



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de  
Santé



N° de thèse :

## THÈSE

Présentée  
à l'UFR Sciences de Santé  
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État  
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 8 décembre 2022

par

ALBAREZ Diana

Née le 04/09/1992 à Sens

Le curcuma, épice aux vertus médicinales

<b>JURY :</b>	<b>Mme Odile Chambin</b>	<b>(Président)</b>
	<b>Mme Claire Cachia</b>	<b>(Directeur)</b>
	<b>Mme Christine Gérardin</b>	<b>(Membre invité)</b>

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.



Université de Bourgogne  
UF des Sciences de Santé  
Circonscription Pharmacie



N° de thèse :

## THÈSE

Présentée  
à l'UFR Sciences de Santé  
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État  
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 8 décembre 2022

par

ALBAREZ Diana

Née le 04/09/1992 à Sens

Le curcuma, épice aux vertus médicinales

<b>JURY :</b>	<b>Mme Odile Chambin</b>	<b>(Président)</b>
	<b>Mme Claire Cachia</b>	<b>(Directeur)</b>
	<b>Mme Christine Gérardin</b>	<b>(Membre invité)</b>

**Vice – Doyen : M. Eric LESNIEWSKA**

**Professeurs**

<b>CHAMBIN Odile</b>	Pharmacotechnie
<b>GROS Claude</b>	Chimie organique
<b>HEYDEL Jean-Marie</b> moléculaire	Biochimie, biologie
<b>LESNIEWSKA Eric</b>	Biophysique
<b>NEIERS Fabrice</b> enzymologie	Biochimie, biologie moléculaire,
<b>OFFER Anne-Claire</b>	Pharmacognosie
<b>TESSIER Anne</b>	Physiologie
<b>VERGELY-VANDRIESSE Catherine</b>	Physiologie, Physiopathologie

**PU-PH**

<b>BOULIN Mathieu</b>	Pharmacie clinique
<b>KOHLI Evelyne</b>	Immunologie, Virologie
<b>GIRODON François</b>	Hématologie
<b>SCHMITT Antonin</b>	Pharmacologie, Pharmacie clinique

**Professeurs Emérites**

<b>BELON Jean-Paul</b>	Pharmacologie
<b>LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth</b>	Pharmacognosie
<b>ROCHETTE Luc</b>	Physiologie

**Maîtres de Conférences**

<b>ANDRES Cyrille</b>	Pharmacotechnie
<b>ASSIFAOU Ali</b>	Pharmacotechnie
<b>BARBIER Elodie</b>	Chimie analytique
<b>BAS Mathilde</b>	Biochimie Clinique
<b>BASSET Christelle</b>	Immunologie, hématologie
<b>BERARD Véronique</b>	Pharmacotechnie
<b>BOUYER Florence</b>	Pharmacologie
<b>BOUYER Frédéric</b>	Chimie physique, Chimie générale
<b>BRUGUIERE Antoine</b>	Pharmacognosie
<b>BURGY Olivier</b>	Biologie Cellulaire
<b>COLLIN Bertrand</b>	Chimie Thérapeutique, Radiopharmacie
<b>DESBOIS Nicolas</b>	Chimie organique
<b>FAURE Philippe</b>	Biochimie générale et clinique
<b>GUERRIAUD Matthieu</b>	Droit pharmaceutique
<b>LEMAITRE Jean-Paul</b>	Bactériologie
<b>MELoux Alexandre</b>	Physiologie
<b>ROCHELET Murielle</b>	Chimie analytique
<b>SEGUY Nathalie</b>	Mycologie médicale, botanique
<b>VIENNEY Fabienne</b>	Biophysique
<b>WENDREMAIRE Maëva</b>	Toxicologie

**MCU-PH**

<b>CRANSAC Amélie</b>	Pharmacie clinique
<b>FAGNONI Philippe</b>	Pharmacie clinique
<b>SAUTOUR Marc</b>	Biodiversité végétale et fongique

**ATER/Enseignants Contractuels**

<b>LOPEZ Tatiana</b>	Toxicologi
----------------------	------------

**PAST**

BERNARD Dominique-Alain  
CADOT Rachel  
DEMOULIN-GIRAUD Celia

*NB : Les noms en **gras** peuvent être Président(e) de jury ou/et Directeur/Directrice de Thèse.  
Les autres enseignants ne peuvent être que Directeur/Directrice de Thèse.*

*Mise à jour le 01 septembre 2022*



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Pharmacie



## **NOTE**

**L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.**

## **SERMENT**

**En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :**

**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.**

**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.**

# Remerciements

## **A mon Président de thèse,**

*Madame Odile Chambin,*

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. Je tiens aussi à vous remercier pour votre soutien tout au long de mes études.

## **A mon Directeur de thèse,**

*Madame Claire Cachia,*

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. De plus, je tiens à vous remercier du plus profond de mon cœur pour tout le soutien et l'aide que vous m'avez apporté durant ma scolarité.

Je vous prie de retrouver ici l'expression de ma respectueuse et profonde reconnaissance.

## **A mon jury,**

*Madame Christine Gérardin,*

Je suis touchée de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Je vous remercie de votre présence dans ce jury et soyez assuré de tout mon respect et de ma profonde gratitude.

## **A mes parents et ma sœur,**

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 mes Amis,**

*Camille et Lionel*

Pour votre fidèle amitié et les bons moments passés ensemble, je vous remercie profondément.

Je dédie cette thèse à toutes les personnes qui m'ont entouré et soutenu au fil des années.

# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>12</b>
<b>PARTIE 1 : BOTANIQUE</b> .....	<b>14</b>
I.    ORIGINE DU CURCUMA.....	14
II.   TAXONOMIE .....	14
III.  DESCRIPTION BOTANIQUE .....	16
a. <i>Parties aériennes</i> .....	16
b. <i>Parties souterraines</i> .....	18
IV.  CULTURE DU CURCUMA .....	20
a. <i>Généralités</i> .....	20
b. <i>Les cultivars du curcuma</i> .....	20
c. <i>Multiplication et plantation</i> .....	22
d. <i>Après la plantation</i> .....	23
e. <i>Récolte</i> .....	23
f. <i>Traitement après récolte</i> .....	24
g. <i>Maladies et ravageurs</i> .....	24
h. <i>Commerce international</i> .....	25
<b>PARTIE 2 : CHIMIE</b> .....	<b>26</b>
I.    LES CURCUMINOÏDES.....	26
a. <i>Structure chimique</i> .....	26
b. <i>Propriétés physico-chimiques</i> .....	27
c. <i>Relation structure activité</i> .....	28
II.   L'HUILE ESSENTIELLE .....	28
III.  L'OLEORESINE.....	29
<b>PARTIE 3 : USAGE MEDICAL TRADITIONNEL</b> .....	<b>30</b>
I.    EN INDE.....	30
II.   EN CHINE.....	31
III.  EN EUROPE .....	32
<b>PARTIE 4 : ACTIVITES BIOLOGIQUES</b> .....	<b>34</b>
I.    PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTI-OXYDANTES .....	35
a. <i>Cibles moléculaires</i> .....	35
b. <i>Pathologies concernées</i> .....	37
II.   PROPRIETES ANTI-INFECTIEUSES .....	46
a. <i>Activité antivirale</i> .....	46
b. <i>Activité antimicrobienne</i> .....	47
c. <i>Activité antifongique</i> .....	49
d. <i>Activité anti-protozoaire</i> .....	49
III.  PROPRIETES ANTICANCEREUSES.....	50
a. <i>Cibles moléculaires</i> .....	50
b. <i>Pathologies concernées</i> .....	51
IV.   PROPRIETES NEURO-PROTECTRICES .....	53
a. <i>Cibles moléculaires</i> .....	53
b. <i>Pathologies concernées</i> .....	57
V.    PROPRIETES CARDIO-PROTECTRICES .....	62
a. <i>Cibles moléculaires</i> .....	62
b. <i>Pathologies concernées</i> .....	66
VI.   PROPRIETES HEPATO-PROTECTRICES.....	69
a. <i>Cibles moléculaires</i> .....	69
b. <i>Pathologies concernées</i> .....	71
<b>PARTIE 5 : BIODISPONIBILITE</b> .....	<b>74</b>

I.	PHARMACOCINETIQUE DE LA CURCUMINE .....	74
a.	<i>Absorption</i> .....	74
b.	<i>Distribution</i> .....	74
c.	<i>Métabolisme</i> .....	75
d.	<i>Élimination</i> .....	76
II.	NOUVELLES FORMULATIONS .....	76
a.	<i>Adjuvants</i> .....	77
b.	<i>Liposomes</i> .....	78
c.	<i>Nanoparticules</i> .....	78
d.	<i>Micelles</i> .....	79
e.	<i>SMEDDS</i> .....	80
f.	<i>Phytosomes</i> .....	80
g.	<i>Encapsulation avec cyclodextrines</i> .....	82
h.	<i>Particules de curcumine solide-lipide</i> .....	82
	<b>PARTIE 6 : TOXICITE</b> .....	<b>84</b>
I.	CONTRE-INDICATIONS ET RESTRICTIONS .....	84
II.	PRECAUTIONS D'EMPLOI .....	84
III.	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES .....	85
IV.	EFFETS INDESIRABLES ET SURDOSAGE .....	88
V.	TOXICITE .....	90
a.	<i>Toxicité aigue</i> .....	90
b.	<i>Toxicités chronique et subchronique</i> .....	91
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>97</b>

## Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des cultivars de curcuma .....	21
Tableau 2 : Constituants de <i>Curcuma longa</i> L. (65) .....	26
Tableau 3 : Tableau récapitulatif de la méta-analyse et de ses résultats .....	48

## Table des figures

Figure 1 : Classification systématique du <i>Curcuma longa</i> L. (34).....	15
Figure 2 : Plant et feuilles de <i>Curcuma longa</i> L. (73).....	16
Figure 3 : <i>Curcuma domestica</i> Valet. (109) .....	16
Figure 4 : Diagramme général de la fleur des Zingibéracées (19).....	17
Figure 5 : Schéma du <i>Curcuma longa</i> L. (31) .....	17
Figure 6 : Photo de rhizome frais de curcuma .....	18
Figure 7 : Coupe d'un rhizome de <i>Curcuma longa</i> L. (25) .....	19
Figure 8 : Répartition géographique du <i>Curcuma longa</i> L. (33) .....	21
Figure 9 : Structure chimique des curcuminoïdes.....	27
Figure 10 : Relation structure activité de la curcumine .....	28
Figure 11 : Structure chimique des principaux constituants de l'HE de curcuma (52) .....	29
Figure 12 : Exemple de prescription en médecine ayurvédique contre l'urticaire (62) : .....	31
Figure 13 : Propriétés biologiques de la curcumine .....	34
Figure 14 : Mécanisme d'action anti-inflammatoire de la curcumine .....	36
Figure 15 : Mécanisme moléculaire de l'arthrite (35).....	38
Figure 16 : Mécanismes d'action de la curcumine dans la cancérogénèse (47) .....	50
Figure 17 : Effets positifs du BDNF sur PI3k/Akt via plusieurs voies contre l'apoptose. (55) ..	55
Figure 18 : Modèle du mécanisme de survie cellulaire dépendant du Ca <sup>2+</sup> (76) .....	56
Figure 19 : Mécanismes d'action de la curcumine dans la maladie d'Alzheimer (86).....	58
Figure 20 : Action cardio-protectrice de la curcumine .....	69
Figure 21 : Action du curcuma sur le foie (16) .....	72
Figure 22 : Produits de dégradation du métabolisme de la curcumine (6) .....	75
Figure 23 : Schéma d'un phytosome et liposome contenant de la curcumine (74) .....	81
Figure 24 : Effets indésirables du curcuma ou de la curcumine en fonction de leur type et de leur imputabilité (9).....	89

## Liste des sigles ou abréviations

AMP	: Adénosine monophosphate
AMPK	: AMP-activated protein kinase = protéine kinase activée par l'AMP
ANSES	: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
BDNF	: Brain-derived neurotrophic factor
BMC	: Bisdemethoxycurcumine
COX	: Cyclooxygénase
CRP	: Protéine C réactive
CSH	: Cellules stellaires hépatiques
CT	: Cholestérol total
DMC	: Demethoxycurcumine
EI	: Effet indésirable
ERO	: Espèces réactives à l'oxygène
HDL-C	: High density lipoproteins = lipoprotéine à haute densité de cholestérol
HE	: Huile essentielle
IL	: Interleukine
IM	: Infarctus du myocarde
LDL-C	: Low density lipoproteins = lipoprotéine à basse densité de cholestérol
LOX	: Lipooxygénase
MAPK	: Mitogen-activated protein kinase = protéines kinases activées par le mitogène
MMP	: Métalloprotéases matricielles
MMSE	: Mini mental state examination
NAFLD	: Non alcoholic fatty liver disease = stéatose hépatique non alcoolique
NF-kB	: Nuclear factor-kappa B
Nrf2	: Nuclear factor erythroid-2-related factor 2 = facteur nucléaire érythroïde 2-lié au facteur 2
PC	: Phosphatidylcholine
P-gp	: Glycoprotéine P
SIRT	: Sirtuine
SMEDDS	: Self micro emulsifying drug delivery system
TNF	: Tumor necrosis factor = facteur de nécrose tumoral
TG	: Triglycérides

# Introduction

Le curcuma, *Curcuma domestica* Valetton ou *Curcuma longa* Linné est une plante connue dans le monde entier sous la forme de poudre en tant qu'épice culinaire. Cette épice est l'un des composants principaux du curry et du colombo. Il est extrait du rhizome de la plante *Curcuma longa* originaire de l'Inde et de l'Asie du Sud mais cultivée aussi de nos jours dans d'autres régions du Monde.

La poudre de Curcuma (ou curcuma dans la suite) possède une couleur caractéristique qui lui a aussi valu le nom de « safran des indes ».

Le curcuma est aussi utilisé en médecine ayurvédique (médecine traditionnelle indienne) ainsi que dans d'autres médecines (médecine traditionnelle chinoise par exemple) depuis des millénaires.

En Inde, le curcuma est utilisé en cuisine, lors des cérémonies religieuses et aussi pour l'élaboration de nombreux remèdes grâce à ses propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires.

En Chine, on lui confère en plus des propriétés anti-inflammatoires, des propriétés fortifiantes pour les os et apaisantes pour la digestion.

Le curcuma est composé de plusieurs principes actifs dont le plus important et reconnu est la curcumine qui donne la teinte jaune orangé à la poudre et confère au curcuma une grande partie de ses propriétés médicinales.

Ces dernières années, le nombre d'études sur le curcuma et surtout sur la curcumine, n'a cessé d'augmenter. Ces études ont pour but de connaître et comprendre ses mécanismes d'action dans l'espoir de pouvoir l'utiliser comme adjuvant aux traitements de nombreuses maladies. En effet, de nos jours, le grand public s'intéresse de plus en plus aux thérapies naturelles, le curcuma semblant être un allié santé aux multiples vertus notamment grâce à sa réputation de plante inoffensive pour la santé. En outre, au fil des années, de nouvelles formulations avec une meilleure biodisponibilité et de nouvelles indications thérapeutiques sont apparues.

Il est donc important de se poser la question de la véracité de la multitude d'informations disponibles et de vérifier si les vertus que l'on attribue au curcuma sont réelles et s'il est effectivement sans danger pour la santé.

Cette thèse expose les travaux scientifiques récents effectués sur le curcuma et fait un bilan des connaissances actuelles. Après une description botanique et chimique, nous verrons son utilisation dans les médecines traditionnelles indienne, chinoise et européenne. Les propriétés pharmacologiques de cette épice seront ensuite décrites ainsi que sa biodisponibilité et les nouvelles formulations autour du curcuma. Enfin, nous analyserons ses éventuelles contre-indications, précautions d'emploi, interactions, effets secondaires et toxicité avant de conclure.

# Partie 1 : Botanique

## I. Origine du curcuma

Le curcuma serait originaire du Sud de l'Asie, principalement de l'Inde et de la Chine. Il est utilisé depuis des millénaires dans la médecine ayurvédique ainsi que dans la médecine traditionnelle chinoise.

Il sert également de colorant alimentaire et d'épice (seul ou dans des mélanges).

Au moyen-âge, le développement des voies commerciales entre l'Europe et l'Asie ont permis l'importation de produits exotiques. Ainsi sont apparus sur le marché à partir du XV<sup>e</sup> siècle, le gingembre, la cannelle et le curcuma. On ne connaît pas réellement l'origine du curcuma. Cependant, on estime qu'il serait natif d'Inde et qu'il aurait été introduit dans d'autres pays par importation. (22)

## II. Taxonomie

Le curcuma est un organisme photosynthétique et autotrophe constitué de cellules végétales. C'est une plante qui appartient à la division des trachéophytes, c'est-à-dire les plantes vasculaires dont les principales caractéristiques sont la présence de racines et de vaisseaux conducteurs. Le curcuma est un angiosperme monocotylédone, sous-groupe des spermatophytes (plantes à graines) souvent appelés « plantes à fleurs ». Il appartient à l'ordre des Zingibérales qui forment un groupe homogène aux caractères végétatifs et floraux typiques et dont la répartition est principalement tropicale et subtropicale. (7)

Le curcuma appartient à la famille des Zingiberacées qui regroupe environ 1600 espèces réparties en une cinquantaine de genres qui ont tous en commun la présence d'huiles essentielles (HE). Le gingembre et la cardamome font aussi partie de cette famille (cf. Figure 1).

Il existe à peu près soixante-dix espèces de curcuma divisées en deux catégories :

- Les plantes ornementales dont la plus courante est *Curcuma alismatifolia* (ou Tulipe de siam, tulipe thaïlandaise) ;
- Les plantes utilisées pour leurs rhizomes :
  - *Curcuma aromatica* Salisb ;
  - *Curcuma amada* ;
  - *Curcuma xanthorrhiza* syn *temoe lawacq* ;
  - *Curcuma domestica* Valetton (synonyme en France du *Curcuma longa* L.).

C'est cette dernière espèce qui est principalement utilisée en thérapeutique française et donc celle à laquelle nous allons nous intéresser principalement. (30)

#### Classification hiérarchique

---



Figure 1 : Classification systématique du *Curcuma longa* L. (34)

### III. Description botanique

#### a. Parties aériennes

Le curcuma est une plante herbacée vivace pouvant mesurer de 0,6 à 1 m de hauteur avec des inflorescences terminales rosées (cf. Figures 2 et 3).



Figure 2 : Plant et feuilles de *Curcuma longa* L. (73)



Figure 3 : *Curcuma domestica* Valet. (109)

Les **feuilles** sont vertes (foncé au-dessus et clair en dessous), oblongues, grandes (50-70 cm de long) et larges (environ 20 cm) avec un apex pointu (cf. Figure 3). Elles sont caduques et possèdent une nervure médiane d'où partent des nervures secondaires plus ou moins parallèles entre elles. Les feuilles sont alternes, engainantes et sortent directement du rhizome (cf. Figure 2). (73)

A partir du pied engainé par les feuilles émerge une tige florale qui porte l'**inflorescence** terminale conique possédant une multitude de fleurs. Cette inflorescence, généralement de 15 cm de long et 5-8 cm de diamètre, est formée de

bractées blanches à vert clair elliptiques-lancéolées longues d'environ 5 cm (cf. Figure 3). (73)

Les fleurs, en paire à l'aisselle des bractées, sont zygomorphes et hermaphrodites. Elles possèdent un calice tubulaire, court, présentant trois dents inégales. La corolle est jaune pâle, tubulaire à la base et plus large à la partie supérieure avec trois lobes inégaux. L'androcée est composé d'une seule étamine fertile, pétaloïde, trilobée. Le gynécée comprend trois carpelles soudés en un ovaire infère et trilobulaire (cf. Figure 4). (73)

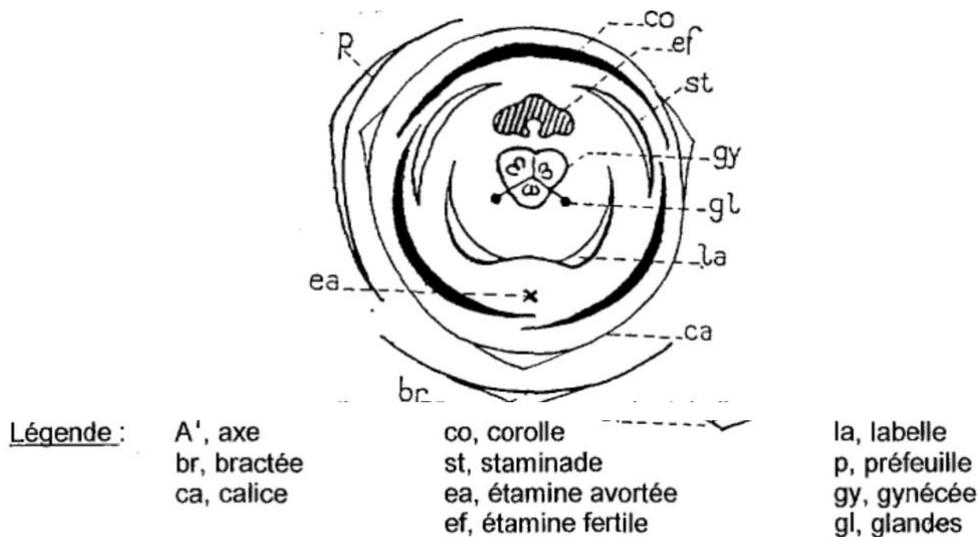


Figure 4 : Diagramme général de la fleur des Zingibéracées (19)

Les fruits sont des capsules loculicides<sup>1</sup> à graines arillées<sup>2</sup> et albuminées (cf. Figure 5).



Figure 5 : Schéma du *Curcuma longa* L. (31)

<sup>1</sup> Qui s'ouvre par le milieu de sa loge.

<sup>2</sup> Un arille est une enveloppe charnue plus ou moins développée autour d'une graine.

## b. Parties souterraines

Elles se caractérisent par des **rhizomes** qui, par leur division, permettent à cette plante stérile de se disséminer.



Figure 6 : Photo de rhizome frais de curcuma

A l'état frais (cf. Figure 6), les rhizomes du *Curcuma longa* L. sont recouverts d'une écorce brunâtre sillonnée. Ces sillons sont obliques et irréguliers pour le curcuma rond (rhizomes principaux) et réguliers pour le curcuma long (rhizomes latéraux). Les deux formes de rhizomes sont présentes simultanément sur la plante :

- Le curcuma rond présente des tubercules en forme d'œufs de pigeon ;
- Le curcuma long est plus ou moins cylindrique (en forme de doigt), se présentant généralement horizontalement, mesurant environ 6 cm de long et 1-2 cm de diamètre et portant des cicatrices.

La cassure est nette, lisse, non fibreuse, plus ou moins granuleuse, légèrement brillante, de couleur jaune-orangé (principalement due à un colorant, la curcumine) avec une partie corticale à l'intérieure plus foncée.

Le rhizome présente une odeur caractéristique qui rappelle celle du gingembre et de la muscade et une saveur aromatique chaude, âpre et un peu amère.

Mâché, il colore la salive en jaune.

Au niveau microscopique, la structure du rhizome du *Curcuma longa L.* est celle des rhizomes des monocotylédones (cf. Figure 7). Le tissu cortical est composé de plusieurs couches de cellules rectangulaires sous lesquelles se trouvent des cellules parenchymateuses à paroi fine qui renferment une grande proportion d'amidon sous forme de grains en forme de bouteilles à hile excentrique (caractéristiques des Zingibéracées).

On retrouve au niveau de ce tissu parenchymateux d'autres cellules contenant de l'oléorésine, de la résine, des pigments et des faisceaux cribro-vasculaires irréguliers et isolés. Un endoderme très net est présent, constitué de cellules à paroi tangentielle. Il est dit « en fer à cheval » et permet de séparer le cortex du cylindre central.

Le péricycle est constitué d'une couche de cellules rectangulaires. Le cylindre central comprend des faisceaux vasculaires ainsi que des cellules contenant de l'amidon et des cellules à huiles essentielles. (83)



Figure 7 : Coupe d'un rhizome de *Curcuma longa L.* (25)

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

## IV. Culture du curcuma

### a. Généralités

Un **cultivar** est une variété de plantes obtenue en culture notamment par sélection de caractéristiques particulières que ce soit au niveau morphologique, esthétique, biotope ou de leur résistance à certaines maladies. Les noms des cultivars sont contrôlés par le Code international pour la nomenclature des plantes cultivées (CINPC). Aujourd'hui, le terme cultivar est synonyme de « variété » même si ces termes ne sont pas équivalents.

Le CINPC régit la désignation des cultivars, des groupes de cultivars et des chimères de greffe<sup>3</sup>. Il ne régit pas les marques commerciales de plantes ni l'appellation des variétés qui dépendent du Code international de nomenclature pour les algues, les champignons et les plantes. Pour les plantes cultivées, la sixième édition du CINPC publiée en 1995 intègre un nombre élevé de changements et précisions, qu'il s'agisse de la manière de former les noms de cultivars, des relations entre noms de cultivar et des règles de translittération. (69)

### b. Les cultivars du curcuma

De nombreuses variétés de curcuma sont connues en Inde, c'est pourquoi un certain nombre de cultivars sont disponibles et nommés d'après leur lieu de culture. Ils se différencient par leur teneur en curcumine, huile essentielle et oléorésine (cf. Tableau 1). (59)

Le curcuma est aujourd'hui présent dans de nombreux pays, essentiellement dans la partie sud-est du continent asiatique : Vietnam, Bangladesh, Thaïlande, Chine, Inde... On le retrouve aussi en Océanie (Australie, Papouasie-Nouvelle Guinée...), en Afrique (Congo, golfe de Guinée, Guinée Bissau...) et en Amérique (République

---

<sup>3</sup> Plantes résultant du développement conjoint de deux individus différents (appartenant à des espèces, variétés ou cultivars différents) étroitement soudés et entremêlés mais conservant leurs caractéristiques.

