

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de

La Recherche Scientifique

UNIVERSITE DE CONSTANTINE 3 « SALAH BOUBNIDER »

FACULTE DE MEDECINE DR.BELKACEM BENSMAIL

Département de Pharmacie



Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de

Docteur en Pharmacie

Thème

*EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE
IN SILICO DE LA PIPERINE ISOLEE DU POIVRE NOIR*

Rédigé et présentée par :

- *Bouabza Djazia*
- *Boukhediche Meryem*
- *Boukider Nadjat*

Encadré par :

Dr. Gueroui Mehdi

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2020 - 2021

TABLE DE MATIERES

Remerciements	i
Dédicaces	ii
Liste des figures	I
Liste des tableaux	V
Abréviations et symboles	VI
Introduction	2

PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : L'INFLAMMATION ET LA DOULEUR

<i>I.1. L'inflammation</i>	5
I.1.1. Définition	5
I.1.2. Les causes de l'inflammation	5
I.1.3. Types de réaction inflammatoire	5
I.1.3.1. L'inflammation aigue	5
I.1.3.2. L'inflammation chronique.....	5
I.1.4. La physiopathologie de l'inflammation	6
I.1.4.1. Symptômes de l'inflammation	6
I.1.4.2. Les médiateurs et les biomarqueurs de l'inflammation.....	6
I.1.4.3. Les différentes phases de l'inflammation.....	7
I.1.4.3.1. La phase vasculaire.....	7
I.1.4.3.2. La phase cellulaire	7
I.1.4.3.3. La réparation des tissus	8
<i>I.2. La douleur</i>	8
I.2.1. Définitions	8
I.2.2. Classification de la douleur	9
I.2.2.1. Sur le plan neurophysiologique	9

I.2.2.1.1. Douleur aiguë	9
I.2.2.1.2. Douleur chronique	9
I.2.2.2. Sur le plan clinique	9
I.2.2.2.1. Douleur nociceptive	9
I.2.2.2.2. Douleur neuropathique	9
I.2.2.2.3. Douleur psychogène	9
I.2.3. <i>La physiologie de la douleur</i>	9
I.2.3.1. Les voies de la douleur	9
I.2.3.2. Les médiateurs de la douleur	11
I.2.3.3. Système de contrôle de la douleur	12
I.2.3.4. Le mécanisme de la douleur	13

CHAPITRE II : LE POIVRE NOIR

II.1. <i>Etymologie</i>	16
II.2. <i>Histoire</i>	16
II.3. <i>Habitat et répartition géographique</i>	17
II.4. <i>Description du poivre noir</i>	18
II.4.1. Classification du poivre noir.....	18
II.4.2. Caractères botanique.....	18
II.4.2.1. Caractères morphologique.....	18
II.4.2.2. Appareil végétative.....	19
II.4.2.2.1. Système racinaire.....	19
II.4.2.2.2. La tige.....	19
II.4.2.2.3. Les feuilles.....	19
II.4.2.3. Appareil reproducteur.....	19
II.4.2.3.1. Les inflorescences.....	19
II.4.2.3.2. Les fleurs.....	20
II.4.2.3.3. Les fruits et les grains.....	20
II.4.2.3.3.1. L'aspect macroscopique du fruit.....	22
II.5. <i>Récolte et Conservation des fruits de poivre noir</i>	23

II.5.1. Récolte	23
II.5.2. Conservation	23
II.6. La composition chimique	24
II.7. Le poivre noir en médecine ancienne	25
II.8. L'usage moderne du poivre noir	26

CHARITRE III : ETUDE DE LA PIPERINE

III.1. Données chimiques.....	28
III.1.1. Formule.....	28
III.1.2. Nomenclature et ensemble de dénomination	30
III.2. La synthèse de la pipérine.....	30
III.2.1. La biosynthèse	30
III.2.2. La synthèse chimique	32
III.2.3. Technologie d'extraction.....	33
III.2.3 .1. L'extraction traditionnelle.....	33
III.2.3.2. L'extraction moderne.....	36
III.3. Les caractères.....	39
III.3.1. Les caractères chimiques.....	39
III.3.2. Les caractères physiques.....	40
III.3.3. Les caractères spectroscopiques.....	40
III.3.3.1. Spectroscopie dans l'ultraviolet (UV).....	41
III.3.3.2. Spectroscopie dans l'infrarouge (IR).....	41
III.3.3.3. Spectroscopie de masse.....	43
III.3.4. Les caractères chromatographiques.....	44
III.3.4.1. La chromatographie sur couche mince (CCM).....	44
III.3.4.2. La chromatographie liquide à haute performance (HPLC).....	45
III.4. Données pharmacologiques.....	46
III.4.1. Pharmacocinétique.....	46
III.4.2. Pharmacodynamique.....	48
III.5. Relation structure activité	48

III.6. Les effets pharmacologiques de la pipérine (in vivo et in vitro).....	49
III.6.1. Effet anti-inflammatoire.....	49
III.6.2. Effet analgésique.....	50
III.6.3. Effet gastro-intestinale.....	51
III.6.4. Effet hépatique et rénale.....	52
III.6.5. Effet anti diabétique.....	52
III.6.6. Effet anti tumorale et anti cancérogène.....	52
III.6.7. Autres effets de la pipérine.....	53
III.7. Données toxicologiques.....	53

