pipérine à partir de poivre utilisant différentes méthodes d'extraction. (Institute of Food Technologists 2016)

**Biosynthèse :** La biosynthèse est initiée par une séquence de réactions telles que la condensation, la décarboxylation, la désamination oxydative et la cyclisation.

Les différentes investigations suggèrent que la voie de biosynthèse de pipérine impliquerait le précurseur d'acide aminé L-lysine. L'ensemble du processus de biosynthèse comprend deux étapes :

- L'étape 1 se produit principalement par réaction de condensation impliquant la N-hétérocycle pipéridine et le thioester pipéroyle-CoA, qui fournit le potentiel de transfert de groupe requis dans la réaction.

- La N-hétérocycle pipéridine est issue de la décarboxylation de l'acide aminé L-lysine en présence de phosphate de pyridoxal (PLP) en cadavérine, qui passe directement par la désamination oxydative par l'enzyme diamine oxydase pour donner un amino-aldéhyde. Ensuite, cet amino-aldéhyde accélère la cyclisation pour donner l'imine  $\Delta^1$ -pipéridine, qui est ensuite réduite à la pipéridine, puis cette pipéridine générée réagit avec le pipéroyle-CoA (étape 2) pour donner de la pipérine. Cependant, cette étude mécaniste proposée n'a pas encore été prouvée ; Par conséquent, diverses études enzymatiques basées sur la biosynthèse de composés analogues tels que la coumaroylagmatine et la feruloyltyramine ont été clairement démontrées, ce qui montre clairement que la formation de ce type de liaisons acide-amide peut être réalisée par l'intermédiaire de dérivés d'acyl-CoA.

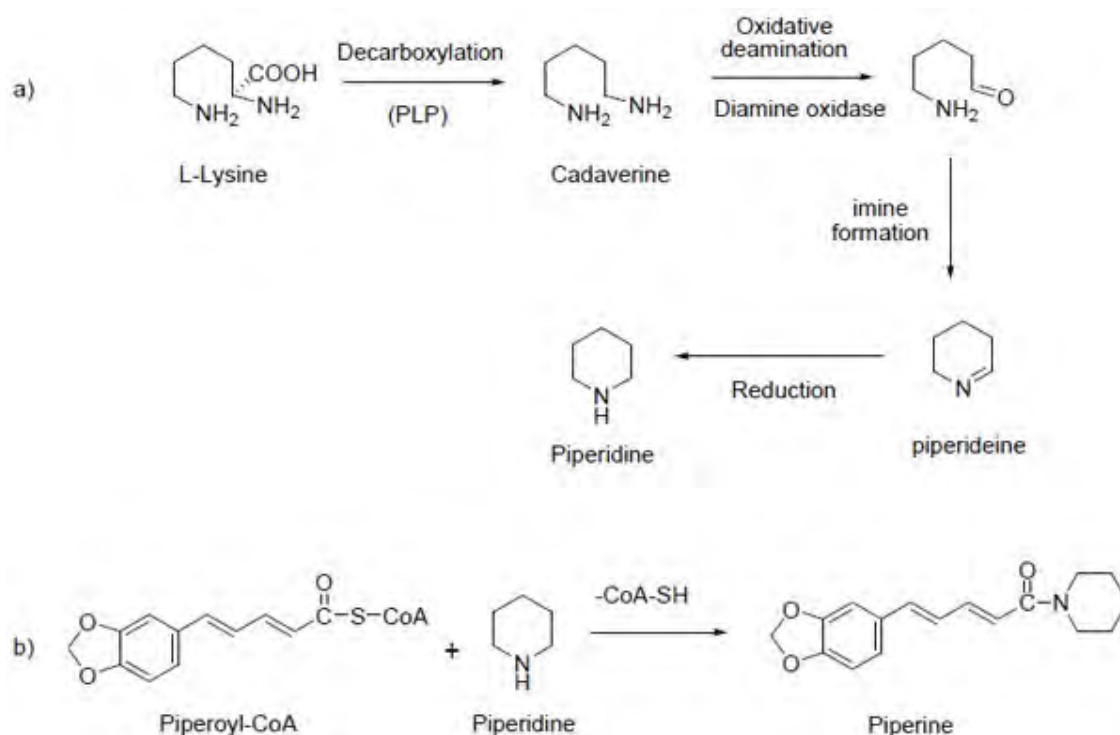


Figure 16 : (a) Biosynthèse de la pipéridine de la L-Lysine (b) Réaction catalysée par la pipéridine pipéroyltransférase de *Piper nigrum* (21)

En ce qui concerne la biosynthèse de la pipérine, un alcaloïde naturel, les deux exigences principales sont remplies avec succès par la préparation du pipéroyle-CoA et cette découverte a permis de démontrer qu'une nouvelle acyltransférase obtenue à partir des pousses de *Piper nigrum* est capable de synthétiser quantité appréciable de pipérine en présence de pipéroyle-coenzyme A et de 2 pipéridine et représente donc une source enzymatique potentielle. Diverses études fournissent des informations sur la vitesse de réaction lors de l'utilisation de différents

substrats et des taux de réaction mineurs sont observés avec des bases telles que la pyrrolidine et la 3-pyrroline, les autres noyaux hétérocycliques apparentés tels que la pyridine, le pyrrole, le tétrahydropyranne.(21)

### **Synthèse chimique de pipérine et de composés annexes :**

Le constituant bioactif le plus efficace a suscité un intérêt potentiellement plus grand pour leur synthèse, de sorte qu'ils puissent être utilisés comme produits pharmaceutiques potentiels. La pipérine est issue de l'isomère trans-trans de la 1-pipéroyle pipéridine.

La pipérine peut être synthétisée sélectivement en stéréo par la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. La préparation de la pipérine implique la réaction de l'ester phosphonate de méthyl-4-bromo-2-buténoate et de pipéronal en présence de méthoxyde de sodium. Cela génère le carbanion de phosphate qui subit en outre une réaction de type Wittig pour former le trans-alcène trans, le méthylpipérate {(E, E) -5- (3,4-méthylènedioxyphényl) -2,4-pentadiénoate}.

Ainsi, la réaction du méthyl-pipérate avec la pipéridine en présence de méthoxyde de sodium et de méthanol donne la pipérine. Schobert donne une préparation plus récente d'analogues de la pipérine qui utilise une réaction intermoléculaire à trois composants entre les aldéhydes (alkyle ou aryle), les amines (1 ° ou 2 °) et le céténylidènetriphénylphospharane. En dehors de cela, divers analogues amides de pipérine ont été synthétisés en utilisant des aldéhydes aromatiques substitués qui subissent généralement une hydrolyse alcaline en présence d'éthanol et fournissent les unités basiques telles que la pipéridine, la pyrrolidine ou l'isobutylamine et leurs acides correspondants tels que l'acide pipérique. Acide pipérylique ou acide guinéensique, en fonction de la nature de la chaîne carbonée de l'amide concerné.(21)

### **Procédés analytiques et techniques de détermination de pipérine :**

Dès le début de tout produit pharmaceutique officiel, les méthodes de dosage analytique sont incluses dans les monographies du Compendia dans le but de caractériser la molécule du médicament. Il a été observé que le spectre infrarouge affichait des bandes d'absorption à 1650 (amide carbonyle  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturé), 1605 (CH conjugué trans = CH), 1000 (liaison styryle) et 925 (groupe méthylènedioxy), tandis que les groupes perhydro et  $\Delta$  La  $\beta$ ,  $\gamma$ -dihydropipérine et les amides apparentés sont dépourvus de bande vers 1605.



Les signaux de RMN  $^1\text{H}$  sont rapportés dans les régions de champ bas et élevé. Les deux régions présentent des pics significatifs pour les valeurs de déplacement chimique de, 6,424 - 7,65 pour les protons éthyléniques et aromatiques et pour la valeur de transfert chimique à 5,972 pour les protons de méthylènedioxy, comme pour la piperlongumine, la pipérine, la wisanine, la trichostachine et la sylvatine. Les pics d'absorption UV du chromophore de type pipérine sont de 250, 304, 378 nm, quelle que soit la fraction amino aliphatique telle que la pipérine et la piperlongumine, qui présentent des caractéristiques UV identiques. Cependant, la tétrahydropipérine et ses analogues ont des pics d'absorption à 232 et 285 nm très proches des 3,4-méthylènedioxybenzènes. (21)

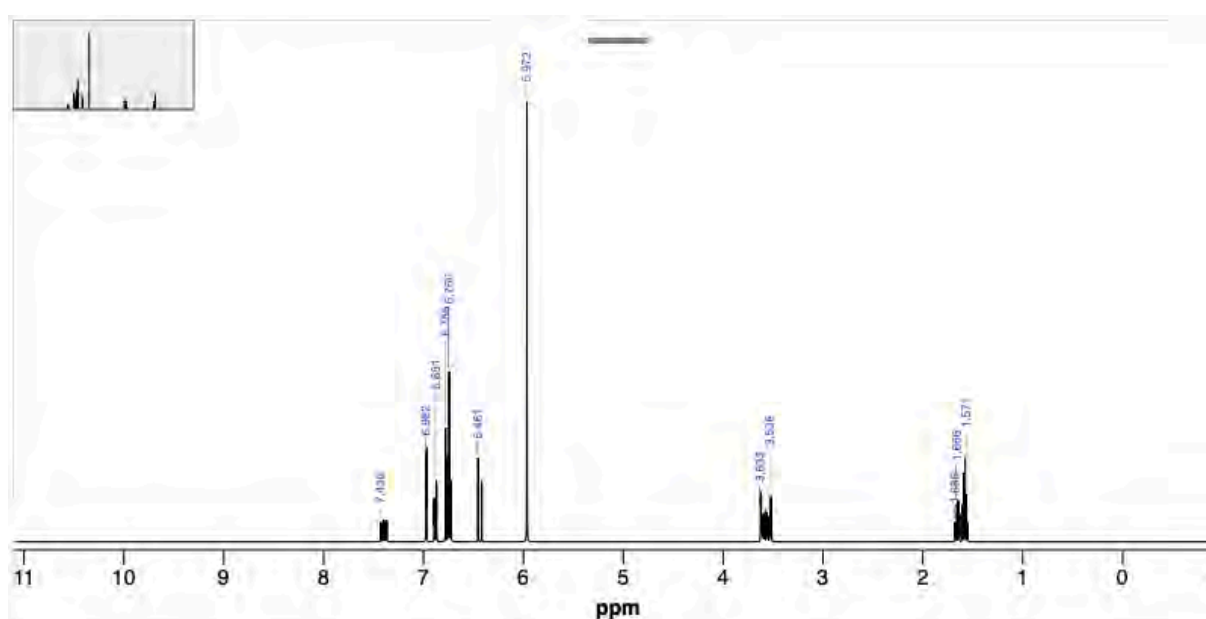


Figure 17 : Spectre  $^1\text{H}$ RMN Piperine avec  $\text{CDCl}_3$  solvant (www.drugbank.ca)

## II. L'USAGE THERAPEUTIQUE DU POIVRE NOIR ET SES CIBLES

Le poivre noir est connu pour ses nombreux effets thérapeutiques depuis l'antiquité. Des applications en usage interne et externe avec plus ou moins des preuves scientifiques. Cette partie concerne surtout les potentiels usages thérapeutiques de nos jours et les études scientifiques les plus récentes pour illustrer les modes d'action. Le poivre noir ou pipérine peut être utilisé en usage externe dans le cas de vitiligo, mais la voie d'administration majoritaire reste l'usage interne par voie orale.

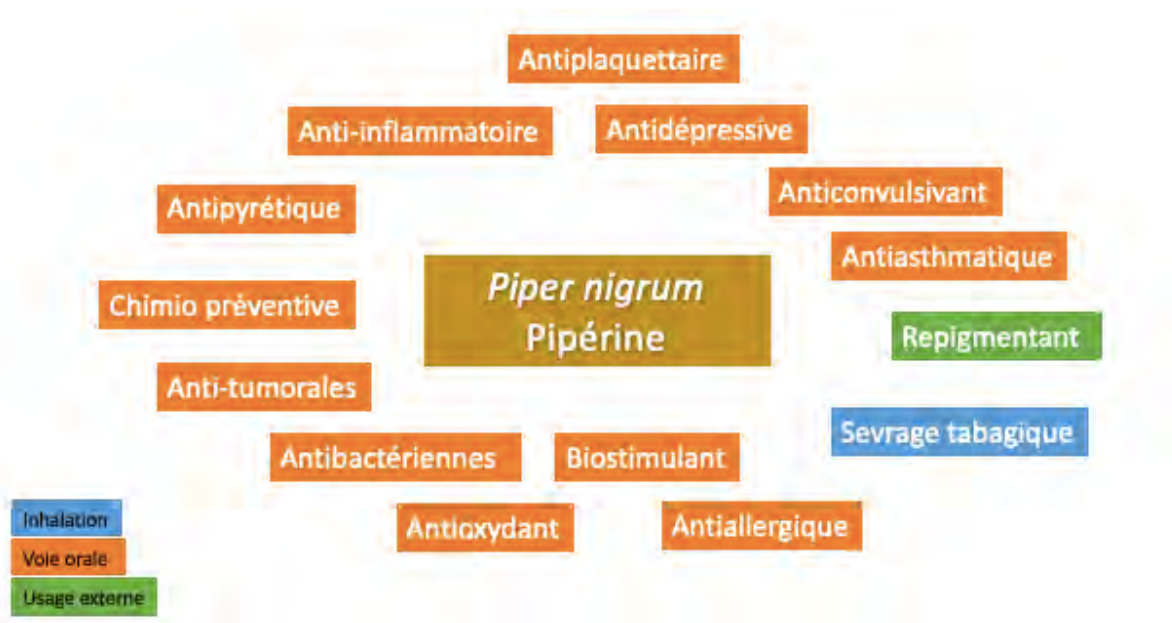


Figure 18 : Schéma représentant une partie des effets thérapeutiques du poivre noir et de son alcaloïde principal, la pipérine

### II.1 Action Anti plaquettaire et anti-inflammatoire :

L'action antiplaquettaire de la pipérine se traduit par sa capacité d'inhiber la libération des acides arachidoniques en atténuant l'activité de la cPLA2 dans les plaquettes. De plus, la pipérine inhibe l'activité de la TXA2 sans inhiber celle de la COX-1. La pipérine inhibe les activités cPLA2 et TXA2, supprimant l'agrégation plaquettaire par une diminution de la génération de TXA2.

La pipérine inhibe à la fois les réponses inflammatoires de l'agrégation plaquettaire et des macrophages. L'inhibition de l'activité de la COX-2 dépendant de la pipérine entraîne une suppression de la réponse inflammatoire des macrophages par une diminution de la génération des prostaglandines (PG) E2 et PGD2 induite par les lipopolysaccharides sans effet sur cPLA2.

De même, les macrophages activés participent à la réponse inflammatoire en produisant, entre autres, des médiateurs pro-inflammatoires eicosanoïdes par la stimulation de la même cascade métabolique en acide arachidonique qui contrôle l'agrégation plaquettaire.

Ces propriétés ont été démontrées sur des plaquettes de lapin et des cellules de macrophages murins RAW264.7 traités avec de la pipérine.(22)

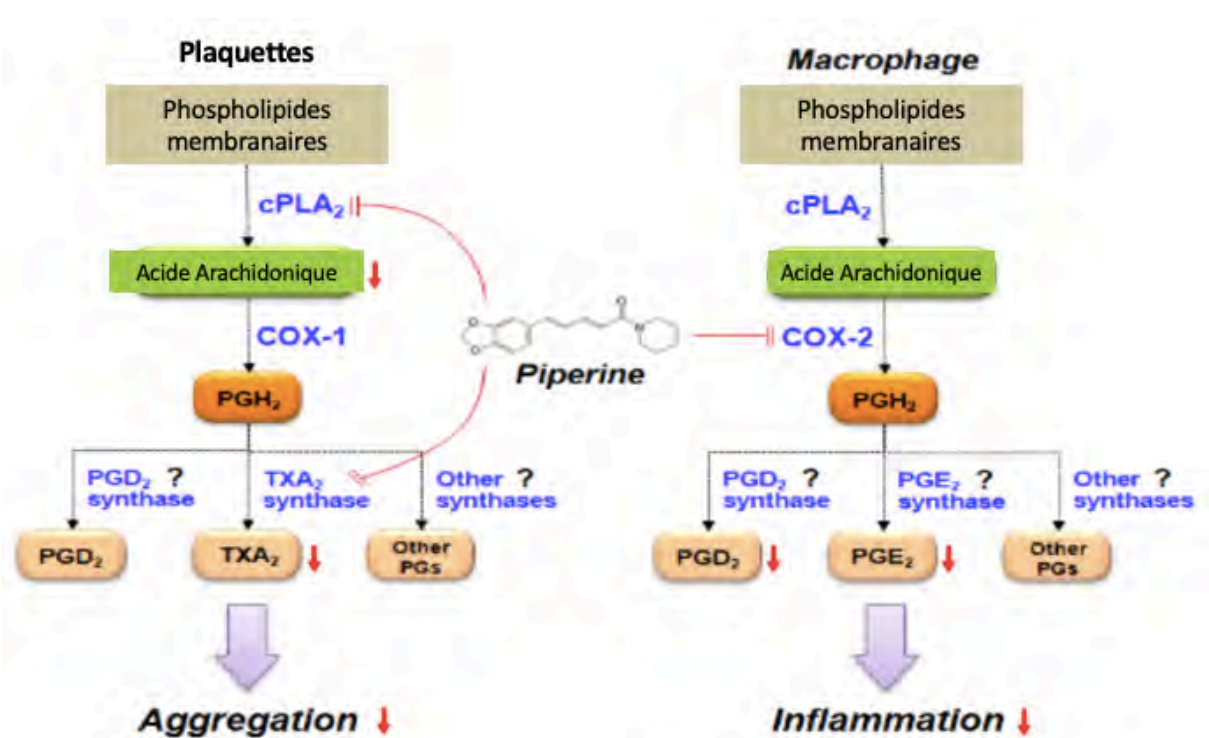


Figure 19 : Schéma du mécanisme proposé par lequel la pipérine inhibe l'agrégation des plaquettes et les processus inflammatoires des macrophages (23)

## II.2 Propriétés anti-pyrétiques

La pipérine contenue dans le poivre était déjà connue comme possédant des propriétés anti-pyrétiques. Une étude a montré que la pipérine possède des propriétés antipyrétiques similaires à ceux de l'indométacine. Dans un groupe de souris traité à la pipérine (20 et 30 mg/kg), il y

avait une diminution de la température rectale. Dans le cas du groupe de souris traité à l'indométacine, la température rectale était supérieure à celle du groupe traité à la pipérine.(23)

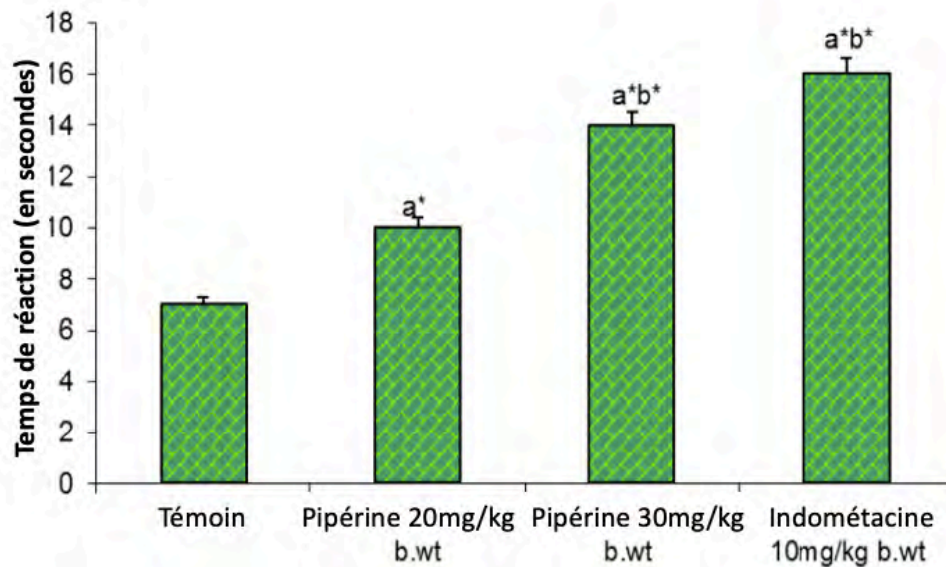


Figure 20: Test de la plaque chauffante avec ou sans l'administration préalable de pipérine chez des souris

### II.3 Activité anti-inflammatoire lors d'un accident cérébrale ischémique :

L'accident ischémique cérébral est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. L'association de *piper nigrum* et de *piper longum* est utilisée pour protéger le cerveau en cas d'ischémie.

Des rats ont subi une occlusion permanente de l'artère cérébrale moyenne (pMCAO) pendant 6 heures, avec une coadministration par voie intragastrique une fois par jour pendant sept jours consécutifs de fraction de dichlorométhane provenant du poivre blanc (*piper nigrum*) et du poivre long (*piper longum*) à des doses de 100 et 200 mg / kg.

La fraction de dichlorométhane présente une activité anti-inflammatoire en supprimant l'expression ou la production d'IL-1 $\beta$ , d'IL-6 et de TNF- $\alpha$ . En revanche, la fraction de dichlorométhane a montré une activité contre les dommages causés par pMCAO en réduisant les radicaux libres d'oxygène, en augmentant l'activité de la superoxyde dismutase et en abaissant le taux de malonaldéhyde. (24)

L'analyse HPLC révèle que la pipérine est un composant majeur de la fraction de dichlorométhane.

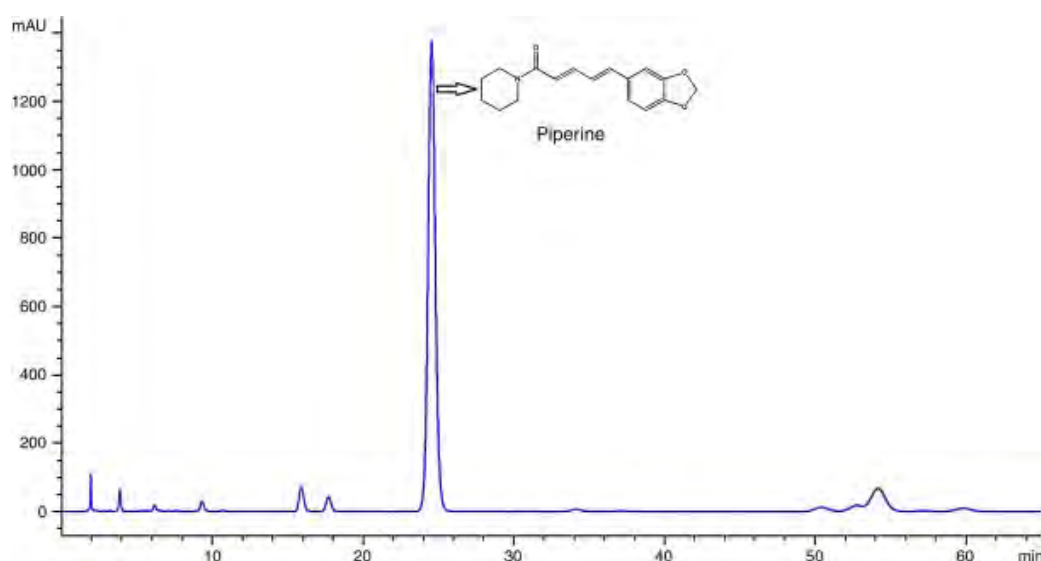


Figure 21 : Chromatogramme HPLC du fraction dichlorométhane Piper nigrum à 343nm

Les résultats ont montré que la fraction de dichlorométhane offre une protection contre l'ischémie cérébrale. Le mécanisme possible est lié à l'activité anti-inflammatoire et à la réduction des radicaux libres d'oxygène.

Le stress oxydatif entraîne une production accrue de cytokines pro-inflammatoires. L'inflammation post-ischémique est étroitement liée à une lésion cérébrale. Les cellules microgliales du cerveau constituent l'inflammation majeure des populations de cellules du système nerveux central ; la microglie activée libère une large gamme de cytokines pro-inflammatoires solubles, telles que les IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$ , qui stimulent la neurodégénérescence. Ainsi, l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  jouent un rôle important dans la protection contre les dommages inflammatoires causés par une lésion d'ischémie.

