



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

Le Curcuma,
De l'épice au médicament.

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 juin 2010

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Christelle HOMBOURGER**

Née le 14 juillet 1984 à Saint-Avold (57)

Membres du Jury

Président :	Mme Dominique LAURAIN-MATTAR,	Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Mme Blandine MOREAU,	Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
	Mme Audrey GRILL,	Pharmacien
	Mr Jean-Claude SONNTAG,	Pharmacien

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement :
Pharmaceutique Hospitalier**

Jean-Michel SIMON

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER.....	Pharmacie clinique
Alain BAGREL.....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON...	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU.....	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT.....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS ..	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS.....	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN.....	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER.....	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique

François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et environnement
Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	Sémiologie
--------------------------	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	Anglais
--------------------------	---------

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET	Directeur
---------------------------	-----------

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A mon Président de thèse

Madame Dominique Laurain-Mattar,
Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail.
Je vous prie de trouver ici
L'expression de mon profond respect
Et de mon entière reconnaissance.

A mon Directeur de thèse

Madame Blandine Moreau,
Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.
Je vous remercie pour
Votre gentillesse, votre disponibilité,
Votre attention toujours présente,
Et l'intérêt que vous avez porté à ce travail.
Je vous prie de retrouver ici l'expression de
Ma respectueuse et profonde reconnaissance.

A mes juges

Madame Audrey Grill,
Monsieur Jean-Claude Sonntag,
Je suis très touchée de l'honneur que vous me faites
En acceptant de juger ce travail.
Soyez remerciés de votre présence dans ce jury et
Soyez assurés de tout mon respect
Et de ma profonde gratitude.

A mes parents,
Pour votre amour, votre affection,
Votre soutien constant,
Et sans qui je ne serais pas arrivée jusqu'ici.
Recevez ici ma profonde gratitude
Pour vos innombrables sacrifices.

A mes grands parents,
Pour votre amour, votre joie de vivre,
Vos conseils si précieux,
Votre soutien et votre confiance,
Pour les moments de bonheurs passés
Ensemble depuis ma plus tendre enfance,
Je vous remercie de tout cœur.

A Jean-Daniel,
Pour ton amour, ta patience,
Ton soutien, ta complicité,
Et le bonheur que tu m'as apporté
Tout au long de ces années,
Trouve ici le témoignage de mon amour.

A mes Amis :
Delphine, Arnaud, Julie, Olivier,
Emmanuel, Thierry, Marie
Pour votre fidèle amitié
Et les bons moments passés ensemble
Tout au long de mes études et en dehors.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
I. PRESENTATION	4
I.1. Etymologie	4
I.2. Historique	4
I.3. Classification systématique	5
I.4. Description de la plante.....	7
I.5. Production et commerce international.....	11
I.6. Culture du <i>Curcuma longa</i>	11
I.6.1. Croissance et développement.....	11
I.6.2. Ecologie.....	12
I.6.3. Multiplication et plantation.....	12
I.6.4. Gestion	13
I.6.5. Maladies et ravageurs	14
I.6.6. Récolte.....	16
I.6.7. Rendement	16
I.6.8. Traitement après récolte	16
I.7. Composition chimique	17
I.8. Propriétés chimiques	20
I.9. Contrôles et essais	21
I.9.1. Définition de la drogue	21
I.9.2. Description de la drogue.....	21
I.9.2.1. Caractères macroscopiques et organoleptiques	21
I.9.2.2. Caractères microscopiques	22
I.9.3. Essais chimiques	26
I.10. Falsifications et succédanés	29

II.	USAGES A TRAVERS LE MONDE	30
II.1.	Usages courants	30
II.2.	Médecine traditionnelle orientale	32
II.3.	Indications reconnues en Occident	35
II.4.	Exemples de posologies et de préparations à base de curcuma	39
II.4.1.	Troubles digestifs	39
II.4.2.	Inflammation	40
II.4.3.	Ostéoarthrite	41
II.5.	Produits à base de curcumine à travers le monde	42
III.	LES CIBLES MOLECULAIRES DE LA CURCUMINE	45
III.1.	La curcumine interagit avec de nombreuses cibles	46
III.1.1.	La glycoprotéine-P	47
III.1.2.	MRP 1 et 2	48
III.1.3.	Le glutathion	48
III.1.4.	La protéine kinase C	49
III.1.5.	La Ca^{2+} -ATPase du réticulum sarcoplasmique	50
III.1.6.	La protéine HER	50
III.1.7.	L'alpha 1 glycoprotéine acide	52
III.1.8.	Les peptides β -amyloïdes	52
III.1.9.	La CD 13/aminopeptidase N	53
III.1.10.	La lipo-oxygénase et les eicosanoïdes	54
III.2.	La curcumine inhibe l'activation des facteurs de transcription	55
III.2.1.	Le système NF-Kb	55
III.2.2.	Le complexe AP-1	58
III.2.3.	La voie Jak-STAT	60
III.2.4.	Le PPAR- γ	62
III.2.5.	La beta-caténine	65
III.3.	La curcumine réduit l'activité de nombreuses kinases	68
III.3.1.	L'EGFR	68
III.3.2.	BCL2 (B cell leukemia)	71

III.3.3. La voie phosphatidylinositol-3kinase/Akt.....	74
III.3.3.1. Les phosphatidylinositol-3 kinases ou PI3Kinases.....	74
III.3.3.2. AKT.....	74
III.3.4. Autres sérine/thréonine kinases.....	78
III.3.5. Les voies de transduction du signal MAP Kinase	78
III.3.5.1. Les voies de signalisation de JNK et p38	80
III.3.5.2. La voie des MAPK1/3	81
III.4. Gènes de croissance et de processus métastatique	83
III.4.1. La cyclo-oxygénase 2.....	83
III.4.2. Les cyclines.....	85
III.4.3. Les métalloprotéinases matricielles	86
III.4.4. Le NO.....	87
III.4.5. L'IL 1 β , l'IL-6, le TNF- α	88
III.5. Les gènes impliqués dans l'apoptose, l'invasion et l'adhésion cellulaire	90
III.6. Les enzymes favorisant la croissance tumorale.....	90
III.6.1. L'hème-oxygénase 1	90
III.6.2. La protéine Ras.....	91
III.6.3. La xanthine-oxydase	91
IV. LES PROPRIETES ANTIOXYDANTES DE LA CURCUMINE	94
V. LA CURCUMINE : UN AGENT ANTICANCEREUX	95
V.1. Données expérimentales.....	95
V.1.1. Etudes in vitro	96
V.1.2. Etudes in vivo	98
V.1.2.1. Un agent chémopréventif	98
V.1.2.2. Un agent anti-tumoral.....	102
V.2. Mécanisme d'action anti-cancéreux de la curcumine.....	105
V.2.1. La prolifération cellulaire et l'apoptose	105
V.2.2. Le contrôle du cycle cellulaire par les cyclines	106
V.2.3. Le contrôle du cycle cellulaire par p53	108
V.2.4. Cycle cellulaire et apoptose : deux côtés d'une même pièce	109

V.2.5. Curcumine et cancer	110
V.2.5.1. La curcumine manipule la voie des cyclines	111
V.2.5.2. La curcumine régule p53.....	112
V.2.5.3. La curcumine et la voie p53-indépendante	112
V.2.5.4. Les autres fonctions de la curcumine	113
V.3. Effets chémosensitifs et radiosensitifs de la curcumine	115
V.3.1. Chimiosensibilisation	115
V.3.2. Radiosensibilisation	118
VI. ETUDES PRECLINIQUES	120
VI.1. Maladies cardiovasculaires.....	120
VI.1.1. Athérosclérose et infarctus du myocarde.....	120
VI.1.2. Baisse du cholestérol sérique	120
VI.1.3. Inhibition de l'oxydation des LDL	121
VI.1.4. Inhibition de l'agrégation plaquettaire	121
VI.2. Régénération des muscles	121
VI.3. Amélioration de la cicatrisation	121
VI.4. Réduction de la formation des calculs biliaires.....	122
VI.5. Modulation de la sclérose en plaques.....	122
VI.6. Blocage de la réplication du VIH	123
VI.7. Maladie d'Alzheimer.....	123
VI.8. Protection contre la cataracte	125
VI.9. Rétinopathie diabétique.....	125
VI.10. Protection contre la cardiotoxicité des médicaments	126
VI.11. Protection contre les lésions du foie liées à l'alcool.....	126
VI.12. Protection contre les lésions pulmonaires liées aux médicaments	127
VI.13. Protection contre la néphrotoxicité liée aux médicaments	128
VI.14. Stimulation de l'activité immunosuppressive	128
VI.15. Protection contre le choc endotoxinique	129
VI.16. Protection contre la pancréatite	129
VI.17. Mucoviscidose.....	129
VI.18. Polyarthrite rhumatoïde.....	131
VI.19. Paludisme	131

VI.20. Le curcuma promis à un bel avenir	132
VII. ETUDES PHARMACOCINETIQUES SUR LES HUMAINS ET LES ANIMAUX	133
VIII. ESSAIS CLINIQUES REALISES SUR LES EFFETS DE LA CURCUMINE.....	141
VIII.1. Sans risque pour la santé et bien tolérée	142
VIII.2. Activité anti-inflammatoire et anti-rhumatismale.....	142
VIII.3. Contre les lésions cancéreuses de la peau.....	143
VIII.4. Diminution du taux de cholestérol et la peroxydation lipidique.....	143
VIII.5. Prévention de la formation de calculs biliaires	144
VIII.6. L'uvéite antérieure chronique et les <i>pseudotumeurs</i> inflammatoires de l' <i>orbite</i>	145
VIII.7. Le psoriasis	145
VIII.8. Les effets chémopréventifs contre de multiples cancers humains	147
VIII.9. Les biomarqueurs du cancer colorectal	148
VIII.10. Le syndrome l'intestin irritable	149
VIII.11. Les greffes rénales	149
VIII.12. La pancréatite.....	150
VIII.13. Les maladies inflammatoires de l'intestin	150
VIII.14. La polypose rectocolique familiale (FAP).....	151
VIII.15. La fonction cognitive des personnes âgées.....	151
VIII.16. Les précurseurs des cancers.....	152
VIII.17. Le cancer pancréatique avancé	152
VIII.18. Essais cliniques en cours	153
IX. EFFETS SECONDAIRES, PRECAUTIONS D'EMPLOI, CONTRE-INDICATIONS ET INTERACTIONS	154
IX.1. Effets secondaires.....	154
IX.2. Précautions d'emploi.....	155
IX.3. Contre-indications	155
IX.4. Interactions	156
IX.4.1. Interactions avec les médicaments.....	156
IX.4.2. Interactions avec des plantes et des compléments alimentaires	156

X.	LES ANALOGUES STRUCTURAUX DE LA CURCUMINE	157
X.1.	Les analogues naturels de la curcumine	157
X.2.	Les analogues synthétiques de la curcumine	158
X.3.	Les relations structure-activité.....	161
X.3.1.	<i>Activité anti-inflammatoire</i>	163
X.3.2.	<i>Activité anti-oxydante</i>	166
X.3.3.	<i>Activité anti-VIH</i>	169
X.3.4.	<i>Cancer de la prostate</i>	170
	CONCLUSION.....	177
	TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	179
	BIBLIOGRAPHIE.....	182

INTRODUCTION

Le curcuma, *Curcuma domestica* Val. ou *Curcuma longa* L., est une plante vivace appartenant à la même famille que le gingembre, les *Zingiberaceae*. Il est cultivé sous les tropiques, mais l'essentiel de la production se fait en Inde et en Asie du Sud-est. Le rhizome est la partie utilisée de la plante. Le rhizome réduit en poudre est utilisé en tant qu'épice alimentaire pour renforcer la saveur des aliments et les conserver, et comme colorant des aliments et des textiles. Cependant, on l'utilise aussi depuis des siècles en médecine traditionnelle indienne et chinoise. La poudre a une saveur poivrée et amère.

La couleur jaune caractéristique de la poudre de rhizome est donnée par les curcuminoïdes. Parmi ceux-ci, la curcumine est la molécule la plus abondante et la plus étudiée. Elle a été isolée pour la première fois en 1815 et obtenue sous forme cristalline en 1870. En 1910, le squelette féruloylméthane de la curcumine a été confirmé et synthétisé par Lampe.

Historiquement, le Curcuma est utilisé en Orient d'abord en tant qu'épice, il entre notamment dans la composition du curry. Il est utilisé aussi en médecine ayurvédique, pour traiter l'asthme, les allergies, les désordres hépatiques comme la jaunisse, l'anorexie, les rhumatismes, le rhume, la sinusite. En médecine traditionnelle chinoise, il est utilisé pour traiter les douleurs abdominales. Il est également reconnu pour ses propriétés anti-inflammatoires. Ainsi, des siècles d'utilisation en tant qu'aliment et de remède traditionnel ont démontré son innocuité.

Ces dernières années, avec l'augmentation entre autres des maladies inflammatoires chroniques, des cancers, de la maladie d'Alzheimer, le monde occidental s'est intéressé de plus en plus à cette épice. En effet, il a été constaté que le cancer du côlon est moins fréquent dans les pays où l'on consomme du curry quotidiennement. Ses propriétés antioxydantes ont alors été découvertes. Depuis ces dix dernières années, le nombre d'études sur le curcuma et surtout sur son constituant majeur, la curcumine, n'a cessé d'augmenter afin de comprendre ses mécanismes d'actions et dans l'espoir de traiter de nombreuses maladies (*Figure 1, p.2*).

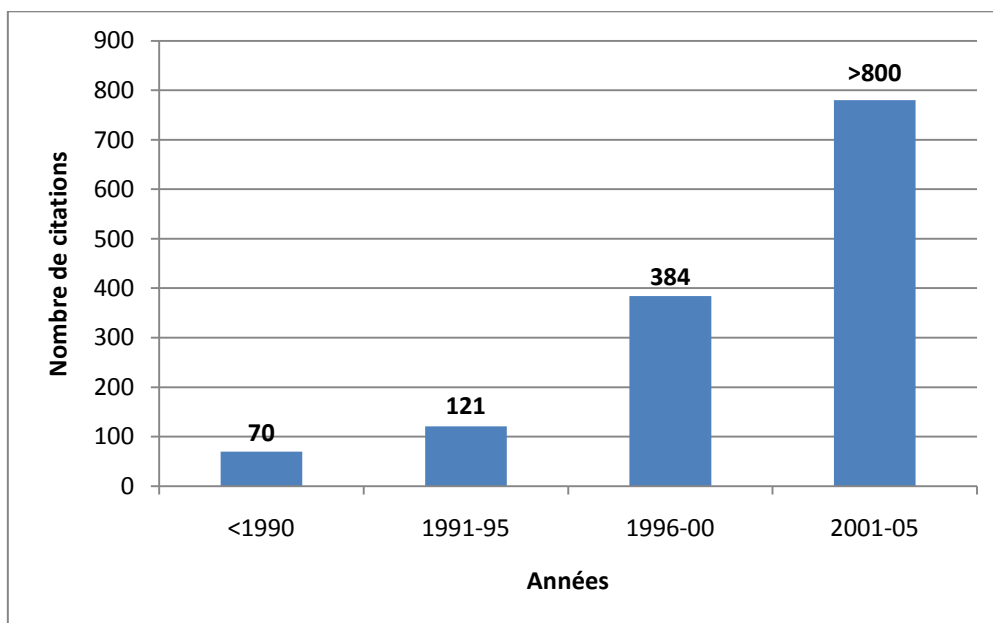


Figure 1 : Nombre de citations de la banque de données Pubmed sur la curcumine au fil des années

Les études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont ainsi démontré que la curcumine est un agent anti-cancer, anti-inflammatoire, cicatrisant, hypocholestérolémiant, anti-Alzheimer, qu'il protège contre la cataracte, la rétinopathie diabétique et nombreuses autres pathologies que nous détaillerons.

Pharmacologiquement, la curcumine est inoffensive et des doses allant jusqu'à huit grammes par jour par voie orale chez l'Homme n'ont montré aucun effet secondaire.

On peut qualifier la curcumine d'or indien, ce terme étant justifié par ses larges activités thérapeutiques, sa sécurité d'emploi et sa couleur.

Nous allons d'abord découvrir le curcuma, son histoire, sa description, son commerce et sa production, sa culture, sa composition chimique et les essais sur la drogue.

Ensuite nous allons découvrir ses usages à travers le monde.

Puis nous détaillerons les cibles moléculaires de la curcumine, ce qui nous permettra de mieux comprendre ses nombreuses applications thérapeutiques.

Avant de nous intéresser aux études cliniques, nous verrons que la curcumine est un agent antioxydant et anticancéreux.

Enfin, les études précliniques sur les animaux nous permettront de voir que la curcumine possède un large potentiel thérapeutique.

Nous verrons aussi la pharmacocinétique de la curcumine, les études réalisées sur l'Homme et ses éventuels effets secondaires, précautions d'emploi, contre-indications et interactions.

Pour finir, nous analyserons de nouvelles molécules, dérivées de la curcumine, afin de synthétiser, dans un futur proche, des médicaments plus puissants et plus ciblés.

I. PRESENTATION

I.1. Etymologie

Le terme de curcuma est d'origine irano-indienne. Il dérive du sanscrit *kartouma* qui a donné *kurkum* en persan ancien, *kourkoum* en arabe et curcuma en latin [45].

C'est sous cette dernière forme qu'il est passé dans les langues européennes, le « c » se transformant parfois en « k » dans les langues germaniques, à l'exception de l'anglais qui le désigne sous le nom de *turmeric*. C'est d'ailleurs la langue anglaise qui a conservé l'origine de son appellation en latin médiéval, *terra merita* (terre mérite) par le mot "*turmeric*".

Notons que sa couleur jaune intense le fait parfois nommer, bien à tort, *safran cooli* et *safran des Indes* [45].

De même, son nom chinois *jianghuang*, signifie gingembre jaune, une allusion au fait qu'il est de la même famille botanique que le gingembre et à la remarquable couleur de son rhizome [xi].

I.2. Historique

Le curcuma est une épice qui fait l'objet d'échanges commerciaux depuis tellement longtemps qu'on ne peut déterminer avec certitude son origine. On pense cependant qu'il vient du Sud ou du Sud-Est de l'Asie, peut-être plus spécifiquement de l'Inde, d'où il se serait répandu dans toute l'Asie, de même qu'au Proche et au Moyen-Orient, il y a des milliers d'années [162].

Son emploi, en Asie, en Afrique et au Proche et Moyen-Orient, remonte à plus de 4000 ans [166]. Dès cette époque, le curcuma est utilisé en tant qu'épice, mais aussi comme agent de coloration de plusieurs aliments, tels que le cari et la moutarde, de même que dans la production de cosmétiques, de teintures et de médicaments [166].

Le curcuma serait connu en Chine depuis très longtemps puisque le plus vieux traité de médecine chinoise, le PEN-TSAO de Sheng Nung écrit vers 2600 av J.-C., le mentionne dans le traitement des douleurs rhumatoïdes [162].

L'usage du curcuma en Inde serait apparu en tant que substitut du safran et autres poudres jaunes apportées par les anciens aryens lorsqu'ils envahirent cette partie du continent asiatique vers 2000 av J.-C [57].

Du monde asiatique, il passe par la voie commerciale en Grèce. Dioscorides, médecin hellène devenu militaire romain et praticien réputé à Rome, décrit la curieuse drogue comme *kupeiros ex India* : cyperus (ou souchet) des Indes ; l'intense couleur jaune lui fait croire à tort à des propriétés identiques à celles du Safran. Une grande confusion de termes s'installera, au cours du Moyen Age, tandis que les marchands arabes introduisent largement ce curieux produit. Ainsi au XVIII^e siècle P.Pomet écrira : « La terra merita que quelques-uns appellent curcuma et d'autres Safran ou Souchet des Indes, ou de Malabar ou de Babylone, est une racine presque semblable au gingembre » [45].

Vers 1450, il figure sur la liste des produits exotiques transitant par Francfort, à côté de la zédoaire et du gingembre [69].

Une indication du prix est trouvée dans le Tarif du 18 septembre 1664 : « *Terra merita* ou *culcuma*, le cent payera 40 sous » [45]. Le tarif douanier de 1664 établit une protection des productions nationales, l'utilité économique des droits de douane étant perçue à cette époque comme un moyen d'encourager le commerce et de protéger les manufactures nationales.

Nicolas Lémery, médecin et chimiste français, estime cette *terra merita* « apéritive, détersive, propre pour lever les obstructions du foye, de la ratte, pour exciter l'urine et les mois aux femmes, pour la jaunisse, pour la pierre, pour la néphrétique » dans le dictionnaire ou traité universel des drogues simples de 1716 [45].

I.3. Classification systématique

Le genre *Curcuma*, selon la classification APG III (Angiosperms Phylogeny Group) appartient à :

- la classe des monocotylédones
- l'ordre des scitaminales ou zingibérales
- la famille des *Zingiberaceae*

On dénombre près de 80 espèces dans ce genre [73].

Il regroupe de nombreuses espèces ornementales, tandis que d'autres se sont démarquées par l'utilisation de leur rhizome, aux propriétés culinaires et médicinales. Parmi ces espèces, *Curcuma longa* Linné est de loin le plus utilisé et par conséquent le plus étudié, mais on retrouve également *Curcuma xanthorrhiza* Roxburgh dit *temoe lawak* et la zédoaire, décrite sous le nom de *Curcuma zedoaria* Roscoe ou *Curcuma zerumbet* Roxburgh (figure 2) [45].

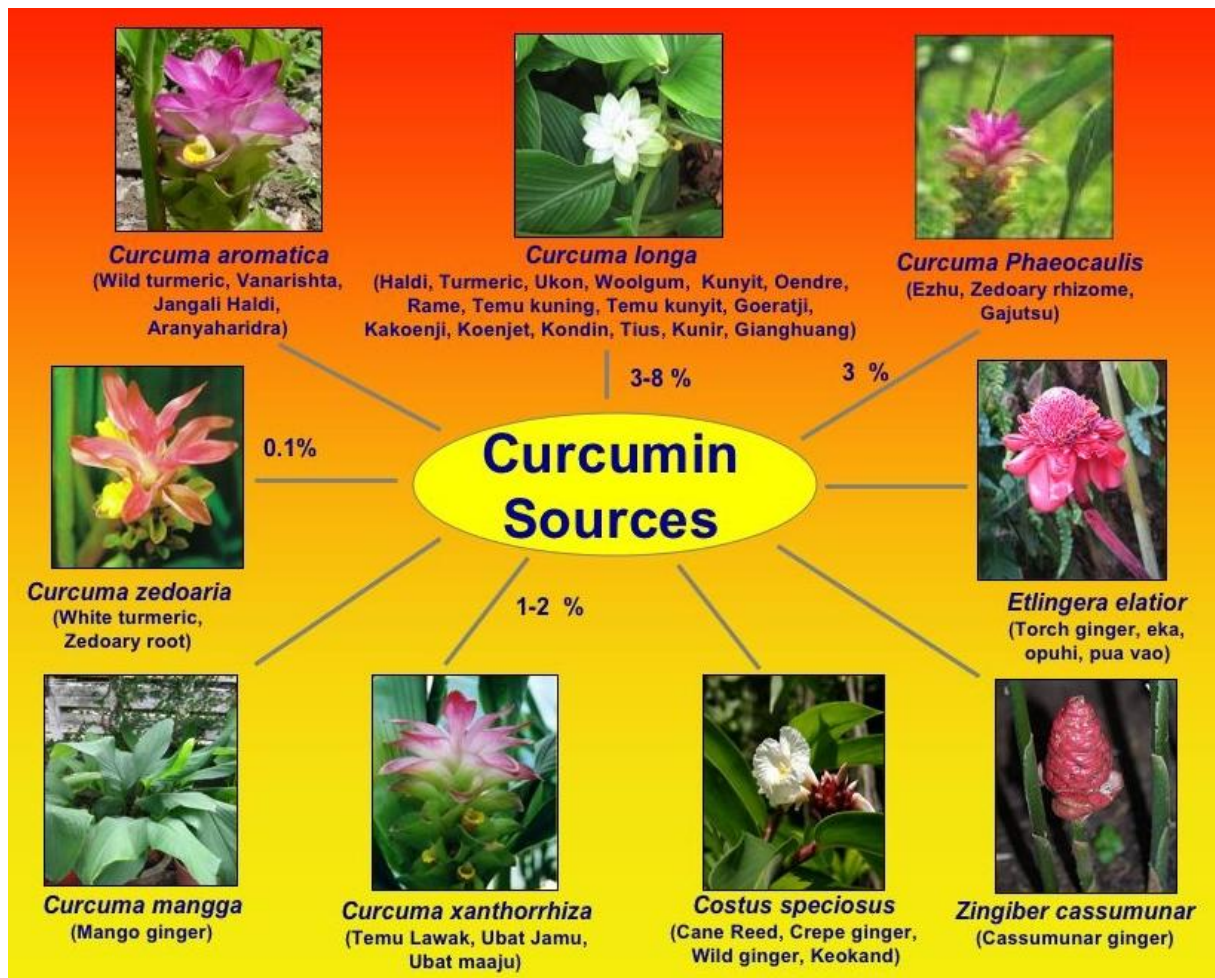


Figure 2 : Les sources de curcumine, d'après [191]

I.4. Description de la plante

Curcuma longa L. est une plante vivace atteignant un mètre, pérenne par son rhizome (figure 3).



Figure 3 : Dessin représentant la plante entière, d'après [xii]

Les rhizomes principaux de forme ovoïde fournissent le curcuma rond et les secondaires le curcuma long. Epais, écailleux, se ridant par dessiccation, ces rhizomes sont d'une couleur jaune orangé en section, gris brunâtre en surface. Une odeur aromatique se dégage après section du rhizome [45].



Figure 4 : Port de *Curcuma longa*. Souche connue sous le nom de curcuma long (en haut) et de curcuma rond (en bas), d'après [27]

Ses feuilles, très longues, oblongues à elliptiques, engainantes, possèdent une puissante nervure axiale et des nervures secondaires parallèles [27]. Les gaines des feuilles forment une pseudotige courte, les limbes sont vert foncé au-dessus, vert très clair en dessous, criblés de points translucides (*figure 4*).

Au sein des feuilles s'élève l'inflorescence constituée d'un épi cylindrique atteignant 20 cm de long. Celui-ci est formé de bractées imbriquées vert foncé et stériles, à l'aisselle desquelles naissent les fleurs blanches ou jaunâtres, une pour chaque bractée [xvi]. Seules les bractées sommitales, roses, sont de plus bel effet (*figure 5, p.9*) [27].



Figure 5 : Dessin d'un artiste Indien, représentant l'inflorescence, d'après [xii]

Les fleurs possèdent :

- un calice tubulaire, court, présentant 3 dents inégales
- une corolle tubulaire à sa base, puis divisée en 3 lobes jaunes inégaux
- des étamines dont une seule fertile, bifide, l'anthère présentant un large éperon courbé à la base
- un ovaire infère, triloculaire, surmonté d'un style terminé par un stigmate simple et en crochet

Le fruit, rarement produit, est une capsule à trois loges, contenant de nombreuses graines arillées (figure 6, p.10) [98].



Figure 6 : *Curcuma longa*, Linné [iii]

I.5. Production et commerce international

Actuellement, le curcuma est largement cultivé partout sous les tropiques, mais sa production commerciale est limitée à l'Inde et à l'Asie du Sud-Est [98].

L'Inde est le plus gros producteur, avec 400 000 tonnes sur 130 000 hectares et domine le commerce international qui est estimé à 20 000 tonnes par an. Le curcuma est présent sur le marché international sous la forme de rhizome long ou doigt et sous la forme de rhizome rond ou bulbe [xii].

On compte parmi les autres producteurs d'Asie, le Bangladesh, le Pakistan, le Sri Lanka, Taïwan, la Chine, le Myanmar et l'Indonésie. Il est aussi cultivé dans les Caraïbes, ainsi qu'en Amérique centrale et du Sud, la Jamaïque, Haïti et le Pérou étant les principaux pays producteurs [98].

Tous les producteurs asiatiques sont aussi de gros consommateurs et certains sont même des importateurs nets, alors que les pays non asiatiques exportent la plus grande partie de leur production.

Le commerce du curcuma à partir des pays d'Asie transite essentiellement par Singapour [98].

Les plus grands importateurs sont l'Iran, le Sri Lanka, la plupart des pays du proche Orient et l'Afrique du Nord [xii,98].

Taïwan est le principal fournisseur du Japon, tandis que le curcuma jamaïcain approvisionne en grande partie le marché nord-américain [98].

I.6. Culture de *Curcuma longa*

I.6.1. Croissance et développement

A la mise en place de la culture, la germination des plants de curcuma est achevée en deux à quatre semaines ; après quoi intervient une période de croissance végétative active. La floraison et le développement des rhizomes débutent environ cinq mois après la plantation. Les rhizomes continuent de se développer activement pendant à peu près sept à dix mois, en

fonction du cultivar et des conditions climatiques ; puis les feuilles inférieures jaunissent et la récolte est prête à être arrachée [98].

1.6.2. Ecologie

Le curcuma demande un climat humide et chaud. Il peut être cultivé dans la plupart des régions tropicales et subtropicales pourvu que les précipitations soient suffisantes (1000-2000 mm) ou que l'on puisse irriguer. Des précipitations de 1200 à 1400 mm bien réparties sur cent à cent-vingt jours sont idéales. La culture a été étendue à des régions où les précipitations dépassent 2000 mm. Le curcuma est cultivé jusqu'à 1200 m d'altitude sur les contreforts de l'Himalaya mais il pousse mieux à des altitudes comprises entre 450 et 900 m [98].

Les températures optimales sont de 30 à 35°C pendant le démarrage, de 25 à 30°C pendant le tallage, de 20 à 25°C pendant l'initiation des rhizomes et de 18 à 20°C pendant leur développement [98].

Le curcuma pousse sur divers types de sol, mais préfère des limons fertiles ou argileux, bien drainés, meubles et friables, riches en matières organiques, et de pH 5 à 7,5. Il ne supporte pas l'asphyxie racinaire ou les sols alcalins. Des sols graveleux, pierreux et lourds ne conviennent pas au développement des rhizomes [98].

Affectionnant l'ombre, il vient bien à mi-ombre et peut être cultivé sous des arbres fruitiers [98].

1.6.3. Multiplication et plantation

La multiplication du curcuma se fait de façon végétative par rhizomes. On utilise généralement des rhizomes mères, entiers ou coupés en morceaux, et des rhizomes filles (les doigts). En tant que matériel de reproduction, les rhizomes mères sont meilleurs que les filles. Néanmoins, il a aussi été établi que des rhizomes filles de grande taille germaient mieux et avaient des rendements supérieurs à ceux des mères. Les doigts se stockent plus facilement, tolèrent mieux les sols humides et peuvent être plantés à une densité inférieure [98].

Il faut entreposer les rhizomes deux à trois mois entre la récolte et la plantation. Pour cela, on les étale en couche fine sous une couverture de feuilles de curcuma ou bien on les entrepose en tas sous une couche de paille et de terre [98].

Le champ doit être bien préparé par labour ou bêchage, en retournant la terre jusqu'à environ 30 cm de profondeur, afin d'obtenir une bonne couche arable. D'importantes quantités d'engrais organique (fumier de ferme, tourteau d'oléagineux, feuilles vertes) sont généralement appliquées. L'optimum serait d'environ 25 tonnes/hectare de fumier ou de compost et 65 kg/hectare d'azote venant du tourteau [98].

Il y a en général deux façons de planter le curcuma : à plat ou sur billons. La culture à plat est normalement meilleure, mais aux endroits trop ou pas assez humides, la culture sur billons s'avère supérieure, car elle facilite le drainage et l'irrigation. Les billons doivent avoir 20 à 25 cm de haut et 45 à 50 cm de large et les rhizomes doivent être plantés à une distance de 30 à 40 cm, et à une profondeur de 7,5 cm. Le meilleur espacement en culture à plat est de 25 cm x 25 cm. Toutefois, de bons résultats ont été obtenus avec des espacements de 30 cm x 15 cm ou de 15 cm x 15 cm. Si le curcuma est en culture associée, l'espacement est ajusté en conséquence [98].

Le moment de la plantation dépend du cultivar, du matériel de reproduction ainsi que des conditions agroclimatiques. Une méthode de multiplication accélérée du curcuma a été signalée, utilisant la culture *in vitro* de jeunes bourgeons végétatifs prélevés sur des rhizomes en cours de germination. La formation des jeunes plantes s'est faite tout au long de l'année sans que se manifeste la période de dormance habituelle chez les plantes au champ [98].

I.6.4. Gestion

Après la plantation, il est bénéfique de pailler avec ce dont on dispose localement, feuilles, paille ou bagasse. Cette pratique améliore l'implantation des rhizomes, supprime les adventices et augmente la taille de la plante ainsi que le rendement en rhizomes. Il est recommandé d'appliquer un paillis de feuilles vertes à raison de 15 tonnes/hectare à deux reprises, à la plantation et soixante jours après.

Les soins après la plantation consistent à désherber, irriguer, protéger contre les maladies et ravageurs, et à effectuer des apports d'engrais. Un désherbage précoce peut être évité par l'emploi d'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D) comme herbicide de pré-levée. Trois à quatre binages suivis d'un désherbage à intervalles réguliers sont souhaitables. Un buttage peut s'avérer nécessaire environ huit semaines après la plantation.

Un bon arrosage du champ à la plantation est bénéfique, suivi d'une irrigation hebdomadaire jusqu'à ce que la multiplication végétative soit terminée, après quoi on peut arroser moins fréquemment.

Le curcuma étant une plante qui épuise la terre, il a de gros besoins en fumure pour fournir des rendements élevés. En culture pluviale, un apport de sulfate d'ammonium à raison de 100 kg/ha augmenterait le rendement de presque 100%. La réponse au phosphore à des doses jusqu'à 175 kg/ha, seul ou combiné à d'autres nutriments, a également été signalée. Un apport de potassium augmente considérablement la taille de la plante, le nombre de feuilles et de rhizomes mères et filles. Parmi les oligo-éléments, des réactions au fer et au zinc ont été signalées (50 kg de FeSO_4 et autant de ZnSO_4). Cependant, les recommandations concernant l'apport d'engrais diffèrent énormément d'un endroit à l'autre [98].

1.6.5. Maladies et ravageurs

La maladie des taches foliaires, ainsi que la pourriture du rhizome sont les principales maladies du curcuma. La maladie des taches foliaires, provoquée par le champignon *Taphrina malucans*, se caractérise par l'apparition de taches sur les deux côtés des feuilles, de 1 à 2 mm de diamètre, qui fusionnent largement. Les feuilles infectées se tordent, prennent un aspect brun rougeâtre et ne tardent pas à jaunir. On peut lutter raisonnablement contre cette maladie en appliquant des fongicides comme la bouillie bordelaise ou le zinèbe. Il existe des cultivars résistants à cette maladie.

Une autre maladie des taches foliaires est causée par le champignon *Colletotrichum capsici*, qui provoque des taches de taille variable, pouvant atteindre 4 à 5 cm x 3 cm, qui envahissent souvent presque toute la feuille, laquelle finit par se dessécher. En cas d'infestation très grave, la plupart des feuilles se dessèchent et prennent un aspect roussi, ce qui se traduit par une perte de rendement supérieure à 50%. On peut tenir la maladie en échec en faisant une

pulvérisation unique de bouillie bordelaise avant l'apparition des symptômes. Le captane et le zinèbe, appliqués tous les mois, sont un bon moyen d'endiguer la maladie. Le matériel de reproduction doit être choisi dans les régions sans maladies et traité avec un fongicide autorisé avant la plantation. Un excès d'ombre et la culture associée favorisent la maladie [98].

La pourriture du rhizome provoquée par l'oomycète *Pythium aphanidermatum* entraîne un dessèchement progressif des feuilles sur les plantes contaminées. La base des pousses aériennes montre de molles lésions imbibées d'eau. La maladie progressant, l'infection se transmet peu à peu aux rhizomes, qui commencent à pourrir et à devenir mous. D'orange vif, les rhizomes deviennent marron. La maladie peut se limiter à quelques plantes isolées ou bien s'étendre en plages dans le champ. En cas d'attaque grave, le rendement est sérieusement limité. L'une des méthodes efficaces pour en venir à bout est d'éliminer les plantes infectées et de les brûler. Pour les cas sérieux, il est judicieux de désinfecter le sol avec un fongicide autorisé (par exemple le métalaxyl ou le mancozèbe). Traiter le matériel de plantation au fongicide permet de prévenir la maladie. Certaines variétés de *Curcuma longa*, comme "Suvarna" en Inde, ont montré une tolérance au champ [98].

Parmi les ravageurs du curcuma, on trouve les foreurs des pousses, les insectes mangeurs de feuilles, les insectes suceurs et les nématodes [98].

En Asie, les chenilles du foreur des pousses *Conogethes punctiferalis* (synonyme : *Dichocrocis punctiferalis*) attaquent la pousse centrale et la font mourir ("cœur mort"). Une pulvérisation mensuelle de malathion vient à bout de ces insectes. En Inde, la chenille d'un Hespériidé, *Udaspes folus* (le "démon de l'herbe"), est aussi un dangereux insecte phyllophage. Il est recommandé de pulvériser du carbaryl, du diméthoate ou du phosphamidon pour en venir à bout [98].

En Afrique et dans le Pacifique du Sud, la cochenille *Aspidiella hartii* est un insecte suceur qui infeste les rhizomes encore au champ. Elle se multiplie sur les rhizomes frais stockés pour la plantation. Les rhizomes infestés finissent par se dessécher. On parvient à lutter contre ce phénomène en plongeant les rhizomes dans du phosalone, du monocrotophos ou du quinalphos. Deux parasites hyménoptères, *Phycus sp.* et *Adelencyrtus moderatus*, attaquent ce ravageur [98].

En Asie, le tigre *Stephanitis typica* entraîne la décoloration des feuilles en suçant la sève.

Les *Thrips sp.* aussi sucent les feuilles, qui s'enroulent alors sur elles-mêmes, pâlisent et se dessèchent progressivement [98].

Parmi les nématodes répertoriés s'attaquant au curcuma figurent le nématode à galles (*Meloidogyne incognita*) et le nématode foreur des racines (*Radopholus similis*) [98].

1.6.6. Récolte

Le Curcuma est prêt à être récolté sept à dix mois voire douze mois après la plantation lorsque les feuilles inférieures jaunissent. La récolte se fait en retournant la terre. Il faut faire attention à ne pas abîmer les rhizomes et s'assurer que l'on arrache toute la touffe en même temps que la plante sèche. On coupe alors les sommités feuillées, on retire les racines et la terre qui y est attachée, puis on lave soigneusement les rhizomes. Les doigts sont séparés du rhizome mère. Quelques rhizomes peuvent être utilisés frais et, à l'exception de ceux qui sont nécessaires à la replantation, le reste est séché [98].

1.6.7. Rendement

Le rendement moyen en rhizomes frais de curcuma est de 17 à 23 tonnes/hectare si la culture est irriguée, et de 6,5 à 9 tonnes/hectare en culture pluviale. Toutefois, les rendements dépendent en grande partie du cultivar. Certains d'entre eux peuvent produire 30 à 35 tonnes/hectare de rhizomes frais [98].

1.6.8. Traitement après récolte

Afin de renforcer la belle couleur jaune et l'arôme si caractéristique, les rhizomes nettoyés sont mis à cuire dans de l'eau bouillante pendant 1 heure dans un bain légèrement alcalin, puis séchés au soleil pendant six à huit jours. On utilise également des séchoirs à air chaud. Les rhizomes séchés sont polis pour en lisser la surface et aussi pour en rehausser légèrement la couleur [xii].

Le polissage peut se faire dans un simple tambour en fer, rotatif, cylindrique et galvanisé, actionné à la main, ou dans d'autres types d'appareils. Une petite quantité de poudre de curcuma versée à l'intérieur du tambour durant le polissage confère un bel aspect au produit [98].

I.7. Composition chimique

Pour 100 g de partie comestible, la poudre de curcuma contient approximativement :

Eau	11,4 g
Energie	1481 kJ (354 kcal)
Protéines	7,8 g
Lipides	9,9 g
Glucides	64,9 g
Dont Amidon : 45 à 55% de la composition totale	
Fibres alimentaires	21,1 g
Ca	183 mg
Mg	193 mg
P	268 mg
Fe	41,4 mg
Zn	4,4 mg
Vitamine A	traces
Thiamine	0,15 mg
Riboflavine	0,23 mg
Niacine	5,14 mg
Folate	39 µg
Acide ascorbique	25,9 mg

Par distillation à la vapeur d'eau, les rhizomes produisent 2 à 7% d'huile essentielle, qui est rouge orangé et légèrement fluorescente. Ses constituants principaux sont un sesquiterpène, le zingibérène (25%) et ses dérivés cétoniques : la turmérone (35%) et l'ar-turmérone (déhydroturmérone) (12%) (*figure 7, p.18*).

L'huile essentielle de curcuma se compose également en petites quantités de monoterpènes oxygénés, associés à de petites quantités de sesquiterpènes hydrocarbonés et de monoterpènes hydrocarbonés. La contribution relative de chaque composant à l'arôme et à la flaveur est mal connue. L'arôme de l'huile essentielle distillée à la vapeur est différent de celui de l'épice, ce qui serait dû, pense-t-on, à la formation d'artefacts lors de la distillation [98].

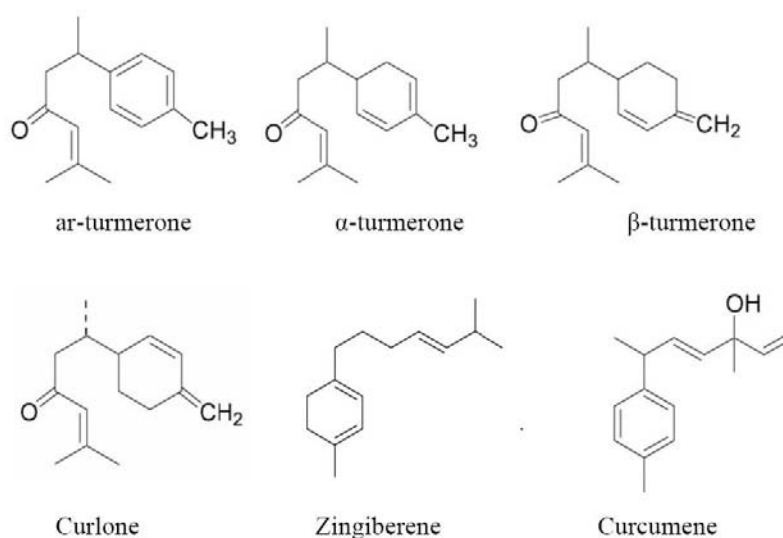


Figure 7 : Structure chimique des principaux constituants de l'huile essentielle de curcuma [52]

L'extraction du rhizome à l'alcool éthylique, à l'acétone ou au chlorure de méthylène donne 6 à 10% d'oléorésine, qui contient 35 à 45% de curcumine (*figure 8, p.19*) et de ses dérivés, la déméthoxycurcumine et la bisdéméthoxycurcumine, connues sous le nom collectif de curcuminoïdes (*figure 9, p.19*). Ces composés donnent au curcuma sa couleur jaune orangé si caractéristique, alors que l'huile essentielle lui confère son arôme et sa flaveur typiques [98].

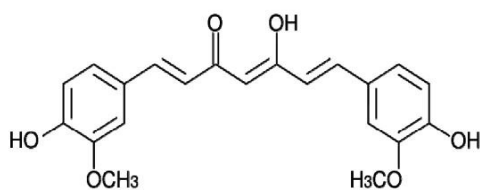


Figure 8 : Structure chimique de la curcumine :
1,7-bis (4-hydroxy-3-méthoxy-phényl) hepta-1,6-diène-3,5-dione [111]

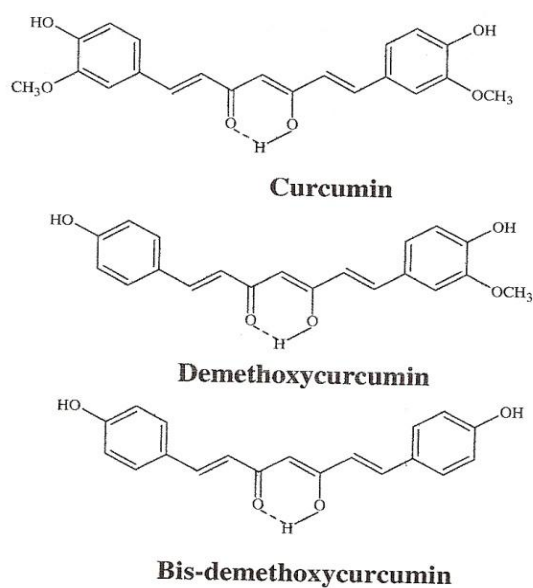


Figure 9 : Structure chimique des curcuminoïdes [100]

Le contenu des rhizomes est très variable et dépend de l'endroit où ils sont cultivés, du type de cultivar, du moment de la récolte, de la méthode de traitement et d'analyse [98].

I.8. Propriétés chimiques

La curcumine a été isolée pour la première fois en 1815 et obtenue dans la forme cristalline en 1870 [5]. En 1910, le squelette féruloylméthane de la curcumine a été confirmé et synthétisé par Lampe [122].

La curcumine est une poudre jaune-orange qui est insoluble dans l'eau et l'éther mais soluble dans l'éthanol, le diméthylsulfoxyde et l'acétone. La curcumine possède un point de fusion de 183°C, une formule moléculaire $C_{21}H_{20}O_6$, et un poids moléculaire de 368,37 g/mol.

Le maximum d'absorption dans le méthanol en spectrophotométrie se situe à 430 nm et dans l'acétone à 415-420 nm [3]. Une solution de curcumine à 1% contient 1650 unités d'absorbance.

La couleur de la curcumine est jaune brillant à pH acide et rouge à pH alcalin (*figure 18, p.34*).

La curcumine existe sous forme énolique et β -dicétonique (*figure 10*). Le fait que la forme énolique prédomine en solution a un important rapport avec la capacité de la curcumine à capter les radicaux libres [189].

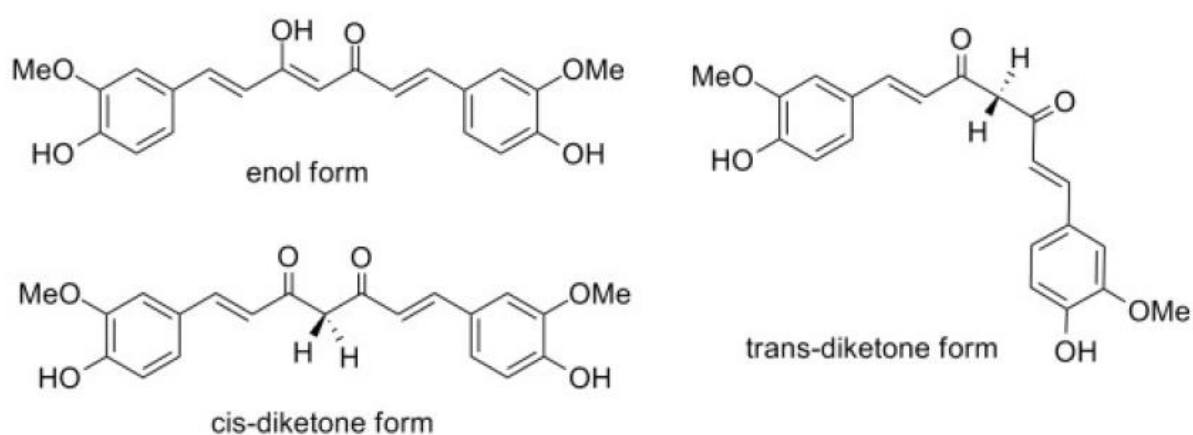


Figure 10 : Structure des conformations de la curcumine, d'après [96]

I.9. Contrôles et essais

I.9.1. Définition de la drogue

La qualité d'un rhizome s'évalue selon des critères précis d'apparence (taille, forme, couleur), de parfum et d'arôme. Cependant, l'importance relative de ces critères est fonction de l'usage final du produit. Par exemple, lorsque le curcuma est utilisé en tant qu'agent colorant, sous forme de poudre ou d'oléorésine, ni l'apparence, ni le parfum des rhizomes n'aura d'importance. Seule la teneur en curcumine est appréciée [168].

Le curcuma fait l'objet de normes et de spécifications reconnues sur le marché international. Leur but est de définir de bonnes pratiques de fabrication et d'assurer la qualité d'un produit. Les normes garantissent l'authenticité du produit ; les critères étudiés seront donc l'apparence, la couleur et la saveur ainsi que l'absence de contamination microbienne, d'insectes, de matières étrangères, de composants toxiques. Les spécifications mettent l'accent sur la qualité au moyen de méthodes d'analyse spécifique des principes actifs caractéristiques de l'espèce. Chaque pays définit ses propres normes en concordance avec l'Organisation Internationale de Normalisation [2,168].

Enfin, le *Curcuma longa* L. est inscrit sur la liste A des plantes médicinales, publiée dans la X^e édition de la pharmacopée française.

I.9.2. Description de la drogue

I.9.2.1. Caractères macroscopiques et organoleptiques

L'AFNOR décrit les rhizomes comme devant être « secs, bien développés, et avoir la forme et la couleur caractéristique de la variété » [162].

A l'état frais, les rhizomes de *Curcuma longa* L. sont brunâtres et écailleux à l'extérieur, l'intérieur étant de couleur orangée (*figure 11, p.22*) [168].



Figure 11 : Rhizome de *Curcuma longa*, d'après [vi]

Les rhizomes se présentent sous deux formes à la pharmacopée : le curcuma rond et le curcuma long, décrits précédemment.

Ils possèdent une odeur très aromatique, rappelant celle de la muscade, et une saveur chaude et amère [45].

I.9.2.2. Caractères microscopiques

- Le rhizome

La structure des rhizomes frais de *Curcuma longa* L. est caractéristique des monocotylédones (*figure 12, p.23*).

Le tissu cortical est formé de plusieurs couches de cellules rectangulaires disposées en rangées radiales. Une portion importante du parenchyme est remplie d'amidon. On y trouve aussi des faisceaux cribro-vasculaires irréguliers et isolés (*figure 13, p.24*).

L'endoderme, très net, constitué par une fine couche de cellules tangentielllement rectangulaires, sépare le cortex du cylindre central.

La structure du cylindre central est similaire à celle du tissu cortical. Cependant, les faisceaux cribro-vasculaires y sont plus nombreux, notamment près de l'endoderme.

Des cellules à amidon, des cellules à oléorésine contenant de l'huile essentielle, de la résine et des pigments, sont dispersées à travers tout le tissu parenchymateux.

Les grains d'amidon, en forme de bouteille, à hile caractéristique, caractéristiques des *Zingiberaceae*, sont en partie gélifiés par l'eau bouillante [157,165].

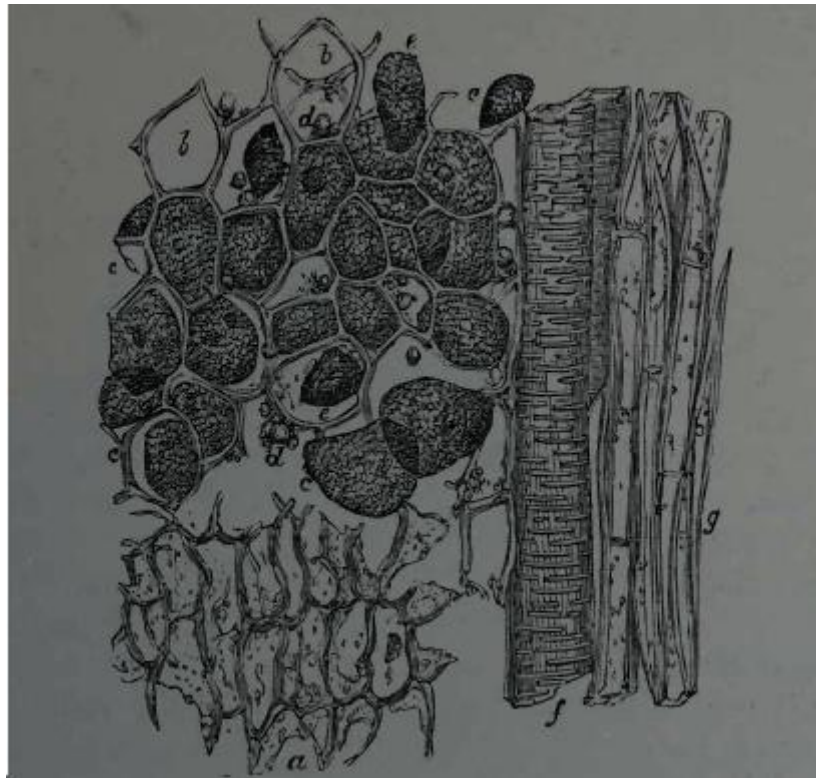


Figure 12 : Coupe d'un rhizome de *Curcuma longa*, L., d'après [xxi]

a : Epiderme ; *b* : Cellules transparentes ; *c* et *e* : Masses jaunes ; *d* : cellules à oléorésine ; *f* : vaisseau réticulé ; *g* : cellules allongées

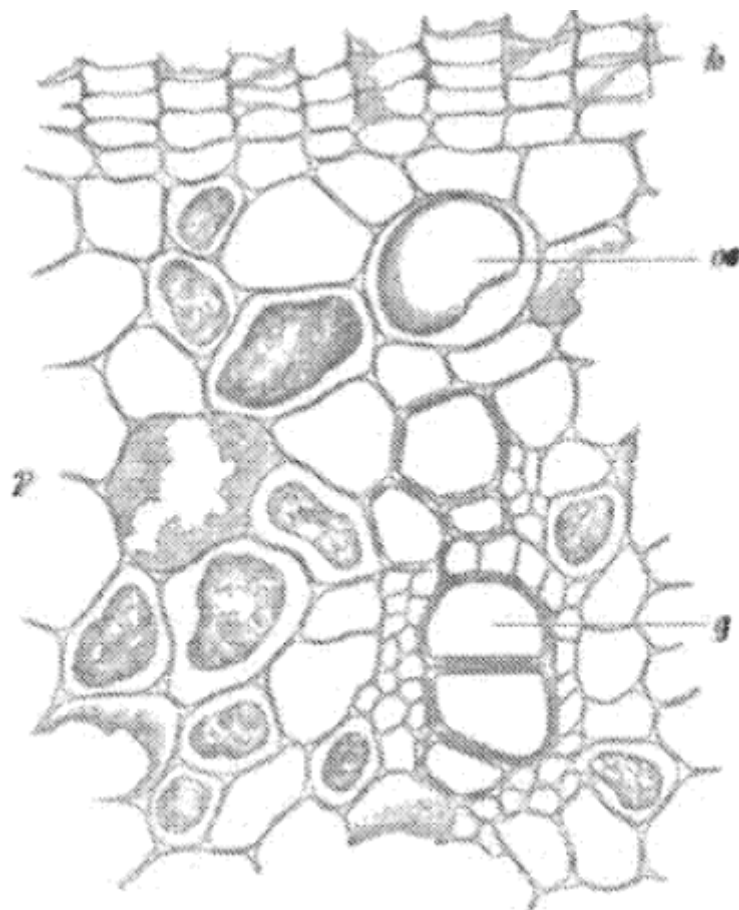


Figure 13 : Coupe transversale du tissu cortical d'un rhizome de *Curcuma longa* L., d'après [xxii]

k : épiderme ; *p* : parenchyme rempli d'amidon ; *oe* : cellules à oléorésine ; *g* : portion de faisceau vasculaire

- La poudre

Le rhizome moulu est constitué de grandes cellules parenchymateuses teintées en jaune, contenant des grains d'amidon et des masses granuleuses jaunes. La plupart de ces masses ont été libérées des cellules : on les reconnaît au microscope par leur taille et leur couleur jaune vif. Lorsqu'elles sont écrasées, on peut voir qu'elles contiennent de nombreux grains d'amidon (figure 14) [xxi,73].



Figure 14 : Aspect microscopique de la poudre de *Curcuma longa*, L. montrant les grains d'amidon, le parenchyme et les grandes masses jaunes, d'après [xxi]

I.9.3. Essais chimiques

Les essais portent essentiellement sur les propriétés colorantes des curcuminoïdes et sur les constantes physico-chimiques des huiles essentielles.

De nombreuses méthodes d'évaluation de la couleur ont été mises au point. Parmi elles, la mesure de l'absorption d'un extrait alcoolique est la plus simple : le maximum d'absorption de la curcumine se situe à 425 nm [70].

L'odeur que dégagent les épices est en relation directe avec la composition de l'huile essentielle.

Les méthodes chromatographiques sont donc tout indiquées dans l'estimation de la qualité aromatique du curcuma : la chromatographie sur couche mince (CCM), la chromatographie en phase gazeuse (CPG), la CPG couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS).

Cependant, la difficulté réside dans le fait que les véritables composants responsables de l'arôme du curcuma ne sont pas tous connus : parmi la centaine de composants séparés, seuls quelques uns donnent l'odeur caractéristique, d'autres contribuent à l'odeur de fond et la grande majorité n'a aucun rôle (*tableau 1, p.27 et figure 15, p.28*) [70].

TABLE 8.25
Components Identified in Turmeric Rhizome Oil

• <i>alpha</i> -Turmerone
• <i>ar</i> -Turmerone (dehydroturmerone)
• Zingiberene
• Myrcene
• <i>l</i> ,8-Cineole
• <i>ar</i> -Curcumene
• Borneol
• Nerolidol
• Curiolone
• Germacrene
• Car-3-ene
• <i>gamma</i> -Terpinene
• Terpinen-4-ol
• <i>l</i> -Carveol
• Curcumenone
• Bisacumol
• Curcumanol
• <i>alpha</i> -Atlantone
• <i>beta</i> -Turmerone
• <i>a</i> -Curcumene
• <i>alpha</i> -Phellandrene
• <i>p</i> -Cymene
• <i>beta</i> -Caryophyllene
• <i>d</i> -Sabinene
• <i>beta</i> -Sesquiphellandrene
• Zerumbone
• Germacrone
• Dehydrozingerone
• <i>alpha</i> -Terpinene
• Terpinolene
• Linalool
• <i>ar</i> -Turnerol
• Dehydrocurdione
• Bisacurone
• Germacron-13-al
• <i>gamma</i> -Atlantone
• 1-(3-Cyclopentylformyl)-2,4-dimethylbenzene
• 6,6-Dimethyl-1-bicyclo[3,1,1] hept-2-ene-ethanol
• 4-Cyano-2,2-dimethyl-1-methylene-cyclopentane
• 1-(3-Cyclopentylpropyl)-2,4-dimethylbenzene
• 4-Hydroxy bisabola-2,10-diene-9-one
• 4-Methoxy-5-hydroxy-bisabola-2,10-diene-9-one
• 2,5-Dihydroxybisabola-3,10-diene and procumadonol
• (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-Germacrone-4,5-epoxide
• Bisabola-3,10-dien-2-one
• 4,5-Dihydroxybisabola-2,10-diene
• Turneronol A (2-methyl-6-[3-hydroxy-4-methylphenyl]-2-hepten-4-one)
• Turneronol B (2-methyl-6-[2-hydroxy-4-methylphenyl]-2-hepten-4-one)

Tableau 1 : Composants identifiés dans l'huile essentielle de rhizome de curcuma, d'après [5].

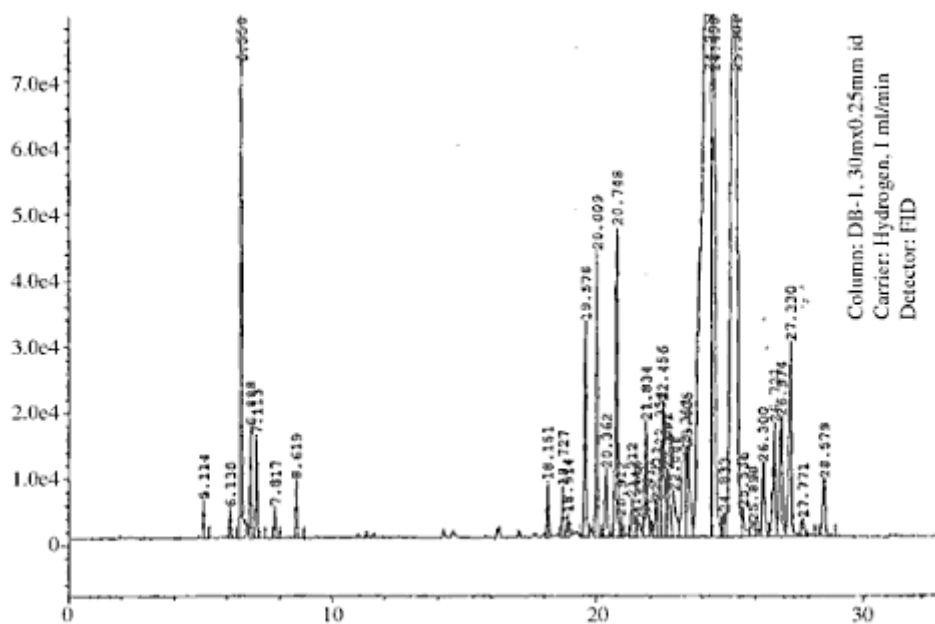


Figure 15 : Profil chromatographique typique de l'huile essentielle de rhizome de curcuma, d'après [5].