Dominicaine, Cuba, Costa Rica...). Il pousse également sur certaines îles telles que la Réunion et l'île de Java (cf. Figure 8). (33)

Sl.No	Variety	Curcumin (%)	Oleoresin (%)	Essential oil (%)
1.	Suvarna	4.3	13.5	7.0
2.	Suguna	7.3	13.5	6.0
3.	Sudarsana	5.3	15.0	7.0
4.	IISR Prabha	6.5	15.0	6.5
5.	IISR Prathibha	6.2	16.2	6.2
6.	Co-1	3.2	6.7	3.2
7.	BSR-1	4.2	4.0	3.7
8.	Krishna	2.8	3.8	2.0
9.	Sugandham	3.1	11.0	2.7
10.	Roma	9.3	13.2	4.2
11.	Suroma	9.3	13.1	4.4
12.	Ranga	6.3	13.5	4.4
13.	Rasmi	6.4	13.4	4.4
14.	Rajendra Sonia	8.4	-	5.0

Tableau 1 : Caractéristiques des cultivars de curcuma

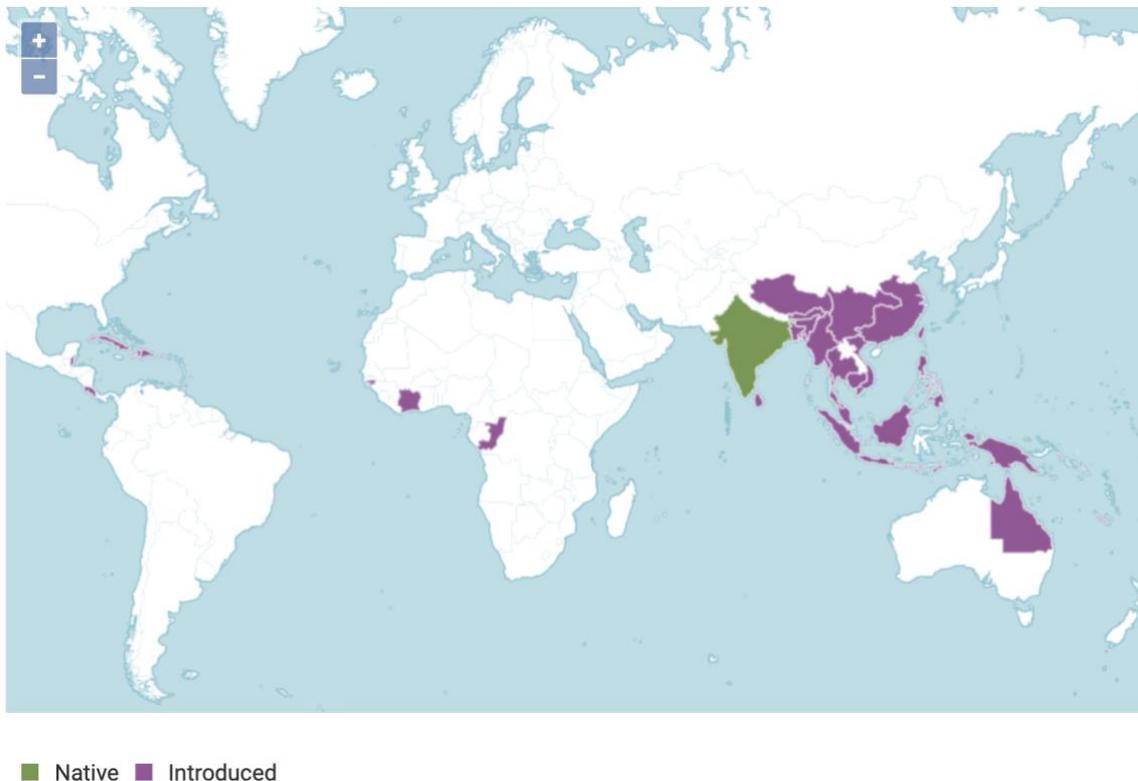


Figure 8 : Répartition géographique du *Curcuma longa* L. (33)

A la mise en place de la culture, la germination des plants se fait en 2-4 semaines, puis suit une période de croissance végétative active. Le développement des rhizomes et la floraison commencent environ 5 mois après la plantation. Les rhizomes continuent de se développer pendant 7 à 10 mois en fonction des cultivars et des conditions climatiques. Quand les feuilles inférieures jaunissent, la récolte est prête à être arrachée. (53)

Le curcuma a besoin d'un environnement humide et chaud, c'est pourquoi il peut être cultivé dans la plupart des régions tropicales et subtropicales. Il demande une quantité d'eau importante, nécessitant des précipitations suffisantes et/ou un système d'irrigation performant. Cette plante apprécie l'ombre et peut être cultivée à mi ombre, sous des arbres fruitiers. (53)

Le curcuma est cultivé jusqu'à 1200 m d'altitude sur les contreforts de l'Himalaya mais son altitude optimale se situe entre 450 et 900 mètres. Les températures optimales de culture sont de 30-35 °C pendant le démarrage, 25-30 °C pendant le tallage<sup>4</sup>, 20-25 °C pendant l'initiation des rhizomes et 18-20 °C pendant leur développement. (53)

Pour le type de sols, le curcuma préfère des limons fertiles ou argileux, bien drainés, meubles et friables, riches en matières organiques et de pH 5-7,5. Il ne supporte pas les sols alcalins, ni l'asphyxie racinaire. (53)

### **c. Multiplication et plantation**

La multiplication du curcuma se fait de façon végétative par division des rhizomes. On utilise généralement des rhizomes mères, entiers ou coupés en morceaux, et des rhizomes filles (les doigts). Il faut entreposer les rhizomes 2-3 mois entre la récolte et la plantation. (53)

---

<sup>4</sup> Multiplication végétative permettant la formation de pousses secondaires.

Le moment de plantation dépend du cultivar, du matériel de reproduction et des conditions agro-climatiques. Il a généralement lieu entre juin et août et nécessite un bon arrosage du champ. (53)

#### **d. Après la plantation**

Il est bon de pailler avec les matériaux disponibles localement (feuilles, pailles ou bagasse<sup>5</sup>). Cela permet d'améliorer l'implantation des rhizomes, de supprimer les mauvaises herbes, d'augmenter la hauteur de la plante et donc le rendement en rhizomes. (53)

Les soins consistent à désherber, irriguer, protéger des maladies et des ravageurs ainsi qu'à effectuer des apports d'engrais. Une irrigation hebdomadaire du champ est bénéfique jusqu'à la germination ; au-delà, l'arrosage peut être moins fréquent. (53)

Le curcuma épuise la terre, c'est pourquoi il a besoin de grandes quantités de fumure pour permettre un rendement élevé. Les recommandations concernant l'apport d'engrais varient énormément d'un endroit à un autre. (53)

#### **e. Récolte**

Le curcuma peut être récolté 7 à 12 mois après la plantation quand les feuilles inférieures jaunissent. Cette récolte se passe généralement entre les mois de février et avril (53). Il faut retourner la terre en faisant attention à ne pas abimer les rhizomes et s'assurer que toute la touffe soit arrachée ainsi que la plante sèche. Les sommités feuillées sont alors coupées et les rhizomes débarrassés de la terre avant d'être lavés soigneusement. (53)

Le rendement moyen en rhizome frais est de 17-23 t/ha en culture irriguée et 6,5-9 t/ha en culture pluviale. Le rendement dépend notamment du cultivar utilisé. (53)

---

<sup>5</sup> Résidu fibreux issu du broyage de la canne à sucre une fois que l'on en a extrait le suc.

## f. Traitement après récolte

La plus grande partie de la récolte des rhizomes est séchée. Les rhizomes nettoyés sont plongés dans de l'eau bouillante légèrement alcaline pendant une heure. Cela permet de renforcer la couleur jaune et l'arôme du curcuma. Ils sont ensuite séchés au soleil pendant 6-8 jours puis polis pour lisser leur surface et faire ressortir légèrement la couleur. (53)

## g. Maladies et ravageurs

La maladie des taches foliaires et la pourriture des rhizomes sont les principales maladies du curcuma.

La maladie des taches foliaires peut être provoquée par un champignon *Taphrina malucans* pendant la germination. Il s'agit de l'apparition de taches sur les deux côtés de la feuille. Les feuilles infectées se tordent, prennent un aspect brun-rougeâtre et jaunissent rapidement. Il est possible de lutter contre ce champignon en appliquant de la bouillie bordelaise, de l'éthion<sup>6</sup> et du zinèbe<sup>7</sup>. Certains cultivars sont résistants à cette maladie. (53)

Elle peut aussi être due à un autre champignon *Colletotrichum capsici*, qui provoque des taches de tailles variables mais généralement plus grandes qui peuvent envahir toute la feuille qui finira par se dessécher. La bouillie bordelaise en pulvérisation unique avant la survenue des symptômes permet de mettre en échec cette maladie. (53)

La pourriture des rhizomes est provoquée par un pseudo-champignon *Pythium aphanidermatum*. Les feuilles se dessèchent au fur et à mesure, puis la maladie progresse et se transmet peu à peu aux rhizomes qui vont devenir mous et pourrir. Pour en venir à bout, un des moyens est d'éliminer les plants contaminés et de les brûler. Pour prévenir cette maladie, il peut être judicieux de traiter le matériel de plantation par des fongicides autorisés. (53)

---

<sup>6</sup> Substance phytosanitaire à usage d'acaricide et insecticide.

<sup>7</sup> Substance phytosanitaire fongicide.

Différents ravageurs peuvent s'attaquer aux plantations de curcuma : les foreurs des pousses, insectes mangeurs de feuilles et des insectes suceurs. Il est recommandé d'utiliser des insecticides pour en venir à bout. (53)

## **h. Commerce international**

Le *Curcuma longa L.* est présent sur le marché mondial principalement sous forme de rhizomes entiers séchés.

Le premier producteur de curcuma est l'Inde qui couvre environ 94 % de la demande mondiale. Les autres producteurs asiatiques sont le Bangladesh, le Pakistan, le Sri Lanka, Taïwan, la Chine et l'Indonésie. Ces producteurs asiatiques sont de gros consommateurs eux-mêmes alors que les producteurs non asiatiques (Amérique centrale, Amérique du sud) sont plutôt des exportateurs de leur production. (53)

Malgré une production importante, le curcuma a fait son entrée sur la liste rouge de l'Union internationale pour la conservation de la nature (*the IUCN Red List of Threatened Species*). En 2019, le *Curcuma longa L.* a été listé pour cause de données insuffisantes (*Data Deficient*). En effet, il n'y a pas suffisamment d'informations pour évaluer directement ou indirectement son risque d'extinction en fonction de sa répartition et/ou de l'état de sa population. (49, 80)

## Partie 2 : Chimie

Le curcuma renferme de nombreuses familles de constituants (cf. Tableau 2) dont principalement des curcuminoïdes (composés non volatiles), une huile essentielle (composés volatiles) et d'autres molécules diverses dont principalement des résines (qui formeront en partie l'oléorésine), des minéraux, des vitamines et de l'amidon.

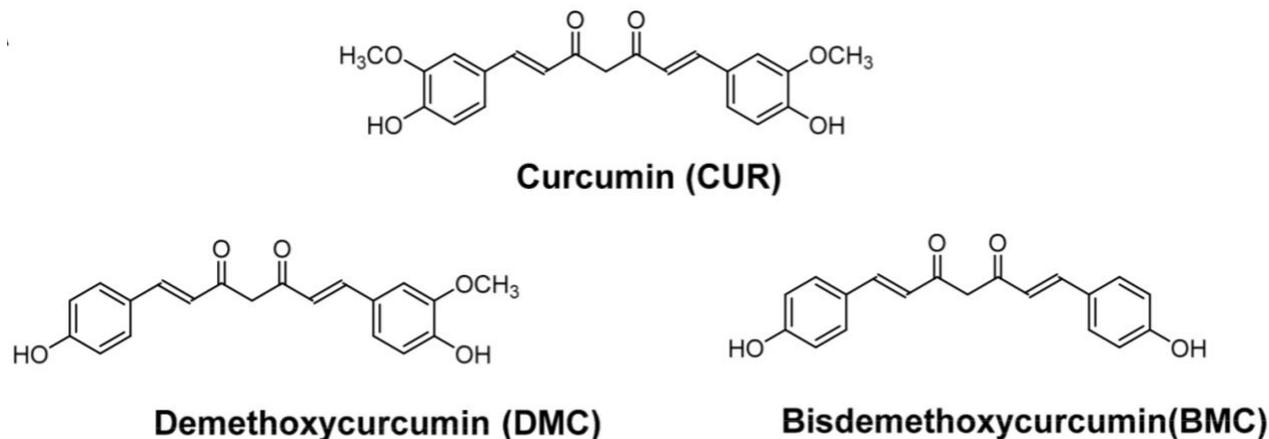
Famille de constituants	Molécules
De 4 à 14 % d'une huile jaune orangé volatile (huile essentielle) <ul style="list-style-type: none"><li>- monoterpènes</li><li>- sesquiterpènes</li><li>- cétones sesquiterpènes</li></ul>	Cycles aromatiques  alpha-phellandrènes (1 %) zingibérène, atlantone (25 %) 50-60 % ar-turmérone (environ 60 %), turmérone
Pigments phénoliques appelés curcuminoïdes	<ul style="list-style-type: none"><li>- diféruylméthane ou curcumine : de 0,3 à 5,4 %</li><li>- bis-(4-hydroxy-cinnamoyl)-méthane (bisdesméthoxycurcumine)</li><li>- 4-hydroxycinnamoylféruylméthane (desméthoxycurcumine)</li><li>- dihydrocurcumine, dérivé asymétrique, a aussi été isolée</li></ul>
Polysaccharides	Dont un arabino-galactane dénommé « uconane A »
Glucides	Amidon : 28 % glucose, 12 % fructose, 1 % arabinose
Divers	Résines, protéine, vitamines, minéraux

Tableau 2 : Constituants de *Curcuma longa* L. (65)

### I. Les curcuminoïdes

#### a. Structure chimique

Principaux colorants du *Curcuma longa* L., les curcuminoïdes sont des composés phénoliques présents dans le curcuma extrait de la poudre de rhizome. Ils regroupent essentiellement trois molécules actives (cf. Figure 9) : la curcumine, la deméthoxycurcumine (DMC) et la bisdeméthoxycurcumine (BMC). Leurs pourcentages dans les rhizomes diffèrent selon l'espèce, la région géographique, la composition du sol et les conditions de culture mais sensiblement de l'ordre de 77 % de l'ensemble pour la curcumine, 17% pour la DMC et 3-6% pour la BMC. (58)



*Figure 9 : Structure chimique des curcuminoïdes*

## b. Propriétés physico-chimiques

La curcumine se présente sous la forme d'une poudre cristalline jaune orangé, insoluble dans l'eau à température ambiante. Par sa nature lipophile, elle est soluble dans les solvants organiques tels que le méthanol, l'éthanol, l'acétone et l'acétate d'éthyle, ce qui permet de l'extraire de la poudre de rhizome.

La curcumine est jaune brillant à pH acide et rouge à pH alcalin. Son maximum d'absorption au spectrophotomètre est à 430 nm dans le méthanol et entre 415 et 420 nm dans l'acétone. Quand la curcumine est exposée à la lumière UV-visible, elle se décompose. (43)

La curcumine est considérée comme le plus instable des curcuminoïdes alors que la BMC serait la plus stable (77).

### c. Relation structure activité

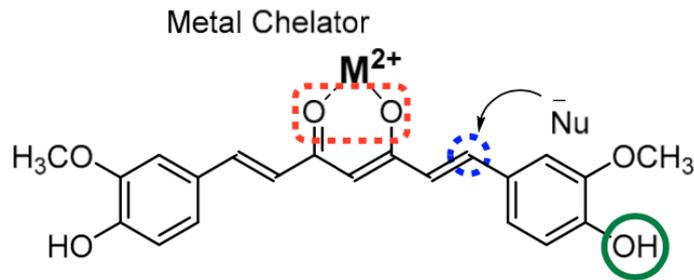


Figure 10 : Relation structure activité de la curcumine

La curcumine possède trois sites réactifs (cf. Figure 10) dont un chélateur de métal qui permet de former un grand nombre de complexes avec des ions métalliques. Cette capacité pourrait jouer un rôle thérapeutique contre certaines maladies comme la maladie d'Alzheimer, les cancers, la dépression et l'arthrose. Cette portion chélatrice permet aussi de réduire la toxicité des métaux lourds (stress oxydatif) en formant des complexes stables avec par exemple l'arsenic, le mercure, le cadmium, le chrome, le plomb et le cuivre.

## II. L'huile essentielle

L'HE de curcuma (45) est un liquide jaune pâle qui donne au rhizome sa forte odeur aromatique et sa saveur amère. La teneur moyenne est de 0,66 mL/100g.

Elle est principalement extraite des rhizomes par hydrodistillation, les composés volatiles dont elle est constituée étant entraînés par l'eau. Elle peut également être extraite des parties hautes de la plante dans laquelle des monoterpènes se démarquent.

Plus de 50 composants ont été identifiés (cf. Figure 11) dont des sesquiterpènes de type cétone : l' $\alpha$ -turmerone (28-39%), l' $\alpha$ -turmerone (18-27%) et la  $\beta$ -turmerone (17-19%). (88) L'HE contient aussi des hydrocarbures à hauteur de 25 % (zingibérène, curcumène, ...) et des monoterpènes ( $\alpha$ -phéllandrène, sabinène, bornéol...).

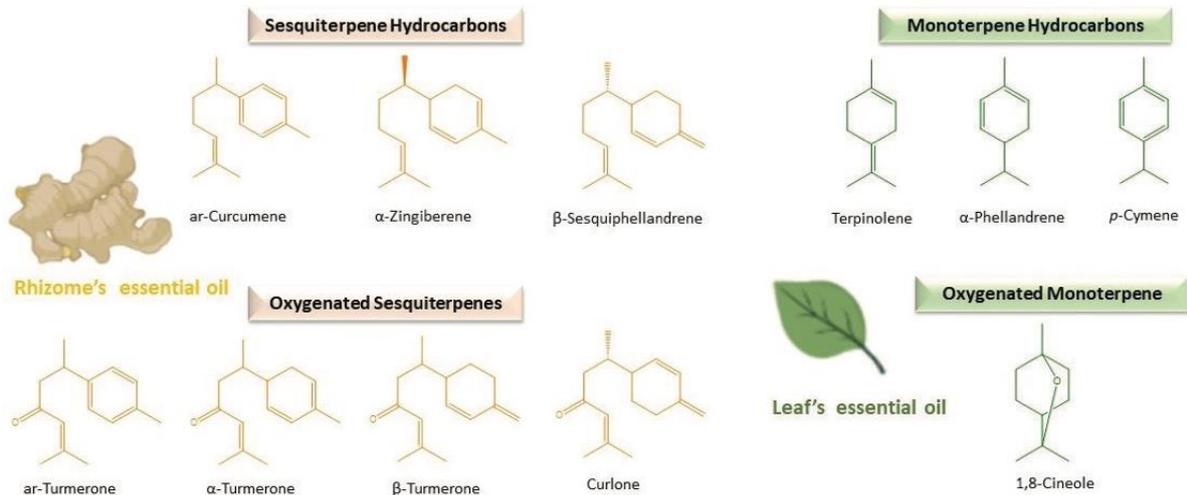


Figure 11 : Structure chimique des principaux constituants de l'HE de curcuma (52)

### III. L'oléorésine

L'oléorésine est une sécrétion naturelle composée à la fois de composés volatiles et non volatiles ainsi que de résines. Obtenue par extraction aux solvants (alcool éthylique, acétone, chlorure de méthylène) de rhizomes séchés de *Curcuma longa L.*, elle se présente sous la forme d'un composé visqueux et représente 6 à 10% de l'extrait. (59)

Elle contient : (56)

- Huile essentielle : 30-33 % (m/m) ;
- Curcuminoïdes totaux : 20-35 % (m/m) :
  - Curcumine : 16-21 % (m/m) ;
  - DMC : 4-6 % (m/m) ;
  - BMC : 3-5 % (m/m).

## Partie 3 : Usage médical traditionnel

Alors que les autorités de santé (Agence Européenne du Médicament, Organisation Mondiale de la Santé) reconnaissent comme « cliniquement justifié » l'usage du curcuma dans les digestions difficiles, son usage dans le traitement des ulcères gastriques, de l'arthrite, des menstruations douloureuses ou irrégulières, de la diarrhée et des problèmes de peau serait plutôt traditionnel (32).

### I. En Inde

Le curcuma est utilisé dans différents domaines de la vie courante depuis l'antiquité : textile (comme colorant), cuisine (comme colorant et épice), rites religieux (comme épice sacrée) et bien sûr, médecine ayurvédique (53).

En médecine ayurvédique, le curcuma est connu pour avoir de nombreuses propriétés (anti-oxydantes et anti-inflammatoires) très documentées. Il était déjà cité en 250 avant J-C dans le *Compendium* ayurvédique de Susruta (84) pour soulager les effets d'aliments empoisonnés.

Il est utilisé pour renforcer l'énergie globale du corps, soulager les ballonnements, dissiper les vers, améliorer la digestion, réguler les menstruations, dissoudre les calculs biliaires et soulager l'arthrite.

De plus, il a sa place dans le traitement des maladies respiratoires (asthme, hyperactivité bronchique, allergie), les troubles hépatiques, l'anorexie, les rhumatismes, les plaies diabétiques, les maladies de la peau (cf. Figure 12), la toux et la sinusite. Il permet aussi de traiter les entorses et les œdèmes (4, 84). Par son action antibactérienne, il est incorporé dans les crèmes solaires et les crèmes pour le visage<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> Dans beaucoup de pays d'Asie, le curcuma est utilisé comme antiseptique sur les coupures, brûlures, hématomes et comme agent antibactérien.

Sl. No.	Name of the formulation (Botanical/ Mineral/ Metallic preparations)	Auṣadha kalpanā (Dosage form)*	Mātrā (Daily dose)	Anupāna (Vehicle)	Textual reference
1.	Haridrā ( <b>Curcuma</b> longa)	Cūrṇa	1 gm BD	Water	B. P. Kuṣṭha Cikitsā

Figure 12 : Exemple de prescription en médecine ayurvédique contre l'urticaire (62)

## II. En Chine

La Chine exploite le curcuma principalement dans sa médecine traditionnelle où il est connu depuis des millénaires. Il est inscrit dans l'un des plus vieux traités de médecine traditionnelle, le PEN-TSAO de Sheng Nong écrit vers 2500 avant J-C, dans lequel il est déjà mentionné dans le traitement des douleurs articulaires (63).

Dans la Médecine traditionnelle chinoise, le curcuma fait partie de la catégorie des plantes qui revigorent le sang. Il permet de stimuler le débit sanguin, aide la circulation du sang dans les maladies cardiovasculaires ou dans les irrégularités menstruelles. Il permet de soulager les douleurs causées par une stagnation du sang. (54)

Les ingrédients amers<sup>9</sup> comme le curcuma ont une action nettoyante sur l'organisme en favorisant les mouvements digestifs et l'élimination urinaire. La Médecine traditionnelle chinoise statue que le curcuma a une affinité importante pour le foie et la rate et donc, qu'il facilite la digestion. (54)

Le curcuma est de nature « chaude », c'est-à-dire qu'il peut aider les personnes qui ont trop de « froid » en eux, comme ceux souffrant d'un rhume par exemple.

<sup>9</sup> Selon la théorie des « 5-mouvements » de la Médecine traditionnelle chinoise, le goût des ingrédients est un facteur déterminant de leur action sur le corps (23).

### III. En Europe

L'Agence européenne du médicament estime que l'utilisation du curcuma dans les digestions difficiles est une utilisation traditionnelle. La Coordination scientifique européenne en phytothérapie admet l'usage du curcuma dans le traitement symptomatique des troubles digestifs légers et des problèmes biliaires mineurs (32). Cependant, en 2018, les autorités européennes (*European Food Safety Authority* et Commission européenne) ont estimé que les compléments alimentaires contenant de la curcumine ne peuvent pas prétendre contribuer au fonctionnement normal des articulations.

Le curcuma (*Curcuma longa L.* et *Curcuma xanthorrhiza syn temoe lawacq*) est inscrit sur la liste A des plantes médicinales de la pharmacopée française utilisées traditionnellement en Europe et Outre-mer (48).

En France, deux catégories de produits existent sur le marché : les médicaments homéopathiques possédant une autorisation de mise sur le marché et les compléments alimentaires n'en possédant pas.

Les **médicaments homéopathiques** sont :

- BILLEROL®, comprimé à croquer (Laboratoire Lehning) (89) :
  - Utilisé dans les troubles dyspeptiques et les troubles fonctionnels intestinaux ;
  - Réservé à l'adulte et aux enfants de plus de 6 ans ;
  - 1 comprimé 2 à 3 fois par jour à distance des repas ;
- CHOLEODORON®, solution buvable en gouttes (Laboratoire Weleda) (90) :
  - Utilisé comme cholérétique et cholagogue dans les troubles dyspeptiques ;
  - Adulte : 10-15 gouttes 3 fois par jour, enfant de plus de 12 ans : 5-10 gouttes 3 fois par jour.

Les **compléments alimentaires** sont en vente libre dans les parapharmacies, les grandes surfaces, les magasins Bio et sur internet. Il en existe une multitude. En voici quelques exemples :

- Arkogélules Curcuma-pipérine, gélules (Laboratoire Arkopharma) (10) :
  - Utilisé dans le confort articulaire ;
  - Réservé à l'adulte, 2 gélules en une seule prise le matin au moment du repas ;
- Alvityl Med UniCur, comprimés (Laboratoire Urgo Healthcare) (5) :
  - Composé de curcuma, vitamines B1, B2, B5, B6 ;
  - Utilisé contre le stress oxydatif et en cas d'apports insuffisants en vitamines ;
  - Réservé à l'adulte, 1 comprimé par jour de préférence avant un repas ;
- Curcuma plus digestion bio (Laboratoire Biotechnie) (15) :
  - Utilisé pour favoriser une bonne digestion ;
  - 2 comprimés par jour à prendre avec un grand verre d'eau.