D'après l'étude, les niveaux d'expression des cytokines pro-inflammatoires, IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$ , augmentaient dans le groupe modèle. En revanche, le traitement par DF réduit significativement les activités d'IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$  dans le cortex et l'hippocampe. Les résultats ont montré que ces molécules inflammatoires sont impliquées dans une lésion ischémique cérébrale focale permanente. Le traitement par DF prévient les blessures en réduisant la libération d'IL-1 $\beta$ , d'IL-6 et de TNF- $\alpha$ .(24)

## II.4 Propriétés anti-dépressives

La pipérine issue de *Piper nigrum* (PIP) et son dérivé Antiépilépsirine (AES) sont connues pour leurs effets anti-dépressifs. Une étude de 2007 a montré qu'une dose de 10 à 20mg / kg réduisait de manière significative la durée d'immobilité à la fois dans le test de la nage forcée et dans le test de suspension caudale. Le test de la nage forcée est un test comportemental chez les rongeurs utilisé pour évaluer les médicaments antidépresseurs, l'efficacité des nouveaux composés antidépresseurs et les manipulations expérimentales visant à rendre ou à prévenir les états dépressifs. Le principe de ce test dérive de sa relation supposée avec un comportement de résignation qui est une composante de l'humeur dépressive. Après une phase d'agitation d'environ deux minutes (temps d'adaptation), l'animal contrôle cesse de nager et se fige adoptant un comportement de désespoir. (25)

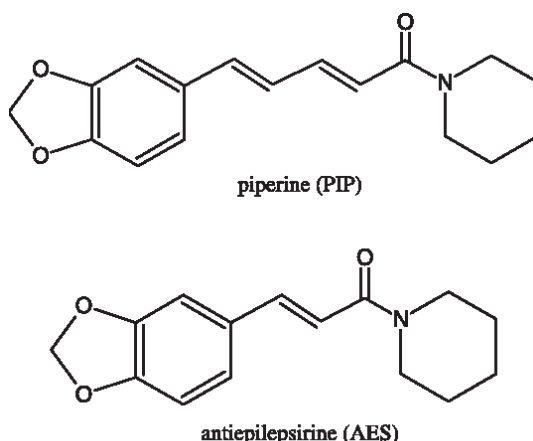


Figure 22 : Structures des alcaloïdes pipérine et antiépilépsirine isolées du poivre noir

Le test de suspension caudale a été développé en tant qu'alternative au test de nage forcée de Porsolt, et repose sur un concept similaire. Des souris, suspendues par la queue en utilisant un morceau de ruban adhésif (une méthode sans douleur), essaient, de manière innée, de s'échapper de cette situation non-naturelle. A force d'échouer dans leur tentative d'échappement, elles génèrent un état de désespoir qui se traduit par de l'immobilité. Par contre à la dose de 80mg / kg, l'activité antidépressive revient au niveau de contrôle.(26)

L'administration chronique de AES augmente le taux de dopamine dans le striatum, l'hypothalamus et l'hippocampe, ainsi que le taux de sérotonine dans l'hypothalamus et l'hippocampe. L'administration chronique de la pipérine augmente uniquement le taux de sérotonine dans l'hypothalamus et l'hippocampe, mais n'influence pas le taux de dopamine. La

pipérine et l'AES présentent une activité mineure d'inhibition de la MAO (monoamine oxydase).

Les propriétés antidépressives de la pipérine ont été établies en présumant un mécanisme d'action via la régulation du système sérotoninergique, alors que les mécanismes d'action antidépressive de l'AES pourraient être dus à sa double régulation des systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques.

Une deuxième étude à confirmer l'implication du système sérotoninergique à l'effet antidépresseur de la pipérine chez la souris. L'effet anti-immobilité de la pipérine dans le test de nage forcée et dans le test de suspension par la queue a été complètement supprimé en prétraitant les souris avec du pCPA (un inhibiteur de la synthèse de la 5-HT). Le traitement à la pipérine a également considérablement augmenté le nombre de contractions de la tête de souris induit par le 5-HTP (un précurseur métabolique de la 5-HT). En outre, les essais neurochimiques ont montré que la pipérine entraînait une augmentation marquée du taux de 5-HT dans l'hippocampe et le cortex frontal de souris. L'effet de la pipérine, analogue à un antidépresseur, est transmise via le système sérotoninergique en augmentant la teneur en 5-HT dans le cerveau de souris.

La pipérine et l'antiépilepsirine ont aussi montré un léger effet inhibiteur des MAO, enzymes qui dégradent les neurotransmetteurs au niveau des synapses. (27)

## **II.5 Propriétés anti-convulsivantes**

La pipérine et son dérivé synthétique l'antiépilepsirine, ont tous les deux des propriétés anti-convulsivantes. La pipérine est connue pour moduler plusieurs systèmes de neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la noradrénaline et le GABA, qui ont tous été liés au développement des convulsions. Les modèles expérimentaux d'épilepsie (induite par pentylenetetrazole (PTZ, NMDA, picrotoxin, bicuculline, BAYK-8644 et des convulsions induites par strychnine) chez

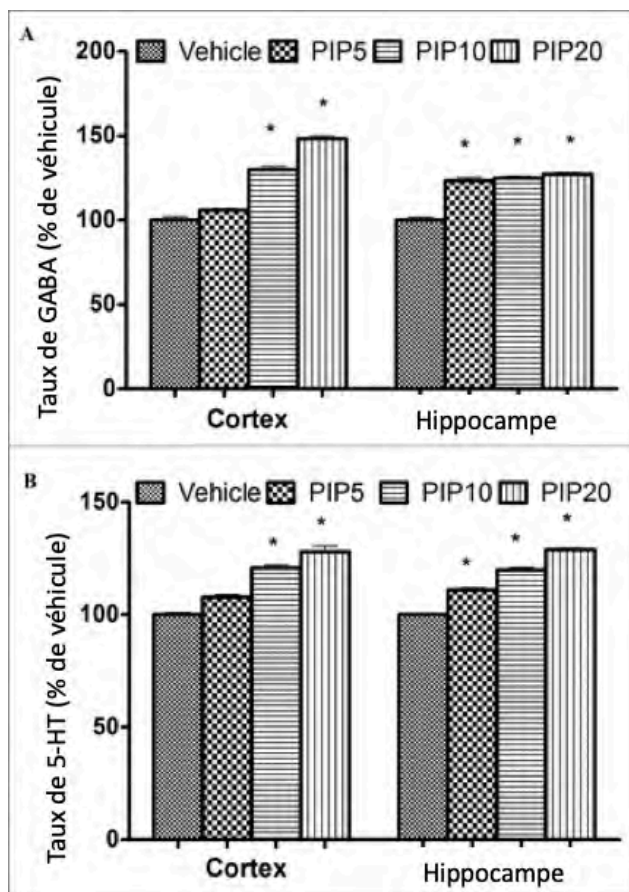


Figure 23 : Effet de la pipérine sur les taux de GABA et de sérotonine. (A) Le diagramme à barres illustre le pourcentage de variation du taux de GABA dans le cortex et les animaux traités par l'hippocampe et les véhicules à différentes doses (en mg / kg) de pipé

les souris administrer avec des dosages différentes de pipérine (5, 10 et 20mg/kg) mettent en évidence que c'est l'activité antagoniste des canaux sodique qui contribue aux mécanismes anticonvulsivants.(28) Cependant, la coadministration de la pipérine avec le N-methyl-D-aspartate, n'entraîne pas d'effet significatif, la pipérine n'agit pas sur les transmissions glutamatergiques.

Le mécanisme anticonvulsivant de la pipérine peut s'expliquer par l'effet antagoniste de la pipérine sur les canaux sodiques et calciques et l'amélioration de la signalisation GABA (augmentation des niveaux basaux de GABA), ainsi que l'augmentation des taux de glycine dans le cerveau. La pipérine diminue les convulsions induites par la pilocarpine à travers les mécanismes GABAergiques. De plus, elle retarde l'apparition de convulsions

dans les tests de convulsions induits par le PTZ et pouvant expliquer l'implication des récepteurs GABA.

La pipérine facilite la libération de sérotonine dans le cortex et l'hippocampe. Les effets antidépresseurs de la pipérine et de son dérivé, l'antiépilepsirine pouvant entraîner une augmentation du seuil d'épilepsie et cet effet facilitateur sur la libération de sérotonine.(28)

- Convulsions provoquées par BAYK-8644 : La pipérine réduit allostériquement l'affinité de BAYK-8644 pour les canaux calciques de type L.
- Convulsions provoquées par électrochoc : L'effet dose dépendant de pipérine peut s'expliquer par l'inhibition de l'activité des canaux sodiques.
- Récepteur Vanilloïd (TRPV1) est impliqué dans le processus d'épileptogénèse. La



pipérine inhibe les récepteurs TRPV1 et cette activité peut donc également contribuer à l'action anticonvulsive de ce composé, en conjonction avec l'inhibition des canaux sodiques.

Depuis 1999, il n'y a pas eu de nouvelles études menées sur l'antiépilepsirine contrairement à la Pipérine.

Au total, il existe de multiples mécanismes anticonvulsifs de la pipérine. La pipérine et ses dérivés sont potentiellement utiles en tant qu'agents anticonvulsivants en raison de leurs mécanismes multiformes de gestion des crises avec de faibles chances de développer des résistances.

## **II.6 Propriétés concernant la fertilité et la reproduction :**

Les résultats des études menées sur le *Piper nigrum* en rapport avec les fonctions reproductives semblent se contredire. Les effets de l'extrait de poivre noir dans certains cas démontrent son effet contraceptif chez les hommes et d'autres en tant que stimulateur, augmentant les taux de testostérone et la fertilité.

L'administration quotidienne d'extrait de poudre de *Piper nigrum* de 25 à 100mg/kg a des souris mâles pendant 90 jours entraîne une détérioration de l'ensemble des tubules séminifères, une vacuolation intraépithélial, un mélange des spermatides à des étapes différentes de la spermatogénèse.(29) De plus, les niveaux d'acide sialique, de fructose et la taille des portées ont été modifiées. Néanmoins, après l'arrêt du traitement pendant cinquante-six jours, les différents paramètres reviennent à la normale sauf la taille des portées chez les femelles mises enceintes par des males traités par le *Piper nigrum*. On pourrait envisager un médicament contraceptif réversible chez l'homme à base de poivre noir.

*Piper nigrum* présente un effet toxique sur les cellules germinales masculines, la fertilité, l'implantation, le cycle œstral, et la croissance des souriceaux intra ovarienne. La pipérine à des doses de 10 à 20mg/kg augmentent la phase diestrus entraînant une diminution des performances sexuelles et de la fertilité. Aucune anomalie de la forme du sperme n'a été provoquée à des doses allant jusqu'à 75 mg / kg.(30)

L'administration par voie orale de la pipérine à des doses de 1, 10 et 100 mg / kg de poids corporel chaque jour pendant 30 jours consécutifs, a montré une diminution de l'activité des

enzymes antioxydants et des taux d'acide sialique dans l'épididyme, augmentant ainsi les taux d'oxygène réactif. Ceci pouvant endommager l'environnement épididymal et l'activité fonctionnelle du sperme.

Dans une autre étude, la supplémentation en pipérine augmente le taux de testostérone dans le plasma. La pipérine est connue pour avoir un effet inhibiteur sur la testostérone 5 $\alpha$ -réductase. L'inhibition de cette enzyme provoque des niveaux de testostérone élevés. Le fruit de poivre noir, est riche en acide gras tel que l'acide aurique, l'acide myristique et l'acide palmitique. Les acides gras affectent de manière significative la sécrétion et le métabolisme des androgènes.(31)

Le poivre noir contient du magnésium (Mg) à une concentration significativement élevée. Un supplément contenant du Mg-Zn augmente de manière significative les taux de testostérone libre. L'extrait de fruit de poivre noir, *Piper nigrum*, a un effet positif sur le taux de testostérone et le potentiel de fertilité chez la souris mâle.(32)

L'administration de poivre noir selon la dose quotidienne peut augmenter le taux de testostérone circulant mais peut aussi entraîner des effets indésirables au niveau des cellules germinales à des doses supérieures à 75mg/kg.

## **II.7 Actions anti-oxydante**

L'oxydation est un phénomène naturel qui entraîne la formation des radicaux libres connus comme dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). Certains DRO sont très importants dans le métabolisme cellulaire lors de signalisation intercellulaire, de phagocytose, et la production d'énergie. Toutefois, la surproduction de DRO pendant les processus biologiques provoque des altérations pathologiques : endommagement de l'ADN, et des désordres dégénératifs. Les antioxydants sont des composés qui ralentissent ou retardent les processus d'oxydation par l'obstruction de l'initialisation des réactions d'oxydation. Les antioxydants sont connus pour leur propriété de donneur d'hydrogène (un réducteur), les radicaux libres actifs deviennent des formes stables non-radicaux et bloquent la chaîne de peroxydation lipidique.

Les études in vitro des effets antioxydants de la pipérine ont permis de montrer que la pipérine protège contre les dommages oxydatifs en capturant les radicaux libres, les dérivés réactifs de l'oxygène et l'inhibition de la peroxydation lipidique. (33)

Les différents systèmes antioxydant de protection sont composés d'enzymes ; les catalases, les peroxydases, et les superoxydes dismutases, lesquelles peuvent piéger les radicaux libres.

Des études *in vitro* ont révélé que la pipérine diminue les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène, donc connus pour avoir un effet protecteur contre le stress oxydatif. De plus, *in vivo*, la pipérine entraîne la baisse de peroxydation lipidique. L'action antioxydante de *Piper nigrum* peut s'expliquer par la présence des flavonoïdes et des composés phénoliques. Le poivre noir exerce son action antioxydante en inhibant la peroxydation lipidique, lipoxygenase humaine et neutralise les radicaux hydroxyl, et superoxyde. Un extrait alcoolique de *Piper nigrum* de 50% éthanol permet d'avoir un pourcentage total des phénols supérieure aux autres concentrations alcooliques (Figure 24). (33)

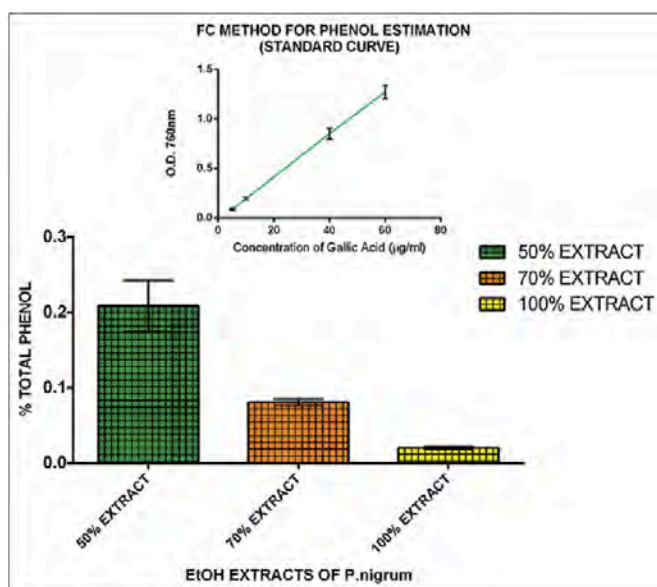


Figure 24 : Pourcentage total des phénols selon les concentrations d'extrait éthanolique de *P. nigrum* (50%, 70% et 100%). (34)

Les propriétés antioxydantes et l'amélioration de la mémoire ont été étudiées avec un extrait méthanolique des fruits de *Piper nigrum*. L'utilisation per os de 50 à 100mg/kg de l'extrait pendant 21 jours sur des rats dans un modèle d'Alzheimer, a amélioré considérablement les performances mémorielles. Les effets antioxydants ont été évalués par rapport à l'activité de la glutathion peroxydase, les catalases, le superoxyde dismutase, et en quantifiant la glutathione réduite, le malondialdéhyde et les niveaux des protéine carbonyl dans l'hippocampe. En diminuant le stress oxydatif dans l'hippocampe des rats, l'extrait méthanolique améliore la dégradation de la mémoire spatiale induite par la bêta-amyloïde. (34)

De plus, les propriétés antioxydantes du poivre noir ont été étudiées sur des hamsters nourris au régime athérogène pour évaluer l'action antioxydante protectrice au niveau rénal, cardiaque et hépatique. La supplémentation journalière de 0.25g/kg – 1g/kg de *Piper nigrum* inhibe de manière significative l'effet d'altération du régime athérogène sur le profil lipidique et les

activités des enzymes antioxydantes. (35)

Outre ses effets antioxydants, la pipérine possède une activité pro-oxydante puissante et qui affecte l'état rédox des cellules cancéreuses, qui sera traitée plus tard.

## II.8 Actions anti tumorale et chimio préventive

Des études ont montré que la pipérine inhibe la prolifération et la survie de nombreux types de cellules cancéreuses en raison de son influence sur l'activation de la signalisation apoptotique et l'inhibition de la progression du cycle cellulaire.

La pipérine est connue pour affecter les cellules cancéreuses de diverses manières, notamment en influant sur l'homéostasie redox, en inhibant l'auto-renouvellement des cellules souches du cancer (CSC) et en modulant le stress du réticulum endoplasmique et l'autophagie. La pipérine peut modifier l'activité de nombreux enzymes et facteurs de transcription pour inhiber l'invasion, les métastases et l'angiogenèse. La pipérine est un puissant inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) et a un effet significatif sur le système de métabolisation enzymatique des médicaments. En raison de son influence inhibitrice sur l'activité de la P-gp, la pipérine peut inverser la résistance aux médicaments multiples dans les cellules cancéreuses et agit comme amplificateur de la biodisponibilité pour de nombreux agents chimio thérapeutiques.(36)

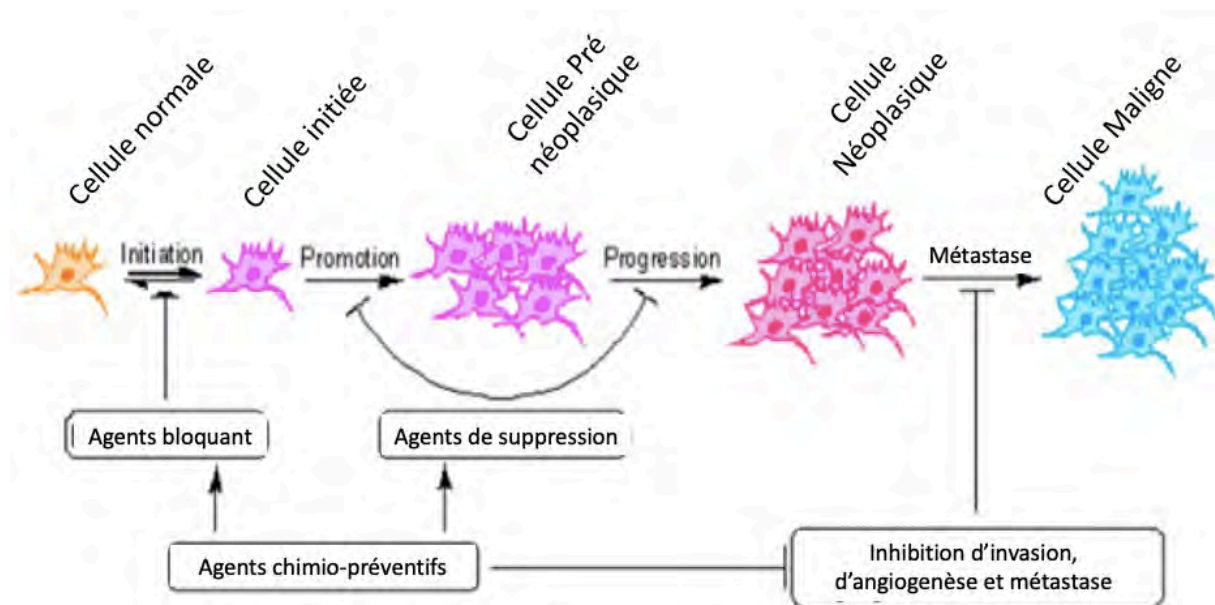


Figure 25 : Les différentes étapes critiques dans le développement du cancer et les sites d'action des agents chimio-préventifs (37)

Les différentes étapes critiques dans le développement du cancer : le cancer débute par la transformation d'une cellule normale en une cellule initiée, qui subit une promotion tumorale pour former des cellules préneoplasiques et finalement se transformer en cellules néoplasiques.

Les agents chimio-préventifs du cancer peuvent interférer avec l'initiation (agents de blocage) ou les étapes ultérieures de ce processus en plusieurs étapes (agents de suppression)

Les agents de chimioprévention ont été divisés en agents de blocage et agents de suppression (Figure 25). Les agents de blocage sont des inhibiteurs de l'initiation de la tumeur. Les agents de suppression, en revanche, suppriment la transformation des cellules initiées en cellules préneoplasiques et / ou néoplasiques.(36)

Les principaux mécanismes d'action chimio préventifs de la pipérine sont :

- L'activation de cascades de signalisation apoptotiques
- L'inhibition de la prolifération cellulaire
- L'arrêt du cycle cellulaire
- Les altérations de l'homéostasie redox
- La modulation du stress et de l'autophagie par les urgences
- L'inhibition de l'angiogénèse
- L'induction d'enzymes de détoxification
- La sensibilisation des tumeurs au radiothérapie et chimiothérapie (37)

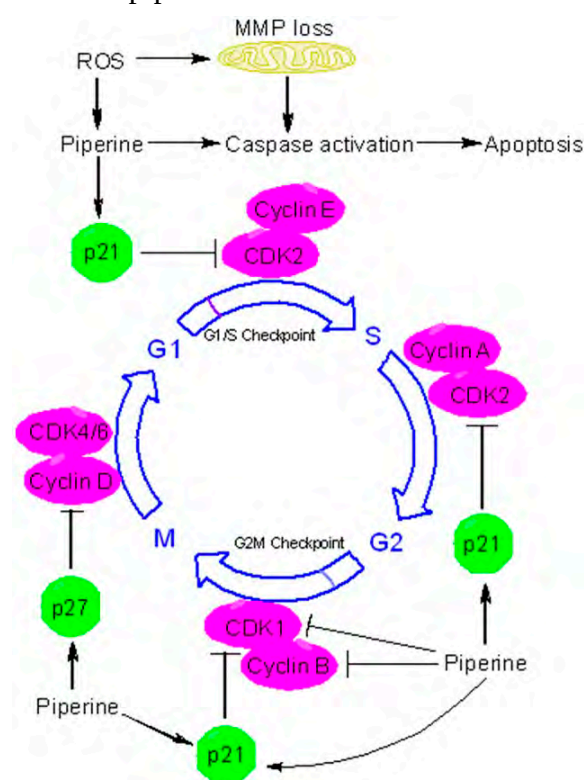


Figure 26 : Mécanisme d'arrêt du cycle cellulaire et de l'apoptose induite par la pipérine

La pipérine déclenche l'apoptose et provoque l'arrêt du cycle cellulaire. La pipérine est un agent pro-oxydant et peut stimuler la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans de nombreux types de cellules cancéreuses. Les ROS déclenchent la dépolarisation du potentiel membranaire mitochondrial (MMP), conduisant à la libération du cytochrome c, à l'activation des caspases et à l'induction de l'apoptose. La pipérine peut activer à la fois les voies intrinsèques et extrinsèques de l'apoptose. En plus d'induire une apoptose induite par les caspases, la pipérine peut inhiber la prolifération cellulaire via un arrêt du cycle cellulaire. La pipérine peut induire un arrêt du cycle cellulaire en se liant directement à plusieurs protéines

cibles et, en fonction du type de cellule et du comportement de la tumeur, elle peut arrêter le cycle cellulaire en phase G1, G1 / S ou G2 / M. À la phase G1, la pipérine arrête la progression du cycle cellulaire par une régulation à la baisse de la cycline D et une régulation à la hausse de p21. p21 est un inhibiteur des kinases cyclines dépendante(CDK). En particulier, p21 inhibe le complexe CDK2-cyclin E, avec pour conséquence l'inhibition de la phosphorylation de pRb dépendante de CDK2 et l'atténuation de E2F-1, bloquant ainsi la transcription induite par E2F-1 et la progression dans et à travers la phase S. P21 inhibe également l'activité de la CDK2-cycline A et de la CDK1-cycline B, nécessaires à la progression en phase S et G2 / M, respectivement. La pipérine augmente l'expression de p27. La p27 peut influencer le cycle cellulaire de plusieurs façons. En particulier, p27 bloque l'activité de CDK4-cycline D et de CDK6-cycline D, provoquant un arrêt du cycle cellulaire G1. (36)

L'effet antioxydants du poivre noir peut devenir bien le contraire si on utilise la pipérine seul, à forte dose son rôle devient pro-oxydant. Les cellules cancéreuses génèrent des niveaux élevés de ROS qui aboutissent à un état de stress oxydatif basal accru. Cet état de stress oxydatif accru rend le cancer extrêmement vulnérable aux agents pro-oxydants qui augmentent la formation de ROS à un niveau où ils deviennent cytotoxiques. La pipérine à des concentrations élevées agit comme un puissant agent pro-oxydant, entraînant une augmentation de la génération de radicaux libres. L'administration de tapis de nanofibres chargés de pipérine à des cellules cancéreuses HeLa et MCF7 a entraîné une génération importante de ROS entraînant la mort cellulaire. La pipérine stimule la génération de ROS dans les cellules squameuses orales humaines, ce qui conduit à la dissipation du potentiel membranaire mitochondrial (MMP), à l'activation des caspases et à l'arrêt du cycle cellulaire. La pipérine provoque également la mort cellulaire dépendante des ROS et l'arrêt du cycle cellulaire dans les cellules cancéreuses de l'adénocarcinome rectal sous HRT-18. La capacité de la pipérine à induire une apoptose induite par le stress oxydatif dans les cellules cancéreuses, en fait un agent potentiellement chimio-préventif spécifique des cellules cancéreuses. (36)

#### La pipérine provoque un arrêt du cycle cellulaire

La pipérine a été impliquée dans l'arrêt des cellules cancéreuses à différentes phases de la progression du cycle cellulaire via l'induction et l'inhibition de différents régulateurs de protéines et de points de contrôle (Figure 26).