D'autres contrôles sont couramment effectués sur la drogue : ils portent sur la contamination éventuelle par les microorganismes, les éléments étrangers (c'est-à-dire tout ce qui ne correspond pas à la définition de la drogue), le dosage des cendres, les substances toxiques étrangères, les résidus phytosanitaires [70].

I.10. Falsifications et succédanés

L'histoire ancienne de *Curcuma longa* est étroitement liée à celle du safran, dont il est un succédané bon marché.

En Inde, c'est la falsification du curcuma lui-même qui pose un grave problème sur les marchés locaux, et la poudre de curcuma se prête plus à une telle pratique. Il n'est pas rare de trouver localement de la poudre de curcuma falsifiée avec du chromate de plomb, de la terre jaune, du sable, ou du talc bon marché.

Toutefois, sur le marché international, l'attention en termes de falsification se porte surtout sur le mélange d'espèces voisines de *Curcuma* contenant des pigments curcuminoïdes avec les rhizomes de curcuma. Il existe trois autres espèces contenant de la curcumine qui entrent en ligne de compte pour la falsification : *Curcuma xanthorrhiza* Roxb., *Curcuma aromatica* Salisb. (curcuma sauvage ou zédoaire jaune) et *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe (zédoaire).

Dans les pays producteurs d'Asie, ces trois espèces sont diversement utilisées comme source d'amidon ou de colorants, ainsi qu'en médecine traditionnelle et comme succédanés du vrai curcuma (non pas comme épice mais pour d'autres usages).

L'identification de ces espèces par l'étude de poudre au microscope est souvent difficile, en particulier si les grains d'amidon et les cellules d'oléorésine ont été détruites par ébullition. La falsification de *Curcuma longa* par *Curcuma aromatica* ou *Curcuma zedoaria* peut être détectée grâce à la présence de camphre et de camphène, qui interviennent en tant que composants secondaires dans l'huile essentielle de ces deux dernières espèces [98,xi].

II. USAGES A TRAVERS LE MONDE

II.1. Usages courants

Curcuma longa est cultivé pour ses rhizomes, d'abord comme colorant, ensuite comme épice pour la cuisine.

En Afrique de l'Ouest, il est surtout utilisé pour teindre en jaune d'or des produits tels que le cuir tanné, les tissus en coton, le fil et les fibres de palme. Ses rhizomes servent aussi de produits de beauté pour le corps et le visage en Afrique et en Asie [98].

Ils sont un article de bon augure dans tous les rites religieux domestiques des hindous, et ont de nombreux usages dans la vie courante pour ce qui a trait à la naissance, au mariage et à la mort, ainsi qu'en agriculture (figure 16) [98].



Figure 16 : Photographie d'un mariage hindou, d'après [xii]

Le curcuma est associé à la fertilité et la prospérité et apporte bon augure s'il est appliqué sur le visage et le corps de la mariée, lors du rituel de purification qui a lieu à la cérémonie du mariage. Les rhizomes sont apportés en guise de présent lors de certaines occasions, par exemple lors d'une visite à une femme enceinte. La poudre de curcuma est saupoudrée sur les images sacrées. L'usage du curcuma est interdit dans les maisons en deuil.

En Asie, le curcuma est utilisé comme l'un des principaux ingrédients du curry [98], dont voici l'une des formules :

- rhizome de curcuma longa
- fruit de coriandre
- poivre noir
- écorce de cannelle
- fruit de cumin
- rhizome de gingembre
- fruit de cardamome
- fruit de capsicum (piment)
- poivre de Cayenne [45]

En Occident, les rhizomes de curcuma réduits en poudre sont employés dans l'industrie alimentaire, notamment en tant que colorant dans les aliments transformés et les sauces. Il sert également de colorant dans les produits pharmaceutiques, la confiserie et la teinture textile [98].

C'est la loi du 1^{er} août 1905 qui en avait autorisé l'emploi comme colorant dans les aliments. La curcumine figure elle-même au *Journal officiel de la République française* du 1^{er} juin 1975 sous le code E 100 indiquant la référence à une décision européenne.

En 1980, la Direction de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes a autorisé la coloration artificielle par la curcumine des articles suivants : « moutardes, beurre, fromages, laits aromatisés, huiles, graisses (à l'exception des margarines), bouillons et potages, condiments, sauces, produits de charcuterie et salaisons, confitures, gelées, sucreries, pastillages, bonbons, glaces, pâtes de fruits, caviar, crevettes, sirops, croûtes de fromages... » [45].

Pendant un temps, la curcumine a servi de réactif en chimie : en milieu alcalin, un papier imprégné de teinture de curcuma passe du jaune au rouge [45].

Les pousses tendres et les jeunes rhizomes peuvent être consommés frais comme légume épicé [98].

Les rhizomes entrent dans la fabrication de médicaments traditionnels employés comme stomachiques, stimulants et purificateurs sanguins, ainsi que pour soigner les douleurs au foie, les affections hépatiques et la jaunisse. Mélangés à du lait chaud, ils servent à guérir le rhume du cerveau, la bronchite et l'asthme. Le jus extrait du rhizome frais permet de traiter de nombreuses infections cutanées, tandis que la décoction est efficace contre les infections oculaires [98].

A Madagascar, on mélange de la poudre de curcuma aux récoltes de grains pour les mettre à l'abri des ravageurs de greniers [98].

II.2. Médecine traditionnelle orientale

Le curcuma et ses curcuminoïdes ont fait l'objet de préparations thérapeutiques à travers les siècles dans différentes parties du monde (*figure 17, p.33*).

En médecine ayurvédique, la curcumine est un traitement efficace pour diverses affections respiratoires, par exemple l'asthme, l'allergie, ainsi que les désordres hépatiques, l'anorexie, les rhumatismes, les rhumes, les sinusites [13].

Par exemple, dans la tribu Jaintia au Nord-Est de l'Inde, des pilules fabriquées à partir de rhizome écrasé sont prises avant les repas pour contrecarrer la dyspepsie [181].

En médecine traditionnelle chinoise, le curcuma est utilisé pour traiter les maladies associées aux douleurs abdominales [4].

Dans l'ancienne médecine hindoue, il était utilisé pour traiter les entorses et les enflures [13].

A travers l'Orient, il est utilisé comme anti-inflammatoire [3].

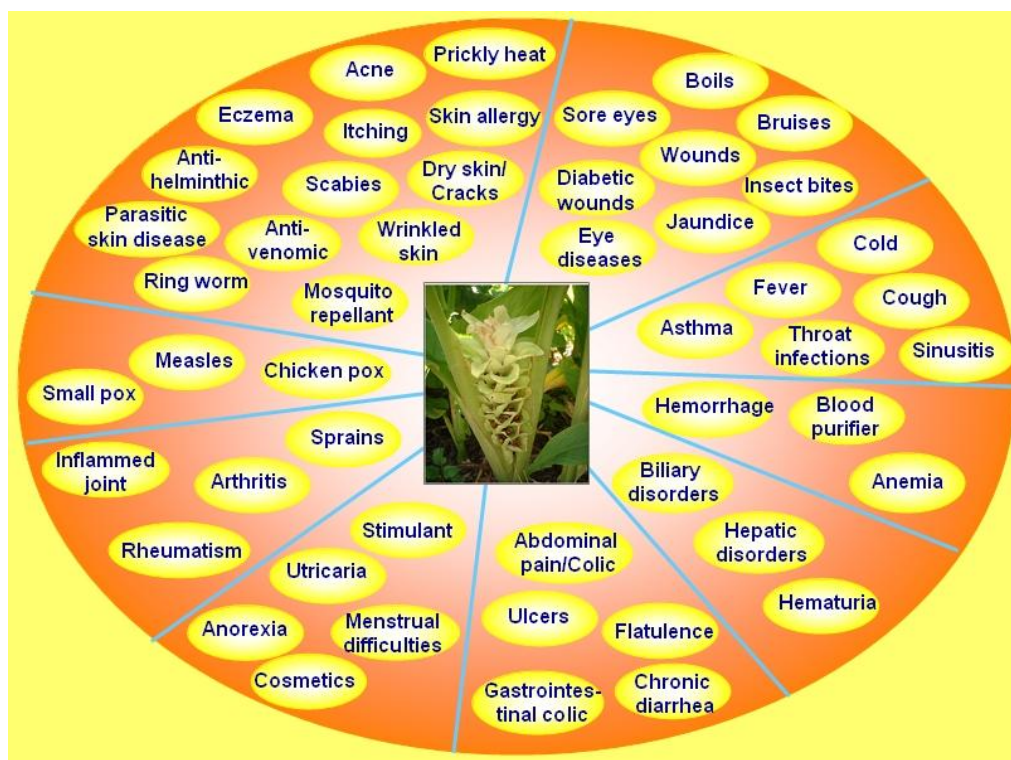


Figure 17 : Usage traditionnel de la curcumine, d'après [7]

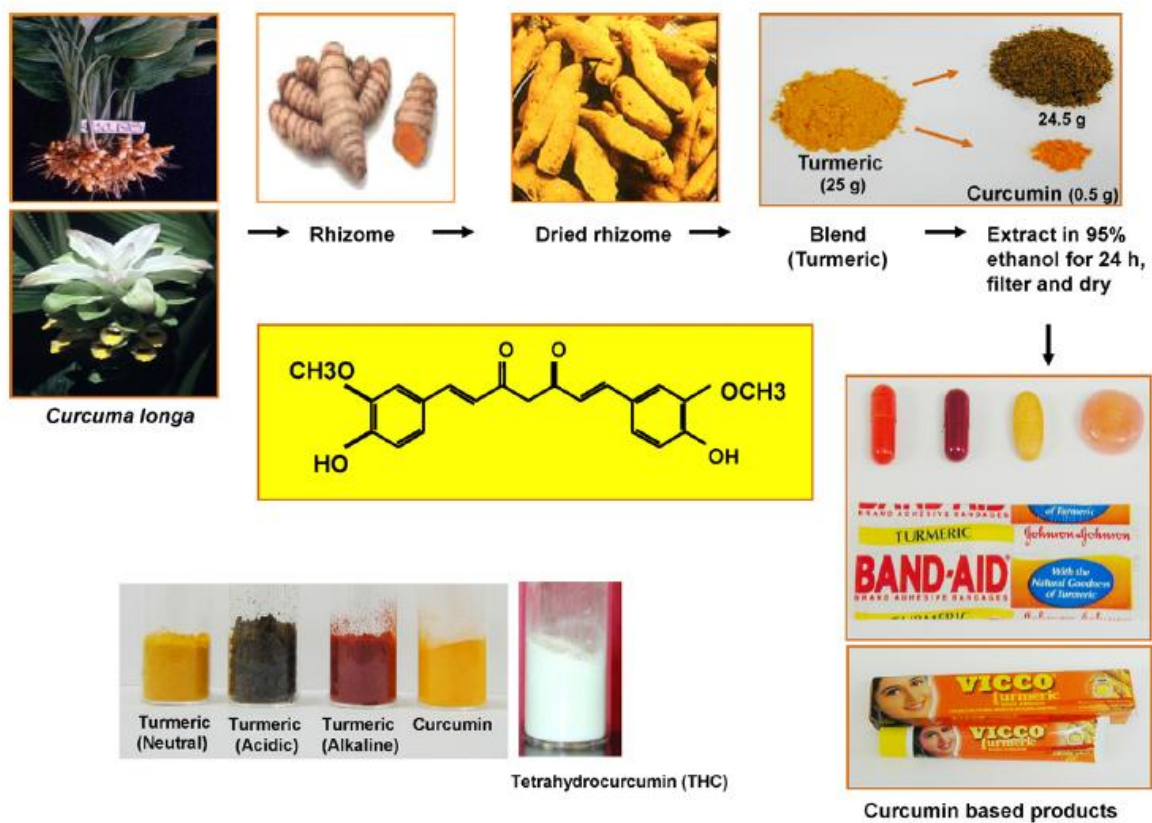


Figure 18 : Isolement, extraction, structure, usages et changement de couleur en fonction du pH, d'après [11]

II.3. Indications reconnues en Occident

En France, on retrouve le curcuma sous forme de poudre et de rhizome, c'est-à-dire pour l'usage alimentaire, et sous forme de complément alimentaire.

Les indications reconnues par l'usage ancestral et les recherches récentes sont les suivantes :

- **Un puissant antioxydant**

On sait que le cancer du côlon est beaucoup moins fréquent dans les pays où l'on consomme beaucoup de curcuma. Des dizaines de recherches de laboratoire ont aussi démontré que la curcumine, le principal ingrédient actif du curcuma, possède effectivement une activité anticancer, bien qu'on n'en connaisse pas encore tous les mécanismes. Chose certaine, le curcuma possède de puissantes propriétés antioxydantes [xiii].

- **Problèmes digestifs**

C'est un remède ancestral contre l'acidité gastrique et autres troubles digestifs, car il stimule la sécrétion de mucus et protège ainsi l'estomac. Il atténue aussi les nausées [125]. Il est tout à fait indiqué dans les troubles digestifs liés à la paresse du foie.

On retrouve ces indications du rhizome de Curcuma long dans les cahiers de l'Agence n°3, de l'Agence du médicament :

- Traditionnellement utilisé comme cholérétique ou cholagogue
- Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique
- Traditionnellement utilisé comme stimulant de l'appétit [xxiii].



Figure 19 : Compléments alimentaires à base de curcuma pour les troubles digestifs, disponibles en pharmacie [ii,xv].
 Une gélule de curcuma Elusanes® contient 200 mg d'extrait de curcuma ; Une gélule de curcuma Arkopharma® contient 360 mg de poudre de rhizome de curcuma.

- Arthrite et allergies

Si le curcuma ne soulage pas les douleurs, son action anti-inflammatoire le rend néanmoins efficace en cas d'arthrite et autres affections inflammatoires comme l'asthme et l'eczéma [125].



Curcuma

Anti-inflammatoire • Antioxydant Douleurs articulaires • Système digestif

Propriétés

Traditionnellement utilisé pour ses propriétés antioxydantes et pour favoriser le bon fonctionnement des articulations.

Conseils d'utilisation

1 à 2 gélules par jour à avaler avec un grand verre d'eau en dehors des repas. Ce complément alimentaire est à utiliser dans le cadre d'une alimentation équilibrée et variée. Il ne doit pas se substituer à un mode de vie sain.

Ingrédients

Curcuma "Curcuma longa" (200 mg d'extrait de rhizome titré à 3 % en curcumine), supports : cellulose microcristalline, xylitol, agents d'enrobage : povidone, gomme laque, gélule gélatine.

- Complément alimentaire
- microgranule
- 30 microgranules
- Poids net : 14,25 g
- code ACL : 4754598



Figure 20 : Complément alimentaire à base de curcuma, utilisé contre les troubles articulaires, disponible en pharmacie [xvii]

- Problèmes circulatoires

Le curcuma possède un effet hypo-cholestérolémiant, d'où son intérêt en prévention des risques cardiovasculaires [125].

- Dermatologie

Appliqué sur la peau, le curcuma soigne plusieurs types d'affections dont le psoriasis et les mycoses [125].

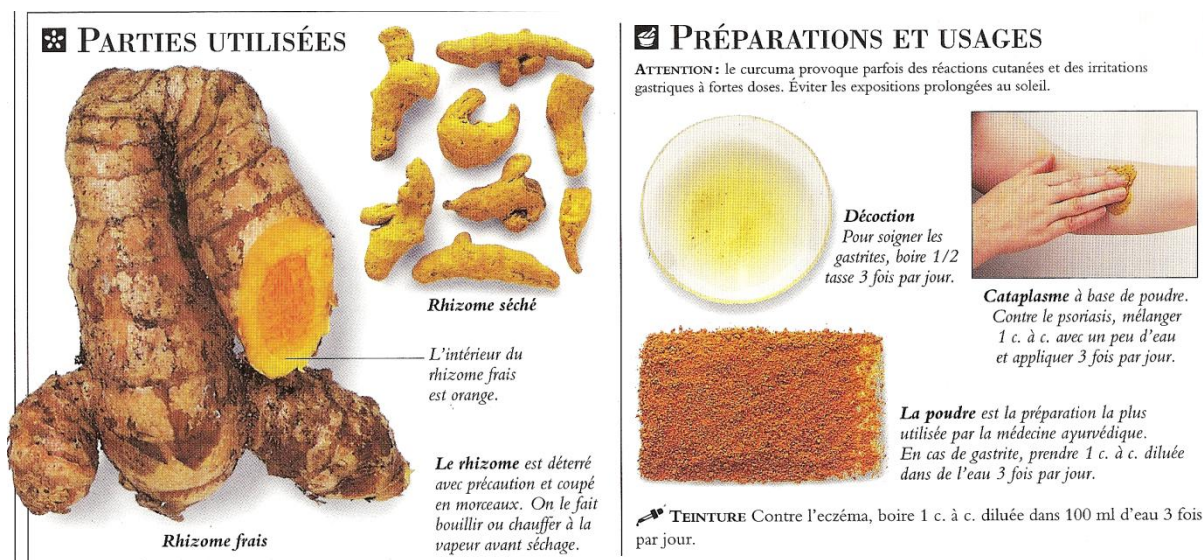


Figure 21 : Exemple de préparations à base de *Curcuma longa* L., d'après [125]

En Allemagne, la commission E (commission chargée par le Ministère de la Santé Allemand d'évaluer l'efficacité des préparations à base de plantes) reconnaît l'efficacité des rhizomes du curcuma pour traiter la dyspepsie, c'est-à-dire des troubles digestifs comme les maux d'estomac, les nausées, la perte d'appétit ou les sensations de surcharge, ainsi que les inflammations digestives.

Les indications reconnues au Canada sont présentées sur la page suivante (figure 22, p.39).

	Symbole associé	Degré de certitude	
 Prévenir le cancer; servir d'adjuvant dans le traitement du cancer. Traiter les ulcères gastriques. Réduire l'inflammation.	★★★	Efficacité certaine	Recherches cliniques
	★★	Efficacité probable	
	★	Efficacité possible	
	☆	Efficacité incertaine	
	↙	Probablement inefficace	
 Traiter les troubles digestifs.	 Usage reconnu  Usage traditionnel  Approches à considérer		Recherches cliniques inexistantes ou inaccessibles
 Traiter les ulcères gastriques et les troubles hépatiques; soulager les troubles inflammatoires (arthrite rhumatoïde, troubles menstruels). Usage externe - Traiter les inflammations de la peau et les blessures.	×	Approches non recommandées	
			Avec ou sans recherches cliniques

Figure 22 : Indications du *Curcuma longa* L. au Canada, d'après [xiii]

II.4. Exemples de posologies et de préparations à base de curcuma

II.4.1. Troubles digestifs

- Rhizome séché en poudre

Prendre de 1,5 g à 3 g par jour, ce qui correspond à environ 60 mg à 200 mg de curcuminoïdes [xiii].

- Infusion

Infuser de 1 g à 1,5 g de poudre de rhizome dans 150 ml d'eau bouillante durant 10 à 15 minutes. Boire deux tasses par jour [xiii].

- Extrait fluide (1:1)

Prendre de 1,5 ml à 3 ml par jour [xiii].

- Teinture (1:5)

Prendre 10 ml par jour [xiii].

- À l'indienne

Pour obtenir un dosage thérapeutique, il suffit d'ajouter 1,5 g à 3 g de poudre de curcuma au menu du jour, soit de ½ cuillère à thé à 1 cuillère à thé. C'est d'ailleurs ce que la plupart des gens en Inde consomment quotidiennement grâce au traditionnel curry.

II.4.2. Inflammation

Extrait normalisé en curcuminoïdes :

Prendre l'équivalent de 200 mg à 400 mg de curcuminoïdes, trois fois par jour. Pour arriver à ces dosages, qui dépassent de beaucoup ceux que peut fournir une consommation normale de curcuma, on a généralement recours à des extraits normalisés à 95 % de curcuminoïdes [xiii].

II.4.3. Ostéoarthrite

Exemple de prescription à base de plantes pour le traitement de l'ostéoarthrite [220]:

- teinture de ***Curcuma longa*** : 20 mL : pour son activité anti-inflammatoire et pour améliorer la circulation au niveau des articulations
- teinture d' ***Harpagophytum procumbens*** : 30 mL : pour son activité anti-inflammatoire
- teinture de ***Panax ginseng*** : 10 mL : stimulant pour traiter la faiblesse et l'épuisement
- teinture de ***Salix alba*** : 20 mL : pour son activité anti-inflammatoire
- teinture de réglisse ***Glycyrrhiza glabra*** : 5 mL : pour son activité anti-inflammatoire et pour améliorer le goût et l'absorption des plantes médicinales
- teinture d'avoine ***Avena sativa*** : 15 mL : pour favoriser le sommeil et le bien-être général.

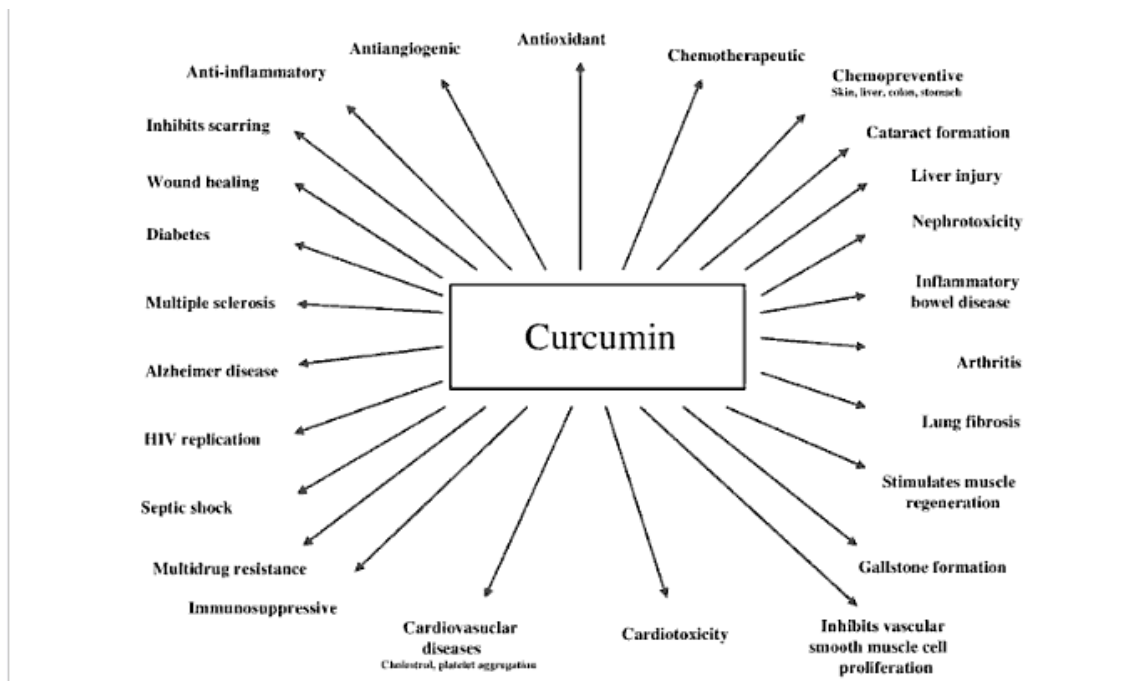


Figure 23 : Propriétés médicinales de la curcumine, d'après [51]

II.5. Produits à base de curcumine à travers le monde



Japan

Tea



Creams



Lotions



Curries



United States

Supplements



Canada

Supplements



Colorant



Lotions



Mustard



Pain Reliever



Nasal Spray





Figure 24 : Produits à base de curcumine à travers le monde, d'après [vii]

III. LES CIBLES MOLECULAIRES DE LA CURCUMINE

Un grand nombre d'études suggèrent que la curcumine agit sur de multiples cibles, et influence ainsi de nombreuses cascades moléculaires et biochimiques (*Tableau 2, p.46*). Parmi ces cibles moléculaires, nous retrouvons les facteurs de transcription, les facteurs de croissance et leurs récepteurs, les cytokines, les enzymes, les gènes régulant la prolifération cellulaire et l'apoptose (*figure 25*). Nous allons détailler les principales cibles de la curcumine, afin de mieux comprendre ses effets.

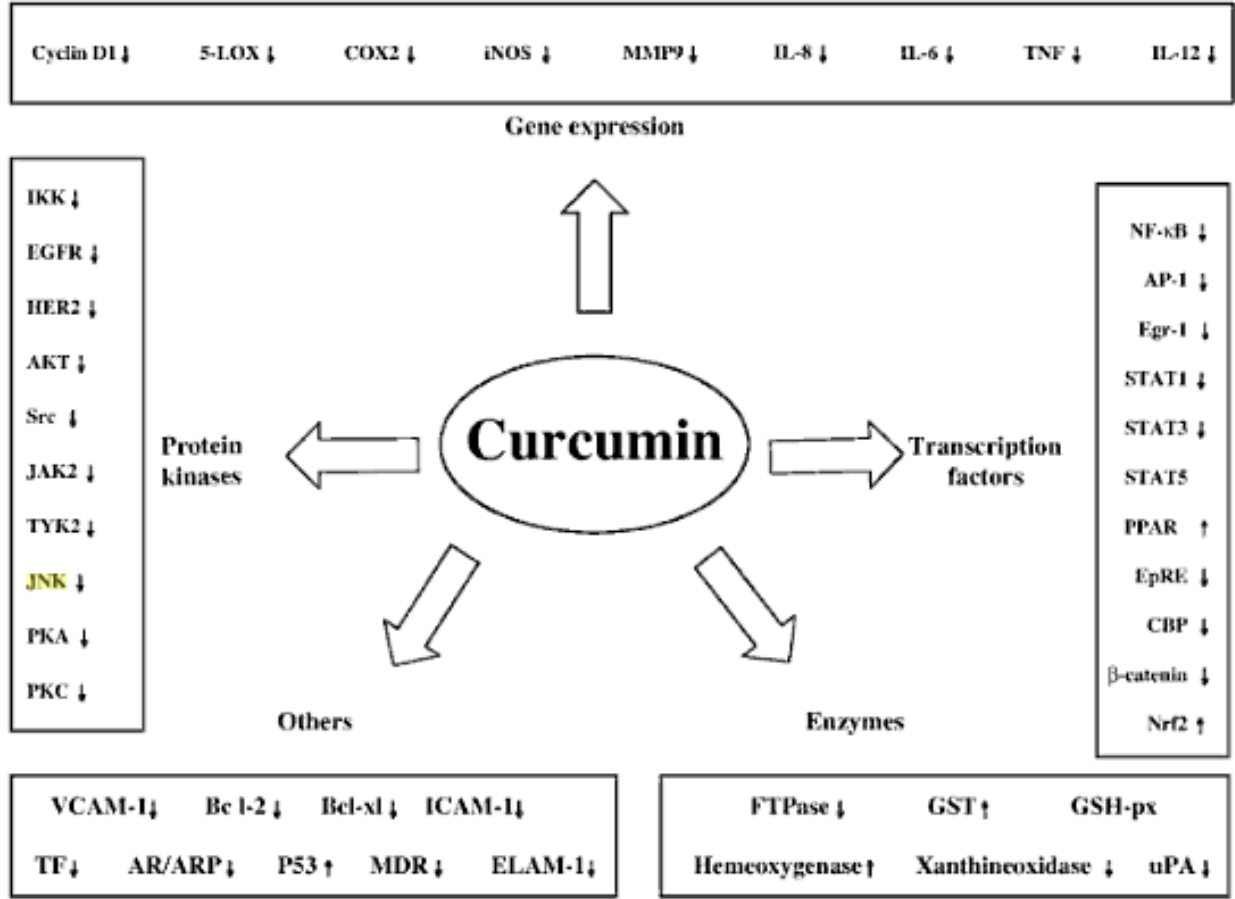


Figure 25 : Les cibles moléculaires de la curcumine, d'après [5]

III.1. La curcumine interagit avec de nombreuses cibles

La curcumine interagit avec de nombreuses cibles (*tableau 2*). Elle se lie aux récepteurs des facteurs de croissance, aux métaux, à l'albumine et d'autres molécules (*tableau 2*) et inhibe l'activité des enzymes.

Acide nucléique	[227]
ADN polymérase Y	[212]
Albumine	[116,167]
Alpha-1 glycoprotéine acide	[226]
ATPase	[23]
Autophosphorylation-activated protéine kinase (AK)	[178]
CD13/aminopeptidase N	[190]
Fer, Cuivre, Zinc	[5]
Glutathion	[15]
Glycoprotéine P	[21,22]
GST-P1	[90]
HER2	[102]
Kinase d'adhésion focale	[127]
Lipo-oxygénase	[199]
Microtubuline	[74]
MRP 1 et 2	[223]
Phosphorylase kinase	[116]
pp60c-srs tyrosine kinase	[90,116]
Protéine amyloïde	[224]
Protéine kinase A (PkA)	[116]
Protéine kinase C (PkC)	[116]
Protamine kinase (cPk)	[116]
Thioredoxine kinase	[61]
Topoisomérase II	[145]
Ubiquitine isopeptidase	[149]

Tableau 2 : Ligands qui interagissent avec la curcumine

III.1.1. La glycoprotéine-P

La glycoprotéine-P (P-gp) est une protéine transmembranaire de 170 kilodalton liant l'ATP (adénosine triphosphate) ; c'est un membre de la famille des transporteurs ABC (ATP binding cassette). Elle est produite par les gènes MDR (multi drug resistance). Chez l'homme, on retrouve deux isoformes de cette protéine (MDR1 et MDR2). L'isoforme MDR1, impliqué dans le phénotype de résistance pléiotropique aux médicaments est également appelé P-gp.

Parmi les substrats de la P-gp, mentionnons les agents anti-cancéreux (vinblastine, étoposide, doxorubicine, etc.), les inhibiteurs des canaux calciques, les hormones, les stéroïdes, les immunosuppresseurs, les inhibiteurs de protéases, les médicaments cardiovasculaires, les antiépileptiques, les antihistaminiques, les antibiotiques, les détergents, les cytokines, les antifongiques et autres. Ces substrats de la P-gp, qui possèdent diverses structures et fonctions, sont généralement hydrophobiques et d'origine naturelle.

La P-gp est présente au niveau de la barrière hémato-encéphalique, des reins, des glandes surrénales, des poumons, du foie, de l'intestin et de la barrière placentaire. Elle y joue un rôle de protection et de détoxification cellulaire contre les composés amphiphiles.

La P-gp est aussi exprimée par les cellules cancéreuses, leur conférant le phénotype MDR. En agissant comme une pompe transmembranaire, la P-gp empêche les médicaments de s'accumuler à l'intérieur des cellules tumorales en transportant ceux-ci à l'extérieur de la cellule. Elle diminue ainsi grandement l'efficacité des traitements de chimiothérapie en réduisant la cytotoxicité des agents utilisés. Le phénotype MDR permet aux cellules cancéreuses de devenir résistantes, non seulement aux médicaments auxquels elles sont exposées, mais également à tous les substrats de la P-gp [166].

Il a été démontré que la curcumine inhibe l'expression du gène MDR-1, augmentant ainsi la sensibilité des cellules tumorales à la chimiothérapie [21,22].

III.1.2. MRP 1 et 2

Les MRP1 et 2 (Multidrug Resistance associated Protein) sont des transporteurs ABC humains tout comme la P-gp, capables d'exporter de la cellule une grande variété de substrats dont différents agents anti-cancéreux [166].

Dans une étude [58], la curcumine a inhibé le transporteur MRP 1. Ainsi, la curcumine, en diminuant l'efflux des substrats des MRP, assure le maintien des substances dans les cellules. Ce qui présente un grand intérêt dans le domaine de la chimiothérapie [223].

III.1.3. Le glutathion

Le glutathion (GSH), aussi dénommé γ -L-glutamyl-L-cystéineglycine, est un tripeptide ubiquitaire dont la fonction est de piéger les radicaux libres. Il protège les cellules contre les espèces réactives de l'oxygène (ERO) mais aussi contre de nombreuses toxines, des mutagènes et des médicaments.

Le GSH est également essentiel pour le métabolisme cellulaire de nombreuses enzymes, hormones et acides aminés. Il joue aussi un important rôle dans le phénomène de multirésistance aux drogues, soit en agissant spontanément, soit en servant de coenzyme à la glutathion-S-transférase (GST) qui agit avec les médicaments. Le potentiel redox des cellules est largement déterminé par le contenu en GSH. Il est important pour de nombreuses fonctions biochimiques comme la régulation des gènes de transcription ou la modulation de l'apoptose.

La GST appartient à une famille d'enzymes qui catalyse la conjugaison du GSH à une grande variété de toxiques chimiques et de réactifs électrophiles. Le blocage du système de détoxification GSH/GST favorise la chémosensitivité des lignées cellulaires tumorales. La génération d'intermédiaires oxydatifs est un moment critique dans le processus de mort cellulaire programmée induite par certains agents. Par conséquent, la déplétion de GSH précède le début de l'apoptose ou rend les cellules plus sensibles à la mort cellulaire [211].

Il a été démontré que la curcumine stimule la synthèse du glutathion [223], lui conférant ainsi son pouvoir antioxydant.

III.1.4. La protéine kinase C

La protéine kinase C (PKC) est une enzyme clé de l'inflammation. La PKC est une sérine/thréonine kinase. Elle est considérée comme un médiateur classique de nombreux agonistes extracellulaires qui produisent divers seconds messagers lipidiques (*figure 26, p.49*).

La protéine kinase C est ainsi impliquée dans différentes fonctions physiologiques de la cellule comme les phénomènes d'apoptose, l'activation des plaquettes, la conformation de l'actine dans le cytosquelette, la modulation de l'activité des canaux ioniques, la sécrétion et la prolifération cellulaire. Elle est de ce fait une cible thérapeutique intéressante dans le cas de cancers, de syndromes inflammatoires, de désordres du système immunitaire ou du système nerveux central ou de dysfonctionnements cardiovasculaires [198].

La curcumine est capable d'inhiber l'activité de la PKC [23].

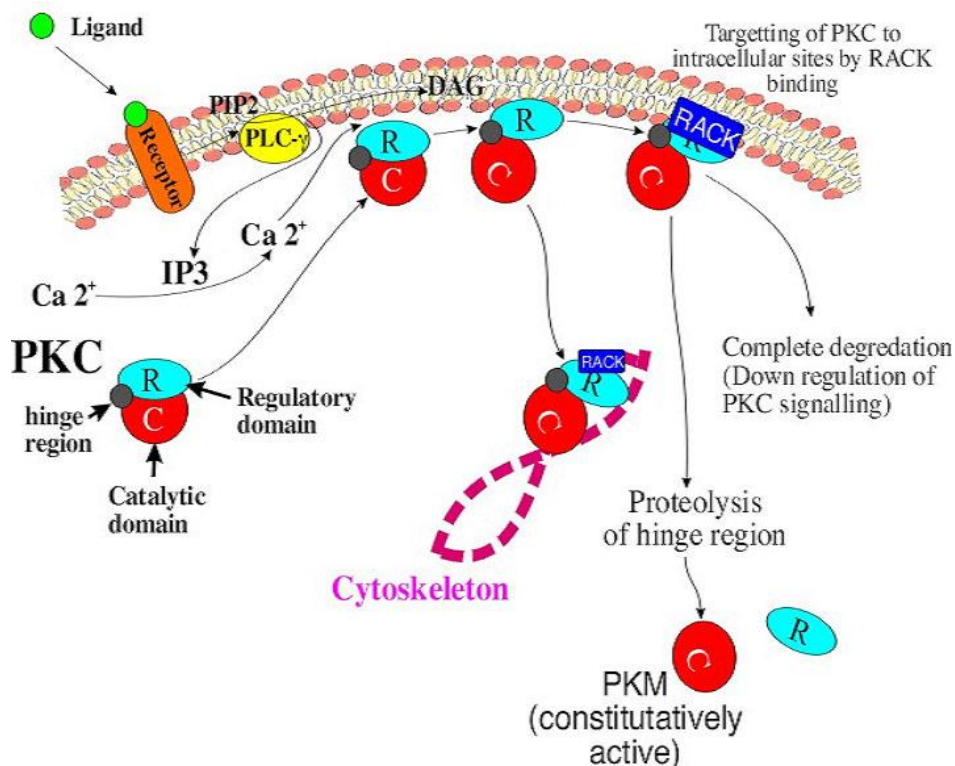


Figure 26 : La voie de signalisation de la PKC, d'après [xviii]

III.1.5. La Ca^{2+} -ATPase du réticulum sarcoplasmique

Les récepteurs canaux calciques de la membrane du réticulum jouent un rôle particulièrement important. En effet, la concentration intracellulaire du calcium est maintenue à une valeur très basse (10^{-4} mM) grâce à deux pompes Ca^{2+} -ATPase :

- l'une plasmique, la pompe PMCA (Plasma Membrane Ca^{2+} -ATPase)
- l'autre du réticulum, la pompe SERCA (Sarcoplasmic/Endoplasmique Reticulum Ca^{2+} -ATPase)

Le niveau d'expression des SERCA est d'une importance primordiale pour maintenir un niveau de calcium suffisant pour assurer certaines fonctions physiologiques. Ainsi, la synthèse, le repliement et la maturation des protéines mais aussi la contraction-relaxation, la sécrétion, la différenciation-dédifférenciation, le cycle cellulaire, la croissance et la prolifération cellulaire, la mort et la survie cellulaire, sont des exemples de fonctions cellulaires qui dépendent étroitement du calcium intraréticulaire.

Le SERCA existe sous différents isoformes, SERCA 1 dans les muscles squelettiques, SERCA 2a au niveau des cellules musculaires cardiaques, SERCA 2b dans les tissus neuronaux, et SERCA 3 au niveau des macrophages, des plaquettes et de l'intestin. La curcumine est capable d'inhiber toutes ces Ca^{2+} -ATPase [23]. Cette inhibition trouve par exemple une application dans la mucoviscidose [i].

III.1.6. La protéine HER2

HER2 est une protéine. Le gène la codant est un proto-oncogène appelé HER2/neu. Le terme HER2/neu signifie Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains) et il est spécifié neu en raison de la conséquence qu'amène sa mutation. Le gène est fréquemment amplifié dans certains cancers.

Cette protéine appartient à la famille HER. Cette famille est composée de quatre récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase dont l'EGFR, dont nous parlerons plus loin et HER2. Cette famille de récepteurs est très conservée dans les espèces, signalant un rôle biologique très important. Ce sont des protéines transmembranaires avec un domaine

extracellulaire et un domaine cytoplasmique. Ces récepteurs sont sensibles à des ligands qui sont des substrats spécifiques. Stimulés, ces récepteurs peuvent activer une cascade de réactions commandées par une enzyme, la tyrosine kinase (*figure 27*) [x].

Ils sont impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation de la cellule.

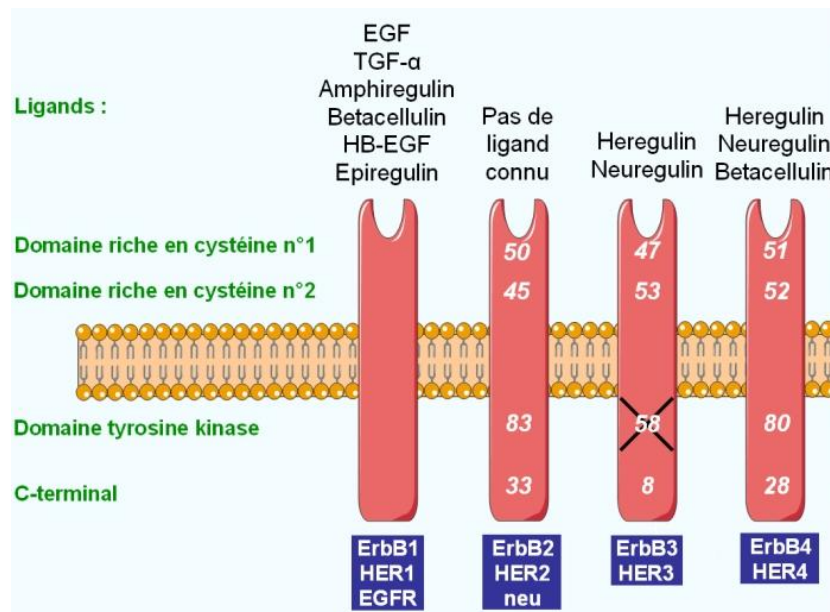


Figure 27 : Caractéristiques des membres de la famille HER, d'après [x]

Le fait que la protéine HER-2 est l'élément déclencheur d'une cascade de réactions biologiques fait d'elle l'origine de la prolifération cellulaire [viii].

La curcumine a montré qu'elle peut réduire l'activité de HER2/neu et réduit le nombre de protéines HER2/neu dans les cellules en provoquant leur dégradation, ce qui explique son rôle anti-prolifératif [102].

III.1.7. L'alpha 1 glycoprotéine acide

L'alpha-1 glycoprotéine acide (AGP), ou orosomucoïde, est une α_1 -globuline sérique, marqueur de la réaction inflammatoire. Les activités biologiques de l'AGP sont multiples et en cours d'identification. Elle semble posséder principalement un rôle immunorégulateur et est mise en jeu dans de nombreuses interactions cellulaires. Elle joue aussi un rôle important comme vecteur de médicament.

La biosynthèse hépatique de l'AGP est régulée par les hormones glucocorticoïdes et thyroïdiennes et par l'insuline et induite par d'autres médiateurs tels que les cytokines (IL6, TNF α).

Le dosage sérique de l'AGP permet de mettre en évidence l'existence d'un syndrome inflammatoire, d'en préciser le caractère aigu ou chronique et d'évaluer la réponse thérapeutique. Sa concentration sérique augmente également lors des phénomènes tumoraux, c'est donc aussi un marqueur de l'efficacité de la chimiothérapie, puisque sa concentration baisse dans les cas de rémission [217].

La curcumine se lie à l'AGP, une preuve supplémentaire de ses effets anti-cancer et anti-inflammatoires [226].

III.1.8. Les peptides β -amyloïdes

Le bêta-amyloïde est un peptide néfaste pour le système nerveux. La présence d'agrégats de bêta-amyloïde et de protéine tau sont les signes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

Il est localisé surtout au niveau du cerveau mais aussi dans la circulation sanguine. Il provient de la protéine APP signifiant amyloid precursor protein ou la protéine précurseur de l'amyloïde. L'effet général du bêta-amyloïde est d'abaisser l'efficacité de la transmission synaptique cholinergique.

En se liant directement aux peptides β -amyloïdes, la curcumine bloque l'agrégation et ainsi la formation des plaques séniles, que l'on retrouve dans la maladie d'Alzheimer, *in vitro* et *in vivo* [224].

III.1.9. La CD 13/aminopeptidase N

La CD13 a d'abord été décrite comme un marqueur des cellules hématopoïétiques d'origine myéloïde mais son expression a ensuite été rapportée sur des cellules et des tissus non hématopoïétiques comme les fibroblastes, les cellules du cerveau, les cellules épithéliales du foie, du rein et de l'intestin. A cause de sa large spécificité, le rôle fonctionnel de la CD13 dépend étroitement de l'endroit de son expression.

De plus, une surexpression de CD13 peut être détectée dans un grand nombre de tumeurs solides, incluant les mélanomes. Des observations ont été faites par rapport au rôle de CD13 dans les malignités. Par exemple, dans des cellules de mélanome, CD13 peut agir comme une molécule d'adhésion et favorise le contact de cellule à cellule. Dans les carcinomes de cellules rénales, les fibrosarcomes et les cellules de mélanome, CD13 facilite l'invasion en dégradant la matrice extracellulaire. Enfin CD13 est impliquée dans l'angiogenèse tumorale, puisque CD13 est présente sur les cellules endothéliales tumorales et non sur les vaisseaux sanguins existants des tissus normaux.

L'expression de CD13 est régulée par deux promoteurs distincts, le promoteur épithélial ou le promoteur myéloïde. Le promoteur épithélial est actif sur les cellules épithéliales de l'intestin, du rein, du foie, du cerveau et des cellules endothéliales, alors que le promoteur myéloïde est actif sur les monocytes, les cellules de leucémie myéloïde et les fibroblastes.

Dans les cellules endothéliales, l'expression de CD13 est lancée en réponse à des facteurs influençant le microenvironnement de la tumeur comme l'hypoxie et la présence de facteurs de croissance angiogéniques comme le facteur de croissance des fibroblastes (bFGF), le VEGF (*Vascular endothelial growth factor*), le TNF- α (*Facteur de Nécrose Tumorale- α*), et le facteur de croissance insuline-like (IGF-1) [62].

La curcumine se lie irréversiblement à l'enzyme CD13/aminopeptidase N et inhibe l'invasion tumorale et l'angiogenèse [190].

III.1.10. La lipo-oxygénase et les eicosanoïdes

Il a été démontré que la curcumine inhibe l'activité de la lipo-oxygénase [199] en se liant à l'enzyme-même ou aux micelles de phosphatidylcholine, inhibant secondairement la lipo-oxygénase [20]. De ce fait, les leucotriènes, qui sont des médiateurs des réactions inflammatoires, ne peuvent être synthétisés (*figure 28*).

Biosynthèse des eicosanoïdes

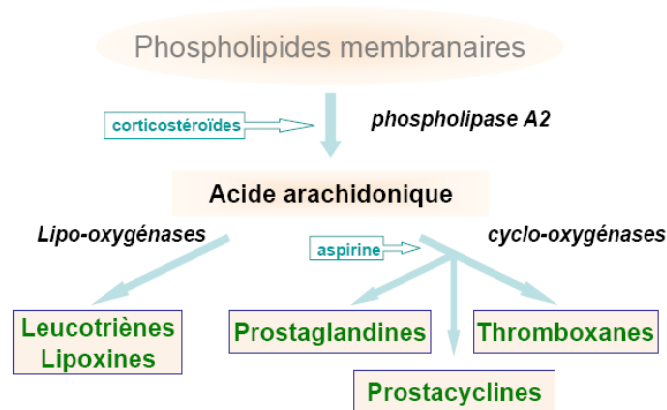


Figure 28 : Biosynthèse des eicosanoïdes, d'après [xix]

Rappelons que les eicosanoïdes sont des molécules du groupe des lipides constituées de 20 atomes de carbone. On distingue deux types d'eicosanoïdes : les leucotriènes et les prostanoïdes, parmi lesquels : les prostaglandines, les thromboxanes, les prostacyclines.

La lipo-oxygénase transforme l'acide arachidonique, le précurseur des eicosanoïdes, en leucotriènes.

Les leucotriènes possèdent de nombreuses activités pharmacologiques, dont l'augmentation de la perméabilité vasculaire, la contraction des fibres musculaires lisses (bronches), l'augmentation des sécrétions des glandes muqueuses, une action pro-inflammatoire par recrutement d'autres cellules pro-inflammatoires et la stimulation de la vasoconstriction.

Les leucotriènes sont donc impliqués dans diverses pathologies incluant la rhinite allergique, l'asthme, la réaction inflammatoire et l'athérosclérose [3,199].

III.2. La curcumine inhibe l'activation des facteurs de transcription

Les facteurs de transcription sont des protéines intracellulaires à destinée intranucléaire et ayant pour fonction le contrôle (soit positif ou activateur, soit négatif ou inhibiteur) de la transcription des gènes. Contrairement à la diversité moléculaire des signaux extracellulaires, les facteurs de transcription connus sont relativement peu nombreux.

La curcumine est un puissant modulateur de l'activation de nombreux facteurs de transcription incluant le système NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), le complexe AP-1 (*activated protein-1*), les protéines STAT (*signal transducers and activators of transcription*), le PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor* ou récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes) et la β -caténine [192]. Ces facteurs de transcription régulent l'expression de gènes impliqués dans la tumorigenèse, l'inflammation, la survie et la prolifération cellulaires, l'invasion tumorale et l'angiogenèse.

III.2.1. Le système NF- κ B

La voie de signalisation NF- κ B joue un rôle important dans les réponses immune et inflammatoire. Il a été montré récemment qu'elle était aussi impliquée dans la réponse anti-apoptotique, à la fois au cours des phénomènes de différenciation normale (en particulier dans le système hématopoïétique) et de cancérogenèse.

Les protéines NF- κ B sont des activateurs transcriptionnels présents dans la cellule sous forme de dimères. Les membres de cette famille sont au nombre de cinq chez les mammifères : p50, p52, c-rel, p65 (aussi appelée relA) et relB. En l'absence de signaux extracellulaires spécifiques, les dimères NF- κ B sont retenus dans le cytoplasme sous une forme inactive par leur interaction avec les molécules de la famille I κ B (*figure 29, p.56*).

À la suite de diverses stimulations (par des cytokines dont le TNF α , l'interleukine (IL)-1, des protéines bactériennes ou virales, et divers signaux de stress), les molécules I κ B sont phosphorylées. Ces événements de phosphorylation entraînent l'ubiquitinylation des I κ B puis leur dégradation par le protéasome 26S, ce qui a pour conséquence de permettre aux dimères

NF- κ B d'être transportés dans le noyau où ils se fixent sur les promoteurs de leurs gènes cibles.

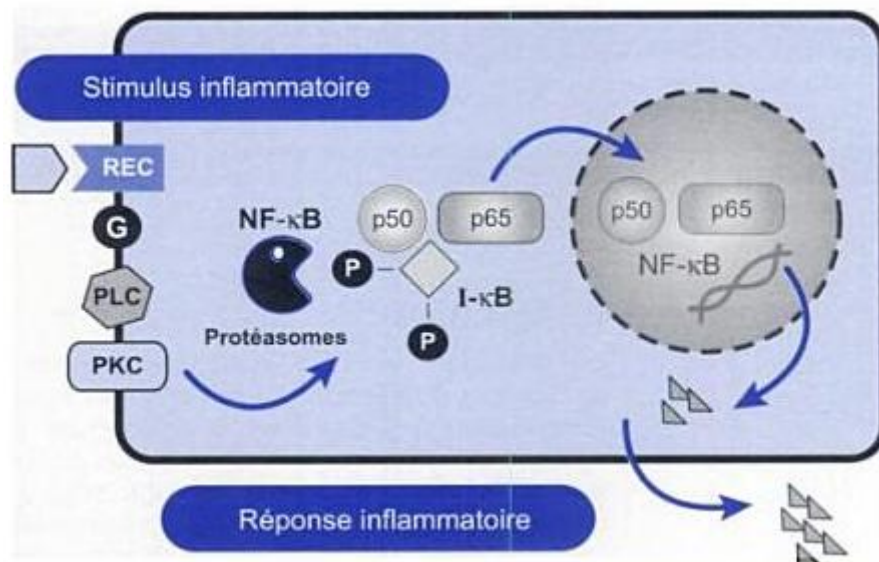


Figure 29 : Rôle de la protéine inhibitrice I κ B, d'après [1]

NF- κ B stimule la transcription de plus de 150 gènes, entre autres ceux qui codent des cytokines et des chimiokines qui attirent d'autres cellules du système immunitaire et des fibroblastes dans les foyers infectieux. Il favorise aussi l'expression de récepteurs qui permettent aux polynucléaires neutrophiles de migrer à partir du sang dans les tissus.

De plus, NF- κ B stimule d'une part l'expression de l'iNOS ou NOsynthase inductible, l'isoforme inductible de l'enzyme qui produit l'oxyde nitrique, qui est toxique pour les bactéries, et celle d'autre part de plusieurs protéines anti-apoptotiques, qui préviennent la mort cellulaire.

Ainsi, cet unique facteur de transcription coordonne et active la défense de l'organisme soit directement en réaction aux pathogènes et au stress, soit indirectement en répondant à des molécules de signalisation libérées par d'autres cellules ou tissus infectés ou blessés (*tableau 3, p.57*) [137].

Cytokines pro-inflammatoires
Facteur de nécrose tissulaire (TNF)- α
Interleukine (IL)-1 β
IL-2
IL-6
IL-8
Facteur de stimulation des granulocytes et des macrophages (GM-CSF)
Enzymes pro-inflammatoires
NO synthase inductible
Cyclo-oxygénase 2
5-lipoxygénase
Phospholipase A ₂ cytosolique
Molécules d'adhérence
Molécule d'adhérence intercellulaire (ICAM)-1
Sélectine E
Protéines inhibitrices
I κ B

Tableau 3 : Protéines codées par des gènes régulés par NF- κ B, d'après [1]

Plusieurs études ont mis en évidence l'inactivation du NF- κ B par la curcumine. Par exemple, il a été démontré que divers promoteurs de tumeurs, comme l'ester de phorbol, le TNF, le peroxyde d'hydrogène, activent le NF- κ B et que la curcumine empêche son activation.

D'autres études ont suggéré que l'inactivation du NF- κ B par la curcumine se ferait par la suppression de l'activation de l'I κ B α kinase. De plus, dans des cellules d'épithélium pulmonaire humaines, la curcumine a réduit l'activation du NF- κ B induite par la fumée de cigarette en inhibant l'I κ B α kinase. Les mêmes chercheurs ont remarqué que la curcumine supprime l'activation du NF- κ B dans des cellules de lymphome. Ceci conduit à la régulation de la cycline-D1, de la COX2 et de la MMP-9 par la curcumine.

D'autres ont montré que la curcumine arrête la croissance cellulaire à la phase G2/M et induit l'apoptose dans des cellules humaines de mélanome en inhibant le NF- κ B et donc la déplétion de l'oxyde nitrique endogène.

Enfin, la curcumine a inhibé l'activation de la MAPK (mitogen-activated protein kinase) induite par les lipopolysaccharides et la translocation de NF- κ B dans des cellules dendritiques [5].

III.2.2. Le complexe AP-1

Le complexe AP-1 est formé d'un membre de la famille fos (c-fos, fosB, fra1, fra2) et d'un membre de la famille jun (c-jun, junB, junD) (figure 30).

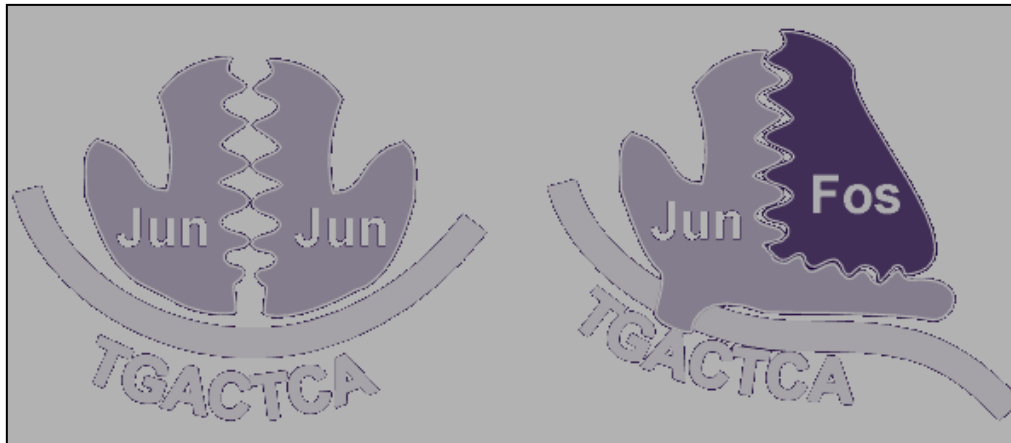


Figure 30 : Interaction des facteurs de transcription Jun et Fos avec l'ADN. Le dimère de protéine Jun reconnaît la séquence TGACTCA, mais n'entraîne pas d'activation. Le dimère Jun Fos entraîne une modification de la conformation de l'ADN et une activation de la transcription, d'après [21].

L'activité transcriptionnelle du complexe AP-1 est régulée selon différents modes. Premièrement, son activité est déterminée par la composition du dimère AP-1, dont il existe de nombreuses combinaisons. Secondairement, ce sont les modifications post-transcriptionnelles qui exercent un contrôle sur l'activité AP-1. Ces modifications post-transcriptionnelles sont la plupart du temps régulées par le module MAPK (mitogen-activated protein kinase) – JNK (jun N-terminal kinase). Ainsi, l'activation du complexe AP1 est régulée par un réseau complexe de protéines kinases, ce qui rend ce facteur de transcription très réactif aux stimuli extracellulaires.

AP-1 régule l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la transformation oncogénique et la prolifération cellulaire, notamment ceux codant pour les métalloprotéases, le VEGF, le TGF (transforming growth factor), et il a été démontré que la transactivation d'AP-1 est nécessaire pour la promotion des tumeurs *in vivo* (figure 31, p.59) [21].

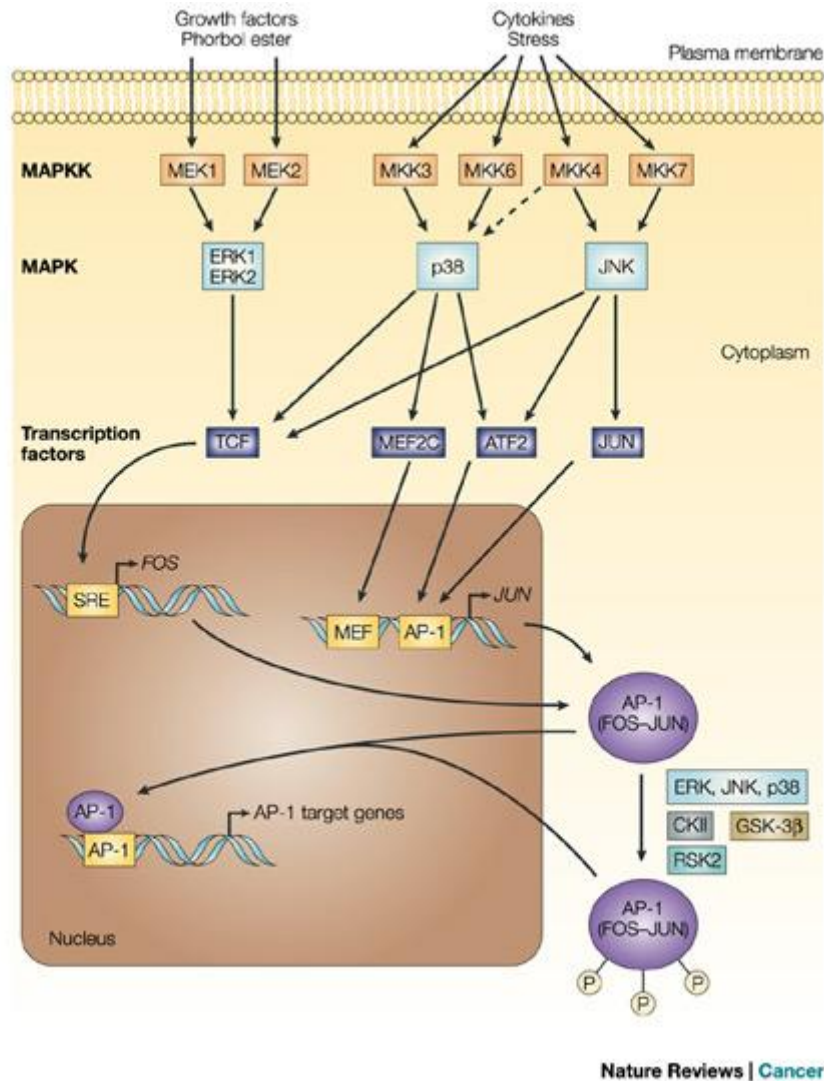


Figure 31 : Stimulation du complexe AP-1 par les MAP-kinases [59]

Il a été démontré que la curcumine inhibe l'activation d'AP-1 induite par les promoteurs de tumeur et l'activation de JNK induite par les carcinogènes. Parmi les mécanismes d'action proposés, on peut citer l'interaction directe de la curcumine avec le site de liaison à l'ADN de l'AP-1 ou par la modification de l'expression d'enzymes de phase II [5].