Les indications thérapeutiques des compléments alimentaires à base de curcuma sont nombreuses (confort articulaire, antioxydant, confort digestif, effets apaisants, renforcement de l'immunité, ...). Ils sont utilisés en complément de la médecine moderne car le curcuma était connu pour être sans danger. Cependant, un rapport de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) met en avant des risques possibles de la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma (9). Nous reviendrons sur ces risques dans la partie Toxicité.

## Partie 4 : Activités biologiques

Le curcuma possède un grand nombre de propriétés biologiques (cf. Figure 13) lui permettant d'agir sur différents systèmes du corps. La molécule principalement responsable de ces effets est la curcumine et ses dérivés.



Figure 13 : Propriétés biologiques de la curcumine

# I. Propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes

## a. Cibles moléculaires

Dans la littérature, de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la curcumine possède un grand potentiel anti-inflammatoire. (98)

La curcumine inhibe les protéines kinases activées par le mitogène (MAPK) et la cascade de kinases en lien avec l'oxyde nitrique synthase entrant en jeu dans l'inflammation. Cette cascade de kinases permet l'activation de facteurs de transcription pro-inflammatoire. La curcumine inhibe également les facteurs de transcription pro-inflammatoire, NF- $\kappa$ B (*Nuclear factor-kappa B*) et AP-1 principalement.

Ces facteurs induisent la formation de molécules pro-inflammatoires (interleukine (IL), cyclo-oxygénases, facteur de nécrose tumorale (TNF)). (2)

Il a également été observé que la curcumine peut inhiber un promoteur de TNF- $\alpha$  par sa méthylation et qu'il est capable d'altérer la signalisation des lipopolysaccharides, responsables de l'induction de la production de TNF- $\alpha$  en agissant sur les TLR (récepteur Toll-Like) 2 et 4. (107) Ainsi, la curcumine réduit les niveaux sanguins des principales cytokines pro-inflammatoires comme IL-1b, IL-2, IL-8, MIP-1a (*macrophage inflammatory protein*) (57,103), IL-6. (39)

Elle abaisse également le ligand CD40 soluble, la molécule d'adhésion des cellules vasculaires solubles [sVCAM]-1, 2 et réduit les niveaux de médiateurs impliqués dans l'inflammation systémique, tels que le TNF- $\alpha$  (91), le facteur de croissance transformant b (TGFb), l'IL-6, la substance P, protéine C-réactive à haute sensibilité (hs-CRP), le peptide lié au gène de la calcitonine et la protéine chimiotactique monocyttaire-1. (92)

De plus, la curcumine permet de réguler à la baisse des enzymes de l'inflammation telles que la 5-lipooxygénase (LOX) et la cyclooxygénase 2 (COX-2). (98) L'inhibition de ces enzymes entraîne une diminution du taux de prostaglandines et de leucotriènes.

Tous ces processus (cf. Figure 14) contribuent à la diminution de l'inflammation.

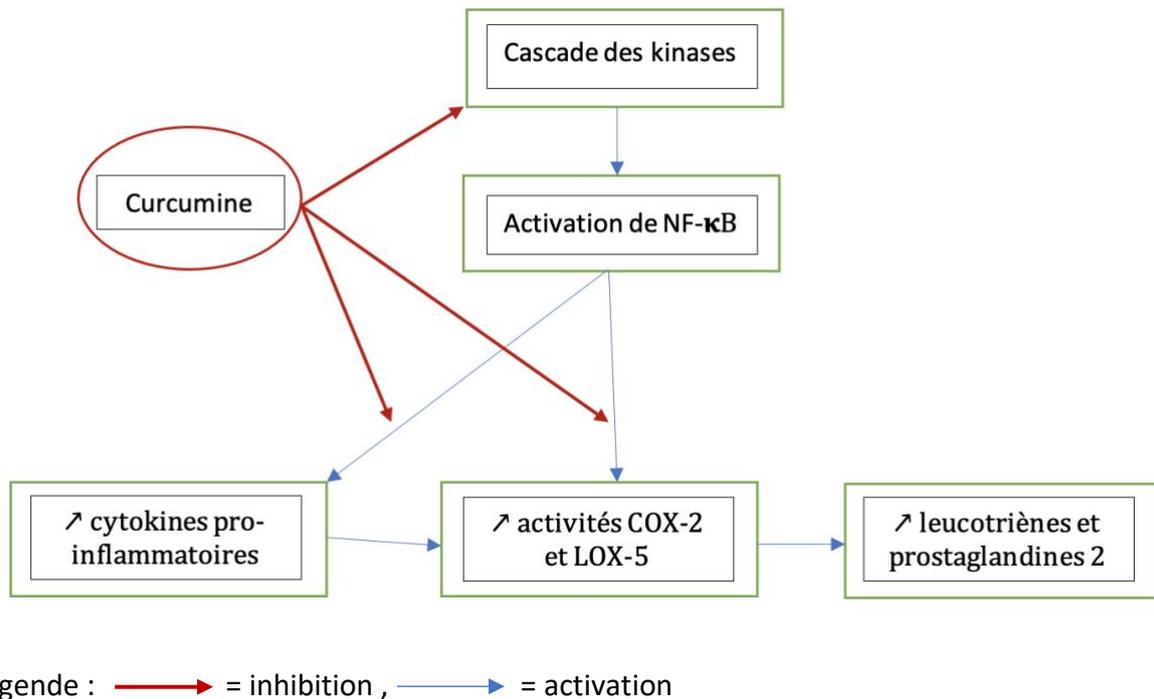


Figure 14 : Mécanisme d'action anti-inflammatoire de la curcumine

Le curcuma possède également des effets antioxydants, connus également depuis des années : la curcumine est au moins dix fois plus active en tant qu'agent antioxydant que la vitamine E.

La curcumine inhibe la peroxydation des lipides, ce qui en fait un bon antioxydant car la peroxydation des lipides intervient dans différentes pathologies : inflammation, maladies cardiaques et certains cancers. Le stress oxydatif est un élément important entrant en jeu dans certaines pathologies comme les maladies inflammatoires chroniques.

L'activité anti-oxydante de la curcumine pourrait être médiée par des enzymes anti-oxydantes telles que la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase. Ses propriétés anti-oxydantes seraient attribuées à sa double liaison

carbone, aux phénols méthoxylés et au groupe  $\beta$ -dicétone avec son accepteur de Michael qui réagit avec le glutathion et la thiorédoxine.

La réaction de la curcumine avec ces agents réduit le glutathion intracellulaire dans les cellules. De plus, la curcumine piège les radicaux libres et protège l'hémoglobine de l'oxydation. (1)

La curcumine peut significativement diminuer la production des espèces réactives à l'oxygène (ERO) comme les anions superoxydes et le peroxyde d'hydrogène, *in vitro* et *in vivo*. (21) Elle permet aussi de limiter la formation de radicaux nitrites par les macrophages activés.

La curcumine permettrait de diminuer significativement la concentration de malondialdéhyde, une molécule qui est le reflet d'un stress oxydatif dans le corps (103) et d'augmenter l'activité de la dismutase superoxyde qui est déjà de base un puissant antioxydant. (87)

Ainsi, le curcuma possède des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes pouvant être mobilisées pour le traitement de différentes pathologies. Voici quelques exemples de pathologies concernées.

## **b. Pathologies concernées**

### **i. Arthrite et arthrose**

L'arthrite est une maladie chronique résultant de l'inflammation d'une ou plusieurs articulations. Elle est généralement liée à des dérégulations des cytokines pro-inflammatoires, des enzymes pro-inflammatoires intervenant dans la production de prostaglandines, leucotriènes, l'expression de molécules d'adhésion et de métalloprotéases matricielles (MMP) (cf. Figure 15).

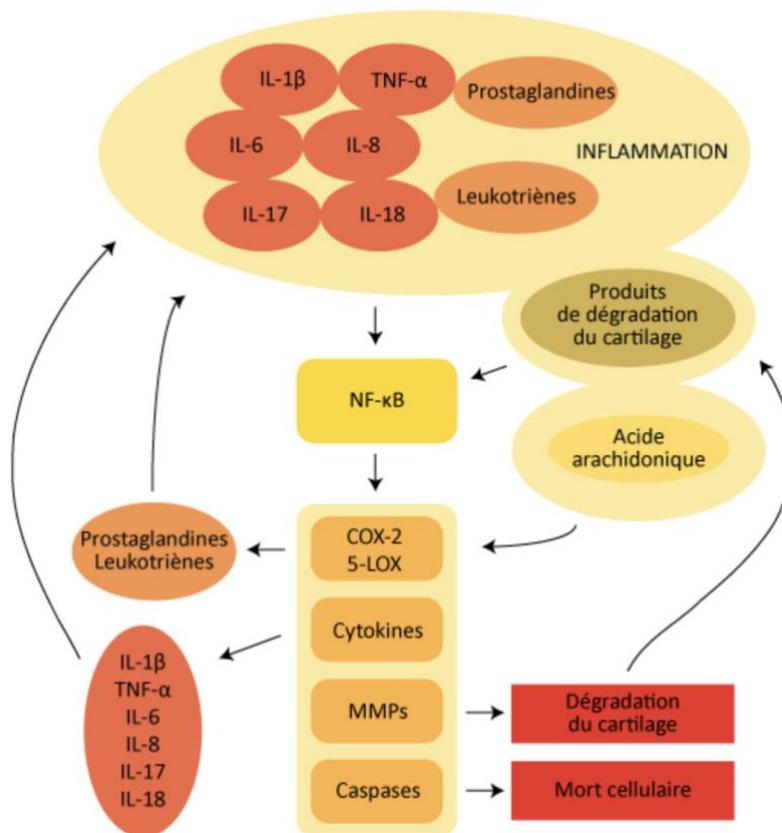


Figure 15 : Mécanisme moléculaire de l'arthrite (35)

La curcumine a démontré son intérêt dans la prise en charge de l'arthrite dès 1980 grâce à ses propriétés anti-inflammatoires. (46)

L'effet de la curcumine sur les chondrocytes articulaires a été étudié. L'IL-1 est la cytokine principalement responsable de la dégénérescence du cartilage articulaire dans l'arthrite. Elle induit la formation de protéines MMP-3 et MMP-13 dans les chondrocytes en activant des facteurs de transcription. Ces MMP sont responsables de la résorption du cartilage dans l'arthrite. La curcumine a permis la régulation de l'expression de MMP-3 et MMP-13 chez l'Homme. L'inhibition de la transduction du signal IL-1 par ces agents pourrait être utile pour réduire la résorption du cartilage par les MMP. (1)

Plusieurs études ont comparé des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à la curcumine dans le traitement de l'arthrite. Les résultats ont montré que la curcumine est bien tolérée et a des effets antirhumatismaux. (46, 81, 92)

L'**arthrose** induit une réaction inflammatoire de l'articulation due à l'usure prématurée du cartilage. (18)

Ces dernières années des méta-analyses et des revues systématiques des effets du curcuma sur l'arthrose ont été réalisées. Elles nous permettent de dire que l'extrait de *Curcuma longa L.* et la curcumine peuvent soulager la douleur et la raideur articulaire chez les patients atteints d'arthrose et améliorer la fonction articulaire. (113)

Ces analyses montrent que le curcuma présente un meilleur profil d'innocuité que les AINS chez les patients atteints d'arthrose. Cela suggère que les extraits de curcuma sont une option de traitement pharmacologique viable pour la prise en charge symptomatique de l'arthrose notamment du genou. (108)

## ii. Maladies inflammatoires de l'intestin

Il existe deux principales maladies inflammatoires de l'intestin : la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Les causes exactes de ces deux maladies ne sont pas encore totalement élucidées, cependant elles sont toutes les deux liées à une inflammation chronique du système digestif.

Leur traitement repose sur la prise d'anti-inflammatoires, d'immunosuppresseurs et/ou d'inhibiteurs de TNF- $\alpha$ . (46)

Pour le traitement de la **colite ulcéreuse**, des études montrent que la curcumine peut être utilisée en complément à la mésalazine<sup>10</sup>. (20) Cette association est sûre et efficace (trois fois plus de chance de réponse clinique par rapport au traitement standard par mésalazine). Cependant, des études plus approfondies sur la dose appropriée, la méthode d'administration, la durée sont encore nécessaires. (111)

Pour le traitement de la **maladie de Crohn** au cours de laquelle les taux de TNF- $\alpha$  et d'IL-1 des patients augmentent, l'un des traitements les plus utilisés est le Remicade® (infliximab)<sup>11</sup>. Or, l'un des problèmes rencontrés chez ces patients est la

---

<sup>10</sup> Anti-inflammatoire salicylé utilisé dans le traitement de la colite ulcéreuse et maladie de Crohn.

<sup>11</sup> Inhibiteur de TNF- $\alpha$  coûteux avec de nombreux effets indésirables.

perte de réponse par le Remicade® lorsque l'IL-1 augmente et le fait que le Remicade® peut induire une malignité.

Une étude montre que les patients utilisant la curcumine ont vu une réduction moyenne de 55 points de l'indice d'activité de la maladie de Crohn, réduisant l'IL-1 et la CRP. Ces données préliminaires suggèrent que l'ajout de curcumine au Remicade® permettrait de réduire la perte de réponse grâce à ses propriétés anti-inflammatoires. (95)

D'autres études suggèrent l'efficacité de la curcumine contre les maladies inflammatoires de l'intestin, mais des études plus larges et en double aveugle, contrôlées par placebo, sont nécessaires pour pouvoir confirmer une utilisation de la curcumine dans le traitement de ces pathologies. (46)

### **iii. Psoriasis**

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau caractérisée par des lésions épaisses, rouges et squameuses qui peuvent apparaître sur n'importe quelle partie du corps. Ces lésions sont dues à une accumulation de kératinocytes. Des cellules immunitaires (lymphocytes T activés et des polynucléaires neutrophiles) se retrouvent dans la peau pour des raisons inconnues et y produisent des molécules inflammatoires (cytokines Il-17, Il-22, TNF- $\alpha$ , autres). (85)

Dans les études animales, des applications quotidiennes de gel de curcumine à 1% ont réduit l'inflammation de la peau de type psoriasis, induite artificiellement par l'imiquimod<sup>12</sup>. (107)

La curcumine étant un inhibiteur non compétitif d'une protéine kinase spécifique de la sérine/thréonine la PhK<sup>13</sup> (159), une étude a montré, chez l'Homme, que la formulation de gel alcoolique topique contenant 1% de curcumine entraînait une amélioration du psoriasis, avec une diminution significative de l'activité PhK par rapport

---

<sup>12</sup> Médicament qui modifie la réponse immunitaire et est utilisé dans le traitement de certains cancers de la peau et des condylomes.

<sup>13</sup> Une élévation de l'activité de PhK a été corrélée à la pathogenèse du psoriasis.

au psoriasis non traité, similaire aux effets d'un analogue topique de la vitamine D3. (106)

Un essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo a rapporté les effets anti-psoriasiques de l'administration orale de curcumine observant une réduction des symptômes cutanés en diminuant l'hyper-prolifération des kératinocytes. (107)

Sur le plan clinique, un essai de phase II a confirmé l'efficacité de la curcumine orale sur les symptômes cutanés du psoriasis en plaques, rapportant un excellent profil d'innocuité. (107)

#### **iv. Brûlures et plaies**

Dans différentes études animales, l'application topique de curcumine a accéléré le processus de cicatrisation grâce à son activité anti-inflammatoire et anti-oxydante. (107)

La curcumine peut exercer une action significative pendant la phase proliférative. En fait, il a été démontré que la curcumine est capable de réduire le nombre de MMP, d'augmenter la synthèse de l'hydroxyproline et du collagène et d'accélérer la maturation des fibres de collagène. En outre, la curcumine favorise la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes, ce qui marque le début de la contraction de la plaie et réduit la période d'épithélialisation. La curcumine peut favoriser l'élimination des cellules endommagées par le processus d'apoptose. Un autre mécanisme possible de l'action de la curcumine est une réduction de l'incidence de la colonisation bactérienne de la plaie. (82)

L'application de gel de curcumine après des brûlures est généralement suivie d'une diminution rapide de l'érythème, des cloques, de l'enflure et de la douleur.

## v. Prurit

Le prurit cutané se définit comme une sensation désagréable qui entraîne le besoin de se gratter. C'est un symptôme non douloureux mais gênant. (37) Les prostaglandines jouent un rôle dans la médiation du message du prurit. De plus, le fait de se gratter entraîne une inflammation, c'est pourquoi l'usage de la curcumine semble judicieux.

Dans un essai clinique de 8 semaines, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, des sujets dialysés atteints de prurit urémique ont reçu soit trois capsules de curcuma par jour, soit des capsules placebo. Il y a eu une diminution statistiquement significative du prurit dans le groupe curcumine par rapport au placebo.

Dans une autre étude, il a été observé chez des sujets masculins atteints de prurit chronique induit par la moutarde soufrée que la prise de curcumine entraînait une réduction significative de la gravité du prurit. De plus, la substance P, qui est un médiateur important du prurit, a été significativement diminuée. (106)

## vi. Dermatite atopique et radio-induite

Dans les pays asiatiques, la curcumine est traditionnellement utilisée pour gérer les symptômes de la [dermatite atopique](#), maladie cutanée prurigineuse chronique évoluant par poussées.

Dans une étude animale, l'administration orale d'un phytoconstituant isolé de *Curcuma longa L.*, l'acide p-hydroxycinnamique (HCA) a induit une réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes dans les tissus de l'oreille et *in vitro*, amélioré les signes cutanés de la dermatite atopique tels que l'épaississement dermo-épidermique et l'inflammation chez la souris.

Chez l'Homme, une crème combinée à base d'extraits de plantes contenant du *Curcuma longa L.* appliquée quotidiennement a soulagé l'érythème, la desquamation, l'épaississement et les démangeaisons chez les patients atteints de dermatite

atopique. (106) Cependant, la conception de l'étude rend la signification des résultats discutable.

D'autres essais cliniques comparatifs randomisés sont nécessaires afin d'établir le rôle potentiel de la curcumine dans le traitement de la dermatite atopique. (107)

La **dermatite radio-induite** se développe chez les patients subissant des séances de radiothérapie.

Dans un modèle animal, l'application topique quotidienne de curcumine a montré qu'elle améliorait la survie et la récupération des cellules épithéliales dans la peau irradiée. (107)

D'autres études ont examiné si l'ingestion de curcumine ou l'application de crème de curcuma composée d'huile de curcuma et d'huile de bois de santal avait un impact sur la radiodermite par rapport à des placebos. Dans les deux cas, il y a eu une diminution significative de la dermatite radiologique. (106)

L'administration orale de curcumine a montré qu'elle prévenait le syndrome main-pied<sup>14</sup> chez des patients cancéreux sous traitement par capécitabine, sans toxicité associée à la curcumine. (107)

## **vii. Vitiligo**

Le vitiligo est une maladie dermatologique dépigmentante, se révélant par l'apparition de taches blanches sur la peau. Le stress oxydatif fait partie des hypothèses pour expliquer le vitiligo.

En raison de sa propriété anti-oxydante, la curcumine semble être une option thérapeutique pour le traitement du vitiligo.

Une étude a examiné si la combinaison d'UVB à bande étroite et de crème au tétrahydrocurcuminoïde pouvait entraîner des effets thérapeutiques synergiques contre le vitiligo. Deux lésions similaires ont été traitées avec des UVB seuls ou

---

<sup>14</sup> Réaction inflammatoire à certains traitements de chimiothérapie avec rougeurs dans la paume des mains et la plante des pieds.

associés à de la crème topique tétrahydrocurcuminoïde. Les résultats ont montré une re-pigmentation statistiquement significative dans les deux groupes de traitement par rapport à la valeur initiale à la fin de l'étude, le degré global de re-pigmentation étant légèrement supérieur dans le groupe combiné. (46, 106)

### **viii. L'asthme**

L'asthme, maladie respiratoire chronique due à une inflammation permanente des bronches, atteint environ 4 millions de français.

Dans des modèles animaux, l'administration de *Curcuma longa L.* ou de curcumine a entraîné des effets anti-inflammatoires et antioxydants importants et une hyperréactivité bronchique améliorée.

Chez l'Homme, une enquête a montré qu'une consommation de curry d'au moins une fois par mois, a été associée à une meilleure fonction pulmonaire. L'effet était plus prononcé chez les fumeurs. (70)

Dans une autre étude, des patients asthmatiques ont été recrutés dans un essai clinique randomisé pour recevoir de la curcumine ou rien, en plus d'un traitement standard. Le traitement par la curcumine a entraîné des mesures plus élevées du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)<sup>15</sup>, sans aucun événement indésirable. (70)

Une autre étude regroupant des enfants et des adolescents souffrant d'asthme persistant, a testé l'hypothèse que l'administration de *Curcuma longa L.* pendant 6 mois, en plus du traitement standard, par rapport au placebo, entraînerait un meilleur contrôle de la maladie. Dans l'ensemble, les deux groupes ont connu une amélioration de la fréquence de leurs symptômes et une interférence avec l'activité normale, mais aucune différence n'a été trouvée entre les deux groupes de traitement. Cependant,

---

<sup>15</sup> Le VEMS permet de caractériser la sévérité de certaines maladies respiratoires associées à une obstruction des bronches comme l'asthme.

les patients recevant le curcuma ont connu des réveils nocturnes moins fréquents, une utilisation moins fréquente d'agonistes  $\beta$ -adrénergiques à courte durée d'action et un meilleur contrôle de la maladie après 3 et 6 mois, par rapport au placebo. (70)

#### **ix. Stomatite aphteuse récurrente**

La stomatite aphteuse récurrente est une maladie dans laquelle des aphtes douloureux ronds ou ovales réapparaissent sur la muqueuse buccale. Le processus est à médiation T-cellulaire prédominante. Des cytokines, comme l'IL-2, l'IL-10 et en particulier le TNF- $\alpha$ , y jouent un rôle. (101) C'est pourquoi la curcumine pourrait agir dans cette pathologie du fait de son activité anti-inflammatoire.

Une étude de 2020 visait à comparer l'efficacité de l'administration de 5 % de curcumine et de 0,1 % d'acétonide de triamcinolone<sup>16</sup> dans le traitement de la stomatite aphteuse récurrente. Les résultats ont montré que la curcumine est aussi efficace que la triamcinolone dans le traitement des ulcères aphteux et peut être utilisée comme traitement alternatif pour les patients qui ne peuvent pas utiliser de corticostéroïdes topiques. (96)

#### **x. Lichen plan buccal**

Le lichen plan buccal est une dermatose inflammatoire bénigne, chronique, caractérisée par une hyperkératose et une inflammation de la muqueuse buccale et des gencives. (64)

Dans deux études (106), des capsules de curcumine ont été étudiées comme traitement possible du lichen plan buccal. Dans la première étude, une dose de 2000 mg/j de curcumine était administrée, dans la deuxième étude il s'agissait d'une dose de 6000 mg/j de curcumine. Seule la dose la plus forte de 6000 mg/j semble être efficace pour le lichen plan buccal. (106)

---

<sup>16</sup> Corticostéroïde de puissance moyenne à forte.

## II. Propriétés anti-infectieuses

### a. Activité antivirale

La curcumine a une action antivirale contre plusieurs virus, les mécanismes impliqués variant d'un virus à l'autre.

En ce qui concerne le [virus de la grippe A](#), la curcumine inhibe l'absorption, la réplication et la production de particules du virus. (40)

En ce qui concerne le [virus de l'hépatite C \(VHC\)](#), la curcumine peut jouer un rôle dans la suppression de la réplication en bloquant la voie AKT-SREBP-1. Elle régule aussi l'hème-oxygénase 1, gène induit par la curcumine et qui inhibe la réplication du VHC. De plus, la curcumine semble être capable d'interférer avec le mécanisme de propagation du VHC de cellule à cellule, et cette capacité peut être corrélée à son hydrophobicité par laquelle la curcumine pourrait s'insérer parmi les lipides de l'enveloppe virale, augmentant ainsi sa rigidité et inhibant ses capacités de fusion. (16)

En ce qui concerne le [virus de l'herpès simplex de type 1](#), il a été montré que la curcumine affecte de manière significative l'expression de gènes en inhibant l'activité de l'histone acétyl-transférase des protéines co-activatrices transcriptionnelles p300 et CBP (*CREB binding protein*), ce qui diminue la capacité du virus à lancer le cycle infectieux lytique. (60)

En ce qui concerne le [virus de l'immunodéficience humaine \(VIH\)](#), la curcumine limite l'intégrase nécessaire à la réplication du virus et obstrue les expressions des gènes du VIH induites par la lumière UV. (78) Il a également été constaté que la curcumine n'affecte pas la charge virale ni le compte de CD4. (92) Cependant, la plupart des participants se sentaient mieux après la prise de curcumine. (46)

Enfin, une étude sur le [coronavirus bêta humain HCoV-OC43](#), un substitut du SARS-CoV-2, a été réalisée (40). Les résultats montrent que la curcumine inactive le virus en fragmentant le noyau viral.

## b. Activité antimicrobienne

Les extraits de curcumine se sont avérés très efficaces pour retarder la croissance des souches bactériennes pathogènes à Gram négatif et positif, en utilisant des concentrations de 20 à 90 µg/mL. Dans une étude *in vitro* contre diverses souches bactériennes, l'activité antimicrobienne de *Curcuma longa L.* a été confirmée et présentait la meilleure action inhibitrice contre *Vibrio cholerae* et *Escherichia coli*. (78)

Le mécanisme de cette action antimicrobienne pourrait comprendre la liaison hydrogène et l'interaction hydrophobe de divers composés phénoliques aux protéines membranaires, qui provoquent des perturbations de la membrane cellulaire et des dommages à la chaîne de transport des électrons. (78)

Pour mettre en évidence l'effet antimicrobien de la curcumine, des études cliniques sur certaines pathologies ont été réalisées, en voici deux exemples.