### Le Mélanome :

La pipérine arrête les cellules de mélanome SKMEL-28 et B16F0 de souris à la phase G1 via la régulation négative de la cycline D1 et l'induction de p21. La génération de ROS induite par la pipérine a été associée à l'apoptose dans les cellules de mélanome B16F10 et les cellules cancéreuses de l'adénocarcinome rectal humain HRT-18. (36)

### Le carcinome du côlon :

La pipérine arrête la cellule de carcinome du côlon HT-29 à la phase G1 par la régulation négative des cyclines D1 et D3 et leurs partenaires activateurs CDK4 et CDK6, ainsi que par l'inhibition de la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (pRb) et l'induction de p21 et p27. (36)

### Cancer de la prostate :

La pipérine a permis d'arrêter les cellules cancéreuses de la prostate à la phase G0 / G1 via une régulation à la baisse des cyclines (cycline D1 et cycline A) et une régulation à la hausse des inhibiteurs de CDK (p21 et p27). (36)

### L'ostéosarcome :

Outre l'arrêt G0 / G1, la pipérine arrête les cellules de l'ostéosarcome à la phase G2 / M du cycle cellulaire par la régulation négative de la cycline B1 et une phosphorylation accrue de la kinase-1 dépendante de la cycline (CDK1) et de la kinase de contrôle 2 (Chk2). (36)

### Lignée cellulaire cancéreuses HeLa :

Un arrêt du cycle cellulaire en phase G2 / M induit par la pipérine peut également être observé dans les cellules HeLa et MCF-7, et dans ce cas, la génération de ROS induite par la pipérine est tenue pour responsable de l'induction de l'arrêt du cycle cellulaire. (36)

### Cancer du sein triple négatif (CSTN) :

La pipérine peut être utile dans la chimioprévention des cellules cancéreuses du sein de CSTN et hormono-dépendantes et sans influence sur la croissance des cellules épithéliales mammaires normales. La pipérine bloque la croissance et l'invasion des cellules CSTN par la régulation négative des protéines associées à G1 (cycline D3, CDK4, E2F-1) et associées à G2 (cycline B,



CDK1, Cdc25C), ainsi qu'une induction de p21. (36)

En associant la pipérine avec le tiron, un agent connu pour bloquer les ROS, le cycle cellulaire des cellules cancéreuses n'est pas arrêté et il n'y a pas d'apoptose normalement induit par la pipérine.

Wnt /  $\beta$ -caténine, Hedgehog et Notch sont trois voies de signalisation fondamentales qui régulent le renouvellement automatique et la différenciation dans les CSC. La pipérine inhibe l'auto-renouvellement des cellules souches du cancer (CSC) grâce à son influence inhibitrice directe ou indirecte sur les voies Wnt /  $\beta$ -caténine, Hedgehog et Notch. La pipérine joue un rôle important dans le maintien d'un équilibre entre les cellules en division et les cellules quiescentes en influençant les protéines régulatrices clés du réseau de signalisation, telles que DKK-1, la protéine sécrétée liée aux fristones (sFRP2), le site d'intégration du virus de la leucémie murine de Moloney spécifique aux cellules B 1 (Bmi-1) et la kinase 6 dépendante des cyclines (CDK6). On a récemment découvert que la pipérine inhibe la formation de cellules cancéreuses du sein dans la mammosphère. Cependant, il n'est pas clair si l'effet inhibiteur de la pipérine sur la formation de mammosphère est dû à une interaction directe de la pipérine avec Notch ou par induction d'altérations de la signalisation Wnt. La pipérine a également eu un effet sur la signalisation hedgehog par son influence sur l'importation nucléaire et l'activation de NF-KB, bien que l'effet sur la signalisation hedgehog ne soit pas claire. (36)

#### La pipérine inhibe l'angiogenèse

La pipérine influence de nombreux aspects de l'angiogenèse. La pipérine inhibe la prolifération, la migration et la formation de tubules par les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC). Les HUVEC sont souvent utilisées comme système modèle pour comprendre la régulation et le développement de l'angiogenèse. La pipérine a supprimé l'angiogenèse induite par le collagène dans les cultures d'explants en anneau de l'aorte de rat et l'activité angiogénique induite par les cellules du cancer du sein dans les embryons de poulet. Au niveau moléculaire, la pipérine bloque la phosphorylation de l'Akt au niveau des résidus Ser 473 et Thr 308, entraînant l'inhibition de la signalisation de la phosphoinositide-3 kinase (PI3K) / Akt, qui est un régulateur clé de l'angiogenèse et de la fonction des cellules endothéliales.

La pipérine bloque l'angiogenèse dans le greffon du carcinome du sein par son influence inhibitrice sur l'expression du VEGF. Le VEGF est également un élément important du microenvironnement tumoral. Par conséquent, l'angiogenèse est directement influencée par le

microenvironnement de la tumeur. La pipérine a une influence sur le microenvironnement tumoral, augmentant ainsi la possibilité de son utilisation dans le traitement et / ou la prévention du cancer. (36)

#### Effets antimutagènes et inhibiteurs de tumeurs

L'effet antimutagène de la pipérine a été étudié sur son influence sur les chromosomes dans les cellules de la moelle osseuse du rat. A des rats mâles Wistar, ont été administré par voie orale de la pipérine (100, 400 et 800 mg / kg de poids corporel) avec du cyclophosphamide (ip 50 mg / kg). Ces rats ont été sacrifiés 24 heures après et des échantillons de moelle osseuse ont été prélevés. La pipérine à une dose de 100 mg / kg de poids corporel a entraîné une réduction statistiquement significative des aberrations chromosomiques induites par le cyclophosphamide, ce qui suggère que la pipérine pourrait avoir un potentiel antimutagène.

L'activité de réduction tumorale après administration d'extraits de poivre noir par voie orale a été étudiée chez des souris transplantées avec des tumeurs ascitique d'Ehrlich. La durée de vie de ces souris a été augmentée de 65%, ce qui indique l'utilisation potentielle de l'épice en tant qu'agent anticancéreux ainsi que de promoteur antitumoral. L'activité antimétastatique de la pipérine a été démontrée par l'inhibition des métastases pulmonaires induites par les cellules de mélanome B16F-10 chez la souris C57BL / 665. L'administration simultanée du composé avec induction tumorale a entraîné une réduction significative de la formation de nodules tumoraux. (36)

## II.9 Vitiligo (Leucodermie)

Le vitiligo est une maladie chronique de l'épiderme caractérisé par une dépigmentation de la peau dans des formes, des tailles et des localisations variables ayant une tendance à s'agrandir. Des études ont montré que l'utilisation du poivre noir stimule la prolifération des mélanocytes et recolore la peau dépigmentée, ainsi un potentiel remède.

Le stress oxydatif est impliqué dans la physiopathologie de Vitiligo. Les propriétés antioxydantes du poivre noir permettent de piéger les radicaux libres (RSC : radical scavenging capacity). L'extrait de poivre noir piège trois fois plus que la pipérine seule, grâce aux composés phénols retrouvés dans l'extrait. L'association de tyrosine (précurseur de la mélanine) augmente la capacité antioxydante de 10% mais ne peut pas être utilisée en galénique locale externe à cause de l'incompatibilité pH (pH 5.0) avec celui de l'extrait (pH 9.0) et celui de la pipérine seule (pH 9.5). (38)

| Item   | Q1   | Q2   | Q3    | Q4    | Q5   | Q6 |
|--------|------|------|-------|-------|------|----|
| RSC(%) | 7.14 | 7.87 | 21.24 | 26.19 | 1.46 | 78 |

Tableau 3 : Capacité à piéger les radicaux libres (RSC) de Pipérine (Q1), l'extrait *Piper nigrum* (Q3), acide ascorbique (Q6), et l'association avec de la tyrosine (Q2, Q4)

L'utilisation de l'extrait de *Piper nigrum* se fait sous forme de pommade avec un promoteur d'absorption, le diméthylsulfoxyde (DMSO), un solvant aprotique polaire, ayant une capacité de pénétrer la peau avec très peu d'effets indésirables pour transporter le poivre noir jusqu'aux mélanocytes.

L'extrait poivre noir entraîne une pigmentation en ilots tandis que la pipérine seule entraîne une pigmentation diffuse. La pigmentation se fait dans des zones où il y a présence de poils pigmentés car ce sont des sources de mélanine. L'utilisation concomitante de travoprost, un analogue de prostaglandine PGF2  $\alpha$  qui agit indirectement par l'induction de COX-2 et PGE2, avec l'extrait PN augmente la vitesse de pigmentation et entraîne une pigmentation diffuse au bout de 3 semaines pour retrouver l'aspect en ilots à la neuvième semaine.

La pipérine stimule la croissance et la prolifération des mélanocytes, la formation des dendrites mais ne stimule pas la synthèse de mélanine.(39) Le poivre noir contient plusieurs amides ayant la capacité de stimuler la prolifération des mélanocytes. Il a été suggéré que la chaîne

methylenedioxyphenyl est essentielle pour stimuler l'activité des mélanocytes. L'extrait aqueux de poivre noir et la piperine promouvoient la prolifération in vitro. De plus l'extrait aqueux présente une activité stimulatrice de croissance des mélanocytes en cultures, jusqu'à 300%. (38)

Les mécanismes d'action de la pipérine peuvent agir sur trois réactions bioénergétiques, et ces effets sont concentration-dépendant et site-spécifique : (39)

- L'Inhibition de la phosphorylation oxydative des mitochondries au niveau des chaines respiratoires.
- Le non-inhibition de l'activité ATPase mitochondrial (après induction par dinitrophenol.
- La diminution de l'absorption de calcium.

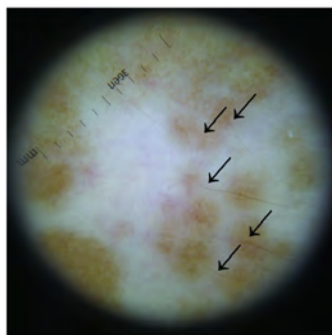


Figure 28 : L'aspect à travers une dermatoscope de la pigmentation après l'application de l'extrait de poivre noir associé au travoprost suite à 12 semaines de traitement (39)

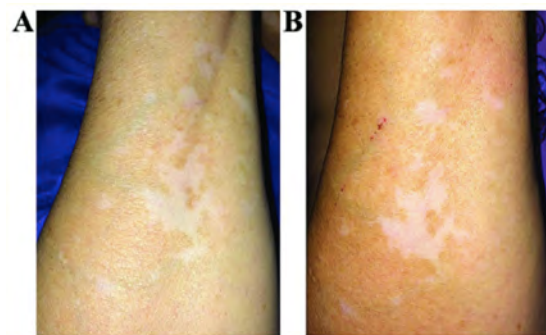


Figure 29 : L'utilisation de pommade à base d'extrait de poivre noir après 12 semaines de traitement. (A) au début ; (B) à la fin. (39)

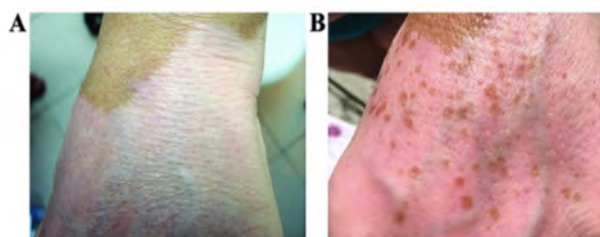


Figure 27 : Pigmentation apres avoir utilisé une solution de pipérine pure après 12 semaines dans un cas de vitilgo non-segmentaire. (A) au début ; (B) à la fin. (39)

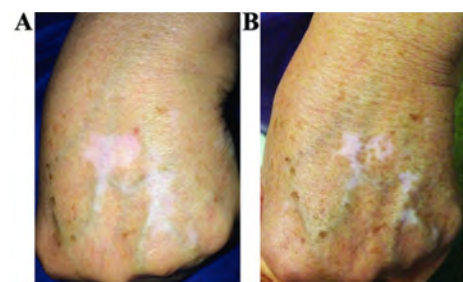


Figure 30 : Pigmentation après utilisation du pommade à base d'extrait de poivre noir en association de travoprost pendant 12 semaines. (A) au début ; (B) à la fin (39)

## **II.10 Modifications de la biodisponibilité de plusieurs médicaments administré avec de la pipérine.**

L'amélioration de la biodisponibilité de certaines molécules a été mise en évidence par l'action inhibitrice de la pipérine. Les molécules étrangères à l'organisme sont soit bloquées hors de l'organisme, soient transformées dans l'organisme par des enzymes dont le but est de rendre le produit étranger facilement éliminable par le corps.

La pipérine inhibe justement de telles enzymes, telle l'UDP-glucose déshydrogénase (par les doubles liaisons conjuguées de la molécule) et permet donc l'assimilation au niveau de l'intestin. En diminuant la transformation des médicaments et donc leur élimination, des doses plus petites, avec moins d'effets secondaires, peuvent être prescrites.

La pipérine agit également en tant que mime des molécules transportant les substances dans l'organisme, assurant ainsi une meilleure répartition du produit actif.

### **II.10.1 La pipérine inhibe l'activité de la glycoprotéine P**

La pipérine est un puissant inhibiteur de la P-gp. La pipérine se lie entre la séquence consensus de la boucle Walker A / P et la boucle Walker C (peptide de liaison) au niveau du domaine de liaison aux nucléotides, ce qui est crucial pour l'efflux couplé à l'ATP via P-gp. La pipérine entre en compétition avec le site de liaison de l'ATP dans la P-gp. Deux analogues de pipérine de faible poids moléculaire Pip1 et Pip2 ont été synthétisés, ce qui montre une meilleure interaction avec la P-gp. Lorsqu'ils sont co-administrés avec certains médicaments (tels que la vincristine, la colchicine ou le paclitaxel), ces deux analogues pourraient inverser la résistance aux médicaments dans les cellules cancéreuses KB (surpression) et SW480 (colon) surexprimant la P-gp.(40)

### **II.10.2 La pipérine inhibe les cytochromes P450 :**

Le cytochrome P450 est en partie inhibé (par le groupe méthylène dioxy), ce qui diminue la métabolisation du corps étranger.

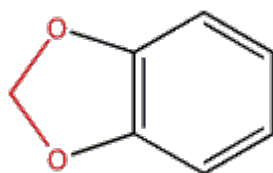


Figure 31 : Groupe méthylène dioxy inhibiteur du cytochrome P 450

L'activité potentialisateur de la biodisponibilité de la pipérine peut s'expliquer par sa capacité d'inhiber le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Le CYP3A4 à lui seul métabolise environ 50% des médicaments commercialisés. CYP1A1, CYP1B1, CYP1B2, CYP2E1, CYP3A4, etc., sont influencés par la pipérine. Par conséquent, tous les médicaments métabolisés par ces enzymes sont affectés par l'administration de pipérine. Étant donné que la pipérine inhibe à la fois la glycoprotéine P et le CYP3A4 exprimés dans les entérocytes et les hépatocytes, elle contribue dans une large mesure à l'élimination, au premier passage, de nombreux médicaments. La pipérine est un inhibiteur non spécifique de différentes formes de cytochrome P-450. (30)

#### II.10.3 Resvératrol :

La pipérine a considérablement amélioré la biodisponibilité de nombreux agents chimio-préventifs tels que le resvératrol. Par conséquent, lorsque le resvératrol est administré avec de la pipérine, la concentration plasmatique est considérablement augmentée.

L'administration orale de pipérine chez les rats, inhibe fortement les activités hépatiques de l'hydroxylase hydrocarbonée des monocytes (AHH) et de l'UDP-glucuronyl transférase, l'inhibition de l'AHH étant observée en une heure et rétablie à la normale au bout de 6 heures. Le prétraitement avec la pipérine prolonge le temps de sommeil dans l'hexobarbital et le temps de paralysie à la zoxazolamine chez la souris.(41)

#### II.10.4 Phénytoïne (traitement épileptique)

La pipérine améliore la biodisponibilité orale de la phénytoïne chez des volontaires humains. Chez des patients atteints d'épilepsie non contrôlée, la pipérine (20 mg administrée avec de la phénytoïne) a significativement augmenté la concentration plasmatique moyenne de la phénytoïne patients recevant des doses de phénytoïne de 150 mg ou 200 mg deux fois par jour. Il y a eu une augmentation significative de l'ASC, de la Cmax et du Ka.(42)

#### II.10.5 Propranolol et Theophylline

L'effet de la pipérine sur la biodisponibilité et la pharmacocinétique du propranolol et de la théophylline a été examiné dans le cadre d'une étude croisée portant sur l'administration d'une dose unique de propranolol (40 mg) ou de théophylline (150 mg) par voie orale, seul ou en association avec la pipérine (20 mg / jour). Le traitement à la pipérine a mis en évidence une disponibilité systémique accrue de propranolol et de théophylline par voie orale.(42)

#### II.10.6 Rifampicin (antituberculeux)

Administrée seule la rifampicine est rapidement métabolisée par le complexe cytochrome P450, mais associée à la pipérine la rifampicine voit sa dégradation enzymatique freinée ce qui augmente sa biodisponibilité et donc permet de diminuer les doses à administrer (soit 200 mg au lieu de 450 mg). Cette diminution des doses de rifampicine est très intéressante car elle permet une meilleure observance du traitement anti tuberculeux en effet l'absorption de cet antibiotique est à l'origine de nombreux effets secondaires.(42)

#### II.10.7 Coenzyme Q10

L'extrait de poivre noir composé à 98% de pipérine augmente les concentrations plasmatiques de coenzyme Q10 supplémentée par voie orale dans le cadre d'une étude clinique à double insu. La biodisponibilité relative de 90 mg et de 120 mg de coenzyme Q10 administrée en dose unique pendant 14 et 21 jours avec un placebo ou avec 5 mg de pipérine a été déterminée en comparant les modifications mesurées de la concentration plasmatique. La supplémentation de 120 mg de coenzyme Q10 avec de la pipérine pendant 21 jours a entraîné une surface sous la courbe significative, d'environ 30% supérieure à celle obtenue avec la coenzyme Q10 plus un placebo.(30)

#### II.10.8 Curcuma

Une étude pharmacocinétique a examiné l'effet de la pipérine sur la biodisponibilité de la curcumine, l'ingrédient bioactif de l'épice curcuma administré avec de la pipérine chez des volontaires sains. L'étude chez l'homme a été réalisée selon un schéma croisé avec deux semaines d'écart entre deux sessions d'essais cliniques. Après une dose de 2 g de curcumine prise sans pipérine, les concentrations sériques étaient soit indétectables, soit très faibles. L'administration concomitante de pipérine (20 mg) a produit des concentrations supérieures de 2000% de 0,25 à 1 heure après le traitement. L'étude a montré que, dans les dosages utilisés, la

pipérine augmente la concentration sérique, le degré d'absorption et la biodisponibilité de la curcumine chez l'homme.

L'administration concomitante de pipérine (20 mg / kg) a entraîné une concentration sérique modérée sur une période de 4 heures, lors de l'administration concomitante de curcumine à des rats (2 mg / kg) pendant une courte période de 1 à 2 heures. Le temps écoulé jusqu'au maximum était significativement augmenté alors que la demi-vie et la clairance plasmatiques diminuaient de manière significative et que la biodisponibilité était augmentée de 154%.(42)

#### II.10.9 Nevirapine:

La névirapine est un puissant inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH-1 et son utilisation est indiquée en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1. Dans une étude croisée contrôlée par placebo menée auprès de huit hommes adultes en bonne santé, les sujets ont reçu 20 mg de pipérine ou un placebo pendant 6 jours, et le jour 7, la névirapine à 200 mg plus la pipérine à 20 mg ou la névirapine plus un placebo de manière croisée. La concentration plasmatique maximale, l'aire sous la courbe, la concentration plasmatique-temps, de 0 à 144 heures après l'administration de la dose ont été augmentées de manière significative lors de la co-administration de pipérine. Ces preuves d'une biodisponibilité accrue de la névirapine lorsqu'elle est administrée avec de la pipérine suggèrent un avantage clinique potentiel découlant des capacités de bio-amélioration de la pipérine dans le traitement de l'infection par le VIH.(42)

#### II.10.10 Carbamazépine :

Chez 12 sujets en bonne santé, une dose unique de carbamazépine à 200 mg a été administrée avant et après l'administration de pipérine à raison de 20 mg / j pendant 10 jours.1 L'aire sous la courbe (ASC) de la carbamazépine a augmenté de 48% après l'administration de pipérine. L'étude n'était pas en double aveugle et n'utilisait pas de méthode croisée randomisée, mais les résultats concordent avec ceux d'études précédentes suggérant que la pipérine inhibe le CYP3A4. (42)

Dans une étude, une dose unique de 20 mg de pipérine a été administrée à 10 patients recevant de la carbamazépine en monothérapie pour des crises épileptiques. Même avec une seule dose de pipérine, une légère augmentation de l'ASC de la carbamazépine a été constatée.



Dans une autre étude, 20 sujets en bonne santé ont reçu 10 mg de midazolam par voie orale avec et sans prétraitement avec 15 mg / j de pipérine pendant 3 jours dans le cadre d'une étude croisée contrôlée par placebo. Ces études suggèrent que la pipérine inhibe le CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations sériques de substrats du CYP3A4.(43)

#### II.10.11 Diclofenac

Douze sujets en bonne santé ont reçu une dose unique de 100 mg de diclofénac avant et après l'administration de pipérine à raison de 20 mg / j pendant 10 jours.<sup>4</sup> Avec le prétraitement de la pipérine, l'ASC du diclofénac a augmenté de 68% et la demi-vie de diclofénac a été augmentée de 34%. L'étude n'était pas en double aveugle et n'a pas utilisé de méthode croisée randomisée, mais elle suggère que la pipérine inhibe le CYP2C9, l'isozyme principal impliqué dans le métabolisme du diclofénac. Les données suggèrent que la pipérine à 20 mg / j peut inhiber le CYP2C9.(44)

Les résultats des études cliniques suggèrent que la pipérine (habituellement à des doses de 20 mg / jour) peut inhiber le CYP3A4, le CYP2C9 et la PGP, entraînant une augmentation modérée des concentrations plasmatiques de substrats du CYP3A4 (carbamazépine, midazolam et éventuellement d'autres), substrats du CYP2C9 (diclofénac, phénytoïne et éventuellement warfarine et autres) et. La pipérine est présente dans un certain nombre de produits à base de plantes, mais il n'est pas clair si l'utilisation alimentaire de poivre noir entraînerait des interactions médicamenteuses cliniquement significatives. Les personnes qui consomment régulièrement de grandes quantités de poivre noir dans leur régime alimentaire devraient au moins envisager la possibilité de telles interactions, car les gros utilisateurs peuvent atteindre la même quantité de pipérine que celle utilisée dans les études sur les interactions médicamenteuses.

#### II.10.12 Ibuprofène :

La pipérine a augmenté de manière significative l'activité anti nociceptive de l'ibuprofène évaluée à la fois par le test de résistance à l'acide acétique et par le test au formol, lorsqu'il était administré avec de l'ibuprofène. La concentration plasmatique d'ibuprofène était également augmentée lorsqu'il était administré avec de la pipérine. L'activité anti nociceptive synergique de l'ibuprofène administrée avec de la pipérine peut être attribuée à une augmentation de la

concentration plasmatique d'ibuprofène. Ainsi, la pipérine peut être utilisée comme bioenhancer avec l'ibuprofène. (45)

#### II.10.13 Domperidone :

La dompéridone est un antiémétique utilisé assez couramment mais qui présente des effets indésirables non négligeables. La biodisponibilité orale de la dompéridone est très faible car il est métabolisé du premier passage rapide dans l'intestin et le foie. Chez des rats prétraités avec de la pipérine, une amélioration statistiquement significative de la perméabilité apparente a été observée, par rapport au groupe témoin respectif. Le traitement préalable à la pipérine entraîne une augmentation significative de la concentration plasmatique maximale et l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps. En inhibant le CYP3A1 et la P-gp chez le rat, la pipérine améliore la biodisponibilité orale de la dompéridone. (46)

L'augmentation de la biodisponibilité des médicaments est due au fait que la pipérine favorise leur absorption rapide par le tractus gastro-intestinal ou en empêchant le médicament d'être métabolisé lors de son premier passage par le foie après son absorption, ou par une combinaison de ces deux mécanismes.(30)

### **II.11 Actions sur le tube digestif**

Les épices confèrent des saveurs et des goûts attractifs aux aliments et en général améliorent les sécrétions salivaires et gastriques.

#### II.11.1 Action stimulante digestive

Le poivre noir renforce la sécrétion de la salive et l'activité de l'amylase salivaire. L'action stimulante digestive du poivre noir s'exerce par une stimulation bénéfique du foie en produisant et sécrétant de la bile riche en acides biliaires, qui jouent un rôle très important dans la digestion et l'absorption des graisses. De plus, les enzymes pancréatiques et intestinales qui participent à la digestion sont stimulées.(47)

La pipérine renforce les activités des trois disaccharidases intestinales, la sucrase, la lactase et la maltase au niveau du duodénum.

Chez les rats, l'influence de l'apport alimentaire en pipérine a permis significativement d'augmenter l'activité des enzymes digestives pancréatiques et des enzymes digestives de la muqueuse de l'intestin grêle (à des niveaux correspondant à environ cinq fois l'apport alimentaire moyen en poivre noir de la population indienne). Ainsi que l'activité de la lipase, de l'amylase, de la chymotrypsine et de la trypsine pancréatiques. Une dose unique permet d'améliorer l'activité de la lipase et de l'amylase intestinales. (48)

#### II.11.2 Effet sur la muqueuse gastrique

Les épices piquantes ont longtemps été impliquées comme cause de lésion de la muqueuse gastrique. Dans une étude à dose unique, les effets du poivre noir sur la muqueuse gastrique ont été évalués par administration intra gastrique à double insu de l'épice (1,5 g) à des volontaires en bonne santé, avec de l'aspirine (655 mg) comme contrôle positif. L'exfoliation des cellules gastriques (reflétant la perte d'ADN dans le contenu gastrique) a augmenté après l'administration de poivre noir et une hémorragie de la muqueuse a également été observée. Ces effets du poivre noir sur la muqueuse gastrique étaient similaires à ceux de l'aspirine.