III.2.3. La voie Jak-STAT

La voie Jak-STAT fait intervenir une famille de kinases intracellulaires, appelées tyrosine kinases Jak ou « Janus kinases » parce qu'elles contiennent deux domaines kinases (Janus était un dieu romain à deux visages), qui activent une famille de régulateur de transcription, les STAT.

Parmi les molécules de signalisation utilisant cette voie, on peut citer les cytokines immunitaires, les hormones, les facteurs de croissance et de différenciation qui régulent l'hématopoïèse.

Les récepteurs transmettant leur signal par la voie Jak-STAT possèdent des domaines cytoplasmiques associés à une des quatre kinases Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2. La dimérisation du récepteur induite par le ligand rapproche l'une de l'autre les Jak, qui se phosphorylent et s'activent alors mutuellement.

Les Jak activées phosphorylent ensuite les domaines cytoplasmiques des récepteurs ; ces sites recrutent un des sept membres de la famille des régulateurs de transcription STAT, qui sont à leur tour activés. Une fois phosphorylés, les STAT se détachent du récepteur et forment des dimères (*figure 32, p.61*).

Des STAT hétérodimériques peuvent se former si plus d'un STAT est activé par un récepteur particulier. Par exemple STAT1 et STAT2 sont activés par le récepteur de l'interféron α , ce qui conduit à la formation de dimères STAT1/STAT2. Le nombre de dimères pouvant être formés reste cependant limité ; par exemple, STAT2 ne peut pas former d'homodimères [44].

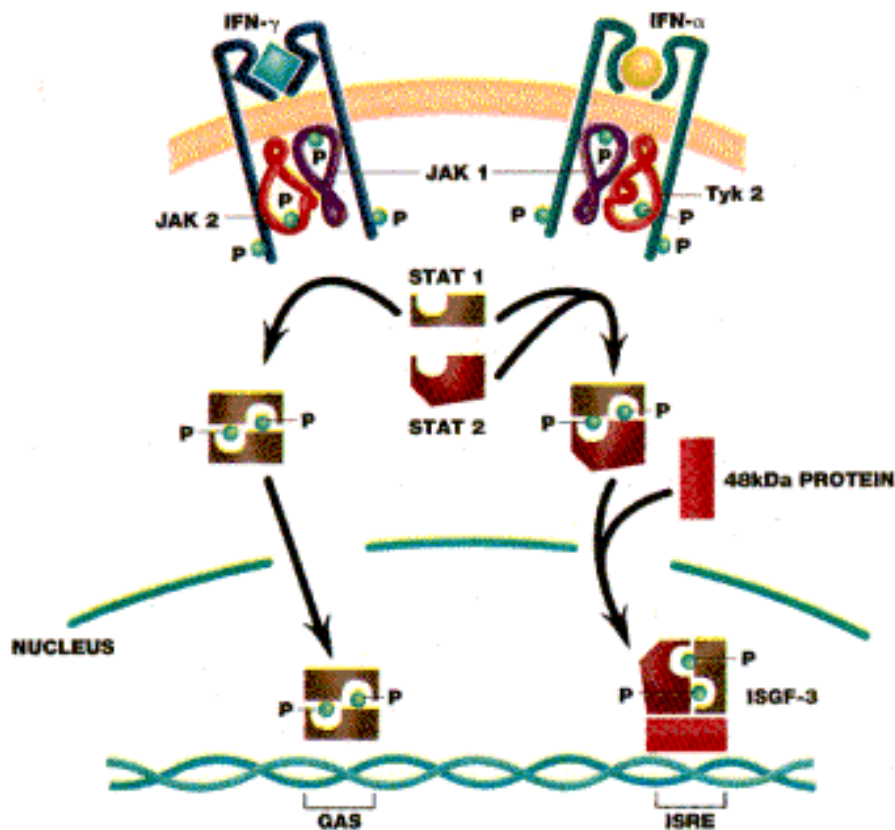


Figure 32 : La voie Jak-STAT, d'après [xiv]

Par exemple, de nombreux rapports suggèrent que l'IL-6 promeut la survie et la prolifération de nombreuses tumeurs, notamment des cellules de myélome multiple, par la phosphorylation de STAT-3. Donc, les agents qui suppriment la phosphorylation de STAT-3 présentent un intérêt pour le traitement des myélomes multiples.

La curcumine a inhibé la phosphorylation de STAT-1 induite par l'IFN- α .

La phosphorylation constitutive de STAT-3 retrouvée dans des cellules de myélome multiple a aussi été abrogée par le traitement par la curcumine. L'inhibition de la phosphorylation de STAT-3 était réversible. D'après ces données, la curcumine est un puissant inhibiteur de la phosphorylation de STAT-3 et ceci joue un rôle dans la suppression de la prolifération du myélome multiple [5].

Une autre équipe a recherché l'action inhibitrice de la curcumine sur la voie JAK-STAT dans le cerveau. La curcumine a inhibé la phosphorylation de STAT-1 et -3 activée par des gangliosides, des LPS, et l'IFN- γ , dans la microglie de rats [5].

Enfin, le traitement par la curcumine de lymphocytes-T activés a inhibé la phosphorylation de JAK2 induite par l'IL-12, ainsi que les facteurs de transcription STAT-3 et STAT-4. L'inhibition de la voie JAK-kinase par la curcumine a conduit à la réduction de la prolifération des lymphocytes-T induite par l'IL-12 [5].

III.2.4. Le PPAR- γ

Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) sont des facteurs de transcription qui appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires. Trois gènes, répartis sur des chromosomes différents, ont été identifiés : PPAR α , PPAR β/δ et PPAR γ .

Le PPAR- γ contrôle la différenciation cellulaire, est un médiateur de l'adipogenèse et module l'action de l'insuline. Après la liaison du ligand sur le récepteur PPAR, les PPARs s'associent avec le RXR ou récepteur rétinolique X pour former un complexe hétérodimérique PPAR/RXR, capable de se lier à un élément de réponse spécifique, appelé PPRE ou peroxyosome response element, localisé dans la région du promoteur des gènes cibles.

De plus, les PPAR interfèrent avec d'autres facteurs de transcription comme le NF κ B, les STAT et AP-1. La répression médiée par les PPAR se situe à différents niveaux de ces voies de transduction du signal, incluant les interactions protéine-protéine entre le PPAR et les facteurs de transcription, conduisant à la formation de complexes inactifs, à la compétition pour des co-facteurs, à l'induction de I κ B, le principal inhibiteur de la voie NF κ B, et à la répression de l'expression du récepteur membranaire (*figure 33, p.63*) [155].

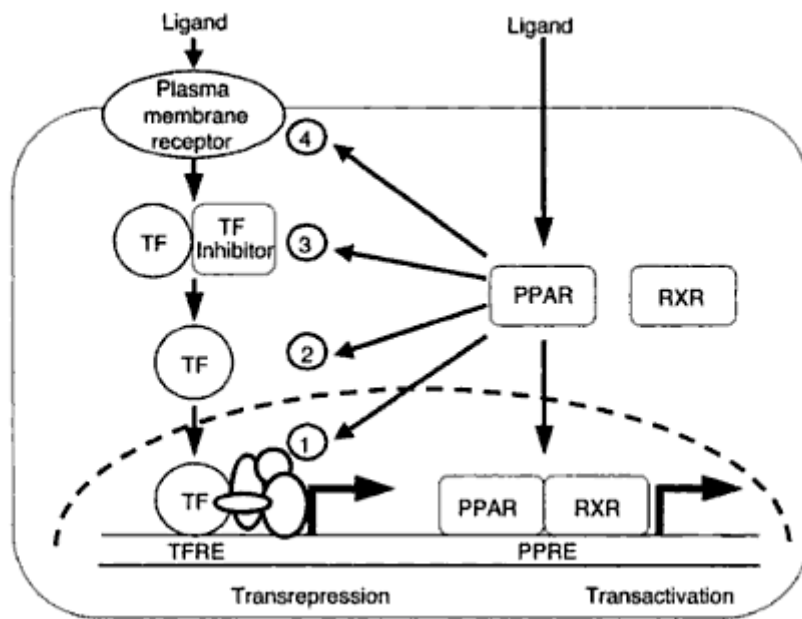


Figure 33 : Mécanisme de régulation de la transcription des gènes par les PPARs.

- (1) Compétition pour des co-facteurs
- (2) Interaction protéine-protéine entre le PPAR et STAT, NFκB, C/EBP, Fos/Jun
- (3) Induction de l'expression des IκB
- (4) Répression de l'expression du récepteur membranaire [155].

Le PPAR γ est activé par des ligands naturels comme les prostaglandines et les composants des LDL (low density lipoprotein) oxydés. Les glitazones anti-diabétiques sont des ligands synthétiques de haute affinité pour le PPAR γ [155].

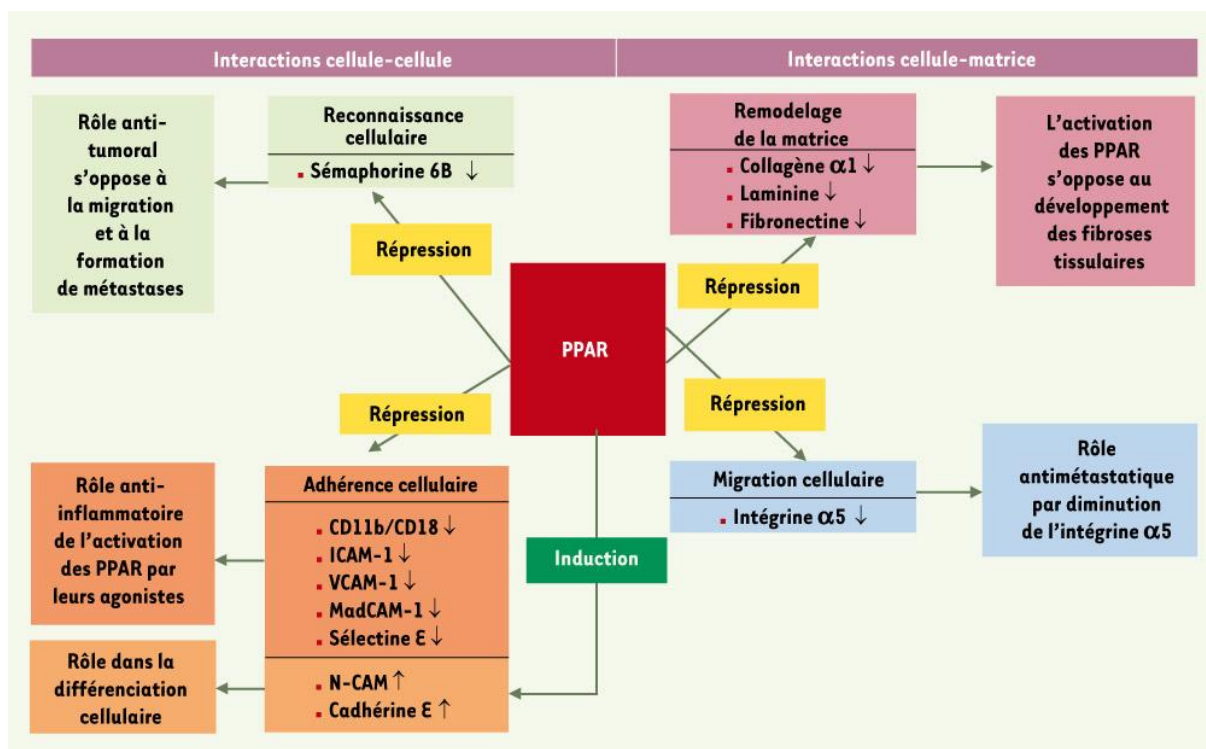


Figure 34 : Rôles des PPAR dans les interactions cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire. L'activation des PPAR entraîne soit une augmentation (↑), soit une diminution (↓) de l'expression des molécules, d'après [xx].

D'une façon générale, l'activation de ces récepteurs nucléaires par des agonistes naturels ou synthétiques a les effets suivants : elle favorise la différenciation cellulaire en augmentant l'expression de molécules d'adhérence comme NCAM et la cadhérine E ; elle joue un rôle anti-inflammatoire dans de nombreux tissus en provoquant une baisse d'expression d'autres molécules d'adhérence (ICAM-1, VCAM-1...), ce qui réduit les interactions entre cellules endothéliales et monocytes et l'extravasation de ces derniers ; elle s'oppose enfin au développement de fibroses ou à la formation de métastases en freinant les remodelages matriciels et en limitant les capacités de migration des cellules (*figure 34*).

Ces effets résultent soit d'une action directe des PPAR par fixation sur un PPRE dans la région régulatrice d'un gène cible, soit d'une action indirecte en s'opposant notamment à la fixation d'autres facteurs de transcription (NF- κ B, AP-1, Sp1, c-jun, etc.) sur leurs éléments cibles. Si les PPAR sont des acteurs majeurs du métabolisme énergétique cellulaire, leur

implication dans les processus d'interactions cellulaires est également importante et représente un domaine de recherche en pleine expansion.

Le niveau de PPAR- γ diminue lors de l'activation des cellules stellaires hépatiques. La curcumine peut induire l'expression du gène PPAR- γ et activer ce dernier dans des cellules stellaires hépatiques *in vitro*. Cette activation est nécessaire pour que la curcumine réduise la prolifération cellulaire, induise l'apoptose, et supprime l'expression des gènes de la matrice extracellulaire. Une étude récente a rapporté que l'activation du PPAR- γ par la curcumine a inhibé la croissance d'une lignée cellulaire de cancer du colon humain et a participé à la suppression de l'expression des gènes de la cycline D1 et de l'EGFR [5].

III.2.5. La beta-caténine

La beta-caténine est une protéine cytoplasmique qui fut initialement décrite comme une molécule jouant un rôle structural dans l'adhésion cellulaire. Au niveau des jonctions adhérentes intercellulaires, elle interagit directement avec deux autres molécules d'adhésion : la E-cadhérine, une protéine transmembranaire, et l'alpha-caténine, qui s'associe aux filaments d'actine. Ce complexe permet de maintenir l'adhésion cellulaire en reliant les cadhérines au cytosquelette d'actine. Indépendamment de ce complexe protéique, les beta-caténines cytoplasmiques libres jouent un rôle central dans la voie de signalisation wnt qui est impliquée dans deux processus biologiques majeurs, le développement et la progression tumorale.

Dans une cellule normale et en l'absence de facteurs de la famille wnt (wingless) (*figure 35, p.66*), la concentration de beta-caténine cytoplasmique libre est maintenue à un niveau très faible par une dégradation constitutive de la protéine par le protéasome. Cette dégradation est initiée par un complexe multiprotéique comprenant quatre protéines : la beta-caténine, la sérine/thréonine kinase GSK3beta (glycogène synthase kinase-3beta), le produit du gène suppresseur de tumeur APC (adenomatous polyposis coli) et les protéines de la famille axine/conductine.

Dans les processus de développement, les facteurs de la famille wnt induisent, par l'intermédiaire de leurs récepteurs membranaires et l'activation de protéines cytoplasmiques

intermédiaires, une déstabilisation de ce complexe en inhibant l'activité de GSK3beta. Ils bloquent ainsi la dégradation de la beta-caténine par le protéasome. L'augmentation du taux de beta-caténine cytoplasmique s'accompagne d'une translocation nucléaire de la protéine qui, associée avec les facteurs de transcription de la famille Tcf/Lef (T cell-factor/lymphoid-enhancer-factor), active la transcription de gènes cibles. Plusieurs arguments sont en faveur d'une implication des facteurs wnt dans les processus tumoraux.

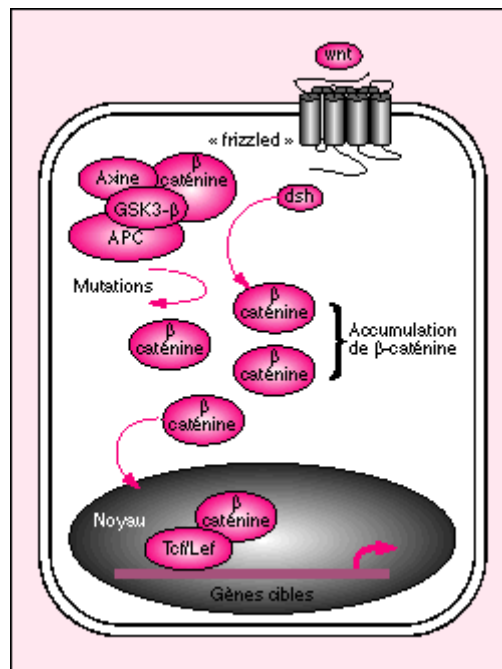


Figure 35 : La voie de signalisation wnt, d'après [185]

Dans les cellules coliques normales, la sérine/thréonine kinase GSK3beta joue un rôle clé dans le processus de dégradation de la beta-caténine. En phosphorylant la beta-caténine, elle permet une reconnaissance de la protéine par des ubiquitines ligases. La beta-caténine ubiquitinylée est alors rapidement dégradée par le protéasome (*figure 36, p.67*).

L'accumulation de beta-caténine fréquemment observée dans les tumeurs colorectales résulte essentiellement d'altérations géniques de trois des partenaires du complexe multiprotéique : APC, beta-caténine et axine/conductine.

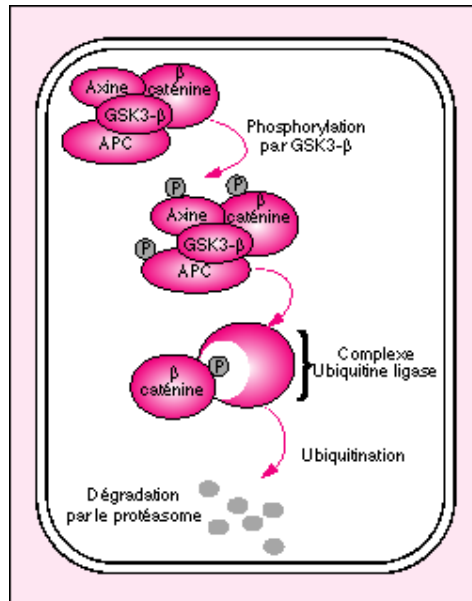


Figure 36 : La dégradation de la beta-caténine par le protéasome, d'après [185]

Par exemple, les mutations du gène suppresseur de tumeur APC sont des événements très fréquents dans les cancers colorectaux. Elles apparaissent très précocement au cours de la progression tumorale. Ces mutations ont été initialement mises en évidence dans une forme héréditaire de cancer colorectal : la polypose adénomateuse familiale, qui se caractérise par la formation de multiples adénomes coliques à l'origine de carcinomes.

L'élévation du niveau de beta-caténine libre cytoplasmique dans les cellules tumorales coliques est suivie de la translocation nucléaire de la protéine. Dans le noyau, le complexe beta-caténine-Tcf/Lef se lie à des gènes cibles par l'intermédiaire du domaine de liaison à l'ADN des facteurs Tcf/Lef, alors que les domaines d'activation transcriptionnelle sont apportés par la beta-caténine.

Parmi les gènes cibles du complexe beta-caténine-Tcf/Lef, on peut citer :

- Le gène c-myc codant pour un facteur de transcription oncogénique dont les gènes cibles produisent des protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose
- La cycline D1, un autre régulateur important du cycle cellulaire

- La matrilysine, une protéine de la famille des métalloprotéinases. Elle est impliquée dans les processus de dégradation de la matrice extracellulaire nécessaires à l'invasion tumorale et la formation de métastases. L'expression constitutive de la matrilysine par le complexe transcriptionnel beta-caténine-Tcf4 jouerait donc un rôle important dans le pouvoir invasif et métastatique des cellules tumorales coliques.

La beta-caténine est constitutivement activée très précocement au cours de la carcinogenèse par des altérations géniques qui peuvent soit l'affecter directement, soit toucher des protéines impliquées dans la régulation de sa dégradation, telles que APC ou GSK3beta. Son activation constitutive conduit à l'expression dérégulée de gènes cibles impliqués dans des processus cellulaires tels que la prolifération ou l'invasion qui jouent un rôle important dans la progression tumorale [185].

Une étude a montré que la curcumine et ses dérivés sont d'excellents inhibiteurs du complexe beta-caténine-Tcf dans différentes lignées cellulaires tumorales et que l'activité transcriptionnelle réduite du complexe est due à la diminution en bêta-caténine et Tcf-4 dans le noyau [158].

III.3. La curcumine réduit l'activité de nombreuses kinases

Une grande variété de tyrosine kinases est activée par des mutations qui contribuent aux transformations malignes, à la croissance et au développement des métastases des cancers. En conséquence, les protéines kinases impliquées dans les cascades de multiplication et de croissance cellulaire sont de bons candidats pour de nouvelles approches de chimoprévention pour traiter les cancers.

III.3.1. L'EGFR

L'EGF (*epidermal growth factor*) fait partie d'une famille de facteurs de croissance impliqués dans le développement normal de la peau, du cœur, des poumons, du système nerveux et du

sein. Il agit par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire à activité tyrosine-kinase, l'EGFR [x].

Au niveau de la membrane, l'EGFR est présent en tant que monomère inactif. La formation de dimères conduit à l'activation de la tyrosine kinase. L'activation des tyrosines kinases entraîne l'autophosphorylation des résidus tyrosine du domaine cytoplasmique C-terminal de l'EGFR. Une cascade de signaux intracellulaires est ainsi initiée. Les voies de transduction du signal de l'EGFR font intervenir les voies biochimiques de Ras/MAPKinase, de la phosphatidyl inositol 3-kinase, d'AKT, de la protéine kinase C et de la phospholipase D [x].

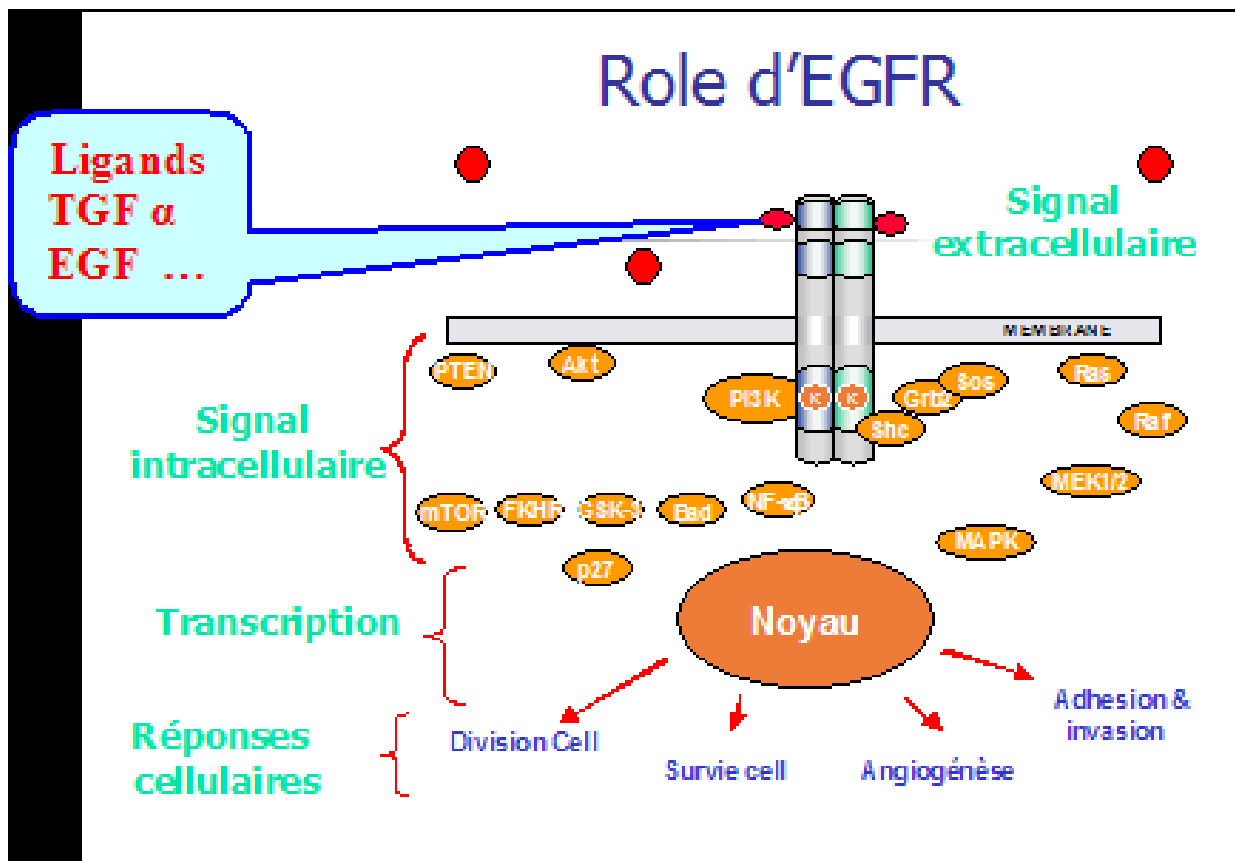


Figure 37 : le rôle de l'EGFR, d'après [viii]

Les réponses biologiques de l'EGFR sont pléiotropiques. Elles incluent la mitose, l'apoptose, l'altération, la motilité cellulaire, la sécrétion protéique, la différenciation ou la dédifférenciation (*figure 37*).

Ainsi, la signalisation par l'EGFR mène à une diversité de réponses, qui sont sous la dépendance de mécanismes complexes de régulation [x].

Ces récepteurs sont impliqués dans l'oncogenèse de nombreuses tumeurs solides et semblent, de plus, conférer aux tumeurs, dans un certain nombre de cas, un avantage sélectif en termes de croissance, d'invasion et de production de métastases (*figure 38, p.71*).

Le récepteur de l'EGF est surexprimé dans la plupart des cancers épithéliaux, en particulier, épidermoïdes, comme l'indique le *tableau 4*.

SUREXPRESSION DE EGFR	
Tumeurs ORL : > 90%	Pancréas : 30 à 50%
Poumon : 40 à 80%	Sein : 30%
Gliome : > 70%	Col de l'utérus : 25 à 30%
Vessie : 40 à 70%	Cancer colorectal : 25 à 77%
Prostate : 40 à 80%	Estomac : 10 à 33%

Tableau 4 : surexpression de l'EGFR dans divers cancers

Une surexpression de certains sous-types est observée, par exemple, en cas de certains cancers :

- de la vessie : surexpression des récepteur EGFR, HER2 et HER3
- du sein : environ 20 % ont une surexpression des récepteurs EGFR et HER2

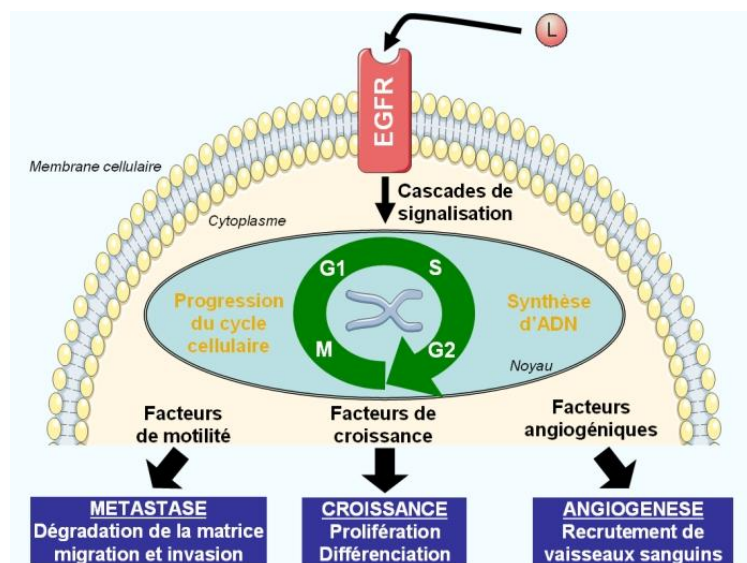


Figure 38 : Les effets de l'activation de l'EGFR sur la régulation d'une cellule tumorale [x].

Par ailleurs, la surexpression des récepteurs à tyrosine kinase a une valeur pronostique dans certains types de cancers [iv].

Concernant la curcumine, des études cellulaires *in vitro* ont démontré qu'un traitement de courte durée à base de curcumine inhibe l'activité de l'EGFR kinase et donc la phosphorylation de l'EGFR et réduit le nombre de protéines HER 2 dans les cellules. Comparable à la geldanamycine, la curcumine est capable de dégrader la protéine HER 2 intracellulaire et de perturber l'activité de la tyrosine kinase de la cellule [214].

III.3.2. BCL2 (B cell leukemia)

Il a été démontré récemment dans une étude que la curcumine serait capable de réduire l'expression de BCL2 et ainsi d'avoir une activité anti-proliférative [12].

BCL2 appartient à une famille de protéines impliquées soit dans la survie (ce sont les molécules anti-apoptotiques, comme BCL2, BCL-X_L), soit dans la mort cellulaire (ce sont les molécules pro-apoptotiques, comme BAX, BAK) (figure 39, p.72) [72].

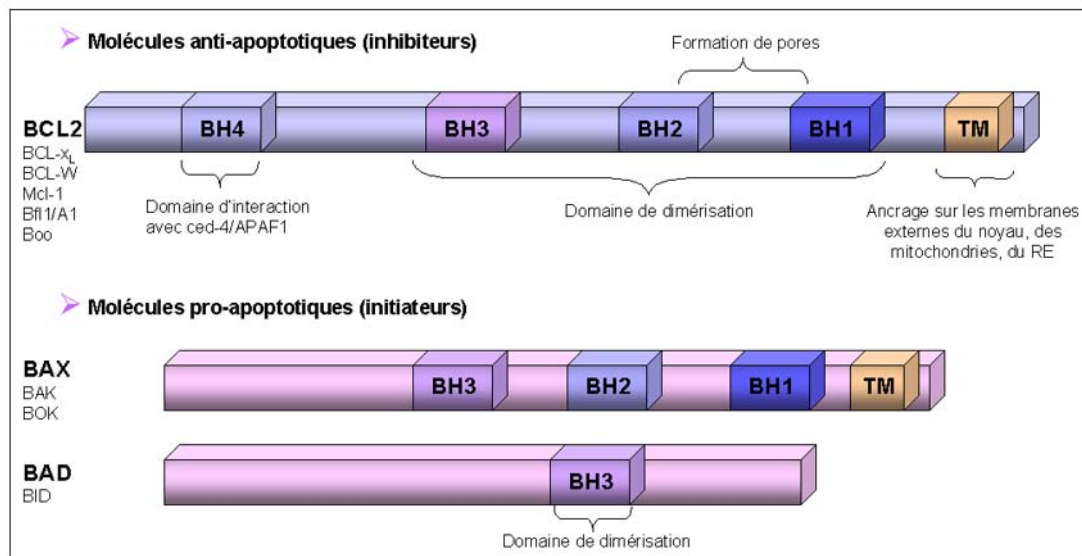


Figure 39 : La famille BCL2, d'après [72]

La protéine anti-apoptotique BCL2 est connue chez l'homme pour sa surexpression dans les lymphomes folliculaires avec une translocation t(14;18). De forts niveaux d'expression de BCL2 ont été décrits dans une grande variété de cancers humains incluant des cancers de la prostate, du rein, du colon, de l'estomac, des neuroblastomes, des lymphomes non hodgkiniens et des leucémies chroniques et aiguës [72].

BCL2 est présente dans plusieurs tissus, tous caractérisés par un contrôle apoptotique de la survie cellulaire. Ces principaux tissus sont les tissus lymphoïdes, les épithéliums glandulaires, la peau, les intestins et les neurones. Les molécules anti-apoptotiques de la famille BCL2 contiennent quatre domaines appelés BH (pour BCL2 Homology domain) (BH1 à BH4), essentiels aux fonctions anti-apoptotiques de BCL2. Les membres de la famille BCL2 ont la capacité de former des homodimères ou des hétérodimères et c'est le rapport entre le niveau des protéines pro- et anti-apoptotiques qui semble déterminer la sensibilité de la cellule à l'apoptose [72].

BCL2 et certaines protéines de cette famille (BCL-X_L par exemple) sont localisées sur les membranes externes de la mitochondrie, du noyau et du réticulum endoplasmique. Elles joueraient le rôle de canaux ioniques régulant ainsi le flux calcique et la libération du cytochrome C de la mitochondrie. BCL2 et BCL-X_L exercent leur effet anti-apoptotique en

partie en se liant à BAX, une molécule pro-apoptotique via leurs domaines BH1, BH2, BH3. Cette interaction empêche la libération du cytochrome C et l'activation du complexe caspase 9- APAF-1 [72]. Il s'ensuit l'hydrolyse de l'ADN et la protéolyse de nombreuses protéines. C'est de cette façon que la chaîne des caspases est activée et entraîne la mort cellulaire (*figure 40*) [72].

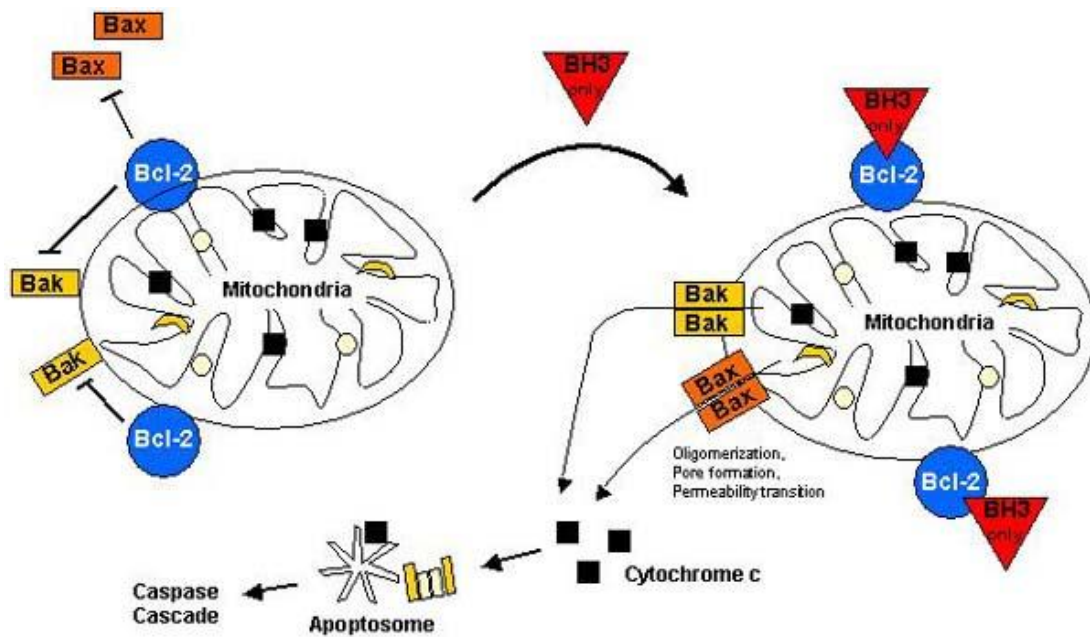


Figure 40 : Régulation de l'apoptose par la famille BCL2, d'après [72]

BCL2 peut être inhibée par une protéine comme BAD. BAD est une protéine de la famille des BCL2 de type BH3. En conditions pro-apoptotiques, elle se lie avec BCL2 et l'empêche de se lier aux protéines pro-apoptotiques telles BAX et BAK. Dans ces conditions, BCL2 n'empêche plus l'homodimérisation de BAX ou de BAK. Ces dernières peuvent donc s'homodimériser pour former des pores. Le cytochrome C est alors libéré et active l'apoptose [72].

III.3.3. La voie phosphatidylinositol-3kinase/AKT

D'après une étude, la curcumine a induit l'apoptose dans de graves cas de leucémies à cellules T, en inhibant d'une part la voie phosphatidylinositol-3-kinase/AKT, et en induisant d'autre part l'arrêt du cycle cellulaire au stade G2/M et la mort cellulaire autophagique dans des cellules de gliome malin en supprimant les voies de signallement AKT et Erk [12].

III.3.3.1. Les phosphatidylinositol-3 kinases ou PI3Kinases

Les PI3Kinases appartiennent à une famille d'enzymes qui phosphorylent les lipides inositols des membranes en position 3 du groupe inositol. PTEN (*phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10*) est une phosphatase spécifique des phosphoinositides qui régule négativement l'activité des PI3Kinases [72].

La PI3K participe à la formation d'un composé lipidique membranaire, le phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate. Ce composé recrute la sérine/thréonine kinase AKT à proximité de la membrane plasmique, où elle est alors phosphorylée (et activée) par la PDK1 (*phosphatidylinositol 3-dependent kinase 1*) [54].

III.3.3.2. AKT

Cette sérine/thréonine kinase est exprimée de façon ubiquitaire. Elle est activée dans de nombreux types cellulaires par des facteurs de croissance (FGF2, PDGF, SCF, VEGF, NGF), des cytokines (IL-3, IL-2, IL-4, IL-5, IL-8) ainsi que par l'insuline et cette activation est bloquée par des inhibiteurs de la PI3Kinase, la wortmannine et le LY294002. Les membres de la famille AKT sont surexprimés dans des tumeurs de l'ovaire, du sein ou du pancréas ce qui suggère que les kinases de type AKT pourraient participer à la résistance à l'apoptose fréquemment observée dans les cellules tumorales [72]. En effet, AKT peut engendrer la survie cellulaire de trois façons différentes:

- par la régulation des gènes de la famille BCL2 ou des caspases via des phosphorylations directes :

La protéine BAD, en présence de facteurs de survie, est phosphorylée. AKT phosphoryle BAD de façon PI3Kinase dépendante. BAD sous forme phosphorylée est alors séquestrée dans le cytoplasme. BAD ne peut plus interagir avec BCL-X_L et n'exerce donc plus de fonction pro-apoptotique. La libération du cytochrome C est également inhibée (*figure 40, p.73*).

De plus, l'activation de la voie PI3Kinase/AKT entraîne la phosphorylation de la caspase 9. En effet, AKT est capable de phosphoryler une caspase 9 recombinante *in vitro* et d'inhiber son activité protéase en aval de la libération du cytochrome C.

- par l'induction transcriptionnelle de gènes impliqués dans la survie cellulaire via l'activation de NFκB et l'inactivation de GSK-3.

AKT a été montré comme nécessaire et suffisant pour que le PDGF ou Platelet Derived Growth Factor et le TNF induisent l'activité transcriptionnelle de NFκB. AKT interagit directement avec IKKα et phosphoryle cette kinase facilitant ainsi la dégradation des IκB. L'activation de NFκB n'est possible qu'en présence d'une protéine AKT ayant une activité kinase normale, un domaine PH intact et en présence d'une activité PI3Kinase endogène (*Figure 41, p.76*).

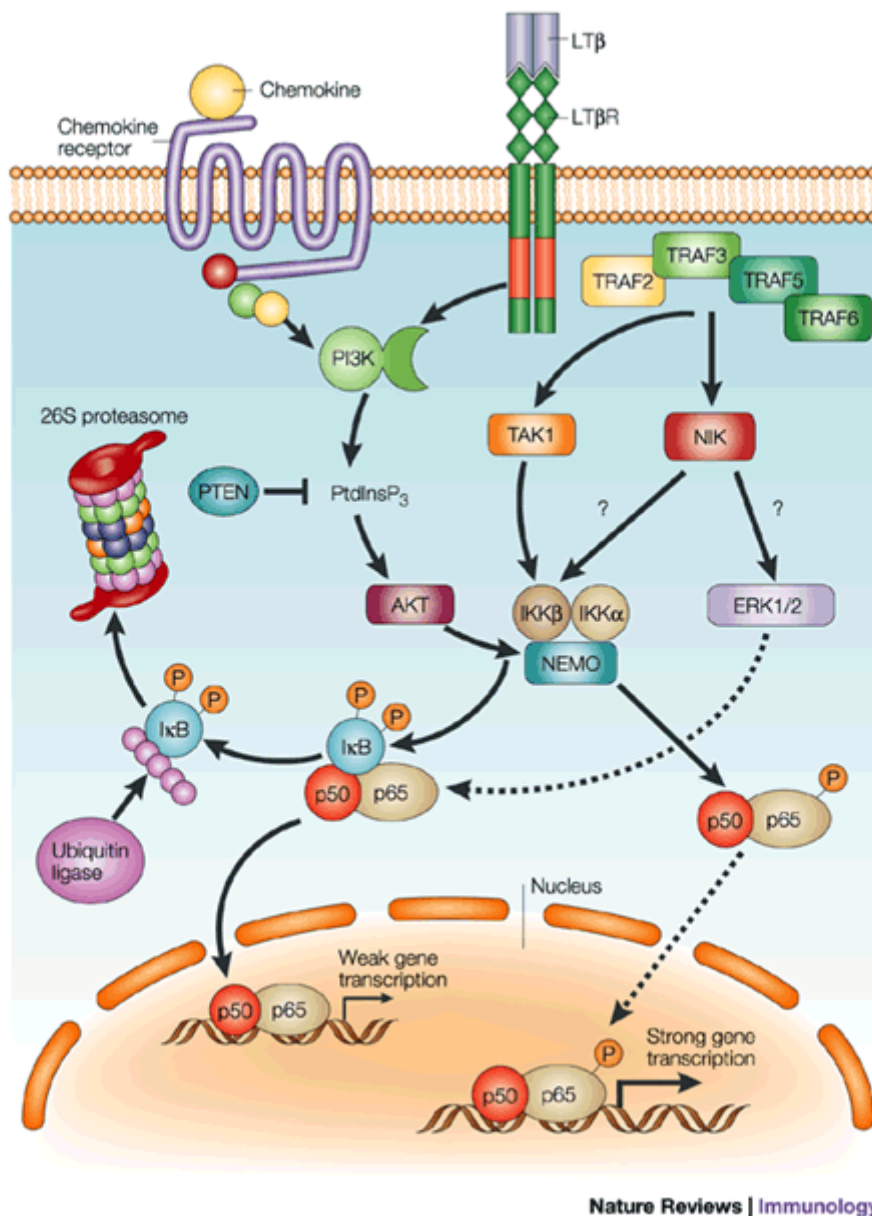


Figure 41 : L'activation de la voie NF- κ B par la voie PI3kinase-AKT, d'après [54]

La protéine GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) est une protéine sérine/thréonine kinase dont l'activité est inhibée par phosphorylation. GSK-3 est impliquée dans divers processus biologiques incluant la synthèse du glycogène et l'activation de la β -caténine. AKT phosphoryle et inhibe la GSK-3 en réponse à l'insuline ce qui entraîne l'activation transcriptionnelle de gènes anti-apoptotiques tel que Mcl-1.

- par la répression transcriptionnelle de gènes pro-apoptotiques via la phosphorylation de facteurs de transcription séquestrés dans le cytoplasme.

AKT phosphoryle un membre de la famille des facteurs de transcription Forkhead, FKHRL1/FOXO3a. La conséquence majeure de cette phosphorylation est la modification de la localisation subcellulaire de FKHRL1. Sous forme phosphorylée, FKHRL1 est présent dans le cytoplasme et interagit avec des protéines chaperonnes 14-3-3. Cette interaction empêche l'entrée de FKHRL1 dans le noyau et l'activation des gènes pro-apoptotiques (*figure 42*) [54].

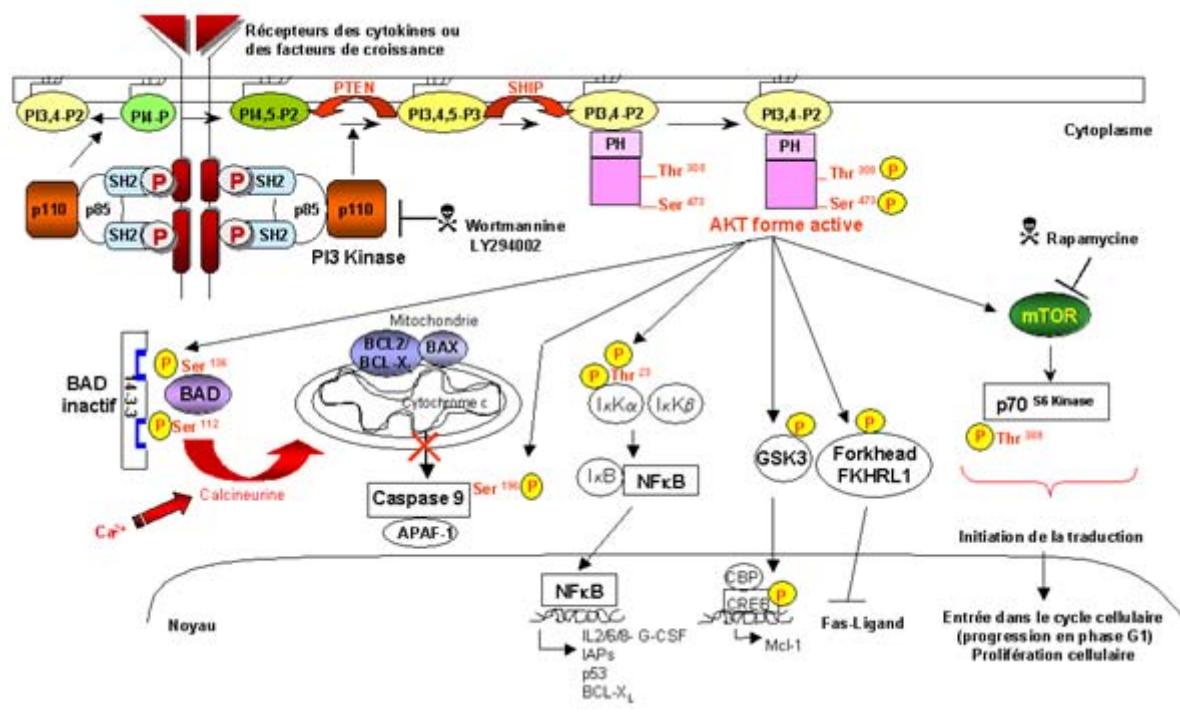


Figure 42 : activation de la voie PI3Kinase/AKT impliquée dans la survie cellulaire, d'après [72]

III.3.4. Autres sérine/thréonine kinases

Les effets de la curcumine seraient aussi médiés par l'inhibition d'autres sérine/thréonine kinases. Comme il a été démontré dans d'autres études, la curcumine inhibe complètement l'activité de plusieurs protéines kinases dont la phosphorylase kinase, la protamine kinase (cPK), *l'autophosphorylation-activated proteine kinase* (AK) et la pp60c-srs tyrosine kinase [192].

III.3.5. Les voies de transduction du signal MAP Kinase

La plupart des stimuli inflammatoires active une des trois voies MAPK, entraînant l'activation des voies p44/42 MAPK, JNK, ou p38 MAPK. La curcumine peut bloquer toutes ces voies, ce qui confirme ses puissants effets anti-inflammatoires et anti-carcinogènes [192].

La famille MAPK (mitogen-activated protein kinases) comprend quatre groupes de protéines : les ERK 1 et 2 (extracellular signal-regulated kinases) ou MAPK1/3 ou p42p44MAPK ; l'ERK5; les c-Jun amino-terminal kinases (JNKs) 1, 2 et 3; et les p38MAPK. Ces protéines sérine/thréonine kinases sont régulées par des cascades de phosphorylations organisées en modules spécifiques composés de deux protéines kinases additionnelles activées en série et conduisant à l'activation d'une MAP kinase spécifique : une MAP Kinase Kinase Kinase (MAPKKK), qui phosphoryle une MAPKK spécifique et une MAP Kinase Kinase (MAPKK), qui phosphoryle une MAPK spécifique (*Figure 43, p.79*) [24].

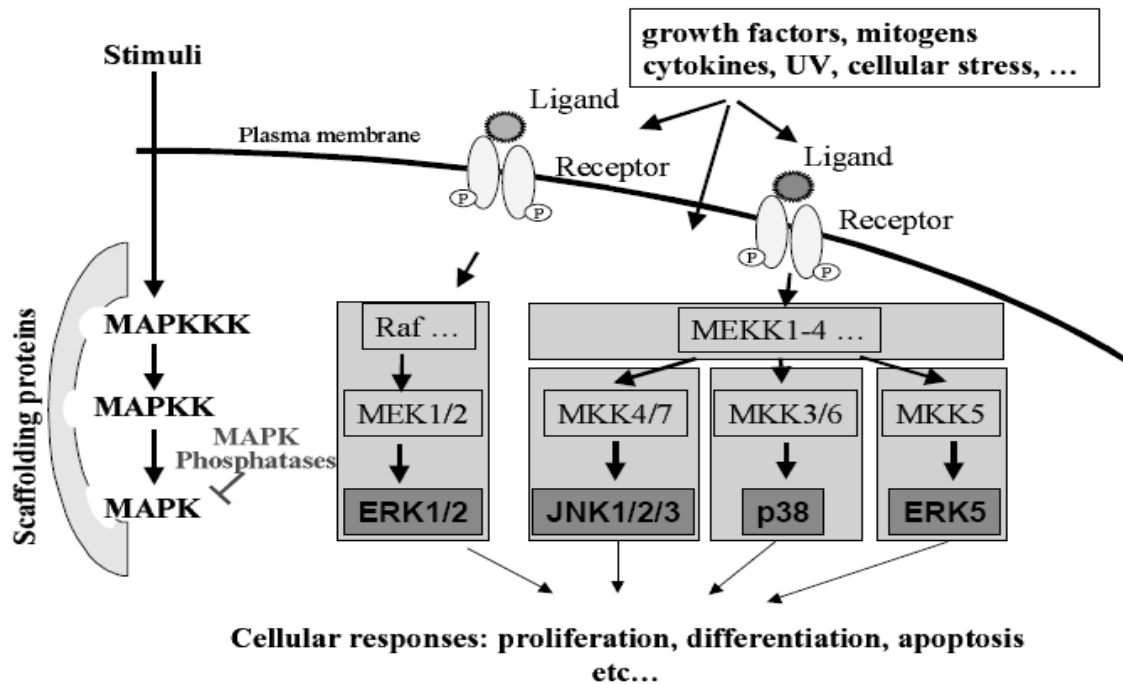


Figure 43 : Les voies de transduction du signal MAP Kinase, d'après [24]

Un large panel de stimuli différents est capable d'activer les voies MAPK. Schématiquement, ERK est préférentiellement activé par des mitogènes tels que les facteurs de croissance et, en conséquence, cette voie est un important régulateur du cycle cellulaire et de la prolifération cellulaire, alors que p38MAPK et JNK sont réceptifs à divers stimuli de stress, des UV aux cytokines, et constituent d'importants médiateurs des réponses cellulaires aux stimuli. Par exemple, la voie JNK est le médiateur de l'apoptose induite par le $\text{TNF-}\alpha$. En outre, ce facteur de croissance est aussi capable d'activer la voie $\text{NF-}\kappa\text{-B}$ qui, en retour, inhibe JNK. Par conséquent, la réponse cellulaire résulte de l'action combinée de voies de signalisation distinctes [24].

III.3.5.1. Les voies de signalisation de JNK et p38

Les kinases JNK et p38 appartiennent à la famille des SAPK (Stress-Activated Protein Kinase).

- La voie JNK

La voie JNK (c-Jun NH2-terminal Kinase) est activée par les stimuli de stress comme le choc thermique ou osmotique, les cytokines inflammatoires comme le TNF α , les rayons ionisants et les inhibiteurs de la synthèse protéique. Les kinases JNK sont activées par phosphorylation par les MAPK Kinases MKK4 et 7, qui sont elles-mêmes activées par plusieurs MAPKK Kinases. Une fois activées, les kinases JNK transloquent dans le noyau pour y activer (ATF2) ou inhiber (c-jun) des facteurs de transcription par phosphorylation. La voie JNK joue un rôle important lors de l'inflammation en induisant le TNF α ou en stabilisant les ARNm d'IL2, d'IL3 et du VEGF-A.

La voie JNK est activée par de nombreux stimuli pro-apoptotiques comme les UV, l'activation de Fas, un récepteur pro-apoptotique, ou les céramides. Elle joue un rôle important dans l'induction de la mort cellulaire, l'une des fonctions de la voie JNK serait d'activer la kinase pro-apoptotique ASK1 [30].

- La voie p38

Comme JNK, la voie p38 est activée par le stress thermique et osmotique et les cytokines inflammatoires (*figure 44, p.81*). Les protéines p38 sont activées par phosphorylation par les MAPK Kinases MKK3, 4 et 6. La voie p38 joue un rôle important dans l'induction des gènes impliqués dans la réponse inflammatoire et dans la différenciation des neurones et des myoblastes. La voie p38 est aussi impliquée dans l'apoptose induite par Fas et pourrait jouer un rôle synergique avec la voie JNK dans l'induction de l'apoptose [30].

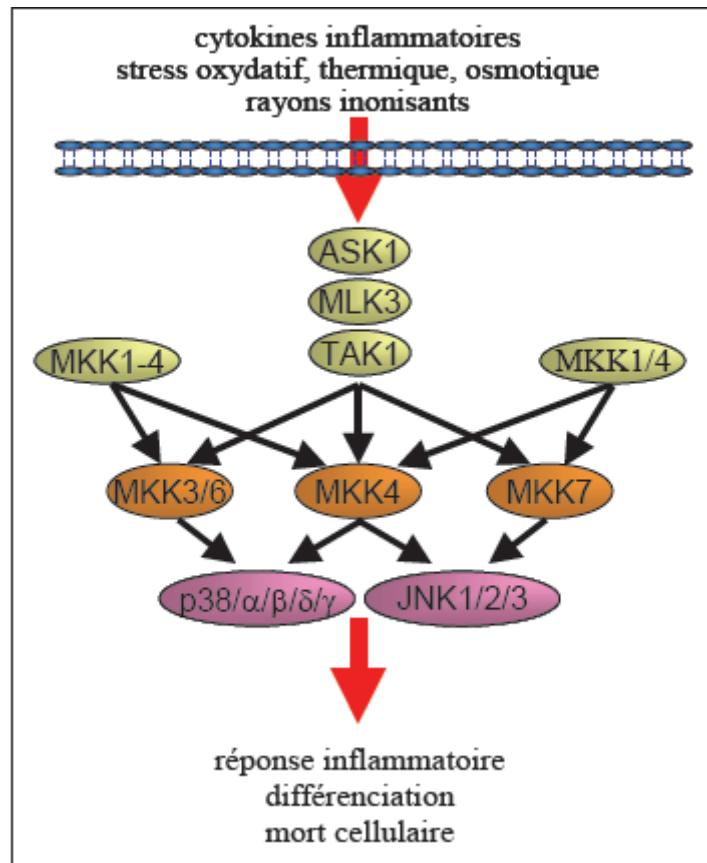


Figure 44 : La voie des kinases de stress JNK/p38MAPK, d'après [30].

III.3.5.2. La voie des MAPK1/3

La voie des MAPK1/3 est composée d'un module multi-protéique où les kinases Raf, MEK et MAPK1/3 sont activées en cascade par des phosphorylations séquentielles.

La stimulation des récepteurs membranaires couplés à Ras, comme les récepteurs aux facteurs de croissance, active la kinase initiatrice de la voie des MAPK1/3, Raf.

Ensuite, Raf active les kinases à spécificité tyrosine et thréonine MEK1 et MEK2 qui activent à leur tour les kinases MAPK1 et MAPK3 (*figure 45, p.82*). Les kinases MAPK1/3 activées vont transmettre le signal généré par les récepteurs en phosphorylant une multitude de substrats dans différents compartiments sub-cellulaires, ce qui conduit à l'exécution de fonctions biologiques aussi diverses que la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire et la migration cellulaire.

Les MAPK1/3 aussi nommées ERK1/2 (Extracellular Regulated Kinase) ou p42/p44 MAPK sont les premiers membres de la famille MAPK à avoir été caractérisés [30].

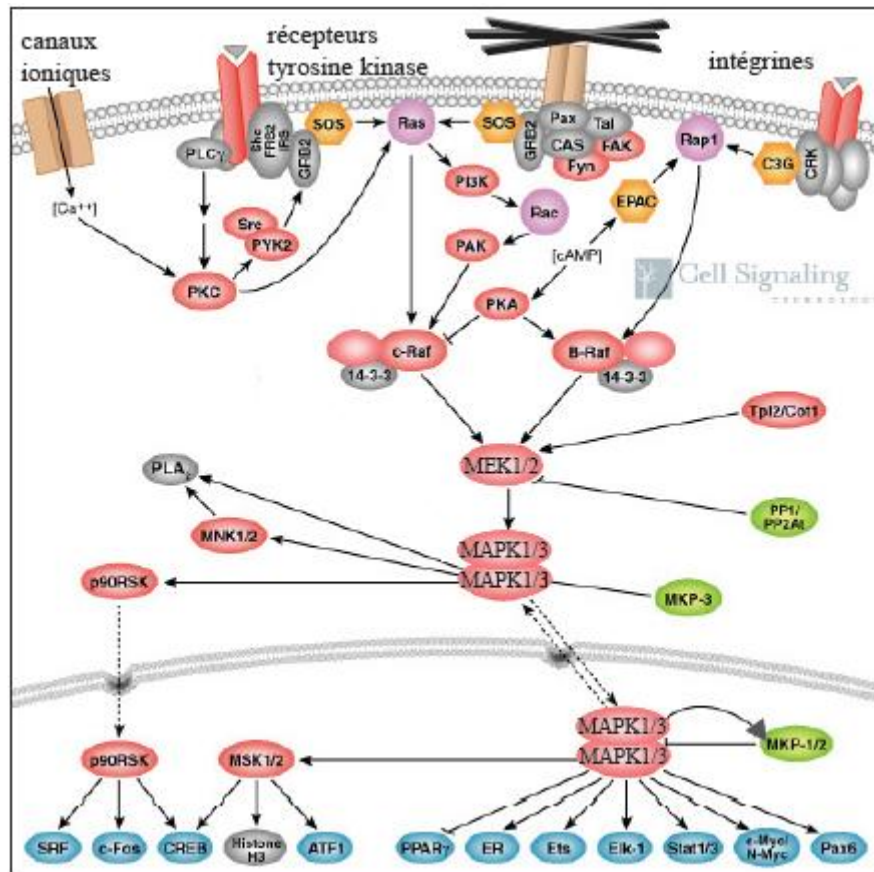


Figure 45 : La voie de signalisation Raf/MAPK, d'après [30].

Parmi les fonctions des MAPK, on peut citer leur rôle dans la prolifération cellulaire. En effet, l'activation des MAPK permet l'induction de la cycline D1 et l'activation du complexe Cdk4/cycline D1 nécessaire à la progression dans le cycle cellulaire. L'activation des MAPK1/3 augmente la synthèse des nucléotides, ainsi que la traduction.

La voie Raf/MAPK favorise également la réorganisation de la chromatine et l'activation de certains gènes en phosphorylant le résidu serine 10 de l'histone H3. Enfin les MAPK augmentent la prolifération cellulaire en activant directement les facteurs de transcription Elk, c-Fos, c-Jun, Ets1/2 et cMyc.

La voie MAPK joue un rôle important dans le développement embryonnaire et la différenciation cellulaire, dans la migration cellulaire et dans le remodelage de la matrice extracellulaire.

Au niveau neuronal, les MAPK sont impliquées dans la modulation de la transmission synaptique, en particulier lors de la libération de neurotransmetteurs. La voie Raf/MAPK joue un rôle dans la plasticité synaptique, notamment au cours du processus de potentialisation à long terme dans l'hippocampe qui permet l'apprentissage et la mémorisation [30].

III.4. Gènes de croissance et de processus métastatique

La surexpression d'oncogènes favorise la croissance tumorale et est à la base de recherches pour désigner des agents de chimoprévention. La curcumine est capable d'inhiber leur expression.

III.4.1. La cyclo-oxygénase 2

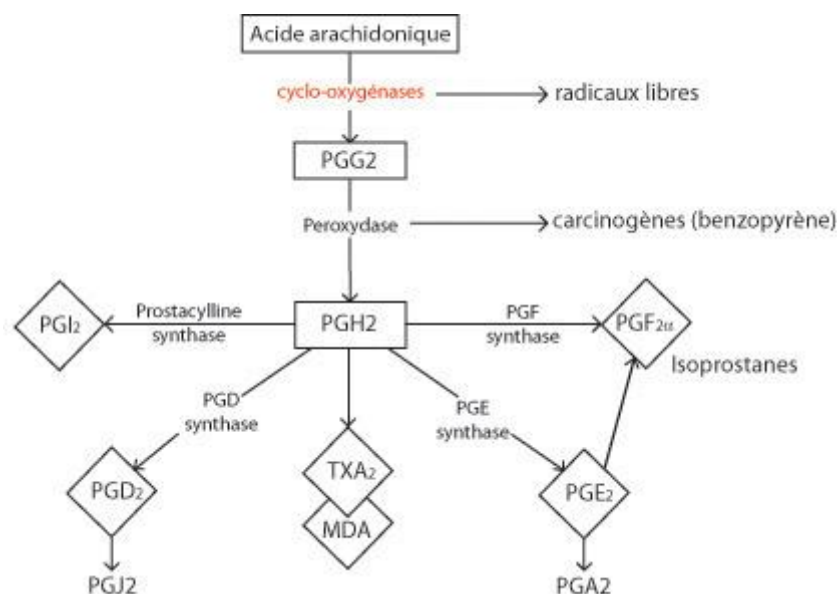


Figure 46 : Cascade de l'acide arachidonique, d'après [3]

La cyclooxygénase (COX) a un rôle essentiel dans la cascade de l'acide arachidonique (*figure 46, p.83*). En effet, c'est elle qui est responsable de la synthèse des différents médiateurs chimiques que sont les prostanoïdes et les thromboxanes. Ces métabolites sont impliqués dans la transmission des informations entre les cellules et ils sont à l'origine des processus inflammatoires. Ces phénomènes de lutte de l'organisme contre une éventuelle agression extérieure peuvent devenir néfastes dans les cas où leur action trop importante conduit à une dérégulation de l'organisme.