Une revue systématique de 2021 reprend les études cliniques réalisées sur l'Homme concernant les possibles propriétés de la curcumine dans l'éradication des [ulcères peptiques à \*Helicobacter pylori\*](#). Cinq études de 2007-2018 sur 195 patients ont été sélectionnées (cf. Tableau 3). Les 3 groupes de patients étaient un groupe prenant de la curcumine seule, un groupe ayant un traitement classique par trithérapie (clarithromycine et amoxicilline ou métronidazole et un inhibiteur de la pompe à protons) et un groupe recevant la trithérapie classique associée à de la curcumine. L'analyse montre que la prise de curcumine seule ne peut pas éradiquer l'infection mais que le groupe ayant reçu de la curcumine de façon concomitante a présenté un taux d'éradication plus élevé que le groupe ayant reçu seulement la trithérapie classique (cf. Tableau 3). (42)

**Characteristics of included studies.**

First author	Publish year	Location	Female/ Male Age	Study type	Treatment protocol		Eradication rate		References
					Case	Control	Case	Control	
Mario et al.	2007	Italy	13/12 50 ± 12	Prospective	Curcumin 30 mg for 7 days	12%	NA	12	
Koosirirat et al.	2010	Thailand	19/17 47.4 ± 10	Case-control	Curcumin (700 mg) three times a day in four-week course	omeprazole (20 mg)/amoxicillin (1 g)/metronidazole (800 mg) one-week course	5.88%	78.94%	13
Judaki et al.	2017	Iran	48/4 54.15 ± 34	Case-control	Curcumin (700 mg)/omeprazole (20 mg)/amoxicillin (1 g)/metronidazole (800 mg) three times a day for 4 weeks	omeprazole (20 mg)/amoxicillin (1 g)/metronidazole (800 mg) twice a day for 4 weeks	86.4%	74.5%	14
Abbas et al.	2017	Iraq	26/14 42.62 ± 23	Case-control	Curcumin (500 mg) plus standard anti- <i>H. pylori</i> therapy three times daily for 14 days	clarithromycin (500 mg)/amoxicillin (1 g)/esomeprazole (20 mg) For 14 days	89.47%	57.89%	15
Abbas et al.	2018	Iraq	27/15 41.88 ± 17	Case-control	Curcumin (500 mg) plus standard anti- <i>H. pylori</i> therapy three times daily	clarithromycin (500 mg)/esomeprazole (20 mg)/amoxicillin (1 g) twice daily for two weeks duration	95.45%	60%	16

Tableau 3 : Tableau récapitulatif de la méta-analyse et de ses résultats

En raison de ses effets antimicrobiens et anti-inflammatoires, le curcuma ou la curcumine ont été évalués pour le traitement de l'acné<sup>17</sup>.

Il a été démontré qu'une préparation de gel liposomal contenant de la curcumine et de l'acide laurique réduit la croissance bactérienne de *Cutibacterium acnes* et réduit le nombre de comédons et les cytokines dans un modèle d'acné d'oreille de rat. (17)

Des formulations orales et topiques contenant du curcuma ont également été étudiées. Les sujets ayant reçu le comprimé et une crème ont connu la meilleure amélioration selon l'évaluation des lésions d'acné par rapport aux autres groupes (comprimé + gel topique ; comprimé + placebo topique ; comprimé placebo + topique placebo). (106)

<sup>17</sup> L'acné est principalement due à une bactérie *Cutibacterium acnes*.

### **c. Activité antifongique**

Les différents extraits de curcuma (méthanol, hexane, acétate d'éthyle) et l'HE montrent tous une activité antifongique contre différents champignons en culture de tissus végétaux. L'effet le plus notable a été enregistré contre *Paracoccidioides brasiliensis* et *Aspergillus parasiticus*, champignons pouvant avoir des effets allergisants et provoquer des infections pulmonaires.

La curcumine associée au fluconazole ou l'amphotéricine B a montré un meilleur effet fongicide pour le traitement de différentes infections fongiques comme la candidémie et la candidose. (78, 114)

### **d. Activité anti-protozoaire**

La première étude à relier l'action de la curcumine à une activité anti-protozoaire concerne les promastigotes<sup>18</sup> de *Leishmania amazonensis* (78) avec une inhibition de 66,5 % de la taille de la lésion présente sur le coussinet plantaire des animaux.

Une autre étude sur des poussins infestés par le parasite cæcal et *Eimera maxima* a démontré qu'un régime avec 1 % de curcuma entraîne une diminution des marques de lésions intestinales et une amélioration du gain de poids net. (78)

---

<sup>18</sup> Forme de trypanosomidé dont le kinétoplasme du flagelle est situé très en avant du noyau.

### III. Propriétés anticancéreuses

De nombreux essais cliniques ont été réalisés pour déterminer les effets de la curcumine chez les patients atteints de cancer.

#### a. Cibles moléculaires

La curcumine prévient la cancérogénèse par différents processus. Elle régule la croissance et la survie des cellules cancéreuses, régule l'angiogenèse et supprime les métastases. (98)

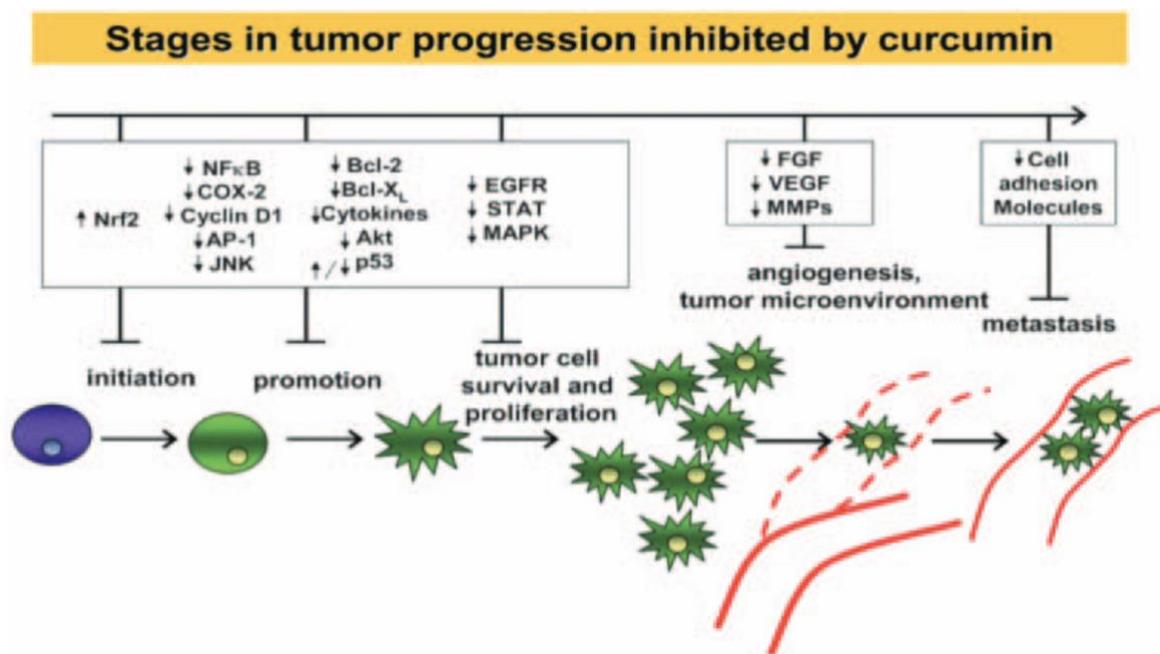


Figure 16 : Mécanismes d'action de la curcumine dans la cancérogénèse (47)

Comme présenté sur la figure 16, la curcumine inhibe les cyclines impliquées dans le cycle cellulaire. Elle régule à la hausse l'expression du gène apoptotique p53 induisant donc l'apoptose à la phase G2. (72) Elle est également capable de réguler négativement la voie NF-κB et AP-1 et par conséquent l'expression d'IL-8. Elle peut aussi moduler la voie de signalisation PI3K/Akt. (98)

La curcumine agit comme inhibiteur de tyrosine-kinase. Le rôle des tyrosine-kinases dans la signalisation cellulaire est, entre autres, la stimulation de la croissance, la prolifération cellulaire et l'inhibition de l'apoptose. Chez l'Homme, des mutations dans les gènes de tyrosine-kinases conduisant à la formation de tumeurs sont décrites. (44)

Il a été démontré que la curcumine a une activité anti-angiogénique en inhibant les stimulateurs de facteurs angiogéniques, comme le VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire) et le bFGF (facteur de croissance des fibroblastes de base). La curcumine peut réguler à la baisse MMP-2 et MMP-9 et réguler à la hausse MMP-1 responsable de la stabilité et de la cohérence de la matrice extracellulaire. (98)

Enfin, la curcumine présente des effets anti-métastatiques en modifiant la liaison des cellules cancéreuses aux protéines de la matrice extracellulaire. (72)

## **b. Pathologies concernées**

### **i. Le cancer colorectal**

Chez les patients atteints de [cancer colorectal](#), la consommation de curcumine a entraîné une diminution du nombre et de la taille des polypes et des foyers de crypte aberrants, ainsi qu'une augmentation du nombre de cellules apoptotiques tumorales. (92)

La curcumine a également démontré un potentiel pour la prévention et le traitement du cancer colorectal en association avec d'autres agents. Une étude a en effet évalué si la combinaison de curcumine et de quercétine<sup>19</sup> pouvait supprimer les adénomes chez les patients atteints de polypose adénomateuse familiale<sup>20</sup>. Le nombre et la taille des polypes avaient diminué après 6 mois de traitement combiné sans aucune toxicité appréciable. (46)

---

<sup>19</sup> Molécule anti-oxydante présente essentiellement dans les végétaux.

<sup>20</sup> Trouble autosomique dominant caractérisé par des centaines d'adénomes colorectaux qui finissent par se développer en cancer colorectal.

Dans un essai clinique ouvert non randomisé chez des fumeurs, la curcumine a réduit la formation de foyers de crypte aberrantes, précurseurs des polypes colorectaux. (46)

## ii. Le glioblastome

Le **glioblastome** est le cancer cérébral le plus fréquent chez l'adulte. Une étude (93) a montré que la curcumine améliore l'état radiosensible des cellules cancéreuses du glioblastome (U87 et T98, exposées à 2 Gy ou 4 Gy d'irradiation), ce qui entraîne un effet inhibiteur plus élevé que le rayonnement.

## iii. Le mélanome métastatique

Le **mélanome métastatique** est un cancer de la peau atteignant les mélanocytes. Une étude a démontré que la curcumine entraîne une réduction dose-dépendante de la liaison aux protéines de la matrice extracellulaire, une diminution de l'expression des récepteurs d'intégrine  $\alpha 5 \beta 1$  et  $\alpha (V) \beta 3$  et une expression accrue de diverses protéines anti-métastatiques, y compris l'inhibiteur tissulaire métalloprotéinase 2 (TIMP-2), le gène non métastatique 23 et l'E-cadhérine. La perte d'E-cadhérine est associée à une tendance accrue aux métastases tumorales. (72)

## iv. Le cancer du sein

Les effets anti-métastatiques de la curcumine ont également été démontrés dans la lignée cellulaire du **cancer du sein** MDA-MB-231, entraînant une diminution de l'expression des MMP, de l'ICAM-1 (de l'anglais : *InterCellular Adhesion Molecule*) et du récepteur 4 de la chimiokine, ainsi qu'une suppression de la migration et de l'invasion cellulaires. (72)

## **v. Les lésions précancéreuses**

La curcumine aurait un effet dans la prévention de certains cancers et certaines lésions précancéreuses.

L'administration de curcumine a été associée à une augmentation des taux de vitamines C et E et à une diminution des teneurs de marqueur de stress oxydatif dans le sérum et la salive des patients présentant des lésions précancéreuses. (46)

Chez les patients ayant des lésions cutanées précancéreuses, l'application d'huile ou d'extrait de curcuma a provoqué un soulagement symptomatique et amélioré l'état des lésions histologiques. (92)

## **IV. Propriétés neuro-protectrices**

### **a. Cibles moléculaires**

Les preuves d'investigation suggèrent que les effets de la curcumine sont associés à des mécanismes anti-inflammatoires et antioxydants. (14)

Les ERO sont des effecteurs vitaux qui sont impliqués dans le vieillissement du cerveau et sont importants dans les maladies neurodégénératives. (55)

L'activité de la curcumine contre les pro-oxydants, ainsi que l'amélioration des enzymes anti-oxydantes entraînent une diminution de la peroxydation lipidique et des lésions organiques. (76)

La curcumine interagit avec des facteurs de transcription tels que les protéines de transcription (STAT), les facteurs de croissance et leurs récepteurs (par exemple les récepteurs du facteur de croissance épidermique et HER2), les cytokines (par exemple l'IL-1b, l'IL-6), les enzymes (par exemple l'hème-oxygénase-1) et les gènes qui régulent la prolifération cellulaire et l'apoptose. (76)

L'un des principaux éléments du développement du système nerveux et de la régulation de la neurogenèse cérébrale est l'activation de la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine. Il a été démontré que la curcumine protège contre la neurodégénérescence en stimulant cette voie Wnt/ $\beta$ -caténine, ce qui conduit à améliorer la viabilité cellulaire, la survie et à réduire l'apoptose neuronale. (17, 55)

La curcumine peut aussi réduire les lésions nerveuses causées par l'exposition à la bêta-amyloïde ( $A\beta$ ). (17, 55) En effet, elle interagit directement avec l'agrégation des fibrilles  $\beta$ -amyloïde et  $\tau$ , et inhibe l'acétylcholine-estérase. (17)

La curcumine favorise l'activité SIRT-1 (sirtuine 1) et les modifications post-transcriptionnelles connexes, améliorant ainsi le métabolisme cellulaire et réduisant l'inflammation au niveau central. L'activation de l'AMPK/SIRT-1 par la curcumine est impliquée dans la prévention de la production de  $\beta$ -amyloïde par l'activité de la  $\alpha$ -sécrétase. La curcumine altère également l'activité de la  $\beta$ -sécrétase, réduisant ainsi les niveaux de précurseur  $\beta$ -amyloïde.

La curcumine a des effets inhibiteurs sur l'activation des astrocytes et aussi sur le système NADPH oxydase (NOX). (76)

Un autre effet protecteur potentiel de la curcumine sur les neurones dopaminergiques est la régulation de l'autophagie par la voie TFEB-autophagie/lysosomale induisant la dégradation des protéines amyloïdogènes, y compris les précurseurs de la  $\beta$ -amyloïde et de la  $\alpha$ -synucléine. (17)

Actuellement, des études pertinentes ont confirmé que la curcumine a un impact positif sur la neuro-protection *via* la régulation des voies de signalisation BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) et PI3k/Akt dans les maladies neurodégénératives. La curcumine joue un rôle régulateur négatif dans l'apoptose en activant les voies de signalisation BDNF et PI3K / AKT (cf. Figure 17) ainsi que la voie AMPK / Nrf2. (55)

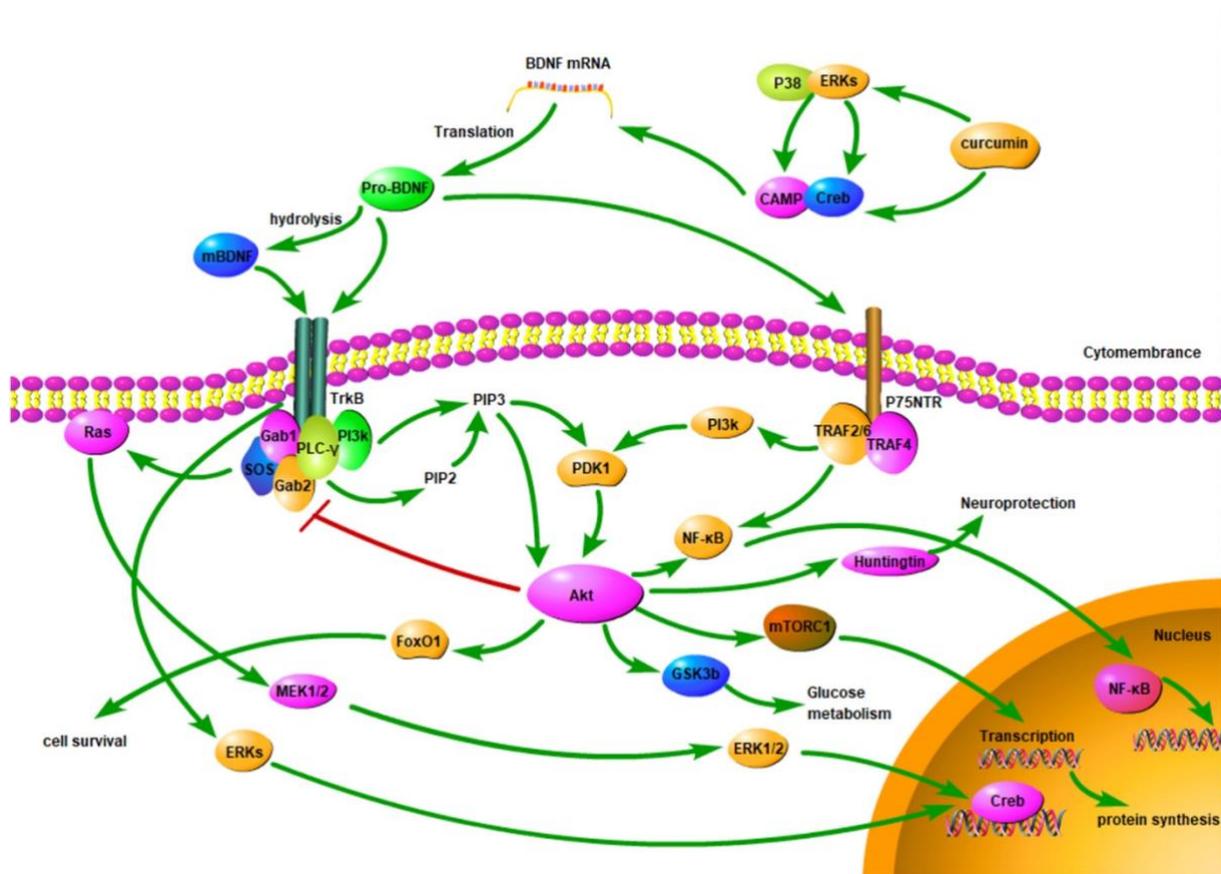


Figure 17 : Effets positifs du BDNF sur PI3k/Akt via plusieurs voies contre l'apoptose (55)

Des études *in vitro* antérieures montrent que la curcumine améliore les effets de l'acétylcholine (ACh) par la fonction des  $\alpha 7$ -nAChRs d'une manière dépendante de la concentration. Cela se manifeste clairement dans l'amélioration des performances comportementales motrices chez les animaux traités à la curcumine grâce à un mécanisme médié par l' $\alpha 7$ -nAChRs.

Les résultats d'une autre étude *in vitro* mettent en évidence le rôle important de la curcumine dans la modulation des flux d'ions calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) *via* les  $\alpha 7$ -nAChR (cf. Figure 18). La stimulation de l' $\alpha 7$ -nAChR présynaptique active la libération vésiculaire de dopamine par un mécanisme de facilitation dépendant du  $\text{Ca}^{2+}$ .

L'activation de ERK/MAPK *via* l'augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  est un événement de signalisation cruciale dans la voie de survie cellulaire au travers de la régulation à la hausse du facteur de transcription cellulaire : liaison aux éléments de réponse à l'AMPc (CREB, de l'anglais *C-AMP Response Element-binding protein*), augmentation de l'expression génique de la tyrosine hydroxylase et libération de dopamine.

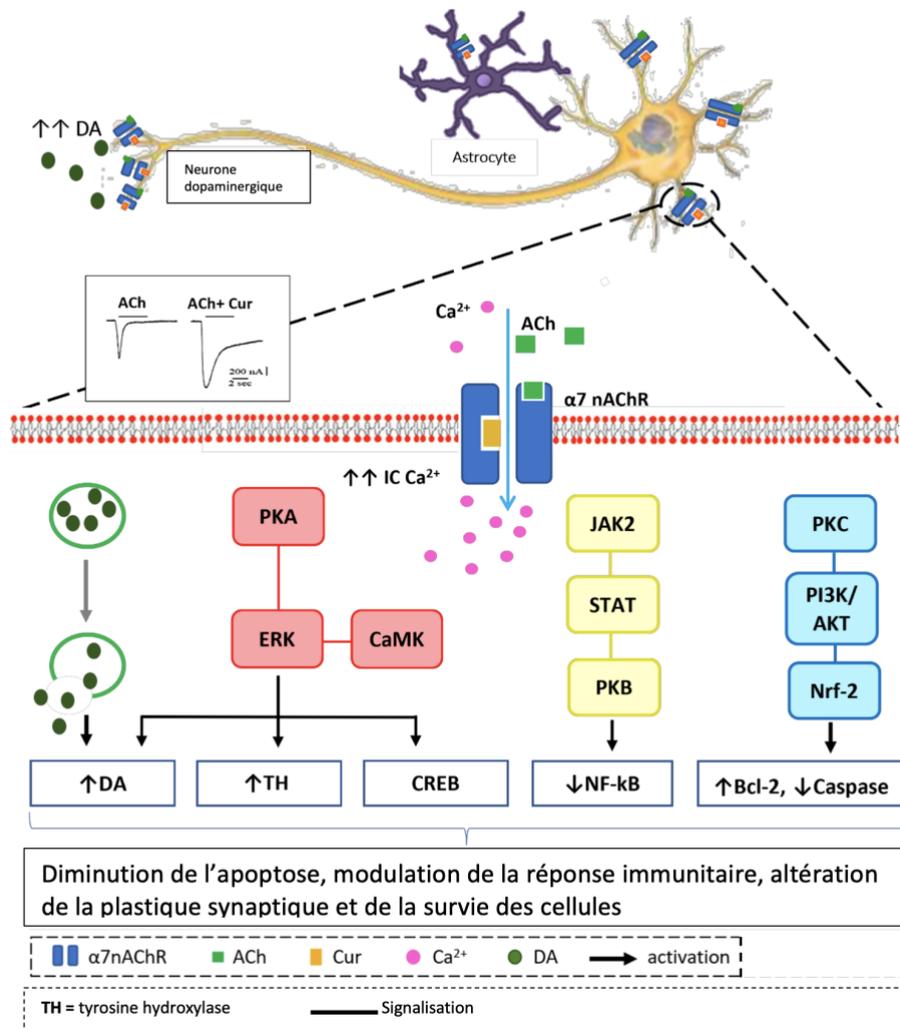


Figure 18 : Modèle du mécanisme de survie cellulaire dépendant du Ca<sup>2+</sup> (76)

L'α7-nAChR est également exprimé sur la microglie et les astrocytes et joue un rôle dans la réponse immunitaire via la « voie anti-inflammatoire cholinergique ». L'activation de l'α7-nAChR entraîne une augmentation de la concentration intracellulaire de Ca<sup>2+</sup> conduisant à l'inhibition du NF-κB. Des données récentes démontrent que la régulation des réactions neuro-inflammatoires par la curcumine se produit par la modulation de la voie de signalisation microgliale JAK/STAT.

La cascade de signalisation lipidique qui est déclenchée par la protéine kinase C (PKC) entraîne la modulation des activités des facteurs neuro-protecteurs et apoptotiques, tels que Bcl-2 et caspases, respectivement. Ainsi, ces facteurs entraînent une diminution de l'apoptose, améliorent la survie neuronale, modifient la réactivité immunitaire et produisent une altération de la plasticité synaptique. (76)

De plus, des études *in vitro* et animales ont montré que la curcumine améliore les monoamines dans le système nerveux central, inhibant la monoamine oxydase et augmentant l'expression des récepteurs à la sérotonine. La curcumine a réduit l'inflammation induite par la surexpression de l'indoleamine 2,3 dioxygénase, une enzyme liée à l'épuisement du tryptophane qui influence la disponibilité de ce précurseur pour la synthèse de la sérotonine. (17)

La curcumine inhibe également la libération du glutamate et régule à la baisse l'hormone du stress, le cortisol. (105)

## **b. Pathologies concernées**

### **i. Maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro-dégénérative avec perte progressive de la mémoire et de certaines fonctions intellectuelles, caractérisée par des dépôts extracellulaires de protéine bêta-amyloïde et des dépôts intracellulaires de protéine  $\tau$ . De par ses différentes propriétés, la curcumine peut présenter un intérêt dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (cf. Figure 19).