Par ailleurs, l'action protectrice de la pipérine contre un ulcère gastrique expérimental a été mise en évidence chez le rat et la souris, les lésions de la muqueuse gastrique ayant été provoquées par le stress, l'indométacine, l'HCl et la ligature pylorique. La pipérine à 25, 50, 100 mg / kg ig protège les animaux de l'ulcère gastrique de manière dose-dépendante.

La pipérine inhibe le volume du suc gastrique, l'acidité gastrique et l'activité de la pepsine. Il a été signalé que le poivre noir augmentait significativement la sécrétion d'acide gastrique chez le rat anesthésié. Il a été démontré que la pipérine entraînait une augmentation dépendante de la dose (20–142 mg / kg) de la sécrétion d'acide gastrique chez le rat albinos. L'implication des récepteurs cholinergiques dans l'augmentation observée de la sécrétion d'acide gastrique induite par la pipérine a été écartée, car l'effet de la pipérine était significativement antagonisé par la cimétidine (1 mg / kg) mais pas par l'atropine (1 mg / kg). Il existe cependant une indication qu'une augmentation de l'acidité induite par la pipérine pourrait être due à la stimulation des récepteurs d'histamine H<sub>2</sub>. (30)

#### II.11.3 Propriété anti diarrhéique

Dans certaines formules traditionnelles contre la diarrhée on retrouve du poivre noir. Dans une étude réalisée sur des souris, l'activité anti diarrhéique de la pipérine est due à son effet

inhibiteur des prostaglandines à des dose de 8 à 32mg / kg induite par l'huile de ricin. La pipérine (2,5 à 20 mg / kg) réduit de manière indépendante l'accumulation de liquide intestinal induite par l'huile de ricin chez des souris.(48)

Le prétraitement des souris avec différentes doses de pipérine a entraîné une diminution significative, liée à la dose, de la fréquence de purge (réduction du nombre de selles mouillées et du nombre total de selles) et du poids des selles mouillées. La pipérine a montré une inhibition dépendante de la dose de la diarrhée induite par l'huile de ricin chez des souris albinos. Cet effet était significatif à 20 mg / kg par rapport au groupe témoin. Cependant, cette activité était inférieure à celle du loperamide.(49)

#### II.11.4 Influence sur la fonction d'absorption

En stimulant l'activité de la  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GT), la pipérine favorise l'absorption des acides aminés et la fonction d'absorption intestinale. La pipérine pourrait interagir avec l'environnement lipidique pour produire des effets conduisant à une augmentation de la perméabilité des cellules intestinales.

Des études ultrastructurales de la pipérine ont montré une augmentation de la longueur des microvillosités avec une augmentation importante des ribosomes et des ribosomes libres sur le réticulum endoplasmique dans les entérocytes, suggérant que la synthèse ou le renouvellement des composants du cytosquelette ou des protéines membranaires. Ainsi, la pipérine peut induire des altérations de la dynamique de la membrane et des caractéristiques de perméation, ainsi qu'une induction de la synthèse de protéines associée à la fonction cytosquelettique, entraînant une augmentation de la surface absorbante, contribuant ainsi à une perméation efficace à travers la barrière épithéliale. (47)

#### II.11.5 Influence sur la motilité gastro-intestinale et le temps de transit des aliments

Il a été démontré que la pipérine inhibe la vidange gastrique de solides / liquides chez le rat et le transit gastro-intestinal chez la souris, en fonction de la dose et du temps.

Il a été démontré que la pipérine alimentaire raccourcissait considérablement le temps de transit

alimentaire gastro-intestinal chez le rat de laboratoire. La réduction du temps de transit alimentaire produit par la pipérine alimentaire était en corrélation plus ou moins grande avec son influence bénéfique sur les enzymes digestives ou sur la sécrétion biliaire, qui renforçait l'activité des enzymes digestives, réduisait aussi nettement le temps de transit des aliments au même niveau de consommation. Cette réduction du temps de transit des aliments pourrait probablement être attribuée à une accélération du processus digestif global due à la disponibilité accrue d'enzymes digestives.

Dans une étude, des animaux ont été maintenus pendant 6 semaines dans des régimes contenant de la pipérine (0,02 g%). L'oxyde ferrique (0,5%) a été inclus dans le régime en tant que marqueur non résorbable pour surveiller le temps de transit des aliments. Il a été noté que le moment de l'excrétion des selles colorées suivait le moment de la consommation du régime avec le marqueur. La pipérine (0,02 g%) a considérablement raccourci le temps de transit des aliments.(50)

#### II.11.6 Digestion et absorption de gras :

Le poivre noir a augmenté l'activité de la lipase, de l'amylase, de la trypsine et de la chymotrypsine pancréatiques de 36%, 67%, 32% et 64%, respectivement. La consommation d'épices par le régime alimentaire ainsi que l'absorption des graisses ont augmenté. La stimulation de la mobilisation des lipides à partir du tissu adipeux a été suggérée par la diminution du poids du tissu adipeux périrénal par la pipérine alimentaire. Cela a également été accompagné par la prévention de l'accumulation de triglycérides dans le foie et le sérum chez des rats nourris avec une alimentation riche en graisse. Les activités des enzymes lipogéniques dans le foie ont été réduites et accompagnées d'une activité accrue de la lipase hormono-sensible.(47)

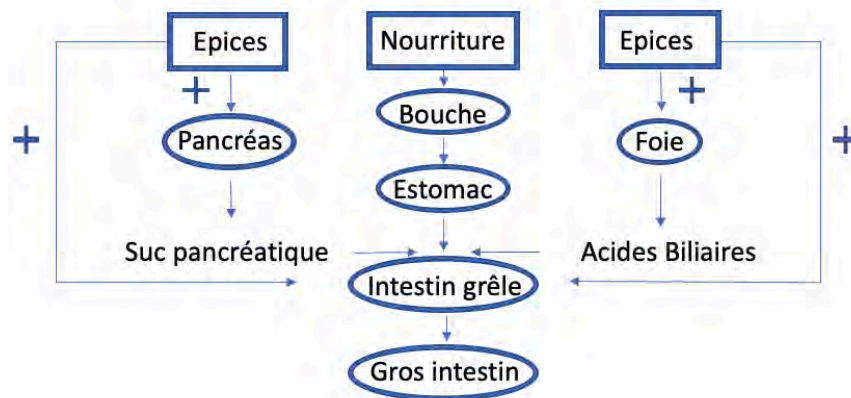


Figure 32 : schéma généralisant les effets des épices sur les différents organes impliqués dans la digestion

## II.12 Action anti-asthmatique

La pipérine a des effets inhibiteurs sur l'inflammation des voies respiratoires. Une administration de 4,5 et 2,25 mg / kg 5 fois par semaine pendant 8 semaines chez des souris Balb/c sensibilisé au préalable par de l'ovalbumine, ce qui provoque l'asthme. Le traitement par pipérine permet la réduction des cytokines Th2 (interleukine-4, interleukine-5, interleukine-13), l'immunoglobuline E, l'expression de l'éosinophile CCR3 et une augmentation de l'expression du gène TGF- $\beta$  dans les poumons. En régulant négativement les cytokines Th2, la pipérine agit comme immunomodulateur. (51)

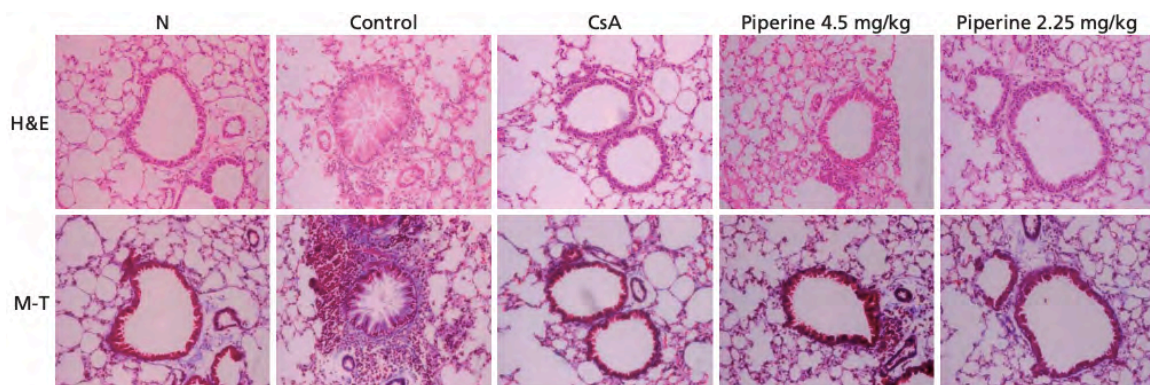


Figure 33 : L'histologie du tissu pulmonaire et les effets de la pipérine dans les cellules pulmonaires dans le modèle murin d'asthme induit par l'ovalbumine. H&E, coloration à l'hématoxyline – éosine ; M-T, coloration Masson Trichrome; N, normal souris Balb/c ; control, inhalation d'ovalbumine + véhicule ; CsA, ovalbumine + ciclosporine A (10mg/kg) ; pipérine 4,5mg/kg, ovalbumine + pipérine (4,5mg/kg) ; pipérine 2,25 mg/kg, ovalbumine + pipérine (2,25 mg/kg) (52)

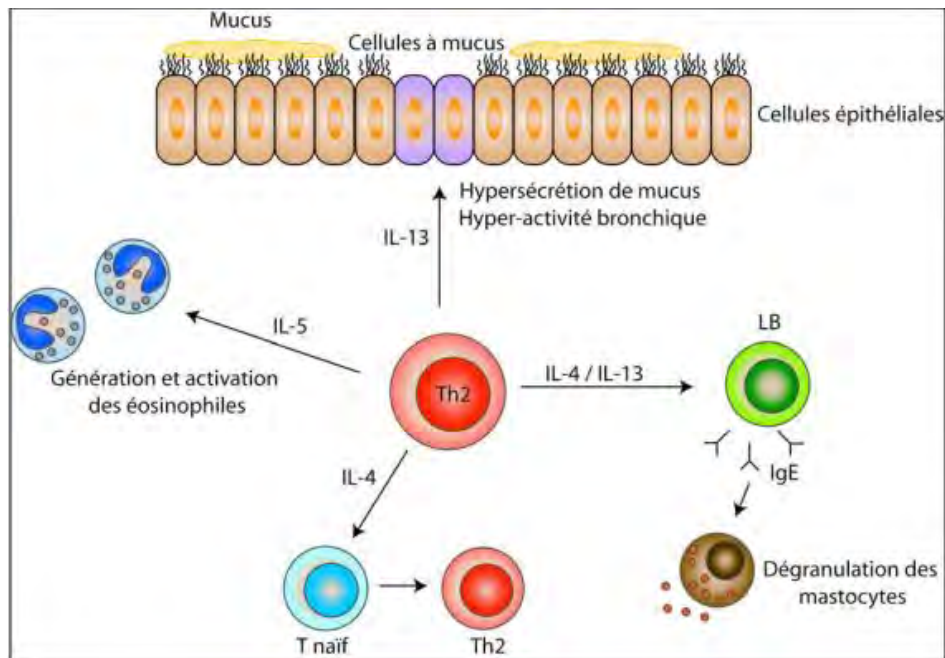


Figure 34 : Rôle des lymphocytes Th2 dans la physiopathologie de l'asthme

L'ensemble des cytokines produites par le lymphocyte Th2 après son activation ont un rôle dans l'asthme. Notamment l'IL-4, qui permet la différenciation des lymphocytes T naïfs en Th2, mais stimule aussi la production d'IgE par les lymphocytes B (LB). La stimulation par IgE entraîne la dégranulation des mastocytes. L'IL-13, comme l'IL-4 agit sur les lymphocytes B et sur l'épithélium bronchique (hypersécrétion de mucus conduisant à une hyper-activité bronchique). L'IL-5 agit sur les éosinophiles permettant leur activation et leur génération. (52)

La pipérine diminue l'activité de Th2 ce qui permet de diminuer l'hypersécrétion de mucus et l'hyperactivité bronchique faisant de ce dernier un potentiel traitement dans l'asthme.

### II.13 Sevrage tabagique

Des études antérieures ont suggéré que les signaux sensoriels associés au tabagisme peuvent supprimer certains symptômes de sevrage tabagique, notamment le besoin de fumer. Une étude menée sur 48 participants fumeurs masculins âgés de 19 à 56 ans, a examiné l'utilisation d'un substitut de cigarette fournissant une vapeur d'huile essentielle de poivre noir. (53)

Les sujets ont été subdivisés au hasard en 3 groupes :

- Groupe poivre : le dispositif livre une bouffée de l'huile essentielle de poivre noir.

- Groupe menthe : le dispositif livre une bouffée d'un arôme de menthe.
- Groupe placebo : utilisait un appareil contenant une cartouche vide.

Premièrement, au cours d'une session de trois heures après abstinence pendant la nuit, où les participants ont utilisé les inhalateurs à volonté tout en restant abstinents, l'inhalateur de poivre noir diminuait davantage le besoin de fumer qu'un inhalateur sans cartouche et un inhalateur aromatisé au menthol. Le besoin de cigarettes signalé a été réduit de manière significative dans les conditions de poivre noir par rapport à chacune des deux conditions de contrôle.

Deuxièmement, les symptômes négatifs de l'affection et de l'anxiété ont été atténués chez le poivre par rapport au placebo non aromatisé. Les sensations qu'on peut avoir au niveau des voies respiratoires jouent un rôle important dans l'atténuation des symptômes de sevrage tabagique, les effets sensoriels des voies respiratoires ont été jugés plus forts que pour le poivre noir dans la poitrine, sans différence entre les inhalateurs des autres régions.(53)

Les substituts de cigarettes libérant des composants de poivre peuvent s'avérer utiles dans le traitement du sevrage tabagique.

## **II.14 Action anti-diabétique :**

L'effet de la pipérine sur la glycémie a été étudié chez des souris albinos diabétiques induites par l'alloxan (injection intrapéritonéale de 150mg/kg, toxicité sélective des cellules bêta du pancréas, agissent en tant qu'analogue de glucose) dans des modèles d'études :

Modèle Aiguës : une seule journée, étude à dose unique avec échantillonnage en série. Dans le modèle aiguë, 2 heures après l'administration de la pipérine à la dose de 40 mg / kg, la glycémie augmente de manière significative ( $p < 0,05$ ) par rapport au groupe témoin.

Modèle Subaiguës : administration quotidienne par voie orale pendant 14 jours, échantillonnage à J0, J7 et J14. Dans le modèle subaiguë, le taux de glycémie au 14<sup>e</sup> jour à la dose de 20 mg / kg est significativement inférieur au groupe de témoin.

L'administration subaiguë de pipérine a une activité antihyperglycémique statistiquement significative, alors qu'elle augmente de manière aiguë la glycémie à des doses élevées. La pipérine présente une activité agonistique sur les récepteurs  $\beta$  adrénergiques. La stimulation



des récepteurs  $\beta_2$  entraîne une augmentation du taux de glucose sanguin due à la glycogénolyse dans le foie et les muscles squelettiques et à la glycogénèse dans le foie. Ainsi, les effets aigus de la pipérine, en particulier à doses élevées, pourraient être attribués à un agonisme sélectif au niveau de ces récepteurs. L'administration subaiguë pourrait entraîner une activité partiellement sélective de la pipérine sur les récepteurs  $\beta_3$ , ce qui se traduirait par une thermogenèse et une lipolyse, ainsi que par une augmentation du taux de récepteurs à l'insuline.

Les récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques sont principalement exprimés dans le tissu adipeux (mobilisation des lipides), le tissu adipeux brun et le muscle squelettique (dépense énergétique et métabolisation des graisses). La thermogenèse permet d'accroître la demande de substrats comme le glucose en raison d'un métabolisme accru au niveau cellulaire. Ce mécanisme d'action est similaire à celui des biguanides (metformine, médicament antidiabétique normoglycémiant), car il diminue le taux de glucose dans le sang et améliore son utilisation périphérique et sa consommation. (54)

## **II.15 Action antiallergique**

Dans une étude sur la rhinite allergique induite par l'ovalbumine chez la souris, la pipérine atténue considérablement les éternuements, les frottements et les rougeurs induites par la libération d'histamine. L'histamine étant le principal médiateur de la réponse allergique. Le traitement à base de pipérine, réduit de façon dose dépendant le taux d'histamine dans le sérum. Les effets bénéfiques de la pipérine peuvent être liés à sa capacité de diminuer les concentrations sériques d'IgE, d'IL-6 et d'IL-1b. (55)

La pipérine a permis d'inhiber lors de l'étude, l'œdème de la patte dès la première heure, après une injection d'ovalbumine, ce qui indique son efficacité pour atténuer l'histamine ; de plus, la pipérine à 40 mg / kg à montrer des effets anti-inflammatoires.

La rhinite allergique est associée à une production accrue d'oxyde nitrique. La pipérine diminue la migration d'éosinophiles dans le tissu épithélial. En comparant la pipérine avec un antihistaminique connu, le montelukast, les deux ont permis une protection de la doublure des cellules épithéliales et une protection partielle de la structure des bronchioles et des alvéoles ainsi que la diminution de l'inflammation et de la rougeur.

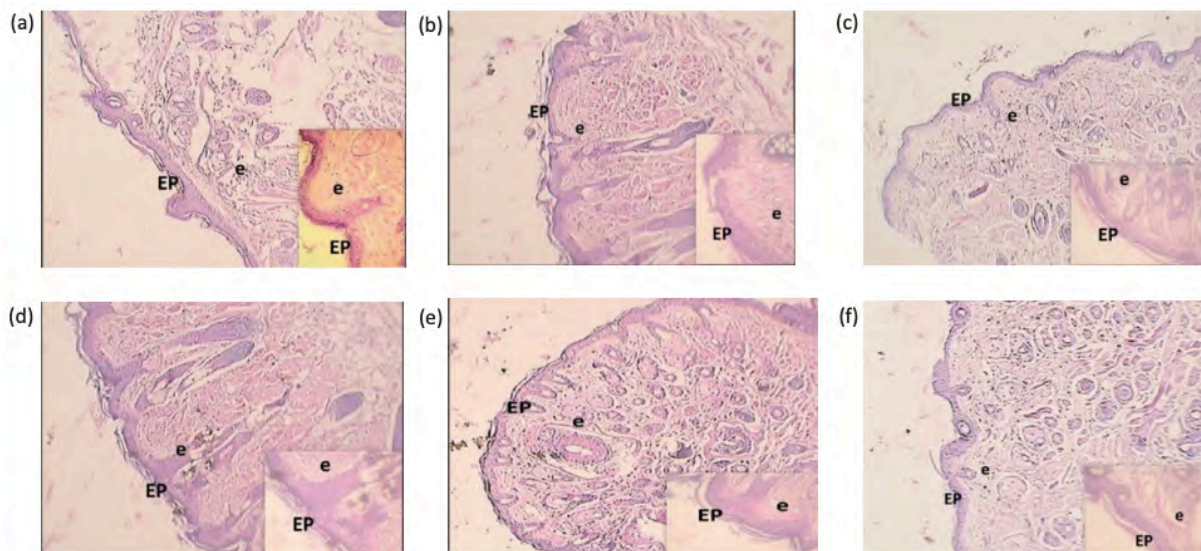


Figure 35 : Altération histologique de la muqueuse nasale chez la souris : EP, épithélium ; e, éosinophiles ; PIP, pipérine (55)

Altération histologique de la muqueuse nasale chez la souris :

- (a) le groupe normal : épithélium intact et très peu d'infiltrations d'éosinophiles.
- (b) Le groupe témoin AR : épithélium anormal (une couche épaisse de muscle lisse sous-épithélial et une infiltration d'éosinophiles).
- (c) Le groupe du montélukast (10 mg / kg) : épithélium intact et une infiltration d'éosinophiles réduite.
- (d) La PIP (10 mg / kg) : épithélium moins intact et un nombre modéré d'infiltrations à éosinophiles.
- (e) La PIP (20 mg / kg) : épithélium plus intact et une infiltration d'éosinophiles réduite.
- (f) La PIP (40 mg / kg) : épithélium intact et peu d'infiltration d'éosinophiles.

Les mastocytes sont d'importants médiateurs de la réponse inflammatoire tels que l'allergie. La dégranulation des mastocytes peut être induite par la clonidine, un dégranulateur des mastocytes entraînant la libération d'histamine. Une étude où les animaux sont traités par de la pipérine a montré une prévention contre la granulation des mastocytes lorsqu'ils étaient exposés à la clonidine. La pipérine empêche les réponses allergiques par la stabilisation des mastocytes, inhibant ainsi la libération de médiateurs tels que l'histamine, l'IL-6, l'IL-1b et les IgE. (55)

## II.16 Actions antibactériennes :

Les études sur les propriétés antibactériennes du poivre noir ne cessent d'augmenter. Les nombreuses résistances aux antibiotiques nous poussent à trouver d'autres solutions.

Selon les études, les solvants d'extraction ne sont pas les mêmes ; éther, éthanol, chloroforme, acétone, dichlorométhane etc. Ils ont un rôle très important dans l'extraction des principes actifs et peuvent changer l'activité antibactérienne du poivre noir.

Dans le tableau (n°4), est présenté l'ensemble des résultats selon le type de solvant, le type de dosage, des bactéries les plus couramment étudiées. (56)

Par exemple, l'extrait de chloroforme de poivre noir (BPCE) utilisé contre *Escherichia coli* (Gram négative bacilli, E.c.) et *Staphylococcus aureus* (Gram positive cocci, S.a.), limite la respiration cellulaire en perturbant la voie du cycle de Krebs. Le BPCE provoque l'accumulation d'acide pyruvique et la réduction de l'ATP altérant la perméabilité des membranes cellulaires, et ainsi détruit le métabolisme respiratoire des bactéries conduisant à la pycnose et à la mort.(57)

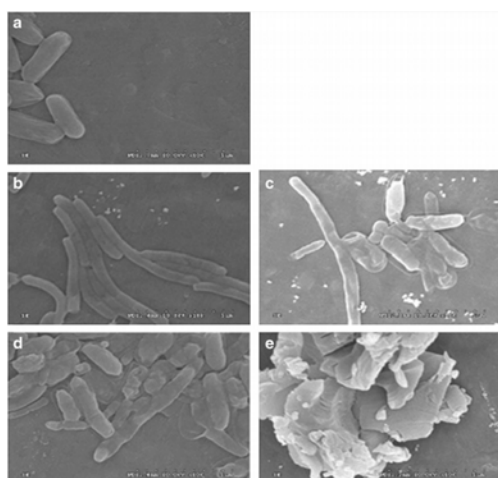


Figure 36 : Effet de l'extrait de chloroforme de poivre noir sur la morphologie cellulaire de *E. coli* (témoin (a); éthanol (b: 8 h, c: 24 h); BPCE (d: 8 h, e: 24 h)) Les cellules normales d'*E. coli* sont en forme de bâtonnet (Fig. 1a). Les bactéries traitées avec le BPCE présentent plus de dommages à la membrane cellulaire (Fig. 1d et e) que celles traitées avec de l'éthanol (Fig. 1b et c). Les micrographies électroniques montrent que la plus grande partie de la couche la plus externe des cellules *E. coli* disparaissent à la 24e heure de traitement par BPCE. Au bout de 24 h, les parois des cellules sont gravement altérées et leurs limites ne sont pas distinctes. Les membranes plasmiques des cellules sont complètement effondrées et la libération du contenu cellulaire initiée