La COX-2 est impliquée dans de nombreux états pathologiques, notamment la polyarthrite rhumatoïde, l'angiogenèse, la résorption osseuse, les cancers. Par exemple, plusieurs enquêtes épidémiologiques ont mis en évidence que les AINS avaient la particularité de réduire le nombre et le développement des tumeurs cancéreuses et que ceci est probablement dû à une inhibition de la COX-2 [198].

La cyclo-oxygénase 2 (COX-2) est associée à une grande variété de cancers notamment les cancers du colon, du poumon et du sein. A cause de l'importance de l'inhibition de la COX-2 dans la carcinogenèse, de nombreuses études ont été faites ces dix dernières années, afin de développer des inhibiteurs spécifiques de la COX-2 [71].

Plusieurs études ont démontré que la curcumine réduit l'expression de la protéine COX-2 dans différentes lignées de cellules tumorales, probablement par la réduction de l'activation de NF- κ B, qui est nécessaire à l'expression de la COX-2.

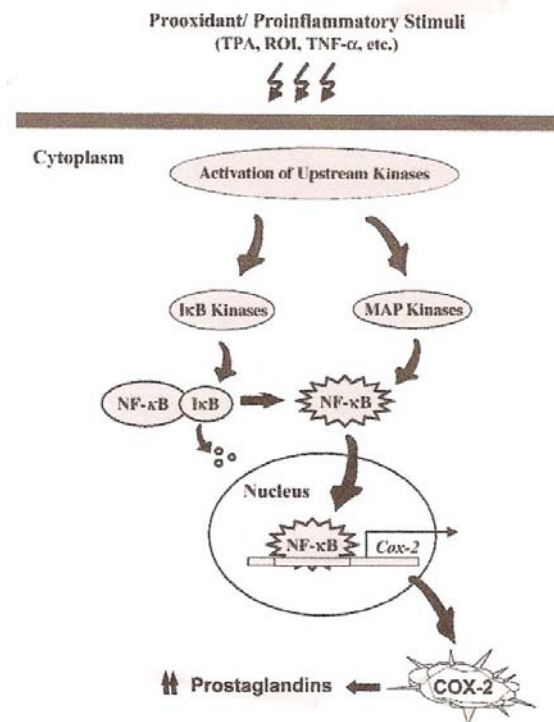


Figure 47 : Représentation schématique des cascades de signalisation intracellulaire répondant aux stimuli oxydatifs et pro-inflammatoires, d'après [208].

III.4.2. Les cyclines

Il a été également démontré dans la littérature que la suppression de la prolifération cellulaire par la curcumine se fait par la baisse de l'expression de la cycline D1 et donc de la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (pRb) par le complexe cycline D/CDK4. En effet, quand la protéine pRb est à l'état non phosphorylé, elle est active, se fixe sur les facteurs de transcription et les inhibe, les cellules sont donc maintenues en phase G₀. La phosphorylation de la pRB par le complexe cycline D/CDK4 la rend inactive, ce qui a pour conséquence la levée de l'inhibition du cycle cellulaire [26].

Nous détaillons ce point dans le chapitre V « La curcumine : un agent anti-cancéreux », p. 95.

III.4.3. Les métalloprotéinases matricielles

Dans des cellules de cancer hépatique, la curcumine a altéré le potentiel métastatique des cellules tumorales en inhibant l'activité des métalloprotéinases matricielles 9 et 2 (MMP-9 et MMP-2) [147].

Les MMPs sont une famille d'enzymes dont l'activité est dépendante d'un atome de zinc. Elles peuvent être classées en deux groupes : les MMPs sécrétées et les MMPs associées à la membrane (MT-MMPs). Les MMPs sécrétées comprennent les collagénases (MMP-1, MMP-8, MMP-13), les gélatinases (gélatinase A, MMP-2 ; gélatinase B, MMP-9), les stromélysines (stromélysine-1, MMP-3 ; stromélysine-2, MMP-10 ; stromélysine-3, MMP-11) et les autres MMPs (MMP-7 et MMP-12).

Le premier obstacle que rencontre la cellule endothéliale est formé par la membrane basale constituée de collagène IV, de laminine, de fibronectine et d'autres composants matriciels. La MMP-2, aussi appelée collagénase de type IV, participe à la dégradation de la membrane basale. Une fois cette barrière vasculaire franchie, les cellules endothéliales doivent se frayer un chemin à travers des fibrilles de collagène, d'élastine, de protéines microfibrillaires et de protéoglycanes. La MMP-9 (ou gélatinase B) lyse les fibres d'élastine et les noyaux protéiques des protéoglycanes. L'importance de l'activité gélatinase et des MMPs dans l'angiogenèse a été largement décrite.

L'activation et la présence d'une matrice extracellulaire dégradable sont donc indispensables à l'effet pro-angiogénique des facteurs de croissance. L'inflammation est certainement un lien important entre MMPs et angiogenèse.

Dans la plupart des processus angiogéniques, des processus inflammatoires précèdent l'apparition de néo-vaisseaux. Les macrophages recrutés et activés dans ces territoires sont probablement à l'origine de la production de cytokines pro-inflammatoires qui activent les MMPs. Les lymphocytes T participent également à la réponse angiogénique d'un tissu inflammatoire et/ou ischémique; ils sécrètent du VEGF qui peut lui-même activer l'expression de MMPs par les cellules endothéliales. De plus, la molécule d'adhésion CD154 (ligand de CD40), induite par les lymphocytes de type T-helper, augmente directement la production de MMPs par les macrophages, les cellules musculaires lisses et l'endothélium.

Ainsi, la dégradation de la matrice extracellulaire est un événement limitant requis pour initier le processus angiogénique et sensibiliser le tissu ischémique à l'effet du VEGF. Il est donc probable que les voies dépendantes des MMPs et du VEGF agissent en synergie au cours du processus angiogénique [210].

III.4.4. Le NO

Dans des expériences sur des cultures de macrophages de péritoine de souris BALB/c, la curcumine a réduit la transcription du gène de la NO-synthase inducible (iNOS), de manière dose-dépendante. Rappelons que la iNOS est présente dans les macrophages et est capable de programmer l'apoptose des cellules, via l'oxyde nitrique (NO) [144].

La synthèse biochimique du NO se fait par l'oxydation de l'acide aminé L-arginine. La NO synthase (NOS) catalyse cette réaction. Les NOS peuvent être soit constitutives (production constante) soit inducibles (iNOS). Chaque forme diffère au niveau de son origine, de sa composition chimique et de sa fonction. Les formes constitutives sont des régulateurs clé de l'homéostasie, alors que les iNOS sont impliqués dans l'inflammation, la défense et la réparation.

iNos est exprimée au besoin par toutes les cellules du corps, en particulier les cellules sanguines et les hépatocytes. Les cytokines comme le $\text{TNF-}\alpha$, l'interféron- γ et des interleukines (IL-1, IL-2) sont des inducteurs primaires de l'iNOS.

L'apoptose contrôlée est cruciale pour une bonne santé. Les processus de la croissance embryonnaire et de la différenciation requièrent que les cellules en surplus meurent. A l'âge adulte, une apoptose incontrôlée permet le développement de cellules néoplasiques et de maladies auto-immunes. De plus, une apoptose excessive est impliquée dans les maladies neurodégénératives et le diabète.

Le NO a été dénommé le « médiateur des processus létaux » à cause de son association étroite avec l'apoptose. Un mécanisme commun concerne la réaction du NO avec les anions superoxyde. Quand la concentration de NO atteint un niveau critique, déterminé par le type cellulaire et son environnement, l'apoptose régulée a lieu.

L'apoptose médiée par le NO est impliquée dans de nombreuses maladies neurodégénératives, incluant les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, et la mort cellulaire lors des ischémies cérébrales.

Combiné avec certaines cytokines, le NO est un médiateur primaire de l'apoptose dans les ostéoblastes. A un niveau suffisant le NO diminue la contractilité cardiaque et est toxique pour les myocytes cardiaques. Le NO induit l'apoptose dans les neurones corticaux. En causant l'apoptose des entérocytes, il produit des « trous » dans l'épithélium intestinal, ce qui le rend sensible aux invasions bactériennes et à une réponse inflammatoire systémique ultérieure.

Inversement, le NO a démontré un effet protecteur contre l'actinomycine, responsable de l'apoptose du foie chez les souris.

Donc, dépendamment de l'environnement local du tissu, le NO peut agir à la fois en tant que molécule pro- ou anti-apoptotique.

Le NO est une molécule multi-fonctionnelle. C'est un acteur majeur de la fonction physiologique. Le NO est impliqué dans la dilatation des vaisseaux sanguins, dans la défense contre les infections et les tumeurs, il sert de neurotransmetteur dans le système nerveux et contribue au remodelage osseux.

C'est un agent essentiel de l'apoptose et est impliqué avec de nombreuses cytokines dans la régénération et la dégénérescence de nombreux tissus. Le NO arbitre les cascades biochimiques des événements qui contrôlent ou effectuent un grand nombre des fonctions physiologiques. Il effectue son contrôle en réponse à des signaux et processus biochimiques locaux [148].

III.4.5. L'IL 1 β , l'IL-6, le TNF- α

Enfin, la curcumine serait capable d'exercer des effets anti-inflammatoires et anti-prolifératifs sur des cellules cancéreuses, en inhibant l'expression de l'interleukine 1 β (IL-1 β), de l'interleukine 6 (IL-6) et du facteur nécrosant les tumeurs α (TNF- α), ainsi que de la cycline E [57,58].

L'IL 1 β , l'IL-6 et le TNF- α sont des cytokines pro-inflammatoires. Elles sont impliquées dans de nombreuses maladies systémiques telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou la maladie de Crohn.

La réaction inflammatoire est naturelle et très utile à l'organisme. Elle accompagne la réaction immunitaire, la rend plus spécifique et contribue à l'élimination de l'agent pathogène et à la réparation des tissus lésés en favorisant le renouvellement cellulaire. Cette réaction est strictement contrôlée par de nombreuses protéines de l'inflammation. Lorsque la réponse est inadaptée ou mal contrôlée, elle crée à l'inverse des lésions qui peuvent endommager le matériel génétique et favoriser la survenue d'anomalies potentiellement cancérigènes.

Des études avaient déjà montré que des personnes ayant des prédispositions génétiques favorisant les phénomènes inflammatoires avaient un risque plus important de développer un cancer. D'autres études ont également montré avec certitude le lien entre inflammation chronique et cancer.

C'est par exemple le cas des cancers de l'estomac ou du col de l'utérus. Le premier se développe suite à une infection bactérienne par *Helicobacter pylori* et le second par une infection par un *Papillomavirus*. Dans les deux cas, les agents pathogènes persistent des années dans l'organisme, entraînant une réaction inflammatoire durable.

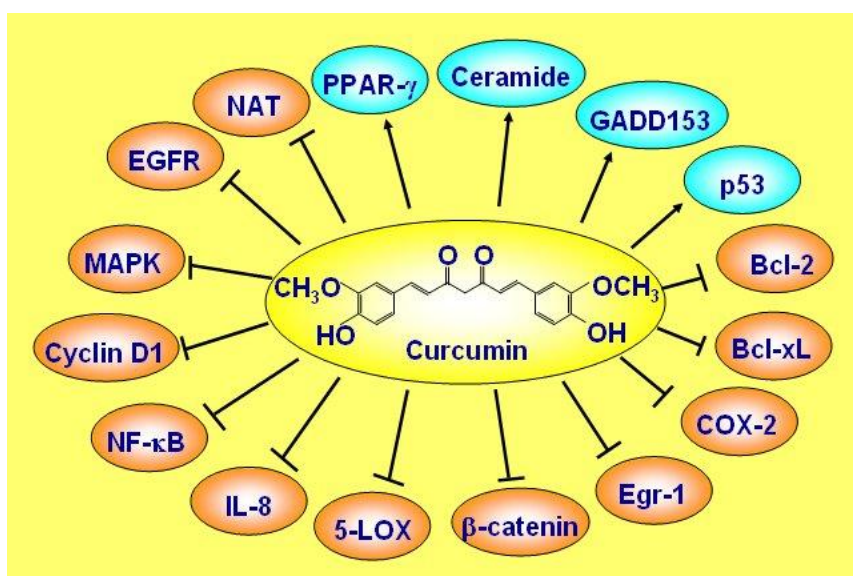


Figure 48 : Les cibles de la curcumine impliquées dans le cancer, d'après [129]

III.5. Les gènes impliqués dans l'apoptose, l'invasion et l'adhésion cellulaires

La curcumine agit également sur des cibles moléculaires régulant l'apoptose, l'invasion et l'adhésion cellulaires. Dans ce contexte, la curcumine agit comme un puissant inhibiteur de l'expression de l'ICAM-1 (Intracellular Cell Adhesion Molecule-1), de VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) et de la sélectine E, sous le contrôle du TNF- α , dans des cellules endothéliales de veine ombilicale humaine. La curcumine interagit à un stade précoce avec le TNF- α , afin de ne pas déclencher la transcription de ces molécules d'adhésion cellulaire. De plus, la curcumine exerce ses effets anti-cancéreux, chémo- et radio-sensitifs via l'activation de la p53 et réduit l'expression de l'oncogène MDM-2 via la voie P13K/mTOR/ETS2 dans des cellules de cancer de la prostate (PC3) et de cancer du colon (HT29) [188,201]. Elle induit l'apoptose, la translocation nucléaire et l'activation de p53 dans des cellules humaines de neuroblastome [136].

III.6. Les enzymes favorisant la croissance tumorale

En plus de réguler l'expression de certains gènes, la curcumine peut contrôler l'activité des enzymes mises en jeu dans la croissance cellulaire et la prolifération tumorale.

III.6.1. L'hème-oxygénase 1

L'enzyme microsomale hème oxygénase (HO) catalyse l'oxydation de l'hème en biliverdine (convertie en bilirubine par la biliverdine réductase) et monoxyde de carbone (CO) ; elle est largement distribuée dans les tissus des mammifères. Deux principaux isoformes ont été identifiés : l'hème oxygénase-1 inductible et l'hème oxygénase-2 constitutive. L'expression de HO-1 est extrêmement sensible aux agents qui causent le stress oxydatif et manifeste, en retour, des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires puissantes.

Dans un modèle de glomérulonéphrite, la curcumine exerce une activité anti-fibrotique en augmentant l'expression du gène de l'hème-oxygénase-1 (HO-1) [65].

III.6.2. La protéine Ras

La curcumine peut supprimer la croissance tumorale en agissant sur la protéine Ras. La protéine Ras fait partie de la chaîne de signalisation cellulaire du récepteur-enzyme à activité tyrosine kinase. Ce récepteur est activé par l'EGF, un facteur de croissance épidermique. Après fixation de l'EGF à son récepteur, celui-ci se dimérise et on observe une phosphorylation des résidus tyrosine. La protéine Ras activée déclenche alors une cascade de phosphorylations. Lors d'une mutation, c'est cette dernière qui est maintenue constamment activée augmentant la prolifération cellulaire.

De plus, pour exercer son activité, la protéine Ras doit être isoprénylée sur le résidu cystéine Cys-186. Certaines études ont montré que le donneur du groupe isoprényl est le farnésyl pyrophosphate, un intermédiaire de la voie du mévalonate, et que les inhibiteurs de cette voie bloquent aussi l'expression de l'oncogène Ras. En effet, il a été démontré que la curcumine inhibe l'activité de la farnésyl-phosphatase, suggérant un mécanisme d'action supplémentaire dans l'inhibition de la croissance cellulaire [27,192].

III.6.3. La xanthine-oxydase

Enfin, dans une étude, la curcumine a inhibé l'activité de la xanthine-oxydase (XO) *in vitro* sur des cellules NIH3T3 traitées par du phorbol-12-myristate 13-acétate (PMA), un stimulant d'origine chimique. L'induction de la XO est une cause majeure de la promotion tumorale induite par le PMA, et la capacité de la curcumine à inhiber cette induction réside dans l'inactivation directe de la protéine XO [192,5].

La xanthine-oxydase génère du superoxyde en présence d'oxygène et de xanthine ou d'hypoxanthine. Ainsi, cette voie de production de dérivés réactifs de l'oxygène participe probablement au stress oxydatif.

Facteurs de transcription Activating protéine-1↓ β-Caténine↓ GREB-binding protéine↓ Early growth response gene-1↓ Electrophile response element↑ Hypoxia inducible factor-1↓ Notch-1↓ Nuclear factor-kappa B (NFκB)↓ Nuclear factor 2-related factor↑ Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma↑ Signal transducers and activators of transcription-1↓ Signal transducers and activators of transcription-3↓ Signal transducers and activators of transcription-4↓ Signal transducers and activators of transcription-5↓ Wilms' tumor gene 1↓	Kinases Autophosphorylation-activated protéine kinase↓ Protéine kinase Ca ²⁺ dépendante ↓ Kinase des récepteurs de l'EGF↓ Kinase des récepteurs extracellulaires↓ Kinase d'adhésion focale↓ Kinase associée au récepteur de l'IL-1↓ Janus kinase↓ c-jun N-terminal kinase↑ Mitogen-activated protéine kinase↓ Phosphorylase kinase↓ Protoamine kinase↓ Protéine kinase A↓ Protéine kinase B↓ Protéine kinase C pp60c-SRC tyrosine kinase↓ Protéine tyrosine kinase↓
Cytokines pro inflammatoires Interleukin-1↓ Interleukin-2↓ Interleukin-5↓ Interleukin-6↓ Interleukin-8↓ Interleukin-12↓ Interleukin-18↓ Protéine chémoattractive des monocytes↓ Protéine d'inhibition de la migration↓ Protéine inflammatoire des macrophages↓ Facteur nécrosant les tumeurs-alpha (TNF α)↓	Facteurs de croissance Connective tissue growth factor↓ Facteur de croissance épidermique (EGF)↓ Facteur de croissance des fibroblastes↓ Facteur de croissance des hépatocytes↓ Facteur de croissance des nerfs↓ Facteur de croissance dérivé des plaquettes↓ Tissue factor↓ Transforming growth factor-β1↓ Vascular endothelial facteur de croissance(VEGF)↓
Enzymes Arylamine N-acétyltransférases-1↓ ATPase↓ ATPase↓ Cyclooxygenase-2↓ Désaturase↓ ADN polymérase↓ Farnesyl protéine transférases↓ Glutathion-S-transférase↑ Glutamyl cystéine ligase Hémoxygénase-1↑ Oxyde nitrique synthétase inductible↓ Lipoxigénase↓ Matrix metalloprotéinase↓ NAD(P)H : quinone oxydoréductase↓ Ornithine décarboxylase↓ Phospholipase D↓ SRC homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase 2↑ Télomérase↓ Tissue inhibitor of metalloprotéinase-3↓ Glutamate-cystéine ligase↑	Récepteurs Récepteur des Androgènes ↓ Aryl hydrocarbone récepteur↓ Chémokine (C-X-C motif) récepteur 4↓ Death receptor-5↑ EGF-récepteur↓ Endothelial protéine C-récepteur↑ Oestrogène récepteur-alpha↓ Fas récepteur↑ Histamine (2)- récepteur↓ Récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (HER-2)↓ Interleukine-8-récepteur↓ Inositol 1,4,5-triphosphate récepteur↓ Intégrine récepteur↓ Récepteur des LDL↑
protéines anti-apoptotiques B-cell lymphoma protéine 2↓ Bcl-xL↓ Inhibitory apoptosis protéine-1↓	Molécules d'adhésion Endothelial leukocyte adhesion molecule-1↓ Intracellular adhesion molecule-1↓ Vascular cell adhesion molecule-1↓
	Autres Cycline D1↓ DNA fragmentation factor 40-kd subunit↑ Heat-shock protéine 70↑ Multi-drug resistance protéine↓ Urokinase-type plasminogen activator↓ p53↑

Tableau 5 : Liste des cibles moléculaires de la curcumine, d'après [192,5]

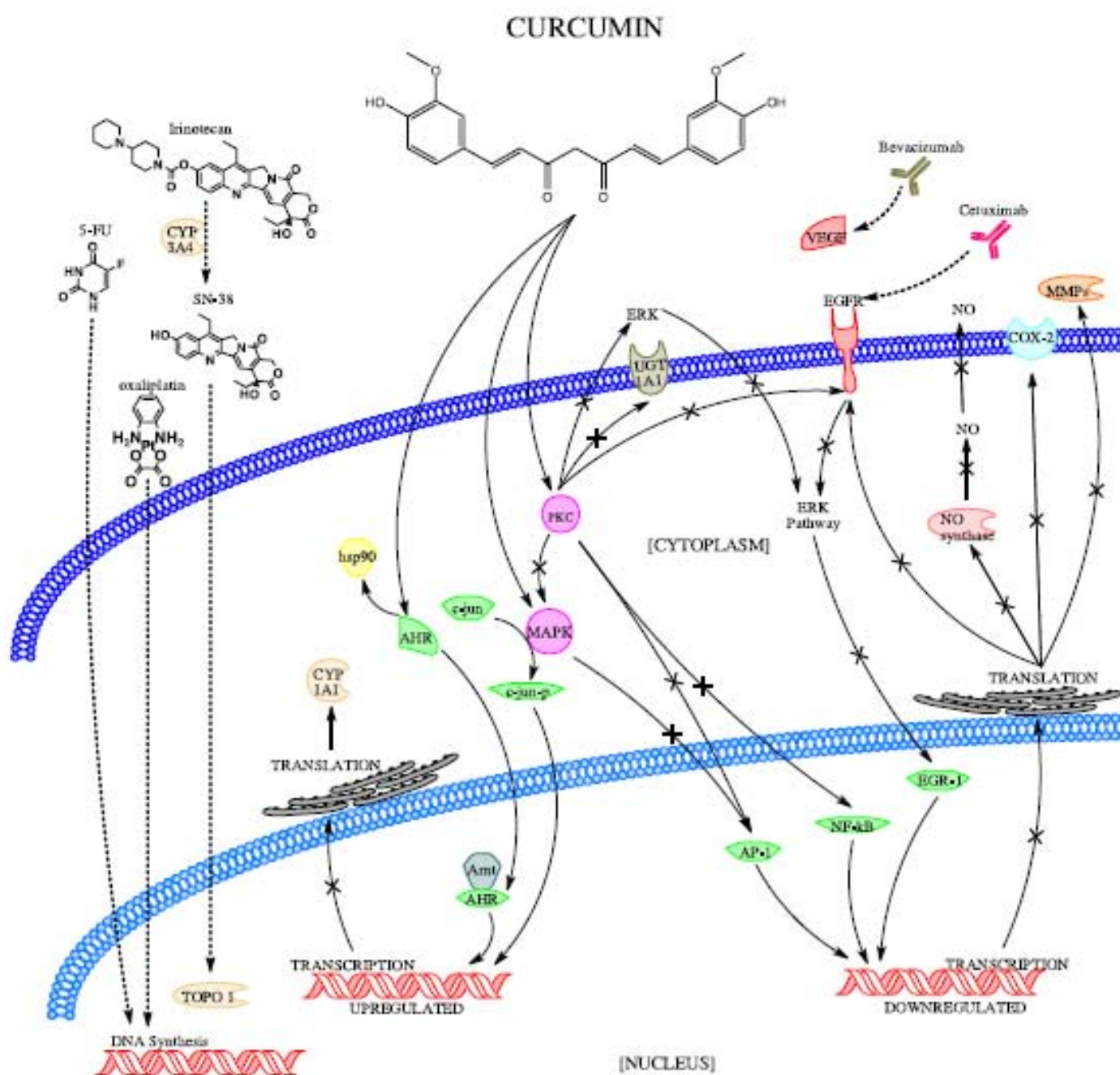


Figure 49 : Ensemble des voies contrôlées par la curcumine, d'après [101]

IV. LES PROPRIETES ANTIOXYDANTES DE LA CURCUMINE

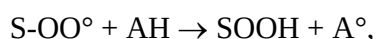
Il a été démontré que la curcumine est dix fois plus antioxydante que la vitamine E [5].

Tout d'abord, l'effet de la curcumine sur la peroxydation lipidique a été étudié par plusieurs auteurs et sur des modèles variés. La curcumine est un bon antioxydant et inhibe la peroxydation lipidique qui joue un rôle important dans l'inflammation, les maladies cardiovasculaires et le cancer [5].

De plus, l'activité antioxydante de la curcumine est médiée par des enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase. La curcumine est un accepteur dans la réaction de Michael, ce qui lui permet de réagir avec le glutathion et la thioredoxine. La réaction de la curcumine avec ces composés réduit le glutathion intracellulaire dans les cellules [5].

Aussi, la curcumine agit comme un piègeur de radicaux libres. Elle protège l'hémoglobine de l'oxydation. *In vitro*, la curcumine peut inhiber significativement la génération des espèces réactives de l'oxygène (ERO), comme les anions superoxyde, le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , ainsi que la génération de radicaux nitrite en activant les macrophages, ces derniers jouant un rôle important dans l'inflammation. La curcumine peut aussi diminuer la production d'ERO *in vivo*. Ses dérivés, la déméthoxycurcumine et la bis-déméthoxycurcumine exercent aussi des effets antioxydants. La curcumine réduit les protéines oxydées dans la pathologie amyloïde chez des souris transgéniques Alzheimer. Depuis que les ERO sont impliquées dans le développement de conditions pathologiques variées, la curcumine présente le potentiel de contrôler ces maladies à travers son activité antioxydante [33].

Le mécanisme antioxydant de la curcumine est attribué à sa structure, incluant les phénols méthoxylés et la forme énol de la β -dicétone. Le processus antioxydant non enzymatique se fait en deux étapes :



où S est la substance oxydée, AH l'antioxydant phénolique, $A^\bullet$ le radical antioxydant et $X^\bullet$ un autre radical. $A^\bullet$ et $X^\bullet$ se dimérisent pour former un produit non radical [33].

V. LA CURCUMINE : UN AGENT ANTICANCEREUX

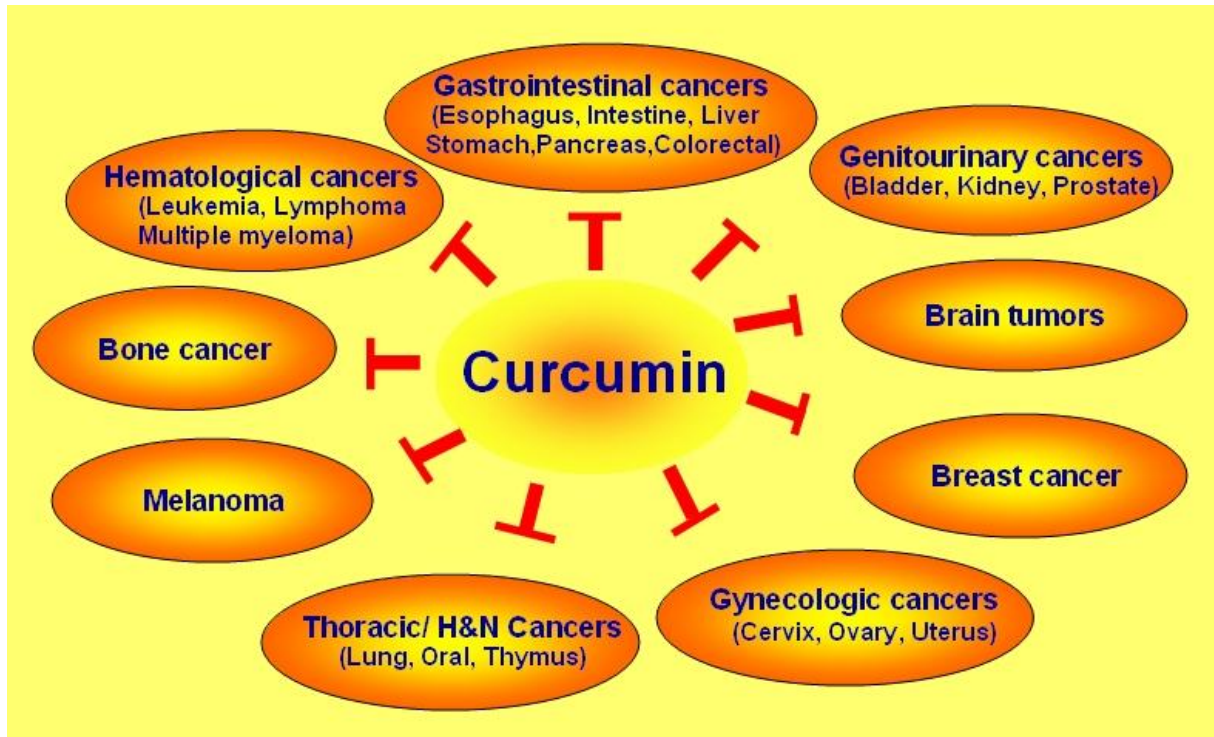


Figure 50 : La curcumine inhibe la croissance de cellules cancéreuses variées, d'après [10]

V.1. Données expérimentales

Plusieurs études indiquent que la curcumine est un puissant agent anti-cancer. Les tumorigenèses de la peau, de la glande mammaire, de la cavité orale, des voies aérodigestives, de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin, du colon, du poumon, du foie ont été stoppées par la curcumine [5].

Pour expliquer les effets anti-carcinogéniques de la curcumine sur des tumeurs différentes, une large variété de mécanismes ont été impliqués, incluant l'inhibition des intermédiaires réactifs de l'oxygène, la suppression de l'inflammation, l'inhibition de la prolifération cellulaire, l'inhibition des isoenzymes du cytochrome P450, l'induction du GSH, la suppression de certains oncogènes (c-jun, c-fos), l'inhibition des facteurs de transcription

comme NF- κ B et AP-1, la suppression de la COX-2, l'inhibition de protéines du cycle cellulaire (cycline E), l'inhibition des dommages chromosomiques, l'inhibition de l'oxydation des bases de l'ADN, l'inhibition de la formation d'adduits due au malondialdéhyde (MDA), l'inhibition de l'implantation des tumeurs, l'inhibition de protéines kinases, notamment la protéine kinase C, l'inhibition de la biotransformation des carcinogènes et l'induction de l'activité de la glutathion-S-transférase [5].

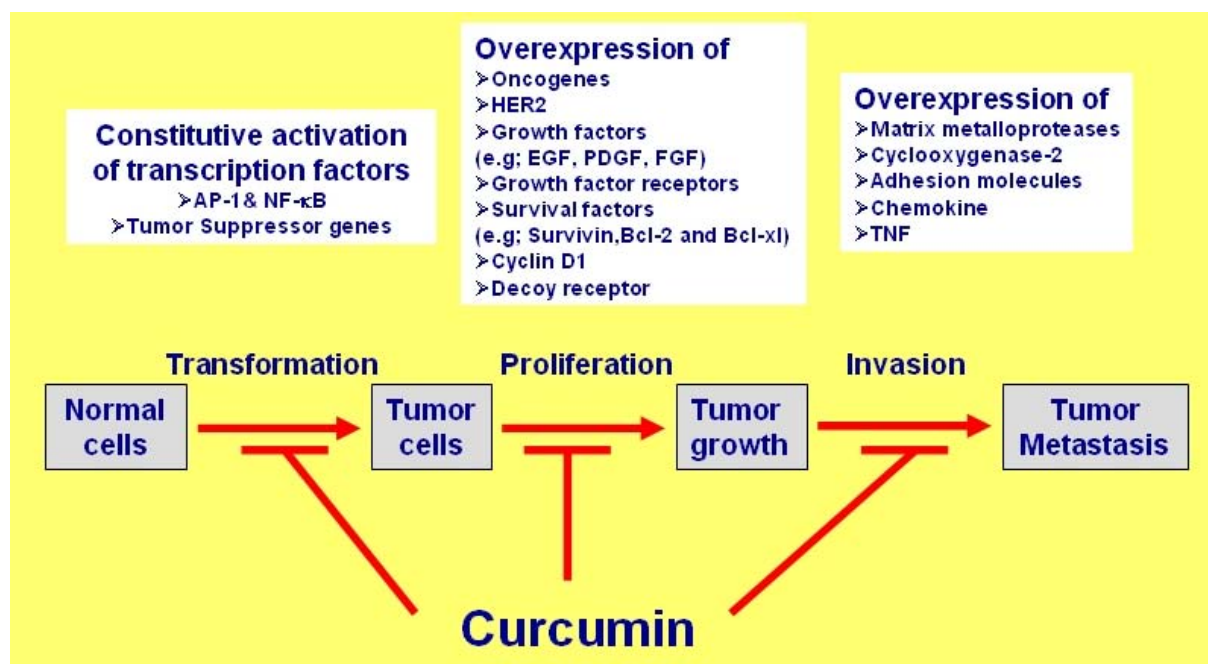


Figure 51 : La curcumine inhibe plusieurs étapes de la progression tumorale, d'après [3]

V.1.1. Etudes in vitro

La curcumine peut inhiber la prolifération d'une large variété de cellules cancéreuses, incluant les leucémies à cellule B et à cellule T, les carcinomes du colon, les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes des cellules squameuses de la tête et du cou, les myélomes multiples et le lymphome des cellules du manteau. Elle a aussi supprimé la prolifération de lignées cellulaires variées de carcinome mammaire en culture [5].

Les effets anti-prolifératifs de la curcumine ont été examinés sur des lignées cellulaires de cancer du sein, incluant les lignées hormono-dépendantes et -indépendantes, ainsi que les lignées MDR (*multidrug resistance*). Toutes les lignées cellulaires testées ont été très

sensibles à la curcumine. L'effet inhibiteur de croissance était temps- et dose-dépendant. La curcumine a arrêté préférentiellement les cellules en phase G2/S du cycle cellulaire [5].

Le facteur de transcription AP-1 joue un rôle central dans la régulation transcriptionnelle des papillomavirus humains (HPV) à haut risque comme HPV 16 et HPV 18, qui sont étiologiquement associés au développement du cancer de l'utérus chez la femme. Il a été démontré que la curcumine peut sélectivement réguler l'expression de HPV 18 dans des cellules HeLa [5].

La curcumine a agi en synergie avec la vinorelbine dans la suppression de la croissance de cellules humaines de carcinome pulmonaire H520. Les deux agents ont provoqué l'apoptose en augmentant l'expression de BAX et BAK tout en diminuant celle de BCL2 et BCL-X_L, libérant le cytochrome C et augmentant l'activité des caspases 9 et 3. Le traitement par la curcumine a induit 23,7% d'apoptose dans les cellules H520, et la vinorelbine 38%. Le prétraitement des cellules avec de la curcumine a augmenté l'apoptose induite par la vinorelbine à 61,3%. Ces résultats suggèrent que la curcumine a le pouvoir d'agir comme un adjuvant de chimiothérapie et augmente l'activité chimiothérapeutique de la vinorelbine dans des cellules H520 *in vitro* [5].

La curcumine a inhibé la croissance de cellules humaines de carcinome gastrique de manière dose- et temps-dépendante. Combinée au 5-fluorouracile, elle a augmenté l'inhibition de la croissance des cellules de carcinome gastrique, par rapport à la curcumine seule ou au 5-FU seul, suggérant une action synergique des deux drogues. Après 4 jours de traitement à base de curcumine à 10 µmol/L, la fraction de cellules en phase G2/M était de 60%, comparé au groupe de contrôle à 22%, suggérant un blocage en G2/M par la curcumine. La concentration de 5 µmol/L utilisée dans cette étude est similaire à la concentration à l'état d'équilibre dans le serum humain de sujets recevant une administration chronique de la dose recommandée (8 g/jour). Donc, la curcumine pourrait être utilisée pour le traitement des carcinomes gastriques, en conjugaison avec le 5-FU [110].

La curcumine altère significativement l'organisation des microfilaments et la motilité cellulaire dans des cellules de cancer de la prostate PC-3 et LNCaP *in vitro*. La curcumine arrête rapidement les mouvements cellulaires, altère la forme des cellules et augmente la quantité d'actine. Ces résultats démontrent que la curcumine exerce des effets significatifs sur le cytosquelette des cellules de cancer de la prostate, incluant l'altération de l'organisation

et de la fonction des microfilaments. Ceci représente un mécanisme important par lequel la curcumine fonctionne comme un agent chimopréventif, et comme un inhibiteur de l'angiogenèse et du processus métastatique [5].

La chimio-résistance est un problème majeur dans le traitement des patients atteints de myélome multiple ; elle est due à l'expression de NF- κ B et STAT-3. La suppression de l'activation de NF- κ B et STAT-3 dans les cellules de myélome multiple par le traitement *ex vivo* par la curcumine résulte en la diminution de l'adhésion des cellules de la moelle osseuse, de la sécrétion de cytokines et de la viabilité des cellules [5].

Helicobacter pylori est un carcinogène associé au développement des cancers gastrique et du colon. Un extrait alcoolique de poudre de curcuma et de la curcumine ont été testés sur 19 souches d' *H.pylori*. L'extrait alcoolique et la curcumine ont tous deux inhibé la croissance de toutes les souches *in vitro*. Cette donnée démontre que la curcumine inhibe la croissance d'*H.pylori* et que cela doit être l'un des mécanismes par lequel la curcumine exerce ses effets chimopréventifs [142].

V.1.2. Etudes *in vivo*

V.1.2.1. Un agent chimopréventif

De nombreuses études sur des rongeurs soutiennent le potentiel chimopréventif de la curcumine (tableau 6, p.101). La curcumine peut supprimer l'activité tumorigénique d'une large variété de carcinogènes, notamment responsables des cancers du colon, duodénum, œsophage, aérodigestif, foie, sein, buccaux et prostate.

Dans des études sur des souris, la curcumine en usage topique a été capable d'inhiber la formation de tumeur de la peau, induite par le DMBA (7,12-diméthylbenz[a]anthracène) et le TPA (12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate) [16, 87, 89, 140].

La curcumine a aussi prouvé sa capacité à inhiber, d'une part l'activité initiatrice du DMBA sur des tumeurs mammaires [197] et d'autre part, la formation *in vivo* d'adduits chez des rates [47].

Il a aussi été démontré que la curcumine exerce son activité chimopréventive lorsqu'elle est administrée pendant les phases de promotion et de progression de carcinogenèse colique [106].

Une autre étude sur des rats s'est non seulement intéressée aux effets chimopréventifs de la curcumine mais aussi à ses effets sur la phase d'initiation de la carcinogenèse oesophagienne induite par du NMBA (nitrosométhylbenzylamine) [216].

Selon une approche différente, un groupe d'étude a évalué la capacité de la curcumine à prévenir les tumeurs sur des souris Min/+ ou croisées C57BL/6J-Min/+ qui portent une mutation du gène APC et qui spontanément développent de multiples adénomes intestinaux à l'âge de quinze semaines [143]. A un taux journalier de 0.15% dans l'alimentation, la curcumine a diminué la formation tumorale chez les souris Min/+ de 63%. L'examen du tissu intestinal des souris traitées a montré que la prévention des tumeurs par la curcumine est associée à une augmentation de l'apoptose et de la prolifération des entérocytes. La curcumine diminue également l'expression de l'oncoprotéine β -caténine dans les entérocytes de souris Min/+ [143].

En effet, des mutations du gène APC sont retrouvées chez les malades atteints de cancer du colon. Les résultats obtenus dans cette étude ont été concordants avec une étude ultérieure sur les effets de la curcumine sur l'apoptose et la tumérogenèse sur des souris mâles Apc (min) traitées avec le carcinogène humain PhIP (2-amino-1-méthylimidazo[4,5-b]pyridine)[178]. La curcumine a augmenté l'apoptose induite par le PhIP et a inhibé la tumérogenèse induite par le PhIP dans l'intestin grêle des souris Apc (min) [178].

Dans le même contexte, une étude a examiné l'effet préventif de la curcumine sur le développement d'adénomes intestinaux sur des souris C57BL/6J-Min/+, un modèle de FAP ou polypose rectocolique familiale, où elle a diminué le nombre d'adénomes [164]. Ces souris ont reçu soit de la curcumine dans leur alimentation pendant plusieurs semaines, soit une dose unique (100 mg/kg) intrapéritonéale de curcumine.

Dans une étude plus récente, les effets de la curcumine, administrée à une dose journalière de 100 mg/kg, ont été analysés sur des modèles animaux de cancérogenèse hépatique induite par la N-nitrosodéthylamine (DENa) et le phénobarbital. Les chercheurs ont ainsi démontré qu'une dose journalière de 100 mg/kg prévient la réduction de l'activité antioxydante du

glutathion, diminue la peroxydation lipidique et minimise les altérations histologiques induites par la DENA et le phénobarbital [204,205].

Chez des rats traités pendant vingt-deux semaines par de la nicotine et de la curcumine (80mg/kg par intubation intra-gastrique), les profils lipidiques ont été modifiés. En effet, la curcumine a exercé des effets anti-hyperlipidémiques, la consommation de nicotine entraînant une augmentation des acides gras libres, une baisse du cholestérol HDL et une augmentation du cholestérol LDL [103].

Cancer	Carcinogène	Animal	Dose	Référence	Année
Cancers buccaux					
Cancer de la cavité buccale	MNA	hamster	500 ppm	[17]	1992
Cancer de la cavité buccale	NQO	rat	0.5 kg/kg (alimentation) (500 ppm)	[213]	1994
Cancers du foie					
Cancer du foie	diéthylnitrosamine	souris	0,2% (poids/poids)	[37]	2000
Hyperplasie hépatique	diéthylnitrosamine	rat	200 ou 600 mg/kg	[37]	2000
Cancers gastrointestinaux					
ACF	azoxyméthane	rat	2000 ppm	[172]	1993
Cancer aérodigestif	B[a]P	souris	2% (poids/poids)	[196]	1998
Cancer de l'estomac	MNNG	rat	0,05% (poids/poids)	[91]	2001
Cancer de l'œsophage	NMBA	rat	500 ppm	[216]	2000
Cancer du colon	azoxyméthane	souris	0,5-0,2% (poids/poids)	[85]	1994
Cancer du colon	DMH	souris	0,50%	[108]	1998
Cancer du colon	azoxyméthane	rat	2000 ppm	[171]	1995
Cancer du colon	azoxyméthane	rat	0,2 ou 0,6% (poids/poids)	[106]	1999
Cancer du colon	PhIP	souris Apc (min)	2000 ppm	[178]	1994
Cancer du colon	azoxyméthane	rat	1 ou 2% (poids/poids)	[181]	2006
Cancer du colon	azoxyméthane	rat	0,60%	[119]	2004
Cancer du colon	1,2-diméthylhydrazine	rat	0,60%	[195]	2006
Colite	TNBS	souris	0,5-5,0% (poids/poids)	[206]	1998
Colite	DNB	souris	0,25%	[182]	2003
Colite	TNBS	souris	50 mg/kg	[215]	2003
Colite ulcéreuse	DNCB	rat	25-100 mg/kg	[218]	2007
FAD	azoxyméthane	souris	2%	[84]	1992
FAP	-	souris min/+	0,1, 0,2 ou 0,5% (poids/poids)	[164]	2002
Néoplasie aérodigestive	B[a]P	souris	2% ou 5% (Curcuma)	[16]	1992
Néoplasie aérodigestive	B[a]P	souris	0,2 % ou 1 %	[150]	1992
Tumeur duodénale	MNNG	souris	0,5 à 2,0% (poids/poids)	[85]	1994
Cancers de la peau					
Dermatite	TPA+UV A	souris		[95]	1996
Tumeur de la peau	TPA	souris	1,3,10 µmol 2x/semaine (20 semaines)	[89]	1988
Tumeur de la peau	DMBA	souris	10 et 30 µmol	[16]	1992
Tumeur de la peau	DMBA	souris	1, 3, 10µmol	[140]	1993
Tumeur de la peau	TPA	souris	1, 10, 100 ou 3000 nmol	[87]	1995
Tumeur de la peau	TPA	souris	1, 10, 100 ou 3000 nmol	[88]	1997
Tumeur de la peau	TPA	souris		[203]	1989
Tumeur de la peau	DMBA	souris	0,2 % ou 1 %	[150]	1992
Tumeur de la peau	B[a]P et DMBA	souris	1, 10, 100 ou 3000 nmol	[84]	1992
Cancers du poumon					
Cancer du poumon	B[a]P et NNK	souris A/J	2000 ppm	[76]	1999
Cancers de la prostate					
Cancer de la prostate	DMAB et PhIP	rat	15-500 ppm	[92]	2001
Cancers du sang					
Lymphome/leucémie	DMBA	souris SENCAR	2% (poids/poids)	[86]	1998
Cancers du sein					
Tumeur mammaire	DMBA	rat	0,8-1,6% (poids/poids)	[163]	1996
Tumeur mammaire	DMBA	rat	50-200 mg/kg	[197]	1996
Tumeur mammaire	DMBA	rat	1% (poids/poids)	[47]	1998
Tumeur mammaire	DMBA	souris SENCAR	2% (poids/poids)	[86]	1998
Tumeur mammaire	rayons gamma	rat	1% (poids/poids)	[93]	1999
Tumeur mammaire	rayons gamma	rat	1% (poids/poids)	[94]	2002
Tumeur mammaire	DMBA	rat	1% (dibenzoylméthane)	[132]	2001
Tumeur mammaire	DMBA	souris SENCAR	1% (dibenzoylméthane)	[133]	2001
Tumeur mammaire	rayons gamma	rat	1% (poids/poids)	[94]	2002

Abbreviations : ACF, aberrant crypt foci ou cryptes altérées; FAP, polyposse rectocolique familiale; FAD, Dysplasie rectocolique familiale; B[a]P, benzo[a]pyrène; DMBA, 7,12-diméthylbenz[a]anthracène; TPA, 12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate; NNK, 4-(méthyl-nitrosamino)-1-(3-pyridil)-1-butanone; MNA, méthyl (acétoxyméthyl) nitrosamine; NQO, 4-nitroquinoline-1-oxydase; DMBA, 3,2'-diméthyl-4-aminobiphénol; PhIP, 2-amino-1-méthylimidazo[4,5-b]pyridine; DHPN, 2,2'-dihydroxy-di-n-propylnitrosamine; EHEN, N-éthyl-hydroxyéthylnitrosamine.

Tableau 6 : Etudes précliniques sur le cancer, réalisées chez l'animal

V.1.2.2. Un agent anti-tumoral

Devant les innombrables démonstrations des effets anti-prolifératifs de la curcumine *in vitro*, de nombreuses études ont évalué son efficacité sur des modèles animaux (*Tableau 6, p.101*).

La première étude recherchant l'effet anti-tumoral de la curcumine sur un modèle animal date de 1985, sur des cellules de lymphome de souris [117]. Les chercheurs ont encapsulé la curcumine (5 mg/ml) dans des liposomes, et elle a été administrée par voie intra-péritonéale (50 mg/kg) aux souris un jour après l'injection des cellules de lymphome et pendant dix jours. Trente et soixante jours après le traitement, les animaux survivants ont été comptés. Quand la curcumine a été utilisée sous forme liposomale à une concentration de 1 mg/animal, tous les animaux ont survécu à 30 jours et seulement 2 ont développé une tumeur et sont morts avant 60 jours.

Plus récemment, d'autres études se sont intéressées aux effets anti-tumoraux et inhibiteurs sur des cellules de mélanome [153] et sur des métastases pulmonaires de mélanome sur des souris [146].

Odote et al. ont montré que la curcumine est cytotoxique pour les cellules de mélanome B16-R résistantes à la doxorubicine. Ils ont démontré que l'effet cytotoxique observé est dû à l'induction de la mort cellulaire programmée, autrement dit l'apoptose. Ils ont examiné l'efficacité d'une préparation immunitaire prophylactique à partir de cellules B16-R ou d'un traitement par curcumine. La combinaison des deux traitements a inhibé la croissance des cellules B16-R, alors que chaque traitement utilisé seul a montré peu d'effet. De plus, les animaux recevant la combinaison thérapeutique ont vu leur réponse immunitaire augmenter ainsi que leur durée de vie médiane (>82.8%, contre 48% et 45%, respectivement pour le groupe immunisé et le groupe recevant la curcumine) [153].

L'administration orale de curcumine à des doses de 200 nmol/kg de poids corporel chez des souris avec des métastases pulmonaires de mélanome B16F10, a réduit le nombre de nodules cancéreux pulmonaires de 80%. L'espérance de vie des animaux traités par curcumine a été augmentée de 143%. De plus, les taux de collagène pulmonaire et de d'acide sialique sérique ont baissé significativement dans le groupe traité par la curcumine. Le traitement par la curcumine a inhibé l'invasion des cellules de mélanome B16F10 à travers une matrice de collagène, et non à travers un filtre en polycarbonate. Ces résultats suggèrent que la

curcumine inhibe l'invasion des cellules B16F10, en inhibant les MMP, et par conséquent inhibe le phénomène de métastases pulmonaires [146].

D'autres études *in vivo* ont montré les effets de la curcumine sur l'angiogenèse des tumeurs et sur les marqueurs biologiques COX 2 et VEGF dans des cellules de carcinome hépatocellulaire implantées chez des souris *nude* [225].

Un groupe de recherche a démontré que l'administration systémique de curcumine (20 µg/kg) durant six jours consécutifs à des rats porteurs d'hépatome ascitique Yoshida AH-130, réduisait significativement la croissance tumorale [29].

En même temps, d'autres chercheurs ont montré que la curcumine peut supprimer la croissance de carcinomes de la tête et du cou [138], module la croissance du cancer de la prostate chez les rongeurs [53] et inhibe la croissance du cancer pancréatique humain chez la souris *nude*, en partie en inhibant l'angiogenèse et en induisant l'apoptose [180].

De plus, la curcumine diminue le potentiel prolifératif et augmente le potentiel apoptotique de cellules de cancer de la prostate androgène-dépendant et -indépendant *in vitro*, en modulant les protéines anti-apoptotiques et en interférant avec les récepteurs des facteurs de croissance. Pour étendre ces informations, un groupe de chercheurs a évalué le potentiel anticancer de la curcumine dans un modèle de cancer prostatique chez la souris *nude*. Les cellules LNCaP androgène-dépendantes ont été injectées par voie sous-cutanée. Le groupe expérimental a reçu un régime synthétique contenant 2% de curcumine pendant 6 semaines.

A la fin de l'expérience, les tumeurs ont été prélevées et évaluées pour la pathologie, la prolifération cellulaire, l'apoptose et la vascularisation. Les résultats ont montré que la curcumine induit une baisse marquée de la prolifération cellulaire et une augmentation de l'apoptose. Il a été conclu que la curcumine est un agent thérapeutique anti-cancéreux potentiel, car elle a inhibé la croissance du cancer de la prostate chez ces souris et elle a le potentiel de prévenir la progression de ce cancer [53].

D'autres études plus récentes ont évalué les effets chémo- et radio-sensibilisants de la curcumine. Par exemple, les effets chémo-sensibilisants de la curcumine ont été évalués en combinaison avec le paclitaxel sur des métastases pulmonaires de cancer du sein [6].

Ses effets ont aussi été recherchés sur des cellules humaines de cancer du sein MDA-MB-231 implantées sur un modèle de souris [18] et on a observé que le nombre de métastases baissait significativement après une injection intercardiaque de curcumine, une démonstration claire des espoirs fondés sur le rôle de la curcumine dans la prévention des métastases [18].

On s'est également intéressé aux effets de la curcumine utilisée seule et en combinaison contre plusieurs cancers. Il a été démontré que :

- l'association de la curcumine et de la gemcitabine inhibe la croissance du cancer pancréatique chez des souris *nude* en inhibant l'expression du gène NF- κ B, la prolifération cellulaire et l'angiogenèse [114]
- l'association de la curcumine avec du docetaxel est efficace contre le cancer humain de l'ovaire chez des souris *nude* [134]
- la curcumine peut supprimer la croissance de glioblastomes humains chez des rongeurs [12]
- la curcumine sensibilise à l'oxaliplatine les cancers du colon chez la souris *nude* [129]

De plus, d'autres études ont prouvé que la curcumine sensibilise des cancers de la prostate à la chimiothérapie et aux rayons en diminuant l'expression de l'oncogène MDM2 [131].

Ensembles, toutes ces études *in vivo* révèlent le potentiel anti-cancer de la curcumine, lorsque celle-ci est administrée seule ou en association à des agents de chimiothérapie courants ou à la radiothérapie (*tableau 7, p.105*).

Tumeur	Voie d'administration	Dose	Modèle	Référence
Ascites ²	i.p.	50 mg/kg	Ascites	[117]
Ascites	i.p.	50 mg/kg	Ascites	[179]
Sein ¹	Alimentaire	2 % (poids/poids)	Orthotopique	[6]
Sein ¹	Alimentaire	1 % (poids/poids)	Orthotopique	[18]
Colon ²	i.v.	40 mg/kg	Xénogreffe	[129]
Cancer gastrique	Orale	50-200 mg/kg	Xénogreffe	[42]
Glioblastome	i.t.	10 mg/kg	Orthotopique	[12]
HCC ³		100-200 mg/kg	Orthotopique	[154]
Hépatome	Orale	50-200 mg/kg	Xénogreffe	[42]
HNSCC ⁴	Sous-cutanée	50-250 µmol/L	Xénogreffe	[138]
Leucémie	Orale	50-200 mg/kg	Xénogreffe	[42]
Mélanome	i.p.	25 mg/kg	Xénogreffe	[153]
Ovaires	i.p.	500 mg/kg	Orthotopique	[134]
Pancréas ²	i.v.	40 mg/kg	Xénogreffe	[180]
Pancréas	Gavage	1 mg/kg	Orthotopique	[114]
Prostate	Alimentaire	2 % (poids/poids)	Xénogreffe	[53]
Prostate	Gavage	5 mg/kg	Xénogreffe	[80]
Prostate	Gavage	5 mg/jour	Xénogreffe	[16]

1 : métastases pulmonaires – 2 : curcumine liposomale – 3 : HCC carcinome hépatocellulaire – 4 : HNSCC : carcinome spinocellulaire de la tête et du cou – i.p. : intra-péritoneal – i.t. : intra-tumoral – i.v. : intra-veineux

Tableau 7 : liste d'études décrivant les effets anti-tumoraux de la curcumine sur des modèles animaux

V.2. Mécanisme d'action anti-cancéreux de la curcumine

Nous allons voir comment des altérations au niveau du cycle cellulaire contribuent à la transformation maligne des cellules normales et comment la curcumine exerce ses effets anti-néoplasiques.

V.2.1. La prolifération cellulaire et l'apoptose

La prolifération cellulaire et la mort cellulaire sont des destins cellulaires diamétralement opposés mais étroitement liés. Il existe un petit chevauchement mécanique entre les machineries qui conduisent à la prolifération et à l'apoptose. En effet, les deux processus sont couplés à différents niveaux par les acteurs moléculaires individuels responsables de l'orchestration de l'expansion cellulaire. Les mêmes acteurs sont souvent des cibles pour les mutations oncogéniques, et, dans la plupart des cas, les mutations qui affectent la prolifération coopèrent avec celles de l'apoptose pendant la transformation et la tumorigénèse. Mais, le

phénomène d'apoptose induite par les oncogènes est maintenant accepté comme étant un mécanisme inné de suppression des tumeurs, les lésions oncogéniques déclenchant la machinerie du suicide cellulaire.

Dans les cellules normales, il y a une balance entre les signaux de promotion et de restriction de croissance, ce qui permet à la prolifération d'avoir lieu uniquement si elle est nécessaire, comme lors de la cicatrisation ou du *turn over* normal des cellules. La prolifération et la différenciation des cellules durant ces processus sont ordonnées et cessent lorsqu'elles ne sont plus nécessaires. Dans les cellules tumorales ce processus est rompu, la prolifération continue des cellules a lieu ainsi que la perte de différenciation. Ainsi, une cellule normale devient maligne lorsque la prolifération cellulaire n'est plus contrôlée. De plus, les cellules cancéreuses possèdent d'autres caractéristiques comme l'angiogenèse, le développement de métastases et la suppression de l'apoptose.

V.2.2. Le contrôle du cycle cellulaire par les cyclines

Le cycle cellulaire est une succession de quatre phases : G1, S, G2, M, en réponse à des facteurs de croissance ou à des stimulations mitogéniques. Les phases de synthèse de l'ADN (phase S) et de mitose (phase M) sont précédées de phases intermédiaires (G1, G2).

Deux types de contrôle du cycle cellulaire sont reconnus : une cascade de phosphorylations de protéines qui font passer les cellules d'un stade à l'autre et l'existence de points de contrôle qui surveillent l'apparition d'événements critiques et retardent la progression vers l'étape supérieure si nécessaire.

Le premier type de contrôle met en jeu une famille de kinases hautement régulée. L'activation d'une kinase requiert généralement l'association avec une seconde sous-unité qui est exprimée à une période appropriée du cycle cellulaire ; c'est une sous-unité « cycline » qui s'associe avec une « kinase cycline dépendante ou CDK » pour créer un complexe actif. Les phosphorylations et déphosphorylations régulées ajustent l'activité des complexes cycline-CDK et assurent les transitions délimitées entre les étapes du cycle cellulaire. La progression ordonnée à travers la phase G1 vers les autres phases du cycle cellulaire est régulée par

l'assemblage et l'activation de trois complexes cycline-cdk, la cycline D et CDK 4 ou 6, la cycline E et CDK 2, la cycline A et CDK 2 (*Figure 52, p.108*).

Les aberrations génétiques dans les circuits régulateurs qui gouvernent la transition vers la phase G1 du cycle cellulaire sont fréquemment retrouvées dans les cancers, et la surexpression de la cycline D1 est l'une des plus fréquentes altérations observées. Dans les cellules normales, l'expression de la cycline D1 est étroitement régulée par des signaux mitogéniques mettant en jeu la voie Ras. L'augmentation de la cycline D1 a lieu tôt lors de la tumorigénèse.

Pour initier le cycle cellulaire, les CDK associées aux cyclines D et E contribuent à la phosphorylation du pRB (protéine du rétinoblastome), un suppresseur de tumeur capable de bloquer le cycle cellulaire lorsqu'il est associé avec E2F, un facteur de transcription. Lorsque pRB est phosphorylé, il se dissocie de E2F, ce qui permet l'activation transcriptionnelle. Cela signifie que pRB est nécessaire pour restreindre l'entrée dans le cycle cellulaire et prévenir les cancers.

Les inhibiteurs naturels des CDKs (CDKi), des familles INK4 et CIP1/KIP, sont également des inhibiteurs du cycle cellulaire, ils empêchent la complexation entre une cycline et sa kinase CDK.

L'association de la cycline E avec CDK2 est active à la transition G1-S et la cellule entre directement en phase S. La progression en phase S est dirigée par le complexe cycline A-CDK2 et le complexe cycline A-CDK1 est important en G2. Le complexe CDK1-cycline B est nécessaire pour entrer en mitose.