Les essais *in vivo* de la curcumine montrent des résultats non concluants, nécessitant de nouvelles études pour s'assurer des propriétés de la curcumine dans la maladie d'Alzheimer. (77) Par exemple, les résultats d'un essai clinique de phase II, randomisé, en double aveugle étudiant la tolérabilité et l'efficacité de la curcumine orale ont rapporté qu'il n'y avait aucune différence observée dans l'état mental entre le placebo et les groupes traités avec des curcuminoïdes sur la base de plusieurs mesures de l'état cognitif telles que les scores ADAS-Cog ou mini-examen de l'état mental (MMSE). (77)

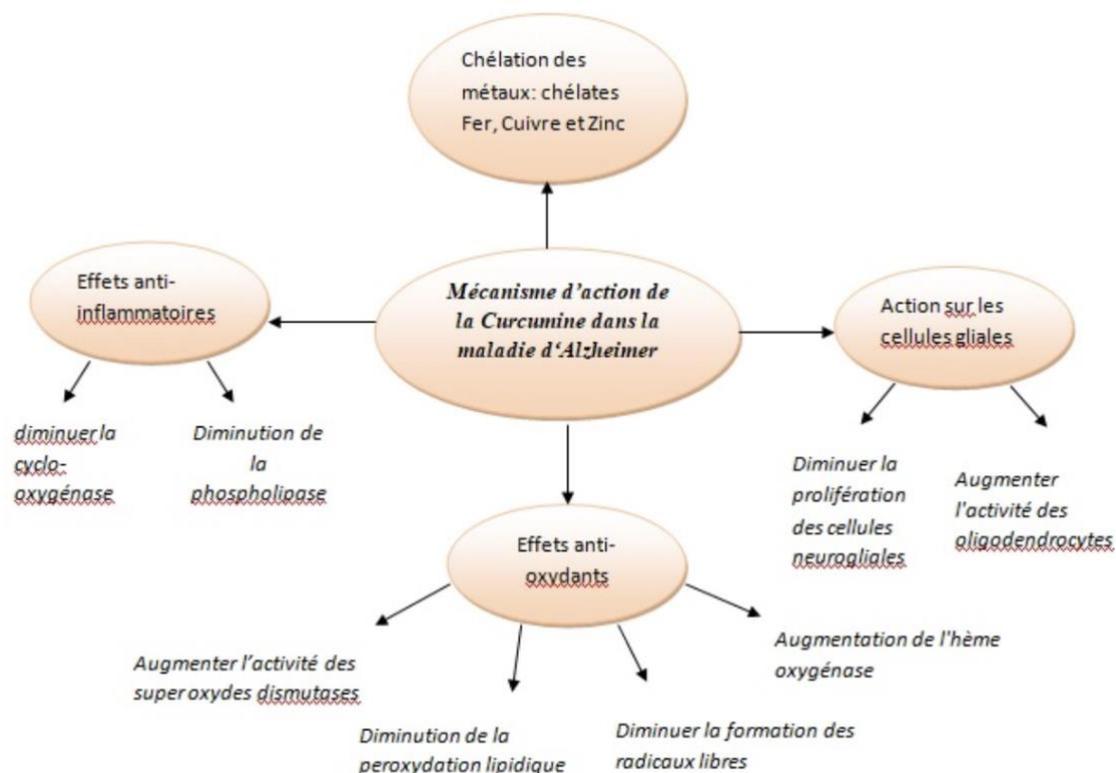


Figure 19 : Mécanismes d'action de la curcumine dans la maladie d'Alzheimer (86)

Toutefois, dans l'étude réalisée par Baum et al. (46), une augmentation marquée de la vitamine E plasmatique et des taux sériques d'Ab40 a été observée chez les patients traités, impliquant que la curcumine peut désagréger les dépôts amyloïdes dans le cerveau, conduisant à leur libération consécutive dans la circulation.

Une autre étude fréquemment citée pour soutenir l'impact de la curcumine sur la maladie d'Alzheimer (77) a mesuré la fonction cognitive de sujets âgés non déments (Singapore National Mental Health Survey) par rapport à leur ingestion autodéclarée de curry. Diverses versions ethniques du MMSE ont été utilisées pour comparer l'état cognitif de ceux qui consommaient du curry « jamais ou rarement », « occasionnellement » ou « souvent ». Bien que les auteurs notent un effet thérapeutique biologique, il n'y a pas un effet causal clair et direct de la consommation de curry sur l'amélioration de la fonction cognitive. La différence de MMSE entre ceux qui utilisent rarement le curcuma et ceux qui l'utilisent souvent n'est pas significative.

Des résultats récents, où de nouvelles formulations de curcumine ont été optimisées pour assurer une biodisponibilité plus élevée, ont démontré de bonnes activités aiguës et chroniques. Par exemple, il a été constaté une amélioration de l'attention et des tâches de mémoire de travail immédiatement après une dose unique, tandis qu'après 4 semaines d'administration, la mémoire, l'humeur, la vigilance et le contentement ont été améliorés. (14, 92)

## **ii. Maladie de Parkinson**

La maladie de Parkinson est un trouble multi-systémique lentement progressif affectant les neurones dopaminergiques de la substance noire et qui se caractérise par une diminution du niveau en dopamine.

Il a été démontré que la curcumine peut être considérée comme un agent thérapeutique prometteur pour le traitement de la maladie de Parkinson. Le potentiel neuro-protecteur de la curcumine a été démontré dans plusieurs études récentes utilisant divers modèles animaux de la maladie de Parkinson. Les résultats montrent une amélioration significative de l'état mental, de la prise de poids, des neuro-comportements, de l'apprentissage, des niveaux de dopamine et de noradrénaline, de la régénération neuronale dans le tissu hippocampique et des voies de signalisation liées à la survie cellulaire telles que BDNF, TrkB et PI3K. (17, 76)

## **iii. Dépression**

La dépression (ou trouble dépressif) est une maladie psychique fréquente qui par ses troubles de l'humeur, perturbe fortement la vie quotidienne. De nombreux facteurs psychologiques, biologiques (par exemple l'état inflammatoire) et environnementaux sont en cause dans sa survenue. Un défaut de neurotransmission médiée par différents neuromédiateurs (sérotonine, noradrénaline et dopamine) fait partie de l'étiologie de la maladie. D'autres mécanismes entrent également en jeu comme la balance entre le glutamate et le GABA. En effet, celle-ci influence la sécrétion du BDNF qui est un facteur essentiel à la prolifération, la différenciation et la

survie des neurones. Un déficit dans la régulation du système de réponse au stress chronique, serait un mécanisme complémentaire : en effet, l'altération de la réponse au stress conduit à une sécrétion anormalement élevée de cortisol chez certains patients. Ce phénomène neurotoxique peut favoriser une désorganisation, voire une dégénérescence neuronale dans l'hippocampe. Or, il a été décrit que l'augmentation de la sécrétion de cortisol avait aussi un effet inhibiteur sur la production du BDNF. (26, 38)

La curcumine avec ses propriétés neuro-protectrices semble adaptée dans le traitement de la dépression.

Chez les animaux traités avec du lipopolysaccharide, la curcumine a réduit les comportements dépressifs. De plus, elle a limité les symptômes dépressifs chez les animaux traités au cortisol et réduit la taille de la glande surrénale chez le rat, l'un des symptômes glandulaires de la dépression. Enfin, elle a réduit le stress oxydatif par activation de la voie de signalisation Nrf2. (17)

L'impact de l'administration orale de curcumine sur la dépression chez l'Homme a été évalué dans le cadre de plusieurs essais cliniques. Dans ces études, la curcumine a été administrée par voie orale seule, avec de la pipérine ou en combinaison avec des agents antidépresseurs standards (escitalopram, venlafaxine ou fluoxétine). Dans tous les essais, les personnes traitées ont mis en évidence une amélioration marquée des symptômes liés à la dépression. (17, 92)

La curcumine interagit avec plusieurs systèmes de neurotransmetteurs et voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la régulation de l'humeur. Deux revues systématiques avec méta-analyses ont convenu que les préparations de curcumine peuvent être efficaces chez les patients déprimés. (79)

En conclusion, les résultats des études menées à ce jour confirment que la curcumine est un traitement prometteur de la dépression, mais des recherches supplémentaires dans ce domaine sont nécessaires. (66)

#### **iv. Sclérose en plaque**

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune du système nerveux central, caractérisée par une inflammation chronique.

Des études récentes chez la souris ont étudié les effets de la curcumine dans des modèles expérimentaux d'encéphalomyélite. La curcumine a réduit les niveaux d'expression des cytokines pro-inflammatoires, renforcé l'activité des enzymes anti-oxydantes dans le corps calleux et influencé la voie de signalisation AKT/mTOR induisant l'autophagie.

Une autre étude a montré la protection des oligodendrocytes par l'administration intrapéritonéale de nano-curcumine dendrosomale chez des souris traitées au cuprizone<sup>21</sup> préservant la teneur en myéline dans le corps calleux et cette formulation a également amélioré l'oligodendrogenèse *in vitro*.

D'autres études *in vivo* seront nécessaires pour confirmer les effets de la curcumine dans la sclérose en plaques. (17)

#### **v. Maladie de Huntington**

La maladie de Huntington, affection neurodégénérative du système nerveux central, rare et héréditaire, se manifeste par des troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques qui s'aggravent progressivement jusqu'à la grabatisation et une détérioration intellectuelle sévère.

La bio-activité de la curcumine se référant à l'induction de l'autophagie, à l'effet anti-inflammatoire et à la défense anti-oxydante au niveau central a été suggérée comme plausiblement utile contre la maladie de Huntington.

---

<sup>21</sup> Inducteur de démyélinisation.

Dans des études *in vivo* (17), la curcumine a été signalée pour altérer le mauvais repliement de la protéine huntingtine, par analogie avec l'effet établi sur la  $\beta$ -amyloïde. De plus, il a récemment été démontré que la curcumine de taille nanométrique empêchait l'apoptose médié par la huntingtine dans les cellules dérivées du striatum. D'autres études (17) ont rapporté un phénotype amélioré dans les modèles murins de Huntington après administration orale de curcumine.

D'autres études plus poussées sont nécessaires pour déterminer l'intérêt potentiel de la curcumine dans la maladie de Huntington.

## **V. Propriétés cardio-protectrices**

### **a. Cibles moléculaires**

La curcumine possède des effets cardio-protecteurs en agissant à différents niveaux moléculaires.

La curcumine réduit les taux de lipides sanguins et augmente l'oxydation des acides gras et de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK). (105) L'AMPK hépatique entraîne aussi une réduction de la production de glucose et une baisse ultérieure de la glycémie ; cet effet est exercé par des concentrations élevées d'AMP et d'ATP. On pense également que l'AMPK régule la lipogenèse et l'activation de SREBP 1 (protéine de liaison aux éléments régulateurs des stérols). (105)

Dans une étude *in vitro*, la curcumine a inhibé l'expression de la SREBP et a significativement diminué le cholestérol intracellulaire et les triglycérides (TG).

La curcumine permet la réduction de l'absorption du cholestérol, l'inhibition de l'activité de la synthase des acides gras hépatiques, la réduction du cholestérol total (CT), la diminution de la b-hydroxy b-méthylglutaryl-CoA (HMGCoA) réductase et

l'augmentation de l'expression génique du cholestérol 7 $\alpha$ -hydroxylase dans les hépatocytes. (105)

Des études expérimentales ont montré que la curcumine entraîne une augmentation de l'efflux de cholestérol dépendant des HDL et une élévation des taux de HDL-C (HDL-cholestérol), suggérant une propriété cardio-protectrice pour ce produit naturel. (61,100)

La capacité athéro-protectrice de la curcumine est due à une affinité pour réduire le développement de cellules de mousse stimulées par les LDL oxydés, une étape cruciale dans l'initiation et la progression de l'athérosclérose. La curcumine supprime l'accumulation de cholestérol intracellulaire dans les macrophages en diminuant à la fois l'internalisation de LDL oxydés et en augmentant l'efflux de cholestérol. (115)

L'action hypotriglycéridémique des curcuminoïdes peut être liée à leur capacité à augmenter l'activité de la lipoprotéine lipase, d'où une augmentation de l'hydrolyse des lipoprotéines circulantes riches en TG et une réduction des concentrations plasmatiques de TG. (61)

Certains des mécanismes d'action de la curcumine sur les lipides comprennent l'inhibition de la différenciation adipocytaire dans les premiers stades par la suppression du PPAR- $\gamma$  (récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes), l'induction de l'apoptose des pré-adipocytes, l'activation de la voie AMPK qui peut ensuite fonctionner comme un activateur de SIRT-1. Les chercheurs pensent que les activateurs de SIRT-1 dans le tissu adipeux diminueraient la sécrétion inflammatoire de cytokines, réduiraient l'infiltration de macrophages et amélioreraient la sensibilité à l'insuline (3) et l'augmentation du taux plasmatique d'adiponectine. (105)

La curcumine diminue la glycémie en abaissant la production hépatique de glucose et stimule également l'absorption du glucose par amplification de gènes, notamment l'expression des transporteurs de glucose GLUT4, GLUT2 et GLUT3. Elle stimule l'absorption du glucose en augmentant le GLUT4 et en stimulant la sécrétion d'insuline. (105)

D'autres mécanismes d'action comprennent la réduction de la glycémie par l'activation des enzymes glycolytiques, la stimulation de la glucokinase hépatique, l'élévation de la teneur en glycogène hépatique et la régulation négative des enzymes gluconéogéniques. (105)

Le curcuma a la capacité d'inhiber les activités de l' $\alpha$ -amylase et de la  $\alpha$ -glucosidase, deux enzymes clés impliquées dans la digestion du glucose. (115)

Considérant que les adipokines, telles que la leptine et l'adiponectine, jouent un rôle important dans la régulation du métabolisme énergétique des adipocytes, la curcumine a des effets antidiabétiques par la suppression de NF- $\kappa$ B dans les adipocytes et la réduction des adipokines régulées par NF- $\kappa$ B. En effet, l'inflammation est un facteur clé dans le développement de la résistance à l'insuline. (50)

La leptine est un facteur important dans l'apport énergétique, l'augmentation de la leptine étant associée à une augmentation de la satiété. La leptine active la libération de cytokines inflammatoires. Il semblerait que la curcumine agisse en diminuant le niveau de leptine par inhibition de son expression génique. Le mode d'action de la curcumine peut être indirect par inhibition des voies médiées par la leptine ou par l'action directe de la curcumine elle-même. (11)

La curcumine améliore les concentrations d'adiponectine, une cytokine anti-inflammatoire produite et sécrétée par le tissu adipeux. Le taux sérique d'adiponectine aurait une relation inverse avec la résistance à l'insuline, la dyslipidémie, les maladies cardiovasculaires et l'obésité, tandis que la diminution de l'adiponectine pourrait augmenter le risque de maladie artérioscléreuse. (24)

Le stress oxydatif est également réduit par la curcumine *via* l'activation du facteur nucléaire érythroïde 2-lié au facteur 2 (Nrf2) et de ses gènes en aval. Ainsi la curcumine peut ajuster la résistance à l'insuline. (105)

La curcumine semble améliorer la sensibilité à l'insuline et le métabolisme du glucose par l'amélioration du métabolisme des lipides. Des taux d'acides gras libres élevés entraînent l'accumulation de divers métabolites lipidiques dans le foie et les

muscles squelettiques, ce qui interfère avec la transduction du signal de l'insuline et inhibe l'absorption du glucose stimulé par l'insuline et la synthèse du glycogène. (105) De plus, la curcumine augmente l'activité électrique des cellules bêta pancréatiques, entraînant la libération d'insuline. (50)

La curcumine a des interactions avec la LOX, la COX-2, l'ADN-polymérase, les cytokines (TNF- $\alpha$ ) et la glycogène synthase kinase 3b dans le contrôle de l'obésité. (105) La curcumine peut également supprimer l'enzyme 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase qui active le cortisol. Des niveaux plus élevés de cortisol dans les adipocytes induisent l'obésité centrale. (3)

La curcumine inhibe l'agrégation plaquettaire médiée par l'épinéphrine de l'agoniste plaquettaire, l'ADP (adénosine diphosphate), le facteur d'activation plaquettaire, le collagène et l'acide arachidonique. La curcumine a inhibé la mobilisation induite par A-23187 du Ca<sup>2+</sup> intracellulaire nécessaire pour l'activation plaquettaire. La curcumine a également inhibé la formation de thromboxane A2 par les plaquettes. (97) Cette propriété d'antiagrégant plaquettaire permettrait de réduire le risque de pathologies cardiaques.

L'administration orale de curcumine peut prévenir le dysfonctionnement vasculaire et diminuer l'hypertension. Les mécanismes d'action de la curcumine sont l'augmentation de la disponibilité de l'oxyde nitrique ou la diminution de la production de superoxyde dans les tissus vasculaires, la diminution de la résistance vasculaire, la diminution du stress oxydatif et la suppression de la régulation négative de l'oxyde nitrique synthase endothélial (iNOS). La curcumine permet une diminution de la pression artérielle en augmentant l'hydrolyse de l'ADP et de l'AMP.

La vasorelaxation est induite par la curcumine dans l'artère coronaire par différents mécanismes : la régulation négative du récepteur de l'angiotensine II de type 1 dans les cellules vasculaires du muscle lisse, la réduction de l'angiotensine II, l'amélioration du dysfonctionnement endothélial et l'augmentation du niveau d'oxyde nitrique, l'inhibition de l'expression de la JNK phosphorylée et de la protéine réceptrice

de type domaine de liaison aux nucléotides médiée par NF- $\kappa$ B dans les cellules musculaires lisses vasculaires. (105)

## **b. Pathologies concernées**

### **i. Hyperlipidémie**

Un nombre croissant d'essais cliniques ont démontré l'efficacité cardioprotectrice de l'apport en curcumine, principalement attribuée à ses effets anti-hyperlipidémiques. (92)

Une méta-analyse de 2019 (112) montre que le curcuma et les curcuminoïdes peuvent réduire considérablement le cholestérol TG, CT et LDL, élever la concentration de HDL-C chez les adultes atteints de maladies métaboliques, et que l'efficacité curative est renforcée en prolongeant le temps de traitement à plus de 8 semaines en augmentant la dose à plus de 300 mg / j de curcuminoïdes.

Une autre revue systématique confirme que le traitement par curcuminoïdes réduit considérablement les TG plasmatiques et augmente les niveaux de HDL-C. (100)

### **ii. Infarctus du myocarde**

L'infarctus du myocarde (IM) est fréquemment associé à des affections athérosclérotiques sous-jacentes.

A l'aide d'un modèle expérimental de rat IM, des chercheurs ont démontré de nombreux avantages de la curcumine qui comprenaient une protection significative de la fonction cardiaque et une réduction de la taille de l'infarctus cardiaque.

Les résultats de différentes études montrent la capacité de la curcumine à améliorer les lésions induites par l'IM en atténuant le stress oxydatif, les statuts

inflammatoires, l'apoptose cardiomyocytaire et le dépôt de collagène dans la zone de l'infarctus contribuant à une réduction de la taille de l'infarctus et à une amélioration de la fonction cardiaque.

Un essai randomisé contrôlé a rapporté que l'administration de curcuminoïdes pendant 3 jours avant une chirurgie de pontage aorto-coronarien (CPAC) et 5 jours après la chirurgie, a considérablement réduit l'incidence des événements IM à l'hôpital associés au CPAC. Dans cette étude, les niveaux post-opératoires de CRP, de malondialdéhyde et de peptide natriurétique de type pro-B N-terminal ont également été améliorés. (115)

La consommation orale de curcumine pendant une longue période provoque un rôle protecteur contre l'athérosclérose par l'ajustement du métabolisme du cholestérol hépatique. Elle est aussi efficace que la lovastatine pour diminuer le taux de cholestérol. (100)

### **iii. Hypertension artérielle**

En 2017, une étude a été réalisée sur des rats hypertendus et a prouvé que la curcumine par une seule injection intrapéritonéale peut diminuer la pression artérielle. (105)

Les chercheurs ont également montré que la curcumine en tant que thérapie complémentaire peut prévenir la progression de la rétinopathie hypertensive après une ischémie / lésion de re-perfusion. (105)

Une revue systématique et méta-analyse de 2019 confirme que la curcumine peut avoir un effet sur la pression artérielle. Mais dans cette revue, la curcumine n'a pas montré d'amélioration significative de la pression artérielle systolique entre les groupes curcumine et placebo. Ces résultats incohérents peuvent être dus à différents niveaux de pression artérielle de base, à différentes doses de curcumine, à la petite taille de l'échantillon et aux peu d'études.

Par conséquent, d'autres essais sur des patients hypertendus devront être réalisés pour pouvoir répondre à ces préoccupations. (12)

#### **iv. Diabète**

Le diabète est une maladie métabolique chronique caractérisée par une hyperglycémie. Des recherches approfondies au cours des dernières années ont indiqué que les cytokines pro-inflammatoires et le stress oxydatif jouent un rôle dans la pathogenèse de cette maladie. (46)

La capacité de la curcumine à diminuer la glycémie de patients a été rapportée pour la première fois en 1972 (46) et récemment, une méta-analyse a été réalisée. (50)

Elle montre que la curcumine a entraîné une diminution significative de la glycémie à jeun, de l'hémoglobine glyquée et de l'évaluation homéostatique de la résistance à l'insuline ; les effets observés étant plus significatifs sur de longues périodes (supérieures à 12 semaines).

Cependant, d'autres études de haute qualité et des échantillons de plus grande taille sont nécessaires pour confirmer ces résultats. (50)

#### **v. Obésité**

Une revue systématique (3) a été réalisée pour évaluer l'influence de la consommation de curcumine sur le poids de patients atteints de syndrome métabolique et de troubles connexes. Dans l'ensemble, il a été constaté que la consommation de curcumine était corrélée à une réduction significative de l'indice de masse corporelle (IMC), du poids, du tour de taille, du pourcentage de graisse corporelle, des taux de leptine, et à une augmentation significative des niveaux d'adiponectine. Or, la réduction de l'IMC, du poids et de la graisse totale, ainsi que l'augmentation du pourcentage de masse maigre sont extrêmement utiles pour augmenter la sensibilité à l'insuline et réduire le risque de troubles cardiovasculaires chez les personnes obèses. (3)

De plus grandes études cliniques sont à réaliser pour confirmer l'effet du curcuma sur le surpoids et l'obésité.

En conclusion, la curcumine et le curcuma agissent à différents niveaux pour protéger des maladies cardiovasculaires. La figure 20 résume les principales actions de la curcumine.

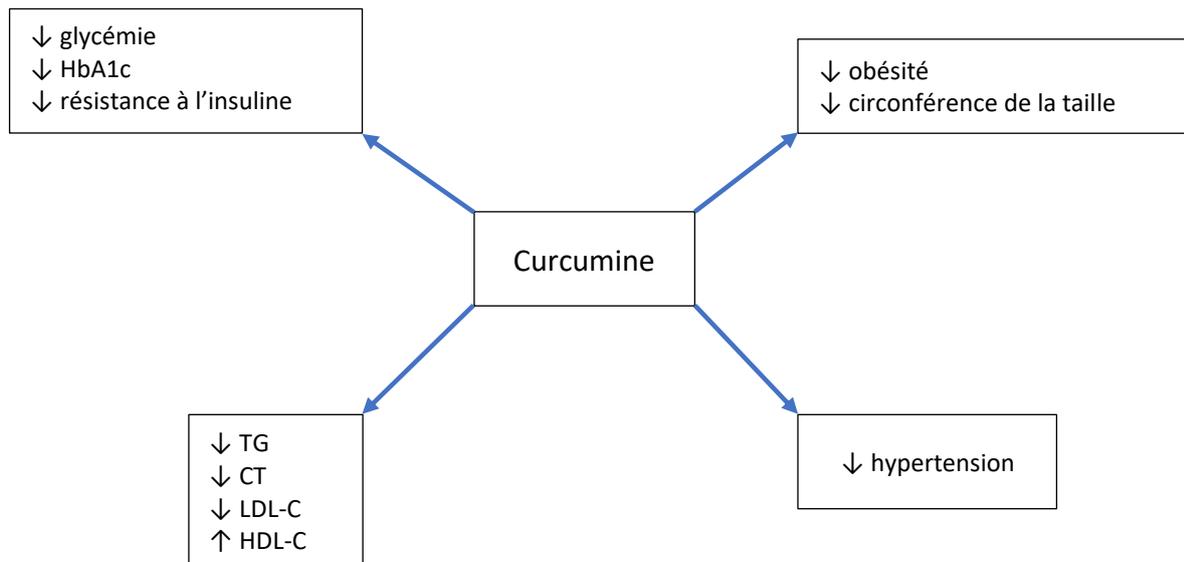


Figure 20 : Action cardio-protectrice de la curcumine

## VI. Propriétés hépato-protectrices

La curcumine est dotée de diverses fonctionnalités hépato-protectrices. (41)

### a. Cibles moléculaires

Une grande variété d'études précliniques soutient l'efficacité de la curcumine dans la prise en charge des maladies hépatiques associées à l'oxydation. Les preuves expérimentales indiquent que la curcumine présente son effet préventif et curatif contre les maladies hépatiques par diverses voies de signalisation cellulaire. Ces voies comprennent la voie ERK / p38 / MAPK, la signalisation hépatique Nrf2 / ARE / Keap1,

la régulation à la hausse de l'expression des gènes détoxifiants, de la voie AMPK et du métabolisme des lipides, ainsi que la régulation négative de la transduction Rac1, NOX1 et Rac1-GTP. (41)

La curcumine a montré sa capacité à cibler plusieurs sites, tels que le récepteur de croissance b dérivé des plaquettes (PDGF-bR), le TGFb, les PPARc, les TLR, la voie apoptotique, les cytokines inflammatoires et les microARN. Par exemple, la méthylation de l'ADN de l'ADIPOQ (l'ARNm précurseur de l'adiponectine) s'est avérée être l'un des mécanismes par lesquels la curcumine exécute sa fonction hépatoprotectrice. (16) De plus, la curcumine peut diminuer les niveaux d'alanine transaminase et de phosphatase alcaline, augmenter le glutathion réduit, des enzymes anti-oxydantes ainsi qu'inhiber la production d'ERO. (98)

La curcumine présente aussi des effets protecteurs contre la fibrose hépatique<sup>22</sup> par l'inactivation des cellules stellaires hépatiques (CSH). Un nombre croissant de preuves a montré que la leptine et son récepteur (Ob-R) jouent un rôle important dans l'activation des CSH et dans le développement ultérieur de la fibrose. Une étude *in vitro* a montré que la curcumine est capable d'interrompre la signalisation de la leptine qui conduirait à l'activation des CSH. (16) De plus, la curcumine semble être efficace *in vitro* pour inhiber l'activation des CSH induites par l'hyperglycémie.

La curcumine a également des propriétés anti-glycation : les produits finaux de glycation avancée entraînent une inflammation et une fibrogénèse hépatique. Plusieurs études ont montré la capacité de la curcumine à réduire l'activation des CSH grâce à ses propriétés anti-glycation. Le métabolisme des lipides est impliqué ailleurs dans l'activation des CSH et la curcumine semble également être efficace pour inhiber cette voie. (16)

La curcumine joue également un rôle dans d'autres étapes de la fibrogenèse lorsque des protéines extracellulaires se déposent dans l'espace extracellulaire du foie. Ce dépôt est régulé par l'action d'un groupe d'enzymes appelées MMP et de leurs inhibiteurs spécifiques, TIMPs. Lorsque cet équilibre est rompu par l'hyperactivation

---

<sup>22</sup> La fibrose correspond à une cicatrisation excessive résultant de l'accumulation de tissu conjonctif dans le foie.

des CSH, une fibrose se produit. Les preuves disponibles ont montré que la curcumine joue un rôle dans la régulation à la baisse du TIMP-1 et du TIMP-2 *in vivo* et *in vitro*, tandis qu'elle régule à la hausse certaines MMP. Cela conduit à l'inhibition de l'activation des CSH. (16)

## **b. Pathologies concernées**

La plupart des études cliniques se penchent sur une pathologie de plus en plus courante la **stéatose hépatique non alcoolique** (NAFLD = *non alcoholic fatty liver disease*), principale cause de maladie du foie dans le monde. Caractérisée par la présence de dépôts lipidiques dans les hépatocytes chez les personnes qui boivent peu ou pas d'alcool, elle est associée aux composants cliniques classiques du syndrome métabolique : obésité, diabète, dyslipidémie, résistance à l'insuline. Par conséquent, les modifications des habitudes alimentaires et de style de vie représentent la première cible thérapeutique pour prévenir la NAFLD ou sa progression vers la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) et la cirrhose. (16,75)

En raison de l'action protectrice possible que la curcumine exerce sur le foie et de l'effet bénéfique démontré sur les conditions associées de la NAFLD, y compris l'obésité, la dyslipidémie et l'altération du glucose à jeun, ce composé a été considéré comme un agent thérapeutique potentiel dans la NAFLD. Ainsi, au cours des dernières années, la curcumine et ses dérivés ont été testés sur des modèles animaux de NAFLD.

Dans un modèle murin de NAFLD, la molécule active BMC a été étudiée. Des résultats convaincants ont montré qu'elle était associée à des niveaux d'ASAT (Aspartate aminotransferase), d'ALAT (Alanine aminotransférase) et de marqueurs inflammatoires significativement plus faibles. (16)

Dans une autre étude, des rats mâles ont été nourris avec un régime riche en graisses et en sucre (groupe NAFLD), puis assignés au hasard à la curcumine par gavage oral ou un volume égal de placebo et comparés à un groupe témoin (régime alimentaire normal). Les marqueurs biologiques, y compris l'ALAT, le TG, le CT et

l'indice HOMA<sup>23</sup>, ainsi que les paramètres d'histologie hépatique, étaient compatibles avec une récupération significative des caractéristiques cliniques de la NAFLD chez les rats nourris à la curcumine. (16)

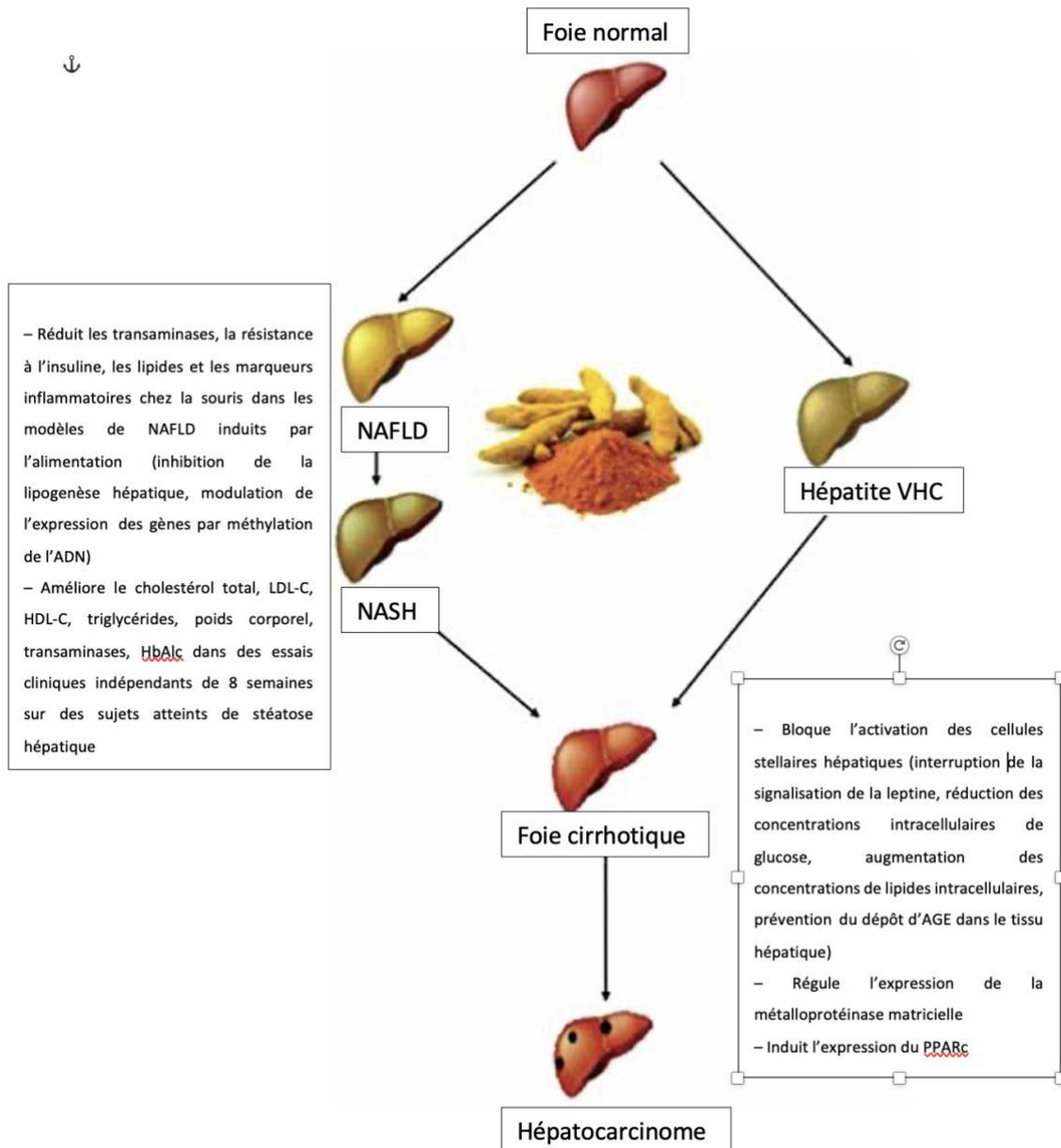


Figure 21 : Action du curcuma sur le foie (16)

Chez l'Homme, différentes études montrent que la prise de curcumine orale chez des patients atteints de NAFLD permet de diminuer les taux sériques de CT, de

<sup>23</sup> Cet indice permet de mettre en évidence une résistance insulinaire avant même l'apparition du diabète.

LDL-C, de TG, de HDL-C et d'acide urique (cf. Figure 21). (16) Dans une autre étude, des sujets présentant une NAFLD ont été assignés au hasard pour prendre de la curcumine par voie orale ou un placebo. Les résultats échographiques (stéatose hépatique) ont révélé une amélioration significative chez près de 80 % des sujets dans le groupe curcumine contre 27 % dans le groupe placebo. (16)

Le curcuma contient plusieurs flavonoïdes qui peuvent améliorer le stress oxydatif et prévenir la NAFLD. Un autre mécanisme possible est que le curcuma peut améliorer la résistance à l'insuline, un facteur clé de la pathogenèse de la NAFLD. Le curcuma pourrait aussi améliorer la progression de la stéatose hépatique en inhibant la synthèse des acides gras et la biosynthèse des acides gras insaturés, tels que l'acide stéarique, l'acide linoléique et l'acide oléique.

Différentes méta-analyses et revues systématiques concluent que le curcuma / curcumine réduit considérablement les concentrations sériques d'ALAT et d'ASAT chez les patients atteints de NAFLD. (58, 71)

Cette pathologie peut évoluer en [fibrose hépatique](#). Or la curcumine peut aussi limiter la fibrose. En effet, il a été observé une amélioration significative du métabolisme des lipides et un retard dans la progression de la fibrose hépatique chez les rats et les souris atteints de stéatohépatite traitée par la curcumine. (16)

## Partie 5 : Biodisponibilité

### I. Pharmacocinétique de la curcumine

#### a. Absorption

L'analyse de la bibliographie disponible permet seulement d'affirmer que l'absorption orale de la curcumine, sous forme d'extraits de rhizome de *Curcuma longa* L., est très faible, avec des taux plasmatiques de l'ordre du nanomolaire après la prise de doses d'extrait de 4-12 g. La biodisponibilité orale de la curcumine chez le rat est inférieure à 1 %. (11, 77) Aucune information n'est encore disponible sur les paramètres pharmacocinétiques de la curcumine chez l'Homme. (17)

Cette faible biodisponibilité est en partie due à la faible solubilité de la curcumine dans l'eau du fait de sa nature lipophile. Il existe aussi une dégradation spontanée en différents composants. (27)

#### b. Distribution

Bien que la distribution de la curcumine ait été largement étudiée chez le rat, elle n'a été que très peu évaluée chez l'Homme. Plusieurs études sur des modèles de rongeurs ont rapporté une distribution variable entre les types de tissus (foie, rein, intestin, cerveau) avec des quantités très faibles détectées. L'ensemble des études permet de suggérer que la curcumine n'est pas retrouvée préférentiellement dans un organe spécifique et qu'elle est dégradée ou transformée après absorption orale. (11, 77)

### c. Métabolisme

La curcumine est absorbée au niveau intestinal mais cette fraction est faible et rapidement métabolisée par le foie. Le métabolisme de phase I conduit aux dihydro-, tétrahydro- hexahydro- et octahydrocurcumines par réduction des doubles liaisons sur la chaîne heptadione sous l'action de déshydrogénases. Le métabolisme de phase II fournit des dérivés conjugués de la curcumine et de ses métabolites de phase I, tels que des glucuronates (sous l'action des UDP- glucuronyltransférases) et des sulfates (sous l'action des sulfotransférases) sur les positions phénoliques. (11, 77)

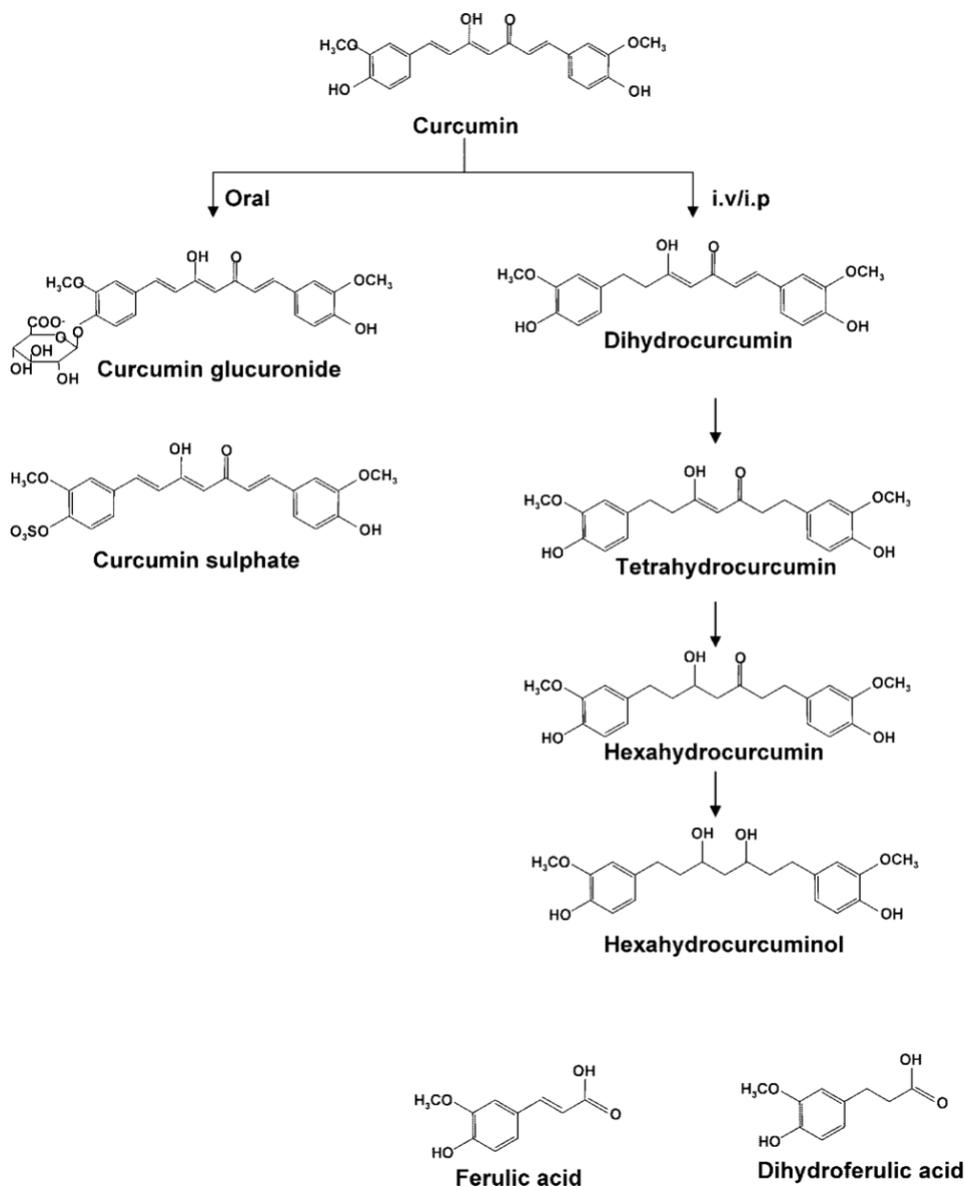


Figure 22 : Produits de dégradation du métabolisme de la curcumine (6)

#### **d. Élimination**

Des études chez le rat ont déterminé que la majorité de la curcumine ingérée par voie orale est excrétée dans les selles, très peu est éliminée dans les urines. Cependant, les métabolites sulfatés et glucuronoconjugués sont retrouvés dans le plasma puis rapidement excrétés par voie urinaire. (9)

Il existe des rapports de consultation concernant l'excrétion de la curcumine et de ses métabolites chez des sujets humains. Dans une étude, ni le composé parent ni ses métabolites n'ont été détectés dans le sang ou les urines après administration orale, mais la curcumine a été récupérée dans les matières fécales. (77)

En conclusion, la curcumine montre une très faible absorption par voie orale, un métabolisme et une élimination rapides ne permettant qu'un faible pic de concentration plasmatique de courte durée pour des doses administrées élevées, de l'ordre du g/kg de poids corporel. (9) Les nombreux articles qui suggèrent que la curcumine a une utilité en tant qu'agent thérapeutique ont conduit à une grande série d'études axées sur la recherche de nouvelles formulations pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques.

## **II. Nouvelles formulations**

Diverses stratégies sont proposées pour augmenter la biodisponibilité, l'absorption et la distribution de la curcumine par voie orale dans l'objectif d'augmenter ses effets (67). Elles comprennent l'utilisation d'adjuvants, de liposomes, de nanoparticules, de micelles, de complexes phospholipidiques, de phytosomes et l'encapsulation avec des surfactants.

## a. Adjuvants

Les adjuvants peuvent inhiber les voies métaboliques responsables de l'inactivation ou de la clairance accélérée de la curcumine et améliorer sa biodisponibilité orale.

La [pipérine](#) est l'adjuvant le plus connu qui agit par inhibition des enzymes de glucuronidation hépatique et intestinale. Plusieurs rapports ont montré que la pipérine pourrait améliorer la biodisponibilité de la curcumine. (74)

Des études chez le rat ont montré que l'administration conjointe de pipérine et curcumine a augmenté la biodisponibilité 1,54 fois. Chez l'Homme, la biodisponibilité est multipliée par 20 quand ces molécules sont prises conjointement (2 g de curcumine pour 20 mg de pipérine). (9, 99)

Une étude *in vitro* a montré que la pipérine inhibe la glycoprotéine P (P-gp) et le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). En inhibant la P-gp, la pipérine améliore l'absorption de la curcumine en diminuant son efflux au niveau de la muqueuse intestinale. Cependant, comme la pipérine est un inhibiteur enzymatique de CYP3A4 et P-gp, elle peut inhiber le métabolisme de certains médicaments entraînant une augmentation, de leurs concentrations plasmatiques et donc potentiellement leurs toxicités. (9)

Certaines études *in vitro* ont également montré que d'autres agents présentant des effets synergiques lorsqu'ils sont utilisés en association avec la curcumine ([quercétine](#), [naringénine](#), [génistéine](#), [épigallocatechine-3-gallate](#) et [eugénol](#)) peuvent également améliorer la biodisponibilité de la curcumine, cet impact potentiel méritant des recherches plus approfondies. (74)

Un autre adjuvant possible est l'[huile essentielle de curcuma](#) qui, ajoutée aux curcuminoïdes, augmente leur biodisponibilité. Une préparation de ce type brevetée sous le nom de BCM-95 (Biocurcumax®) a été utilisée dans une étude chez l'Homme : les résultats montrent que la curcumine est absorbée tôt et retenue plus longtemps et que sa biodisponibilité est multipliée par 6,9 par rapport à la curcumine seule. De plus, les résultats indiquent un rôle probable pour les composants non curcuminoïdes du curcuma (en particulier ar-curcumérone) dans l'absorbabilité de la curcumine *in vivo*. (8)

## **b. Liposomes**

Un liposome est un système d'administration de médicaments bien connu utilisé avec succès pour l'administration de plusieurs médicaments et composés phytochimiques. Il s'agit d'une vésicule artificielle formée par des bicouches lipidiques concentriques qui emprisonnent un compartiment aqueux. L'encapsulation permet la protection des substances contenues dans les liposomes vis à vis d'une dégradation enzymatique ou bien d'une élimination. Ils sont obtenus à partir d'une grande variété de lipides amphiphiles dont les plus couramment utilisés sont des phospholipides. Ils peuvent retenir plusieurs types de composés hydrosolubles comme liposolubles.

Des études précliniques chez le rat (104) ont montré une augmentation de la biodisponibilité de la curcumine liposomale par rapport à la curcumine classique : le taux d'absorption était plus élevé, la C<sub>max</sub> également, le T<sub>max</sub> plus court avec une valeur augmentée de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques. Ces résultats indiquent que l'absorption gastro-intestinale de la curcumine est améliorée par l'encapsulation avec augmentation de la biodisponibilité.

Une étude chez l'Homme a montré que l'incorporation de curcumine dans des liposomes de lécithine (principalement de phosphatidylcholine) a entraîné une absorption environ 4 fois meilleure que la curcumine seule chez 9 volontaires sains. (94)

## **c. Nanoparticules**

Les nanoparticules sont des molécules dont la taille varie de 1 à 100 nm, souvent de taille inférieure aux formulations liposomales et moins hétérogènes. Les systèmes d'administration de médicaments nanoparticulaires sont largement utilisés pour augmenter la dispersion aqueuse des médicaments hydrophobes et des composés phytochimiques.

Il a été démontré que les formulations nanoparticulaires de curcumine peuvent augmenter la biodisponibilité orale du composé *in vivo* d'au moins 9 fois. Les systèmes

de nanoparticules utilisés pour surmonter la faible biodisponibilité de la curcumine comprennent les nanoparticules d'acide polylactique-co-glycolique (PGLA), de poly(2-hydroxyéthyl méthacrylate), de cyclodextrine, de silice, de caséine, de chitosane et de monoléate de glycéryle. (74, 110)

La curcumine dispersée avec des nanoparticules colloïdales a conduit à de nouvelles formulations de solubilité aqueuse et à biodisponibilité augmentée en utilisant une gomme végétale, la gomme guatti (Theracurmin®), des fibres solubles de fenugrec constituées de curcumagalactomannosides (CurQfen®) ou un mélange de fibres d'acacia, d'huile de tournesol et de Quillaja (Turmipure gold®). (9)

#### **d. Micelles**

Une micelle est un agrégat sphérique de molécules possédant une tête polaire hydrophile dirigée vers le solvant et une chaîne hydrophobe dirigée vers l'intérieur. Les micelles peuvent améliorer l'absorption gastro-intestinale des médicaments, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques et donc, de la biodisponibilité.

L'absorption intestinale de la curcumine *in vitro* a été améliorée de 47 à 56 % en utilisant des complexes micelles/curcumine par rapport à la curcumine libre. (74, 102) Dans une autre étude, la prise de système micellaire à base de curcumine a permis de multiplier la biodisponibilité de la curcumine par 185. De plus, la concentration plasmatique maximale atteinte avec une dose orale unique de 410 mg de curcumine provenant de la formulation micellaire est plus élevée que celle observée après la prise de 8 g de curcumine seule. (94)

Les micelles sont fabriquées avec des tensioactifs, notamment des polysorbates/tween 80 (NovaSol® et Flexofytol®) ou avec de la polyvinylpyrrolidone (CurcuWin®). (9)

## **e. SMEDDS**

Un SMEDDS (*Self Micro Emulsifying Drug Delivery System*) est un mélange homogène d'huile, de surfactant, de co-surfactant et de la substance à solubiliser, qui est de nature isotrope et qui s'émulsionne spontanément pour produire de fines émulsions « huile dans eau » dans les conditions gastro-intestinales après administration orale.

Des SMEDDS de curcumine ont été développés avec succès pour améliorer la solubilité et l'absorption orale de la curcumine. La formulation optimale était de 12,5 % d'huile, 57,5 % de surfactant et 30,0 % de co-surfactant. La solubilité des SMEDDS de curcumine est considérablement augmentée.

L'étude de dissolution *in vitro* a montré que plus de 95 % de la curcumine en SMEDDS pouvait être dissoute dans des solutions tampons à pH 1,2 ou 6,8 en 20 min (mais moins de 2 % pour la curcumine brute en 60 min).

L'absorption *in situ* des SMEDDS de curcumine a été évaluée dans les intestins de rats. Les résultats ont montré que l'absorption se faisait par transfert passif, par diffusion à travers les membranes lipidiques.

Les résultats de l'expérience d'absorption orale chez la souris ont montré que les SMEDDS pouvait augmenter significativement l'absorption orale de la curcumine par rapport à sa suspension. (29)

## **f. Phytosomes**

Le phytosome (technologie brevetée) permet de conjuguer des composés phytochimiques à des phospholipides du type phosphatidylcholine (PC), dans le but de produire des complexes moléculaires compatibles avec les lipides et pouvant améliorer l'absorption et la biodisponibilité des composés phytochimiques (cf. Figure 23).

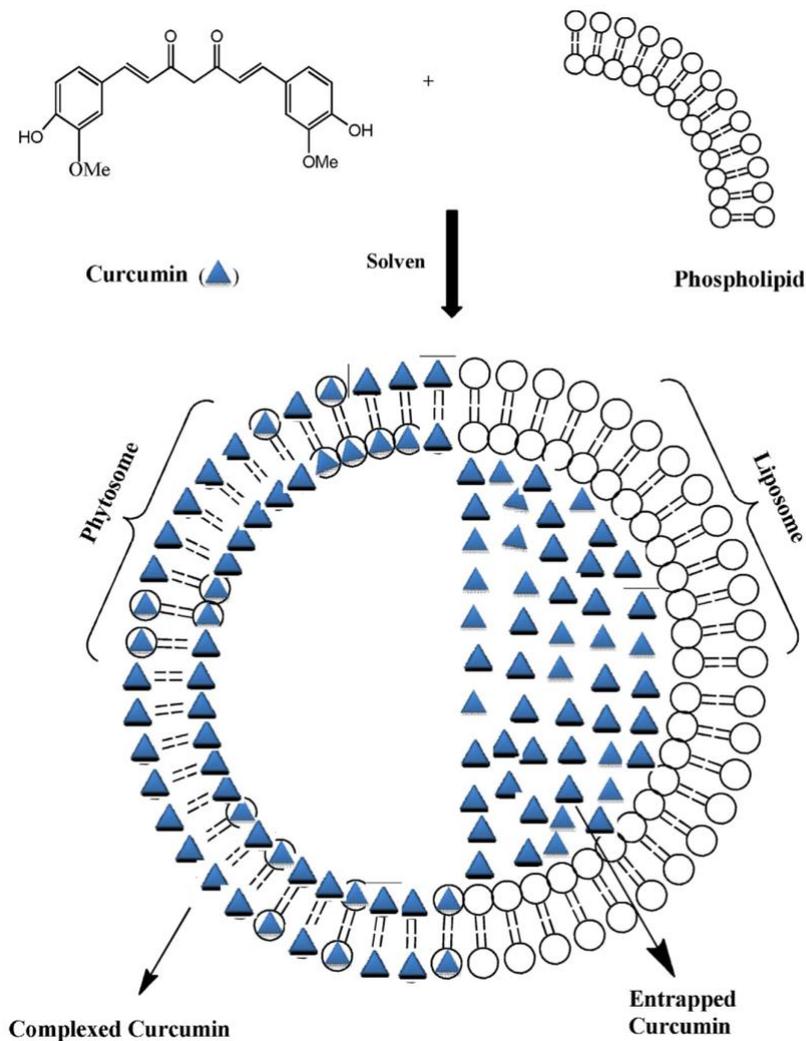


Figure 23 : Schéma d'un phytosome et liposome contenant de la curcumine (74)

Un complexe de curcumine et de PC de soja hydrogénée forme une vésicule de phospholipides entre lesquelles s'intercale la curcumine. Au microscope, on observe une vésicule jaune. (68) La PC forme une monocouche dans le tube digestif, protège les amas de curcuminoïdes b-dicétone de la digestion hydrolytique et améliore la diffusion des curcuminoïdes lipophiles à travers la bordure en brosse de l'intestin grêle.

Il a été rapporté que la complexation de la curcumine avec la PC entraînait une meilleure absorption, une biodisponibilité accrue, une meilleure pharmacocinétique et une activité hépato-protectrice accrue par rapport à la curcumine non complexée. Dans une étude (74), l'administration à des rats de 340 mg de curcumine phytosomale

a entraîné une concentration plasmatique de curcumine 5 fois plus élevée que celle de curcumine non formulée.

Une nouvelle formulation à base de lécithine, le complexe phytosomal phosphatidyl-curcumine (Meriva®), a été développée. (9) L'absorption relative d'un mélange de curcuminoïdes standardisé et sa formulation Meriva® a été étudiée dans une étude randomisée, en double aveugle et les taux plasmatiques des trois principaux curcuminoïdes ont été évalués. L'absorption de ces curcuminoïdes était environ 29 fois plus élevée pour la formulation que pour le simple mélange de curcuminoïdes correspondant. (28)

### **g. Encapsulation avec cyclodextrines**

La cyclodextrine est un agent hydrophile qui encapsule la curcumine et agit comme une coque de protection lui conférant une bonne compatibilité dans les milieux aqueux. Il s'agit d'une complexation avec un oligosaccharide cyclique constitué d'unités d' $\alpha$ -D-galactopyranose liées par des liaisons  $\alpha$ -(1-4) qui va créer une cavité interne hydrophobe et une partie externe hydrophile. Cette forme encapsulée est commercialisée sous le nom de Cavacurmin®. La biodisponibilité de cette curcumine encapsulée est environ 39 fois plus élevée que la curcumine non formulée. (9)

### **h. Particules de curcumine solide-lipide**

Une formulation, au nom déposé Longvida®, est constituée d'une curcumine encapsulée dans un complexe de phospholipides et d'acides gras dont le contenu en curcumine est de 20 à 30 %. Ce complexe protège la curcumine d'une dégradation/excrétion rapide augmentant la concentration systémique et la demi-vie de la curcumine. (9)

Pour conclure, ces différentes formulations présentent une plus forte biodisponibilité de la curcumine, de 4 (pour les liposomes) à 185 fois supérieure (pour les micelles) à celle de la curcumine non formulée et conduisent ainsi à des profils pharmacocinétiques nettement améliorés. (9)

Pourtant, une telle amélioration peut en fait entraîner une exacerbation de la toxicité de la curcumine, compte tenu de ses effets cytotoxiques. Les principes fondamentaux de la chimie médicinale et les preuves pharmacocinétiques disponibles incitent à émettre l'hypothèse que la tolérance élevée observée chez l'Homme et le faible taux d'événements indésirables sont probablement dus à sa mauvaise absorption et à sa faible biodisponibilité. (77)

## Partie 6 : Toxicité

### I. Contre-indications et restrictions

Le curcuma est contre-indiqué chez les personnes qui souffrent d'obstruction des voies biliaires. En effet, la curcumine peut stimuler les contractions de la vésicule biliaire et provoquer le développement de calculs biliaires. (98) Il est également contre-indiqué chez les personnes qui ont développé des signes d'allergie à cette plante ou les personnes allergiques aux plantes Zingiberaceae. (98)

Le curcuma à dose élevée est déconseillé en cas d'ulcère de l'estomac ou du duodénum, car il risque d'augmenter l'irritation. (32)

Selon l'Agence européenne du médicament, bien que la consommation de curcumine n'affecte pas le développement du fœtus, l'utilisation du curcuma est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement hors usage alimentaire. (32,98) En effet, il a déjà été démontré qu'il provoque une stimulation utérine et peut donc stimuler l'apparition de menstruation.

L'usage du curcuma est également déconseillé chez les enfants et personnes de moins de dix-huit ans par l'Agence européenne du médicament, hors usage alimentaire. (32)

### II. Précautions d'emploi

Étant donné que la curcumine peut inhiber l'activité antitumorale des agents chimiothérapeutiques, son utilisation pendant la chimiothérapie ne doit être effectuée que sous surveillance médicale. De même, la vigilance est indispensable chez les patients allergiques au curcuma ou à l'un de ses constituants. Une attention similaire doit être accordée aux patients présentant des troubles de la coagulation sanguine ou

sous traitement anticoagulants. Le curcuma doit également être administré avec prudence chez les personnes atteintes de diabète ou d'hypoglycémie ou traitées avec des hypoglycémifiants. (98) Enfin, les personnes souffrant d'une maladie du foie doivent consulter leur médecin avant de prendre du curcuma. (32)

### III. Interactions médicamenteuses

La curcumine est un inhibiteur de différentes formes de la superfamille des cytochromes P450 (CYP450). (13) Des études *in vitro* montrent les effets inhibiteurs de la curcumine ou d'extraits de curcuminoïdes sur différents isoformes du CYP 450 : 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2D6, 2D9, 2E1, 3A4, 17A1, 19A1, 21A2. (9) De plus, en tant qu'inhibiteur de différentes isoformes du CYP, la DMC avait des valeurs  $IC_{50}^{24}$  2 à 3 fois inférieures à celles de la curcumine, montrant que la DMC avait une activité inhibitrice plus élevée.

Les formulations de curcumine utilisées cliniquement contiennent généralement un mélange des trois curcuminoïdes avec différentes concentrations de curcumine. Ainsi, en raison de la puissance plus élevée de la DMC pour l'inhibition d'isoformes spécifiques du CYP, la concentration de cette molécule dans le mélange de curcuminoïdes doit être restreinte pour limiter les interactions médicamenteuses. (13)

La curcumine est aussi un inhibiteur de la pompe d'efflux P-gp. Des études *in vitro* et *in vivo* confirment que la curcumine peut-être à l'origine d'interactions pharmacocinétiques avec des médicaments traditionnels : antidépresseurs, antibiotiques, analgésiques, antihistaminiques, médicaments cardiovasculaires, anticoagulants et agents chimiothérapeutiques à cause de son pouvoir inhibant sur la P-gp et les CYP450. (13, 32)

---

<sup>24</sup> Concentration inhibitrice médiane.

Voici différents exemples issus d'études *in vitro* et *in vivo* corroborant l'action de la curcumine sur les paramètres pharmacocinétiques de différents médicaments :

- Une étude menée chez 8 sujets sains a montré que la biodisponibilité de l'antiinflammatoire **sulfasalazine** administré à la dose thérapeutique de 100 µg est multipliée par un facteur 3,2 lors d'une co-administration de 2 g de curcumine ; (98)
- Dans une étude randomisée portant sur 12 volontaires sains pendant 6 jours, les effets de la curcumine (300 mg/jour par voie orale), administrée conjointement avec une dose unique de 50 mg de **talinolol** (beta-bloquant cardiosélectif) par voie orale ont été analysés en comparaison avec l'administration de talinolol seul. L'examen des paramètres pharmacocinétiques a montré que la co-administration de curcumine réduit de manière significative l'aire sous la courbe du talinolol d'environ 33 %. La valeur de  $C_{max}$  du talinolol est significativement diminuée par rapport au talinolol seul et la clairance augmentée. Ainsi la co-administration de curcumine semble réduire la biodisponibilité du talinolol chez l'Homme ; (98)
- Un adulte avec un antécédent de transplantation hépatique compliqué par un rejet de greffe, traité par **tacrolimus** (immunosuppresseur principalement métabolisé par le CYP3A) a présenté un syndrome de néphrotoxicité après avoir consommé pendant 10 jours plus de quinze cuillères par jour de poudre de curcuma dans sa nourriture. La concentration de tacrolimus, médicament à marge thérapeutique étroite (5-20 ng/mL) avait augmenté à 29,9 ng/mL et des signes de toxicité rénale aiguë ont été observés. Cela pourrait être dû à l'inhibition du CYP3A et de la P-gp ; (98)
- Deux cas d'interaction avec un sous-dosage d'un autre immunosuppresseur, l'**évérolimus** ont été rapportés. Dans les deux cas, la prise de compléments alimentaires à base de curcuma et curcumine a été associée à une diminution de la concentration plasmatique en évérolimus. A l'arrêt de ces compléments, la concentration plasmatique revenait dans les cibles thérapeutiques ; (98)
- La curcumine peut modifier la pharmacocinétique du **tamoxifène**, anti-oestrogène anticancéreux. Le tamoxifène est un promédicament principalement métabolisé en endoxifène métabolite pharmacologiquement actif et éventuellement en métabolites inactifs par le CYP2D6 ou le CYP3A4. L'exposition à l'endoxifène et au tamoxifène chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec ou sans curcumine, et avec

l'ajout de la pipérine bio-amplificateur a été observé. Le tamoxifène (20 à 30 mg par jour) a été administré seul ou associé à de la curcumine (1200 mg trois fois par jour) +/- pipérine (10 mg). Cette étude conclut que la curcumine modifie la pharmacocinétique du tamoxifène et de l'endoxifène, particulièrement chez les patientes porteuses du phénotype EM CYP2D6 (métabolisme accru par le CYP2D6) ce qui se manifeste par la diminution de l'aire sous la courbe de l'endoxifène utilisée comme indicateur. Les patientes consommant de la curcumine seraient ainsi privées d'un traitement optimal par le tamoxifène, les concentrations plasmatiques d'endoxifène étant en dessous du seuil d'efficacité du traitement. Par conséquent, il est recommandé aux patientes de ne pas utiliser de curcumine pendant un traitement au tamoxifène ; (51)

- La curcumine combinée au [cyclophosphamide](#) a aussi annulé l'effet anticancéreux du cyclophosphamide et a ensuite inhibé la réduction de la taille de la tumeur chez la souris. La curcumine peut également interférer avec l'absorption et l'efficacité d'un autre anticancéreux l'[irinotécan](#). (98)

En plus des effets pharmacocinétiques, la curcumine peut avoir des effets pharmacodynamiques. Ainsi couplée avec du Ginkgo biloba ou de l'ail, du gingembre, du ginkgo, du ginseng, de l'éleuthérocoque, du kava, de la fève tonka, (plantes aux propriétés anticoagulantes) (32) ou avec un anticoagulant, comme l'acide acétylsalicylique, le clopidogrel, le dipyridamole, la ticlopidine, la warfarine ou l'énoxaparine, le curcuma peut intensifier leurs actions, accentuant les effets indésirables tels que les hémorragies. (98)

De plus, des études animales ont décrit un effet antiplaquettaire de la curcumine, ainsi qu'un temps de saignement prolongé. En plus de cette interaction pharmacodynamique potentielle, une interaction pharmacocinétique peut également apparaître. Par conséquent, une interaction peut être attendue à la fois pour les antagonistes de la vitamine K et les nouveaux anticoagulants oraux. (36)

Le curcuma peut abaisser la glycémie et, par conséquent, avoir des effets additifs avec les antidiabétiques oraux et l'insuline. En outre, comme le curcuma peut diminuer la pression artérielle, il a des effets additifs s'il est pris avec des antihypertenseurs. Enfin, le curcuma, connu pour ses propriétés digestives, augmente

les niveaux d'acide gastrique. Cependant, lorsqu'il est associé à des antiacides (cimétidine, famotidine, ranitidine et oméprazole), il peut inhiber leur efficacité. (98)  
D'autres enzymes et transporteurs métabolisant les médicaments comme l'UDPG (uridine dinucléotide phosphate glucuronyltransférases), la glutathion-S-transférase et les sulfotransférases sont également inhibés par la curcumine selon des études *in vitro*. (13)

L'extrait de curcuma ne représente pas d'altérations significatives des voies de métabolisation des médicaments, sauf dans certaines études *in vitro* dans lesquelles les valeurs de la  $CI_{50}$  étaient significativement plus élevées que celles des curcuminoïdes purifiés et ne fournissent pas un niveau de preuve acceptable ; ainsi, le curcuma alimentaire ne montre pas d'influence significative sur la pharmacocinétique des médicaments conventionnels. En outre, des changements pharmacocinétiques plus faibles avec les nanoformulations les suggèrent comme un meilleur choix chez les patients présentant un risque élevé d'interactions curcumine-médicament. (13)

#### **IV. Effets indésirables et surdosage**

Les principaux effets indésirables (EI) du curcuma et des curcuminoïdes décrits dans la littérature sont des troubles gastro-intestinaux apparaissant à de fortes doses (douleurs abdominales, flatulences, nausées, vomissements, diarrhées, brûlures d'estomac). Ces troubles digestifs peuvent être minimisés en prenant la curcumine au milieu des repas. (32, 98)

Il existe aussi des cas recensés de dermatite de contact allergique et d'urticaire après une exposition directe de la curcumine sur la peau ou le cuir chevelu. (98)

D'autres EI de types céphalées, sécheresse de la bouche, selles jaunes, hypertension, tachycardie, perturbation des enzymes hépatiques ont pu être observés dans différents essais cliniques portant sur la curcumine. (9, 32, 46, 98)

Pour recenser les EI susceptibles d'être liés à la prise de compléments alimentaires, un dispositif de nutrivigilance a été créé en 2009. Jusqu'au mois d'août 2021, l'Anses a reçu 120 déclarations d'EI susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine. Parmi ces 120 déclarations, 67 ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité basée sur la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 10 juillet 2019, par le groupe de travail Nutrivigilance. La répartition de l'imputabilité des cas analysés par type d'EI est présentée dans la Figure 24 (certains produits ont pu causer plusieurs EI).

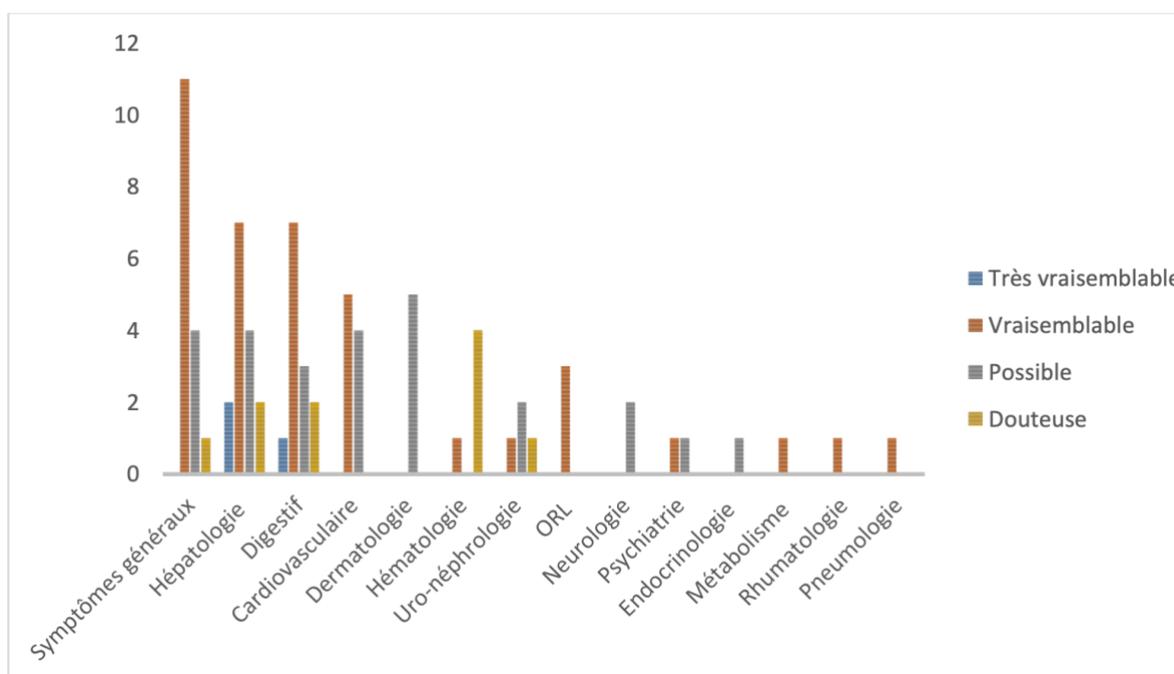


Figure 24 : Effets indésirables du curcuma ou de la curcumine en fonction de leur type et de leur imputabilité (9)

Pour les cas analysables, les EI les plus fréquemment rapportés sont majoritairement des symptômes généraux (céphalées, vertiges), hépatiques (hépatite cytolytique, cholestatique ou mixte) et digestifs (diarrhées, nausées).

Pour 48 cas, le complément alimentaire consommé contient du curcuma ou de la curcumine sans modification de biodisponibilité. Pour les 21 cas où la biodisponibilité est améliorée, 17 impliquent l'association de poivre noir au curcuma. (9)

Les personnes souffrant déjà d'allergies aux plantes du genre *Curcuma* sont plus susceptibles que les autres d'avoir une réaction allergique au curcuma (épice) ou à l'un de ses constituants. (46, 98)

Certaines personnes allergiques peuvent présenter des réactions intenses. Un surdosage se traduit par des nausées et vomissements. (32)

## **V. Toxicité**

### **a. Toxicité aiguë**

Une étude de toxicité aiguë sur 24 heures chez la souris a été réalisée à partir d'un extrait alcoolique à 95 % de rhizomes de *Curcuma longa L.* Aucun décès n'a été noté et aucun signe visible de toxicité n'a été observé. De plus, aucun effet toxique apparent n'a été rapporté après l'administration de doses de curcumine atteignant 5 g/kg. (9) Ainsi, aucune toxicité aiguë n'a été décrite chez les animaux.

Une étude a évalué les paramètres pharmacocinétiques d'une préparation de curcumine chez des volontaires humains sains après une dose orale unique. Certains effets secondaires ont été rapportés après l'administration de curcumine (10-12 g). Ces effets secondaires ont été qualifiés de non graves, car ils correspondent au grade 1 de la classification OMS des grades de toxicité. Selon cette étude, la curcumine est considérée comme sûre à utiliser. (98)

## **b. Toxicités chronique et subchronique**

Une étude a été réalisée sur 90 jours, en administrant 100 mg/kg/j d'un extrait éthanolique de rhizome de *Curcuma longa L.* à des souris. Les résultats soutiennent que la curcumine serait dépourvue d'effets toxiques. Aucune mortalité n'est survenue pendant l'étude.

En revanche, des variations de poids des poumons, du cœur et des organes sexuels ont été observés. Aucun effet spermatotoxique n'a été noté pourtant une mobilité accrue des spermatozoïdes et une augmentation de leurs nombres ont été rapportés mais ces observations n'étaient pas statistiquement significatives. De plus, une exploration hématologique a révélé une chute du taux de globules blancs et rouges par rapport au groupe contrôle. (9)

Une autre étude plus récente portant sur l'administration *per os* de curcumine allant jusqu'à 1000 mg/kg/j pendant 90 jours n'a pas rapporté d'effets toxiques ni de mortalité. (9)

Le *National Toxicology Program* (1993) a évalué la toxicité d'oléorésine de curcuma (contenant 79 à 85 % de curcumine). Les rats et les souris ont été nourris avec des régimes contenant de l'extrait de curcuma à des doses variables pendant 2 ans. Aucune mortalité n'a été notée chez les rats.

Il a été montré que les animaux pouvaient tolérer des régimes alimentaires contenant jusqu'à 50 000 ppm d'oléorésine de curcuma. Aucune preuve d'activité cancérogène n'a été démontrée chez les rats mâles. Des preuves équivoques d'activité cancérogène ont été notées avec une incidence accrue d'adénomes et de carcinomes chez les rats femelles et les souris mâles et femelles.

En conclusion, l'augmentation de l'incidence d'adénomes et de carcinomes chez les rats femelles et les souris mâles et femelles à certains niveaux d'exposition ne permet pas d'écarter un effet cancérogène de l'oléorésine. En revanche, aucune preuve d'activité cancérogène n'a été relevée chez les rats mâles quel que soit le

niveau d'exposition testé. Enfin, il n'existe pas de données relatives à la cancérogénèse portant sur la curcumine seule. (11, 98)

De plus, une étude a révélé que la curcumine peut favoriser la formation de ERO et favoriser le cancer du poumon chez la souris. Des doses plus élevées de curcumine augmentent les niveaux de cellules ERO, jouant un rôle important dans la cancérogénèse. (98)

Dans les études précliniques systématiques d'innocuité commandées par le National Cancer Institute, aucun effet toxique n'a été déclaré à des doses de 3,5 g/kg administrées pendant 3 mois chez des rats, des chiens et des singes. (98)

L'ajout de curcuma (0,5 %) ou de curcumine (0,015 %) à l'alimentation des souris n'a pas causé d'aberrations chromosomiques et n'a pas eu d'incidence significative sur les taux de gestation, la quantité d'embryons vivants et morts, le total des implantations. (98)

Une étude sur la reprotoxicité de la curcumine au cours de deux générations successives a été réalisée chez le rat. Aucun effet toxique n'a été observé sur les paramètres de reproduction chez les rats qui ont reçu des doses journalières dans leur alimentation jusqu'à 10 000 ppm de curcumine au cours de deux générations successives en comparaison avec un groupe témoin sans curcumine. L'extrait éthanolique à 70 % de curcuma à des concentrations de 5, 35 et 70 µg de curcumine n'a présenté aucune mutagénicité sur la base du test d'Ames. Il en est de même pour l'HE de curcuma. L'oléorésine de curcuma contenant de 79 à 85 % de curcumine ne s'est pas révélée mutagène dans une étude *in vitro* conduite sur les souches de *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA1537 ou TA98. En revanche, elle induisait des augmentations faibles mais significatives de la fréquence des aberrations chromosomiques dans des cultures de cellules ovariennes de hamster chinois, en absence de S9 (système exogène d'activation enzymatique issu d'un homogénéisât de foies de rat). (9)

Les résultats obtenus dans le test d'Ames, les tests d'aberrations chromosomiques, des micronoyaux et des gamètes *in vivo* n'ont pas montré de mutagénicité/génotoxicité du curcuma et de ses extraits. (9)

Différentes études chez l'Homme permettent de dire que la consommation de curcuma et curcumine à hautes doses (jusqu'à 8-12 g par jour) ne montre pas d'effet toxique. Cependant pour des doses supérieures à 8 g par jour de curcumine des EI ont souvent été retrouvés. (98)

Il en est de même pour la curcumine de synthèse. Les résultats négatifs du test d'Ames et du test *in vivo* des micronoyaux chez le rongeur ne suggèrent pas d'effet mutagène.

En revanche, dans l'expérience à court terme en présence de S9, la curcumine à 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  a induit une augmentation dose-dépendante de la fréquence d'aberrations chromosomiques statistiquement significative. (9)

En milieu alcalin, la curcumine se dégrade rapidement en acide férulique puis en vanilline. Au niveau de l'excrétion biliaire, il apparaît d'autres produits de dégradation, notamment les acides dihydroférulique et férulique. Pour les produits de dégradation, le statut de GRAS (en anglais : *Generally Recognized As Safe*) a été reconnu pour la vanilline pour une utilisation alimentaire avec une dose journalière admissible de 10 mg/kg. Enfin, dans la littérature, des effets hépatoprotecteurs de la vanilline ont été rapportés expérimentalement mais pas d'effets hépatotoxiques. L'aldéhyde férulique, polyphénol présent dans l'alimentation courante, est retrouvé notamment dans des alcools vieillissants en fûts de bois. Aucune donnée relative à sa toxicité éventuelle n'a été retrouvée dans la littérature. Une évaluation menée par l'Efsa (*European Food Safety Authority*) ne met pas en évidence de risque lié à l'utilisation de cette substance. Des effets hépatoprotecteurs ont été décrits pour cette molécule dans la littérature, mais pas d'effets hépatotoxiques. (9)

Dans une autre étude développée chez la souris, l'administration alimentaire de l'épice entière curcuma (0,2%, 1,0%, 5,0%) ou de l'extrait éthanolique de curcuma (0,05 %, 0,25 %) pendant 14 jours a causé une hépatotoxicité. Dans une étude, des

chercheurs ont donné aux rats et aux souris femelles du curcuma (0, 1 et 5%) et de l'extrait de curcuma à l'éthanol (0, 0,05 et 0,25%) dans leur alimentation pendant 14 et/ou 90 jours. Une hépatotoxicité, une réduction du gain de poids corporel et des altérations du poids absolu et/ou relatif du foie ont été détectées chez des souris et des rats nourris avec une forte dose de curcuma pendant de plus longues périodes. (98)

D'autres études montrent des anomalies hépatiques en lien avec une production accrue d'espèces réactives dérivées de l'oxygène et de la cytokine pro-inflammatoire IL-6 et avec une diminution de l'activité des enzymes anti-oxydantes la dismutase superoxyde et la glutathion-S-transférase. L'hépatotoxicité s'est montrée réversible un mois après l'arrêt de l'administration de curcumine.

Ces résultats peuvent sembler paradoxaux, étant donné l'abondante littérature scientifique sur les effets antioxydants et hépatoprotecteurs du curcuma et de la curcumine. La dose administrée semble être un paramètre essentiel dans ces observations. En effet, des doses faibles de curcumine ont un effet antioxydant alors que des doses élevées (supérieures à 10 µM) ont un effet pro-oxydant tel qu'évalué dans un modèle *in vitro* d'hémolyse induite par l'AAPH (dichlorhydrate de 2,2'-azobis-(2-amidinopropane)).

En conclusion, alors que le curcuma et la curcumine sont considérés comme hépato-protecteurs, des études suggèrent que des doses élevées de curcuma ou de curcumine sont hépatotoxiques chez l'animal. Des études complémentaires sont donc absolument nécessaires afin de mieux comprendre cette toxicité.

De plus, [en France](#), 15 cas d'atteintes hépatiques ont été enregistrés et analysés par le dispositif de nutrivigilance.

[En Italie](#), l'Institut supérieur de la santé coordonnant le système de phytovigilance a reçu entre le 1<sup>er</sup> avril 2002 et le 15 juillet 2019 des rapports de 28 cas d'hépatites aiguës associées à la prise de produits contenant du curcuma.

[Au Canada](#), les données ont été recherchées sur Canada Vigilance sur la période du 1<sup>e</sup> janvier 1965 au 31 mai 2021. Il y a 158 déclarations enregistrées impliquant au

moins un produit contenant du curcuma, de la curcumine ou des curcuminoïdes. Sur ces 158 déclarations, 9 cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés.

Aux États-Unis, les données ont été recherchées en septembre 2021 dans la base de données FDA-Medwatch. Pour les ingrédients curcuma et curcumine, 74 déclarations ont été rapportées. Sur ces 74 déclarations, les atteintes du système nerveux (malaise), digestives (toxicité gastro-intestinale) et hépatiques sont les plus souvent rapportées. Une recherche a également été menée avec le terme « turmeric<sup>25</sup> ». Cette recherche fait ressortir 216 déclarations dont 38 rapportent une atteinte hépatobiliaire. Pour l'ensemble des déclarations issues des vigilances canadienne et américaine, le curcuma ou la curcumine étaient systématiquement associés à d'autres ingrédients ou médicaments.

La consommation de curcuma chez l'Homme se situe généralement entre 0,2 à 0,6 g par jour et les doses toxiques observées dans ces études réalisées chez le rongeur sont au moins 50 fois supérieures. Ces quantités pourraient cependant être atteintes avec les formes à biodisponibilité augmentée disponibles sur le marché du complément alimentaire. Ainsi, l'innocuité du curcuma reposant sur des arguments relatifs à sa très faible biodisponibilité est à reconsidérer. (9)

---

<sup>25</sup> Safran des Indes.

THÈSE SOUTENUE par Mme ALBAREZ Diana

### CONCLUSIONS

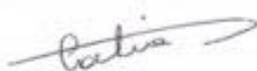
L'étude bibliographique que nous avons menée permet de conclure que le curcuma, et en particulier la curcumine son principe actif majeur, présente potentiellement d'importantes propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes, anti-infectieuses, anticancéreuses, cardio-protectrices, hépato-protectrices et neuro-protectrices.

Cependant, la plupart des études ayant été réalisées sur des modèles animaux ou *in vitro* et de petits effectifs, il est nécessaire d'étayer ces données initiales par des études précliniques et cliniques de plus grande ampleur chez l'Homme, en utilisant des formes galéniques présentant davantage de biodisponibilité que la forme orale, telles que les liposomes et les micelles. Ces études devraient permettre de déterminer la forme galénique la plus efficace, les doses à utiliser et les différentes maladies cibles. Par ailleurs, les améliorations de la biodisponibilité pouvant conduire à une augmentation de toxicité du curcuma en raison des effets cytotoxiques de la curcumine, il sera nécessaire de prouver l'efficacité des nouvelles formes utilisées ainsi que leur innocuité.

Enfin, il serait également intéressant d'étudier d'autres constituants du curcuma, en particulier ceux contenus dans l'huile essentielle également dotés d'activité biologique.

En conclusion, le curcuma, « épice aux milles vertus pour la santé », n'a pas fini de nous en apprendre et semble être promis à un bel avenir !

Le Directeur de thèse,



Le Président,



Vu pour l'autorisation de  
Soutenance

Dijon, le  
Le Vice-Doyen,

Eric LESNIEWSKA



# Bibliographie

- (1) Aggarwal BB, Bhatt ID, Ichikawa H, Ahn KS, Sethi G, Sandur SK, et al. 10 Curcumin — Biological and Medicinal Properties. :72.
- (2) Aggarwal BB, Gupta SC, Sung B. Curcumin: an orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers. *Br J Pharmacol.* août 2013;169(8):1672-92.
- (3) Akbari M, Lankarani KB, Tabrizi R, Ghayour-Mobarhan M, Peymani P, Ferns G, et al. The Effects of Curcumin on Weight Loss Among Patients With Metabolic Syndrome and Related Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2019;10:649.
- (4) Akhila KS, Gopi S. CHAPTER 1 Turmeric – The Miraculous Herb from Ancient India and its Historical Background. 2020;1-29.
- (5) ALVITYL Unicur x20comprimés - Parapharmacie en ligne - Prado Mermoz. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.parapharmacie-et-medicament.com/ALVITYL-Unicur-x20comprimes/p/4/653/100550/>
- (6) Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Mol Pharmaceutics.* 1 déc 2007;4(6):807-18.
- (7) Angiosperm Phylogeny Website. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>
- (8) Antony B, Merina B, Iyer VS, Judy N, Lennertz K, Joyal S. A Pilot Cross-Over Study to Evaluate Human Oral Bioavailability of BCM-95®CG (Biocurcumax™), A Novel Bioenhanced Preparation of Curcumin. *Indian J Pharm Sci.* 2008;70(4):445-9.
- (9) Anses. (2022) Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma (autosaisine 2019-SA-0111). Maisons-Alfort : Anses, 178 p
- (10) Arkogélules® Curcuma Pipérine – Arkopharma France. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-curcuma-piperine>
- (11) Atkin SL, Katsiki N, Derosa G, Maffioli P, Sahebkar A. Curcuminoids Lower Plasma Leptin Concentrations: A Meta-analysis. *Phytother Res.* déc 2017;31(12):1836-41.
- (12) Azhdari M, Karandish M, Mansoori A. Metabolic benefits of curcumin supplementation in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res.* mai 2019;33(5):1289-301.
- (13) Bahramsoltani R, Rahimi R, Farzaei MH. Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: A review. *J Ethnopharmacol.* 14 sept 2017;209:1-12.

- (14) Berry A, Collacchi B, Masella R, Vari R, Cirulli F. Curcuma Longa, the “Golden Spice” to Counteract Neuroinflammation and Cognitive Decline—What Have We Learned and What Needs to Be Done. *Nutrients*. mai 2021;13(5):1519.
- (15) Biotechnie Curcuma Plus Digestion Bio 60 comprimés | Prix bas. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.atida.fr/biotechnie-curcuma-plus-digestion-bio-60-comprimés.html?\\_\\_store=atida\\_fr\\_fr&srsId=AdGWZVRHEmASwcM\\_qeE47bFNOYwkHJDUreFZPUPXtKvno3vyz5pPUlelcd4](https://www.atida.fr/biotechnie-curcuma-plus-digestion-bio-60-comprimés.html?__store=atida_fr_fr&srsId=AdGWZVRHEmASwcM_qeE47bFNOYwkHJDUreFZPUPXtKvno3vyz5pPUlelcd4)
- (16) Buonomo AR, Scotto R, Nappa S, Arcopinto M, Salzano A, Marra AM, et al. The role of curcumin in liver diseases. *Arch Med Sci*. oct 2019;15(6):1608-20.
- (17) Canistro D, Chiavaroli A, Cicia D, Cimino F, Curro D, Dell Agli M, et al. The pharmacological basis of the curcumin nutraceutical uses: an update. *Pharm Adv*. juin 2021;03(02):421.
- (18) Ce qu'il faut savoir sur l'arthrite, l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde. *OPPQ*. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://oppq.qc.ca/blogue/arthrite-arthrose-polyarthrite-rhumatoïde/>
- (19) Chadeud M, Emberger L. *Traité de botanique, fascicule II : Les végétaux vasculaires*. Paris. Masson. 1960 : 1158-1162.
- (20) Chandan S. et al. Curcumin use in ulcerative colitis: is it ready for prime time? A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Annals of Gastroenterology* 2020, 33(1), 53-58.
- (21) Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current Science*. 2004;87(1):44-53.
- (22) Chevallier A. *Encyclopédie des plantes médicinales*. Paris: Larousse; 2001.
- (23) Cinq mouvements, 5 éléments de la MTC. Shentao. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <http://shentao.fr/shentao-la-mtc/232-2/>
- (24) Clark CCT, Ghaedi E, Arab A, Pourmasoumi M, Hadi A. The effect of curcumin supplementation on circulating adiponectin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr*. oct 2019;13(5):2819-25.
- (25) Clayton EG, Hassall AH. *A compendium of food-microscopy with sections on drugs, water, and tobacco* [Internet]. London, Baillière, Tindall and Cox; 1909 [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <http://archive.org/details/compendiumoffood00clayrich>
- (26) Comprendre la dépression. [cité 24 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/depression-troubles-depressifs/comprendre-depression>
- (27) Copetti PM, Bissacotti BF, da Silva Gündel S, Bottari NB, Sagrillo MR, Machado AK, et al. Pharmacokinetic profiles, cytotoxicity, and redox metabolism of free and nanoencapsulated curcumin. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 1

- juin 2022;72:103352.
- (28) Cuomo J, Appendino G, Dern AS, Schneider E, McKinnon TP, Brown MJ, et al. Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. *J Nat Prod.* 25 avr 2011;74(4):664-9.
- (29) Cui J, Yu B, Zhao Y, Zhu W, Li H, Lou H, et al. Enhancement of oral absorption of curcumin by self-microemulsifying drug delivery systems. *Int J Pharm.* 17 avr 2009;371(1-2):148-55.
- (30) Curcuma — acadpharm. [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/index.php?title=Curcuma&oldid=336468>
- (31) Curcuma. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Curcuma&oldid=195357149>
- (32) Curcuma - Phytothérapie - VIDAL. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/curcuma-longa.html>
- (33) Curcuma L. | Plants of the World Online | Kew Science. Plants of the World Online. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:331178-2>
- (34) Curcuma longa L., 1753 [Internet]. Inventaire National du Patrimoine Naturel. [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: [https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\\_nom/447931](https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/447931)
- (35) Curcumine pour articulations - arthrose. Bouger sans Douleur. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.bougersansdouleur.fr/curcumine/>
- (36) Daveluy A, Géniaux H, Thibaud L, Mallaret M, Miremont-Salamé G, Haramburu F. Probable Interaction Between an Oral Vitamin K Antagonist and Turmeric (Curcuma longa). *Therapies.* 1 nov 2014;69(6):519-20.
- (37) Démangeaisons de la peau ou prurit cutané. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/demangeaisons-peau/definition-causes>
- (38) Dépression · Inserm, La science pour la santé. Inserm. [cité 24 août 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/depression/>
- (39) Derosa G, Maffioli P, Simental-Mendía LE, Bo S, Sahebkar A. Effect of curcumin on circulating interleukin-6 concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* sept 2016;111:394-404.
- (40) Enwemeka CS, Bumah VV, Castel JC, Suess SL. Pulsed blue light, saliva and curcumin significantly inactivate human coronavirus. *J Photochem Photobiol B.* févr 2022;227:112378.
- (41) Farzaei MH, Zobeiri M, Parvizi F, El-Senduny FF, Marmouzi I, Coy-Barrera E, et al. Curcumin in Liver Diseases: A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Clinical Perspective. *Nutrients.* 1 juill 2018;10(7):E855.
- (42) Ghazvini K, Keikha M. Can Curcumin be used as a therapeutic agent to eradicate

- Helicobacter pylori infection? Evidence from human clinical trials. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 1 mars 2021;56(1):93-7.
- (43) Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as « Curecumin »: from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol*. 15 févr 2008;75(4):787-809.
- (44) Golonko A, Lewandowska H, Świsłocka R, Jasińska UT, Priebe W, Lewandowski W. Curcumin as tyrosine kinase inhibitor in cancer treatment. *Eur J Med Chem*. 1 nov 2019;181:111512.
- (45) Guimarães AF, Vinhas ACA, Gomes AF, Souza LH, Krepsky PB. ESSENTIAL OIL OF CURCUMA LONGA L. RHIZOMES CHEMICAL COMPOSITION, YIELD VARIATION AND STABILITY. *Química Nova* [Internet]. 1 juill 2020 [cité 15 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.scienceopen.com/document?vid=44cea123-5ef1-46fe-b95d-06baa2727cbf>
- (46) Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J*. janv 2013b;15(1):195-218.
- (47) Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV. Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci*. juin 2008;65(11):1631-52.
- (48) <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/25/liste-a-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-4.pdf>
- (49) <https://www.iucnredlist.org/species/88308047/88308057>.
- (50) Huang J, Qin S, Huang L, Tang Y, Ren H, Hu H. Efficacy and safety of Rhizoma curcumea longae with respect to improving the glucose metabolism of patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Hum Nutr Diet*. oct 2019;32(5):591-606.
- (51) Hussaarts KGAM, Hurkmans DP, Oomen-de Hoop E, van Harten LJ, Berghuis S, van Alphen RJ, et al. Impact of Curcumin (with or without Piperine) on the Pharmacokinetics of Tamoxifen. *Cancers (Basel)*. 22 mars 2019;11(3):E403.
- (52) Ibáñez MD, Blázquez MA. Curcuma longa L. Rhizome Essential Oil from Extraction to Its Agri-Food Applications. A Review. *Plants (Basel)*. 28 déc 2020;10(1):44.
- (53) Jansen, P.C.M., 2005. Curcuma longa L. In: Jansen, P.C.M. & Cardon, D. (Editors). PROTA (Plant Resources of Tropical Africa / Ressources végétales de l'Afrique tropicale), Wageningen, Netherlands. Consulté le 26 juin 2022.
- (54) Jiang Huang (Turmeric) in Chinese Medicine. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.meandqi.com/herb-database/turmeric>
- (55) Jin T, Zhang Y, Botchway BOA, Zhang J, Fan R, Zhang Y, et al. Curcumin can improve Parkinson's disease via activating BDNF/PI3k/Akt signaling pathways. *Food Chem Toxicol*. juin 2022;164:113091.
- (56) JO UE 31/03/21 règlement d'exécution 2021/551

- (57) Karimian MS, Pirro M, Majeed M, Sahebkar A. Curcumin as a natural regulator of monocyte chemoattractant protein-1. *Cytokine Growth Factor Rev.* févr 2017;33:55-63.
- (58) Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules.* 13 août 2019;24(16):E2930.
- (59) Krishnaswamy K. *Turmeric: The Salt of the Orient is the Spice of Life.* Allied Publishers; 2006.
- (60) Kutluay SB, Doroghazi J, Roemer ME, Triezenberg SJ. Curcumin inhibits herpes simplex virus immediate-early gene expression by a mechanism independent of p300/CBP histone acetyltransferase activity. *Virology.* 10 avr 2008;373(2):239-47.
- (61) Laurindo LF, Barbalho SM, Joshi RK, Rezende B de A, de Alvares Goulart R, Guiguer EL, et al. Curcuma longa and curcumin on metabolic syndrome: a systematic review. *Longhua Chin Med.* déc 2021;4:32-32.
- (62) Lavekar G, Padhi M, Srikanth N, Bharati. CLASSICAL AYURVEDIC PRESCRIPTIONS FOR COMMON DISEASES. 2010.
- (63) Le curcuma en médecine chinoise. *Calebasse Verte.* [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://calebasse.com/blog/le-pouvoir-des-plantes/le-curcuma-en-medecine-chinoise-une-plante-aux-mille-vertus>
- (64) Le lichen plan buccal. *Le courrier du dentiste.* [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://www.lecourrierdudentiste.com/dossiers-du-mois/le-lichen-plan-buccal-mise-au-point.html>
- (65) Loap S. Curcuma (partie I). *Phytothérapie.* 1 févr 2008a;6(1):22-8.
- (66) Lopresti AL. Potential Role of Curcumin for the Treatment of Major Depressive Disorder. *CNS Drugs.* févr 2022;36(2):123-41.
- (67) Ma Z, Wang N, He H, Tang X. Pharmaceutical strategies of improving oral systemic bioavailability of curcumin for clinical application. *J Control Release.* 28 déc 2019;316:359-80.
- (68) Maiti K, Mukherjee K, Gantait A, Saha BP, Mukherjee PK. Curcumin-phospholipid complex: Preparation, therapeutic evaluation and pharmacokinetic study in rats. *Int J Pharm.* 7 févr 2007;330(1-2):155-63.
- (69) Malécot V. Les règles de nomenclature - Histoire et fonctionnement. :37. Société Française de Systématique, pp.41-76, 2008. hal-00729760
- (70) Manarin G, Anderson D, Silva JM e, Coppede J da S, Roxo-Junior P, Pereira AMS, et al. Curcuma longa L. ameliorates asthma control in children and adolescents: A randomized, double-blind, controlled trial. *Journal of Ethnopharmacology.* 2019;238:111882.
- (71) Mansour-Ghanaei F, Pourmasoumi M, Hadi A, Joukar F. Efficacy of curcumin/turmeric

- on liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Integr Med Res.* mars 2019;8(1):57-61.
- (72) Maya S, Sabitha M, Nair SV, Jayakumar R. Phytomedicine-Loaded Polymeric Nanomedicines: Potential Cancer Therapeutics. In: Dutta PK, Dutta J, éditeurs. *Multifaceted Development and Application of Biopolymers for Biology, Biomedicine and Nanotechnology* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013 [cité 27 sept 2022]. p. 203-39. (Advances in Polymer Science). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/12\\_2012\\_195](https://doi.org/10.1007/12_2012_195)
- (73) Mazza G. *Curcuma longa* [Internet]. Monaco Nature Encyclopedia. 2013 [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.monaconatureencyclopedia.com/curcuma-longa/?lang=en>
- (74) Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, Jalili A, Banikazemi Z, Sahebkar A. Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies. *Biomed Pharmacother.* janv 2017;85:102-12.
- (75) NASH (maladie du soda, du foie gras). [cité 24 août 2022]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2070237-nash-maladie-du-soda-foie-gras-cause-symptomes-traitement-coca-regime-soigner/>
- (76) Nebrisi EE. Neuroprotective Activities of Curcumin in Parkinson's Disease: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 18 oct 2021;22(20):11248.
- (77) Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J Med Chem.* 9 mars 2017;60(5):1620-37.
- (78) Nisar T, Iqbal M, Raza A, Safdar M, Iftikhar F, Waheed M. Turmeric: A Promising Spice for Phytochemical and Antimicrobial Activities. 1 janv 2015;15:1278-88.
- (79) Pagano E, Romano B, Izzo AA, Borrelli F. The clinical efficacy of curcumin-containing nutraceuticals: An overview of systematic reviews. *Pharmacol Res.* août 2018;134:79-91.
- (80) Parsons ECM. Why IUCN Should Replace "Data Deficient" Conservation Status with a Precautionary "Assume Threatened" Status—A Cetacean Case Study. *Frontiers in Marine Science* [Internet]. 2016 [cité 15 sept 2022];3. Disponible sur: [https://www.academia.edu/30881446/Why\\_IUCN\\_Should\\_Replace\\_Data\\_Deficient\\_Conservation\\_Status\\_with\\_a\\_Precautionary\\_Assume\\_Threatened\\_Status\\_A\\_Cetacean\\_Case\\_Study](https://www.academia.edu/30881446/Why_IUCN_Should_Replace_Data_Deficient_Conservation_Status_with_a_Precautionary_Assume_Threatened_Status_A_Cetacean_Case_Study)
- (81) Paultre K, Cade W, Hernandez D, Reynolds J, Greif D, Best TM. Therapeutic effects of turmeric or curcumin extract on pain and function for individuals with knee osteoarthritis: a systematic review. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2021;7(1):e000935.
- (82) Phosphorylase Kinase Inhibition Therapy in Burns and Scalds. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://biodiscovery.pensoft.net/article/11207/>

- (83) Planchon. Bretin P. Précis de matière médicale. Tome 1, 5 ième édition. Paris. Maloine. 1946.
- (84) Prasad S, Aggarwal BB. Turmeric, the Golden Spice: From Traditional Medicine to Modern Medicine. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, éditeurs. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects [Internet]. 2nd éd. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011 [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92752/>
- (85) Psoriasis · Inserm, La science pour la santé. Inserm. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/psoriasis/>
- (86) PubliRédactionnel. Curcuma contre Alzheimer : les propriétés de la curcumine [Internet]. FemininBio. 2018 [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.femininbio.com/content/57421>
- (87) Qin S, Huang L, Gong J, Shen S, Huang J, Tang Y, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of 4 weeks or longer suggest that curcumin may afford some protection against oxidative stress. *Nutr Res.* déc 2018;60:1-12.
- (88) Ray A, Mohanty S, Jena S, Sahoo A, Acharya L, Panda PC, et al. Drying methods affects physicochemical characteristics, essential oil yield and volatile composition of turmeric (*Curcuma longa* L.). *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants.* 1 févr 2022;26:100357.
- (89) Résumé des caractéristiques du produit - BILLEROL, comprimé à croquer - Base de données publique des médicaments. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64614242&typedoc=R>
- (90) Résumé des caractéristiques du produit - CHOLEODORON, solution buvable en gouttes - Base de données publique des médicaments. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69457193&typedoc=R>
- (91) Sahebkar A, Cicero AFG, Simental-Mendía LE, Aggarwal BB, Gupta SC. Curcumin downregulates human tumor necrosis factor- $\alpha$  levels: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* mai 2016;107:234-42.
- (92) Salehi B, Stojanović-Radić Z, Matejić J, Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Martins N, et al. The therapeutic potential of curcumin: A review of clinical trials. *Eur J Med Chem.* 1 févr 2019;163:527-45.
- (93) Sangiovanni E, Dell'Agli M. Special Issue: Anti-Inflammatory Activity of Plant Polyphenols 2.0. *Biomedicines.* janv 2022;10(1):37.
- (94) Schiborr C, Kocher A, Behnam D, Jandasek J, Toelstede S, Frank J. The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly

- increased in healthy humans and differs between sexes. *Mol Nutr Food Res*. mars 2014;58(3):516-27.
- (95) Schneider A, Hossain I, VanderMolen J, Nicol K. Comparison of remicade to curcumin for the treatment of Crohn's disease: A systematic review. *Complement Ther Med*. août 2017;33:32-8.
- (96) Seyed Javad Kia, Arash Mansourian, Maryam Basirat, Mohsen Akhavan, Zahra Mohtasham-Amiri, Mahdiah-Sadat Moosavi. New concentration of curcumin orabase in recurrent aphthous stomatitis: A randomized, controlled clinical trial. *Journal of herbal medicine*. 2020;22:100336-.
- (97) Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA, Roomi A, Mahmood H, Saeed SA, et al. Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and Ca<sup>2+</sup> signaling. *Biochemical Pharmacology*. 1 oct 1999;58(7):1167-72.
- (98) Sharifi-Rad J, Rayess YE, Rizk AA, Sadaka C, Zgheib R, Zam W, et al. Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. *Front Pharmacol*. 15 sept 2020;11:01021.
- (99) Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med*. mai 1998;64(4):353-6.
- (100) Simental-Mendía LE, Pirro M, Gotto AM, Banach M, Atkin SL, Majeed M, et al. Lipid-modifying activity of curcuminoids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(7):1178-87.
- (101) Stomatite aphteuse récidivante - Troubles dentaires. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dentaires/sympt%C3%B4mes-des-pathologies-dentaires-et-buccales/stomatite-aphteuse-r%C3%A9cidivante>
- (102) Suresh D, Srinivasan K. Studies on the in vitro absorption of spice principles – Curcumin, capsaicin and piperine in rat intestines. *Food and Chemical Toxicology*. 1 août 2007;45(8):1437-42.
- (103) Tabrizi R, Vakili S, Akbari M, Mirhosseini N, Lankarani KB, Rahimi M, et al. The effects of curcumin-containing supplements on biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res*. févr 2019;33(2):253-62.
- (104) Takahashi M, Uechi S, Takara K, Asikin Y, Wada K. Evaluation of an oral carrier system in rats: bioavailability and antioxidant properties of liposome-encapsulated curcumin. *J Agric Food Chem*. 14 oct 2009;57(19):9141-6.

- (105) Vafaeipour Z, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Effects of turmeric (*Curcuma longa*) and its constituent (curcumin) on the metabolic syndrome: An updated review. *J Integr Med.* mai 2022;20(3):193-203.
- (106) Vaughn AR, Branum A, Sivamani RK. Effects of Turmeric (*Curcuma longa*) on Skin Health: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Phytother Res.* 2016;30(8):1243-64.
- (107) Vollono L, Falconi M, Gaziano R, Iacovelli F, Dika E, Terracciano C, et al. Potential of Curcumin in Skin Disorders. *Nutrients.* 10 sept 2019;11(9):E2169.
- (108) Wang Z, Singh A, Jones G, Winzenberg T, Ding C, Chopra A, et al. Efficacy and Safety of Turmeric Extracts for the Treatment of Knee Osteoarthritis: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Curr Rheumatol Rep.* 28 janv 2021;23(2):11.
- (109) Worthington L. Khao Soi Dao N.P. [Internet]. 2011 [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=93896351>
- (110) Yallapu MM, Gupta BK, Jaggi M, Chauhan SC. Fabrication of curcumin encapsulated PLGA nanoparticles for improved therapeutic effects in metastatic cancer cells. *J Colloid Interface Sci.* 1 nov 2010;351(1):19-29.
- (111) Yin J, Wei L, Wang N, Li X, Miao M. Efficacy and safety of adjuvant curcumin therapy in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *J Ethnopharmacol.* 10 mai 2022;289:115041.
- (112) Yuan F, Dong H, Gong J, Wang D, Hu M, Huang W, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials on the Effects of Turmeric and Curcuminoids on Blood Lipids in Adults with Metabolic Diseases. *Adv Nutr.* sept 2019;10(5):791-802.
- (113) Zeng L, Yu G, Hao W, Yang K, Chen H. The efficacy and safety of *Curcuma longa* extract and curcumin supplements on osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep.* 25 juin 2021;41(6):BSR20210817.
- (114) Zhang D et al. *Chinese Herbal Medicines*, 2012, 4(3): 205-212
- (115) Zhang HA, Kitts DD. Turmeric and its bioactive constituents trigger cell signaling mechanisms that protect against diabetes and cardiovascular diseases. *Mol Cell Biochem.* oct 2021;476(10):3785-814.

**TITRE DE LA THÈSE : Le curcuma, épice aux vertus médicinales**

**AUTEUR : ALBAREZ Diana**

**RESUMÉ :**

Cette thèse, qui expose les travaux scientifiques récents effectués sur le curcuma et son principe actif majeur la curcumine, fait le bilan des connaissances actuelles. Après une description botanique de la plante *Curcuma longa L.*, nous en présentons les principaux constituants chimiques (curcuminoïdes non volatiles, huile essentielle volatile et oléorésine constituée de composés volatiles et non volatiles). La partie suivante aborde l'utilisation du curcuma dans les médecines traditionnelles indienne, chinoise et européenne. Sont ensuite décrites les multiples propriétés pharmacologiques du curcuma et de la curcumine, en présentant chaque fois les cibles moléculaires et les pathologies concernées. Le chapitre suivant s'applique à la pharmacocinétique du curcuma et propose les différentes formulations améliorant sa biodisponibilité orale. Enfin, nous évoquons la toxicité du curcuma dans différentes populations avec ses éventuelles contre-indications, précautions d'emploi, interactions médicamenteuses, effets indésirables et surdosage avant de conclure.

**MOTS-CLÉS :** *Curcuma longa L.* ; Épice ; Curcumine ; Anti-inflammatoire ; Anti-oxydant ; Hépatoprotecteur ; Troubles digestifs