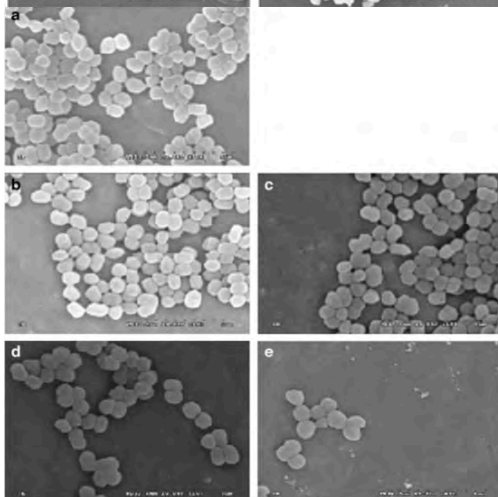


Figure 37 : montre *S. aureus* au bout de 24 h ; l'adhésion cellulaire et les limites ne sont pas claires et les membranes cellulaires fracturées. (57)

| Solvant utilisé<br>dans l'extraction | Dosage<br>antibactérien | Micro-organisme       |      |       |      |     |       |                       |      |      |      |       |      |      |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------|------|-------|------|-----|-------|-----------------------|------|------|------|-------|------|------|
|                                      |                         | Bactérie Gram négatif |      |       |      |     |       | Bactérie Gram positif |      |      |      |       |      |      |
|                                      |                         | E.c.                  | K.p. | S.t.  | Pa.  | Ps. | S.tm. | S.a.                  | S.e. | E.f. | S.f. | B.c.  | B.m. | B.s. |
| CHCl <sub>3</sub>                    | RMI                     | 17.9                  | -    | -     | -    | -   | -     | 13.5                  | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| EtOH                                 | MIC (mg/ml)             | -                     | 0.62 | -     | -    | -   | -     | -                     | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| Cold H <sub>2</sub> O                | DD                      | 23                    | -    | 20    | 15   | -   | -     | 20                    | -    | 21   | -    | -     | -    | -    |
| Hot H <sub>2</sub> O                 | DD                      | 21                    | -    | 22    | 18   | -   | -     | 22                    | -    | 19   | -    | -     | -    | -    |
| MeOH                                 | DD                      | 21                    | -    | 21    | 21   | -   | -     | -ve                   | -    | 20   | -    | -     | -    | -    |
| Pet. ether                           | WD                      | -ve                   | -    | -ve   | -ve  | -   | -     | 14                    | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| EtOH                                 | WD                      | 14                    | -    | 18    | 17   | -   | -     | 11                    | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| H <sub>2</sub> O                     | WD                      | -ve                   | -    | 12    | -ve  | -   | -     | 15                    | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| Acetone                              | MIC (mg/ml)             | 125                   | 125  | 250   | 62.5 | -   | -     | 125                   | -    | 500  | -    | 250   | -    | -    |
| DCM                                  | MIC (mg/ml)             | 125                   | 125  | 250   | 125  | -   | -     | 125                   | -    | 125  | -    | 62.5  | -    | -    |
| EtOH                                 | MIC (%)                 | -                     | -    | -     | -    | -   | -     | 0.06<br>->4%          | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| CCl <sub>4</sub>                     | DD                      | 5-9                   | -    | -ve   | 5-9  | -   | -     | -                     | 5-9  | -    | -    | -     | 5-9  | -    |
| Benzene                              | DD                      | 5-9                   | -    | 5-9   | 5-9  | -   | -     | -                     | 5-9  | -    | -    | -     | 5-9  | -    |
| CHCl <sub>3</sub>                    | DD                      | -ve                   | -    | 5-9   | 5-9  | -   | -     | -                     | 5-9  | -    | -    | -     | -ve  | -    |
| Ethyl acetate                        | DD                      | -ve                   | -    | 5-9   | 5-9  | -   | -     | -                     | 5-9  | -    | -    | -     | -ve  | -    |
| Acetone                              | DD                      | -ve                   | -    | 5-9   | 5-9  | -   | -     | -                     | 5-9  | -    | -    | -     | -ve  | -    |
| EtOH                                 | DD                      | 5-9                   | -    | 10-14 | 5-9  | -   | -     | -                     | 5-9  | -    | -    | -     | 5-9  | -    |
| H <sub>2</sub> O                     | DD                      | 5-9                   | -    | 5-9   | -ve  | -   | -     | -                     | 5-9  | -    | -    | -     | 5-9  | -    |
| Essential oil                        | MIC (%)                 | -ve                   | -    | -     | -    | -   | -     | 1.00%                 | -    | -    | -    | 0.25% | -    | -    |
| EtOH                                 | WD                      | 8                     | -    | -     | 9    | -   | -     | 18                    | -    | -    | -    | -     | -    | 14   |
| MeOH                                 | DD                      | 9.7                   | -    | -     | 12.2 | -   | 10.5  | 11.7                  | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| H <sub>2</sub> O                     | WD                      | 8                     | -    | -     | -    | -   | -     | 13                    | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| EtOH                                 | WD                      | 22                    | -    | 12    | 15   | -   | -     | 11                    | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| CHCl <sub>3</sub>                    | WD                      | 18                    | -    | 14    | 8    | 18  | -     | 16                    | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| H <sub>2</sub> O                     | DD                      | 19.3                  | -    | -     | 13.3 | -   | 16.3  | 18.3                  | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| MeOH                                 | DD                      | 11.3                  | -    | -     | 9.6  | -   | 9.3   | 10.6                  | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| EtOH                                 | DD                      | 14.6                  | -    | -     | 10.3 | -   | 10    | 12.3                  | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| Pet. ether                           | DD                      | 11.3                  | -    | -     | 9.6  | -   | 9.3   | 10.6                  | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| MeOH                                 | DD                      | -ve                   | -ve  | -     | -ve  | -   | -     | 6.9                   | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| Volatile oil                         | WD                      | -ve                   | -ve  | -ve   | -ve  | -ve | -     | 14                    | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| Acetone                              | WD                      | 17                    | -ve  | -ve   | -ve  | -ve | -     | 13                    | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| MeOH                                 | WD                      | -ve                   | -ve  | -ve   | -ve  | -ve | -     | 13                    | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| Hexane                               | DD                      | 14                    | -    | 12    | -    | -   | -     | 12                    | -    | -    | -    | -     | -    | 17   |
| DCM                                  | DD                      | 15                    | -    | 16    | -    | -   | -     | 14                    | -    | -    | -    | -     | -    | 19   |
| EtOH                                 | DD                      | 8                     | -    | 14    | -    | -   | -     | 11                    | -    | -    | -    | -     | -    | 14   |
| H <sub>2</sub> O                     | DD                      | 8                     | -    | 8     | -    | -   | -     | 7                     | -    | -    | -    | -     | -    | 9    |
| Acetone                              | WD                      | -                     | 8    | -     | -    | -   | -     | 9                     | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| MeOH                                 | WD                      | -                     | 9    | -     | -    | -   | -     | 8                     | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| EtOH                                 | WD                      | -                     | -    | -     | -ve  | -   | -     | -ve                   | -ve  | -ve  | -    | -     | -    | -    |
| MeOH                                 | WD                      | -ve                   | -    | -ve   | -    | -   | -     | -ve                   | -    | -ve  | -    | -     | -    | -    |
| Essential oil                        | DD                      | 26                    | -    | -     | -    | -   | -     | -                     | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| H <sub>2</sub> O                     | WD                      | 24                    | 27   | 7     | -    | 7   | -     | 9                     | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| EtOH                                 | WD                      | 36                    | 38   | 15    | -    | 6   | -     | 38                    | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| Essential oil                        | WD                      | 7.3                   | -ve  | -     | 7.7  | 7.1 | -     | 14.5                  | -    | 8.8  | -    | -     | -    | 9.5  |
| EtOH                                 | DD                      | 20                    | 15   | -     | 8    | 17  | -     | 12                    | -    | -    | -    | -     | -    | -    |
| EtOH                                 | MIC (mg/ml)             | 15                    | -    | -     | 5    | -   | -     | 12.5                  | 15   | -    | -    | 12.5  | -    | -    |
| Essential oil                        | DD                      | -                     | -    | -     | 10.2 | -   | -     | -                     | -    | -    | -    | -     | -    | 6    |
| Essential oil                        | MIC (mg/ml)             | >2.0                  | >2.0 | -     | >2.0 | -   | >2.0  | >2.0                  | -    | 1    | -    | -     | -    | -    |
| MeOH                                 | WD                      | 7.3                   | -    | -     | -    | -   | -     | -ve                   | -    | -    | -    | -ve   | -    | -    |

Tableau 4 : CHCl<sub>3</sub>, Chloroforme ; MeOH, Méthanol ; H<sub>2</sub>O, Eau ; EtOH, Ethanol ; Pet.éther, Éther de pétrole ; DCM, Dichlorométhane ; CCl<sub>4</sub>, tétrachlorure de carbone; -ve, Aucune activité ; -, non testé ; E.c., Escherichia coli; S.a., Staphylococcus aureus; S.e., Staphylococcus epidermidis; K.p., Klebsiella pneumoniae; E.f., Enterococcus faecalis; S.t., Salmonella typhi; S.tm. , Salmonella typhimurium; P.a., Pseudomonas aeruginosa; B.c., Bacillus cereus; B.s., Bacillus subtilis; B.m., Bacillus megaterium; S.f., Streptococcus faecalis; DD, Test de Diffusion sur disque (mm); WD, Well-diffusion (mm); MIC, Concentration minimale inhibitrice; RMI, Inhibition du métabolisme respiratoire (%)

Une étude a comparé le poivre noir brut, la pipérine et la céfuroxime. L'extraction à l'éthanol des alcaloïdes de la pipérine est très efficace contre *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Aeromonas*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*. Bien que le poivre noir brut ait été meilleur que la pipérine sur l'*Acinetobacter*, les alcaloïdes de la pipérine sont plus efficaces que les médicaments synthétisés céfuroxime. (17) (voir annexe : antibiotique)

Les potentielles applications des propriétés antimicrobiennes du poivre noir sont surtout dans l'industrie agroalimentaire pour une meilleure conservation des aliments en premier intention et ensuite chez l'humain.

## II.17 Propriétés antifongiques :

Le poivre noir possède des propriétés antifongiques. Selon les solvants et les méthodes, ses propriétés peuvent varier.

- L'extrait éthanolique des fruits de *Piper nigrum* et de son composé bioactif principal, la pipérine, ont une capacité d'inhibition du développement de la croissance fongique et d'altérer la production d'aflatoxines sur *Aspergillus parasiticus*. L'extrait éthanolique possède une activité supérieure à la pipérine seul. L'inhibition maximale de l'aflatoxine se produit à 150 µg / mL d'extraits et de composés. (58)
- L'huile essentielle de poivre concentrée (0.2% à 1%) inhibe la croissance du mycélium et la synthèse d'aflatoxines d'*Aspergillus parasiticus*.
- Extrait aqueux : L'activité antifongique des extraits aqueux chaud et froid des fruits de poivre noir sont efficaces sur plusieurs souches d'*Aspergillus* ; *A.Ochraceus*, *A.Terteus*, uniquement l'extrait aqueux chaud est efficace sur la souche *A.niger* de façon concentration dépendante en induisant la diminution de la vitesse et la croissance mycélienne.

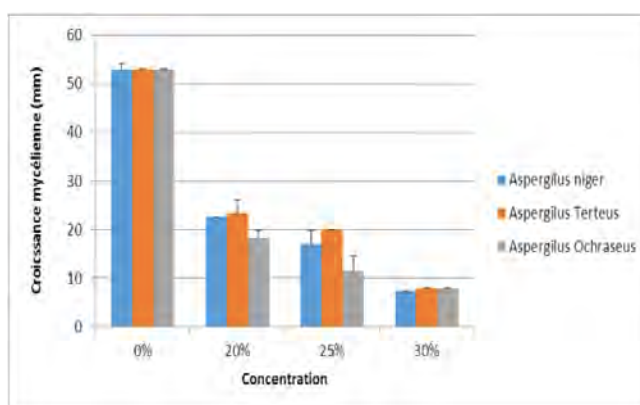


Figure 38 : Variation de la croissance mycélienne sous l'effet d'extraits aqueux chaud de *piper nigrum*

L'espèce la plus sensible par l'extrait aqueux chaud est *A. Ochraceus*. L'activité antifongique est concentration dépendante, cela permet la diminution de la vitesse et la croissance mycélienne en réduisant les diamètres et les tailles de mycélium par rapport au témoin. (59) (voir annexe : antifongique)

Tableau 6 : Effets de différentes concentrations d'extraits froid sur les souches ; *A.niger*, *A.terreus*, *A.ochraceus*

| Concentration<br>Espèce | 0%                                                                                 | 20%                                                                                | 25%                                                                                | 30%                                                                                |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>A.niger</i>          |   |   |   |   |
| <i>A.terreus</i>        |   |   |   |   |
| <i>A.ochraceus</i>      |  |  |  |  |

Tableau 6 : Effets de différentes concentrations d'extraits chaud sur les souches ; *A.niger*, *A.terreus*, *A.ochraceus*

| Espèce             | 0%                                                                                 | 20%                                                                                 | 25%                                                                                 | 30%                                                                                 |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>A.niger</i>     |  |  |  |  |
| <i>A.terreus</i>   |  |  |  |  |
| <i>A.Ochraceus</i> |  |  |  |  |

*Candida albicans*, une levure vivant dans les muqueuses de l'être humain, a une sensibilité élevée à la pipérine. Cette sensibilité provient de l'inhibition de l'accumulation de lipides dans la levure, la diminution de la quantité de lipides et la taille des lipides, entraînant une diminution de la croissance cellulaire. La pipérine possède une activité antifongique sur les levures *Candida albicans*, une potentielle source d'agents thérapeutiques. (60) Les potentielles applications



Figure 39 : L'activité de pipérine sur *C. albicans* avec 100mg de pipérine / disque (60)

des propriétés antifongiques du poivre noir sont surtout dans l'industrie agroalimentaire pour une meilleure conservation des aliments en première intention et ensuite chez l'humain.

L'ensembles des propriétés thérapeutiques sont très intéressantes d'un point de vue pharmacologique et sont à prendre en compte lors de la délivrance des médicaments et des compléments alimentaires contenant du poivre noir et ces dérivés sur le marché.



### III. LA PLACE DU POIVRE NOIR DANS L'OFFICINE :

#### III.1 Les différentes formes du poivre :

##### III.1.1 Les extraits de plantes fraîches :

L'herboristerie est une spécialité qui est réservée aux pharmaciens, c'est la préparation des plantes à usage médicinal. Nous pouvons retrouver des préparations sous formes de tisanes (grains entiers ou poudre de poivre noir), ou des pommades topiques pour ses effets rubéfiants. L'usage du poivre noir en tisane est connu dans la médecine traditionnelle pour adoucir la toux, stimuler l'appétit, la digestion et contrer les états de faiblesse (fièvre).

|                            |                                                                                                     |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Forme                      | Épices et aromates                                                                                  |
| Nom commun                 | Poivre                                                                                              |
| Nom latin                  | Piper nigrum                                                                                        |
| Mode de préparation        | Infusion 10 min. à raison d'1 c. à c. par tasse avec un peu de feuille de menthe. Couvrez. Filtrez. |
| Utilisation traditionnelle | Boire 1 à 2 tasses par jour.<br>Condiment: Dosage selon votre recette.                              |



Le prix du poivre noir varie énormément selon la région de récolte ainsi que la qualité des grains :

Poivre noir de Kampot : environ 200 euro / kg

Poivre noir de Madagascar : environ 125,45 euros / Kg

Poivre noir de Tellicherry : environ 126,66 euro / Kg (très réputé pour ses propriétés gustatives)

Les grains de poivre noir peuvent être utilisés avec d'autres épices en tisane, un mélange très connu et très consommé en Inde est le Massala Chai (thé aux épices à l'indienne). C'est une boisson réputée pour ses effets stimulantes et réchauffantes, à éviter le soir, composé de :

- 1/2 cuillère à café de gingembre (fraîchement râpé ou moulu)
- 1/4 cuillère à café de grains de poivre noir fraîchement moulu
- 4 gousses de cardamome
- 1 bâton de cannelle
- 4 clous de girofle
- 3 sachets ou bien 2 cuillères à soupe de thé noir
- 4 tasses d'eau
- 3/4 tasse de lait entier
- Une touche de noix de muscade

Les grains de poivre noir entiers ne sont pas les produits le plus délivrés en pharmacie de nos jours, mais surtout l'huile essentielle.

### III.1.2 L'huile essentielle du poivre noir :

Dans quasiment toutes les Pharmacies de France, nous pouvons retrouver une gamme d'huiles essentielles, la tendance aux produits naturels fait que c'est un domaine en plein essor. En santé, l'huile essentielle de poivre noir est reconnue pour ces propriétés :

- Antalgique, odontalgique : action très efficace contre les douleurs dentaires, en modulant la sécrétion des molécules responsables de la transmission de la douleur.
- Tonique, stimulante puissante des glandes digestives : La grande quantité de mono terpènes donne à l'huile essentielle de poivre ses propriétés de stimulateur de l'activité digestive par une action eupeptique. (61)
  - o La stimulation de l'appétit par l'odeur agréable.
  - o La stimulation de la muqueuse intestinale.
  - o La stimulation des récepteurs de la muqueuse gastrique.



- Anti catarrhale, fluidifiante, expectorante : les terpènes retrouvés dans l'huile essentielle de poivre noir permettent de fluidifier le mucus des voies respiratoires.

Nous pouvons le conseiller aussi en bain de bouche apaisant ou encore en diffusion atmosphérique pour le confort respiratoire seul ou en synergie avec d'autres huiles essentielles.

Dans le cadre du bien-être, l'huile essentielle du poivre noir est utilisée pour : (61)

- o Réchauffer et préparer les muscles à l'effort par son action tonique circulatoire
- o Massage aphrodisiaque lorsque c'est appliqué en bas du dos,
- o Contre la fatigue avec une application le long de la colonne vertébrale

L'huile essentielle de poivre noir doit toujours être diluée dans une huile végétale pour les applications cutanées car peut être irritante pour les peaux sensibles.



L'utilisation peu connue est celle pour le sevrage tabagique. L'huile essentielle de poivre noir inhalée par la bouche reprend en partie les sensations de la fumée au niveau des voies respiratoires (légère irritation et réchauffement) permettant de réduire ainsi l'envie du fumer. L'huile essentielle de poivre noir est plus efficace qu'un placebo mais aussi plus efficace que la menthe (menthol).(62)

En pratique, le pharmacien peut conseiller aux personnes ayant l'envie d'arrêter de fumer un flacon d'huile essentielle de poivre noir en expliquant qu'à chaque envie de fumer, il faut

prendre trois inspirations profondes à même le flacon ou à travers un dispositif type tube à respirer avec une cartouche imbibée d'huile essentielle de poivre noir.

(Voir Annexe 3 : Fiche d'analyse de l'huile essentielle de Poivre noir (Pranarom))

Après les utilisations des grains entiers et de l'huile essentielle du poivre noir, il existe des complexes de phytothérapie et des compléments alimentaires comprenant soit des extraits de poivre noir ou de la pipérine issue du poivre noir.

### III.1.3 Les compléments alimentaires :

#### - **ARKOGÉLULES® BIO CURCUMA PIPÉRINE**

Arkogélules® Curcuma Pipérine est un complément alimentaire contenant du rhizome de Curcuma et de la pipérine issu du poivre noir. L'extrait du poivre noir est présent surtout pour augmenter la biodisponibilité de la curcumine qui est le principe actif du curcuma.

Le curcuma est utilisé en phytothérapie pour maintenir la flexibilité et le confort articulaire. (63)



Posologie : 2 gélules par voie orale par jour le matin au moment du repas avec un grand verre d'eau en 1 seule prise, à partir de 15 ans.

2 gélules contiennent :

- 103 mg de curcumines, actifs ciblés du Curcuma (poudre intégrale et extrait de rhizome de Curcuma, *Curcuma longa* L.)
- 15 mg de Pipérine pour augmenter l'absorption du Curcuma. (Extrait de Poivre noir, *Piper nigrum* L)
- Enveloppe d'origine végétale : hydroxypropylméthylcellulose.

#### Recommandations d'usage :

- Chez les personnes ayant des inconforts articulaires en alternative des traitements allopathiques classique.

- Déconseillé chez les personnes sous anticoagulants, et sous traitement anticancéreux sans l'avis du médecin, en raison des modifications de la biodisponibilité des médicaments.
- Non recommandé chez la femme enceinte ou allaitante.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée : 2 par jour.
- À conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.
- **NUTRIVIE CURCUMA GINGEMBRE ET POIVRE NOIR**

Nutrivie Curcuma Gingembre et Poivre Noir est un autre complément alimentaire antioxydant qui favorise le confort articulaire. Le gingembre en plus par rapport à celui précédent permet d'améliorer encore plus le confort articulaire.

**Posologie** : Agiter avant emploi, prendre 15 ml 2 fois par jour, dans un grand verre d'eau. Rincer le bouchon avant et après chaque utilisation. Utilisation pendant 15 jours.

**Composition** : Eau, Glycérine, Extrait de Rhizome de Curcuma (Curcuma Longa), Acidifiant : Acide Citrique, Extrait de Rhizome de Gingembre (Zingiber Officinale), Épaississant : Gomme Xanthane, Conservateur : Sorbate de Potassium, Extrait de Grain de Poivre Noir (*Piper Nigrum*).



Dosage pour 30ml : Extrait de curcuma : 1000 mg dont curcuminoïdes : 950 mg dont curcumine : 750 mg, Extrait de gingembre : 100 mg, Extrait de poivre noir : 25 mg.

- **NUTRALGIC® 1000 COMPLEXE A BASE DE PLANTES :**

Nutralgic® 1000 est un complexe formulé à base de 7 extraits végétaux. Ce sont des extraits secs standardisés.

Composition pour 3 comprimés :

- Extrait sec de rhizomes de Curcuma (Curcuma longa) titré à 95 % de curcuminoïdes 789,3mg

- Extrait sec de racines d'Harpagophytum (*Harpagophytum procubens*) titré à 3% d'iridoïdes 600 mg
- Extrait sec de parties aériennes de grande Camomille (*Tanacetum parthenium*) titré à 0,2% de Parthénolides 600mg
- Extrait sec d'écorce de Saule blanc (*Salix alba*) titré à 25% de salicine 300mg
- Extrait sec de gomme résine de Boswellia (*Boswellia serrata*) titré à 65% d'acide boswellique 255mg
- Extrait sec de rhizomes de Gingembre (*Zingiber officinale*) titré à 5% de gingerols 150mg
- Extrait sec de fruits de Poivrier noir (*Piper nigrum*) titré à 95% de pipérine 78,75mg



Posologie : Réservé aux adultes, 1 à 3 comprimés par jour avec au moins 6 heures entre les prises et aux moments des repas pendant quelques jours. (64)

Nous pouvons conseiller ce complément alimentaire à base de plantes à la place d'un antalgique habituel comme l'ibuprofène pour les personnes souffrant de douleurs musculaires et articulaires cherchant quelque chose de plus naturel et efficace. Néanmoins il y a des précautions à prendre.

Mises en garde :

- Ce produit n'est pas un médicament et ne peut se substituer à un régime alimentaire varié, équilibré et à un mode de vie sain.
- Non recommandé chez les Femmes enceintes ou allaitantes.

- Déconseillé chez les personnes souffrant d'allergie aux dérivés salicylés.
- Déconseillé en cas d'ulcères (estomac ou duodenum) ou de calculs rénaux. (Personne sous inhibiteurs de pompe à protons (esomeprazole, oméprazole, pantoprazole aux dose curatives)).
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée (1 à 3 comprimés par jour)
- Réservé à l'adulte.
- Déconseillé chez les personnes sous traitement anti-coagulant. (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, Warfarine)

Etudes statistiques des sorties de Nutralgic® 1000 par rapport à l'ibuprofène dans une officine de campagne :

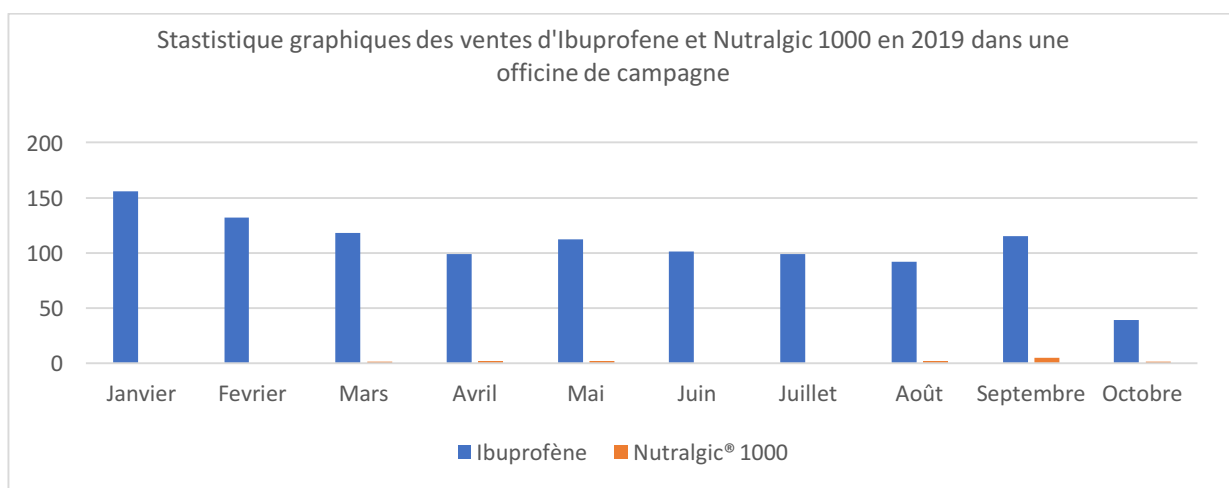


Figure 40: Les ventes d'Ibuprofène, et de Nutralgic® 1000 au cours de l'année

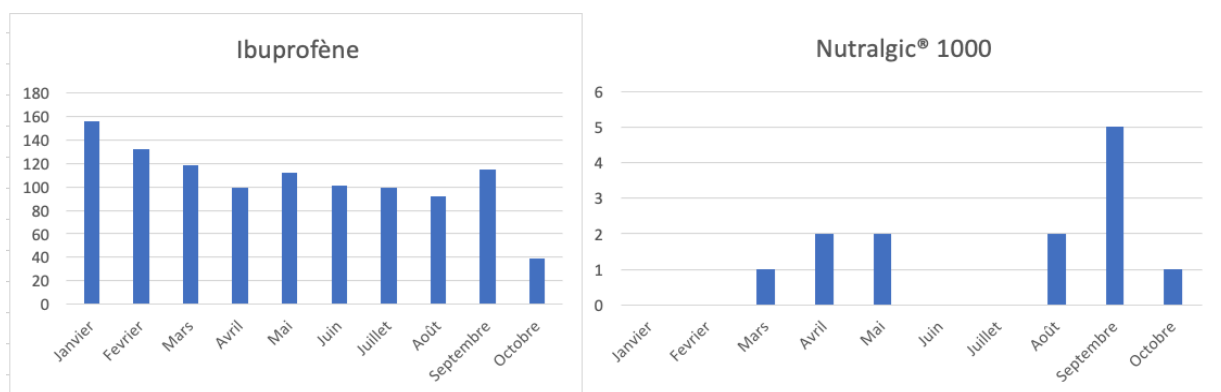


Figure 41 : les ventes d'Ibuprofène, et de Nutralgic® 1000 au cours de l'année séparément

On voit que le complément alimentaire à base de plantes, Nutralgic® 1000 représente environ 2% des ventes par rapport au molécule anti-inflammatoire principalement délivrée hors ordonnance, l'Ibuprofène. Le retour aux produits naturels, une santé dite verte, montre qu'on voit une augmentation des ventes, mais aussi des produits divers qui inondent le marché. Une vigilance accrue doit être apportée sur ces produits car ils ne sont pas soumis au même contrôle de qualité que les médicaments et les dispositifs médicaux.