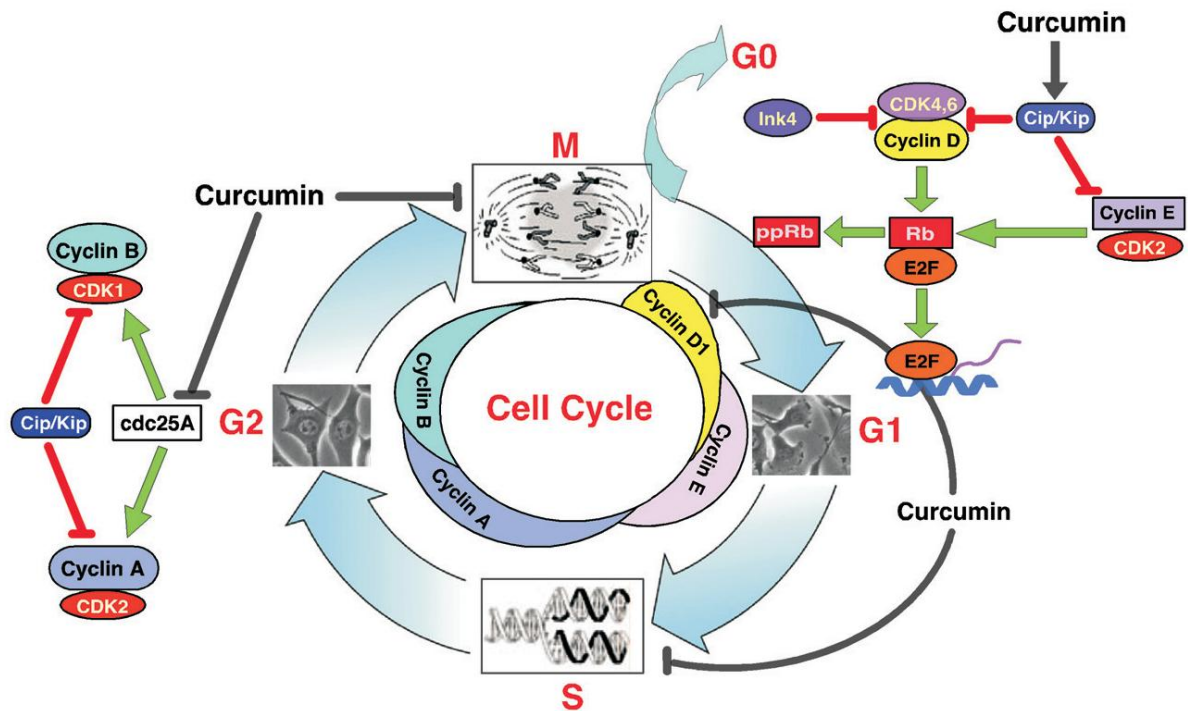


Figure 52 : Le cycle cellulaire et son contrôle, d'après [68]

V.2.3. Le contrôle du cycle cellulaire par p53

p53, un gène suppresseur de tumeur, a un rôle central dans la régulation du cycle cellulaire. C'est un gardien du génome, car lorsqu'apparaît un dommage sur l'ADN, p53 entraîne l'arrêt du cycle cellulaire. De plus, p53 a un rôle dans l'apoptose car il est capable d'activer des protéines pro-apoptotiques.

Dans les cellules normales, l'activation de Myc et Ras, des signaux oncogéniques, engage le réseau suppresseur de tumeur à plusieurs points, par exemple par le circuit ARF-p53 (figure 53, p.109). Dans les cellules normales, ARF est actif et détecte toute activité oncogénique. Il dégrade alors MDM2, ce qui permet de libérer p53, qui induit alors la mort cellulaire par apoptose. p53 induit également p21 qui stoppe alors le cycle cellulaire. Lorsque ARF et p53 sont déficients, il n'y a plus de contrôle et les cellules cancéreuses prolifèrent.

De plus, les dommages sur l'ADN activent p53 afin d'avoir une réponse anti-proliférative.

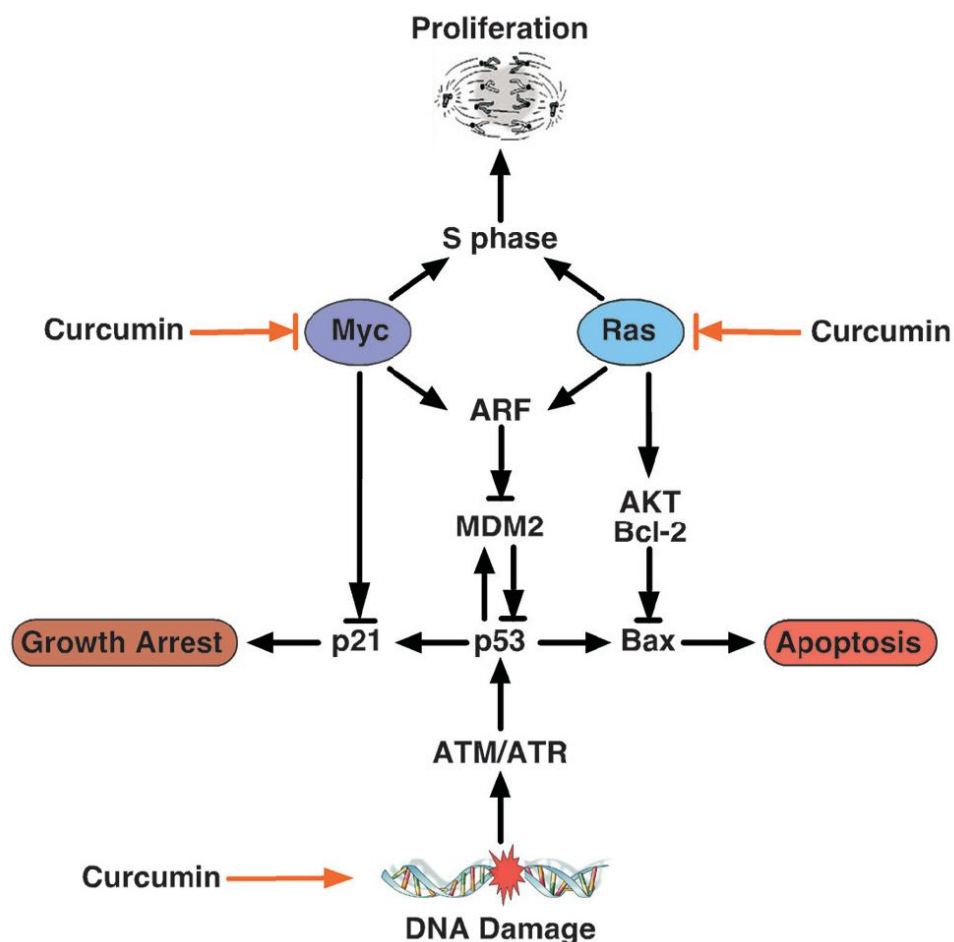


Figure 53 : Le circuit ARF-p53 dans le développement des tumeurs, d'après [68]

V.2.4. Cycle cellulaire et apoptose : deux côtés d'une même pièce

Le processus fondamental de progression à travers le cycle cellulaire et de la mort cellulaire programmée implique l'interaction complexe de plusieurs familles de protéines de manière systématique et coordonnée. Ce sont des processus distincts reliés étroitement et jouant ensemble un rôle important dans la sensibilité des cellules malignes à la chimiothérapie. Le cycle cellulaire et l'apoptose sont reliés intimement, comme en témoigne le rôle central de p53, à la fois dans l'arrêt du cycle cellulaire et dans l'induction de l'apoptose. Les cellules entreprenant un arrêt du cycle sont protégées de l'apoptose et sont résistantes aux agents cytotoxiques.

V.2.5. Curcumine et cancer

La curcumine revendique son activité anti-tumorale dans les cellules cancéreuses en altérant le cycle cellulaire dérégulé via les voies cycline-dépendante, p53-dépendante et -indépendante.

Les effets anti-tumoraux de la curcumine sont attribués en partie à la suppression de la prolifération cellulaire, la réduction de la masse tumorale et l'induction de l'apoptose dans de multiples modèles de cancer *in vitro* et *in vivo*. La curcumine inhibe plusieurs niveaux de la transcription pour restreindre la prolifération cellulaire.

Elle induit l'apoptose p53 dépendante dans les cancers du colon, du sein, de la vésicule biliaire, des neurones, du poumon, de l'ovaire, etc., et à la fois l'arrêt en phase G2/M p53-dépendante et -indépendante dans des cellules de cancer colorectal.

La curcumine promeut le clivage de la β -caténine médiée par la caspase 3, diminue la capacité de transactivation β -caténine/Tcf-Lef pour c-Myc et la cycline D1. Elle active aussi les caspases-7 et -9 et induit le clivage de la polyadénosine-5'-diphosphate-ribose polymérase en régulant le NF- κ B dans des cellules de myélome multiple.

De plus, la curcumine inhibe l'activation de l'EGFR, l'activité de la protéine kinase SRC et inhibe l'activité de plusieurs récepteurs nucléaires.

Les effets inhibiteurs de la curcumine sur Cox-2 et la cycline D1, médiés à travers NF- κ B, réduit aussi la croissance des cellules tumorales. L'induction de l'arrêt en G2/M et l'inhibition de l'activité de la Cox-2 ont été constatées dans des cellules humaines de cancer de la vésicule biliaire.

Elle induit l'apoptose de cellules de cancer colorectal par la phosphorylation de c-Jun dépendante de JNK et déclenche l'apoptose induite par le TNF- α dans des cellules de cancer de la prostate.

La curcumine arrête la croissance cellulaire en phase G2/M et induit l'apoptose dans des cellules humaines de mélanome en inhibant l'activation de NF- κ B et ainsi la déplétion de l'oxyde nitrique endogène.

De plus, dans des cellules de lymphome, la curcumine a induit l'arrêt du cycle cellulaire en phase de transition G1/S et a induit l'apoptose. Dans la leucémie à cellule T, la curcumine a induit l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose en inhibant les voies Jak-STAT et NF-κB.

En arrêtant la croissance cellulaire ou en induisant l'apoptose, la curcumine améliore la différenciation en ciblant la voie PI3-AKT et les signaux médiés par SRC et PPAR. Cette action de la curcumine promeut la sortie des cellules du cycle. Tous ces faits rapportés indiquent que la curcumine affirme ses effets anti-cancéreux en modulant les machineries de régulation du cycle des cellules cancéreuses.

V.2.5.1. La curcumine manipule la voie des cyclines

Il est clair que la curcumine épargne les cellules normales de l'apoptose, ce qui la rend inoffensive.

Des travaux sur des cellules de cancer du sein et des cellules non malignes, ont montré que la curcumine n'a pas altéré la progression du cycle cellulaire du carcinome, mais a induit l'apoptose en phase G2 du cycle cellulaire et a bloqué la progression du cycle des cellules non malignes sans provoquer l'apoptose. La curcumine paraît épargner les cellules normales en les arrêtant en phase G0 du cycle cellulaire par l'inhibition de la cycline D1 et de ses protéines kinases ou par l'activation des protéines inhibitrices.

Les expériences sur des cellules ayant un cycle dérégulé ont montré que la curcumine n'altère pas le niveau d'expression de la cycline D1 dans les cellules cancéreuses, mais que dans les cellules normales, où l'expression de la cycline D1 est étroitement régulée par les signaux mitogéniques, son expression est inhibée par la curcumine. Cette incapacité de la curcumine à inhiber l'expression de la cycline D1 dans les cellules à cycle dérégulé sert de base pour la régulation différente des cellules cancéreuses et normales. En plus, la curcumine peut inhiber l'association de la cycline D1 avec CDK4/CDK6 ou la phosphorylation de pRB dans des cellules cancéreuses où l'expression de la cycline D1 n'est pas dérégulée et les arrête en phase G0/G1.

Elle inhibe la prolifération des cellules néoplasiques en diminuant l'activité de la CDK1 kinase et en arrêtant les cellules au point de contrôle G2/M. La surexpression de la cycline D1

rend les cellules sensibles à la toxicité de la curcumine. Ces résultats expliquent bien pourquoi il n'y a pas d'arrêt du cycle dans les cellules cancéreuses, malgré une activation de p53 et une augmentation du niveau de Cip1. En fait, le niveau de cycline D1 est très élevé dans ces cellules et reste inchangé pendant le traitement par la curcumine. Donc, la quantité de Cip1, augmentée grâce à la curcumine, n'est pas suffisante pour dépasser la cycline D1 et pour stopper la progression du cycle cellulaire. D'un autre côté, dans les cellules non malignes, le taux de Cip1 augmente avec l'inhibition de la cycline D1, faisant passer le rapport Cip1/cyclineD1 à une valeur supérieure à 1, et c'est une cause de l'arrêt du cycle cellulaire sans apoptose. Ceci explique les différents effets de la curcumine sur les cellules normales et malignes.

V.2.5.2. La curcumine régule p53

La curcumine peut induire la mort des cellules cancéreuses par la voie p53, cette protéine étant un régulateur clé du cycle cellulaire puisqu'elle peut activer les inhibiteurs du cycle cellulaire comme Cip1, et, s'il arrive un dommage sur l'ADN durant la prolifération et si ce dommage est irréparable, elle induit l'apoptose en induisant l'expression de protéines proapoptotiques comme BAX.

V.2.5.3. La curcumine et la voie p53-indépendante

La curcumine peut induire l'apoptose des façons suivantes :

- En activant les caspases 3 et 8
- En bloquant la voie NF- κ B
- En supprimant l'inhibiteur de l'apoptose XIAP
- En inhibant la PKC, l'EGFR tyrosine kinase, l'I κ B kinase
- En inhibant les oncogènes c-jun, c-fos, c-myc, NYK, MAPKs, ELK, PI3K, AKT, CDKs et iNOS
- En induisant l'apoptose dépendante de JNK : la curcumine induit la phosphorylation de c-jun par JNK et stimule l'activité transcriptionnelle d'AP-1.
- Par la voie ubiquitine-protéasome

V.2.5.4. Les autres fonctions de la curcumine

La curcumine inhibe l'angiogenèse directement et via la régulation de facteurs de croissance angiogéniques comme le VEGF, le basic fibroblast GF et l'EGF, ainsi que les gènes comme l'angiopoïétine 1 et 2, l'hypoxie-inductible facteur 1, l'hème-oxygénase 1, et les facteurs de transcription comme NF- κ B.

La production des facteurs de croissance angiogéniques et la génération des métalloprotéinases, toutes deux intrinsèques à la formation de nouveaux vaisseaux, sont influencées par la curcumine.

La curcumine régule les protéines impliquées dans l'adhésion cellule à cellule comme la β -caténine, la cadhérine E et l'APC et inhibe la production de cytokines reliées à la croissance cellulaire comme le TNF- α et l'IL-1.

En plus, la curcumine réduit l'expression des molécules de surface membranaire comme l'ICAM-1, la VCAM-1 et la sélectine E et les métalloprotéinases, qui jouent un rôle important dans l'adhésion cellulaire et le développement des métastases.

La curcumine peut aussi étouffer les espèces réactives de l'oxygène et supprimer les radicaux superoxyde et hydroxyle, et inhiber la production d'oxyde nitrique en réprimant l'expression de l'iNOS.

La curcumine induit également les enzymes de phase II comme la glutathion S transférase et l'époxyde hydrolase, qui jouent un rôle protecteur en éliminant les substances toxiques et oxydantes, constituant une prévention dans les stades précoces de la carcinogenèse.

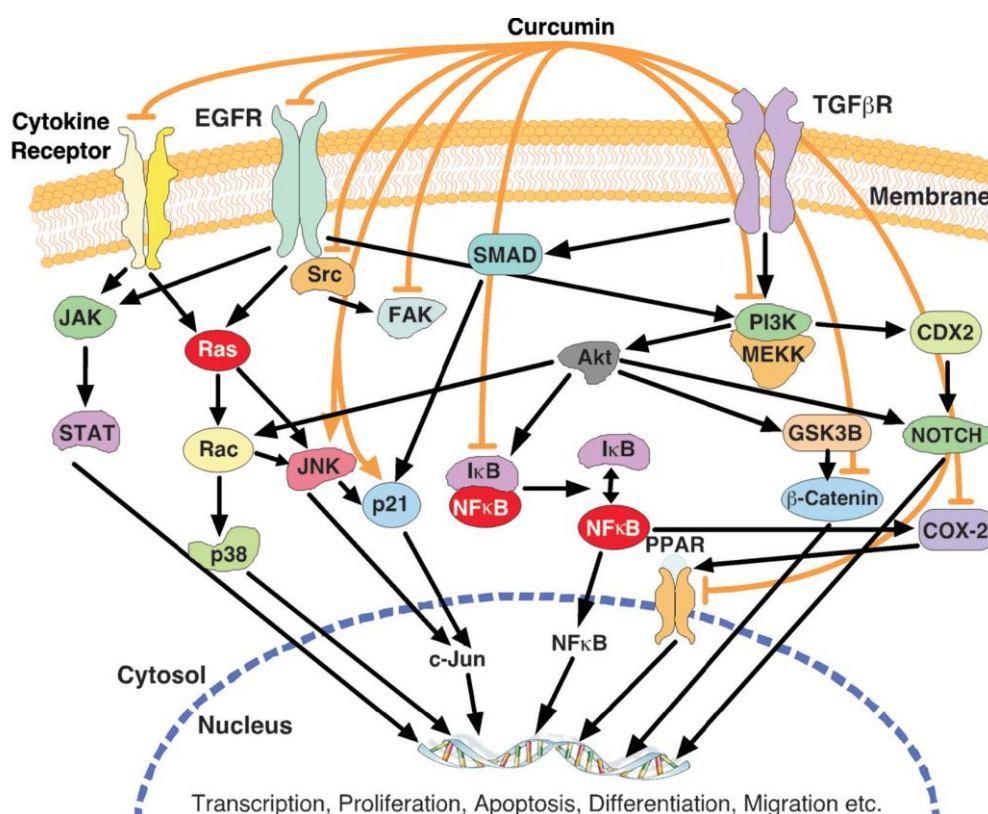


Figure 54 : Les différents niveaux des cibles de signalisation oncogénique contrôlés par la curcumine, d'après [68]

La curcumine peut agir comme un puissant immuno-modulateur qui peut réguler l'activation des cellules T, des cellules B, des macrophages, des neutrophiles, des cellules *natural killer* et des cellules dendritiques. La curcumine peut aussi réprimer l'expression de nombreuses cytokines pro-inflammatoires comme TNF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, et les chémokines, préférentiellement par l'inactivation du facteur de transcription NF-κB.

De plus, la curcumine peut, à faible dose, améliorer la réponse des anticorps. De nombreuses études ont permis de tirer la conclusion que la curcumine pourrait être utilisée seule ou en combinaison avec les médicaments anti-cancer classiques pour maintenir la capacité immunologique du patient, qui peut être affectée par la maladie et/ou le traitement [68].

V.3. Effets chémosensitifs et radiosensitifs de la curcumine

V.3.1. Chimiosensibilisation

La chimiosensibilité est la susceptibilité d'une cellule tumorale aux effets cytotoxiques des médicaments anti-cancéreux. La plupart des agents chimiothérapeutiques induisent fréquemment des résistances aux traitements. HER2, un récepteur de facteur de croissance surexprimé dans le cancer du sein, est impliqué dans la résistance au taxol, probablement par l'activation de NF- κ B. La résistance acquise aux agents chimiothérapeutiques est préférentiellement médiée par des mécanismes incluant la production de la protéine MDR. La résistance multiple aux drogues est un phénomène qui est souvent associé à une baisse de l'accumulation intracellulaire du médicament dans les cellules tumorales, résultant de l'augmentation de l'efflux de la substance. Ceci est fréquemment lié à la surexpression de la glycoprotéine-P à la surface des cellules tumorales, afin de réduire la cytotoxicité.

La curcumine augmente les effets cytotoxiques des agents chimiothérapeutiques, dont la doxorubicine, le tamoxifène, le cisplatine, la camptothécine, la daunorubicine, la vincristine et le melphalan.

En premier lieu, la combinaison du taxol avec la curcumine augmente les effets anticancéreux, en comparaison au taxol utilisé seul. Au niveau cellulaire cette combinaison augmente l'activation des caspases et le relargage du cytochrome C [5].

Similairement, la combinaison de la curcumine avec le cisplatine résulte en une activité antitumorale synergique dans les cellules cancéreuses hépatiques HA22T/VGH, qui expriment le NF- κ B activé. La combinaison de la curcumine avec le cisplatine conduit à une diminution additive de l'expression de c-myc, Bcl-X_L, c-IAP-2 et XIAP, ces deux dernières étant des IAP (protéines inhibitrices de l'apoptose) [152].

Ensuite, comme nous l'avons vu précédemment, la curcumine a été cytotoxique pour les cellules B16-R de mélanome résistantes à la doxorubicine [153].

Le NF- κ B est impliqué dans le développement de la résistance aux drogues des cellules cancéreuses. La curcumine a été capable de diminuer l'activation du NF- κ B provoquée par la doxorubicine [5].

De plus, la multirésistance aux drogues est une cause majeure de l'échec des chimiothérapies. L'un des mécanismes de résistance est la surexpression de pompes d'efflux des drogues comme la P-gp et la MRP-1. Ainsi, le traitement de cellules HEK 293 exprimant MRP-1 par de l'étoposide en présence de curcuminoïdes (10 μ M), a augmenté la sensibilité des cellules à l'étoposide. La curcumine a également diminué l'expression de la P-gp et l'activation de la caspase-3 dans des cellules de cancer gastrique MDR. Ces cellules traitées avec la curcumine a permis de diminuer la valeur IC50 de la vincristine et de favoriser l'apoptose de façon dose-dépendante [5].

Des concentrations sub-toxiques de curcumine sensibilisent les cellules cancéreuses rénales humaines à l'apoptose. De plus, le traitement par la curcumine augmente la génération d'espèces réactives de l'oxygène. Enfin, la curcumine a causé la mort cellulaire dans les cellules de mélanome exprimant le mutant p53, qui sont résistantes aux chimiothérapies conventionnelles [5].

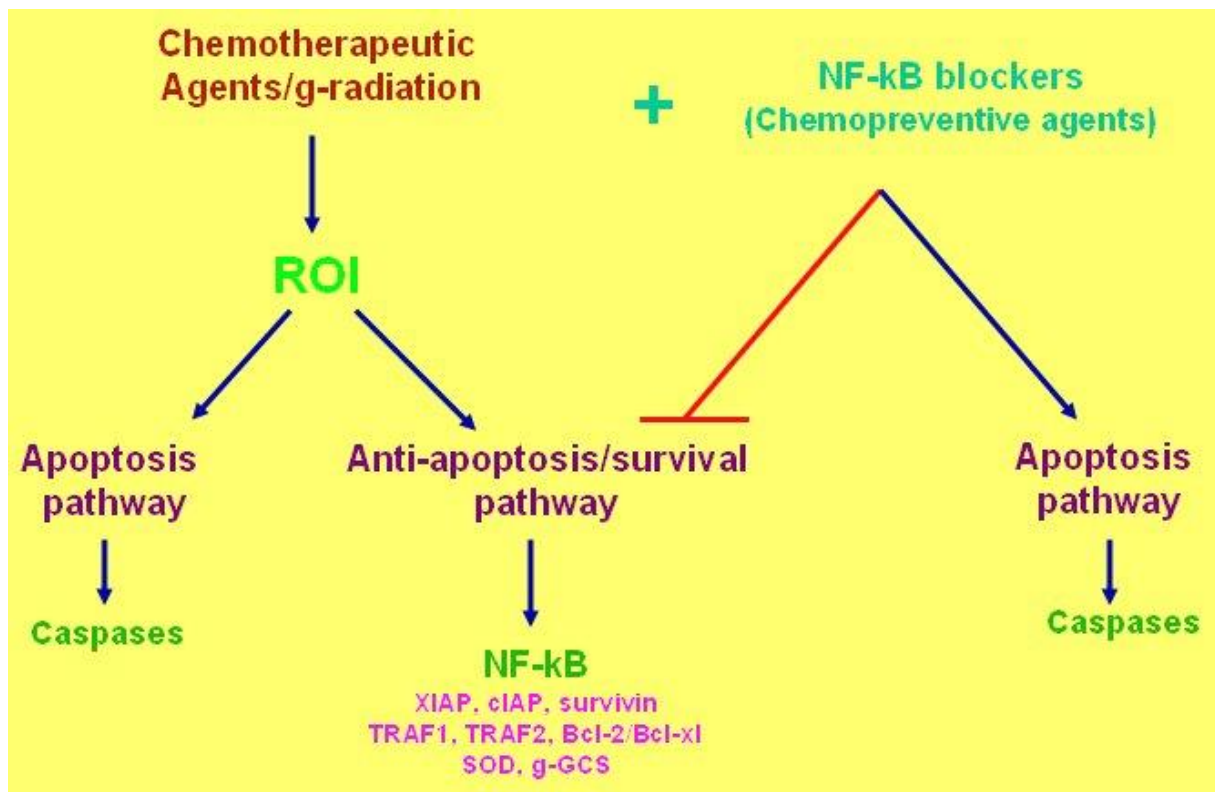


Figure 55 : La curcumine, un agent chémosensitif, d'après [5]

Chimiosensibilisation <i>in vitro</i>:	Références
Potentialise les effets cytotoxiques de la doxorubicine, du 5-FU et du paclitaxel contre les cellules de cancer de la prostate	[81]
Sensibilise les cellules de myélome multiple à la vincristine et au melphalan	[22]
Améliore la cytotoxicité du cisplatine contre des cellules cancéreuses de l'ovaire	[31]
Potentialise les effets antitumoraux du butyrate de sodium contre les cellules érythroleucémiques	[141]
Potentialise les effets inhibiteurs de croissance du 5-FU contre les cellules humaines de carcinome gastrique	[110]
Potentialise les effets antitumoraux et apoptotiques de la doxorubicine contre les cellules de carcinome hépatocellulaire	[152]
Potentialise les effets antitumoraux et apoptotiques du cisplatine contre les cellules de carcinome hépatocellulaire	[152]
Améliore les effets anti-tumoraux du taxol contre les cellules cancéreuses du col de l'utérus	[19]
Potentialise la cytotoxicité du paclitaxel envers les cellules de cancer du sein	[6]
Potentialise les effets apoptotiques du célécoxib contre les cellules de cancer pancréatique	[128]
Améliore les effets apoptotiques du cisplatine contre les cellules de cancer du col de l'utérus SiHa, mais non les HeLa	[219]
Améliore les effets apoptotiques de la vinorelbine contre les cellules squameuses humaines du carcinome pulmonaire	[184]
Augmente les effets apoptotiques du cisplatine contre les lignées cellulaires des cancers de l'ovaire et du sein	[36]
Potentialise l'apoptose induite par la gemcitabine et le paclitaxel dans des cellules cancéreuses de la vésicule biliaire	[104]
Potentialise l'activité anti-tumorale du docétaxel contre les lignées cellulaires de cancer de l'ovaire	[134]
Augmente les effets anti-tumoraux de l'oxaliplatine contre les cellules de cancer colorectal	[82]
Augmente les effets cytotoxiques de la gemcitabine sur les lignées cellulaires d'adénocarcinome pancréatique (<i>figure 56, p.118</i>)	[114,178]
Améliore les effets antitumoraux de la gemcitabine contre les cellules de cancer de la prostate	[131]
Potentialise la cytotoxicité du cisplatine, de l'étoposide, de la camptothécine, et de la doxorubicine contre les cellules de gliomes de rats et humaines	[48]
Améliore les effets antitumoraux de l'oxaliplatine contre les lignées cellulaires de cancer colorectal	[129]
Améliore les effets antitumoraux de la vincristine et des inhibiteurs PDE4 dans les leucémies lymphoïdes chroniques à cellules B humaines	[60]
Améliore les effets antitumoraux du 5-FU et du FOLFOX (5-FU plus oxaliplatine) contre les cellules de cancer du colon	[161]
Chimiosensibilisation <i>in vivo</i>:	
Augmente les effets inhibiteurs de croissance du célécoxib contre les cellules de cancer colorectal chez les rats	[128,195]
Améliore les effets antitumoraux de l'oxaliplatine contre le cancer colorectal chez la souris	[129]
Potentialise des activités antitumorales de la gemcitabine contre le cancer pancréatique chez la souris	[114]
Potentialise l'activité antitumorale du docétaxel contre le cancer de l'ovaire chez la souris	[134]
Améliore les effets antitumoraux de la gemcitabine contre le cancer de la prostate chez la souris	[131]
Chimio-résistance <i>in vitro</i>:	
Antagonise les effets apoptotiques de la camptothécine, la méchloréthamine, et de la doxorubicine dans des cellules humaines de cancer du sein	[200]
Réduit la néphrotoxicité du cisplatine chez le rat	[112]
Chimio-résistance <i>in vivo</i>:	
Antagonise les effets apoptotiques du cyclophosphamide chez la souris	[200]

Tableau 8 : La curcumine potentialise les effets de la chimiothérapie

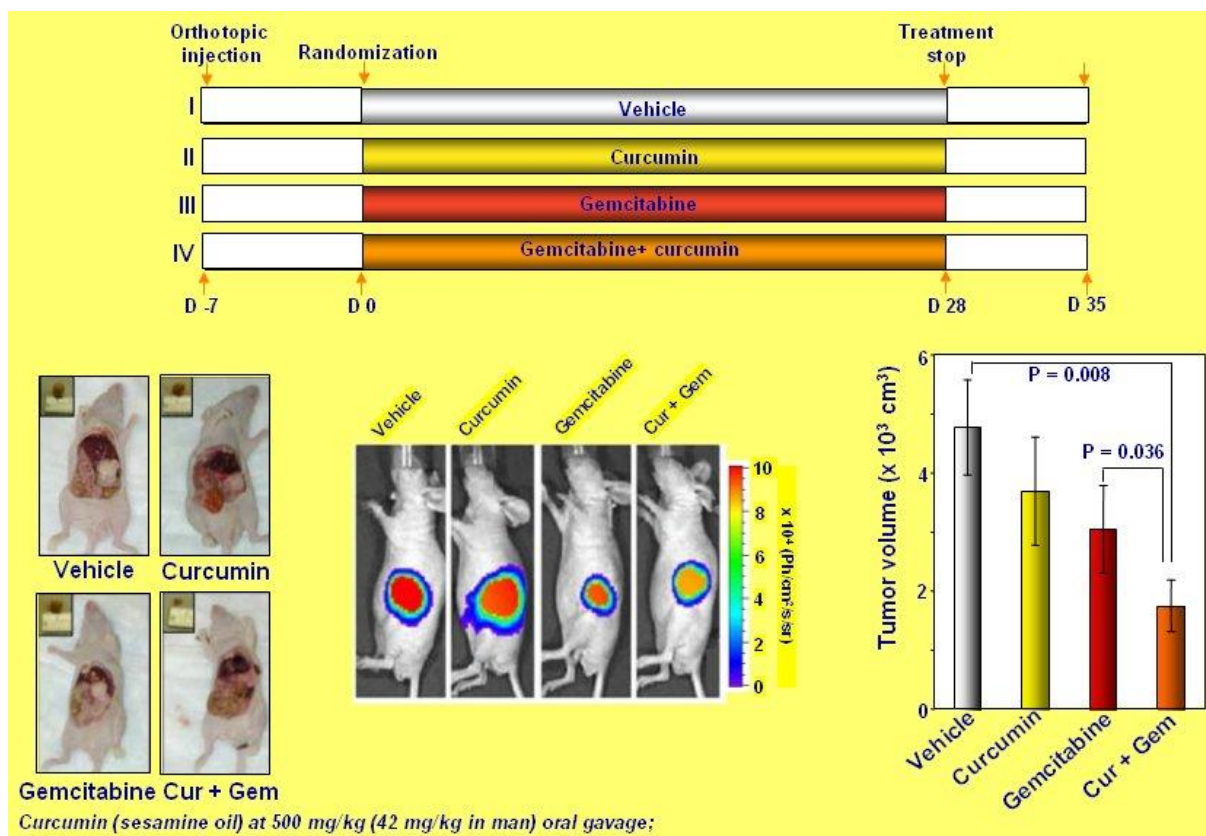


Figure 56 : La curcumine potentialise des activités antitumorales de la gemcitabine contre le cancer pancréatique chez la souris, d'après [114]

V.3.2. Radiosensibilisation

La radiothérapie joue un grand rôle dans le traitement des cancers. Malheureusement, certaines personnes développent une radiorésistance. Sur des cellules de cancer de la prostate PC-3 avec le gène de la p53 mutant, la curcumine a augmenté l'apoptose. Dans les cellules PC-3, la radiation entraîne une surexpression du TNF α , conduisant à une augmentation de l'activité du NF- κ B et à l'induction de la protéine BCL2. La curcumine, en combinaison à la radiation, inhibe l'activité du NF- κ B, d'où la répression de BCL2. Ces résultats suggèrent que la curcumine est un puissant agent radiosensitif, et qu'elle agit en surmontant les effets de la radiation qui induit l'expression des gènes de survie dans le cancer de la prostate [34].

De même, dans une étude, l'incubation de cellules de carcinome à cellules squameuses avec de la curcumine seule n'a pas diminué le nombre de cellules, ni leur capacité à former des colonies. Par contre, lors de l'irradiation, le nombre de cellules a baissé significativement si les cellules étaient traitées par la curcumine et leur capacité à former des colonies a été diminuée [107].

C'est pourquoi la curcumine pourrait servir d'adjuvant à la radiothérapie.

Radiosensibilisation <i>in vitro</i>:	Référence
Inhibe les effets apoptotiques de la thérapie photodynamique contre les cellules humaines de carcinome épidermique	[32]
Améliore les effets antitumoraux de l'irradiation contre les cellules de cancer de la prostate	[34,131]
Augmente la radiosensibilité des cellules de carcinome à cellules squameuses	[107]
Potentiale la cytotoxicité des radiations (5 Gy) contre les lignées cellulaires de gliome humaines et de rat	[48]
Augmente les effets antiprolifératifs des radiations (UVA et visible) contre les lignées cellulaires de kératinocytes humains	[55]
Augmente les effets apoptotiques des radiations (UVB) contre les lignées cellulaires de kératinocytes humains	[159]
Améliore les effets antitumoraux des radiations (2Gy) contre les cellules humaines de neuroblastome	[14]
Améliore les effets anti-tumoraux des radiations ionisantes contre les cellules de carcinome du col de l'utérus	[99]
Radiosensibilisation <i>in vivo</i>:	
Améliore les effets antitumoraux de l'irradiation contre les cellules de cancer de la prostate chez la souris	[131]
Améliore les effets antitumoraux de la radiothérapie fractionnée (4Gy) contre le cancer colorectal chez la souris	[113]

Tableau 9 : La curcumine potentialise les effets de la radiothérapie

VI. ETUDES PRECLINIQUES

VI.1. Maladies cardiovasculaires

VI.1.1. Athérosclérose et infarctus du myocarde

Les effets de la curcumine sur l'infarctus du myocarde ont été étudiés sur des rats et des chats [51]. La curcumine a protégé les animaux contre la baisse de pression artérielle retrouvée après les ischémies. Le prétraitement par la curcumine a prévenu l'élévation des taux de malondialdéhyde (MDA) induite par l'ischémie et le relargage de lactate déshydrogénase mais n'a pas affecté l'activité de la myéloperoxydase. Donc, la curcumine prévient les changements liés à l'ischémie dans le cœur des chats.

De plus, la prolifération de cellules mononucléaires périphériques sanguines et de cellules vasculaires de muscle mou sont une marque d'athérosclérose. La curcumine est capable d'inhiber la prolifération de ces cellules [83]. Ceci suggère que la curcumine peut être utile pour la prévention des changements pathologiques associés à l'athérosclérose [5].

VI.1.2. Baisse du cholestérol sérique

De nombreuses études suggèrent que la curcumine diminue le taux du cholestérol sérique. Par exemple, dans une étude, l'administration orale de curcumine à des souris a diminué la peroxydation lipidique dans le foie, le poumon, le rein et le cerveau. L'administration de curcumine a aussi baissé significativement les taux de cholestérol dans le sérum et les tissus, indiquant que l'usage de la curcumine protège des lésions induites par la peroxydation lipidique comme les dommages causés au foie et les maladies artérielles [5].

VI.1.3. Inhibition de l'oxydation des LDL

L'oxydation des LDL joue un rôle important dans le développement de l'athérosclérose. Plusieurs études chez les animaux suggèrent que la curcumine inhibe l'oxydation des LDL [5].

VI.1.4. Inhibition de l'agrégation plaquettaire

Dans une étude la curcumine a inhibé l'agrégation plaquettaire causée par l'épinéphrine, l'ADP, le PAF (platelet-activating factor), le collagène et l'acide arachidonique, des agonistes des plaquettes. La curcumine a inhibé préférentiellement l'agrégation plaquettaire induite par le PAF et l'acide arachidonique [5].

VI.2. Régénération des muscles

Une étude sur des souris a montré que la curcumine agissait directement sur les cellules précurseurs des muscles pour stimuler la prolifération et la différenciation cellulaires. Les auteurs ont suggéré que cet effet était médié par la suppression de NF- κ B. Ils en ont conclu que le NF- κ B exerce un rôle dans la régulation de la myogenèse et que la modulation de l'activité de NF- κ B dans le tissu musculaire est bénéfique pour la réparation du muscle. La curcumine pourrait alors traiter les lésions musculaires [5].

VI.3. Amélioration de la cicatrisation

Plusieurs études ont été faites à ce sujet. Par exemple, l'application topique de curcumine sur un modèle de cicatrisation affaiblie par un corticoïde sur des rats a mis en évidence que la curcumine a accéléré significativement la cicatrisation des plaies. Cet effet a été révélé par la réduction de la profondeur et de la largeur de la plaie [5].

VI.4. Réduction de la formation des calculs biliaires

Il a été démontré que la curcumine réduit l'incidence des calculs de cholestérol lors d'un régime lithogénique chez des jeunes souris mâles. L'association de curcumine dans la nourriture a réduit l'incidence de la formation des calculs. De plus, la concentration biliaire en cholestérol a été significativement réduite [5].

VI.5. Modulation de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire du système nerveux central (SNC). La destruction des oligodendrocytes et des gaines de myéline est la marque des scléroses en plaques. L'encéphalopathie allergique expérimentale (EAE) sert de modèle animal pour la sclérose en plaques.

Une étude a évalué les effets de la curcumine sur la pathogenèse de la démyélinisation du SNC dans l'EAE. Le traitement *in vivo* de souris SJL/J avec la curcumine a réduit significativement la durée et la sévérité clinique de l'EAE. La curcumine a inhibé l'EAE en réduisant la production de l'IL-12 des macrophages et des cellules de la microglie ainsi que la différenciation des lymphocytes Th1. Le traitement *in vitro* de lymphocytes T activés a inhibé la phosphorylation, induite par l'IL-12, de la Janus kinase 2, de la tyrosine kinase 2 et des facteurs de transcription STAT3 et STAT4. L'inhibition de la voie Janus kinase/STAT par la curcumine résulte en la baisse de la prolifération des cellules T et de la différenciation Th1.

Ces résultats montrent que la curcumine inhibe l'EAE en bloquant l'IL-12 et suggèrent son utilisation dans le traitement de la sclérose en plaques ou d'autres maladies inflammatoires mettant en jeu les lymphocytes Th1. En effet, les lymphocytes Th1 sont les acteurs de l'immunité à médiation cellulaire. Les réponses immunitaires mettant en jeu les lymphocytes Th1 prédominent donc dans les maladies auto-immunes, les rejets de greffe, les avortements récurrents inexplicables ainsi que dans les maladies inflammatoires chroniques [105].

VI.6. Blocage de la réplication du VIH

La transcription du provirus HIV-1 est gouvernée par la séquence LTR (long-terminal repeat).

Les effets de la curcumine sur l'expression du gène HIV et la réplication du virus ont été étudiés. La curcumine est un inhibiteur puissant et sélectif de l'expression du VIH. Elle a inhibé la production de l'antigène p24 dans les cellules par la répression de la transcription de la séquence LTR.

Ensuite, les effets d'analogues de la curcumine sur l'intégrase du VIH ont été examinés. La curcumine inhibe l'activité de l'intégrase. Deux analogues de la curcumine, le décaffeoylméthane et l'acide rosmarinique, inhibent l'activité de l'intégrase. La combinaison d'un analogue de la curcumine avec le récent inhibiteur de l'intégrase NSC158393 a eu pour conséquence une inhibition de l'intégrase synergique. Les auteurs ont aussi montré que ces analogues peuvent inhiber la liaison de l'enzyme à l'ADN viral. De plus, les études cinétiques de ces analogues suggèrent qu'ils se lient à l'enzyme à un faible taux. Ces études donnent des informations structurales afin de guider la création de nouveaux inhibiteurs de l'intégrase.

L'acétylation des histones est une modification importante mise en jeu dans la régulation de l'expression des gènes chez les eucaryotes et dans tout ADN viral intégré dans le génome humain. Le dysfonctionnement des histone-acétyltransférases (HAT) est souvent associé à la manifestation des maladies. De ce fait, les HAT sont une cible potentielle pour la création d'agents thérapeutiques. La curcumine est un inhibiteur spécifique de l'activité de l'HAT p300 /CBP *in vitro* et *in vivo*. De plus, la curcumine pourrait aussi inhiber l'acétylation de p53 médiée par le p300 *in vivo* [5].

VI.7. Maladie d'Alzheimer

Les études épidémiologiques suggèrent que le risque réduit de développer une maladie d'Alzheimer est associé à l'usage à long terme d'AINS. Une alternative aux AINS est la curcumine.

Il a été démontré que la curcumine réduit les dommages oxydatifs et la pathologie amyloïde dans un modèle de maladie d'Alzheimer chez la souris. Des doses de curcumine faibles (160 ppm) et élevées (5000 ppm) diminuent significativement les protéines oxydées et l'IL-1 β , une cytokine pro-inflammatoire habituellement élevée dans les cerveaux de ces souris. A faible dose, le traitement par la curcumine a réduit significativement les β -amyloïdes et la formation des plaques [5].

De plus, un groupe a montré que la curcumine se lie directement aux peptides β -amyloïdes pour bloquer l'agrégation et la formation des dépôts de fibres *in vitro* et *in vivo*. Cette donnée suppose qu'une faible dose de curcumine désagrége efficacement les plaques amyloïdes mais prévient aussi la formation de fibres et d'oligomères, justifiant les raisons d'utiliser la curcumine dans des essais cliniques pour la prévention et le traitement de la maladie d'Alzheimer [224].

LIMITES	MECANISME
Induction des cytokines pro-inflammatoires	Inhibition de AP-1, NF- κ B, Histone Acétyl transférase (HAT)
Espèces réactives de l'oxygène	Piègeur, chélateur de métaux, induit les enzymes de défense
Production de peptides β -amyloïdes	Diminue le cholestérol, induit le gène BACE-1 (beta-site APP-cleaving enzyme 1)
Agrégats d'amyloïdes	Inhibe l'agrégation
Accumulation de protéines mal repliées	Potentialise les protéines de choc thermique
Neurotoxicité	Voie JNK
Excitotoxicité	Induction de la COX-2 via AP-1, NF- κ B
Toxicité	Inducteur d'enzymes de phase II, de l'HO-1
Particules toxiques	Augmente la clairance des phagocytes
Perte neuronale	Stimule la neurogenèse

Tableau 10 : Les dix effets neuroprotecteurs de la curcumine, d'après [38]

VI.8. Protection contre la cataracte

L'efficacité de la curcumine dans la prévention de la cataractogenèse a été testée sur un modèle chez le rat *in vitro*. Les rats ont reçu 75 mg de curcumine/kg. Leurs cristallins ont été prélevés et cultivés *in vitro* avec un produit de la peroxydation lipidique (4-HNE). Les résultats de cette étude montrent que le 4-HNE entraîne l'opacification des cristallins de contrôle. Les cristallins provenant des rats traités par la curcumine ont résisté à l'opacification induite par le 4-HNE. Il a été suggéré que l'effet protecteur de la curcumine pourrait être médié par l'induction d'un isoenzyme de la GST qui utilise le 4-HNE comme substrat.

Un groupe de chercheurs s'est intéressé aux effets du curcuma et de la curcumine sur le développement de la cataracte diabétique chez le rat. Les observations microscopiques ont indiqué que ces composés retardent la progression et la maturation de la cataracte. Cette étude suggère que la curcumine et le curcuma ont contré le stress oxydatif induit par l'hyperglycémie. De plus, l'agrégation et l'insolubilisation des protéines du cristallin causées par l'hyperglycémie ont été prévenues par le curcuma et la curcumine.

Enfin, une étude sur des rats Wistar a évalué les effets de la curcumine associée à du sélénium. Les taux de peroxydation lipidique et de xanthine oxydase dans les cristallins des animaux traités par la curcumine et le sélénium étaient significativement plus faibles que chez les animaux traités uniquement par le sélénium. Chez les animaux recevant les deux molécules, les activités de la superoxyde-dismutase et de la catalase ont été augmentées. Ainsi, le co-traitement par la curcumine et le sélénium semble prévenir les dommages oxydatifs et retarde le développement de la cataracte [5].

VI.9. Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité dans la population active. De la curcumine a été administrée à des rats diabétiques (0,5 g/kg). L'administration de curcumine a prévenu la baisse de la capacité antioxydante de la rétine, ainsi que la déplétion en GSH. De plus, l'administration de curcumine a inhibé l'augmentation des marqueurs inflammatoires au niveau de la rétine ; en effet, les taux de l'IL-1 β ont été diminués, ainsi que l'activation du

NF- κ B. La curcumine a aussi prévenu l'augmentation du VEGF. La curcumine a donc des effets bénéfiques sur les anomalies métaboliques de la rétine, notamment sur le stress oxydatif et l'inflammation, qui ont un grand rôle dans le développement de la rétinopathie diabétique [111].

VI.10. Protection contre la cardiotoxicité des médicaments

La cardiotoxicité est l'un des problèmes majeurs rencontrés lors de l'administration de nombreux agents de chimiothérapie. Les effets protecteurs de la curcumine sur la toxicité provoquée par l'adriamycine ont été examinés chez le rat. La toxicité de l'adriamycine provoquée par une unique injection intrapéritonéale a été révélée par l'élévation de la créatine kinase et de la lactate-déshydrogénase (LDH).

Les taux de produits de la peroxydation lipidique et de malondialdéhyde ont été augmentés par l'adriamycine. Cette dernière a aussi causé une diminution du contenu en glutathion du myocarde et de l'activité de la glutathion-péroxydase et une augmentation de l'activité de la catalase cardiaque.

Le traitement par la curcumine avant et après l'administration de l'adriamycine a amélioré les manifestations précoces de la cardiotoxicité et a prévenu l'augmentation de la créatine kinase et de la LDH. Chez les rats traités par l'adriamycine et ayant reçu de la curcumine, la peroxydation lipidique a été inhibée de façon significative et les antioxydants endogènes ont été augmentés.

Ces résultats suggèrent que la curcumine inhibe la cardiotoxicité de l'adriamycine et pourrait servir dans de nouvelles combinaisons d'agents chimiothérapeutiques avec l'adriamycine pour limiter les lésions des organes provoquées par les radicaux libres [5].

VI.11. Protection contre les lésions du foie liées à l'alcool

L'expression des gènes induite par la voie NF- κ B est impliquée dans la pathogenèse des maladies du foie liées à l'alcool. Nous avons vu précédemment que la curcumine inhibe

l'activation du NF- κ B. Dans une étude sur des rats, le traitement par la curcumine a prévenu les changements pathologiques (gros foie, nécrose, inflammation) et biochimiques (activation de NF- κ B, induction de cytokines, chémokines, COX-2, iNOS) induits par l'alcool [5].

La fibrogenèse hépatique est un processus de cicatrisation dû aux lésions chroniques du foie. La fibrose hépatique conduit en dernier lieu à la cirrhose si elle n'est pas traitée efficacement. Lors des lésions hépatiques, les cellules étoilées quiescentes deviennent actives et proliférantes. Le stress oxydatif est un facteur majeur et critique pour l'activation des cellules étoilées. L'activation du PPAR- γ inhibe la prolifération de ces cellules. Le taux de PPAR- γ est diminué lors de l'activation des cellules étoilées.

Les effets de la curcumine sur la prolifération des cellules étoilées ont été étudiés. Les résultats ont indiqué que la curcumine inhibe la prolifération des cellules étoilées activées et induit l'apoptose *in vitro*. Il a été démontré que la curcumine induit l'expression du gène PPAR- γ et active le PPAR- γ dans les cellules étoilées activées.

Les caractéristiques de la curcumine, incluant le potentiel antioxydant, la réduction de la croissance des cellules étoilées activées et l'absence d'effets secondaires, font d'elle un candidat potentiel pour la prévention et le traitement de la fibrose hépatique [5].

VI.12. Protection contre les lésions pulmonaires liées aux médicaments

Le cyclophosphamide cause des lésions pulmonaires chez le rat en générant des radicaux libres créant des dommages sur les cellules endothéliales et épithéliales. Les effets protecteurs de la curcumine ont été observés sur les lésions induites par le cyclophosphamide chez les rats Wistar.

D'autres recherches ont montré que la curcumine est un puissant agent anti-inflammatoire et anti-fibrotique contre les lésions pulmonaires causées par la bléomycine, comme la fibrose pulmonaire.

La curcumine prévient aussi la fibrose pulmonaire induite par l'amiodarone chez le rat.

Le paraquat, un herbicide à large spectre, peut provoquer des lésions pulmonaires chez l'homme et l'animal. La curcumine a montré une protection remarquable contre les lésions pulmonaires induites par le paraquat.

La nicotine, la substance active du tabac, a été identifiée comme un facteur de risque de maladie pulmonaire. La curcumine, administrée à des rats Wistar, a fait diminuer la peroxydation lipidique, l'activité de la phosphatase alcaline et de la LDH et a augmenté les taux de glutathion, de glutathion-peroxydase, de superoxyde-dismutase et de la catalase, améliorant ainsi le statut antioxydant [5].

VI.13. Protection contre la néphrotoxicité liée aux médicaments

La néphrotoxicité est aussi retrouvée lors de traitements par des agents chimiothérapeutiques. Il a été montré que la curcumine prévient la néphrotoxicité induite par l'adriamycine chez le rat. La curcumine a protégé le rein de la protéinurie, de l'albuminurie, et de l'hyperlipidémie. Elle a de plus restauré la fonction rénale en augmentant le flux de filtration glomérulaire. La curcumine a contrôlé le stress oxydatif et augmenté le contenu en glutathion dans le rein [5].

VI.14. Stimulation de l'activité immunosuppressive

La curcumine a stimulé l'activité immunosuppressive de la ciclosporine chez des rats ayant reçu une allogreffe cardiaque. L'expression de l'IL-2, de l'IFN γ et du granzyme B (libéré par les cellules pour provoquer l'apoptose), que l'on retrouve dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire, a été diminuée et l'espérance de vie prolongée dans les groupes recevant l'association curcumine-ciclosporine [5].

VI.15. Protection contre le choc endotoxinique

La curcumine a exercé des effets protecteurs lors des chocs septiques endotoxiniques (provoqués par la libération d'endotoxines bactériennes qui sont des lipopolysaccharides) chez la souris en favorisant la survie et en réduisant la sévérité des symptômes liés au choc comme la léthargie, la diarrhée, les larmolements, qui suivent la libération des lipopolysaccharides. La curcumine a inhibé la migration et l'infiltration des polynucléaires neutrophiles des vaisseaux sanguins aux tissus, et a donc évité les lésions au niveau des tissus. De plus, la curcumine a bloqué l'expression de l'ICAM-1 et du VCAM-1 dans le foie et le poumon [5].

VI.16. Protection contre la pancréatite

La curcumine a diminué la sévérité de la pancréatite dans deux modèles de rats. La curcumine a inhibé le NF- κ B, l'AP-1, l'IL-6, le TNF- α et l'iNOS dans le pancréas, l'activation du NF- κ B étant un événement précoce lors des pancréatites aiguës [5].

VI.17. Mucoviscidose

La mucoviscidose est causée par des mutations sur le gène codant le CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). La mutation la plus fréquemment rencontrée, Δ F508, conduit à la production d'une protéine CFTR mal repliée qui est alors retenue dans le réticulum endoplasmique et marquée pour la dégradation. La curcumine est un inhibiteur de la pompe Ca^{2+} /ATPase pouvant être administrée à l'homme avec sûreté. Une équipe de chercheurs, Egan et coll., s'est intéressée à ce blocage dans le réticulum endoplasmique (RE). Leur raisonnement était le suivant. Puisque de nombreuses molécules chaperonnes contrôlant la qualité des protéines dans le RE sont des protéines fixant le calcium, des traitements pouvant réduire la concentration de calcium dans le RE pourraient éventuellement interférer avec cette fonction chaperonne et permettre à la protéine CFTR mal pliée de s'échapper. Le traitement par la curcumine, à des doses équivalentes à celles qui sont bien tolérées chez

l'homme, pendant trois jours, parvient à corriger chez les souris le défaut de transport ionique au niveau de l'épithélium nasal (mesure par la différence de potentiel nasal). Comme on pouvait s'y attendre, le traitement n'a aucun effet chez les souris knock-out totalement déficientes en CFTR.

L'équipe a également examiné le bénéfice clinique chez les souris homozygotes CFTR $\Delta F508$. Ces souris, il faut noter, n'offrent pas un modèle parfait de la mucoviscidose, puisqu'elles n'ont pas de maladie pulmonaire, mais présentent seulement les complications intestinales de la maladie. Toutefois, les chercheurs ont constaté que le traitement par curcumine réduit nettement le risque d'occlusion intestinale et ainsi le taux de mortalité chez les souris.

De plus, une expérience *in vitro* (sur des cellules rénales de bébé hamster transfectées par la CFTR $\Delta F508$) montre que le traitement par la curcumine permet à la protéine CFTR de prendre sa place à la surface membranaire, où elle est bien fonctionnelle.

Donc, le traitement par la curcumine pourrait corriger les défauts associés à l'expression homozygote du gène CFTR $\Delta F508$ (figure 57) [i, 5, 43].

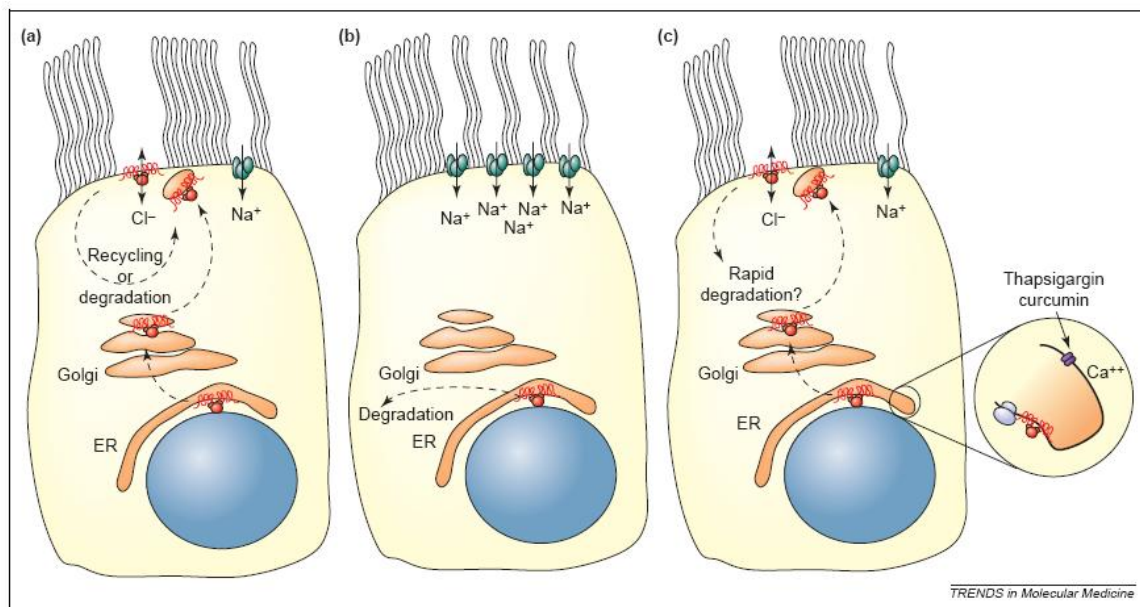


Figure 57 : Fonction et biogenèse du CFTR. (a) cellule normale. (b) cellule avec une mutation $\Delta F508$. (c) traitement d'une cellule portant la mutation $\Delta F508$ par la curcumine, d'après [43]

VI.18. Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique et systémique caractérisée par une hyperplasie synoviale avec invasion locale d'os et de cartilage conduisant à la destruction des articulations. Elle touche 1% de la population et surtout les femmes [8].

Dans un modèle de polyarthrite rhumatoïde chez le rat, l'administration de curcuminoïdes quatre jours avant le déclenchement de la maladie a inhibé l'inflammation des articulations lors des phases aiguës et chroniques de l'arthrite [64].

VI.19. Paludisme

Il a été démontré que la curcumine possède des effets anti-*Plasmodium in vitro* sur des souches de *Plasmodium falciparum* chloroquine-sensibles (CQS) et chloroquine-résistantes (CQR).

La curcumine possède des effets pro- ou anti- oxydants, dépendamment de sa concentration et de l'environnement. Son activité cytotoxique sur les cellules cancéreuses est attribuée à son activité pro-oxydante, par la libération d'espèces réactives de l'oxygène. Dans cette étude, la curcumine a diminué le niveau d'ERO à faible concentration, alors qu'à haute concentration, elle a augmenté les taux d'ERO.

De plus, la curcumine a inhibé l'activité de l'HAT et l'élévation des ERO intracellulaires a eu pour conséquence l'hypoacétylation de l'histone 3. Enfin, la curcumine a causé des dommages sur l'ADN des parasites. Les effets inhibiteurs de la curcumine sont dose-dépendants [41].

Il a aussi été démontré que la curcumine inhibe le *P.falciparum* CQR en culture de façon dose-dépendante avec une IC₅₀ de 5 µM [182]. De plus, l'administration orale à des souris infectées par le parasite *Plasmodium berghei* a réduit la parasitémie sanguine de 80-90% et a augmenté leur survie. Donc, la curcumine pourrait devenir un nouveau traitement pour le paludisme [177].

VI.20. Le curcuma promis à un bel avenir

Comme nous venons de le voir, le curcuma et sa substance active, la curcumine, ont un bel avenir devant eux. Les études précliniques donnent espoir dans le traitement de nombreuses pathologies : maladies cardiovasculaires, lésions musculaires, cicatrisation des plaies, calculs biliaires, sclérose en plaques, SIDA, maladie d'Alzheimer, cataracte, rétinopathie diabétique, rejets de greffe, choc septique, pancréatite, mucoviscidose, polyarthrite rhumatoïde et paludisme. Cependant, ces effets restent à prouver dans des études cliniques, qui sont de plus en plus nombreuses (*voir Chapitre VIII, p.141*).

VII. ETUDES PHARMACOCINETIQUES SUR LES HUMAINS ET LES ANIMAUX

Les propriétés pharmacocinétiques de la curcumine ont été largement étudiées.

La première étude concernant la prise, la distribution et l'excrétion de la curcumine a été conduite en 1978 sur des rats [222]. Lors de l'administration orale de curcumine à une dose de 1 mg/kg, approximativement 75% de la curcumine ingérée a été excrétée dans les selles, et une quantité négligeable dans les urines. Comme l'indiquent les taux plasmatiques et l'excrétion biliaire, la curcumine est peu absorbée par l'intestin. Aucun effet toxique n'a été observé pour des doses allant jusqu'à 5 mg/kg. En injection IV, la curcumine était transportée activement vers la bile. Une majeure partie a été métabolisée, ce qui suggère une absorption pauvre et un métabolisme rapide [222].

Dans une autre étude, de la curcumine marquée au tritium et au deutérium, administrée per os et en intrapéritonéal à des rats, a montré que la plus grande partie a été excrétée dans les selles [78]. Lorsque la curcumine a été administrée par voie intraveineuse et intrapéritonéale, la curcumine était excrétée dans la bile. Les principaux métabolites biliaires sont la tétrahydrocurcumine ou THC, le glucuronide de THC et l'hexahydrocurcumine ou HHC, les métabolites mineurs étant l'acide dihydroférulique, ainsi qu'à l'état de traces l'acide férulique.

Une étude supplémentaire a recherché le devenir de 400 mg de curcumine administrée par voie orale à des rats et 40% de la dose administrée a été retrouvée sous forme inchangée dans les selles, rien n'a été retrouvé dans les urines (bien que des traces de glucuronide et de sulfates de curcumine étaient présentes).

Les mêmes chercheurs ont, dans une nouvelle étude, administré de la curcumine marquée au tritium à des doses de 400, 80 et 10 mg, par voie orale et en dose unique, qui ont été détectées plus tard dans le sang, le foie, le rein. Pour toutes les doses, la curcumine a été éliminée principalement dans les selles, et en quantité négligeable dans les urines. Aux plus faibles doses (10 et 80 mg), une grande partie de la curcumine a été excrétée au bout de 72 heures, alors qu'à la dose de 400 mg, des quantités considérables de curcumine marquée étaient présentes dans ces tissus douze jours après l'administration. Le pourcentage de curcumine absorbée (de 60 à 66% de la dose administrée) était constant, indépendamment de la dose

administrée, indiquant que des doses croissantes de curcumine n'augmentent pas nécessairement son absorption [176].