PARTIE II : PARTIE EXPERIMENTALLE

I. MATERIELS ET METHODE

I.1. Matériel végétal.....	56
I.2. Identification botanique.....	57
I.2.1. Matériels.....	57
I.2.2. Réactifs.....	58
I.2.3. Méthodes	59
I.2.3.1. Analyse macroscopique.....	59
I.2.3.1.1. Test morphologique.....	59
I.2.3.1.2. Test organoleptique.....	59
I.2.3.2. Analyse microscopique.....	59
I.2.3.2.1. Montage de la poudre.....	59
I.2.3.2.2. Les coupes histologiques.....	60
I.3. Isolement de la pipérine.....	62
I.3.1. Matériels.....	62
I.3.2. Réactifs.....	62
I.3.3. Méthodes d'extraction.....	64
I.3.3.1. Extraction par chauffage à reflux.....	64

I.3.3.2. Extraction par acide acétique glacial.....	66
I.3.3.3. Extraction par sohxlet.....	68
I.4. Identification de la pipérine.....	71
I.4.1. Matériels.....	71
I.4.2. Réactifs.....	72
I.4.3. Méthodes.....	72
I.4.3.1. Les caractères organoleptiques et la solubilité.....	72
I.4.3.2. Le point de fusion.....	73
I.4.3.3. Identification par spectrophotométrie d'absorption sous l'UV.....	74
I.4.3.4. Spectromètre IR.....	74
I.5. Evaluation de l'activité pharmacologique de la pipérine.....	75
I.5.1. Etude d'interaction de la pipérine avec COX2.....	75
I.5.1.1. Matériels.....	75
I.5.1.2. Méthodes.....	78
I.5.1.2.1. Docking moléculaire (D.M).....	78
I.5.2. Détermination des propriétés physico-chimiques.....	81
I.5.3. Détermination des propriétés pharmacocinétiques.....	82

II. RESULTATS ET DISCUSSIONS

II.1. Identification botanique des fruits du poivre noir.....	84
II.1.1. Analyse macroscopique	84
II.1.1.1. Test morphologique	84
II.1.1.2. Test organoleptique.....	84
II.1.2. Analyse microscopique.....	84
II.1.2.1. Montage de la poudre.....	84
II.1.2.2. Les coupes histologiques des fruits du poivre noir.....	89
II.2. Isolement de la pipérine.....	90
II.2.1. Le rendement d'extraction.....	90

II.3. Identification de la pipérine isolée	91
II.3.1. L'aspect de la pipérine	91
II.3.2. Test de solubilité.....	92
II.3.3. Point de fusion.....	93
II.3.4. Analyse spectrophotométrie UV de la pipérine.....	93
II.3.5. Analyse spectrophotométrie IR.....	94
II.4. Etude in silico de la pipérine	96
I.4.1. Etude du mode d'interaction de la pipérine et le ligand natif (acide salicylique) avec 5fla	96
II.4.2. Etude des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques de la pipérine.....	99
II.4.2.1. Propriétés physico-chimiques.....	99
II.4.2.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	100
Conclusion	100
Références bibliographique	102
Annexes	
Résumé	

Résumé :

La pipérine, alcaloïde majeur dans le poivre noir, est l'une des molécules naturelles les plus prometteuses à ce jour. Plusieurs méthodes utilisées pour son extraction présentent des inconvénients tels qu'une faible efficacité d'extraction, une méthode d'isolement coûteuse ou encore le risque de photo dégradation de la pipérine, etc. C'est pourquoi une méthode simple, rapide et efficace pour isoler la pipérine des fruits de *Piper nigrum* s'est avérée nécessaire. Les méthodes utilisées dans notre étude comprennent l'extraction de la pipérine avec divers solvants comme l'éthanol, l'acide acétique glacial. Ensuite, des méthodes classiques ont été utilisées pour l'isolement et la purification de notre extrait. Par rapport à d'autres méthodes, la méthode utilisant l'acide acétique glacial s'est avérée efficace pour isoler la pipérine avec un bon aspect cristallin et une pureté plus élevée confirmé par différents essais physico-chimiques et spectraux.

In silico, Selon les valeurs des ΔG_{bind} obtenues, nous constatons que le complexe formé entre la COX2 et la pipérine indique une stabilité plus intéressante par rapport à celle constituée par l'inhibiteur natif.

Enfin, l'application de la règle de 5 de Lipinski et les paramètres pharmacocinétiques nous renseigne de manière positive sur les propriétés ADME de la pipérine.

Mots clés : poivre noir, pipérine, extraction, in silico, alcaloïde.

Abstract:

Piperine, a major alkaloid in black pepper, is one of the most promising natural molecules to date. Several methods used for its extraction have disadvantages such as low extraction efficiency, expensive isolation method or the risk of photo degradation of piperine, etc. Therefore, a simple, fast and efficient method to isolate piperine from *Piper nigrum* fruits was needed. The methods used in our study include extraction of piperine with various solvents like ethanol, glacial acetic acid. Then, conventional methods were used for the isolation and purification of our extract. Compared to other methods, the method using glacial acetic acid proved to be effective in isolating piperine with good crystalline appearance and higher purity confirmed by different physicochemical and spectral tests.

In silico, According to the ΔG_{bind} values obtained, we find that the complex formed between COX2 and piperine indicates a more interesting stability compared to that constituted by the native inhibitor.

Finally, the application of Lipinski's rule of 5 and the pharmacokinetic parameters inform us positively about the ADME properties of piperine.

Keywords: black pepper, piperine, extraction, in silico, alkaloid.