Le Nutralgic® 1000 est le complément alimentaire le plus dosé du marché en pipérine à hauteur de 74,82 mg. Le poivre noir n'est pas utilisé uniquement pour son action d'améliorer la biodisponibilité des autres plantes mais aussi pour ses vertus antalgiques et anti-inflammatoire. Chaque comprimé contient 5 fois la dose journalière recommandée, son utilisation doit être ponctuelle.

Nous pouvons voir que parmi les exemples cités au-dessus, le poivre noir est utilisé dans des complexes surtout pour son action de stimulateur de la biodisponibilité mais avec des dosages qui peuvent varier de 15mg à 25mg. Dans les compléments à visé anti-inflammatoire directe, le dosage est beaucoup plus élevé, jusqu'à 78,75mg au-delà des quantités recommandées journalière.

#### III.1.4 Dispositif médical :

##### - **FAGRON PIGMERISE®MD crème 50ml**

Le Fagron Pigmerise® est une crème à base de poivre noir indiqué dans le traitement de l'hypopigmentation de la peau causée par le vitiligo. C'est une crème liposomale qui permet une haute concentration en poivre noir, contenant un phyto-complexe antioxydant qui permet de lutter contre le stress oxydatif. Elle permet de favoriser la prolifération des mélanocytes (comme vu au-dessus), d'allonger leurs dendrites et donc de stimuler la repigmentation.

##### Posologie :

Appliquer en une couche fine, une fois par jour, de préférence le soir. Indiqué chez les enfants à partir de 2 ans et chez les adultes



### Composition :

Phyto-complexe de *Piper nigrum*, eau purifiée, oléosomes de carthame, polyacrylate-13, polyisobutène, polysorbates, carbomère sodium, vitamine E, acide benzoïque, acide sorbique.

### Conseils associés :

Appliquez une fine couche sur une peau propre, le soir, en commençant par les zones où la peau est la plus épaisse, pour terminer par les zones plus sensibles, comme les lèvres, les yeux et le contour du visage. Il est conseillé de nettoyer les zones traitées le lendemain du traitement. (65)

### III.1.5 Médicament contenant du poivre noir :

En France, il n'y a pas de médicaments mis sur le marché ayant du poivre noir ou de la pipérine dans sa composition. Cependant, il existe bien un médicament contenant de la pipérine qui a été commercialisé en Inde en 2009 par le laboratoire Cadila Pharmaceuticals Ltd, la Risorine®.

#### - RISORINE® :

Le Risorine® est un médicament prescrit dans le traitement antituberculeux. C'est un bel exemple d'association bénéfique entre un médicament allopathique, la rifampicine, et un principe actif naturel, la pipérine.

### Composition :

- Rifampicine 200 mg
- Isoniazide 300 mg
- Pipérine 10 mg

En associant 10mg de pipérine avec la rifampicine, la biodisponibilité de ce dernier peut augmenter de 60%, ce qui entraîne une réduction significative de la dose passant de 450mg à 200mg. Ce type de réduction permet aux patients qui suivent un traitement antituberculeux prolongé et coûteux, non seulement d'alléger le coût du traitement, qui peut être un frein à l'observance, mais également l'atténuation des effets secondaires, sans pour autant diminuer les effets du traitement. (66)

Le Risorine® doit être prise à heure fixe chaque jour, de préférence à jeun, au moins une demie heure avant le repas, pour permettre une absorption optimale.

*Conseils :*

Il est conseillé de ne jamais sauter de dose et de toujours terminer le traitement. Il est important de ne pas cesser de prendre ce médicament soudainement, car cela pourrait aggraver les symptômes. Il peut provoquer des effets indésirables tels que nausées, vomissements, urines foncées, neuropathie périphérique (fourmillements et engourdissements des pieds et des mains), de la salivation et des larmoiements aux yeux.

Mode d'action de la Risorine :

Risorine Capsule est une combinaison de trois médicaments. La rifampicine et l'isoniazide sont des antibiotiques. Il agit en inactivant une enzyme bactérienne (ARN-polymérase) dont les bactéries ont besoin pour fabriquer des protéines essentielles et se reproduire. La pipérine est une enzyme. Il agit en augmentant l'apport sanguin et en aidant l'organisme à produire des substances qui combattent la douleur et les inflammations. (67)

Mises en garde :

Ne jamais consommer de l'alcool pendant le traitement car cela provoquer des bouffées de chaleur, une augmentation du rythme cardiaque, des nausées, une soif intense, une douleur à la poitrine et une hypotension artérielle (effet antabuse).

Contre indiqué :

- Hypersensibilité aux rifamycines et à l'isoniazide.
- Insuffisance hépatique.
- Porphyrries.
- Intervention avec anesthésie générale.
- Association avec les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir (voir rubrique 4.5).
- Association avec le praziquantel, le télaprèvir ou le voriconazole.

En France, Le traitement antituberculeux consiste à prendre, chaque matin à jeun, 4



antibiotiques pendant 2 mois (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) puis 2 antibiotiques pendant 4 mois (isoniazide et rifampicine).

L'isoniazide à la posologie de 3 à 5 mg/kg par jour ; la rifampicine à 10 mg/kg par jour ; le pyrazinamide à 30 mg/kg par jour ; l'éthambutol à 20 mg/kg par jour. Nous pouvons penser qu'un jour des traitements similaires pourrait voir le jour pour diminuer les doses de médicaments allopathiques pour diminuer les effets indésirables mais aussi diminuer le coût du traitement.(68)

### **III.2 Les interactions médicamenteuses :**

Les mêmes mécanismes pharmacologiques permettant d'améliorer la biodisponibilité de certaines molécules après leur association avec du poivre noir (pipérine), peuvent aussi entraîner des interactions médicamenteuses graves. La pipérine a divers effets pharmacologiques et peut moduler l'activité fonctionnelle d'enzymes métaboliques et de transporteurs de médicaments. Le poivre noir est un inhibiteur du CYP3A4 entre autres, ce sont des enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes. Une supplémentation en pipérine au-dessus des doses journalières recommandée ou une consommation excessive de poivre peut avoir des interactions non négligeables avec des médicaments dont le principe actif a une marge thérapeutique étroite. C'est donc le rôle du pharmacien de faire attention lors de la délivrance de ces médicaments si la personne prend des compléments alimentaires à base de poivre noir.

Liste des médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisé par le CYP3A4 (69):

- Rivaroxaban, Apixaban.
- Inhibiteurs de la tyrosine kynase (Imatinib, Sunitib).
- Pimozide (antipsychotique, neuroleptique).
- Immunosuppresseurs\* (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus).
- IPDE5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil).
- Ergotamine, Dihydroergotamine.
- Amiodarone, Disopyramide.

- Midazolam, Alprazolam, Zolpidem, Zopiclone.
- Simvastatine, Atorvastatine.
- Vinca-alcaloïdes cytotoxiques, Ifosfamide.

Exemple :

Le Sildénafil voit son action multipliée par 2,5 avec l'action de la pipérine. Il faut bien porter à l'attention des patients que le Sildénafil ne doit pas être prise dans une intervalle de 4 heures avant et après la prise de produits contenant de forte dose de pipérine (complément alimentaires ou consommation excessive de poivre noir). En cas de surdosage du Sildénafil, les risques sont des troubles graves de la vision. (70)

Le poivre noir peut interagir avec de nombreux système de métabolisation, dont voici une courte liste des plus connus :

- Médicaments pour le diabète (antidiabétiques) :

Certaines recherches montrent que la pipérine pourrait diminuer les niveaux de sucre dans le sang. Le poivre noir provoque une réduction de la glucose-6-phosphatase et pourrait ainsi provoquer une interaction avec les médicaments antidiabétiques, ce qui entraînerait une glycémie trop basse.

- Médicaments déplacés par des transporteurs membranaires dans des cellules (substrats de la glycoprotéine P)

Certains médicaments sont déplacés par des transporteurs membranaires dans les cellules. Le poivre noir pourrait rendre ces transporteurs moins actifs et augmenter la quantité de médicaments absorbés par l'organisme. Cela pourrait causer plus d'effets secondaires de certains médicaments (ex : l'étoposide, le paclitax, la vinblastine, la vincristine, la vindésine, le kétoconazole, l'itraconazole, l'amprénavir, le nelfinavir, le saquinavir, la cimidine, la ranitidine, le fexofénadine, cyclosporine, lopéramide, quinidine et autres.)

- Les médicaments anticoagulants :

La pipérine pourrait ralentir la coagulation du sang. La prise de poivre noir avec des

médicaments qui ralentissent également la coagulation pourrait augmenter les risques d'ecchymoses et de saignements. L'aspirine, le clopidogrel, la daltéparine, l'énoxaparine, l'héparine, la ticlopidine, la warfarine et d'autres sont des médicaments qui ralentissent la coagulation du sang.

- Carbamazépine

Le poivre noir augmente la quantité de carbamazépine absorbée par le corps. Par conséquent, le temps d'élimination augmente (la rapidité avec laquelle le corps décompose et se débarrasse de la carbamazépine) entraînant une augmentation des effets secondaires.

- Les hormones thyroïdiennes

L'administration chez des souris albinos de 2,5 mg/kg de pipérine pendant une durée de quinze jours permet de modifier à la baisse les concentrations plasmatiques de T4 (thyroxine) et T3 (triiodothyronine) ainsi que l'activité du 5-désiodase (l'enzyme transformant la T4 en T3). (71)

### **III.3 La toxicité du poivre noir :**

Le poivre noir ne présente pas de toxicité lorsqu'il est consommé de façon modérée (quelques tours de moulin à poivre par repas). Le Food and Drug administration (FDA) le considère comme sans danger en tant qu'épice, assaisonnement ou aromatisant. Dans 100g de poivre noir il y a environ 1,8 à 4,2mg de pipérine. Le dosage journalier recommandé de pipérine pour un sujet sain est de 5mg, à partir de 15mg/personne/jour les doses doivent être divisées (ex : 5mg toutes les six heures). Ce dosage est très loin du DL50 (pipérine)(72) (73): (voir annexe : Fiches de toxicité « safety sheet toxicity piperine » )

- Oral :

- o Rat : 514 mg/kg

- o Souris : 330 mg/kg

- Intrapéritonéal :

- o Rat : 34 mg/kg

- o Souris : 43 mg/kg

- Sous-cutanées :

- o Rat : 200 mg/kg

#### **Voie oculaire :**

Un contact oculaire avec du poivre noir peut provoquer des rougeurs, des larmoiements, une photophobie, une inflammation, et des brûlures.

#### **Voie orale :**

La pipérine dans le poivre noir peut laisser un arrière-goût âpre. Bien qu'il s'agisse d'une caractéristique du poivre noir, une consommation excessive peut laisser une sensation de brûlure similaire dans la gorge et l'estomac

#### **Voie cutanée :**

L'huile de poivre noir non diluée est modérément irritante pour les lapins, mais pas pour les

souris et les porcs. Chez l'homme, l'huile diluée à 4%, n'est ni irritant ni sensibilisante. Les composés (+) - limonène, de l' $\alpha$ -pinène et du  $\delta$ -3-carène peuvent provoquer une sensibilisation de la peau.

La cosmopérine active et stimule la peau pour absorber les nutriments. La cosmopérine isolée de la pipérine est non irritante et interagit avec la peau de façon quantitative et qualitative par divers moyens. De plus, la cosmopérine soulage la douleur et provoque des rougeurs cutanées dues à un engorgement vasculaire ainsi qu'à une légère sensation de picotement de la peau.

### **Voie respiratoire :**

L'inhalation de l'odeur de poivre noir peut irriter les terminaisons nerveuses de la muqueuse nasale. Cela provoque des éternuements permettant d'excréter le polluant irritant. Le poivre peut entraîner une toux violente, des ulcérations, une obstruction des voies respiratoires par un œdème causé par l'effet irritant des huiles volatiles du poivre, et éventuellement entraîner la mort par asphyxie. (74)

### **Voie digestif :**

Dans le cas où les muqueuses intestinales sont irritées, la pipérine contenue dans le poivre peut irriter encore plus les muqueuses, entraînant des coliques, des hémorragies, des crampes abdominales, parfois des vomissements. En cas de forte consommation de poivre, il peut être responsable d'exacerbations des hémorroïdes et fissures anales. (75)

### **Organes Reproductif :**

Femelle : La pipérine pourrait inhiber les contractions utérines chez les femmes. Cela peut causer des problèmes pendant l'accouchement ou la grossesse. Chez des souris, la toxicité se traduit par une augmentation de la phase diestrus à partir de 10mg/kg et une toxicité sur l'implantation.

Mâle : Effet toxique sur les cellules germinales avec détériorations des tubules séminifères, mais cet effet est réversible. (30)

### **Toxicité chez les souris :**

Lors de l'évaluation de la toxicité de *P. nigrum* chez la souris, l'administration intrapéritonéale a eu des effets respiratoires au bout de 40 minutes, des traces de sang dans l'urine au bout d'une

heure et des effets paralytiques sur les membres postérieurs après trois heures. La mort des animaux se constate après 48 heures avec une dose aussi faible que 25 à 50 mg / kg, alors que 75 mg / kg ont entraîné la mort après 24 heures. 15 mg / kg semble être une dose non létale et sans effets indésirable de pipérine.

Effets cancérigènes : l'application topique sur des souris recevant un total de 28 mg d'extrait de poivre noir sur une période de trois mois a entraîné le développement de tumeurs 17 mois après, en particulier dans les poumons, le foie et la peau.(76)

### **Des cas de morts chez des enfants par aspiration du poivre :**

Il y a eu plusieurs cas de décès lié à une consommation forcée de poivre noir en guise de punition. Dans un cas, le poivre a été versé dans la gorge d'un enfant de cinq ans qui est devenu dyspnéique immédiatement, puis apnéique, et sa mort a été prononcée une heure plus tard. Les mécanismes d'asphyxie par le poivre comprennent l'obstruction mécanique de l'arbre trachéobronchique et l'œdème muqueux.

Un garçon de 4 ans, avec des antécédents de pica (trouble psychologique caractérisé par un appétit pour des substances en grande partie non nutritives), a aspiré du poivre de table qui a entraîné un arrêt respiratoire, une anoxie grave et la mort.(77)

## CONCLUSION

Utilisé depuis l'antiquité jusqu'à nos jours, le poivre, sous ses différentes formes et présentations, aussi bien en usage interne (stimulant du tractus digestif, antidépresseur, antioxydant), qu'en usage externe (repigmentation de la peau, anti-inflammatoire) a toujours susciter curiosité et grand intérêt.

Le poivre reste le roi des épices avec une production annuelle de plus de 3,26063 tonnes, même avec une culture exigeant des conditions particulières comme de la chaleur et de l'humidité (régions équatoriale et tropicale).

L'extraction de l'alcaloïde principal, la pipérine est le sujet de nombreuses unités de recherches. La plus grande particularité de la pipérine est son influence inhibitrice sur les systèmes de métabolisation pulmonaire, hépatique et intestinale des médicaments. Il inhibe fortement les cytochromes P450 et donc les réactions de métabolisme de phase I. Il repousse également les réactions de glucuronidation de la phase II. Ce qui permet d'interférer avec les réactions cruciales de métabolisation des médicaments, d'augmenter la biodisponibilité de ces derniers, en augmentant leur demi-vie plasmatique et retarder leur élimination. L'évolution des études en cours permettrait d'exploiter l'effet inhibiteur de la pipérine sur la biodisponibilité des médicaments pour augmenter les effets thérapeutiques et réduire les effets indésirables des traitements allopathiques.

Dans les derniers années, d'autres études ont démontré que la pipérine protège contre les dommages oxydatifs en inhibant ou en éteignant les radicaux libres et influence avantageusement le statut antioxydant cellulaire dans différentes situations de stress oxydatif. La pipérine possède également des effets cytoprotecteurs en retardant l'activation de certains procarcinogènes.

En Pharmacie, la présentation de poivre noir a évolué du simple sachet vrac pour les tisanes et les utilisations culinaires, à des associations plus complexes sous formes de gélules, comprimés et en huile essentielle. En France, contrairement à l'Inde, il n'y a pas encore d'association de poivre noir ou de la pipérine avec des médicaments mais les tendances de vouloir aller vers une médecine moins nocive et moins chère pourrait ouvrir la voie.

## ANNEXES

**Annexe 1** : Antibiotique

**Annexe 2** : Antifongique

**Annexe 3** : Fiche d'analyse de l'huile essentielle de Poivre noir (Pranarom)

**Annexe 4** : Aroma-zone, mises en garde et précautions d'utilisations

**Annexe 5** : Fiches de toxicité « safety sheet toxicity piperine »

### **Annexe 1** : Antibiotique

#### Test de diffusion sur disque :

In this well-known procedure, agar plates are inoculated with a standardized inoculum of the test microorganism. Then, filter paper discs (about 6 mm in diameter), containing the test compound at a desired concentration, are placed on the agar surface. The Petri dishes are incubated under suitable conditions. Generally, antimicrobial agent diffuses into the agar and inhibits germination and growth of the test microorganism and then the diameters of inhibition growth zones are measured.

#### Agar well diffusion method

Agar well diffusion method is widely used to evaluate the antimicrobial activity of plants or microbial extracts [32], [33]. Similarly, to the procedure used in disk-diffusion method, the agar plate surface is inoculated by spreading a volume of the microbial inoculum over the entire agar surface. Then, a hole with a diameter of 6 to 8 mm is punched aseptically with a sterile cork borer or a tip, and a volume (20–100  $\mu$ L) of the antimicrobial agent or extract solution at desired concentration is introduced into the well. Then, agar plates are incubated under suitable conditions depending upon the test microorganism. The antimicrobial agent diffuses in the agar medium and inhibits the growth of the microbial strain tested (Fig. 1B).

#### MIC

La MIC est la plus faible concentration d'agent antimicrobien qui inhibe complètement la croissance de l'organisme dans les tubes ou les puits de microdilution, comme détecté à l'œil nu.

### **Annexe 2** Antifongique :

#### Préparation de l'extrait aqueux froid

Après le séchage et le broyage de l'épice on procède à la macération pendant 24 heures sous agitation continue à 200 rpm/min à température de 25°C ; où une quantité de 10 g de poivre noir est prise dans un Erlenmeyer, à laquelle nous avons ajouté 100 ml d'eau distillé (Razak et al., 2009). Le mélange est filtré sur papier filtre Wattman et ensuite centrifugé à 3600 t/min pendant 20 min. On récupère le surnageant et on procède à une micro filtration à l'aide d'un micro-filtre de 0,22  $\mu$ m pour sa stérilisation. Cet extrait obtenu est conservé dans un flacon stérile à 4°C à l'abri de la lumière (figure 03). .

#### Préparation de l'extrait aqueux chaud

Une quantité de 10 g de poivre noir est prise dans un Erlenmeyer, à laquelle nous avons ajouté 100 ml d'eau distillé stérile bouillante à 100 °C. Après environ une nuit (24 h) de macération sous agitation continue à 200 rpm/min, le mélange est filtré sur papier filtre Wattman N° 01,



ensuite centrifugé à 3600 t/min pendant 20 min. On récupère le surnageant et on procède à une micro filtration à l'aide d'un micro-filtre de 0,22  $\mu\text{m}$  pour sa stérilisation (Figure 03) (Bassimane et Maamri, 2017). L'extrait obtenu est conservé dans un flacon stérile à 4°C à l'abri de la lumière jusqu'au moment de leurs utilisations

## Annexe 3 : Fiche d'analyse de l'huile essentielle de Poivre noir (Pranarom)



### FICHE D'ANALYSE – ANALYSIS SHEET

#### Huile essentielle – Essential oil

Nom botanique – botanical name : **Piper nigrum**  
 Nom commun – french name : **POIVRE NOIR**  
 Numéro du lot – lot number : **OF35538**  
 Origine - origin : --- **PRANAROM – MADAGASCAR**  
 Partie de la plante – part of the plant: **FRUIT**  
 Date de distillation – distillation date : **08/2016**  
 Date de péremption – out of date : **01/2022**

#### Caractéristiques d'analyse – analysis characteristics:

CPG - SM HEWLETT PACKARD / CPG-FID  
 Colonne : HP INNOWAX 60-0.5-0.25  
 Programmation de température : 6 mn à 50°C -2°C/mn→250°C-10mn à 250°C  
 Gaz vecteur He : 22 psis

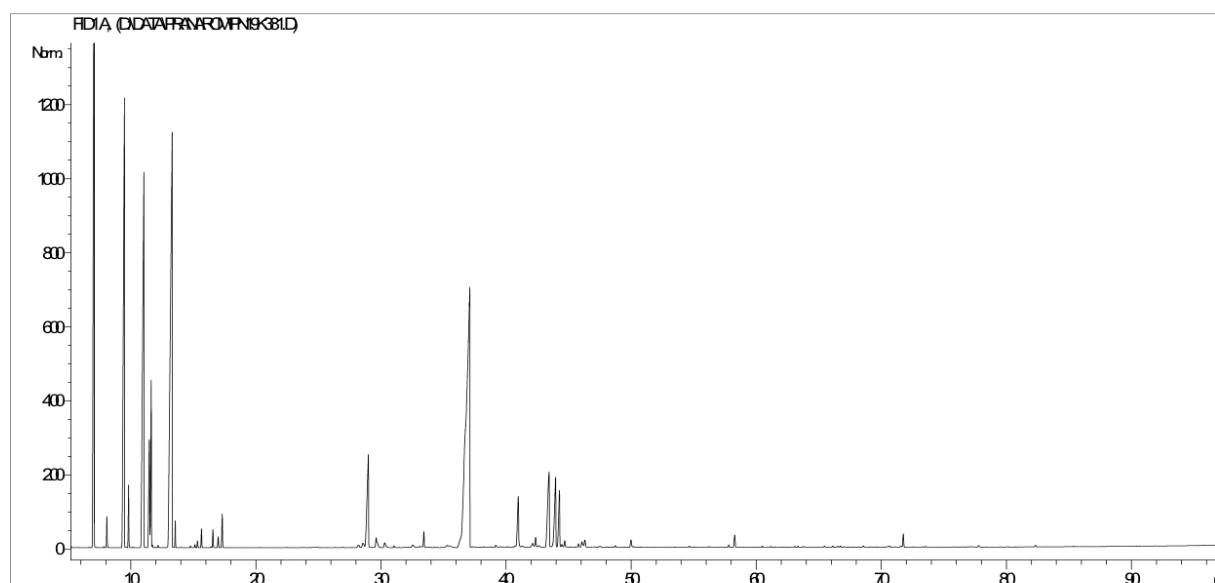
#### Caractéristiques physiques – physical characteristics :

|                                                |                                    |
|------------------------------------------------|------------------------------------|
| Aspect – physical state                        | Liquide limpide                    |
| Couleur - colour                               | Vert très pâle                     |
| Odeur - odour                                  | Poivrée caractéristique            |
| Densité à 20°C - density                       | 0,876                              |
| Densité à 15°C - density                       | 0,880                              |
| Indice de réfraction à 20°C - refractive index | 1,483 2                            |
| Pouvoir rotatoire à 20°C - optical rotation    | + 6 °                              |
| Miscibilité à l'éthanol à 95% - miscibility    | 3 volumes d'alcool / 1 volume d'HE |
| Point d'éclair : SETAFLASH - flashpoint        | 46,3 °C                            |

#### Analyses pesticides – pesticide analysis :

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pesticides Organochlorés : Dosage par GC MS détecteur XSD (méthode multirésidus interne validée selon la norme NF V03-110)</b><br><b>Liste des pesticides recherchés (Pharmacopée Européenne):</b> Alachlor, Aldrine, Bromophos Ethyl, Bromophos Methyl, Chlordane, Chlorfenvinphos, Chlorpyrifos, Chlorpyrifos Methyl, Chlorthal Dimethyl, Cyfluthrine, Cyhalothrine lambda, Cypermethrine, Dichlofluanide, Dichlorvos, Dicofof (Kelthane), Dieldrine, Endosulfan, Endosulfan sulfate, Endrine, Fenchlorphos (Ronnel), Fenchlorphos-oxon, Fenvalerate, Fluralinate, Heptachlor, Heptachlor epoxide, Hexachlorobenzene, Hexachlorocyclohexane $\alpha$ , Hexachlorocyclohexane $\beta$ , Hexachlorocyclohexane $\delta$ , Hexachlorocyclohexane $\epsilon$ , Lindane, Methoxychlor, Mirex, Naled, o,p'-DDD, o,p'-DDE, o,p'-DDT, Oxychlordane, p,p'-DDD, p,p'-DDE, p,p'-DDT, Pentachloroaniline, Pentachloroanisole, Permethrine, Phosalone, Procymidone, Profenophos, Prothiofos, Quintozene, S421, Tecnazene, Tetradifon, Vinclozoline | <b>Résultats</b><br><br><p>&lt; LMR*</p> <p>* Limite Maximale de Résidus autorisée</p> |
| <b>Pesticides Organophosphorés : Dosage par GC MS détecteur FPD (méthode multirésidus interne validée selon la norme NF V03-110)</b><br><b>Liste des pesticides recherchés (Pharmacopée Européenne):</b> Acephate, Azinphos Ethyl, Azinphos Methyl, Bromophos Ethyl, Bromophos Methyl, Chlorfenvinphos, Chlorpyrifos, Chlorpyrifos Methyl, Diazinon, Dichlorvos, Dimethoate, Ethion, Etrimpfos, Fenchlorphos (Ronnel), Fenchlorphos-oxon, Fenitrothion, Fensulfiothion (Dasanit), Fensulfiothion-oxon, Fensulfiothion-oxon-sulfone, Fensulfiothion-sulfone, Fenthion, Fenthion-oxon, Fenthion-oxon-sulfone, Fenthion-oxon-sulfoxyde, Fenthion-sulfone, Fenthion-sulfoxyde, Fonofos, Malaaxon, Malathion, Mecarbam, Methacrifos, Methamidophos (Monitor), Methidathion, Monocrotophos, Naled, Omethoate, Paraoxon, Paraoxon Methyl, Parathion Ethyl, Parathion Methyl, Phosalone, Phosmet, Pirimiphos Ethyl, Pirimiphos Methyl, Profenophos, Prothiofos, Quinalphos.                                                                        | <b>Résultats</b><br><br><p>&lt; LMR*</p> <p>* Limite Maximale de Résidus autorisée</p> |