En 1999, Pan et al. [156] ont étudié les propriétés pharmacocinétiques de la curcumine sur des souris. Ils ont remarqué que, 15 minutes après l'administration intrapéritonéale de curcumine (0,1 g/kg), les taux plasmatiques de curcumine ont atteint 2,25µg/mL (*figure 58*). Une heure après administration, les taux de curcumine dans l'intestin, la rate, le foie, les reins, ont atteint respectivement 177, 26.9, 26, 7.5 µg/g et seulement des traces dans le cerveau. En comparaison, après l'administration orale de curcumine à une dose de 1g/kg, les taux plasmatiques ont atteint 0,5 µmol. *In vivo* les métabolites retrouvés ont été le glucuronoside de curcumine, le glucuronoside de dihydrocurcumine, le glucuronoside de THC et le THC (*figure 59, p.135*).

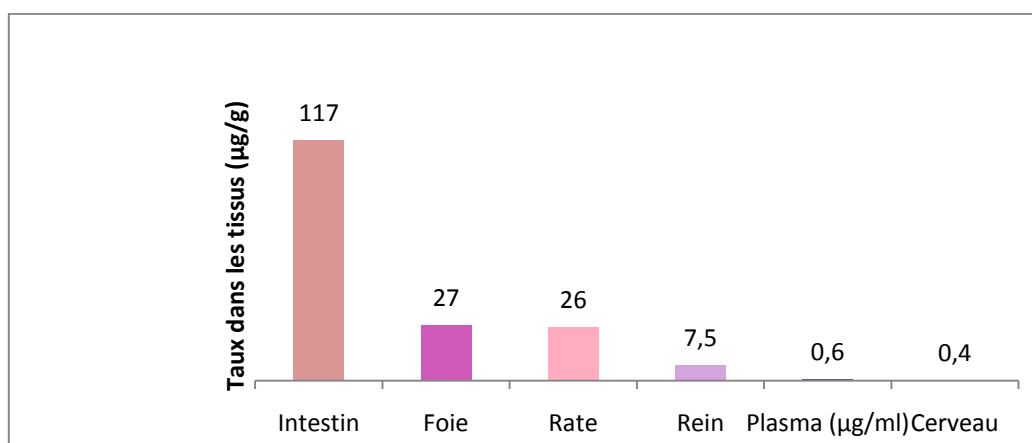


Figure 58 : Distribution plasmatique et tissulaire de la curcumine administrée par voie intrapéritonéale, d'après [156]

Le foie paraît être le principal acteur du métabolisme de la curcumine [222,67]. En examinant des morceaux de tissu du foie de rat, les chercheurs ont retrouvé du THC, HHC, de l'octahydrocurcumine (OHC) et ont noté une prédominance d'OHC chez les mâles contre une prédominance de THC chez les femelles. Ils ont également identifié des glucuronides et des sulfates conjugués à du THC, HHC et OHC. Ceci suppose que la curcumine subit une réduction, préférentiellement via l'alcool déshydrogénase, avant d'être conjuguée.

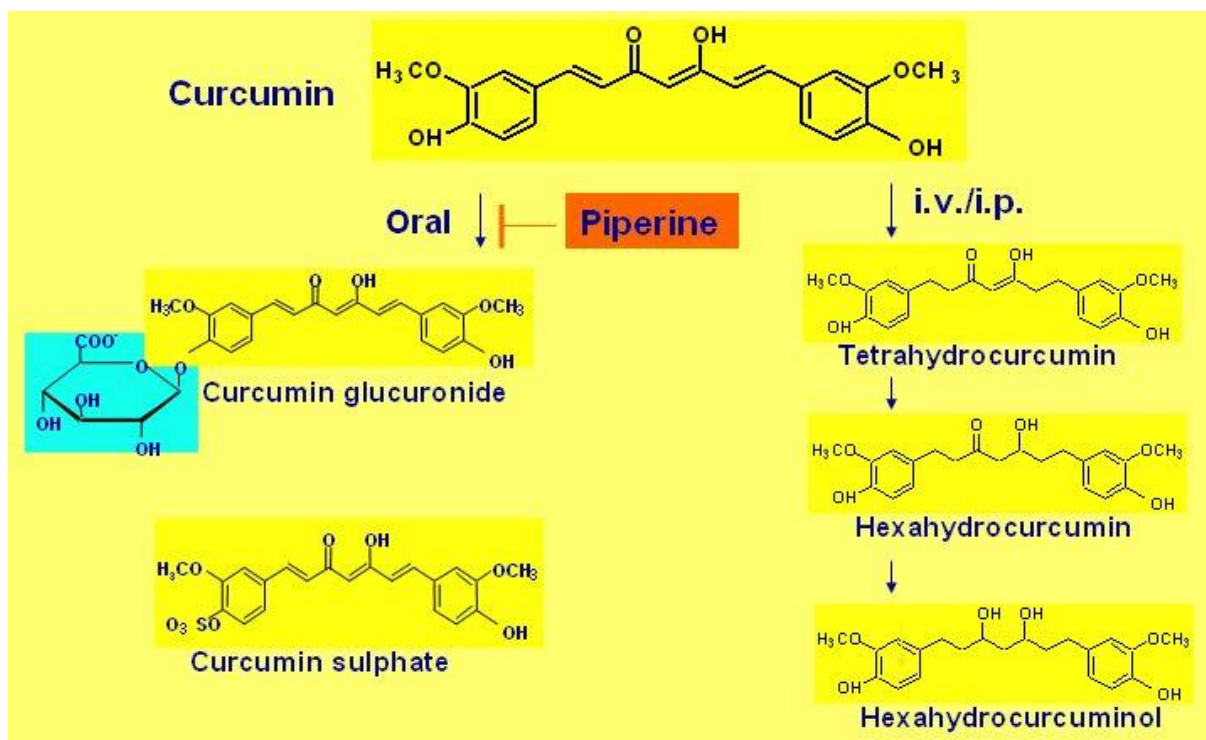


Figure 59 : Les principaux métabolites de la curcumine chez les rongeurs et chez l'Homme, d'après [187]

Dans un modèle de FAP chez la souris Min/+, la curcumine a été administrée soit dans l'alimentation, soit sous forme marquée au ^{14}C en dose unique intra-péritonéale. Bien que l'on détecte des traces dans le plasma, la curcumine a été détectée à des taux allant de 39 à 240 nmol/g dans la muqueuse de l'intestin grêle. La curcumine radioactive a disparu rapidement des tissus et du plasma. Cette étude a donc permis de conclure qu'une dose de 1,6 g de curcumine est nécessaire pour être efficace chez l'homme [164].

Plus récemment, dans une étude examinant la distribution de curcumine radiomarquée chez la souris, les résultats ont montré que la curcumine se lie aux plaques β -amyloïdes dans le cerveau (Figure 60, p.136), ce qui permettrait d'envisager son utilisation en imagerie médicale, pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer [180].

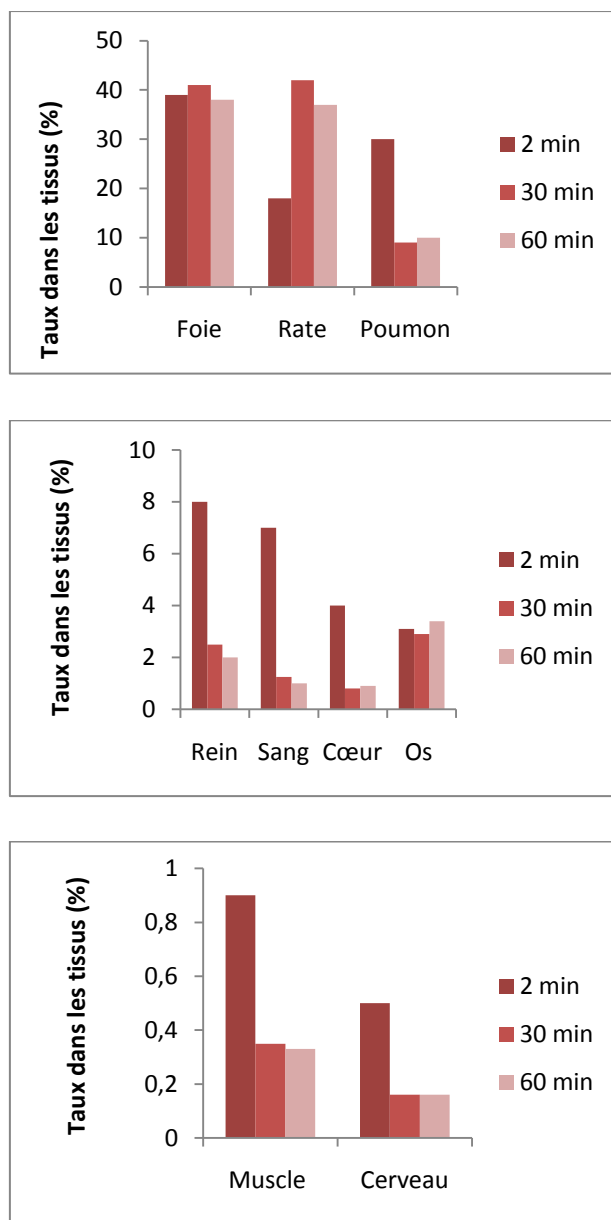


Figure 60 : Distribution tissulaire de curcumine radiomarquée administrée par voie systémique, d'après [180]

Les études pharmacocinétiques produites sur l'homme ont apporté des résultats similaires. Dans une étude sur 15 patients ayant pris de la curcumine quotidiennement par voie orale (36 à 180 mg), et ce pendant 4 mois, les métabolites n'ont été retrouvés ni dans le sang, ni dans les urines, mais détectés dans les selles [188].

Dans une autre étude, des patients atteints de cancer colorectal ont ingéré des doses quotidiennes de 3600, 1800 ou 450 mg pendant 7 jours. En mesurant les effets de la

curcumine sur l'expression des gènes, les chercheurs ont montré que la curcumine s'attache aussi bien aux tissus sains qu'aux tissus malins [66].

Comme le montrent toutes ces études, la curcumine possède une faible biodisponibilité, et beaucoup de groupes ont cherché comment l'améliorer. La pipérine s'est montrée efficace pour augmenter la biodisponibilité de la curcumine, aussi bien dans des études animales qu'humaines. Ainsi, Shoba et al. [193] ont associé la curcumine et la pipérine, un inhibiteur connu de la glucuronidation hépatique et intestinale et ont analysé les taux de curcumine dans le sérum. Chez les rats, l'administration de la curcumine seule à une dose de 2 g/kg a donné des concentrations modérées dans le sérum après 4 heures. Par contre, l'administration concomitante de la pipérine, à une dose de 20 mg/kg, a augmenté pendant une courte période la concentration sanguine de curcumine, a permis d'atteindre plus rapidement le maximum de concentration, a diminué la demi-vie d'élimination et la clairance et a augmenté la biodisponibilité jusqu'à 154%.

Chez l'homme, l'administration de curcumine seule a fourni des quantités indétectables ou des traces dans le sérum, alors que l'administration concomitante de pipérine à 20 mg/kg a permis d'atteindre de plus hautes concentrations et a augmenté la biodisponibilité de 2000%. Cette étude montre qu'aux doses utilisées, la pipérine augmente la concentration sérique, l'importance de l'absorption et la biodisponibilité de la curcumine chez les rats et chez les hommes, sans effets secondaires (*figure 61, p.138*) [193].

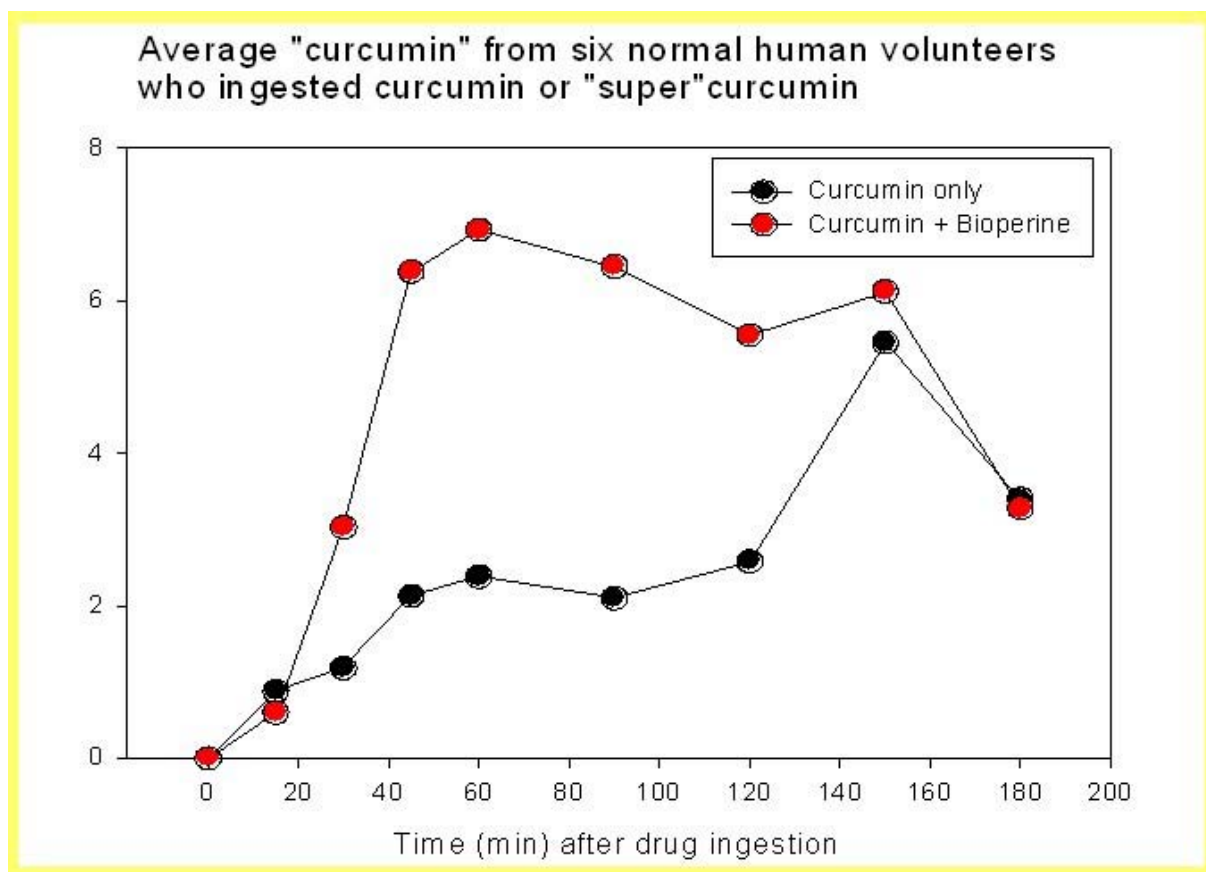


Figure 61 : La pipérine augmente la biodisponibilité de la curcumine chez l'homme, d'après [9]

Parmi les recherches pour augmenter la biodisponibilité de la curcumine, on peut citer l'utilisation de curcumine sous forme liposomale [180], de nanoparticules de curcumine (*figure 62, p.139*) [25], et d'analogues synthétiques [207].

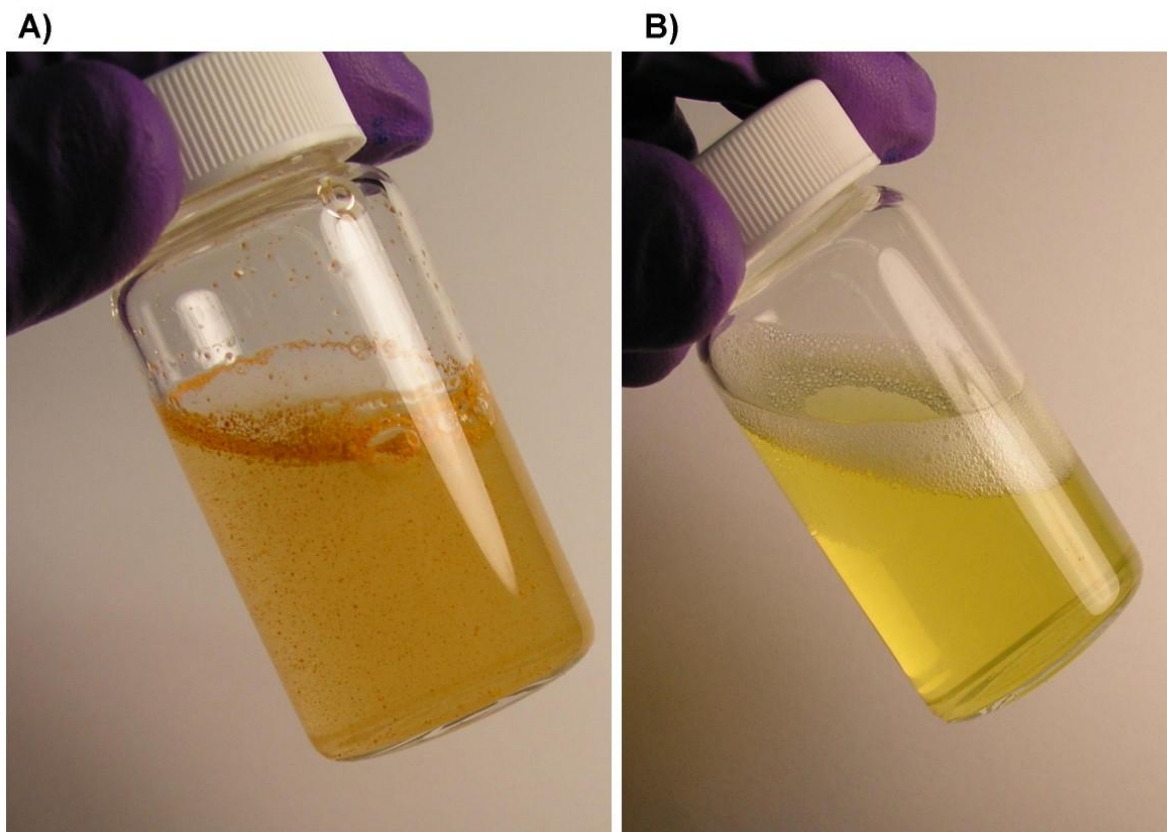


Figure 62 : La nano-encapsulation de la curcumine la rend complètement soluble dans l'eau, d'après [25].

Par exemple, des polymères naturels biodégradables, de l'albumine et du chitosane, ont été utilisés pour encapsuler la curcumine pour former un système de délivrance de la drogue. Les études de délitement *in vitro* ont mis en évidence un délitement biphasique, caractérisé par un effet d'explosion suivi par un délitement lent, qui continue pendant plusieurs jours. Les microsphères biodégradables de curcumine pourraient donc être employées comme système de délivrance prolongé, afin d'obtenir des résultats thérapeutiques meilleurs sur l'inflammation, en comparaison à l'administration orale ou sous-cutanée de curcumine [5].

Enfin, la biodisponibilité de la curcumine étant faible suggère que son activité pharmacologique pourrait être médiée par ses métabolites. Une étude a été réalisée à ce sujet. Les chercheurs ont comparé le métabolisme de la curcumine dans des hépatocytes de rats et d'homme en suspension avec le métabolisme chez des rats *in vivo*. Les analyses ont permis de caractériser des métabolites avec une structure diféroylméthane et une saturation augmentée

de la chaîne heptatriènone. Les principaux métabolites dans les suspensions d'hépatocytes de rats et d'homme identifiés ont été l'hexahydrocurcumine et l'hexahydrocurcuminol. Chez les rats, *in vivo*, la curcumine administrée en intraveineuse a disparu du plasma une heure après l'administration. Après administration orale, la curcumine était présente dans le plasma à un niveau proche de la limite de détection. Les principaux produits de la biotransformation de la curcumine identifiés dans le plasma de rats ont été le glucuronide de curcumine et le sulfate de curcumine alors que l'hexahydrocurcumine, l'hexahydrocurcuminol et le glucuronide d'hexahydrocurcumine étaient présents en petite quantité.

Pour tester l'hypothèse que les métabolites de la curcumine peuvent inhiber l'expression de la COX-2 comme leur progéniteur, la curcumine et quatre de ses métabolites ont été comparés dans leur capacité à inhiber la production de prostaglandine E2 (PGE2) induite par l'ester de phorbol dans des cellules épithéliales de colon humaines. La curcumine a réduit les taux de PGE2 alors que la THC, l'HHC et le sulfate de curcumine ont exercé une faible activité inhibitrice sur la PGE2. Ces résultats suggèrent que les produits principaux de la biotransformation de la curcumine par les hépatocytes sont présents en faible quantité dans le plasma de rats après administration et que le métabolisme par réduction ou conjugaison génère des espèces ayant une capacité réduite à inhiber l'expression de la COX-2. Comme le tractus gastro-intestinal semble être le tissu le plus exposé à la curcumine sous forme inchangée, les résultats supportent que la curcumine soit un agent chimopréventif du cancer colorectal [5].

VIII. ESSAIS CLINIQUES REALISES SUR LES EFFETS DE LA CURCUMINE

En réponse à la preuve donnée par les études *in vivo* et *in vitro* que la curcumine possède une activité chimopréventive et thérapeutique, un certain nombre d'essais ont été effectués sur les humains, afin d'étudier la pharmacocinétique, l'absence de risque et l'efficacité de la curcumine (tableau 11).

Maladie	Dose/Fréquence	Patients	Conclusion	Référence
Essais de sécurité				
Phase I	2000 mg/j	10	la pipérine augmente la biodisponibilité de 2000%	[193]
Phase I	500-12,000 mg/j x 90 j	25	amélioration histologique des lésions précancéreuses	[35]
Phase I	500-12,000 mg/j	24	sûr et bien toléré même à 12g/j	[124]
Essais d'efficacité				
Polyarthrite rhumatoïde	1200 mg/j x 14 j	18	amélioration des symptômes	[46]
Inflammation post-opératoire	400 mg 3x/j x 5 j	46	diminution de l'inflammation	[183]
Lésions cancéreuses externes	1 % en pommade pendant plusieurs mois	62	réduction de l'odeur chez 90% des patients, réduction des démangeaisons dans tous les cas, lésions sèches chez 70% des patients, réduction de la taille des lésions et de la douleur chez 10% des patients	[118]
Cardiovasculaire	500 mg/j x 7j	10	baisse de la peroxydase lipidique dans le sérum (33%), augmentation du HDL cholestérol (29%), baisse totale du cholestérol (12%)	[202]
Athérosclérose	10 mg 2x/j x 28 j	12	baisse des LDL et apoB, augmentation des HDL et ApoA	[170]
HIV	625 mg 4x/j x 56 j	40	bien toléré	[97]
Anomalie de la vésicule biliaire	20 mg dose unique (2h)	12	baisse du volume de la vésicule biliaire de 29 %	[173]
Anomalie de la vésicule biliaire	20-80 mg dose unique (2h)	12	baisse du volume de la vésicule biliaire de 72 %	[174]
Uvéite antérieure chronique	375 mg 3xj x 84 j	32	réduction de 86 % de la maladie	[121]
Pseudotumeurs inflammatoires de l'orbite	375 mg 3x/j x 180-660 j	5	4 patients ont recouvré la vue complètement, pour un patient la grosseur a diminué, aucune récurrence	[120]
Psoriasis	1% curcumine gel	40	baisse de pHK, Tfr, parakératose, et densité des cellules T CD8+ épidermiques	[77]
Cancer colorectal (CRC)	440 à 2200 mg/j x 120 j	15	Baisse de GST	[188]
Cancer colorectal	450-3600 mg/j x 120 j	15	baisse taux sanguin de PGE2 inducible	[186]
Cancer colorectal	450-3600 mg/j x 7 j	12	baisse du nombre d'adduits M(1)G	[66]
Syndrome du colon irritable	72-144 mg/j x 56 j	207	Réduction des symptômes	[28]
Métastases hépatiques de CRC	450-3600 mg/j x 7 j	12	Faible biodisponibilité	[67]
Transplantation rénale	480 mg x 1-2/j x 30 j	43	amélioration de la fonction rénale, diminution de la neurotoxicité	[194]
Pancréatite tropicale	500 mg/j x 42 j	20	Réduction des taux de MDA dans les érythrocytes, augmentation des taux de GSH dans les érythrocytes	[56]
Proctite ulcéreuse	550 mg x 2-3/j x 60 j	5	amélioration des symptômes	[79]
Maladie de Crohn	360 mg x3/j x 30 j ; x 4 x 60 j	5	amélioration des symptômes	[79]
Rectocolite hémorragique	2000 mg/j x 180 j	89	faible récurrence , amélioration des symptômes	[75]
Polypose rectocolique familiale	480 mg x 3/j x 180 j	5	baisse du nombre de polypes	[40]
Amélioration de la fonction cognitive		1010	meilleur score MMSE	[151]
Néoplasie intraépithéliale de la prostate (PIN)		24		[169]
Infection à <i>Helicobacter pylori</i>	300 mg/j x 7 j	25	amélioration de la dyspepsie	[50]

Tableau 11 : Liste des études cliniques réalisées chez des patients atteints de différentes maladies

VIII.1. Sans risque pour la santé et bien tolérée

Différentes études cliniques de phase I ont indiqué que la curcumine est bien tolérée lorsqu'elle est consommée à des doses allant jusqu'à 12 g/jour [193,35]. Ces résultats ont été confirmés par un essai utilisant des doses croissantes de curcumine pour déterminer les doses maximum en termes de tolérance et de sécurité d'emploi [124]. Dans cette essai clinique, un extrait standardisé de poudre (C3 Complex ®) a été administré à 24 volontaires à des doses allant de 500 mg à 12 g. Remarquablement, seulement quelques effets secondaires ont été observés, indépendamment de la dose administrée et uniquement chez sept personnes. Aucune trace de curcumine n'a été retrouvée dans le sérum pour les doses allant jusqu'à 8 grammes et pour les doses à partir de 10 grammes, on a retrouvé la curcumine en faible quantité.

VIII.2. Activité anti-inflammatoire et anti-rhumatismale

L'arthrose est une complication fréquente chez la personne âgée, et beaucoup de traitements visent à réduire les symptômes en utilisant des anti-inflammatoires [109]. La nécessité de nouvelles approches thérapeutiques a conduit aux anti-arthrosiques (par exemple Chondrosulf®, Art 50®) qui ne sont pas inoffensifs et sont également dotés d'effets indésirables. La curcumine est considérée comme une alternative à ces traitements.

Dans la première étude clinique sur l'efficacité de la curcumine en tant qu'anti-rhumatismal, les chercheurs ont comparé son pouvoir anti-rhumatismal à celui de la phénylbutazone chez 18 personnes [46]. Chaque personne a reçu une dose journalière soit de 1200 mg de curcumine, soit de 300 mg de phénylbutazone pendant 2 semaines. La curcumine était bien tolérée à cette dose et exerçait une activité comparable à la phénylbutazone (*figure 63, p.143*).

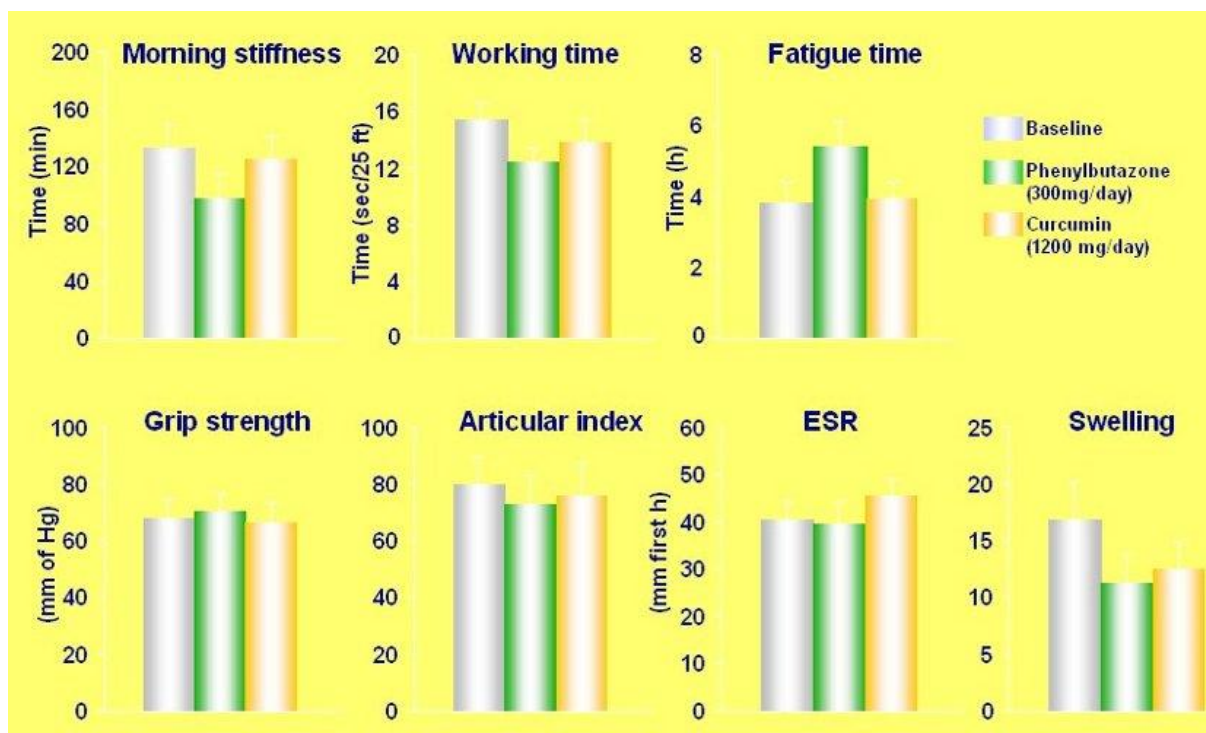


Figure 63 : Activité anti-rhumatismale de la curcumine, d'après [46]

VIII.3. Contre les lésions cancéreuses de la peau

Les néoplasmes externes sont généralement traités localement par des crèmes corticostéroïdes. L'efficacité de la curcumine utilisée soit sous forme d'extrait éthanolique soit sous forme de pommade, appliqués sur la peau, a été évaluée sur 62 patients [118]. La curcumine a soulagé les symptômes de façon durable et n'a montré aucune toxicité. Ses effets incluent la diminution des démangeaisons, des lésions et de la douleur.

VIII.4. Diminution du taux de cholestérol et de la peroxydation lipidique

Une étude a été faite chez dix volontaires [202]. 500 mg de curcumine ont été administrés pendant sept jours, ayant pour conséquence la baisse de la peroxydation lipidique de 33%, l'augmentation du cholestérol-HDL de 29%, et la baisse de 12% du cholestérol total.

Une autre étude a confirmé ces résultats [170] : 10 mg de curcumine administrés deux fois par jour pendant vingt-huit jours ont diminué le LDL cholestérol et a augmenté le HDL cholestérol, chez des patients ayant de l'athérosclérose (*figure 64*).

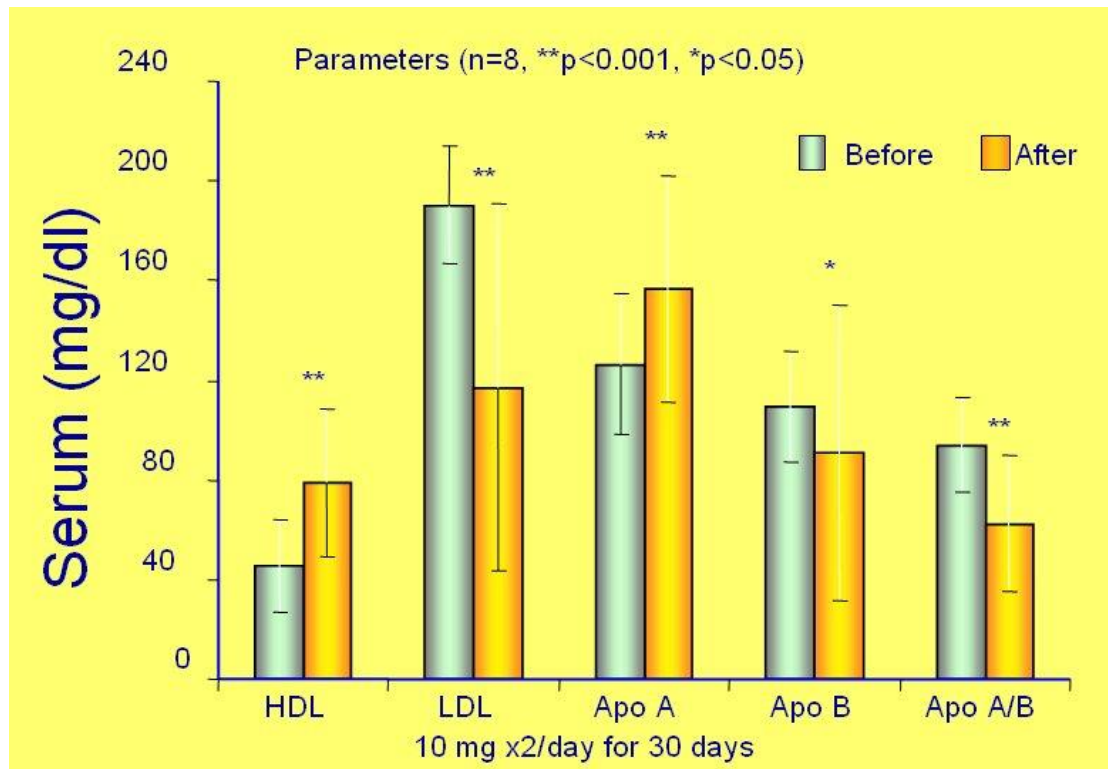


Figure 64 : La curcumine augmente les HDL et baisse les LDL chez l'Homme, d'après [170]

Ces travaux suggèrent un nouveau potentiel chimopréventif de la curcumine, mais dans le domaine des maladies artérielles et cardiaques.

VIII.5. Prévention de la formation de calculs biliaires

Les substances cholagogues diminuent le risque de formation de calculs biliaires, car elles facilitent l'évacuation de la bile. Dans plusieurs études, la curcumine a stimulé le vidage de la vésicule biliaire, et donc le risque de formation de calculs biliaires, et, par extension, le cancer de la vésicule biliaire. [173].

VIII.6. L'uvéite antérieure chronique et les *pseudotumeurs inflammatoires de l'orbite* (PTIO)

Ces maladies sont des maladies inflammatoires rares.

Dans une étude sur des patients atteints d'uvéite antérieure chronique [121], la curcumine a été administrée à une dose orale de 375 mg, 3 fois par jour, pendant 12 semaines. Les patients ont été divisés en deux groupes, l'un a reçu la curcumine seule, l'autre, dont les patients étaient réactifs à un test tuberculinique, a reçu la curcumine associée à un traitement antituberculeux. Les patients des deux groupes ont vu leur vue s'améliorer à partir de 2 semaines de traitement, mais les patients recevant la double thérapie ont mieux répondu (86%). Après 3 ans de suivi, le taux de récurrence était inférieur dans le groupe de bi-thérapie, par rapport au groupe traité par la curcumine seule (36% vs 55%). Environ un patient sur cinq de chaque groupe a perdu la vue pendant la période de suivi, à cause de complications de la maladie primaire, aucun n'a fait part d'effets secondaires vis-à-vis de la curcumine. En termes d'efficacité, la curcumine était comparable aux traitements standards de l'uvéite chronique antérieure, c'est-à-dire par les corticostéroïdes.

Encouragée par ces résultats, la même équipe de chercheurs a voulu évalué les effets de la curcumine sur les PTIO [120]. Sur les cinq patients ayant suivi cette étude (375 mg de curcumine, 3 fois par jour, pendant 22 semaines et suivi tous les 3 mois pendant 2 ans), 4 ont recouvré la vue et le cinquième a eu une résolution complète de la grosseur. Tout aussi encourageants ont été l'absence de récurrence et d'effets secondaires.

VIII.7. Le psoriasis

La curcumine a aussi montré des effets bénéfiques sur le psoriasis, une maladie de la peau pro-inflammatoire. Dans une étude particulière [77], les effets anti-psoriatiques de la curcumine ont été mesurés indirectement par son influence sur l'activité phosphorylase kinase.

Rappelons que la curcumine est un puissant inhibiteur sélectif de la phosphorylase kinase, et que l'augmentation de cette dernière est un marqueur du psoriasis.

L'activité de la phosphorylase kinase a été mesurée dans quatre groupes de dix patients chacun :

- patients avec un psoriasis actif non traité
- patients avec un psoriasis résolutif traité par du calcipotriol, un analogue de la vitamine D3 et un inhibiteur indirect de la phosphorylase kinase
- patients avec un psoriasis résolutif traité par curcumine
- patients ne présentant pas de psoriasis

L'activité phosphorylase kinase était supérieure chez les patients ayant un psoriasis actif non traité, plus basse chez les patients ayant un psoriasis résolutif traité par calcipotriol, encore plus faible chez les patients ayant un psoriasis résolutif traité par curcumine, et plus bas chez les sujets sains.

De plus, la baisse d'activité de la phosphorylase kinase chez les patients traités par le calcipotriol et la curcumine était associée à la baisse de l'expression du TfR ou récepteur de la transferrine, de la sévérité de la kératose et de la densité de cellules épidermiques T CD8+.

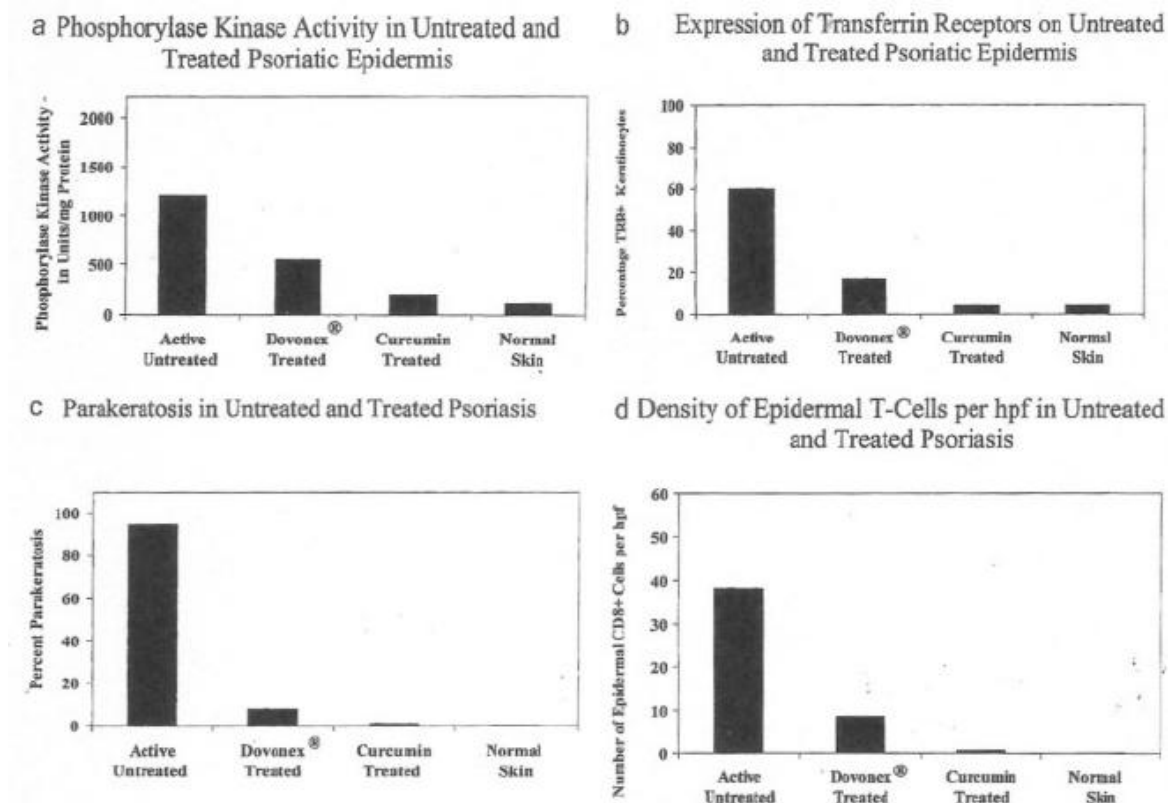


Figure 65 : Les différents paramètres évaluant l'efficacité de la curcumine dans le traitement du psoriasis, d'après [77].

VIII.8. Les effets chémopréventifs contre de multiples cancers humains

La curcumine exerce des effets chémopréventifs sur des lésions pré-malignes. Dans une étude de phase I, la sûreté, l'efficacité et la pharmacocinétique de la curcumine ont été étudiées chez des patients qualifiés à haut risque de développer un cancer. Les lésions précancéreuses étudiées étaient un cancer de la vessie récemment traité ($n=2$), une maladie de Bowen favorisée par l'arsenic ($n=6$), une néoplasie intra-épithéliale du col de l'utérus ($n=4$), une leucoplasie buccale ($n=7$), une métaplasie intestinale de l'estomac ($n=6$). La curcumine a été administrée, d'abord à des doses de 500 mg/jour pendant trois mois, puis, comme aucune toxicité n'était observée, la dose a été augmentée progressivement jusqu'à 12 g/jour. La curcumine était non toxique, le pic de concentration dans le sérum était atteint en 1 à 2 heures et l'élimination était graduelle pendant 12 heures. La quasi-totalité des patients ont montré une régression histologique de leurs lésions précancéreuses [35].

VIII.9. Les biomarqueurs du cancer colorectal

La curcumine peut aussi moduler les biomarqueurs du cancer colorectal. Dans une étude pilote à dose croissante sur 15 patients atteints de cancer colorectal avancé et résistant aux traitements, les chercheurs ont évalué la pharmacodynamie et la pharmacocinétique d'un extrait de curcuma encapsulé, administré à des doses allant de 440 à 2200 mg/jour pendant 4 mois. Les effets du composé ont été mesurés sur l'activité de la glutathion-S-transférase (GST) et sur la formation des adduits M(1)G par la réaction entre le malondialdéhyde et les acides nucléiques, dans les cellules sanguines [188].

Les résultats de cette étude ont révélé que le composé était efficace et sans danger, qu'il n'y avait pas de dose limite de toxicité, que l'activité de la GST baissait significativement aux plus faibles doses (440 mg) et non aux doses supérieures, et que la maladie s'est stabilisée aux niveaux clinique et radiologique chez 33% des patients après 2 à 4 mois de traitement.

Dans une autre étude à dose croissante [186], la pharmacologie de la curcumine administrée sous forme de gélule a été explorée pour des doses allant de 0,45 à 3,6 g pendant 4 mois. Les effets des gélules sur les leucocytes ont été mesurés grâce à trois biomarqueurs : l'activité de la GST, le taux d'adduit M(1)G, et la production ex vivo de PGE2. En comparant la production de PGE2 immédiatement après et une heure après l'administration, du premier au vingt-neuvième jour, la plus haute dose (3,6 g) a provoqué une baisse significative (62 et 77%). En conséquence, les chercheurs ont choisi la dose de 3,6 g pour des essais de phase II sur les cancers.

Dans une étude supplémentaire, les taux de curcumine ont été mesurés au niveau du colorectum pour voir si les taux nécessaires à l'activité pharmacologique étaient atteints [66]. De la curcumine encapsulée a été administrée par voie orale à trois doses différentes (3600, 1800 et 450mg/jour) pendant sept jours. Sa biodistribution a ensuite été étudiée ainsi :

- en comparant le taux de curcumine dans des biopsies de tissus colorectaux normaux et malins, prélevées six à sept heures après la dernière dose de curcumine,
- en mesurant les taux de M(1)G libre et de protéine COX-2 dans les échantillons sanguins prélevés une heure après la dernière dose de curcumine
- en mesurant le taux de curcumine et de ses métabolites dans le sang

A la dose de 3600 mg, les concentrations de curcumine entre les tissus normaux et malins étaient différentes (12,7 vs 7,7 nmol/g). De plus, les tissus des patients traités, qu'ils soient normaux ou malins, contenaient des sulfates et des glucuronides et leur circulation périphérique contenait des traces de curcumine. Aussi l'adduit M(1)G était 2,5 fois plus abondant dans les tissus cancéreux que dans les tissus normaux. Toujours à la dose de 3600 mg, la curcumine a fait diminuer le taux de M(1)G mais pas le taux de protéine COX-2 dans les tissus cancéreux.

Réunis, ces résultats suggèrent que la curcumine administrée oralement à la dose de 3600 mg peut atteindre une concentration efficace dans le colorectum, tout en étant distribuée négligemment en dehors du tractus gastrointestinal [66].

VIII.10. Le syndrome de l'intestin irritable

La curcumine peut soulager les symptômes des désordres digestifs les plus fréquemment rencontrés à savoir le syndrome de l'intestin irritable (SII). Cette maladie chronique est caractérisée par des douleurs abdominales, une modification de la fréquence des selles, une mauvaise qualité de vie, de mauvaises habitudes alimentaires, le stress et est associée à l'usage des antibiotiques et aux infections inflammatoires. 207 patients ayant consommé un ou deux comprimés d'un extrait standardisé de curcuma pendant huit semaines ont vu les symptômes de leur SII s'atténuer après le traitement [28].

VIII.11. Les greffes rénales

La curcumine influence la fonction des reins greffés, probablement grâce à sa capacité à induire l'activité de l'antioxydant hémoxygénase-1. L'étude correspondante consistait à administrer une combinaison de curcumine et de quercétine sous forme de gélule pendant un mois, en commençant immédiatement la cure après la transplantation rénale. Les participants ont reçu du placebo, une faible dose (une gélule+un placebo) ou une forte dose (2 gélules). La fonction rénale a été explorée par le besoin de dialyse une semaine après la greffe et le taux de créatinine dans le sérum dix jours après la greffe. Les résultats ont montré que la fonction

rénale était recouvrée plus tôt chez les patients traités, que les patients traités ne présentaient pas d'insuffisance rénale, contrairement aux patients ayant reçu le placebo. A noter que des quantités importantes de HO-1 ont été retrouvées dans les urines des patients traités. Cependant, comparé à la faible dose et au placebo, seulement la haute dose diminue l'incidence des rejets de greffe après six mois [194].

VIII.12. La pancréatite

La curcumine paraît améliorer les résultats cliniques de patients souffrant de pancréatite chronique, une pathologie inflammatoire chronique induite par le stress oxydatif et la peroxydation lipidique. Dans une étude sur 20 patients atteints de pancréatite tropicale, l'administration orale de 500 mg de curcumine et de 5 mg de pipérine a montré un soulagement de la douleur et une modification des marqueurs du stress oxydatif (c'est-à-dire baisse du taux de malondialdéhyde et augmentation du taux de glutathion dans les érythrocytes) [56].

VIII.13. Les maladies inflammatoires de l'intestin

La curcumine a des effets thérapeutiques bénéfiques sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Marquées par l'inflammation chronique du colon et incluant la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, les MICI présentent un facteur de risque pour le cancer colorectal. Une étude a été faite sur des patients atteints de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn. La curcumine, administrée quotidiennement, a, pour la rectocolite hémorragique, fait diminuer la vitesse de sédimentation (Vs) et le taux de protéine CRP, qui sont des marqueurs de l'inflammation, et, pour la maladie de Crohn, une baisse de la Vs et du taux de protéine CRP, ainsi que la réduction de l'indice CDAI (Crohn's Disease Activity Index) [79].

Pour confirmer ces résultats, une étude contre placebo a été lancée [75]. La curcumine a le pouvoir d'éviter les rechutes de rectocolite hémorragique lorsqu'elle est administrée à long terme. La curcumine a été administrée en association à la sulfasalazine pendant six mois.

Après six mois, le nombre de rechutes était supérieur dans le groupe placebo. La curcumine diminue donc la morbidité associée à la maladie, comme l'ont démontré les indices d'activité clinique et endoscopique.

VIII.14. La polypose rectocolique familiale (FAP)

La curcumine exerce des effets bénéfiques chez les patients atteints de FAP, une maladie autosomique dominante caractérisée par la formation de centaines d'adénomes colorectaux et parfois le développement de cancer colorectal. Normalement, la croissance des polypes adénomateux est contrôlée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs de la COX-2, en dépit des nombreux effets indésirables de ces traitements. C'est pourquoi un groupe de chercheurs a effectué une petite étude clinique en évaluant la capacité de la curcumine à provoquer la régression de l'adénome. Administrée pendant six mois à la dose de 480 mg et en association à la quercétine, elle a diminué le nombre et la taille des polypes, et cela sans provoquer d'effets indésirables toxiques [40].

VIII.15. La fonction cognitive des personnes âgées

Malgré les démonstrations précliniques de la capacité de la curcumine à se lier aux β -amyloïdes et à réduire la formation des plaques séniles [224], il n'y a encore pas eu de preuve épidémiologique. Dans une étude sur 1010 personnes asiatiques âgées, celles qui ont déclaré consommer du curry « occasionnellement ou souvent » ont obtenu un meilleur score MMSE (Mini-Mental State Examination), une mesure de la fonction cognitive, que celles consommant du curry « jamais ou rarement » [151].

VIII.16. Les précurseurs des cancers

Par exemple, la curcumine a un effet bénéfique sur la néoplasie intraépithéliale prostatique, qui peut être responsable du développement du cancer de la prostate [169].

De même, la curcumine peut améliorer les infections à *H.pylori*, un précurseur des cancers gastriques [50].

VIII.17. Le cancer pancréatique avancé

La curcumine a été utilisée seule chez des patients atteints de cancer pancréatique [49]. Une dose de 8 grammes de curcumine par jour a été administrée pendant deux mois. Les résultats de cette étude montrent que la curcumine est bien tolérée et qu'elle possède une activité biologique chez la plupart des patients.



Figure 66 : Usages potentiels de la curcumine basés sur les technologies modernes, d'après [7]

VIII.18. Essais cliniques en cours

Etudes cliniques	Phase	Posologies utilisées
Effect of Turmeric on Diabetic Nephropathy	-	500 mg d'extrait de curcuma par jour pendant 45 jours
Effect of Turmeric on Pruritus in Hemodialysis Patients	Phase 0	500 mg de curcuma par jour pendant 8 semaines
Evaluation of the Efficacy of a Turmeric Extract (Arantal®) in Patients With Osteoarthritis of the Knee (Gonarthrosis).	Phase II	4 capsules par jour d'Arantal® pendant 15 jours
Bio-availability of a New Liquid Tumeric Extract	Phase I	30, 50 ou 70 gouttes d'extrait liquide de curcuma en dose unique
Curcumin (Turmeric) in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Randomized-Controlled Trial (CuTIBS)	Phase IV	900 mg de curcumine 2 fois par jour pendant 6 mois
The Efficacy and Safety of <i>Curcuma domestica</i> Extracts and Ibuprofen in Knee Osteoarthritis	Phase III	1,5 mg/jour en 3 prises, pendant 28 jours
Effect of Curcumin as Nutraceutical in Patients of Depression	-	500 mg de curcumine pendant 6 semaines
Curcumin in Rheumatoid Arthritis	Phase 0	dose progressive jusqu'à 4g/jour de curcumine pendant 4 mois
Phase III Trial of Gemcitabine, Curcumin and Celebrex in Patients With Metastatic Colon Cancer	Phase III	curcumine
Phase III Trial of Gemcitabine, Curcumin and Celebrex in Patients With Advance or Inoperable Pancreatic Cancer	Phase III	curcumine
Curcumin for the Prevention of Radiation-induced Dermatitis in Breast Cancer Patients	Phase II	2 g de curcumine 3 fois/jour pendant les cures de radiothérapie (4 à 7 semaines)
Curcumin (Diferuloylmethane Derivative) With or Without Bioperine in Patients With Multiple Myeloma	-	2 g de curcumine 2 fois/jour
Use of Curcumin for Treatment of Intestinal Adenomas in Familial Adenomatous Polyposis (FAP)	-	2 comprimés de Calcurmin® 2 fois/jour pendant 12 mois
Curcumin in Preventing Colorectal Cancer in Patients Undergoing Colorectal Endoscopy or Colorectal Surgery	Phase I	5 gélules de curcumine/jour pendant 14 jours
Curcumin in Preventing Colon Cancer in Smokers With Aberrant Crypt Foci	Phase II	deux doses de curcumine/jour pendant 30 jours
Curcumin Therapy in Patients With Impaired Glucose Tolerance and Insulin Resistance	Phase IV	3 gélules contenant 250 mg de curcuminoïdes, 2 fois/jour, pendant 12 mois
Efficacy and Safety of Curcumin Formulation in Alzheimer's Disease	Phase II	2 à 3 g de curcumine/jour, pendant 60 jours
Curcumin in Pediatric Inflammatory Bowel Disease	Phase I	500 mg de curcumine 2 fois/jour pendant 3 semaines, puis 1g/jour pendant 3 semaines, puis 2g/jour pendant 3 semaines
Trial on Safety and Pharmacokinetics of Intravaginal Curcumin	Phase I	1 capsule vaginale à 500 mg de curcumine/jour pendant 14 jours
Curcumin for Prevention of Oral Mucositis in Children Chemotherapy	Phase III	5 ml de curcumol dans 50 mL d'eau, en bains de bouches, 3 fois/jour
Curcumin With Pre-operative Capecitabine and Radiation Therapy Followed by Surgery for Rectal Cancer	Phase II	4 g de curcumine 2 fois/jour pendant 6 semaines
Curcumin for Type 2 Diabetic Patients	Phase IV	2 gélules contenant 250mg de curcuminoïdes, 3 fois/jour, pendant 12 mois
The Effects of Oral Curcumin on Heme Oxygenase-1 (HO-1) in Healthy Male Subjects (CUMAHS)	Phase I	12 g de curcumine en une seule dose
Early Intervention in Mild Cognitive Impairment (MCI) With Curcumin + Bioperine	-	5.4 g de curcumine + bioperine/jour pendant 24 mois
Trial of Curcumin in Cutaneous T-cell Lymphoma Patients	Phase II	8g de curcumine/jour pendant 30 jours puis 12 g/jour pendant 5 mois
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Curcumin in Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)	Phase III	250 mg de curcumine, 2 fois/jour pendant 12 mois
Pilot Study of Curcumin Formulation and Ashwagandha Extract in Advanced Osteosarcoma (OSCAT)	Phase I,II	curcumine orale, durée de l'étude : 2 ans
Trial of Curcumin in Advanced Pancreatic Cancer	Phase II	8g de curcumine/jour pendant 6 mois
Gemcitabine With Curcumin for Pancreatic Cancer	Phase II	8 g de curcumine pendant la durée du traitement par gemcitabine
Reducing Symptom Burden - Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Phase I,II	4 g de curcumine 2 fois/jour pendant 10 semaines
Curcumin for the Chemoprevention of Colorectal Cancer	Phase II	gélules de C3 Complex® (4 g de curcumine/jour) pendant 4 mois
Curcuminoids for the Treatment of Chronic Psoriasis Vulgaris	Phase II	C3 Complex®

Tableau 12 : Essais cliniques en cours sur le curcuma et la curcumine, d'après [v]

IX. EFFETS SECONDAIRES, PRECAUTIONS D'EMPLOI, CONTRE-INDICATIONS ET INTERACTIONS

IX.1. Effets secondaires

Bien que la curcumine soit bioactive et non toxique, il existe de rares communiqués sur des effets secondaires délétères observés dans certaines conditions.

Frank et al. ont rapporté que la curcumine liée à du cuivre perd sa capacité à inhiber les tumeurs du rein et du foie chez des rats [63].

Des auteurs ont montré que la curcumine manifeste des propriétés anti-coagulantes, comme la suppression de l'agrégation plaquettaire, mais cela nécessite d'établir comment la curcumine interagit avec les anticoagulants [ix].

D'autres ont recensé des dermatites allergiques de contact et de l'urticaire chez l'homme [209], notamment après exposition directe avec la peau ou le cuir chevelu. Les personnes allergiques aux plantes du genre *Curcuma* sont plus susceptibles de faire une réaction allergique au *Curcuma longa*.

De plus, bien qu'une douzaine d'études aient montré que la curcumine potentialise l'effet d'agents chimiothérapeutiques, une étude chez les souris a montré qu'une supplémentation en curcumine a inhibé les effets anti-prolifératifs du cyclophosphamide sur des cellules de cancer mammaire. Cependant, l'étude a été conduite sur seulement trois jours. Cet effet peut s'expliquer par l'un des mécanismes d'action de la curcumine : en induisant les teneurs en GSH et la conjugaison par les GST de produits de lipoperoxydation, la curcumine protège aussi contre la néphrotoxicité et la cardiotoxicité liées à la bioactivation pro-oxydante de la doxorubicine et à l'apoptose induite chez le rat, suggérant qu'il est préférable d'interrompre la consommation de curcumine afin de préserver l'efficacité clinique des médicaments anti-cancéreux dont l'action cytotoxique est liée à la production d'ERO [178].

Les effets indésirables rapportés cliniquement sont limités et réduits à des désordres gastro-intestinaux de type nausées et diarrhées, ce qui peut être minimisé par la consommation de curcumine au moment des repas. Le curcuma peut provoquer des problèmes d'estomac,

surtout à haute dose ou s'il est pris sur une longue période. Des brûlures d'estomac ont été rapportées chez les patients traités pour des ulcères gastriques [ix].

IX.2. Précautions d'emploi

Comme nous l'avons vu ci-dessus, l'utilisation de la curcumine durant une chimiothérapie doit se faire uniquement sous contrôle médical [ix].

De même, il faut être vigilant chez les patients allergiques au curcuma ou à l'un de ses constituants, aux colorants alimentaires jaunes, ou aux plantes de la famille des *Zingiberaceae* comme le gingembre [ix].

Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des troubles de la coagulation sanguine ou étant traités par des anti-coagulants. Des ajustements de dose sont nécessaires. Et la curcumine devrait être stoppée avant une intervention chirurgicale programmée [ix].

Le curcuma doit être utilisé avec précaution chez les personnes diabétiques ou souffrant d'hypoglycémie ou si elles sont traitées par des médicaments qui diminuent la glycémie [ix].

IX.3. Contre-indications

Des études cliniques humaines ont suggéré que la curcumine stimule la contraction de la bile et sa vidange. Mais, en raison du manque d'études chez l'homme, l'usage de la curcumine est déconseillé chez les patients ayant des calculs biliaires ou une obstruction des voies biliaires. Il faut dans ce cas précis consulter un spécialiste.

Concernant la grossesse et l'allaitement, historiquement, le curcuma est considéré sans risque lorsqu'il est utilisé en tant qu'épice. Cependant, le curcuma a déjà provoqué des stimulations utérines et peut stimuler l'apparition des règles. Des précautions sont donc à prendre lors de la grossesse, par manque d'études cliniques. Des études chez l'animal ont néanmoins démontré que la prise de curcumine n'a pas affecté le développement fœtal [ix].

IX.4. Interactions

Les interactions décrites ci-dessous sont notifiées dans des publications scientifiques, des rapports d'expérimentation en laboratoire ou sont issues de l'usage traditionnel.

IX.4.1. Interactions avec les médicaments

Selon des études en laboratoire et sur les animaux, le curcuma peut inhiber les plaquettes et augmenter le risque hémorragique causé par d'autres médicaments : par exemple, l'aspirine, les anti-coagulants comme la warfarine ou l'héparine, les anti-agrégants plaquettaires comme le clopidogrel et les AINS.

Toujours d'après des études animales, le curcuma peut faire baisser la glycémie et, de ce fait, avoir des effets additifs avec les antidiabétiques oraux et l'insuline.

Chez l'animal, le curcuma protège de l'ulcère gastrique provoqué par les AINS, comme l'indométacine, et protège de la cardiotoxicité causée par la doxorubicine.

Le curcuma peut baisser la tension artérielle et avoir des effets additifs s'il est pris avec des antihypertenseurs.

Plusieurs études chez l'animal ont montré que le curcuma diminue le taux sanguin de LDL et augmente le taux de HDL. Donc, le curcuma pourrait augmenter les effets hypocholestérolémians des fibrates et des statines [ix].

IX.4.2. Interactions avec des plantes et des compléments alimentaires

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le curcuma peut augmenter le risque hémorragique. Plusieurs cas d'interactions chez l'animal ont été rapportés avec le Ginkgo biloba, certains cas avec l'ail et peu de cas avec le cœur de palmier.

Concernant les effets sur le cholestérol, le curcuma a augmenté chez l'animal les effets hypocholestérolémians des huiles de poisson, de l'ail, du guggul, ou des suppléments alimentaires à base de vitamine D3 [ix].

X. LES ANALOGUES STRUCTURAUX DE LA CURCUMINE

X.1. Les analogues naturels de la curcumine

Plusieurs analogues de la curcumine ont été identifiés à partir d'autres plantes. Sont inclus les 6- et 8-gingérol, le 6-paradol, la cassumunine, les galangals, les diarylheptanoïdes, les yakuchinones, l'isoeugénol et le dibenzoylméthane (*figure 67 ci-dessous et tableau 13, p158*). Bien que ces analogues manifestent des activités similaires à la curcumine, il n'a pas été établi s'ils sont plus ou moins puissants que la curcumine. Les yakuchinones sont des inhibiteurs plus puissants de la production de l'acide 5-hydroxyeicosatétraénoïque (5-HETE) que la curcumine. Les cassumunines synthétiques montrent une plus forte activité protectrice contre la mort cellulaire oxydative induite par le peroxyde d'hydrogène. Le garcinol est plus puissant que la curcumine pour inhiber les cellules tumorales. Le potentiel anti-cancer des galangals est comparable à celui de la curcumine. Enfin, la curcumine est plus cytotoxique que l'isoeugénol, le bis-eugénol et l'eugénol [5].

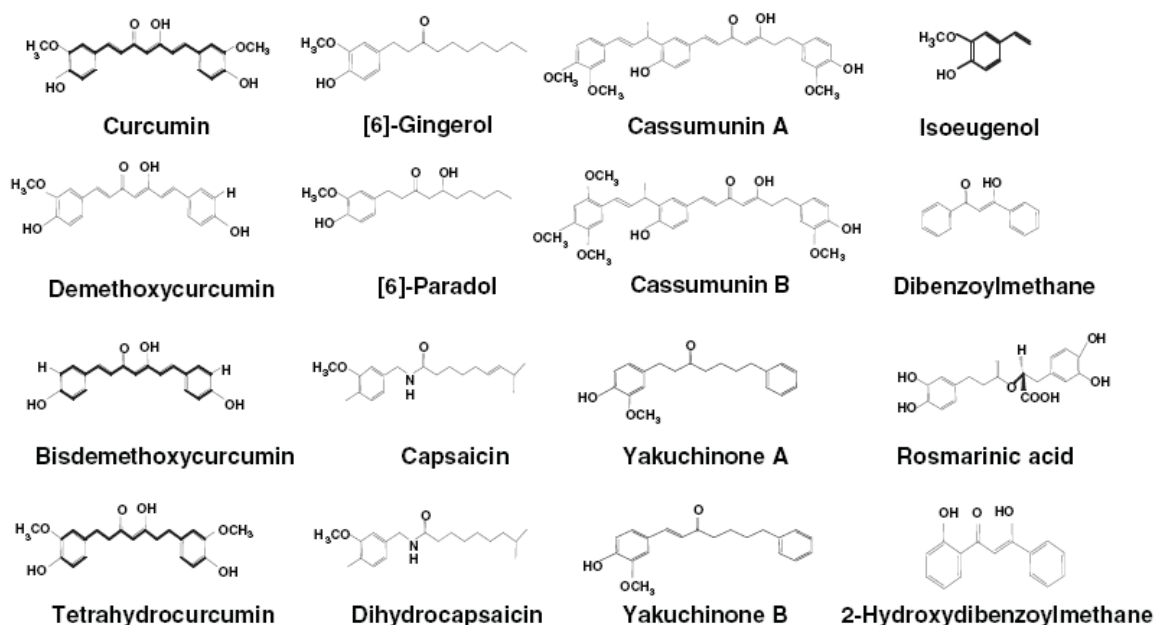


Figure 67 : Les analogues naturels de la curcumine, d'après [5]

<i>Analogues</i>	<i>Source</i>	<i>Cibles</i>
6-Gingérol	Gingembre (<i>Z. officinale</i>)	TNF, NF-κB, AP-1, COX2, iNOS, p38MAPK, antifongique
8-Gingérol	Gingembre (<i>Z. officinale</i>)	
6-Paradol	Gingembre (<i>Z. officinale</i>)	Activation des caspases
Shogaol	Gingembre (<i>Z. officinale</i>)	<i>Helicobacter pylori</i>
Cassumunine A et B	Gingembre (<i>Z. cassumunar</i>)	Antioxydant
Diarylheptanoïdes	Gingembre (<i>Zingiber sp.</i>)	PGE2
Dibenzoylméthane	Réglisse (<i>Glycyrrhiza echinata</i>)	COX2, VEGF
Galangals A et B	Gingembre (<i>Z. mioga</i>)	Caspase 3, BCL 2
Garcinol	Garcinia (<i>Garcinia indica</i>)	NF-κB, COX-2, iNOS, HAT
Isoeugénol	Giroflier (<i>Eugenia caryophyllus</i>)	NF-κB, antioxydant
Yakuchinone A et B	Galanga (<i>Alpinia officinarum</i>)	PG synthétase, COX2, iNOS, NF-κB, insecticide, molécules d'adhésion, TNF, AP-1, 5-HETE

Tableau 13 : Sources et cibles des analogues naturels de la curcumine, d'après [5].

X.2. Les analogues synthétiques de la curcumine

Les curcuminoïdes extraits des rhizomes de *Curcuma longa* L. sont répartis de la façon suivante : 77% de curcumine, 17% de déméthoxycurcumine et 3% de bisdéméthoxycurcumine. La curcumine et la déméthoxycurcumine sont aussi puissantes l'une que l'autre en tant qu'inhibiteurs de la promotion tumorale induite par le TPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acétate) sur la peau de souris, alors que la bisdéméthoxycurcumine est un peu moins active [88]. A côté de la curcumine, plusieurs analogues ont été synthétisés et testés. La tétrahydrocurcumine, une substance antioxydante, qui est dérivée de la curcumine par hydrogénation, possède un effet protecteur sur le stress oxydatif chez les lapins recevant un régime riche en cholestérol.

Un autre analogue a été développé, l'ester méthylique de l'acide 4-hydroxy-3-méthoxybenzoïque (HMBME), qui cible les voies de signalisation AKT et NF-κB. Ce nouveau composé est capable d'inhiber la prolifération des cellules de cancer de la prostate de

l'homme et de la souris. La surexpression de l'AKT constitutive annule l'inhibition de la croissance et l'apoptose. L'inhibition de l'activité de l'AKT par l'HMBME pourrait présenter un intérêt dans la suppression ou la diminution de l'activité des voies de survie et anti-apoptotiques.

L'effet protecteur du [bis-1,7-(2-hydroxyphényl)-hepta-1,6-diène-3,5-dione] sur la peroxydation lipidique hépatique et le statut antioxydant a été examiné lors d'une carcinogénèse colique induite par l'1,2-diméthyl-hydrazine chez des rats Wistar mâles. Il a été observé que cet analogue de la curcumine exerce des effets chémopréventifs contre le développement du cancer en modulant la biotransformation des enzymes hépatiques et le statut antioxydant. L'effet était comparable à celui de la curcumine. Les chercheurs ont proposé que le groupe hydroxyle dans le cycle aromatique est responsable de l'effet protecteur plutôt que le groupe méthoxy.

Les propriétés anti-tumorales et cytotoxiques de chélates métalliques de curcuminoïdes synthétiques ont été étudiées. Il s'agit de chélates de cuivre de 1,7-bis(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,6-heptadiène-3,5-dione (curcumine 1), 1,7-bis(pipéronyl)-1,6-heptadiène-3,5-dione (pipéronyl curcumine), 1,7-bis(2-hydroxy naphthyl)-1,6-heptadiène-2,5-dione (2-hydroxynaphthyl curcumine), 1,1-bis(phényl)-1,3,8,10-undécatétraène-5,7-dione (cinnamyl curcumine). Ces chélates de cuivre de curcuminoïdes synthétiques montrent une activité anti-tumorale augmentée.

Un nouveau dérivé de la curcumine, l'hydrazinocurcumine (HC), a été synthétisé et étudié. Il a été capable d'inhiber la prolifération de cellules endothéliales aortiques bovines à des concentrations nanomoléculaires, sans cytotoxicité.

Plus récemment, des analogues pyrazole et isoxazole des curcuminoïdes ont été synthétisés. Ces analogues ont montré une sélectivité significative pour les COX-2 et COX-1 et une meilleure activité antioxydante. Les études moléculaires ont révélé que ces composés étaient capables de couper le site actif des COX -1 et -2. Cette approche pourrait être de grande aide pour désigner de nouveaux inhibiteurs puissants.

En comparant plusieurs analogues de la curcumine, il a été démontré que la curcumine, le 1,7-bis-(3-fluoro-4-hydroxyphényl)-1,6-heptadiène-3,5-dione et le 2,6-bis-(3-fluoro-4-hydroxybenzylidène)-cyclohexanone étaient les plus puissants inhibiteurs de la COX-2. Les dérivés tricycliques 2,6-bis-(4-hydroxy-3-méthoxybenzylidène)-cyclohexanone, 2,6-bis-(4-

hydroxy-3,5-diméthoxybenzylidène)-cyclohexanone et le 2,5-bis-(4-hydroxy-3,5-diméthoxybenzylidène)-cyclopentanone ont inhibé l'expression de la COX-2 induite par les lipopolysaccharides et l'expression de l'iNOS dans des macrophages murins, avec un pouvoir égal à la curcumine.

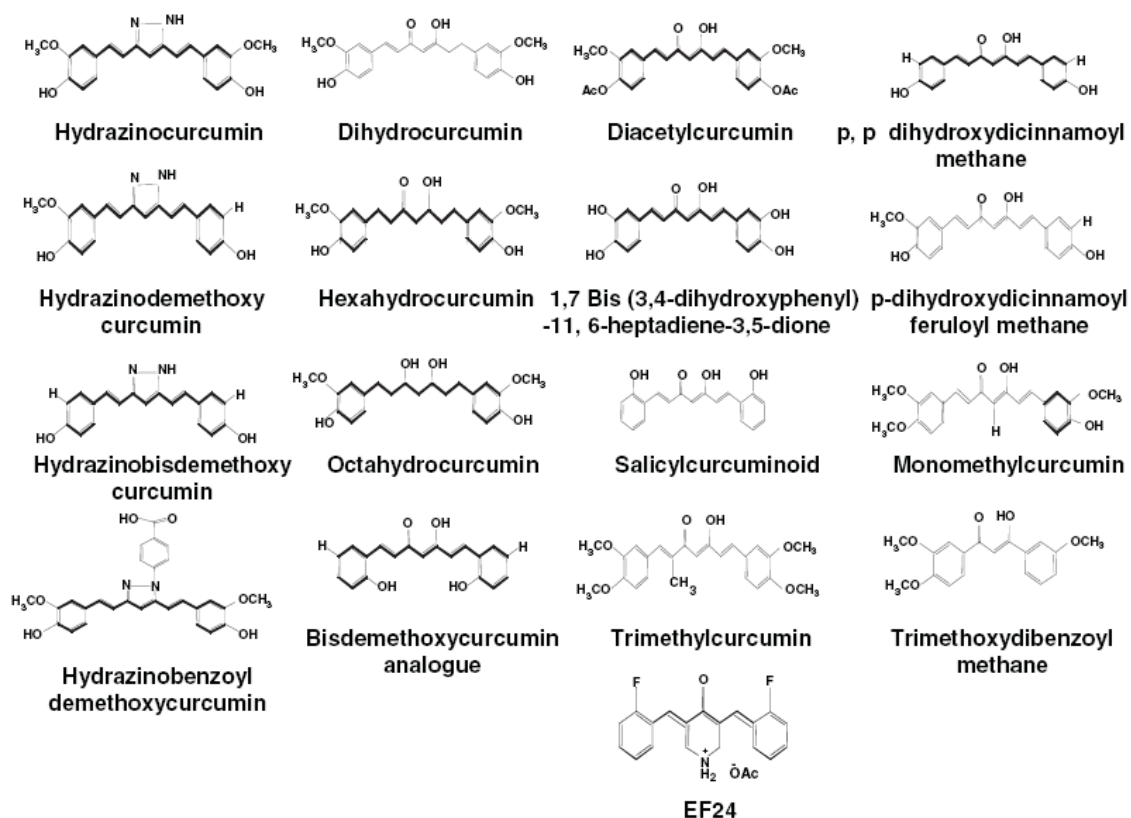


Figure 68 : Les analogues synthétiques de la curcumine, d'après [5]

Effets

Analogues plus puissants que la Curcumine

THC (tétrahydrocurcumine) : peroxydation lipidique en conditions aqueuses

THC: prévention de l'oxydation de l'hémoglobine induite par le nitrite

Curcuminate de Sodium : œdème des pattes arrières de rat induit par la carragénine

HMBME: inhibition du cancer de la prostate

BJC005, CHC011, CHC007: formation d'adduits Fos-/Jun

Tocophéryl curcumine: inhibition de la transactivation du LTR (long-terminal repeat) du VIH

4, 4'-diacétylcurcumine : blocage de l'activité de l'histamine

Chélates de cuivre de la 2-hydroxynaphthyl curcumine : activité anti-tumorale

Hydrazinocurcumine: prolifération des cellules endothéliales aortiques bovines

Analogue substitué en o-hydroxy : inhibition du stress oxydatif induit par l'alcool et l'huile de tournesol oxydée

Di-O-glycinoyl curcumine et 2'-deoxy-2'-curcuminyll uridine : activité anti-virale

Analogues pyrazole et isoxazole : activité inhibitrice de la COX-2

1,7-bis-(2-hydroxy-4-méthoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione): activité anti-leishmania

Salicylcurcuminoïdes : antioxydants

Analogues moins puissants que la Curcumine

THC: peroxydation lipidique en conditions gazeuses

THC: œdème de l'oreille et carcinogénèse de la peau induite par le TPA

Analogues aussi puissants que la Curcumine

5-hydroxy-1,7-diphényl-1,4,6-heptatriène-3-one: piège les radicaux hydroxyl

Complexes de manganèse de curcumine et diacétylcurcumine : piègent les radicaux hydroxyl

Tableau 14 : Puissance relative de la curcumine et de ses analogues synthétiques, d'après [5]

X.3. Les relations structure-activité (RSA)

Afin d'élucider quelle portion de la molécule est critique pour l'activité, un large nombre d'analogues structuraux de la curcumine ont été synthétisés. Certains analogues sont plus actifs que la curcumine, alors que d'autres le sont moins. Il a été prouvé que les analogues phénoliques sont plus actifs que les analogues non phénoliques. L'activité antioxydante la plus forte a été obtenue lorsque le groupe phénolique est bloqué stériquement par l'introduction de deux groupes méthyle en position ortho. Le groupe phénolique est essentiel pour l'activité « piègeur de radicaux libres », et la présence du groupe méthoxy augmente encore l'activité. La curcumine montre à la fois des effets anti- et pro- oxydants. Ces effets sont déterminés par les mêmes parties structurales des curcuminoïdes.

La présence de groupes hydroxyle en position ortho sur le cycle aromatique et la fonction β -dicétone sont nécessaires pour induire les enzymes de détoxification de phase 2. La curcumine est un inhibiteur non compétitif des delta-5-désaturase et delta-6-désaturase chez le rat. Seulement la moitié de la structure est nécessaire pour l'inhibition des désaturases. Un groupe 3-hydroxy du cycle aromatique est essentiel pour l'inhibition et un groupe carboxyle libre de l'autre côté du cycle aromatique interfère avec l'effet inhibiteur.

Enfin, la présence de la fonction dicétone dans la molécule de curcumine semble être essentielle pour sa capacité à inhiber la prolifération de cellules tumorales mammaires humaines.

Les analogues de la curcumine avec une fonction ènone et diènone possèdent des propriétés anti-angiogéniques puissantes *in vitro* [5].

Nous allons maintenant détailler les relations structure/activité nécessaire aux activités anti-inflammatoire, antioxydante, anti-VIH et anti-cancer de la prostate.

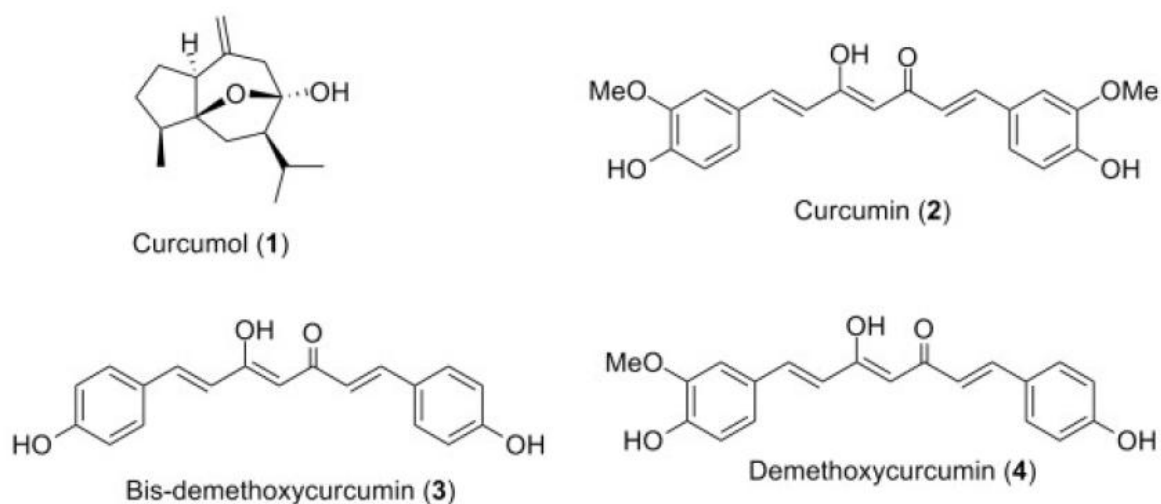


Figure 69 : Structures du curcumol et des curcuminoïdes retrouvées dans le *Curcuma sp.*, d'après [96]

X.3.1. Activité anti-inflammatoire

Parmi les curcuminoïdes de *Curcuma longa*, la curcumine (**2**), la bisdéméthoxycurcumine (**3**) et la déméthoxycurcumine (**4**), la curcumine est l'agent anti-inflammatoire le plus puissant (Figure 69, p.162). En plus de ces curcuminoïdes naturels, le curcuminat de sodium (**8**) et la tétrahydrocurcumine (**9**) montrent une activité anti-inflammatoire puissante à faible dose sur des œdèmes de pattes de rats, induits par la carragénine. D'autres analogues semi-synthétiques ont été examinés pour leur activité anti-inflammatoire dans les mêmes essais, et la diacétylcurcumine (**10**) et la tétrabromocurcumine (**11**) ont été les plus puissants (figure 70). La présence de la partie β -dicétone entre les deux groupes phényle serait importante pour l'activité anti-inflammatoire.

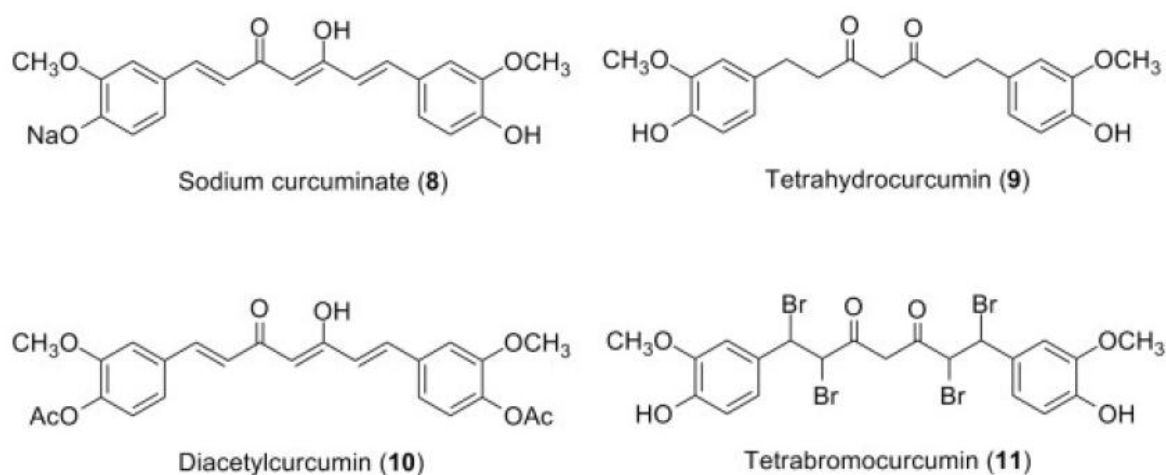


Figure 70 : Structure des analogues semi-synthétiques testés pour l'activité anti-inflammatoire, d'après [96]

Treize analogues de la curcumine ont été synthétisés et leur activité anti-inflammatoire évaluée par l'inhibition des oedèmes de pattes de rats induits par la carragénine ; et les RSA suivantes ont été définies :

- des substituants appropriés sur le cycle phényle sont nécessaires à l'activité anti-inflammatoire

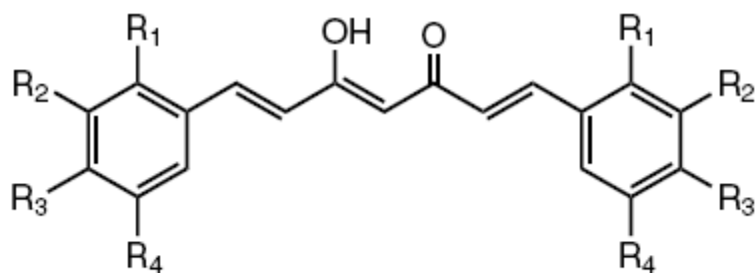
Ainsi, le composé **12** non substitué, le composé **18** substitué en *ortho* par un groupe méthoxy et l'analogue **13** substitué en *méta* par un groupe méthoxy n'ont montré aucune activité inhibitrice (tableau 15, p.165)

- des substituants précis en position *para* du cycle phényle sont cruciaux.

Un groupe phénolique en *para* conduit à une activité anti-inflammatoire plus importante (en comparant **3** avec **21**, **20** et **19** ; **2** avec **22** ; et **24** avec **14**)

- la taille des substituants adjacents à un *para*-phénol sont importants pour l'efficacité

La présence d'une substitution diméthyle (**15**) en R2 et R4 améliore l'activité, alors que lorsque la taille du substituant augmente, l'activité diminue voire s'annule : diéthyle (**16**) et diméthoxy (**24**), tétrabutyle (**23**).



Compound	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	ED ₅₀ (mg/kg)
2	H	OCH ₃	OH	H	38 ± 4
3	H	H	OH	H	73 ± 5
12	H	H	H	H	NA
13	H	OCH ₃	H	H	NA
14	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	NA
15	H	CH ₃	OH	CH ₃	13 ± 2
16	H	C ₂ H ₅	OH	C ₂ H ₅	22 ± 6
17	H	i-C ₃ H ₇	OH	i-C ₃ H ₇	58 ± 21
18	OCH ₃	H	H	H	NA
19	H	H	Cl	H	NA
20	H	H	OCH ₃	H	82 ± 7
21	H	H	CH ₃	H	80 ± 18
22	H	OCH ₃	OCH ₃	H	50 ± 22
23	H	t-C ₄ H ₉	OH	t-C ₄ H ₉	NA
24	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	28 ± 5

NA = non actif

ED₅₀ = dose efficace 50 : dose de substance nécessaire pour atteindre 50 % de l'effet maximal : par conséquent, la substance la plus puissante est celle dont l'ED₅₀ est la plus petite.

Tableau 15 : Activité anti-inflammatoire des dérivés de la curcumine, d'après [96]

Le cyclovalone (**25**) (*figure 71, p.166*) et ses 3 analogues ayant une cyclohexanone ou une cyclopentanone entre les deux cycles phényle montrent une activité anti-inflammatoire en inhibant la cyclooxygénase. Les composés **26**, **27** et **28** sont plus puissants que la curcumine. Les composés diméthylés **26** et **28** sont plus puissants que les composés **25** et **27** respectivement, et donc, l'addition de groupes méthyle sur le cycle phényle augmente l'activité anti-inflammatoire. La taille augmentée du cycle cycloalcanone, en remplaçant la cyclopentanone du composé **27** par une cyclohexanone dans le composé **25**, augmente le pouvoir anti-inflammatoire. En revanche, cet effet n'est pas retrouvé dans les composés **26** et **28** diméthylés, ayant tous deux une activité comparable [96].

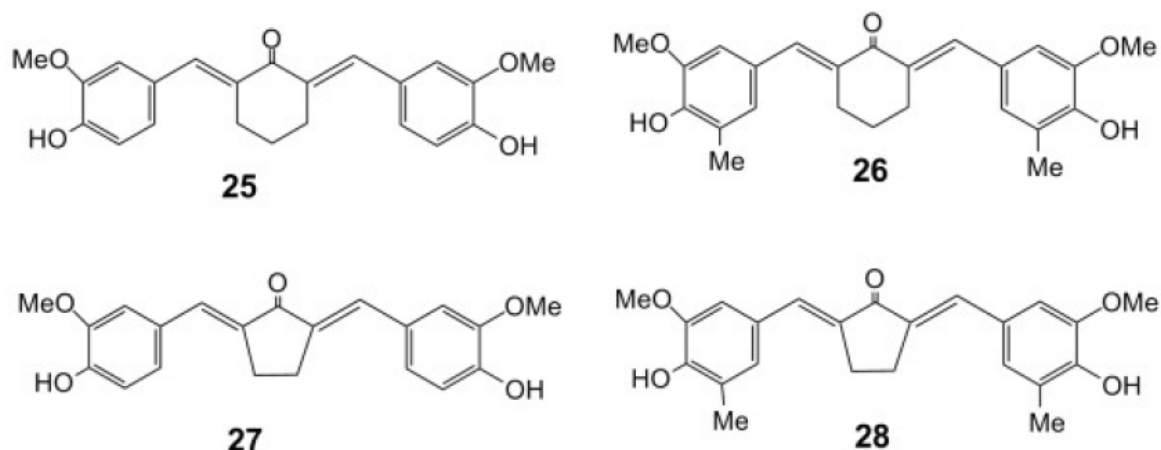


Figure 71 : Structures de la cyclovalone et de ses analogues, d'après [96]

X.3.2. Activité antioxydante

La curcumine montre à la fois des effets antioxydants et pro-oxydants dans les réactions avec les radicaux de l'oxygène. Dépendamment des conditions expérimentales, elle peut agir comme un piègeur de radicaux hydroxy ou comme un catalyseur dans la formation de radicaux hydroxy. Les effets antioxydants de la curcumine sont déterminés par le piégeage de radicaux libres.

Les activités antioxydantes de trois curcuminoïdes naturels (**2-4**) (figure 69 p.162) et de leurs analogues oxygénés (**9, 31, 32**) (figure 72 p.167) ont été examinées selon trois méthodes différentes (tableau 16, p.168) :

- l'inhibition de la peroxydation lipidique
- la dégradation du radical DPPH : en présence d'un antioxydant, le DPPH de coloration violette change en coloration jaune-vert. La mesure de la décroissance de coloration violette au cours du temps permet de déterminer la EC50, temps au bout duquel 50% de coloration est perdue. Le résultat est interprété sur la base de la quantité d'antioxydant nécessaire pour faire diminuer de 50% la quantité initiale de DPPH (IC50)

- Le test TEAC : Trolox Equivalent Antioxydant Capacity ou test ABTS+ Decolorization Assay : Ce test est basé sur la capacité d'un antioxydant à stabiliser le radical ABTS⁺ de coloration bleu-vert en le transformant en ABTS incolore, par piégeage d'un proton par l'antioxydant. Une comparaison est faite avec la capacité du Trolox (analogue structural hydrosoluble de la vitamine E) à capturer ABTS. La décroissance de l'absorbance causée par l'antioxydant reflète la capacité de capture du radical libre. La capacité antioxydante, exprimée en équivalent Trolox (TEAC), correspond donc à la concentration de Trolox ayant la même activité que la substance à tester à la même concentration. Le résultat est donné en mM d'équivalent Trolox par g de produit ou par ml.

La curcumine (**2**) (*figure 69 p.162*) et la THC (**9**) (*figure 72*) ont la plus forte activité antioxydante parmi les curcuminoïdes naturels et hydrogénés. Parmi tous les composés, la THC (**9**) est la plus puissante, impliquant que l'hydrogénation des curcuminoïdes augmente leur capacité antioxydante. L'absence de l'un des groupes méthoxy résulte en la baisse de l'activité antioxydante chez les curcuminoïdes naturels et les tétrahydrocurcuminoïdes, alors que la présence des groupes méthoxy sur le cycle phényle de la curcumine augmente l'activité antioxydante.

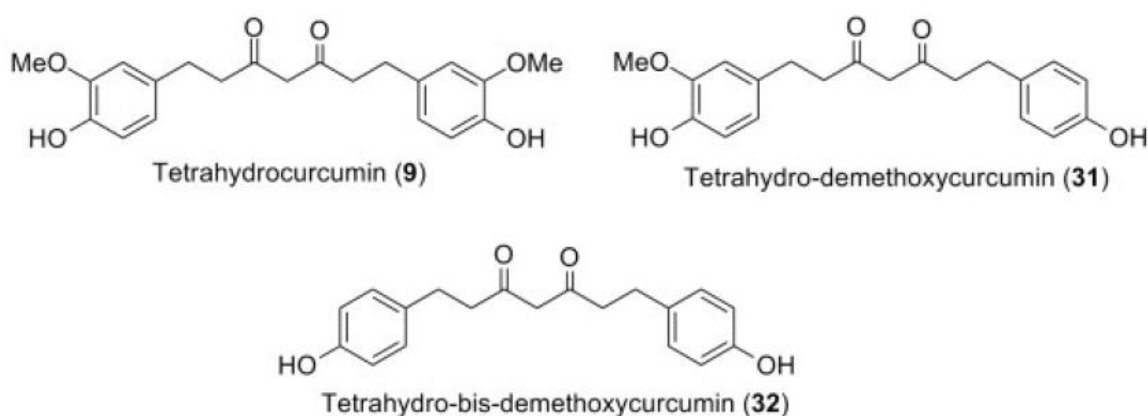
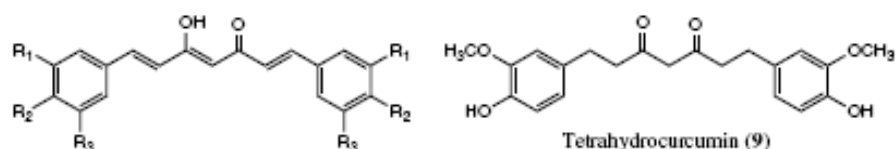


Figure 72 : structure des tétrahydrocurcuminoïdes, d'après [96]

Les analogues de la curcumine avec un groupe phénolique sont plus puissants que les analogues non-phénoliques, et donc, la substitution phénolique est importante pour l'activité

antioxydante. Par exemple, le composé **15** (tableau 16, p.168), un analogue substitué par un groupe 4'-hydroxy-3',5'-diméthyl est antioxydant. De plus, le composé **23** (tableau 16, p.168), un analogue avec un groupe 4'-hydroxy-3',5'-di-*t*-butyl, est moins puissant, indiquant que l'encombrement stérique aux positions bordant le groupe hydroxyle diminue l'activité antioxydante. En changeant le groupe 3'-méthoxy de la curcumine (**2**) en groupe éthoxy dans le composé **33** (tableau 16), on observe un léger effet sur l'activité antioxydante, mais les deux composés sont plus puissants que le composé **3**, qui ne possède pas de groupe alcoxy en position 3'. Tout cela suggère que l'augmentation de la délocalisation des électrons des doubles liaisons n'est pas essentielle à l'activité antioxydante des curcuminoïdes [96].



Compound	R ₁	R ₂	R ₃	Lipid peroxidation inhibition IC ₅₀ (μM)	DPPH scavenging IC ₅₀ (μM)	ABTS scavenging TEAC		
						3 min	9 min	15 min
2	OCH ₃	OH	H	1.30	20.02	2.61	3.09	3.37
3	H	OH	H	2.19	32.08	3.04	4.31	4.96
9	structure formula 9 above			1.83	18.22	2.08	2.37	2.52
10	OCH ₃	OAc	H	1.85	NA	1.33	2.01	2.33
12	H	H	H	NA	>250	1.57	2.78	3.36
14	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	15.32	NA	1.90	2.98	3.43
15	CH ₃	OH	CH ₃	0.63	21.75	0.89	1.13	1.28
20	H	OCH ₃	H	NA	>250	2.05	2.04	2.14
21	H	CH ₃	H	NA	>250	0.67	1.52	1.96
22	OCH ₃	OCH ₃	H	NA	>250	1.86	2.49	2.67
23	<i>t</i> -C ₄ H ₉	OH	<i>t</i> -C ₄ H ₉	6.48	23.72	0.81	0.96	1.07
33	OC ₂ H ₅	OH	H	1.11	30.32	2.36	3.07	3.32
34	H	SCH ₃	H	NA	NA below 90	1.09	ND	ND

IC₅₀= concentration requise pour inhiber 50% de la peroxydation lipidique ou pour faire diminuer de 50% la quantité initiale de DPPH

NA = non-actif

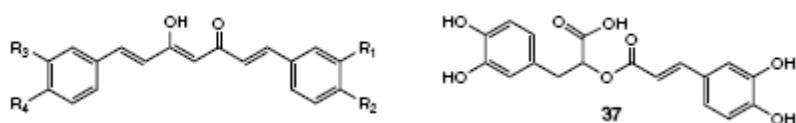
ND = non-déterminé

Tableau 16 : activité antioxydante des dérivés de la curcumine, d'après [96]

X.3.3. Activité anti-VIH

L'intégrase du VIH est l'enzyme qui catalyse l'intégration de l'ADN du VIH dans le chromosome de l'hôte. La curcumine est capable d'inhiber son activité.

Les composés sans groupe hydroxy sur le cycle phényle (**12**, **20**) n'inhibent pas l'intégrase. En conséquence, les groupes hydroxy sur les cycles phényle sont essentiels pour l'activité inhibitrice. Les composés **35** et **36**, qui comportent deux et un cycle catéchol respectivement, ont montré une plus grande activité que la curcumine (**2**), indiquant que le remplacement d'un ou deux groupes méthoxy par des groupes hydroxy augmente l'activité anti-VIH. La THC (**9**), avec une chaîne saturée entre les groupes phényle, n'a pas montré d'effet inhibiteur, suggérant qu'une chaîne insaturée contribue également à l'activité. De plus, le composé **37**, avec deux cycles catéchol, montre une efficacité comparable aux composés **35** et **36**, et plus grande que la curcumine (**2**) (tableau 17).



Compound	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	3-processing IC ₅₀ (μM)	Strand transfer IC ₅₀ (μM)
2	OCH ₃	OH	OCH ₃	OH	150	140
3	H	OH	H	OH	120	80 ± 20
4	H	OH	OCH ₃	OH	140	120
9	structure formula 9 above				>300	>300
12	H	H	H	H	>300	>300
20	H	OCH ₃	H	OCH ₃	>300	>300
35	OH	OH	OH	OH	6.0 ± 1.5	3.1 ± 0.12
36	OCH ₃	OH	OH	OH	18.0 ± 9.0	9.0 ± 3.0
37	structure formula 37 above				9 ± 7	4.0 ± 1.5

Tableau 17 : Activité anti-intégrase du VIH des dérivés de la curcumine, d'après [96]

De plus, une disposition *syn* de la partie C=C=C=O dans la chaîne et une structure coplanaire sont importantes pour l'inhibition de l'intégrase [96].

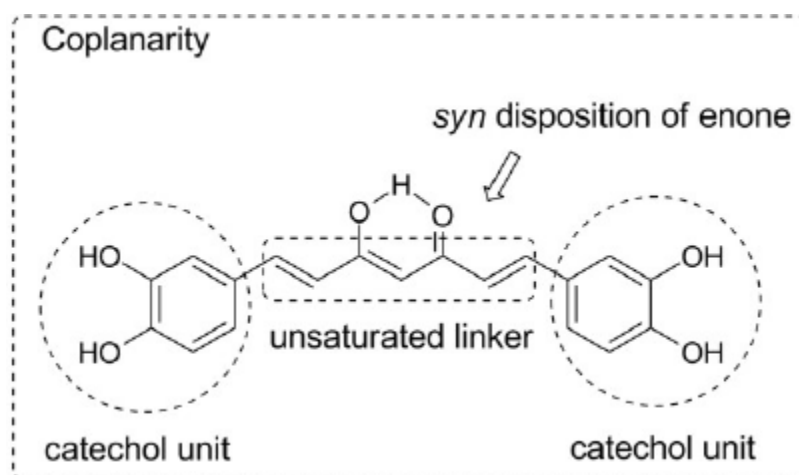


Figure 73 : Diagramme schématisique des conformations structurales favorisant l'activité anti-intégrase, d'après [96].

X.3.4. Cancer de la prostate

La curcumine est un agent anti-inflammatoire et antioxydant, mais son activité contre le cancer de la prostate a été peu explorée. Les dix dernières années, des groupes de recherche ont utilisé la curcumine comme composé de départ pour la synthèse d'agents anti-androgéniques pour le traitement du cancer de la prostate ainsi que pour les études sur son mécanisme d'action.

Les composés synthétisés par l'équipe de Li Lin ont été testés pour leur cytotoxicité envers deux lignées cellulaires humaines de cancer de la prostate, LNCaP et PC-3. La lignée LNCaP est une lignée androgène-dépendante qui exprime le mutant RA (récepteur androgénique), et la lignée PC-3 est une lignée androgène-indépendante qui n'exprime pas RA. Rappelons que les stades de cancer de la prostate - hormonosensible, hormonorésistant et métastases - expriment le récepteur androgénique (RA).

De plus, dans environ 1/3 des tumeurs hormonorésistantes, le gène des récepteurs androgéniques est amplifié suggérant une augmentation dans l'expression. La cellule peut alors être activée par d'autres mécanismes tels que l'augmentation de l'expression des RA, la

génération des RA mutants moins spécifiques et une augmentation de l'activation par des signaux ligand-indépendants.

Environ une cinquantaine de mutations différentes des RA ont été détectées dans les tumeurs prostatiques. La plupart de ces mutations représentent des " gains de fonction " du récepteur qui peut alors être activé par d'autres substances que les androgènes et en particulier par des stéroïdes non androgéniques, des anti-androgènes stéroïdiens et non stéroïdiens, les facteurs de croissance, l'interleukine β , la LHRH et d'autres inducteurs de protéines kinases A et de co-activateurs tels que l'HER2.

L'activité anti-androgénique de ces analogues de la curcumine (**1**) a été examinée dans les cellules LNCaP et PC-3 transfectées avec un RA sauvage.

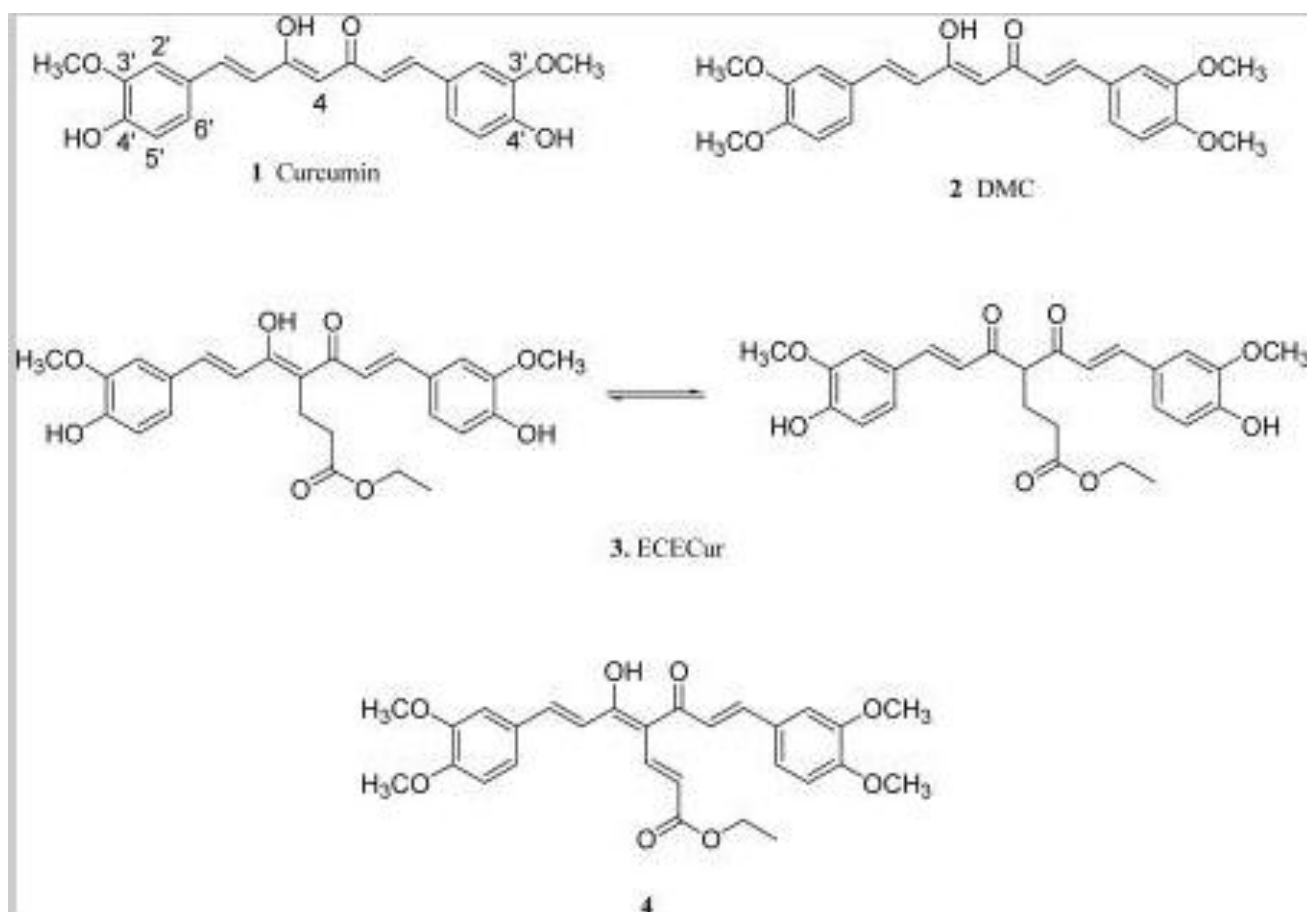


Figure 74 : Structure de la curcumine (**1**), de la curcumine diméthoxylée (DMC, **2**) et de la curcumine 4-éthoxycarbonyléthyl (ECECur, **3**) et du composé **4**, d'après [135]

Les sept analogues monophényle de la série A (**5-11**) n'ont pas montré de cytotoxicité dans les deux lignées cellulaires (*Tableau 18.A p.175*).

L'absence d'un cycle phényle dans le squelette de la curcumine diminue la cytotoxicité, indiquant que les deux cycles phényle doivent être présents pour conserver la cytotoxicité contre les cellules humaines de cancer de la prostate.

De plus, aucun des quatre analogues de la série B contenant un hétérocycle (**12-15**) n'a montré de cytotoxicité envers les deux types de lignées cellulaires (*Tableau 18.B p.175*).

Ces résultats suggèrent que le remplacement des cycles phényle par des hétérocycles n'apporte pas l'activité désirée. Cette information guide les chercheurs pour découvrir de nouveaux analogues de la curcumine, avec des cycles phényle intacts.

La série C contient des analogues de la curcumine symétriques et asymétriques avec des substituants divers sur les cycles phényle. Aucun de ces nouveaux analogues synthétisés n'a montré une meilleure cytotoxicité que le DMC (**2**) (*Tableau 18.C, p.175*).

Le composé **19**, avec une substitution 3',4',6'-triméthoxy sur les deux phényles est actif contre les deux lignées de cancer de la prostate.

Les composés **24** et **25**, à phényles substitués avec un 3',5'-diméthoxy-4'-hydroxyl et un 3'-méthyl-4'-hydroxyl, sont actifs contre les cellules LNCaP.

Parmi les cinq analogues asymétriques, **27** et **31** sont aussi actifs sur les cellules LNCaP. Les deux analogues ont une substitution par un groupe 3',4'-diméthoxy sur un cycle phényle et par un 3'-méthoxy-4'-hydroxy sur l'autre cycle (*Tableau 18.D, p.165*).

En plus, **31** possède une chaîne éthoxycarbonyléthyl en position C-4 de la chaîne. Donc, la symétrie n'est pas un facteur vital pour une activité cytotoxique sélective.

Les caractéristiques communes du cycle phényle de ces composés sont les suivantes :

- les positions C-2' ne doivent pas être substituées
- les positions C-3' doivent être substituées. De plus, les substituants méthoxy et méthyle sont favorables, alors que les groupes hydroxy ne sont pas favorables à ces positions.

- les positions C-4' doivent aussi être substituées. Les substituants peuvent être deux groupes méthoxy, deux groupes hydroxy ou un méthoxy et un hydroxy. Les substituants éthoxy et isoprényle ne sont pas favorables à ces positions.
- Excepté le composé **24**, la plupart des composés synthétisés ne sont pas substitués en position C-5'. De plus, **24**, avec un méthoxy en C-5' est actif sur les cellules LNCaP.
- La plupart des nouveaux analogues ne sont pas substitués en C-6'. Seul le **19** possède un substituant méthoxy en cette position, et conserve l'activité dans les deux lignées cellulaires.

Avec des substituants 3',4'-diméthoxy ou 3'-méthoxy-4'-hydroxy sur les cycles phényle, les composés ayant une chaîne 1,4-pentadiène-3-one (**32** et **33**) montrent une cytotoxicité significative contre les deux lignées cellulaires (*Tableau 18.E, p.176*). Par contre, **34**, un analogue qui possède aussi une chaîne 1,4-pentadiène-3-one mais un groupe 2',4'-diméthoxy sur le cycle phényle est inactif.

Ces résultats confirment l'importance de disubstitutions en 3',4' - sur le cycle phényle.

Les analogues de la curcumine **35** et **36** ont une chaîne rallongée (11 carbones reliés aux cycles phényle 3'-méthoxy-4'-hydroxy). Le composé **35** n'est pas cytotoxique alors que le **36** est cytotoxique envers les lignées LNCaP. Comparée à **1** et **3** (*figure 74, p.171*), la cytotoxicité de **35** et **36** diminue. Donc, l'élongation de la chaîne n'augmente pas la cytotoxicité contre les cellules cancéreuses humaines de la prostate.

Les composés **37** (DMC saturé : chaîne 3-hydroxy-heptane-5-one) et **38** (DMC partiellement saturé : chaîne 3-hydroxy-1,6-heptadien-5-one) ne sont pas cytotoxiques, suggérant qu'une chaîne insaturée et conjuguée, comme la 3-hydroxy-1,4,6-heptatriène-5-one retrouvée dans **1** et **2**, est nécessaire à la bioactivité des analogues de la curcumine.

Lorsque NH remplace le CH₂ entre les deux groupes carbonyle, l'analogue imide (**39**) perd la cytotoxicité contre les cellules PC-3 mais conserve la cytotoxicité contre les cellules LNCaP.

Les composés avec un fluor et soit un ester éthyl propionique, soit un groupe méthyle sur le carbone C-4 (**47**, **48**, **50**) ne sont pas cytotoxiques. Alors que diverses monosubstitutions insaturées (ester acrylique, acrylamine, acrylonitrile, alcool allyl) en C-4 de la chaîne (**40**, **42–45**) résultent en une importante cytotoxicité contre les deux lignées cellulaires. Ces analogues sont plus puissants que **1** et aussi puissants que **2** à **4**.

Pour les analogues de la série E, il est essentiel de développer une chaîne précise entre les deux cycles phényle substitués pour obtenir des analogues puissants contre le cancer de la prostate. Les meilleures chaînes découvertes sont la chaîne 3-hydroxy-1,4,6-heptatriène-5-one (la chaîne originaire de la curcumine), la chaîne raccourcie 1,4-pentadiène-3-one et les analogues mono-substitués en 4 par le groupe 3-hydroxy-1,4,6-heptatriène-5-, présents dans les structures de l'ECECur (**3**), **4**, **40** et **42** à **45** (*figure 74, p.171* et *tableau 18E, p.176*).

Il en résulte les RSA suivantes :

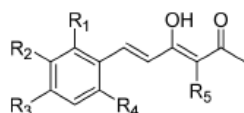
- les deux cycles phényle sont nécessaires pour les activités cytotoxiques et anti-androgéniques
- les positions C-2' des cycles phényle ne doivent pas être substituées
- les positions C-3' et C-4' doivent être substituées avec de préférence des substituants 3',4'-diméthoxy et 3'-méthoxy-4'-hydroxy sur les cycles phényle. La substitution en C-5' et C-6' n'affecte pas la cytotoxicité.
- la longueur de la chaîne joue sur la cytotoxicité ainsi que sur l'activité anti-androgénique. L'élongation de la chaîne entraîne une perte de cytotoxicité et de l'activité anti-androgénique.
- une chaîne insaturée et conjuguée est nécessaire pour l'activité cytotoxique et anti-androgénique
- la substitution en position C-4 de la chaîne est cruciale pour l'activité anti-AR. La monosubstitution avec les chaînes requises augmente la cytotoxicité significativement [135].

Ainsi, quarante nouveaux analogues de la curcumine ont été synthétisés. Dix composés (**2**, **4**, **19**, **32**, **33**, **40**, **42** à **45**) ont montré une cytotoxicité significative contre les deux lignées cellulaires LNCaP et PC-3. Tous les composés actifs synthétisés dans cette étude sont des candidats potentiels pour le traitement du cancer de la prostate, androgène -dépendant et – indépendant [135].

Cytotoxicity of 1-analogs against LNCaP and PC-3 human prostate cancer cells.

Lin et al.

A.



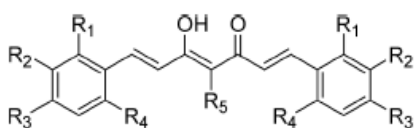
5 - 11

Cmpd	R1	R2	R3	R4	R5	Cytotoxicity IC ₅₀ (μM) ⁺	
						PC-3	LNCaP
5	H	OMe	OH	H	H	8.0	6.2
6	H	OMe	OMe	H	H	7	6.6
7	H	OH	OMe	H	H	6.1	5.3
8	OMe	H	OMe	H	H	12.3	9.9
9	OMe	OMe	OMe	OMe	H	7.8	5.8
10	H	OMe	OMe	OMe	H	10.5	12.5
11	H	OMe	OH	H	(CH ₂) ₂ COOEt	43.7	51.5

B.

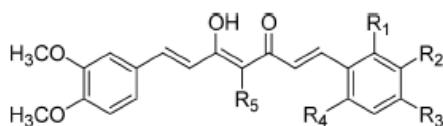
Compound	Chemical Structure	Cytotoxicity IC ₅₀ (μM) ⁺	
		LNCaP	PC3
12		[37]**	[37]
13		7.3	9.0
14		6.3	7.7
15		13.6	15.4

C.



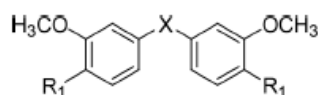
Compound	R1	R2	R3	R4	R5	PC-3 IC ₅₀ (μM) ⁺	LNCaP IC ₅₀ (μM)
1 (Curcumin)	H	OMe	OH	H	H	7.7	3.8
2 (DMC)	H	OMe	OMe	H	H	1.1	1.3
3 (EDECur)	H	OMe	OH	H	CH ₂ CH ₂ COOEt	5.1	1.5
16	H	OH	OMe	H	H	8.6	10.9
17	OMe	H	OMe	H	H	[45]**	11.8
18	OMe	OMe	OMe	H	H	8.1	4.8
19	H	OMe	OMe	OMe	H	2.4	2.9
20	H	OMe	OTHP	H	CH ₂ CH ₂ COOEt	12.3	4.2
21	H	OMe	OTHP	H	H	ND***	ND
22	H	OMe	OMe	H	H	20.3	6.5
23	H	OMe	OMe	H	H	>19.8 [41]	6.1
24						14.0	2.6
25	H	Me	OH	H	H	4.8	1.8
26	H	Me	OMe	H	H	>27.4 [44]	7.7

D.



Cmpd	R1	R2	R3	R4	R5	PC-3 IC ₅₀ (μM) ⁺	LNCaP IC ₅₀ (μM)
27	H	OMe	OH	H	H	6	3.3
28	H	OH	OMe	H	H	5.5	4.8
29	OMe	OMe	OMe	H	H	9.1	7.7
30	H	OMe	OMe	OMe	H	8.2	8.6
31	H	OMe	OH	H	CH ₂ CH ₂ COOEt	6.3	2.1

E.



Compound	R1	X	PC-3 IC ₅₀ (μM) *	LNCaP IC ₅₀ (μM)
32	OH		2.4	1.4
33	OMe		3.8	3.4
34	OMe		18.7	21.8
35	OH		10.6	4.4
36	OH		6.4	3.1
37	OMe		[33] **	10.8
38	OMe		18.4	17.7
39	OMe		>10 [36]	2.2
4	OMe		1.0	0.2
40	OTHP		3.1	2.6
41	OH		11.7	7.0
42	OMe		0.2	0.4
43	OMe		1.2	0.6
44	OMe		0.7	0.2
45	OMe		1.3	0.2
46	OH		23.4	8.8
47	OTHP		6.3	7.3
48	OH		9.8	6.3
49	OMe		3.5	5.8
50	OMe		4.6	6.4

* IC₅₀ values are mean concentrations that inhibit growth by 50 percent and variation between replicates was less than 5 percent. The cut-off line is 4 μM. Compound with IC₅₀ less than 4 μM is considered to be active.

** []: % inhibition of cell growth at 20 μg/ml

*** ND, not determined.

Tableau 18 : Cytotoxicité des analogues de la curcumine contre les cellules cancéreuses de la prostate LNCaP et PC-3, d'après [135]

CONCLUSION

Nous avons vu que le principe actif majeur du curcuma, la curcumine, agit sur de nombreuses cibles et a le potentiel de traiter diverses maladies.

Il n'a pas encore été complètement élucidé comment la curcumine produit ses effets thérapeutiques, mais ceux-ci sont probablement médiés par son activité antioxydante et anti-inflammatoire.

En effet, la curcumine protégerait contre le cancer, les maladies cardiovasculaires, la maladie d'Alzheimer, la mucoviscidose, la cataracte, la rétinopathie diabétique, la pancréatite, la polyarthrite rhumatoïde, le paludisme, la toxicité liée aux médicaments et bien d'autres pathologies.

Cependant, à l'heure actuelle, les données concernant le curcuma et la curcumine sont surtout basées sur des études de laboratoire sur des animaux. Il reste alors à prouver son efficacité chez l'Homme. Cela demandera des années de recherche car le nombre de pathologies que cette molécule peut traiter est considérable. Ainsi, des essais cliniques plus étendus sont nécessaires pour évaluer complètement son potentiel en termes de dose optimale, voie d'administration et maladies cibles. En conséquence, l'intérêt pour son potentiel thérapeutique est marqué par le nombre d'essais cliniques de phase II et III actuellement en cours.

De plus, toutes les études réalisées se sont intéressées aux applications médicales de la curcumine, mais encore aucune n'a fait l'objet d'un développement en tant que médicament.

Comme nous l'avons vu, l'un des freins principal à son utilisation est sa faible biodisponibilité. C'est pourquoi il est conseillé en usage quotidien, afin de mieux profiter de tous ses bienfaits, de l'associer à un corps gras et à du poivre. Une cuillère à café de poudre de curcuma par jour dans l'alimentation suffirait pour un effet préventif. Nombre de recherches sont aussi lancées pour améliorer sa biodisponibilité.

Le curcuma, par son utilisation ancestrale dans la cuisine en tant qu'épice, puis en médecine traditionnelle, a prouvé son innocuité et ses bienfaits pour la santé.

Enfin, ces dernières années l'intérêt pour les produits naturels n'a cessé d'augmenter. La curcumine est un antioxydant naturel prometteur et non toxique, ayant un large spectre de fonctions biologiques. La curcumine devrait trouver une application en tant que nouveau médicament dans un futur proche pour contrôler des maladies variées, notamment les désordres inflammatoires, la carcinogenèse, et les pathologies causées par le stress oxydatif.