## Profil CHROMATOGRAPHIQUE



## Tableau de résultats 2 : PIPER NIGRUM

OF35538

| Pics | Temps de rétention | Constituants                                  | %           |
|------|--------------------|-----------------------------------------------|-------------|
| 46   | 37,8               | SESQUITERPENE                                 | 0,01        |
| 47   | 38,1               | SESQUITERPENE                                 | 0,02        |
| 48   | 38,2               | Cis-p-2,8-MENTHADIEN-1-OL                     | 0,01        |
| 49   | 38,7               | GURJUNENE ISOMERE                             | 0,02        |
| 50   | 39,2               | GERMACRENE A                                  | 0,07        |
| 51   | 39,6               | Trans-PINOCARVEOL                             | 0,04        |
| 52   | 40,1               | SESQUITERPENE                                 | 0,03        |
| 53   | 40,5               | ZONARENE                                      | 0,03        |
| 54   | 40,7               | SESQUITERPENE                                 | 0,05        |
| 55   | 41,0               | $\alpha$ -HUMULENE                            | 1,40        |
| 56   | 41,1               | E- $\beta$ -FARNESENE                         | 0,06        |
| 57   | 41,3               | $\gamma$ -SELINENE                            | 0,07        |
| 58   | 42,1               | $\gamma$ -MUUROLENE + SESQUITERPENE           | 0,16        |
| 59   | 42,3               | $\alpha$ -TERPINEOL                           | 0,23        |
| 60   | 42,6               | LEDENE                                        | 0,08        |
| 61   | 43,4               | <b>GERMACRENE D</b>                           | <b>2,95</b> |
| 62   | 43,6               | EUDESMOL ISOMERE                              | 0,04        |
| 63   | 43,9               | $\beta$ -SELINENE                             | 2,20        |
| 64   | 44,2               | $\alpha$ -SELINENE                            | 1,40        |
| 65   | 44,3               | $\alpha$ -MUUROLENE                           | 0,05        |
| 66   | 44,4               | $\beta$ -BISABOLENE                           | 0,08        |
| 67   | 44,7               | BICYCLOGERMACRENE                             | 0,16        |
| 68   | 45,8               | $\alpha$ -FARNESENE                           | 0,07        |
| 69   | 46,0               | $\delta$ -CADINENE                            | 0,18        |
| 70   | 46,3               | $\gamma$ -CADINENE + SELINA-3,7-DIENE ISOMERE | 0,20        |
| 71   | 47,3               | $\alpha$ -BISABOLENE                          | 0,02        |
| 72   | 47,5               | CADINA-1,4-DIENE                              | 0,03        |
| 73   | 48,1               | $\alpha$ -AMORPHENE                           | 0,01        |
| 74   | 48,5               | SABINOL ISOMERE                               | 0,01        |
| 75   | 48,7               | SESQUITERPENE Mw=202                          | 0,04        |
| 76   | 49,5               | Trans-CARVEOL                                 | 0,02        |
| 77   | 50,0               | GERMACRENE B                                  | 0,21        |
| 78   | 50,2               | CALAMENENE                                    | 0,02        |
| 79   | 50,8               | p-CYMENE-8-OL                                 | 0,01        |
| 80   | 53,4               | Epi-CUBEBOL                                   | 0,01        |
| 81   | 54,6               | PIPERITENONE                                  | 0,02        |
| 82   | 55,0               | $\alpha$ -CALACORENE                          | 0,03        |
| 83   | 56,2               | CUBEBOL                                       | 0,02        |
| 84   | 56,9               | $\beta$ -CALACORENE                           | 0,01        |
| 85   | 57,8               | OXYDE D'ISOCARYOPHYLLENE                      | 0,06        |
| 86   | 58,3               | OXYDE DE CARYOPHYLLENE                        | 0,28        |
| 87   | 60,5               | NEROLIDOL                                     | 0,03        |
| 88   | 61,1               | EPOXY-6,7-HUMULENE                            | 0,03        |
| 89   | 62,2               | CUBENOL                                       | 0,01        |
| 90   | 63,1               | GLOBULOL                                      | 0,02        |

## Tableau de résultats 1 : PIPER NIGRUM

OF35538

| Pics | Temps de rétention | Constituants                            | %            |
|------|--------------------|-----------------------------------------|--------------|
| 1    | 4,3                | ACETONE                                 | 0,01         |
| 2    | 5,1                | 2-METHYL BUTANAL                        | 0,01         |
| 3    | 5,2                | ISOVALERALDEHYDE                        | 0,01         |
| 4    | 6,6                | TRICYCLEN                               | 0,01         |
| 5    | 7,1                | <b><math>\alpha</math>-PINENE</b>       | <b>14,39</b> |
| 6    | 7,2                | $\alpha$ -THUYENE                       | 0,05         |
| 7    | 7,8                | $\alpha$ -FENCHENE                      | 0,01         |
| 8    | 8,1                | CAMPHENE                                | 0,41         |
| 9    | 9,5                | <b><math>\beta</math>-PINENE</b>        | <b>11,46</b> |
| 10   | 9,8                | SABINENE                                | 0,79         |
| 11   | 10,2               | PINADIENE                               | 0,01         |
| 12   | 11,0               | <b><math>\Delta^3</math>-CARENE</b>     | <b>11,37</b> |
| 13   | 11,4               | <b><math>\beta</math>-MYRCENE</b>       | <b>2,25</b>  |
| 14   | 11,6               | <b><math>\alpha</math>-PHELLANDRENE</b> | <b>2,48</b>  |
| 15   | 11,7               | $\psi$ -LIMONENE                        | 0,03         |
| 16   | 12,0               | $\alpha$ -CYMENE                        | 0,01         |
| 17   | 12,2               | $\alpha$ -TERPINENE                     | 0,04         |
| 18   | 13,3               | <b>LIMONENE</b>                         | <b>17,26</b> |
| 19   | 13,4               | 1,8-CINEOLE                             | 0,06         |
| 20   | 13,5               | $\beta$ -PHELLANDRENE                   | 0,26         |
| 21   | 14,7               | Cis- $\beta$ -OCIMENE                   | 0,02         |
| 22   | 15,1               | TERPENE ISOMERE                         | 0,04         |
| 23   | 15,3               | $\gamma$ -TERPINENE                     | 0,10         |
| 24   | 15,6               | Trans- $\beta$ -OCIMENE                 | 0,26         |
| 25   | 16,4               | m-CYMENE                                | 0,01         |
| 26   | 16,6               | p-CYMENE                                | 0,26         |
| 27   | 17,0               | ISOTERPINOLENE                          | 0,17         |
| 28   | 17,3               | TERPINOLENE                             | 0,53         |
| 29   | 28,2               | $\alpha$ -CUBEBENE                      | 0,10         |
| 30   | 28,5               | ELEMENE ISOMERE                         | 0,18         |
| 31   | 29,0               | <b><math>\delta</math>-ELEMENE</b>      | <b>3,20</b>  |
| 32   | 29,6               | CYCLOSATIVENE + YLANGENE                | 0,35         |
| 33   | 30,3               | $\alpha$ -COPAENE                       | 0,17         |
| 34   | 31,0               | CAMPHE                                  | 0,03         |
| 35   | 32,2               | SESQUITERPENE                           | 0,01         |
| 36   | 32,5               | $\alpha$ -GURJUNENE                     | 0,11         |
| 37   | 33,1               | $\beta$ 1-CUBEBENE                      | 0,04         |
| 38   | 33,4               | LINALOL                                 | 0,29         |
| 39   | 34,3               | PINOCARVONE                             | 0,01         |
| 40   | 35,2               | $\varepsilon$ -CADINENE                 | 0,10         |
| 41   | 35,5               | SESQUITERPENE                           | 0,09         |
| 42   | 36,4               | $\beta$ -ELEMENE                        | 0,39         |
| 43   | 37,0               | <b><math>\beta</math>-CARYOPHYLLENE</b> | <b>21,30</b> |
| 44   | 37,2               | 6,9-GUAIADIENE                          | 0,03         |
| 45   | 37,5               | SESQUITERPENE                           | 0,01         |

## Tableau de résultats 3 : PIPER NIGRUM

OF35538

| Pics | Temps de rétention | Constituants              | %            |
|------|--------------------|---------------------------|--------------|
| 91   | 63,3               | ELEMOL                    | 0,02         |
| 92   | 63,4               | VIRIDIFLOROL              | 0,01         |
| 93   | 63,8               | SESQUITERPENOL            | 0,02         |
| 94   | 65,4               | SPATHULENOL               | 0,04         |
| 95   | 66,1               | EUDESMA-7-EN-4-OL         | 0,02         |
| 96   | 66,5               | SESQUITERPENOL            | 0,02         |
| 97   | 66,7               | SESQUITERPENOL            | 0,03         |
| 98   | 67,0               | EUGENOL                   | 0,02         |
| 99   | 67,4               | SESQUITERPENOL            | 0,01         |
| 100  | 67,7               | T-CADINOL                 | 0,01         |
| 101  | 68,2               | $\alpha$ -MUUROL          | 0,01         |
| 102  | 68,5               | SESQUITERPENOL            | 0,04         |
| 103  | 69,1               | $\delta$ -CADINOL         | 0,02         |
| 104  | 69,5               | SESQUITERPENOL            | 0,02         |
| 105  | 69,8               | SESQUITERPENOL            | 0,01         |
| 106  | 70,1               | $\alpha$ -EUDESMOL        | 0,01         |
| 107  | 70,5               | $\beta$ -EUDESMOL         | 0,02         |
| 108  | 70,6               | $\alpha$ -CADINOL         | 0,03         |
| 109  | 71,5               | EUDESMA-7(11)-EN-4-OL     | 0,03         |
| 110  | 71,7               | $\beta$ -NOOTKATOL        | 0,26         |
| 111  | 72,5               | ESTER ALIPHATIQUE         | 0,01         |
| 112  | 73,5               | CARYOPHYLLA-3,7-DIEN-6-OL | 0,02         |
| 113  | 77,7               | EPOXYDE SESQUITERPENIQUE  | 0,04         |
| 114  | 82,3               | SESQUITERPENOL            | 0,04         |
| 115  | 85,4               | COMPOSÉ AROMATIQUE        | 0,01         |
|      |                    | <b>TOTAL</b>              | <b>99,99</b> |

Date de l'analyse – date of the analysis : Janvier 2017,

Pranarôm Int.  
C. Schulze  
Contrôle qualité

## Annexe 4 : Aroma-zone, mises en garde et précautions d'utilisations

### 🌿 Précautions d'emploi et bon usage des huiles essentielles *\*A lire avant toute utilisation\**

- **Employez les huiles essentielles avec modération et précaution.** Les huiles essentielles sont très puissantes.
  - Les huiles essentielles ne doivent pas être appliquées sur les yeux, le contour des yeux, ni dans les oreilles. En cas de contact, appliquez abondamment une huile végétale neutre, puis rincez à l'eau. Consultez rapidement un médecin. Les huiles essentielles doivent être impérativement diluées pour une application sur les muqueuses.
  - Gardez toujours les huiles essentielles hors de portée et hors de vue des enfants. Pour leur sécurité, ne jamais retirer la capsule codigoutte des flacons des huiles essentielles.
  - Certaines huiles peuvent être irritantes ou particulièrement sensibilisantes. **La majorité des huiles essentielles s'emploient diluées dans une huile végétale sur la peau.** Nous vous recommandons de toujours effectuer un test de tolérance cutané dans le pli du coude pendant au moins 48 heures avant toute utilisation à l'état pur ou dilué sur la peau. Si vous observez une réaction (rougeur, irritation, picotement...), n'utilisez pas le mélange.
  - Les huiles essentielles d'Angélique, Bergamote, Céleri, Citron, Citron vert, Khella, Livèche, Mandarine, Orange, Orange sanguine, Pamplemousse, Tagète, Verveine odorante et le macérât huileux de Millepertuis peuvent être photosensibilisants. Après utilisation de ces huiles, ne vous exposez pas au soleil ou aux UV pendant 8 à 10 heures.
  - Certaines huiles essentielles peuvent être irritantes, particulièrement sensibilisantes ou peuvent présenter une certaine toxicité à forte dose ou à long terme : Achillée Millefeuille, Ail, Ajowan, Amande amère, Aneth, Anis vert, Basilic sacré, Basilic tropical, Baume de Copahu, Bay St Thomas, Bouleau jaune, Cannelle de Ceylan (écorce et feuille), Cannelle de Chine, Carvi, Cèdre Atlas, Cèdre de l'Himalaya, Cumin, Curcuma, Cyprès de Provence / toujours vert, Estragon, Eucalyptus à cryptone, Eucalyptus globulus, Eucalyptus mentholé, Fenouil doux, Gaulthérie couchée, Gaulthérie odorante, Girofle (clou et feuille), Hélichryse italienne, Inule odorante, Khella, Lantana, Laurier, Lemongrass, Lentisque pistachier, Litsée citronnée, Livèche, Magnolia, Mélisse, Menthe des champs, Menthe poivrée, Menthe verte, Millepertuis, Noix de muscade, Origan compact, Origan kaizeri, Origan vert, Origan vulgaire, Persil, Pin Patagonie, Pin sylvestre, Romarin à camphre, Romarin à verbénone, Rose de Damas, Sapin baumier, Sapin pectiné, Sarriette des montagnes, Serpolet, Tagète, Tanaïsie annuelle, Térébenthine, Thym saturéolides, Thym à thymol, Verveine odorante, Ylang-Ylang.
- Pour plus d'information sur les précautions spécifiques à chaque huile essentielle, consultez les fiches respectives disponibles sur notre site internet [www.aroma-zone.com](http://www.aroma-zone.com).
- D'une manière générale, **nous déconseillons l'usage d'huiles essentielles pour les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes épileptiques, les personnes hypersensibles ou présentant un cancer hormono-dépendant, et plus généralement celles ayant des problèmes de santé. Sauf avis médical, n'utilisez pas non plus d'huiles essentielles chez les bébés et les enfants de moins de 3 ans. Pour les enfants de plus de 3 ans, utilisez-les exclusivement sous contrôle médical.**
  - Les injections d'huiles essentielles sont rigoureusement interdites.
  - En cas d'allergies respiratoires ou d'asthme, évitez d'inhaler directement les diffusions d'huiles essentielles.
  - N'associez pas huiles essentielles et traitements médicamenteux sans avis médical.
  - Consultez un médecin pour toute indication thérapeutique ou tout traitement par voie orale. Les huiles essentielles doivent être diluées sur un support type huile alimentaire, miel, sucre ou comprimé neutre pour un usage par voie orale.
  - En cas d'ingestion accidentelle, rincez la bouche avec une huile végétale alimentaire. Contactez immédiatement un centre anti-poison et consultez un médecin. Ne pas faire vomir. Si possible, il est conseillé d'avaler 1 ou 2 cuillerées d'huile végétale alimentaire afin de diluer l'huile essentielle.
  - En cas de doutes ou d'interrogations, n'hésitez pas à demander conseil à votre médecin.

Les informations sur les huiles essentielles disponibles sur notre site internet, sur notre catalogue et sur nos plaquettes sont mises à votre disposition à titre informatif. Elles représentent la synthèse de nos lectures de différents ouvrages concernant l'aromathérapie.

### 🌿 Les bonnes pratiques de fabrication des cosmétiques maison *\*A lire avant toute préparation\**

#### 1 - Avant la réalisation de votre cosmétique :

*Assurez-vous du bon respect des règles d'hygiène :*

- Adoptez une tenue propre et couvrante (privilégier le port de charlottes et blouses jetables).
- Lavez et séchez-vous soigneusement les mains ou portez des gants propres.
- Désinfectez les ustensiles et contenants que vous allez utiliser : soit en les passant 10 minutes à l'eau bouillante (à l'exclusion des contenants plastiques et pompes) puis en les séchant soigneusement avec un linge propre et sec, soit en les rinçant à l'alcool 60-70° (à l'exclusion des contenants gloss, petit pot bulle, mini-poudrier, boîtiers plats et les poudriers non résistants à l'alcool : nettoyage à l'eau chaude n'excédant pas les 75°C) puis en les laissant sécher à l'air libre.

*Préparez votre plan de travail :*

- Votre plan de travail doit être propre et non encombré, éloignez la nourriture et les boissons.
- Assurez-vous que vous disposez bien des ingrédients nécessaires et que leur date limite d'utilisation n'est pas dépassée.

*Préparez les documents nécessaires à la réalisation de votre produit :*

- Recette cosmétique, formulaire de traçabilité permettant de noter les ingrédients, les lots utilisés, les pesées réalisées ainsi que la date de fabrication.

#### 2 - Pendant la fabrication :

- Suivez bien la recette en respectant les dosages indiqués, complétez bien votre formulaire de traçabilité.
- Utilisez des conservateurs éprouvés comme le Cosgard Aroma-Zone (respectez les dosages).
- Evitez les contacts de vos mains avec la préparation et les ingrédients.
- Des chauffes importantes de certains ingrédients sont parfois nécessaires. Les précautions d'usage doivent être respectées pour éviter brûlures et projections. Il est conseillé de porter des lunettes de protection.
- Dans le cas de préparations contenant de l'alcool : manipulez l'alcool, inflammable, loin de toute flamme et de toute source incandescente. Manipulez l'alcool dans un local aéré.

#### 3 - Après la fabrication :

- Vérifiez la bonne dispersion des ingrédients, l'aspect homogène et sans agglomérat ni déphasage.
- N'hésitez pas à jeter votre préparation à la moindre formation de moisissure ou à la moindre apparition d'odeur désagréable, changement d'aspect,...
- Etiquetez soigneusement votre produit avec le nom de la préparation, date de réalisation, composition et date d'utilisation optimale.
- Stockez votre produit dans des conditions adaptées hors de portée des enfants.

#### 4 - Avant d'utiliser votre produit :

- Certains ingrédients peuvent être allergisants : faites toujours un test préalable d'application de votre préparation dans le pli du coude sur environ 1 cm<sup>2</sup> pendant 48H pour vérifier qu'aucune réaction (picotement, rougeur, gêne respiratoire,...) n'apparaît avant d'utiliser votre préparation.

Les recettes de cosmétique « maison » disponibles sur notre site et dans nos documentations sont des exemples d'illustration de l'utilisation de nos ingrédients ; ces exemples ne sauraient en aucun cas engager notre responsabilité. Ce sont des œuvres originales protégées par le droit d'auteur.

Elles ne peuvent être utilisées dans un but commercial.

🌿 **Precautions and proper use of essential oils** *\*Read before use\**

- **Take care when using essential oils and use them in moderation.** Essential oils are very strong.
- Essential oils should not be applied to the eyes, the eye contour area, neither into the ears. In case of contact, apply a plenty of neutral vegetable oil and then rinse with water. Take promptly medical advice. Essential oils must be diluted before being applied to mucous membranes.
- Always keep essential oils out of children's view and reach. For their safety, never remove the dropper capsule from the essential oil bottle.
- Some oils can be irritating or sensitizing. **Most essential oils are diluted in a vegetable oil when applied to the skin.** We advise to always carry out a skin tolerance test in the crook of your elbow at least 48 hours before using the oil on the skin, either pure or diluted. If you notice a reaction (redness, itching, stinging, etc.), do not use the mixture.
- Below oils are photosensitizing : Angelica, Bergamot, Celery, Lemon, Lime, Khella, Lovage, Mandarin, Orange, Blood Orange, Grapefruit, Tagetes, Lemon Verbena and St. John's wort infused oil. **After applying these oils, avoid to be exposed to the sun or to the UV for 8 to 10 hours.**
- **Some essential oils can be irritant, especially sensitising or can present a toxicity for a significant dose or for a long time :** Yarrow, Garlic, Ajowan, Bitter Almond, Dill, Anise, Holy Basil, Exotic Basil, Copaiba balsam, West Indian Bay, Yellow Birch, Cinnamon (bark and leaf), Cassia, Caraway, Atlas Cedarwood, Himalayan Cedarwood, Cumin, Turmeric, Cypress, Tarragon, Eucalyptus cryptone, Eucalyptus globulus, Peppermint Eucalyptus, Sweet Fennel, Wintergreen, Clove (bud and leaf), Everlasting, Inula, Khella, Lantana, Bay Laurel, Lemongrass, Mastic, May chang, Lovage, Magnolia, Melissa, Commint, Peppermint, Spearmint, St. John's wort, Nutmeg, Compact Oregano, Green Oregano, Kaliteri Oregano, Common Oregano, Parsley, Scotch Pine, Patagonian Pine, Rosemary camphor, Rosemary verbenon, Damask Rose, Balsam Fir, Silver Fir, Winter Savory, Wild Thyme, Tagetes, Blue Tansy, Turpentine, Thymus borneol, Thyme thymol, Lemon Verbena and St. John's wort infused oil. For further informations or specific precautions for each essential oil, check online each product sheet on [www.aroma-zone.com](http://www.aroma-zone.com).
- **As a rule, we prevent from using essential oils by pregnant or breastfeeding women, persons suffering from epilepsy or from hormone sensitive cancers, hypersensitive persons, and in general persons suffering from health problems. Unless medically prescribed, do not use essential oils for babies and children under three years old. For children over 3 years old, use essential oils only under medical supervision.**
- Never inject essential oils.
- If you suffer from respiratory allergies or asthma, avoid inhaling the diffusion of essential oils.
- Do not combine essential oils and medicinal treatments without medical supervision.
- Consult a doctor regarding any therapeutic indication or before taking any essential oil orally. Essential oils should be diluted in good grade oil, honey, sugar or on a neutral pill when taken orally.
- In case of accidental ingestion, rinse the mouth out with food grade vegetable oil. Immediately call a poison center and take promptly medical advice. Do not induce vomiting. If possible, this is advised to swallow 1 to 2 spoonfuls of food grade vegetable oil in order to dilute essential oil.
- If you have any doubts or enquiries, do not hesitate to ask your doctor for advice.

The information regarding essential oils that you can find on our website, in our catalogue and in our brochures is for reference only. It is a summary of our interpretations of the various works on aromatherapy we have studied.

It should not under any circumstances be considered as a medical piece of advice and we deny any liability in relation to this information.

🌿 **Best practice for making home-made cosmetics** *\*Read before making any preparations\**

Before you start making your own cosmetics, please, read these warnings :

- **Some ingredients may be allergenic :** always perform a preliminary test applying your preparation over about 1 cm<sup>2</sup> in the crook of your elbow at least 48 hours before using your preparation in order to ensure that no reaction occurs (stinging, redness, difficulty breathing etc.).
- All cosmetics containing an aqueous phase (water, hydrolate) are **very liable to microbiological contamination**. So, it is essential to manufacture your home-made creams in very hygienic conditions.
- 1. **Sanitize** the utensils and containers before use : either by immersing them in boiling water for 10 minutes (excluding plastic containers and pumps) and drying them thoroughly with a clean and dry cloth, or by rinsing them with pharmacy alcohol (excluding gloss containers, little bubble jars, mini powder compacts, flat cases and 40 and 80 ml powder compacts that are not alcohol resistant : sterilize with boiling water) and air-drying them.
- 2. **Wash your hands before** getting started and wear clean gloves.
- 3. **Avoid touching** the preparation and ingredients with your hands.
- 4. **Store the temperature-sensitive preparations in cool conditions** and use them quickly.
- 5. **Use tested «natural preservatives»** such as Aroma-Zone's Cosgard (respect the dosage).
- 6. **Immediately throw away** any preparation when you notice the slightest amount of mould, an objectionable odor or changes in its appearance etc.
- It is sometimes necessary to heat certain raw materials up to a high temperature. The precautions for use must be respected to avoid burns and spitting. It is advisable to wear eye protection.
- Always carefully label and date your preparations and keep them out children's of reach.
- **Respect the indicated doses. When making your product, fill in a traceability book, note the composition of your product and the batches of ingredients used, as well as the manufacturing date.**

The home-made cosmetic recipes available on our website and in our documents are examples of how to use our ingredients ; we deny any liability in relation to these examples. They are original works protected by copyright. They may not be used for commercial purposes without a previous agreement that imposes limitations.



## Annexe 5 : Fiches de toxicité « safety sheet toxicity piperine »



### SAFETY DATA SHEET Piperine

Page: 1 of 5

Revision: 02/04/2019

Supersedes Revision: 01/30/2015

according to Regulation (EC) No. 1907/2006 as amended by (EC) No. 2015/830 and US OSHA HCS 2015

#### Section 1. Identification of the Substance/Mixture and of the Company/Undertaking

- 1.1 Product Code:** 11750  
**Product Name:** Piperine  
**Synonyms:** (2E,4E)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(1-piperidinyl)-2,4-pentadien-1-one; Bioperine; NSC 21727; N-Piperoylpiperidin;
- 1.2 Relevant identified uses of the substance or mixture and uses advised against:**  
**Relevant identified uses:** For research use only, not for human or veterinary use.
- 1.3 Details of the Supplier of the Safety Data Sheet:**  
**Company Name:** Cayman Chemical Company  
 1180 E. Ellsworth Rd.  
 Ann Arbor, MI 48108  
**Web site address:** www.caymanchem.com  
**Information:** Cayman Chemical Company +1 (734)971-3335
- 1.4 Emergency telephone number:**  
**Emergency Contact:** CHEMTREC Within USA and Canada: +1 (800)424-9300  
 CHEMTREC Outside USA and Canada: +1 (703)527-3887

#### Section 2. Hazards Identification

- 2.1 Classification of the Substance or Mixture:**  
**Acute Toxicity:** Oral, Category 3
- 2.2 Label Elements:**
- 
- GHS Signal Word:** **Danger**
- GHS Hazard Phrases:**  
 H301: Toxic if swallowed.
- GHS Precaution Phrases:**  
 P264: Wash {hands} thoroughly after handling.
- GHS Response Phrases:**  
 P301+310: IF SWALLOWED: Immediately call a POISON CENTER or doctor/physician.  
 P330: Rinse mouth.
- GHS Storage and Disposal Phrases:**  
 Please refer to Section 7 for Storage and Section 13 for Disposal information.
- 2.3 Adverse Human Health** Material may be irritating to the mucous membranes and upper respiratory tract.  
**Effects and Symptoms:** May be harmful by inhalation or skin absorption.  
 May cause eye, skin, or respiratory system irritation.  
 Toxic if swallowed.  
 To the best of our knowledge, the toxicological properties have not been thoroughly investigated.

Multi-region format



## SAFETY DATA SHEET

### Piperine

Page: 2 of 5

Revision: 02/04/2019  
Supersedes Revision: 01/30/2015

#### Section 3. Composition/Information on Ingredients

| CAS # /<br>RTECS #   | Hazardous Components (Chemical Name)/<br>REACH Registration No. | Concentration | EC No./<br>EC Index No. | GHS Classification    |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------|-----------------------|
| 94-62-2<br>TN2321500 | Piperine                                                        | 100.0 %       | 202-348-0<br>NA         | Acute Tox.(O) 3: H301 |

#### Section 4. First Aid Measures

##### 4.1 Description of First Aid

###### Measures:

**In Case of Inhalation:** Remove to fresh air. If not breathing, give artificial respiration or give oxygen by trained personnel. Get immediate medical attention.

**In Case of Skin Contact:** Immediately wash skin with soap and plenty of water for at least 15 minutes. Remove contaminated clothing. Get medical attention if symptoms occur. Wash clothing before reuse.

**In Case of Eye Contact:** Hold eyelids apart and flush eyes with plenty of water for at least 15 minutes. Have eyes examined and tested by medical personnel.

**In Case of Ingestion:** Wash out mouth with water provided person is conscious. Never give anything by mouth to an unconscious person. Get medical attention. Do NOT induce vomiting unless directed to do so by medical personnel.

#### Section 5. Fire Fighting Measures

**5.1 Suitable Extinguishing** Use alcohol-resistant foam, carbon dioxide, water, or dry chemical spray.

**Media:** Use water spray to cool fire-exposed containers.

**Unsuitable Extinguishing** A solid water stream may be inefficient.

**Media:**

**5.2 Flammable Properties and** No data available.

**Hazards:**

No data available.

**Flash Pt:** No data.

**Explosive Limits:** LEL: No data.

UEL: No data.

**Autoignition Pt:** No data.

**5.3 Fire Fighting Instructions:** As in any fire, wear self-contained breathing apparatus pressure-demand (NIOSH approved or equivalent), and full protective gear to prevent contact with skin and eyes.

#### Section 6. Accidental Release Measures

**6.1 Protective Precautions,** Avoid raising and breathing dust, and provide adequate ventilation.

**Protective Equipment and** As conditions warrant, wear a NIOSH approved self-contained breathing apparatus, or respirator,  
**Emergency Procedures:** and appropriate personal protection (rubber boots, safety goggles, and heavy rubber gloves).

**6.2 Environmental** Take steps to avoid release into the environment, if safe to do so.

**Precautions:**

**6.3 Methods and Material For** Contain spill and collect, as appropriate.

**Containment and Cleaning** Transfer to a chemical waste container for disposal in accordance with local regulations.

**Up:**

#### Section 7. Handling and Storage

**7.1 Precautions To Be Taken** Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapours/spray.

**in Handling:** Avoid prolonged or repeated exposure.

**7.2 Precautions To Be Taken** Keep container tightly closed.

**in Storing:** Store in accordance with information listed on the product insert.

Multi-region format



## SAFETY DATA SHEET

### Piperine

Page: 3 of 5

Revision: 02/04/2019  
Supersedes Revision: 01/30/2015

#### Section 8. Exposure Controls/Personal Protection

**8.1 Exposure Parameters:****8.2 Exposure Controls:****8.2.1 Engineering Controls** Use process enclosures, local exhaust ventilation, or other engineering controls to control airborne (Ventilation etc.): levels below recommended exposure limits.**8.2.2 Personal protection equipment:****Eye Protection:** Safety glasses**Protective Gloves:** Compatible chemical-resistant gloves**Other Protective Clothing:** Lab coat**Respiratory Equipment** NIOSH approved respirator, as conditions warrant.**(Specify Type):****Work/Hygienic/Maintenance Practices:** Do not take internally.

Facilities storing or utilizing this material should be equipped with an eyewash and a safety shower.

Wash thoroughly after handling.

No data available.

#### Section 9. Physical and Chemical Properties

**9.1 Information on Basic Physical and Chemical Properties****Physical States:** ☐ Gas ☐ Liquid ☒ Solid**Appearance and Odor:** A crystalline solid**pH:** No data.**Melting Point:** No data.**Boiling Point:** No data.**Flash Pt:** No data.**Evaporation Rate:** No data.**Flammability (solid, gas):** No data available.**Explosive Limits:** LEL: No data. UEL: No data.**Vapor Pressure (vs. Air or mm Hg):** No data.**Vapor Density (vs. Air = 1):** No data.**Specific Gravity (Water = 1):** No data.**Solubility in Water:** No data.**Solubility Notes:** ~0.1 mg/ml in a 1:7 solution of DMSO:PBS (pH 7.2); ~10 mg/ml in EtOH, DMSO, & DMF;**Octanol/Water Partition Coefficient:** No data.**Autoignition Pt:** No data.**Decomposition Temperature:** No data.**Viscosity:** No data.**9.2 Other Information****Percent Volatile:** No data.**Molecular Formula & Weight:** C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> 285.3

Multi-region format



## SAFETY DATA SHEET

### Piperine

Page: 4 of 5

Revision: 02/04/2019  
Supersedes Revision: 01/30/2015

#### Section 10. Stability and Reactivity

- 10.1 Reactivity:** No data available.
- 10.2 Stability:** Unstable [ ] Stable [ X ]
- 10.3 Stability Note(s):** Stable if stored in accordance with information listed on the product insert.
- Polymerization:** Will occur [ ] Will not occur [ X ]
- 10.4 Conditions To Avoid:** No data available.
- 10.5 Incompatibility - Materials To Avoid:** strong oxidizing agents
- 10.6 Hazardous Decomposition or Byproducts:** carbon dioxide  
carbon monoxide  
nitrogen oxides

#### Section 11. Toxicological Information

- 11.1 Information on Toxicological Effects:** The toxicological effects of this product have not been thoroughly studied.  
Piperine - Toxicity Data: Oral LD50 (rat): 514 mg/kg; Intraperitoneal LD50 (rat): 34 mg/kg; Oral LD50 (mouse): 330 mg/kg; Intraperitoneal LD50 (mouse): 43 mg/kg; Subcutaneous LD50 (rat): 200 mg/kg;
- Chronic Toxicological Effects:** Piperine - Investigated as a drug, natural product, reproductive effector and tumorigen.  
Only select Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) data is presented here.  
See actual entry in RTECS for complete information.  
Piperine RTECS Number: TN2321500

| CAS #   | Hazardous Components (Chemical Name) | NTP  | IARC | ACGIH | OSHA |
|---------|--------------------------------------|------|------|-------|------|
| 94-62-2 | Piperine                             | n.a. | n.a. | n.a.  | n.a. |

#### Section 12. Ecological Information

- 12.1 Toxicity:** Avoid release into the environment.  
Runoff from fire control or dilution water may cause pollution.
- 12.2 Persistence and Degradability:** No data available.
- 12.3 Bioaccumulative Potential:** No data available.
- 12.4 Mobility in Soil:** No data available.
- 12.5 Results of PBT and vPvB assessment:** No data available.
- 12.6 Other adverse effects:** No data available.

#### Section 13. Disposal Considerations

- 13.1 Waste Disposal Method:** Dispose in accordance with local, state, and federal regulations.

Multi-region format



# SAFETY DATA SHEET

## Piperine

Page: 5 of 5

Revision: 02/04/2019  
Supersedes Revision: 01/30/2015

### Section 14. Transport Information

#### 14.1 LAND TRANSPORT (US DOT):

DOT Proper Shipping Name: Not dangerous goods.

DOT Hazard Class:

UN/NA Number:

#### 14.1 LAND TRANSPORT (European ADR/RID):

ADR/RID Shipping Name: Not dangerous goods.

UN Number:

Hazard Class:

#### 14.3 AIR TRANSPORT (ICAO/IATA):

ICAO/IATA Shipping Name: Not dangerous goods.

Additional Transport Information: Transport in accordance with local, state, and federal regulations.

### Section 15. Regulatory Information

#### EPA SARA (Superfund Amendments and Reauthorization Act of 1986) Lists

| CAS #   | Hazardous Components (Chemical Name) | S. 302 (EHS) | S. 304 RQ | S. 313 (TRI) |
|---------|--------------------------------------|--------------|-----------|--------------|
| 94-62-2 | Piperine                             | No           | No        | No           |

| CAS #   | Hazardous Components (Chemical Name) | Other US EPA or State Lists                                           |
|---------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 94-62-2 | Piperine                             | CAA HAP,ODC: No; CWA NPDES: No; TSCA: Yes - Inventory; CA PROP.65: No |

Regulatory Information Statement: This SDS was prepared in accordance with 29 CFR 1910.1200 and Regulation (EC) No.1272/2008.

### Section 16. Other Information

Revision Date: 02/04/2019

Additional Information About This Product: No data available.

Company Policy or Disclaimer:

DISCLAIMER: This information is believed to be accurate and represents the best information currently available to us. However, we make no warranty of merchantability or any other warranty, express or implied, with respect to such information, and we assume no liability resulting from its use. Users should make their own investigations to determine the suitability of the information for their particular purposes.

Multi-region format

## BIBLIOGRAPHIE

1. Srinivasan KP-2013/01/01. Biological Activities of Pepper Alkaloids. 2013.
2. Ahiwa. Actualité du poivre dans le monde et en cote d'Ivoire. 2015.
3. Ravindran PN. Black Pepper: *Piper nigrum*. 2000. 582 p.
4. Catalogue of Life - 2019 Annual Checklist.
5. Jaramillo A, Manos P. Phylogeny and Patterns of Floral Diversity in the Genus *Piper* (Piperaceae). *Am J Bot*. 1 mai 2001;88:706-16.
6. Maistre J, Perpillou A. Les plantes à épices, de Jacques Maistre. *Ann Géographie T 74 N°405* 1965. 1965;
7. Hubert P. Recueil de fiches techniques d'agriculture spéciale à l'usage des lycées agricoles de Madagascar : tome 1. Tananarive (MDH); 1970.
8. Teuscher E, Lobstein A, Anton R. Plantes aromatiques Épices, aromates, condiments et huiles essentielles. Lavoisier / Tec et Doc; 2005.
9. Directorate C. Cultivation of pepper. Department of Agriculture; 2001.
10. Afriyansyah B. Organic Cultivation of Pepper Organic Farming in the Tropics and Subtropics.
11. Pham J, Sallenave-Namont C, Université de Nantes., Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques. *Piper nigrum* L. aspects botaniques, chimiques et pharmacologiques. 2007.
12. Augstburger F, Berger J, Censkowsky U. Organic Farming in the Tropics and Subtropics. *Naturland e.V*; 2001.
13. Jayashree E, Zachariah TJ, Gobinath P. Physico-chemical properties of black pepper from selected varieties in relation to market grades. *J Food Sci Technol Mysore*. 2009;46(3):263-5.
14. K.V P. Handbook of Herbs and Spices | ScienceDirect. Woodhead Publishing; 2006.
15. Nair KPP. The Agronomy and Economy of Black Pepper (*Piper nigrum* L. The "King of Spices". In: Nair KPP, éditeur. *Agronomy and Economy of Black Pepper and Cardamom*. London: Elsevier; 2011. p. 1-108.
16. Gorgani L, Maedeh M. Piperine-The Bioactive Compound of Black Pepper: From Isolation to Medicinal Formulations | Kopernio. 22 nov 2016;
17. Alyaseen FF, Hassan BA, Abdulhussein HS. Extraction, isolation and chemical identification of piperine alkaloid from black pepper seeds and it's antibacterial activity. :6.
18. Epstein WW, Netz DF, Seidel JL. Isolation of piperine from black pepper. *J Chem Educ*. 1 juill 1993;70(7):598.
19. al KN et. A rapid method for isolation of piperine from the fruits of *Piper nigrum* Linn. - PubMed - NCBI.
20. Luque de Castro MD, García-Ayuso LE. Soxhlet extraction of solid

materials: an outdated technique with a promising innovative future. *Anal Chim Acta* V 369. 1998;(1):1-10.

21. Chopra B, Dhingra AK, Kapoor RP, Prasad DN. Piperine and Its Various Physicochemical and Biological Aspects: A Review. *Open Chem J*. 30 déc 2016;3(1).
22. Son D, Akiba S, Hong J, Yun Y, Hwang S, Park Y, et al. Piperine Inhibits the Activities of Platelet Cytosolic Phospholipase A2 and Thromboxane A2 Synthase without Affecting Cyclooxygenase-1 Activity: Different Mechanisms of Action Are Involved in the Inhibition of Platelet Aggregation and Macrophage Inflammation. *Nutrients*. 2014;6(8):3336-52.
23. Sabina EP, Nasreen A, Vedi M, Rasool M. Analgesic, Antipyretic and Ulcerogenic Effects of Piperine: An Active Ingredient of Pepper. *J Pharm Sci*. 2013;4.
24. Wang B, Zhang Y, Huang J, Dong L, Li T, Fu X. Anti-inflammatory activity and chemical composition of dichloromethane extract from *Piper nigrum* and *P. longum* on permanent focal cerebral ischemia injury in rats. *Rev Bras Farmacogn*. 2017;27(3):369-74.
25. Bioseb. Test de la nage forcée. université Rouen;
26. Bioseb. Test de suspension caudale automatique.
27. Involvement of serotonergic system in the antidepressant-like effect of piperine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1 juin 2011;35(4):1144-7.
28. Mishra A, Punia JK, Bladen C, Zamponi GW, Goel RK. Anticonvulsant mechanisms of piperine, a piperidine alkaloid. *Channels*. 2015;9(5):317-23.
29. Mishra RK, Singh SK. Antispermatic and antifertility effects of fruits of *Piper nigrum* L. in mice. *INDIAN J EXP BIOL*. 2009;9.
30. Srinivasan K. Black Pepper (*Piper nigrum*) and Its Bioactive Compound, Piperine. In: *Molecular Targets and Therapeutic Uses of Spices*. 2009. p. 25-64.
31. Chinta G, Coumar MS, Periyasamy L. Reversible Testicular Toxicity of Piperine on Male Albino Rats. *Pharmacogn Mag*. oct 2017;13(3):S525.
32. Sutyarso S, Muhartono, Kanedi M. The Effect of Fruit Extracts of Black Pepper on the Fertility Potential of Male Albino Mice. *ResearchGate*. 1 janv 2016;
33. Prashant A, Rangaswamy C, Yadav AK, Reddy V, Sowmya MN, Madhunapantula S. In vitro anticancer activity of ethanolic extracts of *Piper nigrum* against colorectal carcinoma cell lines. *Int J Appl Basic Med Res*. 1 janv 2017;7(1):67.
34. al HL et. Methanolic extract of *Piper nigrum* fruits improves memory impairment by decreasing brain oxidative stress in amyloid beta(1-42) rat model of Alzheimer.
35. al AG et. Piper species protect cardiac, hepatic and renal antioxidant status of atherogenic diet fed hamsters.
36. Rather RA, Bhagat M. Cancer Chemoprevention and Piperine: Molecular

- Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Front Cell Dev Biol.* 2018;6.
37. al MA et. Piperine as a Potential Anti-cancer Agent: A Review on Preclinical Studies.
  38. Mihăilă B, Dinică RM, Tatu AL, Buzia OD. New insights in vitiligo treatments using bioactive compounds from *Piper nigrum*. *Exp Ther Med.* févr 2019;17(2):1039.
  39. Malathi M, Thappa D. Topical therapy in vitiligo: What is new? *Pigment Int.* 2016;3(1):1-4.
  40. Syed SB, Arya H, Fu I-H, Yeh T-K, Periyasamy L, Hsieh H-P, et al. Targeting P-glycoprotein: Investigation of piperine analogs for overcoming drug resistance in cancer. *Sci Rep.* 2017;7.
  41. Atal CK, Dubey RK, Singh J. Biochemical basis of enhanced drug bioavailability by piperine: evidence that piperine is a potent inhibitor of drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 janv 1985;232(1):258-62.
  42. Wadhwa S, Singhal S, Rawat S. Bioavailability Enhancement by Piperine: A Review. 15 oct 2014;
  43. Rezaee MM, Kazemi S, Kazemi MT, Gharooee S, Yazdani E, Gharooee H, et al. The effect of piperine on midazolam plasma concentration in healthy volunteers, a research on the CYP3A-involving metabolism. *DARU J Pharm Sci.* déc 2014;22(1):8.
  44. SK B, PK B, HK K. Study on influence of piperine treatment on the pharmacokinetics of diclofenac in healthy volunteers. 6 avr 2016;
  45. Martha Perez Gutierrez R, Maria Neira Gonzalez A, Hoyo-Vadillo C. Alkaloids from Piper: A Review of its Phytochemistry and Pharmacology. *Mini Rev Med Chem.* 1 févr 2013;13(2):163-93.
  46. Athukuri BL, Neerati P. Enhanced Oral Bioavailability of Domperidone with Piperine in Male Wistar Rats: Involvement of CYP3A1 and P-gp Inhibition. *J Pharm Pharm Sci.* 24 janv 2017;20:28-37.
  47. Prakash UN, Srinivasan K. Fat digestion and absorption in spice-pretreated rats. *J Sci Food Agric.* févr 2012;92(3):503-10.
  48. K P, K S. Digestive stimulant action of spices: a myth or reality? 1 mai 2004;
  49. Shamkuwar PB, Shahi SR. Study of antidiarrhoeal activity of piperine. 2012;
  50. Platel K, Srinivasan K. Studies on the influence of dietary spices on food transit time in experimental rats. *ResearchGate.* 1 sept 2001;
  51. Kim S-H, Lee Y-C. Piperine inhibits eosinophil infiltration and airway hyperresponsiveness by suppressing T cell activity and Th2 cytokine production in the ovalbumin-induced asthma model. *J Pharm Pharmacol.* mars 2009;61(3):353-9.
  52. Robert V. Implication des canaux CaV1 dans la signalisation calcique des lymphocytes Th2 murins et humains : possibles applications thérapeutiques dans l'asthme. *Toulouse* 3; 2012.



53. Rose JE, Behm FM. Inhalation of vapor from black pepper extract reduces smoking withdrawal symptoms. *Drug Alcohol Depend.* févr 1994;34(3):225-9.
54. Atal S, Atal S, Vyas S, Phadnis P. Bio-enhancing effect of Piperine with Metformin on lowering blood glucose level in Alloxan induced diabetic mice. *Pharmacogn Res.* 2016;8(1):56.
55. Aswar U, Shintre S, Chepurwar S, Aswar M. Antiallergic effect of piperine on ovalbumin-induced allergic rhinitis in mice. *Pharm Biol.* 2 sept 2015;53(9):1358-66.
56. Abdallah EM. Black pepper fruit (*Piper nigrum* L.) as antibacterial agent: A mini-review. *J Bacteriol Mycol Open Access.* 13 avr 2018;6(2).
57. Chen W-X, Zou L, Hu Y-Y. Antibacterial mechanism and activities of black pepper chloroform extract. 5 juin 2015;
58. Buitimea-Cantúa GV, Velez-Haro JM, Buitimea-Cantúa NE, Molina-Torres J, Rosas-Burgos EC. GC-EIMS analysis, antifungal and anti-aflatoxigenic activity of *Capsicum chinense* and *Piper nigrum* fruits and their bioactive compounds capsaicin and piperine upon *Aspergillus parasiticus*. *Nat Prod Res.* 8 oct 2018;0(0):1-4.
59. Belabbas N, Kouidri S. Etude de l'activité antifongique des extraits aqueux « froid » et « chaud » de poivre noir sur quelques moisissures contaminants le blé dur stocké. 2018.
60. Zainab T.K A. Antimicrobial activity of Piperine purified from piper nigrum. *Journal of Basrah Reserches.* 15 oct 2010;
61. Huile essentielle de Poivre noir : propriétés et utilisations - Aroma-Zone. <https://www.aroma-zone.com/>.
62. Arrêter de fumer avec les huiles essentielles. *Mon aromatherapie.* 2017.
63. Arkogélules® BIO Curcuma Pipérine. Arkopharma.
64. Nutralgic® 1000 • Laboratoires Santé Verte. Laboratoires Santé Verte.
65. PIGMERISE MD | Fagron Belgique [Internet]. [be.fagron.com](https://be.fagron.com). Disponible sur: <https://be.fagron.com/fr-be/product-innovations/pigmerise-md>
66. Patel N, Jagannath K, Vora A, Patel M. A Randomized, Controlled, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Risorine with Conventional Rifampicin in the Treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients.
67. Chandolia B, Kanodia L. Risorine Capsule: View Uses, Side Effects, Price and Substitutes | 1mg. 1mg. 2019.
68. VIDAL - Tuberculose pulmonaire - Prise en charge. Vidal. 2019.
69. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [ansm.santé](https://ansm.santé). 2017.
70. Black Pepper: Health Benefits, Uses, Side Effects, Dosage & Interactions. RxList. 2019.
71. Panda S, Kar A. Piperine Lowers the Serum Concentrations of Thyroid Hormones, Glucose and Hepatic 5'D Activity in Adult Male Mice. *Horm Metab*

Res. sept 2003;35(9):523-6.

72. Majeed M, Badmaev V, Rajendran R. Use of piperine as a bioavailability enhancer. CA2247467C, 2007.

73. Gontran G. Focus on Bioperine, the nutrient absorption enhancer. Becarre-natural.

74. Black Pepper And White Pepper: Uses, Side Effects, Interactions, Dosage, and Warning [Internet]. Webmd. Disponible sur: <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-800/black-pepper-and-white-pepper>

75. Maffetone DP. Dangers of Black Pepper. 2018.

76. Concon JM, Newburg DS, Swerczek TW. Black pepper [piper nigrum]: Evidence of carcinogenicity. 2009.

77. Sheahan K, Page DV, Kemper T, Suarez R. Childhood sudden death secondary to accidental aspiration of black pepper. Am J Forensic Med Pathol. mars 1988;9(1):51-3.

## BLACK PEPPER, FROM SPICE TO DRUG

---

### ABSTRACT

Black pepper or *piper nigrum* L. is a world famous and consumed spice. The pepper plant is a vine that grows on trellises in tropical regions where there is a warm and humid climate. The peppercorns, depending on their maturity, can either be green, black, red or white and are used in gastronomy for its spicy and warming flavors.

Since ancient times, pepper has been known for its therapeutic properties. Piperine is the main alkaloid responsible for its pharmacological properties: antipyretics, antioxidant, anti-tumor and chemo protection, bio enhancing drug absorption.

Pepper finds its place in the pharmacy in the form of essential oils, food supplements and in some countries associated with allopathic drugs.

---

**KEY WORDS:** Pepper, Black pepper, *Piper nigrum*, Piperine, Botany, Pharmacology

Lewis WRIGHT

---

## LE POIVRE, DE L'ÉPICE AU MÉDICAMENT

**Directeur de thèse : Mr Guillaume MARTI**

**Date et lieu de soutenance : 27 Janvier 2020 à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse**

---

### **Résumé en français :**

Le poivre noir ou *piper nigrum L.* est une épice mondialement connue et consommée. Le poivrier est une liane cultivée sur tuteur sous les tropiques dans un climat chaud et humide. Les grains de poivre, selon la maturité, peuvent être vert, noir, rouge ou blanc et sont utilisés traditionnellement en gastronomie pour son goût piquant et réchauffant.

Depuis l'antiquité, le poivre est connu pour ses vertus thérapeutiques. La pipérine est l'alcaloïde majeur responsable des propriétés pharmacologiques : antipyrétiques, anti-oxydante, anti tumorale et chimio préventive, potentialisateur de l'absorption des médicaments.

Le poivre retrouve sa place dans la pharmacie sous formes d'huiles essentielles, des compléments alimentaires, des dispositifs médicaux et dans certains pays, des médicaments.

---

**Mots-clés** : Poivre, Poivre noir, *Piper nigrum*, *Pipérine*, Botanique, Pharmacologie

---

**Discipline administrative** : Pharmacie

---

### **Intitulé et adresse de l'UFR :**

Université Toulouse III Paul Sabatier

Faculté des Sciences Pharmaceutiques 35, chemin des Maraîchers

31062 TOULOUSE CEDEX 09