C'est ainsi que le curcuma passera de simple épice à un véritable médicament, dont les multiples indications sont encore à découvrir et à définir, la biodisponibilité à améliorer par des techniques modernes comme la nano-encapsulation, et, à partir de la formule chimique de la curcumine, découvrir de nouvelles molécules plus puissantes et aux effets plus ciblés.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableaux :

Tableau 1 : Composants identifiés dans l'huile essentielle de rhizome de curcuma	27
Tableau 2 : Ligands qui interagissent avec la curcumine.....	46
Tableau 3 : Protéines codées par des gènes régulés par NF-Kb.....	57
Tableau 4 : Surexpression de l'EGFR dans divers cancers.....	70
Tableau 5 : Liste des cibles moléculaires de la curcumine	92
Tableau 6 : Etudes précliniques sur le cancer, réalisées chez l'animal.....	101
Tableau 7 : Liste d'études décrivant les effets anti-tumoraux de la curcumine chez les animaux	105
Tableau 8 : La curcumine potentialise les effets de la chimiothérapie	117
Tableau 9 : La curcumine potentialise les effets de la radiothérapie	120
Tableau 10 : Les dix effets neuroprotecteurs de la curcumine.....	124
Tableau 11 : Liste des études cliniques réalisées chez des patients atteints de différentes maladies.....	141
Tableau 12 : Essais cliniques en cours	153
Tableau 13 : Sources et cibles des analogues naturels de la curcumine	158
Tableau 14 : Puissance relative de la curcumine et de ses analogues synthétiques.....	161
Tableau 15 : Activité anti-inflammatoire des dérivés de la curcumine.....	165
Tableau 16 : Activité antioxydante des dérivés de la curcumine	168
Tableau 17 : Activité anti-intégrase du VIH des dérivés de la curcumine.....	169
Tableau 18 : Cytotoxicité des analogues de la curcumine contre les cellules cancéreuses de la prostate LNCaP et PC-3	176

Figures :

Figure 1 : Nombre de citations sur la banque de données Pubmed sur la curcumine au fil des années	2
Figure 2 : Les sources de curcumine	6
Figure 3 : Dessin représentant la plante entière	7
Figure 4 : Port du <i>Curcuma longa</i>	8
Figure 5 : Dessin d'un artiste Indien, représentant l'inflorescence.....	9
Figure 6 : <i>Curcuma longa</i> , Linné	10
Figure 7 : Structure chimique des principaux constituants de l'huile essentielle de curcuma.....	18
Figure 8 : Structure chimique de la curcumine	19
Figure 9 : Structure chimique des curcuminoïdes	19
Figure 10 : Structure des conformations de la curcumine.....	20
Figure 11 : Rhizome de <i>Curcuma longa</i>	22
Figure 12 : Coupe d'un rhizome de <i>Curcuma longa</i> , L.	23
Figure 13 : Coupe transversale du tissu cortical d'un rhizome de <i>Curcuma longa</i> L.	24
Figure 14 : Aspect microscopique de la poudre de <i>Curcuma longa</i> , L.	25
Figure 15 : Profil chromatographique typique de l'huile essentielle de rhizome de curcuma.....	28
Figure 16: Photographie d'un mariage hindou.....	30
Figure 17 : Usage traditionnel de la curcumine	33
Figure 18 : Isolement, extraction, structure, usages et changement de couleur en fonction du pH de la curcumine	34

Figure 19 : Compléments alimentaires à base de curcuma pour les troubles digestifs, disponibles en pharmacie	36
Figure 20 : Complément alimentaire à base de curcuma, utilisé contre les troubles articulaires, disponible en pharmacie	37
Figure 21 : Exemple de préparations à base de <i>Curcuma longa</i> L.....	38
Figure 22 : Indications du <i>Curcuma longa</i> L.	39
Figure 23 : Propriétés médicinales de la curcumine	41
Figure 24 : Produits à base de curcumine à travers le monde	44
Figure 25 : Les cibles moléculaires de la curcumine	45
Figure 26 : La voie de signalisation de la PKC.....	49
Figure 27 : Caractéristiques des membres de la famille HER.....	51
Figure 28 : Biosynthèse des eicosanoïdes	54
Figure 29 : Rôle de la protéine inhibitrice IκB.....	56
Figure 30 : Interaction des facteurs de transcription Jun et Fos avec l'ADN	58
Figure 31 : Stimulation du complexe AP-1 par les MAP-kinases	59
Figure 32 : La voie Jak-STAT.....	61
Figure 33 : Mécanisme de régulation de la transcription des gènes par les PPARs.....	63
Figure 34 : Rôles des PPAR dans les interactions cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire	64
Figure 35 : La voie de signalisation wnt	66
Figure 36 : La dégradation de la beta-caténine par le protéasome	67
Figure 37 : Le rôle de l'EGFR	69
Figure 38 : Les effets de l'activation du EGFR sur la régulation d'une cellule tumorale	71
Figure 39 : La famille BCL2	72
Figure 40 : Régulation de l'apoptose par la famille BCL2	73
Figure 41 : L'activation de la voie NF-κB par la voie PI3kinase-Akt	76
Figure 42 : Activation de la voie PI3Kinase/AKT impliquée dans la survie cellulaire	77
Figure 43 : Les voies de transduction du signal MAP Kinase	79
Figure 44 : La voie des kinases de stress JNK/p38MAPK	81
Figure 45 : La voie de signalisation Raf/MAPK.....	82
Figure 46 : Cascade de l'acide arachidonique.....	83
Figure 47 : Représentation schématique des cascades de signalisation intracellulaire répondant aux stimuli oxydatifs et pro-inflammatoires	85
Figure 48 : Les cibles de la curcumine impliquées dans le cancer.....	89
Figure 49 : Ensemble des voies contrôlées par la curcumine	93
Figure 50 : La curcumine inhibe la croissance de cellules cancéreuses variées	95
Figure 51 : La curcumine inhibe plusieurs étapes de la progression tumorale	96
Figure 52 : Le cycle cellulaire et son contrôle	108
Figure 53 : Le circuit ARF-p53 dans le développement des tumeurs	109
Figure 54 : Les différents niveaux des cibles de signalisation oncogénique contrôlés par la curcumine	114
Figure 55 : La curcumine, un agent chémosensitif	116
Figure 56 : La curcumine potentialise des activités antitumorales de la gemcitabine contre le cancer pancréatique chez la souris	118
Figure 57 : Fonction et biogenèse du CFTR	131
Figure 58 : Distribution plasmatique et tissulaire de la curcumine administrée par voie intra-péritonéale	134
Figure 59 : Les principaux métabolites de la curcumine chez les rongeurs et chez l'Homme	135

Figure 60 : Distribution tissulaire de curcumine radiomarquée administrée par voie systémique	136
Figure 61 : La pipérine augmente la biodisponibilité de la curcumine chez l'homme	138
Figure 62 : La nano-encapsulation de la curcumine la rend complètement soluble dans l'eau	139
Figure 63 : Activité anti-rhumatismale de la curcumine.....	143
Figure 64 : La curcumine augmente les HDL et baisse les LDL chez l'Homme.....	144
Figure 65 : Les différents paramètres évaluant l'efficacité de la curcumine dans le traitement du psoriasis.....	147
Figure 66 : Usages potentiels de la curcumine basés sur les technologies modernes	152
Figure 67 : Les analogues naturels de la curcumine	157
Figure 68 : Les analogues synthétiques de la curcumine	160
Figure 69 : Structures du curcumol et des curcuminoïdes retrouvées dans le <i>Curcuma sp.</i>	162
Figure 70 : Structure des analogues semi-synthétiques testés pour l'activité anti-inflammatoire	163
Figure 71 : Structures de la cyclovalone et de ses analogues.....	166
Figure 72 : Structure des tétrahydrocurcuminoïdes	167
Figure 73 : Diagramme schématique des conformations structurales favorisant l'activité anti-intégrase	170
Figure 74 : Structure de la curcumine (1), de la curcumine diméthylée (DMC, 2) et de la curcumine 4-éthoxycarbonyléthyl (ECECur, 3) et du composé 4	171

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ADER J.L., CARRE F.
Physiologie générale. Volume 1 de Abrégés. PCEM1. Edition 2.
Paris : Elsevier Masson, 2006.- 433p.
- [2] AFNOR
Recueil des normes françaises : contrôle de la qualité des produits alimentaires, épices et aromates.
Paris : AFNOR, 1992.-445p.
- [3] AGGARVAL BB, KUMAR A, BHARTI AC
Anticancer potential of curcumin : preclinical and clinical studies.
Anticancer Res 2003; 23:363-98.
- [4] AGGARVAL BB, TAKADA Y, OOMMEN OV
From chemoprevention to chemotherapy : common targets and common goals
Expert Opin Investig Drugs 2004; 13:1327-38
- [5] AGGARWAL BB, BHATT ID, ICHIKAWA H, AHN KS, SETHI G, SANDUR SK, ET AL.
Curcumin–biological and medicinal properties. Turmeric: the genus Curcuma.
Taylor and Francis Group; 2006. p. 297–368.
- [6] AGGARWAL BB, SHISHODIA S, TAKADA Y, ET AL.
Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice.
Clin Cancer Res 2005;11:7490–8.
- [7] AGGARWAL BB, SUNDARAM C, MALANI N, ICHIKAWA H.
Curcumin: the Indian solid gold.
AdvExp Med Biol. 2007;595:1-75.
- [8] AHMED S, ANUNTIYO J, MALEMUD C.J., HAQQI T.M.
Biological Basis for the Use of Botanicals in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: A Review.
Evid Based Complement Alternat Med. 2005 Sep;2(3):301-8.
- [9] ANAND P, KUNNUMAKKARA AB, NEWMAN RA, AGGARWAL BB.
Bioavailability of curcumin: problems and promises.
Mol Pharm 2007, 4(6):807-18.
- [10] ANAND P, SUNDARAM C, JHURANI S, ET AL.
Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution.
Cancer Lett. 2008 Aug 18;267(1):133-64.

- [11] ANAND P, THOMAS SG, KUNNUMAKKARA AB, ET AL.
Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature.
Biochem Pharmacol.2008 Dec 1;76(11):1590-611.
- [12] AOKI H, TAKADA Y, KONDO S, SAWAYA R, ET AL.
Evidence that curcumin suppresses the growth of malignant gliomas *in vitro* and *in vivo* through induction of autophagy : role of Akt and ERK signaling pathways.
Mol Pharmacol 2007; 72(1):29–39.
- [13] ARAUJO CC, LEON LL.
Biological activities of *Curcuma longa* L.
Mem Inst Oswaldo Cruz 2001;96:723-28.
- [14] ARAVINDAN N, MADHUSOODHANAN R, AHMAD S, ET AL.
Curcumin inhibits NFkappaB mediated radioprotection and modulate apoptosis related genes in human neuroblastoma cells.
Cancer Biol Ther. 2008 Apr;7(4):569-76.
- [15] AWASTHI S, PANDYA U, SINGHAL SS, ET AL.
Curcumin–glutathione interactions and the role of human glutathione-S-transferase P1-1.
Chem Biol Interact 2000; 128:19–38.
- [16] AZUINE M.A., Bhide S.V.
Chemopreventive effect of turmeric against stomach and skin tumors induced by chemical carcinogens in Swiss mice.
Nutr Cancer 1992; 17:77–83.
- [17] AZUINE M.A., Bhide S.V.
Protective single/combined treatment with betel leaf and turmeric against methyl (acetoxymethyl) nitrosamine-induced hamster oral carcinogenesis.
Int J Cancer 1992; 51:412–5.
- [18] BACHMEIER B, NERLICH AG, IANCU CM, ET AL.
The chemopreventive polyphenol curcumin prevents hematogenous breast cancer metastases in immunodeficient mice.
Cell Physiol Biochem 2007;19: 137–52.
- [19] BAVA SV, PULIAPPADAMBA VT, DEEPTI A, ET AL.
Sensitization of taxol-induced apoptosis by curcumin involves down-regulation of nuclear factor-kappaB and the serine/threonine kinase Akt and is independent of tubulin polymerization.
J Biol Chem. 2005 Feb 25;280(8):6301-8.
- [20] BEGAN G, SUDHARSHAN E, APPU RAO AG.
Inhibition of lipoxygenase 1 by phosphatidylcholine micelles-bound curcumin.
Lipids 1998; 33:1223-8.

- [21] BENKOUSSA M., CELINE BRAND C., DELMOTTEM.H., ET AL.
Retinoic Acid Receptors Inhibit AP1 Activation by Regulating Extracellular Signal-Regulated Kinase and CBP Recruitment to an AP1-Responsive Promoter.
Mol Cell Biol. 2002 July; 22(13): 4522–4534.
- [22] BHARTI AC, DONATO N, SINGH S, AGGARWAL BB.
Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates the constitutive activation of nuclear factor-kappa B and IkappaBalpha kinase in human multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and induction of apoptosis.
Blood. 2003 Feb 1;101(3):1053-62.
- [23] BILMEN JG, KHAN SZ, JAVED MH, MICHELANGELI F
Inhibition of SERCA Ca²⁺ pumps by curcumin. Curcumin putatively stabilizes the interaction between the nucleotide-binding and phosphorylation domains in the absence of ATP.
Eur J Biochem 2001; 268:6318-27.
- [24] BINÉTRUY B., HEASLEY L., BOST F. ET AL.
Regulation of ES Cell Lineage Commitment by Mitogen Activated Protein Kinases.
Stem cells (Dayton, Ohio) 2007; 24p.
- [25] BISHT S, FELDMANN G, SONI S, RAVI R, KARIKAR C, MAITRA A.
Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin (“nanocurcumin”): a novel strategy for human cancer therapy.
J Nanobiotechnol 2007;5:3.
- [26] BOREL J-P., RANDOUX A., MAQUART F-X., ET AL.
Biochimie dynamique.
Paris : Maloine ; Montreal : Décarie, 1996.- p.488.
- [27] BOULLARD B.
Dictionnaire des plantes médicinales du monde.
Paris : Estem, 2001, p.174.
- [28] BUNDY R, WALKER AF, MIDDLETON RW, BOOTH J.
Turmeric extract may improve irritable bowel syndrome symptomology in otherwise healthy adults: a pilot study.
J Altern Complement Med 2004;10:1015–8.
- [29] BUSQUETS S, CARBO N, ALMENDRO V, ET AL.
Curcumin, a natural product present in turmeric, decreases tumor growth but does not behave as an anticachectic compound in a rat model.
Cancer Lett 2001;167:33–8.
- [30] CAGNOL S.
Contrôle de la mort cellulaire par la voie des MAPK1/3 (ERK2/1).
Th : Aspects Moléculaires et Cellulaires de la Biologie : Nice : 2005

- [31] CHAN MM, FONG D, SOPRANO KJ, HOLMES WF, HEVERLING H.
Inhibition of growth and sensitization to cisplatin-mediated killing of ovarian cancer cells by polyphenolic chemopreventive agents
J Cell Physiol. 2003 Jan;194(1):63-70.
- [32] CHAN WH, WU HJ.
Anti-apoptotic effects of curcumin on photosensitized human epidermal carcinoma A431 cells.
J Cell Biochem. 2004 May 1;92(1):200-12.
- [33] CHATTOPADHYAY J, BISWAS K, BANDYOPADHYAY U, BANERJEE RK.
Turmeric and curcumin: biological actions and medicinal applications.
Curr Sci. 2004;87:44–53.
- [34] CHENDIL D, RANGA RS, MEIGOONI D, SATHISHKUMAR S, AHMED MM.
Curcumin confers radiosensitizing effect in prostate cancer cell line PC-3.
Oncogene. 2004 Feb 26;23(8):1599-607.
- [35] CHENG AL, HSU CH, LIN JK, HSU MM, HO YF, SHEN TS, ET AL.
Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions.
Anticancer Res 2001;21:2895–900.
- [36] CHIRNOMAS D, TANIGUCHI T, DE LA VEGA M, VAIDYA AP, ET AL.
Chemosensitization to cisplatin by inhibitors of the Fanconi anemia/BRCA pathway.
Mol Cancer Ther. 2006 Apr;5(4):952-61.
- [37] CHUANG SE, CHENG AL, LIN JK, KUO ML
Inhibition by curcumin of diethylnitrosamine-induced hepatic hyperplasia, inflammation, cellular gene products and cell-cycle-related proteins in rats.
Food Chem Toxicol 2000;38:991–5.
- [38] COLE G.M., TETER B, FRAUTSCHY S.
Neuroprotective effects of curcumin.
Adv Exp Med Biol. 2007 ; 595: 197–212.
- [39] COLLETT GP, ROBSON CN, MATHERS JC, CAMPBELL FC
Curcumin modifies Apc(min) apoptosis resistance and inhibits 2-amino 1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) induced tumour formation in Apc(min) mice.
Carcinogenesis 2001; 22:821–5.
- [40] CRUZ-CORREA M, SHOSKES DA, SANCHEZ P, ZHAO R, HYLIND LM, WEXNER SD, ET AL.
Combination treatment with curcumin and quercetin of adenomas in familial adenomatous polyposis.
Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1035–8.

- [41] CUI L., MIAO J, CUI L.
Cytotoxic effect of curcumin on malaria parasite *Plasmodium falciparum*: inhibition of histone acetylation and generation of reactive oxygen species.
Antimicrob Agents Chemother. 2007 Feb;51(2):488-94.
- [42] CUI SX, QU XJ, XIE YY, ZHOU L, NAKATA M, MAKUUCHI M, ET AL.
Curcumin inhibits telomerase activity in human cancer cell lines.
Int J Mol Med 2006;18:227–31.
- [43] DAVIS PB, DRUMM ML.
Some like it hot: curcumin and CFTR.
Trends Mol Med. 2004 Oct;10(10):473-5.
- [44] DEFRANCO A.L., ROBERTSON M., M. LOCKSLEY R.
Immunité: La réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires.
Bruxelles : De Boeck, 2009.-400p.
- [45] DELAVEAU P.
Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments.
Paris : Albin Michel, 1987, p.130-136.
- [46] DEODHAR SD, SETHI R, SRIMAL RC.
Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane).
Indian J Med Res 1980;71:632–4.
- [47] DESHPANDE SS, INGLE AD, MARU GB.
Chemopreventive efficacy of curcumin-free aqueous turmeric extract in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced rat mammary tumorigenesis.
Cancer Lett 1998;123:35–40.
- [48] DHANDAPANI KM, MAHESH VB, BRANN DW.
Curcumin suppresses growth and chemoresistance of human glioblastoma cells via AP-1 and NFkappaB transcription factors.
J Neurochem. 2007 Jul;102(2):522-38.
- [49] DHILLON N, AGGARWAL BB, LI L, CHIAO P, SARKAR F, WOLFF RA,ET AL.
Phase II trial of curcumin (diferuloyl methane), an NF-kB inhibitor, in patients with advanced pancreatic cancer.
J Clin Oncol 2006;24:14151.
- [50] DI MARIO F, CAVALLARO LG, NOUVENNE A, ET AL.
A curcumin-based 1-week triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: something to learn from failure?
Helicobacter 2007;12:238–43.
- [51] DIKSHIT M., RASTOGI L., SHUKLA R., AND SRIMAL R.C.
Prevention of ischaemia-induced biochemical changes by curcumin & quinidine in the cat heart.
Indian J Med Res 1995; 101, 31–35.

- [52] DOHARE P., GARG U., ET AL.
Neuroprotective efficacy and therapeutic window of curcuma oil: in rat embolic stroke model.
BMC Complement Altern Med. 2008; 8:55.
- [53] DORAI T, CAO YC, DORAI B, BUTTYAN R, KATZ AE.
Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer. III. Curcumin inhibits proliferation, induces apoptosis, and inhibits angiogenesis of LNCaP prostate cancer cells *in vivo*.
Prostate 2001;47:293–303.
- [54] DREYER C., RAYMOND E., FAIVRE S.
La voie de signalisation PI3K/AKT/Mtor.
Cancéro dig. ,2009,1 (3) : 187-189.
- [55] DUJIC J, KIPPENBERGER S, HOFFMANN S, ET AL.
Low concentrations of curcumin induce growth arrest and apoptosis in skin keratinocytes only in combination with UVA or visible light.
J Invest Dermatol. 2007 Aug;127(8):1992-2000.
- [56] DURGAPRASAD S, PAI CG, VASANTHKUMAR, ALVRES JF, NAMITHA S.
A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis.
Indian J Med Res 2005;122:315–8.
- [57] DYMOCK W.
Pharmacographia indica, a history of the principal drugs of vegetable origin. Vol.1.
Londres : Kegan Paul, Trench, Trüber & Co, 1890.-624 p.
- [58] EARWAE W., WU C-P , CHU H.-Y. , LEE T. R., ET AL.
Curcuminoids purified from turmeric powder modulate the function of human multidrug resistance protein 1 (ABCC1).
Cancer chemotherapy and pharmacology 2006, 57 (3), pp. 376-388.
- [59] EFERL R., WAGNER E.F.
AP-1: a double-edged sword in tumorigenesis.
Nature Reviews Cancer 3. 2003; 859-868
- [60] EVERETT PC, MEYERS JA, MAKKINJE A, RABBI M, LERNER A.
Preclinical assessment of curcumin as a potential therapy for B-CLL.
Am J Hematol. 2007 Jan;82(1):23-30.
- [61] FANG J, LU J, HOLMGREN A.
Thioredoxin reductase is irreversibly modified by curcumin: a novel molecular mechanism for its anticancer activity.
J Biol Chem 2005; 280:25284–90.
- [62] FONTIJN D., DUYNDAM M.C.A., VAN BERKEL M.P.A., ET AL.
CD13/Aminopeptidase N overexpression by basic fibroblast growth factor mediates enhanced invasiveness of 1F6 human melanoma cells.
Br J Cancer. 2006 June 5; 94(11): p. 1627–1636.

- [63] FRANK N, KNAUFT J, AMELUNG F, NAIR J, WESCH H, BARTSCH H.
No prevention of liver and kidney tumors in Long-Evans Cinnamon rats by dietary curcumin, but inhibition at other sites and of metastases.
Mutat Res 2003;523–524:127–35.
- [64] FUNK JL, OYARZO JN, FRYE JB, ET AL.
Turmeric extracts containing curcuminoids prevent experimental rheumatoid arthritis.
J Nat Prod. 2006 Mar;69(3):351-5.
- [65] GAEDEKE J, NOBLE NA, BORDER WA.
Curcumin blocks fibrosis in anti-Thy 1 glomerulonephritis through up-regulation of heme oxygenase 1.
Kidney Int 2005;68:2042–9.
- [66] GARCEA G, BERRY DP, JONES DJ, ET AL.
Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:120–5.
- [67] GARCEA G, JONES DJ, SINGH R, ET AL.
Detection of curcumin and its metabolites in hepatic tissue and portal blood of patients following oral administration.
Br J Cancer 2004;90:1011–5.
- [68] GAURISANKAR S., TANYA D.
Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death.
Cell Div. 2008; 3: 14.
- [69] GIRRE L.
La médecine par les plantes à travers les âges.
Rennes : Ouest France, 1981.-187, p.
- [70] GOVINDARAJAN V.S.
Turmeric--chemistry, technology, and quality.
Crit Rev Food Sci Nutr 1980; 12 (3) : pp 199-301.
- [71] GROSSER T.
The pharmacology of selective inhibition of COX-2.
Thromb Haemost 2006; 96:393–400.
- [72] GUASCH G.
Dérégulation moléculaire et cancer: prolifération, survie et inhibition de l'apoptose.
IMGT Education (Lefranc M.-P. and Lefranc G., eds).Montpellier, France, 2002.
- [73] GULDNER S.
Les Zingiberacées, une famille à épices.-116f.
Th : Pharm : Nancy I : 1986 ; 86/102.

- [74] GUPTA KK, BHARNE SS, RATHINASAMY K, NAIK NR, PANDA D.
Dietary antioxidant curcumin inhibits microtubule assembly through tubulin binding.
FEBS J 2006; 273:5320–32.
- [75] HANAI H, IIDA T, TAKEUCHI K, WATANABE F, ET AL.
Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial.
Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1502–6.
- [76] HECHT SS, KENNEY PM, WANG M, ET AL.
Evaluation of butylated hydroxyanisole, myoinositol, curcumin, esculetin, resveratrol and lycopene as inhibitors of benzo[a]pyrene plus 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in A/J mice.
Cancer Lett 1999; 137:123–30.
- [77] HENG MC, SONG MK, HARKER J, HENG MK.
Drug-induced suppression of phosphorylase kinase activity correlates with resolution of psoriasis as assessed by clinical, histological and immunohistochemical parameters.
Br J Dermatol 2000;143:937–49.
- [78] HOLDER GM, PLUMMER JL, RYAN AJ.
The metabolism and excretion of curcumin (1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) in the rat.
Xenobiotica 1978;8:761–8.
- [79] HOLT PR, KATZ S, KIRSHOFF R.
Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study.
Dig Dis Sci 2005;50:2191–3.
- [80] HONG JH, AHN KS, BAE E, JEON SS, CHOI HY.
The effects of curcumin on the invasiveness of prostate cancer *in vitro* and *in vivo*.
Prostate Cancer Prostatic Dis 2006;9:147–52.
- [81] HOUR TC, CHEN J, HUANG CY, GUAN JY, LU SH, PU YS.
Curcumin enhances cytotoxicity of chemotherapeutic agents in prostate cancer cells by inducing 21(WAF1/CIP1) and C/EBP β expressions and suppressing NF- κ B activation.
Prostate. 2002 May 15;51(3):211-8.
- [82] HOWELLS LM, MITRA A, MANSON MM.
Comparison of oxaliplatin- and curcumin-mediated antiproliferative effects in colorectal cell lines.
Int J Cancer. 2007 Jul 1;121(1):175-83.
- [83] HUANG H.C., JAN T.R., YEH S.F.
Inhibitory effect of curcumin, an anti-inflammatory agent, on vascular smooth muscle cell proliferation.
Eur J Pharmacol 221(2–3), 381–384, 1992.

- [84] HUANG MT, DESCHNER EE, NEWMARK HL, ET AL.
Effect of dietary curcumin and ascorbyl palmitate on azoxymethanol-induced colonic epithelial cell proliferation and focal areas of dysplasia.
Cancer Lett 1992; 64:117–21.
- [85] HUANG MT, LOU YR, MA W, NEWMARK HL, REUHL KR, CONNEY AH.
Inhibitory effects of dietary curcumin on forestomach, duodenal, and colon carcinogenesis in mice.
Cancer Res 1994; 54:5841–7.
- [86] HUANG MT, LOU YR, XIE JG, MA W, LU YP, YEN P, ET AL.
Effect of dietary curcumin and dibenzoylmethane on formation of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary tumors and lymphomas/leukemias in Sencar mice.
Carcinogenesis 1998;19:1697–700.
- [87] HUANG MT, MA W, LU YP, CHANG RL, FISHER C, MANCHAND PS, ET AL.
Effects of curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin and tetrahydrocurcumin on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced tumor promotion.
Carcinogenesis 1995; 16:2493–7.
- [88] HUANG MT, MA W, YEN P, XIE JG, HAN J, FRENKEL K, ET AL.
Inhibitory effects of topical application of low doses of curcumin on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate induced tumor promotion and oxidized DNA bases in mouse epidermis.
Carcinogenesis 1997; 18:83–8.
- [89] HUANG MT, SMART RC, WONG CQ, CONNEY AH.
Inhibitory effect of curcumin, chlorogenic acid, caffeic acid, and ferulic acid on tumor promotion in mouse skin by 12-Otetradecanoylphorbol-13-acetate.
Cancer Res 1988; 48:5941–6.
- [90] IERSEL ML, PLOEMEN JP, STRUIK I, VAN AMERSFOORT C, ET AL.
Inhibition of glutathione-Stransferase activity in human melanoma cells by alpha, beta-unsaturated carbonyl derivatives. Effects of acrolein, cinnamaldehyde, citral, crotonaldehyde, curcumin, thacrynic acid, and trans-2-hexenal.
Chem Biol Interact 1996;102:117–32.
- [91] IKEZAKI S, NISHIKAWA A, FURUKAWA F, ET AL.
Chemopreventive effects of curcumin on glandular stomach carcinogenesis induced by N-methyl-N0-nitro-N-nitrosoguanidine and sodium chloride in rats.
Anticancer Res 2001; 21:3407–11.
- [92] IMAIDA K, TAMANO S, KATO K, ET AL.
Lack of chemopreventive effects of lycopene and curcumin on experimental rat prostate carcinogenesis.
Carcinogenesis 2001; 22:467–72.

- [93] INANO H, ONODA M, INAFUKU N, ET AL.
Chemoprevention by curcumin during the promotion stage of tumorigenesis of mammary gland in rats irradiated with gamma-rays.
Carcinogenesis 1999;20:1011–8.
- [94] INANO H, ONODA M.
Radioprotective action of curcumin extracted from *Curcuma longa* LINN: inhibitory effect on formation of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, tumorigenesis, but not mortality, induced by gamma-ray irradiation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:735–43.
- [95] ISHIZAKI C, OGURO T, YOSHIDA T, WEN CQ, SUEKI H, IJIMA M.
Enhancing effect of ultraviolet A on ornithine decarboxylase induction and dermatitis evoked by 12-otetradecanoylphorbol-13-acetate and its inhibition by curcumin in mouse skin .
Dermatology 1996;193:311–7.
- [96] ITOKAWA H., SHI Q., AKIYAMA T., MORRIS-NATSCHKE S., LEE K-H.
Recent advances in the investigation of curcuminoids.
Chinese Medicine 2008, 3:11.
- [97] JAMES JS.
Curcumin: clinical trial finds no antiviral effect.
AIDS Treat News 1996;1–2.
- [98] JANSEN P.C.M., GRUBBEN G.J.H., CARDON D.
Ressources végétales de l'Afrique tropicale 3. Colorants et tanins.
Wageningen , Pays-Bas : PROTA, 2005.-238p.
- [99] JAVVADI P, SEGAN AT, TUTTLE SW, KOUMENIS C.
The chemopreventive agent curcumin is a potent radiosensitizer of human cervical tumor cells via increased reactive oxygen species production and overactivation of the mitogen-activated protein kinase pathway.
Mol Pharmacol. 2008 May;73(5):1491-501.
- [100] JAYAPRAKASHA G.K., JAGANMOHAN RAO L., SAKARIAH K.K.
Antioxidant activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin.
Food Chemistry 98. 2006; 720-724.
- [101] JOHNSON J.J., MUKHTAR H.
Curcumin for chemoprevention of colon cancer.
Cancer Letters 2007 ; 255 : 170–181.
- [102] JUNG Y, XU W, KIM H, HA N, NECKERS L.
Curcumin-induced degradation of ERbB2 : a role for the E3 ubiquitin ligase CHIP and the Michael reaction acceptor activity of curcumin.
Biochim Biophys Acta 2007; 1773:383-90.

- [103] KALPANA C, RAJASEKHARAN KN, MENON VP.
Modulatory effects of curcumin and curcumin analog on circulatory lipid profiles during nicotine-induced toxicity in Wistar rats.
J Med Food 2005;8:246–50.
- [104] KAMAT AM, SETHI G, AGGARWAL BB.
Curcumin potentiates the apoptotic effects of chemotherapeutic agents and cytokines through down-regulation of nuclear factor-kappaB and nuclear factor-kappaB-regulated gene products in IFN-alpha-sensitive and IFN-alpha-resistant human bladder cancer cells.
Mol Cancer Ther. 2007 Mar;6(3):1022-30.
- [105] KANG B Y, SONG Y J, KIM K -M, CHOE Y K, HWANG S Y, ET KIM T S.
Curcumin inhibits Th1 cytokine profile in CD4+ T cells by suppressing interleukin-12 production in macrophages.
Br J Pharmacol. 1999 September; 128(2): 380–384.
- [106] KAWAMORI T, LUBET R, STEELE VE, ET AL.
Chemopreventive effect of curcumin, a naturally occurring anti-inflammatory agent, during the promotion/progression stages of colon cancer.
Cancer Res 1999; 59:597–601.
- [107] KHAFIF A, HURST R, KYKER K, FLISS DM, GIL Z, MEDINA JE.
Curcumin: a new radio-sensitizer of squamous cell carcinoma cells.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Feb;132(2):317-21.
- [108] KIM JM, ARAKI S, KIM DJ, PARK CB, ET AL.
Chemopreventive effects of carotenoids and curcumins on mouse colon carcinogenesis after 1,2-dimethylhydrazine initiation.
Carcinogenesis 1998; 19:81–5.
- [109] KOBELT G.
Health economic issues in rheumatoid arthritis.
Scand J Rheumatol 2006;35:415–25.
- [110] KOO JY, KIM HJ, JUNG KO, PARK KY.
Curcumin inhibits the growth of AGS human gastric carcinoma cells *in vitro* and shows synergism with 5-fluorouracil.
J Med Food. 2004 Summer;7(2):117-21.
- [111] KOWLURU R.A.A, KANWAR M.
Effects of curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes.
Nutr Metab (Lond). 2007; 4: 8.
- [112] KUHAD A, PILKHWAL S, SHARMA S, TIRKEY N, CHOPRA K.
Effect of curcumin on inflammation and oxidative stress in cisplatin-induced experimental nephrotoxicity.
J Agric Food Chem. 2007 Dec 12;55(25):10150-5.

- [113] KUNNUMAKKARA AB, DIAGARADJANE P, GUHA S, ET AL.
Curcumin sensitizes human colorectal cancer xenografts in nude mice to gamma-radiation by targeting nuclear factor-kappaB-regulated gene products.
Clin Cancer Res. 2008 Apr 1;14(7):2128-36.
- [114] KUNNUMAKKARA AB, GUHA S, KRISHNAN S, DIAGARADJANE P, ET AL.
Curcumin potentiates antitumor activity of gemcitabine in an orthotopic model of pancreatic cancer through suppression of proliferation, angiogenesis, and inhibition of nuclear factor-kappaB-regulated gene products.
Cancer Res 2007;67:3853–61.
- [115] KUNNUMAKKARA AB, DIAGARADJANE P, ANAND P, ET AL.
Curcumin sensitizes human colorectal cancer to capecitabine by modulation of cyclin D1, COX-2, MMP-9, VEGF and CXCR4 expression in an orthotopic mouse model.
Cancer Res. 2007 Apr 15;67(8):3853-61.
- [116] KUNWAR A, BARIK A, PANDEY R, PRIYADARSINI KI.
Transport of liposomal and albumin loaded curcumin to living cells : an absorption and fluorescence spectroscopic study.
Biochim Biophys Acta 2006;1760:1513–20.
- [117] KUTTAN R, BHANUMATHY P, NIRMALA K, GEORGE MC.
Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*).
Cancer Lett 1985;29:197–202.
- [118] KUTTAN R, SUDHEERAN PC, JOSPH CD.
Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy.
Tumori 1987;73:29–31.
- [119] KWON Y, MALIK M, MAGNUSON BA.
Inhibition of colonic aberrant crypt foci by curcumin in rats is affected by age.
Nutr Cancer 2004; 48:37–43.
- [120] LAL B, KAPOOR AK, AGRAWAL PK, ASTHANA OP, SRIMAL RC.
Role of curcumin in idiopathic inflammatory orbital pseudotumours.
Phytother Res 2000;14:443–7.
- [121] LAL B, KAPOOR AK, ASTHANA OP, ET AL.
Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis.
Phytother Res 1999;13:318–22.
- [122] LAMPE V., MILOBEDZKA. J.
Studien fiber Curcumin.
Ber Deutsch Chem Ges 1913;46:2235.
- [123] LAO CD, DEMIERRE MF, SONDAK VK.
Targeting events in melanoma carcinogenesis for the prevention of melanoma.
Expert Rev Anticancer Ther 2006;6:1559–68.

- [124] LAO CD, RUFFIN MTT, NORMOLLE D, ET AL.
Dose escalation of a curcuminoid formulation.
BMC Complement Altern Med 2006;6:10.
- [125] LAROUSSE
Encyclopédie des plantes médicinales. Identification, préparations, soins.
Paris : Larousse/VUEF 2001.-p.92.
- [126] LENGYEL E, SAWADA K, SALGIA R.
Tyrosine kinase mutations in human cancer.
Curr Mol Med 2007; 7:77–84.
- [127] LEU TH, SU SL, CHUANG YC, MAA MC.
Direct inhibitory effect of curcumin on Src and focal adhesion kinase activity.
Biochem Pharmacol 2003; 66:2323–31.
- [128] LEV-ARI S, ZINGER H, KAZANOV D, ET AL.
Curcumin synergistically potentiates the growth inhibitory and pro-apoptotic effects of celecoxib in pancreatic adenocarcinoma cells.
Biomed Pharmacother. 2005 Oct;59 Suppl 2:S276-80.
- [129] LI L, AHMED B, MEHTA K, KURZROCK R.
Liposomal curcumin with and without oxaliplatin: effects on cell growth, apoptosis, and angiogenesis in colorectal cancer.
Mol Cancer Ther 2007;6:1276–82.
- [130] LI L, BRAITEH FS, KURZROCK R.
Liposome-encapsulated curcumin: *in vitro* and *in vivo* effects on proliferation, apoptosis, signaling, and angiogenesis.
Cancer 2005;104:1322–31.
- [131] LI M, ZHANG Z, HILL DL, WANG H, ZHANG R.
Curcumin, a dietary component, has anticancer, chemosensitization, and radiosensitization effects by down-regulating the MDM2 oncogene through the PI3K/mTOR/ETS2 pathway.
Cancer Res 2007; 67:1988–96.
- [132] LIN CC, HO CT, HUANG MT.
Mechanistic studies on the inhibitory action of dietary dibenzoylmethane, a betadiketone analogue of curcumin, on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary tumorigenesis.
Proc Natl Sci Counc Repub China B 2001;25:158–65.
- [133] LIN CC, LU YP, LOU YR, HO CT, NEWMARK HH, MACDONALD C, ET AL.
Inhibition by dietary dibenzoylmethane of mammary gland proliferation, formation of DMBA-DANN adducts in mammary glands, and mammary tumorigenesis in Sencar mice.
Cancer Lett 2001;168: 125–32.

- [134] LIN YG, KUNNUMAKKARA AB, NAIR A, ET AL.
Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor κ B pathway.
Clin Cancer Res 2007;13:3423–30.
- [135] LINA L., SHIB Q., K. NYARKOA A.K., ET AL.
Antitumor Agents 250. Design and Synthesis of New Curcumin Analogs as Potential Anti-Prostate Cancer agents.
J Med Chem. 2006 June 29; 49(13): 3963–3972.
- [136] LIONTAS A, YEGER H.
Curcumin and resveratrol induce apoptosis and nuclear translocation and activation of p53 in human neuroblastoma.
Anticancer Res 2004; 24:987–98.
- [137] LODISH H. ,BERK A. ,MATSUDAIRA P.,ET AL.
Biologie moléculaire de la cellule, 3e édition.
Bruxelles : De Boeck, 2005.-1096p.
- [138] LOTEMPIO MM, VEENA MS, STEELE HL, ET AL.
Curcumin suppresses growth of head and neck squamous cell carcinoma.
Clin Cancer Res 2005;11:6994–7002.
- [139] LOUIS M., AMAZZAL L., BAGREL D., ET AL.
Statut redox, antioxydants et résistance à l'apoptose.
Phytothérapie 2002 ; 21 :9-13.
- [140] LU YP, CHANG RL, HUANG MT, CONNEY AH.
Inhibitory effect of curcumin on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetateinduced increase in ornithine decarboxylase mRNA in mouse epidermis.
Carcinogenesis 1993; 14:293–7.
- [141] INDAP M.A., BARKUME M.S.
Efficacies of plant phenolic compounds on sodium butyrate induced anti-tumour activity .
Indian J Exp Biol. 2003 Aug;41(8):861-4.
- [142] MAHADY GB, PENDLAND SL, YUN G, LU ZZ.
Turmeric (*Curcuma longa*) and curcumin inhibit the growth of *Helicobacter pylori*, a group 1 carcinogen.
Anticancer Res 2002;22:4179–81.
- [143] MAHMOUD NN, CAROTHERS AM, GRUNBERGER D, ET AL.
Plant phenolics decrease intestinal tumors in an animal model of familial adenomatous polyposis.
Carcinogenesis 2000;21:921–7.

- [144] MAN-YING CHAN M, HUANG H, FENTON M, FONG D.
In Vivo Inhibition of Nitric Oxide Synthase Gene Expression by Curcumin, a Cancer Preventive Natural Product with Anti-Inflammatory Properties.
 Biochem Pharmacol 1998 ; 55:1955-1962.
- [145] MARTIN-CORDERO C, LOPEZ-LAZARO M, GALVEZ M, AYUSO MJ.
 Curcumin as a DNA topoisomerase II poison.
 J Enzyme Inhib Med Chem 2003; 18:505–9.
- [146] MENON LG, KUTTAN R, KUTTAN G.
 Inhibition of lung metastasis in mice induced by B16F10 melanoma cells by polyphenolic compounds.
 Cancer Lett 1995;95:221–5.
- [147] MITRA A, CHAKRABARTI J, BANERJI A, CHATTERJEE A, DAS BR.
 Curcumin, a potential inhibitor of MMP-2 in human laryngeal squamous carcinoma cells HEp2.
 J Environ Pathol Toxicol Oncol 2006; 25:679–90.
- [148] MORGAN L.
 Nitric oxide: a challenge to chiropractic.
 J Can Chiropr Assoc. 2000 March; 44(1): 40–48.
- [149] MULLALLY JE, FITZPATRICK FA.
 Pharmacophore model for novel inhibitors of ubiquitin isopeptidases that induce p53-independent cell death.
 Mol Pharmacol 2002; 62:351–8.
- [150] NAGABHUSHAN M, BHIDE SV.
 Curcumin as an inhibitor of cancer.
 J Am Coll Nutr 1992; 11:192–8.
- [151] NG TP, CHIAM PC, LEE T, CHUA HC, LIM L, KUA EH.
 Curry consumption and cognitive function in the elderly.
 Am J Epidemiol 2006;164:898–906.
- [152] NOTARBARTOLO M, POMA P, PERRI D, ET AL.
 Antitumor effects of curcumin, alone or in combination with cisplatin or doxorubicin, on human hepatic cancer cells. Analysis of their possible relationship to changes in NF-kB activation levels and in IAP gene expression.
 Cancer Lett. 2005 Jun 16;224(1):53-65.
- [153] ODOT J, ALBERT P, CARLIER A, TARPIN M, DEVY J, MADOULET C.
In vitro and *in vivo* anti-tumoral effect of curcumin against melanoma cells.
 Int J Cancer 2004;111:381–7.
- [154] OHASHI Y, TSUCHIYA Y, KOIZUMI K, SAKURAI H, SAIKI I.
 Prevention of intrahepatic metastasis by curcumin in an orthotopic implantation model.
 Oncology 2003;65:250–8.

- [155] PACKARD C.J., RADER D.J.
Lipids and atherosclerosis. *Advances in translational medical science*.
Abingdon : Taylor & Francis, 2005.-238p.
- [156] PAN MH, HUANG TM, LIN JK.
Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice.
Drug Metab Dispos 1999;27:486–94.
- [157] PARIS R. R. et MOYSE H.
Précis de matière médicale. Tome 1.
Paris : Masson, 1965 .
- [158] PARK CH, HAHM ER, PARK S, KIM HK, YANG CH.
The inhibitory mechanism of curcumin and its derivative against beta-catenin/Tcf signaling.
FEBS Lett. 2005 May 23;579(13):2965-71.
- [159] PARK K, LEE JH.
Photosensitizer effect of curcumin on UVB-irradiated HaCaT cells through activation of caspase pathways.
Oncol Rep. 2007 Mar;17(3):537-40.
- [160] PARRY John W.
Spices: Their Morphology, History and Chemistry.
New-York : Chemical Pub. Co., 1962.-226p.
- [161] PATEL BB, SENGUPTA R, QAZI S, ET AL.
Curcumin enhances the effects of 5-fluorouracil and oxaliplatin in mediating growth inhibition of colon cancer cells by modulating EGFR and IGF-1R.
Int J Cancer. 2008 Jan 15;122(2):267-73.
- [162] PENSO G.
Les plantes médicinales dans l’art et l’histoire.
Paris : Roger Da Costa ed., 1986.
- [163] PEREIRA MA, GRUBBS CJ, BARNES LH, LI H, OLSON GR, ETO I, ET AL.
Effects of the phytochemicals, curcumin and quercetin, upon azoxymethane-induced colon cancer and 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary cancer in rats.
Carcinogenesis 1996; 17:1305–11.
- [164] PERKINS S, VERSCHOYLE RD, HILL K, ET AL.
Chemopreventive efficacy and pharmacokinetics of curcumin in the min/+ mouse, a model of familial adenomatous polyposis.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11:535–40.
- [165] PERROT E.
Matières premières usuelles du règne végétal: Thérapeutique, hygiène, industrie.
Paris : Masson, 1943, I.-p658-666.

- [166] PERRY M.-C.
Evaluation de la curcumine comme agent anti-cancéreux dans le traitement des tumeurs cérébrales.
Mémoire : Chimie : Montréal : 2008.
- [167] PULLA REDDY AC, SUDHARSHAN E, APPU RAO AG, LOKESH BR.
Interaction of curcumin with human serum albumin—a spectroscopic study.
Lipids 1999; 34:1025–9.
- [168] PURSEGLOWE J.W., BROWN E.G. ET GREEN C.L.
Spices.
Londres : Longman, 1981.
- [169] RAFAILOV S, CAMMACK S, STONE BA, KATZ AE.
The role of zyflamend, an herbal anti-inflammatory, as a potential chemopreventive agent against prostate cancer: a case report.
Integr Cancer Ther 2007;6:74–6.
- [170] RAMIREZ BOSCA A, SOLER A, CARRION-GUTIERREZ MA, ET AL.
An hydroalcoholic extract of *Curcuma longa* lowers the abnormally high values of human-plasma fibrinogen.
Mech Ageing Dev 2000;114:207–10.
- [171] RAO CV, RIVENSON A, SIMI B, REDDY BS.
Chemoprevention of colon cancer by dietary curcumin.
Ann N Y Acad Sci 1995; 768:201–4.
- [172] RAO CV, SIMI B, REDDY BS.
Inhibition by dietary curcumin of azoxymethane-induced ornithine decarboxylase, tyrosine protein kinase, arachidonic acid metabolism and aberrant crypt foci formation in the rat colon.
Carcinogenesis 1993; 14:2219–25.
- [173] RASYID A, LELO A.
The effect of curcumin and placebo on human gall-bladder function: an ultrasound study.
Aliment Pharmacol Ther 1999;13:245–9.
- [174] RASYID A, RAHMAN AR, JAALAM K, LELO A.
Effect of different curcumin dosages on human gall bladder.
Asia Pac J Clin Nutr 2002;11:314–8.
- [175] RAVINDRANATH V, CHANDRASEKHARA N.
Metabolism of curcumin—studies with [3H]curcumin.
Toxicology 1981;22:337–44.
- [176] RAVINDRANATH V, CHANDRASEKHARA N.
Metabolism of curcumin—studies with [3H]curcumin.
Toxicology 1981;22:337–44.

- [177] REDDY RC, VATSALA PG, KESHAMOUNI VG, PADMANABAN G, RANGARAJAN PN.
Curcumin for malaria therapy.
Biochem Biophys Res Commun. 2005 Jan 14;326(2):472-4.
- [178] REDDY S, AGGARWAL BB.
Curcumin is a non-competitive and selective inhibitor of phosphorylase kinase.
FEBS Lett 1994; 341:19–22.
- [179] RUBY AJ, KUTTAN G, BABU KD, RAJASEKHARAN KN, KUTTAN R.
Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids.
Cancer Lett 1995;94:79–83.
- [180] RYU EK, CHOE YS, LEE KH, CHOI Y, KIM BT.
Curcumin and dehydrozingerone derivatives: synthesis, radiolabeling, and evaluation for beta-amyloid plaque imaging.
J Med Chem 2006;49:6111–9.
- [181] SAJEM A.L., GOSAI K.
Traditional use of medicinal plants by the Jaintia tribes in North Cachar Hills district of Assam, northeast India.
J Ethnobiol Ethnomed. 2006; 2: 33.
- [182] SALH B, ASSI K, TEMPLEMAN V, ET AL.
Curcumin attenuates DNB-induced murine colitis.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003; 285:G235–43.
- [183] SATOSKAR RR, SHAH SJ, SHENOY SG.
Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin (diferuloyl methane) in patients with postoperative inflammation.
Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1986;24:651–4.
- [184] SEN S, SHARMA H, SINGH N.
Curcumin enhances Vinorelbine mediated apoptosis in NSCLC cells by the mitochondrial pathway.
Biochem Biophys Res Commun. 2005 Jun 17;331(4):1245-52.
- [185] SEVA C.
La beta-caténine : un acteur clé dans le développement des cancers colorectaux.
Hépto-Gastro., Mars - Avril 2001 ; 8 (2) : 149-54.
- [186] SHARMA RA, EUDEN SA, PLATTON SL, ET AL.
Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance.
Clin Cancer Res 2004;10:6847–54.
- [187] SHARMA RA, GESCHER AJ, STEWARD WP.
Curcumin: the story so far.
Eur J Cancer. 2005, 41(13):1955-68.

- [188] SHARMA RA, MCLELLAND HR, HILL KA, ET AL.
Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer.
Clin Cancer Res 2001;7:1894–900.
- [189] SHEN L, JI HF.
Theoretical study on physicochemical properties of curcumin.
Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 2007;67:619–23.
- [190] SHIM JS, KIM JH, CHO HY, YUM YN, KIM SH, PARK HJ, ET AL.
Irreversible inhibition of CD13/aminopeptidase N by the antiangiogenic agent curcumin.
Chem. Biol 2003; 10:695-704.
- [191] SHISHODIA S, SETHI G, AGGARWAL BB.
Curcumin: getting back to the roots.
Ann N Y Acad Sci.2005 Nov;1056:206-17.
- [192] SHISHODIA S, SINGH T, CHATURVEDI MM.
Modulation of transcription factors by curcumin.
Adv Exp Med Biol 2007; 595:127–48.
- [193] SHOBA G, JOY D, JOSEPH T, MAJEED M, RAJENDRAN R, SRINIVA PS.
Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers.
Planta Med 1998;64:353–6.
- [194] SHOSKES D, LAPIERRE C, CRUZ-CORREA M, ET AL.
Beneficial effects of the bioflavonoids curcumin and quercetin on early function in cadaveric renal transplantation: a randomized placebo controlled trial.
Transplantation 2005;80:1556–9.
- [195] SHPITZ B, GILADI N, SAGIV E, LEV, ET AL.
Celecoxib and curcumin additively inhibit the growth of colorectal cancer in a rat model.
Digestion 2006;74:140–4.
- [196] SINGH SV, HU X, SRIVASTAVA SK, SINGH M, XIA H, ET AL.
Mechanism of inhibition of benzo[a]pyrene-induced forestomach cancer in mice by dietary curcumin.
Carcinogenesis 1998; 19:1357–60.
- [197] SINGLETARY K, MACDONALD C, WALLIG M, FISHER C.
Inhibition of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced mammary tumorigenesis and DMBA-DNA adduct formation by curcumin.
Cancer Lett 1996;103:137–41.
- [198] SIOMBOING X.
Mise au point et exploitation de modèles permettant l'étude de molécules potentiellement inhibitrices de la protéine kinase C chez le granulocyte neutrophile et de molécules potentiellement inhibitrices spécifiques de la cyclooxygénase-2 versus cyclooxygénase-1 dans les lymphocytes et les monocytes.
Th : Pharm : Lille II : 2001.

- [199] SKRZYPCZAK-JANKUN E, ZHOU K, MCCABE NP, SELMAN SH, JANKUN J.
Structure of curcumin in complex with lipoxygenase and its significance in cancer.
Int J Mol Med 2003; 12:17–24.
- [200] SOMASUNDARAM S, EDMUND NA, MOORE DT, ET AL.
Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of human breast cancer.
Cancer Res. 2002 Jul 1;62(13):3868-75.
- [201] SONG G, MAO YB, CAI QF, YAO LM, OUYANG GL, BAO SD.
Curcumin induces human HT-29 colon adenocarcinoma cell apoptosis by activating p53 and regulating apoptosis-related protein expression.
Braz J Med Biol Res 2005; 38:1791–8.
- [202] SONI KB, KUTTAN R.
Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers.
Indian J Physiol Pharmacol 1992;36:273–5.
- [203] SOUDAMINI KK, KUTTAN R.
Inhibition of chemical carcinogenesis by curcumin.
J Ethnopharmacol 1989; 27:227–33.
- [204] SREEPRIYA M, BALI G.
Chemopreventive effects of embelin and curcumin against N-nitrosodiethylamine/phenobarbital-induced hepatocarcinogenesis in Wistar rats.
Fitoterapia 2005;76:549–55.
- [205] SREEPRIYA M, BALI G.
Effects of administration of Embelin and Curcumin on lipid peroxidation, hepatic glutathione antioxidant defense and hematopoietic system during N-nitrosodiethylamine/phenobarbital-induced hepatocarcinogenesis in Wistar rats.
Mol Cell Biochem 2006;284:49–55.
- [206] SUGIMOTO K, HANAI H, TOZAWA K, ET AL.
Curcumin prevents and ameliorates trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice.
Gastroenterology 2002; 123:1912–22.
- [207] SUN A, SHOJI M, LU YJ, LIOTTA DC, SNYDER JP.
Synthesis of EF24-tripeptide chloromethyl ketone: a novel curcumin-related anticancer drug delivery system.
J Med Chem 2006;49:3153–8.
- [208] SURH Y-J.
Anti-tumor promoting potential of selected spice ingredients with antioxidative and anti-inflammatory activities: a short review.
Food and Chemical Toxicology 2002; 40 (8) : 1091-1097.

- [209] SWIERCZYNSKA MK, KRECISZ B.
Occupational skin changes in persons working in contact with food spices.
Med Pr 1998;49:187–90.
- [210] SYLVESTRE J.-S., LÉVY B.I.
Rôles de la protéolyse matricielle dans l'angiogenèse.
Flammarion Médecine – Sciences _ journées de diabétologie 2002.
- [211] SYNG-AI C., LEELA KUMARI A., ET KHAR A.
Effect of curcumin on normal and tumor cells: Role of glutathione and bcl-2.
Mol Cancer Ther September 1, 2004, 3, 1101.
- [212] TAKEUCHI T, ISHIDOH T, IJIMA H, ET AL.
Structural relationship of curcumin derivatives binding to the BRCT domain of human DNA polymerase lambda.
Genes Cells 2006; 11:223–35.
- [213] TANAKA T, MAKITA H, OHNISHI M, HIROSE Y, WANG A, MORI H, ET AL.
Chemoprevention of 4-nitroquinoline 1-oxide-induced oral carcinogenesis by dietary curcumin and hesperidin: comparison with the protective effect of betacarotene.
Cancer Res 1994; 54:4653–9.
- [214] TIKHOMIROV O, CARPENTER G.
Identification of ErbB-2 kinase domain motifs required for geldanamycin-induced degradation.
Cancer Res 2003;63:39–43.
- [215] UKIL A, MAITY S, KARMAKAR S, DATTA N, VEDASIROMONI JR, DAS PK.
Curcumin, the major component of food flavor turmeric, reduces mucosal injury in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis.
Br J Pharmacol 2003; 139:209–18.
- [216] USHIDA J, SUGIE S, KAWABATA K, PHAMQV, TANAKA T, FUJII K, ET AL.
Chemopreventive effect of curcumin on N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal carcinogenesis in rats.
Jpn J Cancer Res 2000; 91:893–8.
- [217] VASSON M.-P. , CYNOBER L., RAICHVARG D.
L'alpha-1 glycoprotéine acide (orosomucoïde) = Alpha-1 acid glycoprotein (orosomucoid).
Nutrition clinique et métabolisme, 1996, 10, 3, p. 177-196.
- [218] VENKATARANGANNA MV, RAFIQ M, GOPUMADHAVAN S, ET AL.
NCB-02 (standardized Curcumin preparation) protects dinitrochlorobenzene-induced colitis through down-regulation of NFkappa-B and Inos.
World J Gastroenterol 2007; 13:1103–7.

- [219] VENKATRAMAN M, ANTO RJ, NAIR A, VARGHESE M, KARUNAGARAN D.
Biological and chemical inhibitors of NF-kappaB sensitize SiHa cells to cisplatin-induced apoptosis.
Mol Carcinog. 2005 Sep;44(1):51-9.
- [220] VICKERS A, ZOLLMANN C, LEE R.
Toolbox. Herbal medicine.
BMJ 1999; 319:1050-1053.
- [221] VOET D., ROUSSEAU G.
Biochimie, édition 2.
De Boeck, 2005, 1600 p.
- [222] WAHLSTROM B, BLENNOW G.
A study on the fate of curcumin in the rat.
Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 1978;43:86–92.
- [223] WORTELBOER HM, USTA M, VAN DER VELDE AE, ET AL.
Interplay between MRP inhibition and metabolism of MRP inhibitors : the case of curcumin.
Chem Res toxicol 2003; 16:1642-51.
- [224] YANG F, LIM GP, BEGUM AN, ET AL.
Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduce amyloid *in vivo*.
J Biol Chem 2005; 280:5892-901.
- [225] YOYSUNGNOEN P, WIRACHWONG P, BHATTARAKOSOL P, ET AL.
Effects of curcumin on tumor angiogenesis and biomarkers, COX-2 and VEGF, in hepatocellular carcinoma cell-implanted nude mice.
Clin Hemorheol Microcirc 2006;34:109–15.
- [226] ZSILA F, BIKADI Z, SIMONYI M.
Induced circular dichroism spectra reveal binding of the anti-inflammatory curcumin to human alpha1-acid glycoprotein.
Bioorg Med Chem 2004; 12:3239-45.
- [227] ZSILA F, BIKADI Z, SIMONYI M.
Circular dichroism spectroscopic studies reveal pH dependant binding of curcumin in the minor groove of natural and synthetic nucleic acids.
Org Biomol Chem 2004; 2:2902-10.
- [228] ZSILA F, BIKADI Z, SIMONYI M.
Unique, pH-dependent biphasic band shape of the visible circular dichroism of curcumin–serum albumin complex.
Biochem Biophys Res Commun 2003; 301:776–82.

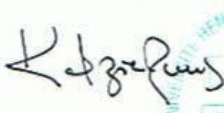
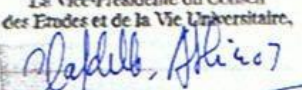
SITES INTERNET CONSULTÉS

- [i] <http://actionmuco.aceboard.fr/5796-1567-32001-0-.htm>, consulté le 9 octobre 2009
- [ii] <http://www.arkopharma.fr/produits/complements-alimentaires/arkogelules-curcuma.html>, consulté le 12 septembre 2009
- [iii] <http://fr.wikipedia.org/wiki/Curcuma>, consulté le 19 juillet 2009
- [iv] <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/therapies-ciblees/les-facteurs-de-croissance-cellulaire.html>, consulté le 30 septembre 2009
- [v] <http://www.clinicaltrial.gov>, consulté le 27 avril 2010
- [vi] http://www.courscuisine.eu/photos/le_rhizome_de_curcuma.jpg, consulté le 13 août 2009
- [vii] <http://www.curcuminresearch.org/>, consulté le 16 janvier 2010
- [viii] http://www.cregg.org/images/client/cd5_bond1.gif, consulté le 30 septembre 2009
- [ix] <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-turmeric.html>, consulté le 25 novembre 2009
- [x] http://masterbiologie.fr/M1_web/index2.php?id=5&p=10, consulté le 30 septembre 2009
- [xi] <http://www.passeportsante.net>, consulté le 10 juillet 2009
- [xii] http://www.plantcultures.org/plants/turmeric_landing.html, consulté le 12 juillet 2009
- [xiii] http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=curcuma_ps, consulté le 12 septembre 2009
- [xiv] http://www.rndsystems.com/DAM_public/5277.gif, consulté le 30 septembre 2009
- [xv] <http://www.sante-plantes.com/produits/curcuma.php>, consulté le 12 septembre 2009
- [xvi] http://www.sicac.org/pmb/opac_css/doc_num.php?explnum_id=667, consulté le 17 juillet 2009
- [xvii] <http://www.sidnsante.com/produit/gamme-phyto/curcuma-8.html>, consulté le 12 septembre 2009
- [xviii] http://www.spacedu.com/protein_kinase_c_experiments.htm, consulté le 23 septembre 2009

- [xix] http://www.wikinu.org/medecine/docvideos/biochimie/LAPORTE_Francois/LAPORTE_Francois_P02/LAPORTE_Francois_P02.pdf, consulté le 17 août 2009
- [xx] http://www.edk.fr/reserve/print/e-docs/00/00/0A/D2/document_article.md, consulté le 3 février 2010
- [xxi] <http://www.archive.org/stream/compendiumoffood00clayrich#page/310/mode/2up>, consulté le 6 avril 2010
- [xxii] http://books.google.fr/books?id=XIyc0SvKzVkC&pg=PA134&lpg=PA134&dq=fibro+vascul+ar+bundle+turmeric&source=bl&ots=m-bvCQD_3O&sig=XZpHqRhNz0lHvU9epkFaTMDcvBY&hl=fr&ei=jjju7S6q8OsGTOPewyPkH&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=8&ved=0CCgQ6AEwBw#v=onepage&q=&f=false, consulté le 6 avril 2010
- [xxiii] http://www.pharmacie-des-rosiers.com/uploads/file/plantes_medicinales%5B1%5D.pdf, consulté le 14 avril 2010

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 22 juin 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par Christelle HOMBOURGER <u>Sujet :</u> Le Curcuma, de l'épice au médicament. <u>Jury :</u> Président : Mme D. LAURAIN-MATTAR, Professeur Directeur : Mme B. MOREAU, Maître de conférences Juges : Mme A. GRILL, Pharmacien Mr J-C. SONNTAG, Pharmacien	Vu, Nancy, le <u>7 Juin 2010</u> Le Président du Jury Le Directeur de Thèse  Mme D. LAURAIN-MATTAR  Mme B. MOREAU
Vu et approuvé, Nancy, le <u>10 JUIN 2010</u> Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,  Francine PAULUS p.o. Francine KEDZIEREWICZ Vice-doyen 	Vu, Nancy, le <u>22 06. 2010</u> Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1, Pour le Président et par Délégation, La Vice-Présidente du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire,  Jean-Pierre FINANCE C. CAPDEVILLE-ATKINSON N° d'enregistrement : <u>3343</u>

N° d'identification :

TITRE

LE CURCUMA, DE L'ÉPICE AU MÉDICAMENT.

Thèse soutenue le 22 juin 2010

Par Christelle HOMBOURGER

RESUME :

Le curcuma provient du rhizome séché et broyé d'une plante de la famille des *Zingiberaceae*. Cette plante herbacée, *Curcuma longa*, est cultivée en Inde et en Asie du Sud-est. L'Inde est le plus grand producteur et le plus grand consommateur de curcuma au monde. Par contre, en Occident, en dehors de ses usages médicaux et tinctoriaux, son emploi n'a jamais été très répandu. Son emploi, en Asie, en Afrique et au Proche et Moyen-Orient, remonte à plus de 4000 ans. Dès cette époque, le curcuma est utilisé en tant qu'épice, mais aussi comme agent de coloration de plusieurs aliments, tel que le curry, de même que dans la production de cosmétiques, de teintures et de médicaments. La couleur jaune du curcuma provient d'un mélange de pigments phénoliques, les curcuminoïdes. La teneur en curcuminoïdes dans la poudre de curcuma est d'environ 5%. Ce mélange de composés phénoliques se compose de 70 à 75% de curcumine, de 15 à 20% de diméthoxycurcumine et de 3 à 5% de bisdiméthoxycurcumine. De ces trois curcuminoïdes, c'est la curcumine qui présente les propriétés pharmacologiques les plus intéressantes. Dans la médecine indienne traditionnelle, le curcuma est employé comme remède contre la toux, les désordres biliaires, l'anorexie, les plaies des diabétiques, les désordres hépatiques, les rhumatismes et les sinusites. Plus récemment, des études, effectuées *in vitro* et *in vivo*, ont montré que la curcumine possédait des activités biologiques intéressantes pour la santé humaine incluant un effet antioxydant, anti-inflammatoire et anti-cancer. Depuis ces dix dernières années, le nombre d'études sur le curcuma et surtout sur son constituant majeur, la curcumine, n'a cessé d'augmenter afin de comprendre ses mécanismes d'actions et dans l'espoir de traiter de nombreuses maladies. Des siècles d'utilisation ont montré son innocuité et les premières études cliniques n'ont rapporté aucun effet secondaire. Enfin, de fil en aiguille, les recherches sont passées des laboratoires à la clinique, et la curcumine devrait trouver une application en tant que nouveau médicament dans un futur proche pour contrôler des maladies variées, notamment les désordres inflammatoires, le cancer, et les pathologies causées par le stress oxydatif.

MOTS CLES : Curcuma, Curcumine, Epice, Antioxydant, Troubles digestifs, Anti-inflammatoire, Anti-cancer

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
me MOREAU Blandine	Laboratoire de Pharmacognosie	Bibliographique Thèmes 4 et 5

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle