



HAL
open science

Curcuma domestica V. (Zingibéracées)

Emeline Lonchamp

► **To cite this version:**

Emeline Lonchamp. Curcuma domestica V. (Zingibéracées). Sciences pharmaceutiques. 2002. dumas-01398325

HAL Id: dumas-01398325

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01398325v1>

Submitted on 17 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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



Année : 2002

N°

7029

CURCUMA DOMESTICA V.
(Zingibéracées)

THESE

pour le

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

présentée et soutenue publiquement le 15 juillet 2002

par

Emeline LONCHAMPT*[Données à caractère personnel]***EXAMINATEURS de la THESE**

Président du jury : Madame MARIOTTE Anne-Marie - Professeur de pharmacognosie
Membre du jury : Madame VILLET Annick - Maître de conférences
Membre du jury : Monsieur TESSEIDRE Roland - Pharmacien

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

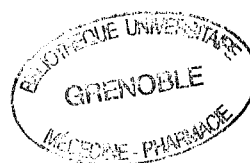
M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	<i>Josette</i>	<i>Chimie Analytique</i>
BAKRI	<i>Abdelaziz</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>
BENOIT-GUYOD	<i>Jean-Louis</i>	<i>Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie</i>
CALOP	<i>Jean</i>	<i>Pharmacie Clinique et Bio-technique</i>
CUSSAC	<i>Max</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
DECOUT	<i>Jean-Luc</i>	<i>Chimie Générale</i>
DEMENGE	<i>Pierre</i>	<i>Physiologie/Pharmacologie</i>
DROUET	<i>Emmanuel</i>	<i>Microbiologie-Immunologie</i>
FAVIER	<i>Alain</i>	<i>Biochimie</i>
GOULON	<i>Chantal</i>	<i>Physique-Pharmacie</i>
GRILLOT	<i>Renée</i>	<i>Parasitologie</i>
MARIOTTE	<i>Anne-Marie</i>	<i>Pharmacognosie</i>
RIBUOT	<i>Christophe</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie</i>
ROUSSEL	<i>Anne-Marie</i>	<i>Biochimie</i>
SEIGLE-MURANDI	<i>Françoise</i>	<i>Botanique et Cryptogamie</i>
STEIMAN	<i>Régine</i>	<i>Biologie Cellulaire</i>
WOUESSIDJEW	<i>Denis</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

MAITRES DE CONFÉRENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT	<i>Delphine</i>	<i>Parasitologie</i>
ALLENET	<i>Benoît</i>	<i>Pharmacie Clinique</i>
BARTOLI	<i>Marie-Hélène</i>	<i>Pharmacie Clinique et Biotech.</i>
BOUMENDJEL	<i>Ahcène</i>	<i>Pharmacognosie</i>
BURMEISTER	<i>Wilhelm</i>	<i>Physique</i>
CARON	<i>Cécile</i>	<i>Biologie Moléculaire</i>
CHARLON	<i>Claude</i>	<i>Chimie Pharmacie</i>
DELETRAZ	<i>Martine</i>	<i>Droit Economie pharmaceutique</i>
DIJOUX-FRANCA	<i>M.-Geneviève</i>	<i>Pharmacognosie</i>
DURMORT-MEUNIER	<i>Claire</i>	<i>Virologie moléculaire structur</i>
ESNAULT	<i>Danielle</i>	<i>Chimie Analytique</i>
FAURE	<i>Patrice</i>	<i>Biochimie C</i>
FAURE-JOYEUX	<i>Marie</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie.</i>
FOUCAUD-GAMEN	<i>Jacqueline</i>	<i>Bactériologie-Virologie.</i>
GEZE	<i>Annabelle</i>	<i>Pharmacotechnie Galénique</i>
GILLY	<i>Catherine</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
GUIRAUD	<i>Pascale</i>	<i>Biologie cellulaire</i>
GROSSET	<i>Catherine</i>	<i>Chimie analytique</i>
HININGER-FAVIER	<i>Isabelle</i>	<i>LBSO-Biochimie C</i>
KRIVOBOK	<i>Serge</i>	<i>Botanique-Cryptogamie</i>
MORAND	<i>Jean-Marc</i>	<i>Chimie thérapeutique</i>
NICOLLE	<i>Edwige</i>	<i>Chimie organique</i>
PERA	<i>Marie-Hélène</i>	<i>Chimie organique</i>
PEYRIN	<i>Eric</i>	<i>Chimie Analytique Alimentaire</i>
PINEL	<i>Claudine</i>	<i>Parasitologie</i>
RAVEL	<i>Anne</i>	<i>Chimie Analytique</i>
RIBUOT	<i>Diane</i>	<i>Physio. Pharmaco</i>
RICHARD	<i>Jean-Michel</i>	<i>Chimie Toxico-Ecotoxicologie</i>
RIONDEL	<i>Jacqueline</i>	<i>Physiologie Pharmacologie</i>
TAILLANDIER	<i>Georges</i>	<i>Chimie organique</i>
VILLEMMAIN	<i>Danièle</i>	<i>Physique Pharmacie</i>
VILLET	<i>Annick</i>	<i>Chimie analytique</i>

REMERCIEMENTS

Madame le professeur Anne-Marie MARIOTTE

Professeur de pharmacognosie à la faculté de médecine et de pharmacie de Grenoble.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Je vous ai beaucoup appréciée pour votre disponibilité, votre dynamisme, et vos conseils.

Veillez agréer ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Madame le maître de conférence Annick VILLET

Maître de conférence à la faculté de médecine et de pharmacie de Grenoble.

Vous avez accepté de juger mon travail et je vous en remercie.

Vous m'avez toujours accueillie avec disponibilité et gentillesse.

Vos connaissances m'ont aidé à compléter ce travail.

Veillez agréer ici l'expression de mon estime.

Monsieur Rolland TESSEIDRE.

Pharmacien.

Vous avez accepté d'être membre de mon jury et je vous en remercie.

Soyez assuré de ma sympathie, de ma vive reconnaissance ainsi que de toute notre amitié.

A mes parents,

Vous m'avez encouragé tout au long de mes études.

*Que ce travail soit le témoignage de tout l'amour et de toute la reconnaissance
que j'ai pour vous.*

A Mathias,

A Lucie,

A toute ma famille,

A tous mes amis,

Je dédie cette thèse.

INTRODUCTION

L'usage du *Curcuma domestica* remonte à presque 4000 ans avant Jésus Christ. En Inde, ce végétal servait d'épice principale. **Porteuse de croyance**, on l'utilisait souvent lors des cérémonies religieuses et, quotidiennement, on l'employait comme parfum ou autre **produit cosmétique**.

Enfin, le *Curcuma domestica* a longtemps été employé dans les systèmes de **médecine indienne Ayurvédique**. Il fut énuméré dans les répertoires Assyriens datant d'environ 600 ans avant Jésus Christ et plus tard, au premier siècle de notre ère, est également mentionné par Dioscorides.

Le *Curcuma domestica* occupe toujours une place prépondérante en Inde où il est encore ajouté à presque toutes les préparations culinaires composées de viande ou de légumes.

De nos jours, ce végétal dénué de toute toxicité, à la fois épice et remède, peut intervenir dans notre état de santé dans le cadre des thérapeutiques naturelles.

Cette thèse expose les travaux scientifiques récents effectués sur le *Curcuma domestica* dans les domaines de la botanique, la chimie et de la biologie.

Elle tente de faire le **bilan des connaissances actuelles** concernant les propriétés et les emplois du Curcuma.

Partie I

BOTANIQUE

Le genre *Curcuma*

Le genre *Curcuma* regroupe environ 73 espèces que l'on peut distinguer en deux groupes (28) :

- **les espèces ornementales** utilisées pour la beauté de leurs bractées.

Les plus courantes sont :

- le *Curcuma latifolia* Roxb
- le *Curcuma australasica*
- le *Curcuma leucorrhiza*

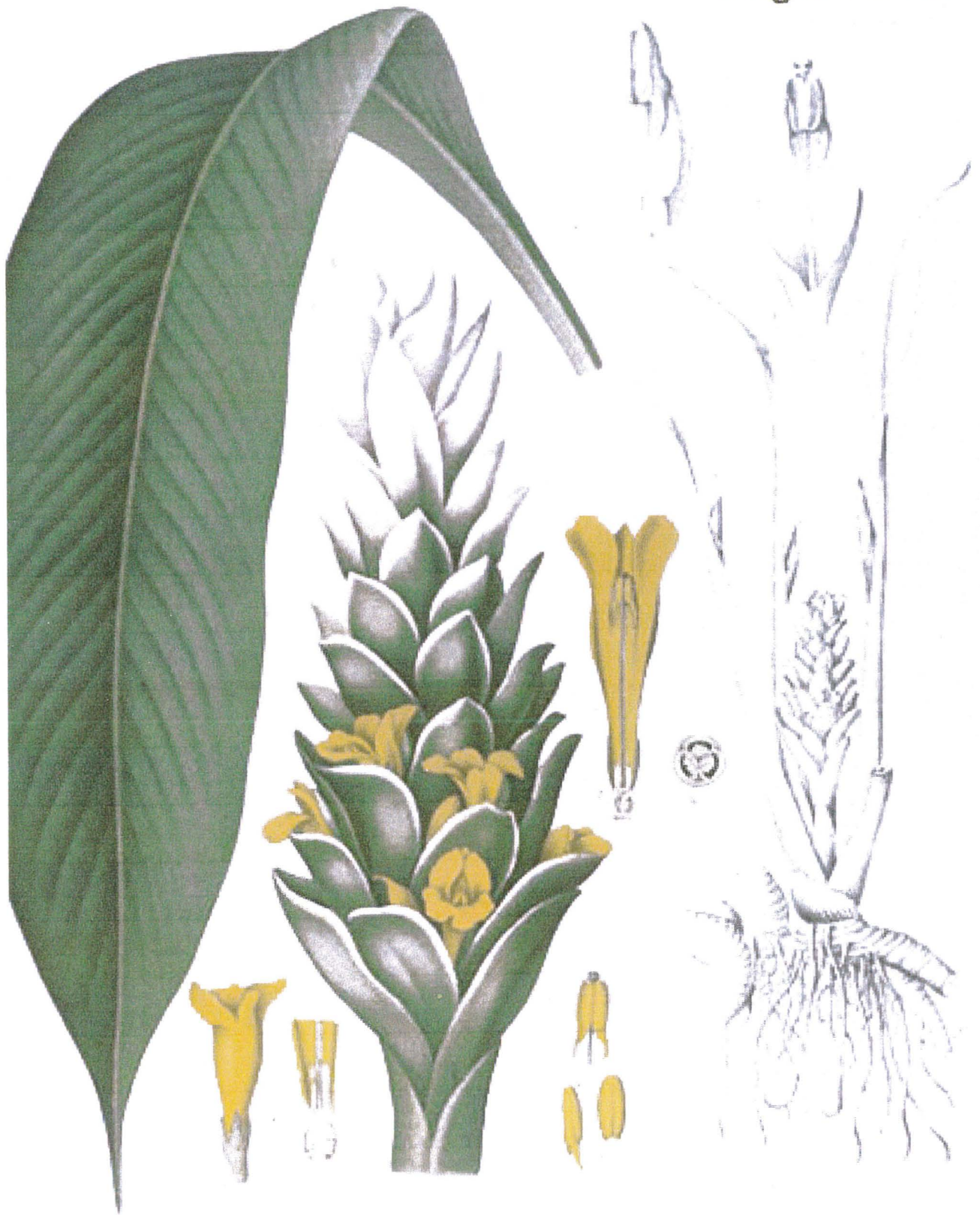
- **les espèces utilisées pour leurs rhizomes** :

- *Curcuma xanthorrhiza* syn *temoe lawacq*
- *Curcuma zedoria* Roxb
- *Curcuma aromatica* Salisb.
- *Curcuma amada*
- *Curcuma domestica* Valetton

Parmi ces espèces citées, seul le ***Curcuma domestica* Valetton** nous intéresse. Il peut être désigné sous divers synonymes. Ainsi, en France, le *Curcuma domestica* Valetton est synonyme de *Curcuma longa* Linné, et de safran des Indes.

L'appellation varie en fonction des pays : Turmeric en Angleterre, Kurkuma en Allemagne, Kunyit en Indonésie, Haldi en Inde, Huang de Jiang en Chine (31).

Zingiberaceae



Curcuma longa L

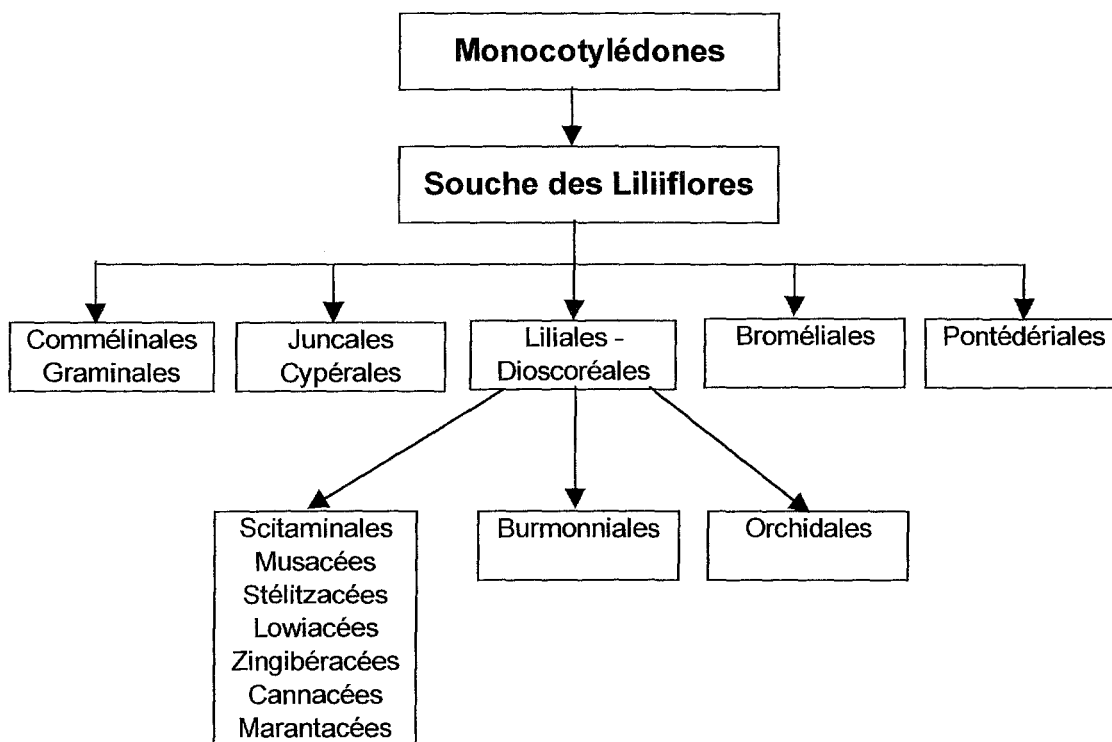
I.1 - LA PLANTE : *Curcuma domestica* V.

I.1.1 - Origine :

Cette plante herbacée, semble être originaire du **sud-est asiatique**. Elle provient également du **Sri Lanka**, de la **Chine**, de l'**Indonésie**, de la **Jamaïque**. L'essentiel de la production mondiale (80%) provient de l'**Inde**, en particulier des états bordant le Golfe du Bengale : Andhara, Pradesh, Tamil Nadu, Orissa, Maharasha, Karnataka et Kerala (11).

I.1.2 - Systématique et description botanique

Le *Curcuma domestica* appartient à la famille des **Zingibéracées** que l'on classe dans la systématique actuelle (17) :



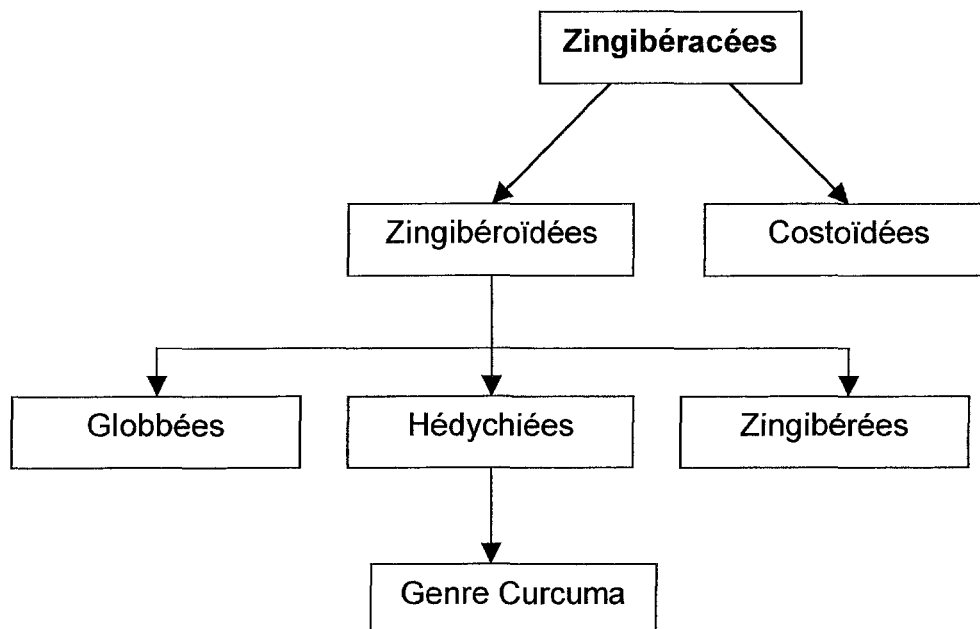
La famille des Zingibéracées est classée dans l'ordre des **Scitaminales**.

Cet ordre réunit les Musacées, les Strelitziacées, les Lowiacées, les Zingibéracées, les Cannacées et les Marantacées.

Bien que la parenté de toutes ces familles ne fasse aucun doute, on reconnaît deux groupes : l'un formé par les Musacées, les Stéliziacées, les Lowiacées, l'autre par les Zingibéracées, Cannacées et Marantacées.

L'ordre des Scitaminales appartient au Phylum des **Liliflores**. C'est le plus important des **Monocotylédones**. Les Liliacées, les Dioscoréales, les Scitaminales, les Burmonniales et les Orchidales font partie du même groupe, ce qui explique la ressemblance entre les fleurs de *Curcuma domestica* et celles d'Orchidées.

Dans la famille des Zingibéracées, le *Curcuma domestica* se situe dans la sous-famille des **Zingibéroïdées** et dans la tribu des **Hédychiées**.



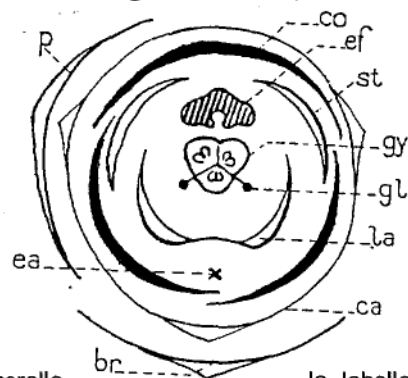
La famille des Zingibéracées comprend des plantes herbacées à (12) :

- feuilles engainantes, ligulées et distiques, limbe ovale ou lancéolé,
- rhizomes, formés de segments articulés avec, inférieurement, des racines adventives cylindriques,
- inflorescence dense, au sommet d'un axe nu à sa base, avec des bractées colorées,
- fleurs souvent décoratives avec une pré-feuille. Elles sont disposées en épis serrés et chacune occupe l'aisselle d'une bractée.

Ces fleurs sont :

- hermaphrodites et zygomorphes,
- à périanthe double, différencié en calice (en cloche, à trois divisions peu distinctes dont une antérieure et deux postérieures) et corolle (tubuleuse),
- à androcée ne comportant qu'une étamine fertile, la postérieure, les deux autres, staminodes antérieures, formant le labelle, réfléchi et pétaloïde. Le gynécée comprend 3 carpelles soudées en un ovaire infère et triloculaire. Chaque carpelle contient de nombreux ovules à placentation axile.
- cellules sécrétrices isolées à essence et matières colorantes.
- fruit en capsule loculicide,
- graines pourvues d'un albumen et d'un arille.

Figure n° 1: diagramme général de la fleur de Zingibéracées (CHADEFAUD et EMBERGER, 1960)



<u>Légende :</u>	A ¹ , axe	co, corolle	br, bractée	la, labelle
	br, bractée	st, staminode	ea, étamine avortée	p, préfeuille
	ca, calice	ea, étamine avortée	ef, étamine fertile	gy, gynécée
				gl, glandes

Le *Curcuma domestica* suit les caractères généraux énoncés ci-avant (72).

C'est une **plante herbacée**, vivace par un **rhizome** donnant naissance à une tige portant à la base des **gainés foliaires** et de très **grandes feuilles** vertes pétiolées, acuminées et **oblongues**, dont les nervures plus ou moins parallèle partent de la côte médiane .

Les **fleurs zygomorphes** apparaissent au niveau du sol et possèdent 3 sépales soudés et 3 grands pétales **jaune pâle**.

Des aisselles de gaines basiliaires partent des rameaux cylindriques épais, qui s'enfonçant obliquement dans le sol, donneront naissance à de nouvelles souches.

Les dimensions sont les suivantes :

- Rameaux aériens : 0.60 à 1 m de haut
- Feuilles : 70 cm de long, 15 cm de large
- Fleur : 5 à 7 cm de diamètre
- Axe florifère : 10 à 20 cm de long



I.1.3 – Culture :

La culture du *Curcuma domestica* nécessite un sol argileux, de texture souple et bien garni en **matières organiques** telles que de l'azote, des phosphates et de la potasse (engrais). Il croît avec des conditions d'irrigation ou sous des climats à **forte pluviométrie**, et se développe dans des endroits s'étendant du **niveau de la mer à une altitude de 1200 mètres** (11).

La plantation se fait à partir de rhizomes munis d'un ou deux bourgeons de **mi-juin à mi-juillet**. Dans les zones pluvieuses, les plantules émergent du sol un mois environ après la plantation.

La croissance végétative est très rapide durant les quatre premiers mois.

Ensuite, les rhizomes se développent et mûrissent pendant les mois d'hiver. Le stade de maturation optimal est atteint au bout de huit à neuf mois après la plantation et la **récolte** a lieu de **février à avril** (26).

I.1.4 – Récolte :

C'est le **rhizome** qui est exploité. On l'arrache quand les parties aériennes se flétrissent, huit à neuf mois après la plantation.

La récolte du *Curcuma domestica* s'effectue en **trois étapes** (26) :

- dans un premier temps, on débarrasse les rhizomes de la tige et des feuilles âgées,
- puis, on laboure la parcelle de façon à découvrir les rhizomes enfouis dans le sol,
- enfin, on ramasse les tubercules âgés à l'intérieur desquels s'est concentré la matière colorante.

Puis, les rhizomes vont subir différents **traitements préalables** avant la vente (11). C'est ainsi qu'ils seront cuits dans de l'eau éventuellement carbonatée (afin d'uniformiser leur couleur), séchés au soleil ou dans des fours (ce qui a pour but de raccourcir le processus), puis polis mécaniquement afin d'éliminer les restes de racines, écailles et couches superficielles. La surface externe est alors lisse et agréable.

I.2 - LA DROGUE : le rhizome

Le rhizome, de couleur jaune vif à l'intérieur, attribué à la curcumine, fournit la drogue.



I.2.1 – Caractères morphologiques :

Les rhizomes présentent simultanément deux formes, provenant de la même plante (72) :

- le **curcuma rond** produit par des tubercules primaires ovoïdes, de la grosseur d'un œuf de pigeon, recouvert d'écorce grisâtre, pourvue d'impressions circulaires,
- le **curcuma long** représente les rhizomes secondaires plus ou moins cylindriques, de la grosseur d'un doigt, portant des cicatrices provenant de branches latérales ou de rhizomes primaires, tubéreux et ovoïdes.

Ces rhizomes ont une **surface grise et sillonnée**. Les sillons sont obliques, irréguliers pour le curcuma rond et réguliers pour le curcuma long (48).

Leur **cassure est nette**, granuleuse, lisse, non fibreuse, légèrement brillante, de couleur uniformément jaune-orange et présente une zone corticale étroite et plus foncée à l'intérieur.

I.2.2 – Caractères organoléptiques (72)

Le *Curcuma domestica* a une odeur spéciale, **aromatique et épicée**.

Son parfum est un mélange de gingembre, muscade, orange.

Sa saveur est chaude, **âpre** et un peu amère.

Mâchés, les rhizomes de curcuma colorent la salive en jaune.

I.2.3 – Caractères microscopiques :

La structure anatomique des rhizomes est propre à celle des **Monocodylèdones**, avec un endoderme très net, de nombreux faisceaux libéroligneux dans le cortex et le cylindre central.

On observe successivement (48) :

- un **épiderme** comprenant des poils tecteurs unicellulaires, à paroi épaisse ,
- un **hypoderme** possédant deux ou trois couches de cellules parenchymateuses de forme irrégulière,
- un **cortex** composé de plusieurs couches de cellules rectangulaires ordonnées sous lesquelles se trouvent des cellules parenchymateuses à paroi fine, renfermant de l'amidon. Quelques cellules plus grandes, sont remplies de matières colorantes jaunes, d'autres plus petites, sont des cellules sécrétrices d'oléorésine,
- un **péricycle** constitué d'une couche de cellules rectangulaires,
- un **cylindre central** dans lequel se trouve des faisceaux vasculaires éparpillés ainsi que des cellules renfermant de l'amidon et des cellules à huiles essentielles.

Partie II

COMPOSITION CHIMIQUE

L'étude chimique du *Curcuma domestica* révèle l'existence de curcuminoïdes responsables de la coloration et des propriétés pharmacologiques de cette épice, d'une huile essentielle contenant une multitude de composés terpéniques et de divers composés secondaires.

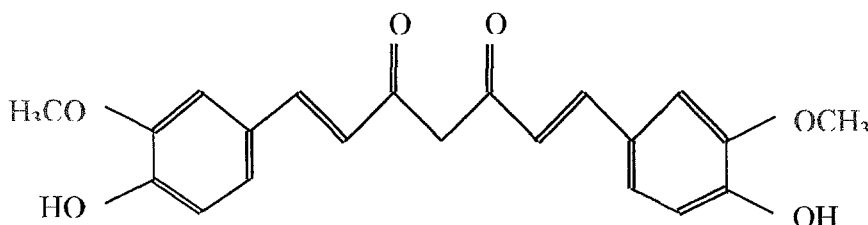
II.1 - LES CURCUMINOÏDES

La curcumine désigne en fait un ensemble de matières colorantes jaunes nommées curcuminoïdes (ou curcumines). Les curcuminoïdes furent séparées par chromatographie sur colonne de silice et isolées dès le début du 20^{ème} siècle (SRINIVASAN, 1953).

II.1.1 - Structure chimique (11) :

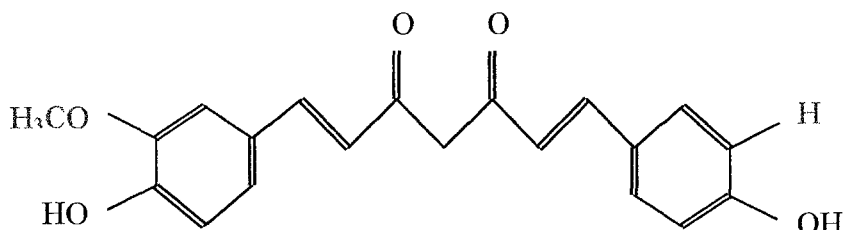
Les curcuminoïdes, **non entraînés à la vapeur**, sont des **composés phénoliques**, structurellement rattachés à un diarylheptane. Leur teneur varie beaucoup selon le cultivar et peut atteindre 8 %. Ces **pigments jaunes** sont surtout constitués de curcumine proprement dite, de déméthoxycurcumine et de bisdéméthoxycurcumine.

Le composé majoritaire de l'ensemble est la **curcumine I** (50 à 60%) ou le (E,E)1.7-bis-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1.6 heptandiène-3.5 dione.

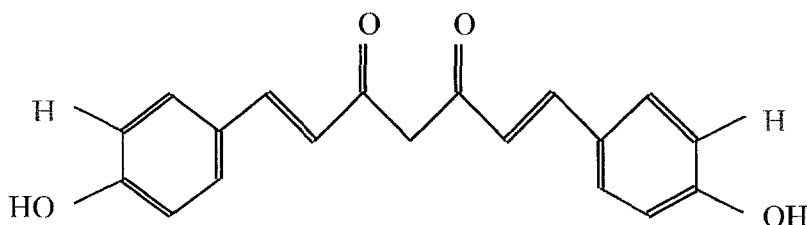


C'est une dicétone symétrique insaturée que l'on peut également nommer diferuloyl méthane (l'acide férulique est l'acide hydroxy-4-méthoxy-3-cinamique).

Les autres pigments pondéralement importants sont la **curcumine II** ou le demethoxycurcumine (bis-(4-hydroxycinnamoyl)-méthane), représentant 24% de l'ensemble de la curcumine.



Enfin, le bisdéméthoxycurcumine au **curcumine III** (=feruloyl-(4-hydroxycinnamoyl)-à 14 %.



D'après les scientifiques, ces pigments jaunes sont souvent accompagnés de dihydrocurcumine (1.7-bis-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1-héptène-3.5 dione).

Enfin, en 1993, KIUCHI et al (33) mettent en évidence un nouveau curcuminoïde nommé cyclocurcumine ou **curcumine IV**. Ce composé ayant la même formule brute que la curcumine I (C₂₁H₂₀O₆) posséderait des propriétés nématocides.

II.1.2 - Propriétés physico-chimiques (46)

A l'état pur, la curcumine se présente sous forme de poudre cristalline jaune orangée. Elle est insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éther, **soluble** dans l'alcool, le chloroforme, l'acide acétique, soluble dans les **corps gras**.

II.1.3 - Réactions d'identification

II.1.3.1 – Réactions de coloration (72)

La poudre de drogue possède une fluorescence jaune or vif et, additionnée d'un mélange anhydride acétique-H₂SO₄ concentré, développe une fluorescence rouge à 366 nm, due à la bis-demethoxycurcumine.

L'addition d'alcali (lessive de potasse ou de soude) directement sur la poudre produit une coloration rouge, l'addition d'acide sulfurique donne une coloration violette.

La présence de grains d'amidon, en majorité sous forme d'empois, est caractéristique de l'épice.

II.1.3.2 – Chromatographie sur couche mince (CCM) (75)

La CCM révèle 3 zones correspondant aux curcuminoïdes :

- la première tache a un R_f d'environ 0,4 sous fluorescence jaune et sous la lumière du jour,
 - les deux autres taches ont un R_f d'environ 0,5 sous lumière UV.
- (solvant : dichlorométhane / isopropyl éther / méthanol (1:8:5:0.5), support : plaque TLC en silicagel GF 254).

La CCM permet de distinguer le *Curcuma domestica* des autres genres (*cf* protocole expérimental en annexe n° 1). Ainsi, la présence de xanthorrhizol sur le chromatogramme est spécifique du *Curcuma xanthorrhiza*.

II.1.4 - Pouvoir colorant

On détermine le pouvoir colorant du *Curcuma domestica* en mesurant l'absorbance d'un extrait alcoolique à 425 nm, par spectrophotométrie (AFNOR, 1982).

II.1.5 - Extraction

ARCE et al (2) ont mis au point une méthode de laboratoire extrapolable au niveau industriel. La méthode consiste à libérer les substances lipophiles associées au colorant en employant des solvants de faible polarité et ensuite extraire le colorant à l'aide de solvants de forte polarité (cf figure n° 2).

Le processus comporte les étapes suivantes :

1 - **dégraissage** :

Les rhizomes secs et finement pulvérisés sont dégraissés avec du n-hexane pendant environ 100 heures, puis filtrés. En concentrant le n-hexane on obtient une substance de consistance huileuse, jaune.

2 - **extraction** :

La poudre extraite par l'hexane est ensuite traitée par l'éthanol absolu, à chaud, dans un système de reflux avec agitation pendant 5 heures, puis filtrée. Le filtrat est concentré à sec et on obtient un résidu marron clair.

3 - **séparation** :

Ce résidu est dilué à chaud dans un mélange éthanol-eau (80/20 v/v), puis traitée avec du n-hexane. On répète trois fois l'opération.

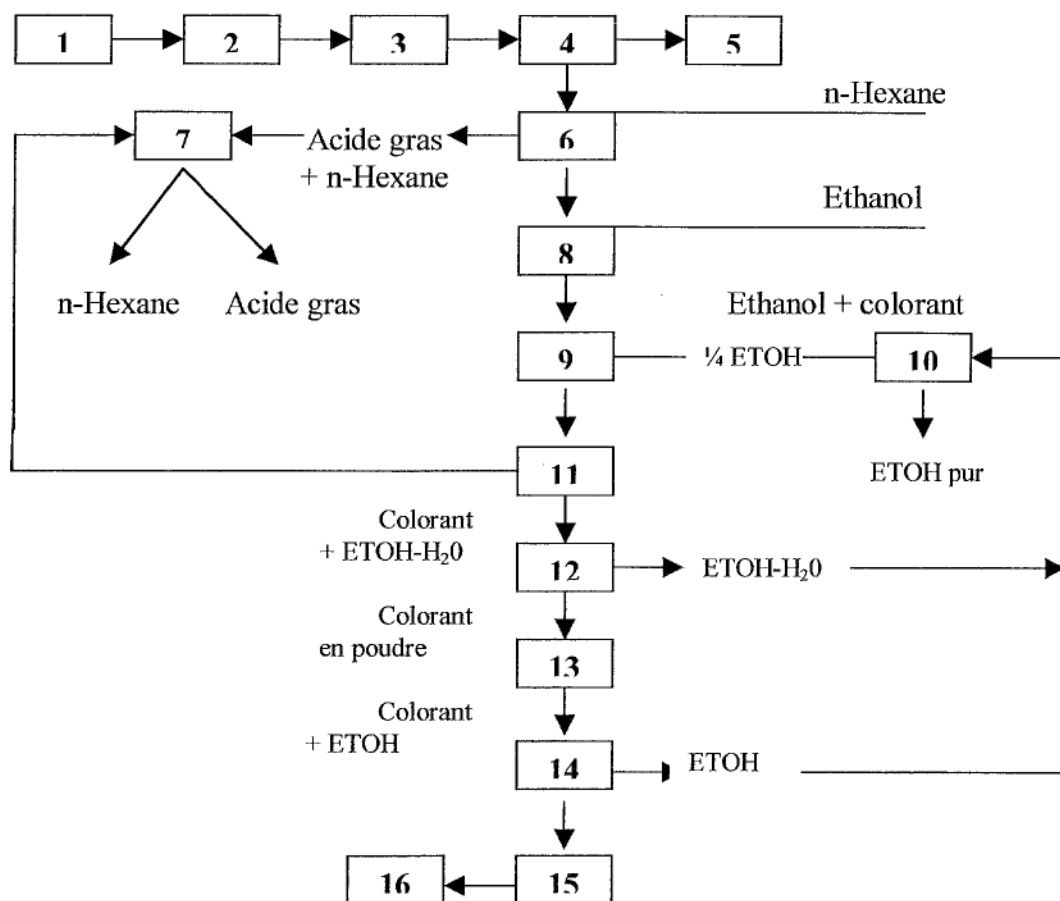
Deux phases se forment :

- la fraction hexanique avec les substances lipophiles résiduelles.
- la phase hydroalcoolique avec le colorant. En concentrant cette dernière, on obtient une poudre jaune amorphe.

4 - **cristallisation** :

La cristallisation et la recristallisation de la poudre précédente s'effectuent à l'aide de l'éthanol à une température de 18-20°. On obtient des cristaux oranges, prismatiques.

Figure n° 2 : schéma d'obtention de la curcumine (ARCE et al, 1992)



Légende :

1 – Matière première (Rhizomes de *Curcuma domestica*)
 2 – Lavage
 3 – Epluchage
 4 – Séchage
 5 – Pulvérisation
 6 – Dégraissage
 7 – Distillation du n-hexane
 8 – Extraction du colorant

9 – Evaporation
 10 – Distillation de l'éthanol
 11 – Extraction par partition de phases
 12 – Evaporation
 13 – Dissolution
 14 – Evaporation
 15 – Cristallisation
 16 – Produit

II.2 - L'HUILE ESSENTIELLE

L'odeur des rhizomes est due à la présence d'huile essentielle. Cette huile essentielle est isolée par **hydrodistillation**, la vapeur d'eau entraînant les substances volatiles. Sa teneur varie de **2 à 6 %** (soit 25 à 60 ml/kg) (46). Elle est décrite comme ayant une **odeur aromatique**, forte, jaune orangée et sert principalement à aromatiser certaines denrées alimentaires. A plus faible échelle, on l'utilise en parfumerie pour conférer au parfum un caractère oriental.

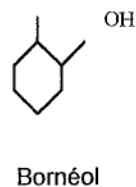
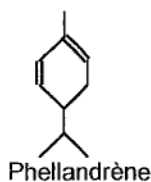
L'huile essentielle est surtout composée de **sesquiterpènes monocycliques** dont beaucoup sont spécifiques pour l'espèce.

Les composés majeurs sont : l' **α -turmérone** (30%), l'**ar-turmérone** (25 %), le **zingibérène** (25 %), les **α , β et γ -curcumènes** et les **β -sesquiphellandrène** (72).

En outre, de la germacrone et du β -bisabolène sont souvent présents. De nombreux autres sesquiterpènes ont été détectés en faible quantité : cinéole, le 1.8 bornéol, l' α -terpinolène, le β -caryophyllène, la curlone (dérivés oxygénés).

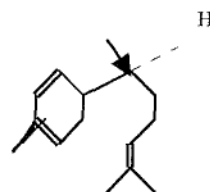
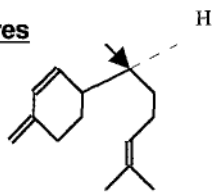
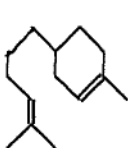
Figure n° 3 : principaux constituants de l'huile essentielle de *Curcuma Domestica* (46)

• Monoterpènes

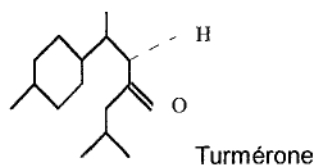
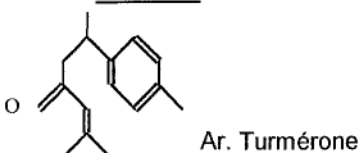


• Sesquiterpénerpènes

- Hydrocarbures



- Cetones



A ce jour, les travaux les plus récents sur la composition de l'huile essentielle de *Curcuma domestica* datent de 2001. MARTINS et al (40) décidèrent de collecter le *Curcuma domestica* dans deux sites différents au Portugal, aux alentours d'une ville nommée San Tomé (échantillons C1) et Santa Clara (échantillons C2). Les résultats sont consignés dans le tableau ci-après.

Tableau n° 1 : Composition de l'huile essentielle du *Curcuma domestica* (MARTINS et al, 2001)

Components ^(*)	% in Samples C. longa	
	C-1	C-2
• α -Thujene	0.3	-
• α -Pinene	1.0*	1.0
• Camphene	-	0.1
• Sabinene	-	0.2
• β -Pinene	0.2	0.1
• Myrcene	0.6	1.0
• α -Phellandrene	15.5*	30.4
• 3-Carene	-	0.6
• α -Terpinene	0.3	0.7
• <i>p</i> -Cymene	2.5*	5.5
• 1,8-Cineole	10.2*	23.0
• Limonene	1.1*	1.6
• γ -Terpinene	0.6	1.0
• Terpinolène	3.1*	4.5
• <i>trans</i> -Sabinene hydrate	0.1	-
• Myrcenone	0.1	-
• Isopulegol	0.1	-
• Terpinene-4-ol	0.3	0.3
• α -Terpineol	0.7	0.3
• Thymol	-	0.2
• β -Caryophyllene	-	0.5
• γ -Elemene	0.3	-
• α -Humulène	0.3	-
• α -Curcumene	0.8*	1.1
• α -Zingiberene	1.1*	2.4
• (E,E)- α -Farnesene	0.4	-
• β -Sesquiphellandrene	1.0*	2.0
• Caryophyllene oxide	0.4	-
• Dihydro- α -turmerone	0.4	-
• β -Biotol	1.0	-
• β -Turmerol	1.3	-
• α -Turmerone	12.8*	4.0
• α -Turmerone	23.9*	12.2
• β -Turmerone	11.5*	4.3
• β -Atlantone	0.6*	-
Monoterpene hydrocarbons	25.2	46.7
Oxygenated monoterpenes	11.5	23.8
Sesquiterpene hydrocarbons	3.6	6.2
Oxygenated sesquiterpenes	52.3	20.3
Total identified	92.0	97.0

(*) Components are listed in order of elution on methylsilicone SPB-1 column.

* Compounds identified by ¹³C-NMR

• Relative to C9-C23 n-alkanes on the SPB-1 column.

tr. – traces < 0.05%

Les auteurs notent que le contenu d'Ar-turmérone des deux échantillons C1 et C2 (4-12.8 %) est plus bas que celui rapporté dans la littérature (24.7-1.4%). En revanche, le pourcentage de monoterpènes est plus haut. Enfin, une **différence quantitative significative existe entre les deux échantillons analysés.**

II.3 - L'OLEORESINE

Par extraction des rhizomes à l'aide d'alcool, d'acétone, d'hexane ou d'éther de Pétrole. On peut fabriquer une oléorésine, **produit compact** dont la couleur **orange foncé à rouge** brillant est due à la présence de curcumine (53).

Les **sesquiterpènes** (bisabolanes et germacrones) sont présents dans l'oléorésine et les divers extraits et sont généralement plus riches en Ar-turmérone que l'huile essentielle (11).

Le **caractère aromatique** de l'oléorésine est supérieur à celui de l'huile essentielle (53).

II.4 - AUTRES CONSTITUANTS

Les rhizomes de *Curcuma domestica* renferment également :

- Des **polysaccharides** :

- . 40 à 50% d'**amidon** sous forme d'un gel
- . des complexes arabinolactane : les **ukonanes** (24) (25). Il en existe quatre types : les ukonanes A, B, C et D composés chacun de L-arabinose, D-xylose, D-glucose, L-ramnose et D-acide galacturonique, en proportions variables.

Ces composés seraient susceptibles de posséder une action sur le système réticulo-endothéliale.

- **Des peptides** : SRINIVAS et al (66) ont mis en évidence en 1992 un peptide hydrosoluble ayant des propriétés anti-oxydantes et l'ont nommé **turmerine**. Ce peptide représente 0.1 % du poids sec et est obtenu sous forme cristalline. C'est un peptide en chaîne, thermostable, contenant 40 acides aminés avec un azote terminal bloqué et une leucine à l'autre extrémité. Il est insensible à la chaleur et aux radiations UV. La turmérine contient trois molécules de méthionine qui sont en partie responsable de l'activité anti-oxydante.



Certaines **fractions** restent encore **mal connues** et les études analytiques de plus en plus poussées qui se poursuivent activement à l'heure actuelle permettront certainement dans un avenir proche de donner une composition encore plus complète de cette racine.

Partie III

ACTIVITES BIOLOGIQUES

Les activités biologiques ont été testées à partir de **divers extraits de *Curcuma domestica*** à savoir l'extrait éthanolique, l'extrait aqueux, l'huile essentielle ou à partir de curcumine. La majeure partie de ces activités répertoriées sont attribuées à la curcumine, et ceci notamment pour les propriétés anti-inflammatoire, anti-oxydante et anti-cancéreuse.

III.1 – ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE

L'action anti-inflammatoire du *Curcuma domestica* est connue depuis longtemps. On la retrouve dans un livre de médecine chinoise vieux de 2000 ans. A l'époque, la médecine traditionnelle préconisait une pâte à base de rhizome de curcuma moulu, en application externe, pour soigner les entorses (31).

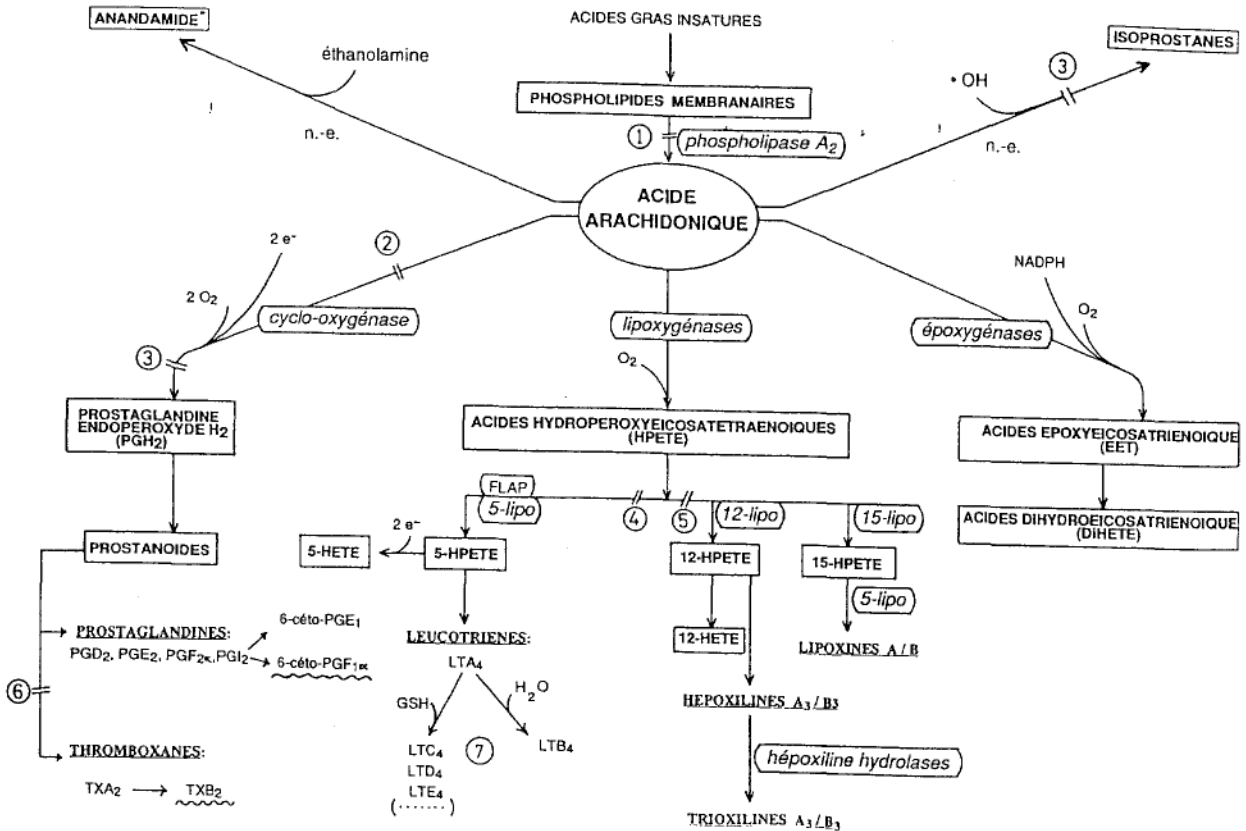
III.1.1 – Description du processus inflammatoire :

Avant d'explicitier les mécanismes anti-inflammatoires de ce végétal, il paraît opportun de rappeler brièvement les mécanismes du phénomène inflammatoire.

L'inflammation est caractérisée par **5 symptômes** : rougeur, douleur, chaleur, raideur et une perte de la fonction. Ces symptômes sont causés par une variété de médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, thromboxane, leucotriènes...etc...) (3)

Un grand nombre de ces médiateurs sont synthétisés à partir de l'**acide arachidonique** (acide gras insaturé en C20), lors de réactions ubiquitaires, grâce à une série d'enzymes microsomiales : les cyclooxygénases, les lipooxygénases et les époxycgénases.(cf cascade arachidonique ci-dessous) (60).

Figure n° 4 : Prostanoides et substances apparentées formées à partir de l'acide arachidonique par la cyclooxygénase, les lipoxygénases et les époxygénases. Sites d'action des agents pharmacologiques et/ou thérapeutiques (SHORDERET, 1992)



- ① Inhibition par les corticoïdes médiée par la lipocortine
- ② Inhibition par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- ③ Inhibition par la superoxyde dismutase, la catalase, la peroxydase et les capteurs de radicaux libres
- ④ Inhibition par divers agents pharmacologiques (analogues de l'acide arachidonique, acide 5-aminosalicylique, nafazatom, etc.) et par de nouveaux inhibiteurs directs (docébénone, piriprost, zileuton, etc.) ou indirects (liaison préalable au FLAP, 5-lipoxygenase activating protein) comme le MK-886
- ⑤ Inhibition par des analogues de l'acide arachidonique et quelques AINS (salicylates, indométacine)
- ⑥ Inhibition par le dazoxibène et le primagrel
- ⑦ Blocage de l'action de LTD₄ par des antagonistes pharmacologiques (montélukast, tomélukast, verlukast). Des antagonistes des récepteurs au LTB₄ sont également disponibles.

* Considéré comme un ligand endogène des récepteurs cérébraux aux cannabinoïdes

NB : Les métabolites inactifs sont indiqués par un soulignement ondulé. La parenthèse contenant des points signale que la liste des leucotriènes formés n'est pas exhaustive.

III.1.2 – Méthode d'étude de l'activité anti-inflammatoire :

Les méthodes d'étude de l'activité anti-inflammatoire de la curcumine, longuement appliquées ces 20 dernières années, ont pour but de reconstituer un phénomène anti-inflammatoire soit aigu (comme les œdèmes plantaires), soit chronique (comme l'arthrite) et ceci dans des localisations diverses. Deux types de modèles sont utilisés par les scientifiques : le modèle chronique et le modèle aigu (60).

Dans le **modèle chronique**, l'inflammation chez le rat est obtenue par une injection de formaldéhyde dans la région sub-plantaire d'une patte. Un granulome se développe au cours d'une période de sept jours. Dans ce type de modèle, la phase proliférative ou cellulaire de la réaction inflammatoire est prépondérante. Elle est caractérisée par un afflux local de cellules phagocytaires (polynucléaires et macrophages) et immunologiques (lymphocytes) sous l'action de facteurs chimiotactiques tel que les leucotriènes B₄, le collagène et la fraction C5 du complément.

Dans le **modèle aigu**, l'inflammation est induite par une injection de carraghénine au niveau d'une patte de rat. Il se produit alors un oedème cutané causé par les prostaglandines, métabolites de l'acide arachidonique. Dans le cas d'un modèle d'inflammation aiguë, les réactions sont essentiellement vasculaires et perivasculaires : il se produit une hyperthermie par vasodilatation puis une exudation de plasma et de protéines plasmatiques du fait de l'augmentation de la perméabilité capillaire conduisant à l'œdème.

Les premières investigations concernant l'effet anti-inflammatoire du *Curcuma domestica* datent de 1973, SRIMAL et al (65) décident alors d'étudier l'action pharmacologique de la **curcumine** chez les rats.

Dans ce travail, les auteurs rapportent que cette substance est **aussi efficace dans les modèles chronique ou aigu de l'inflammation**. Le potentiel de cette drogue est approximativement égal au phénylbutazone dans l'œdème à la carraghénine, mais seulement de moitié active dans le modèle d'inflammation chronique.

En outre, ces auteurs constatèrent que la curcumine est moins toxique que la phénylbutazone (pas de mortalité chez les rats au-delà d'une dose de 2 g/kg). Puis, au fil des années, les essais scientifiques se sont succédés afin d'élucider le mode d'action de la curcumine. Des mécanismes d'actions furent tour à tour proposés sur : - le métabolisme de l'acide arachidonique
- l'inhibition du recrutement des leucocytes

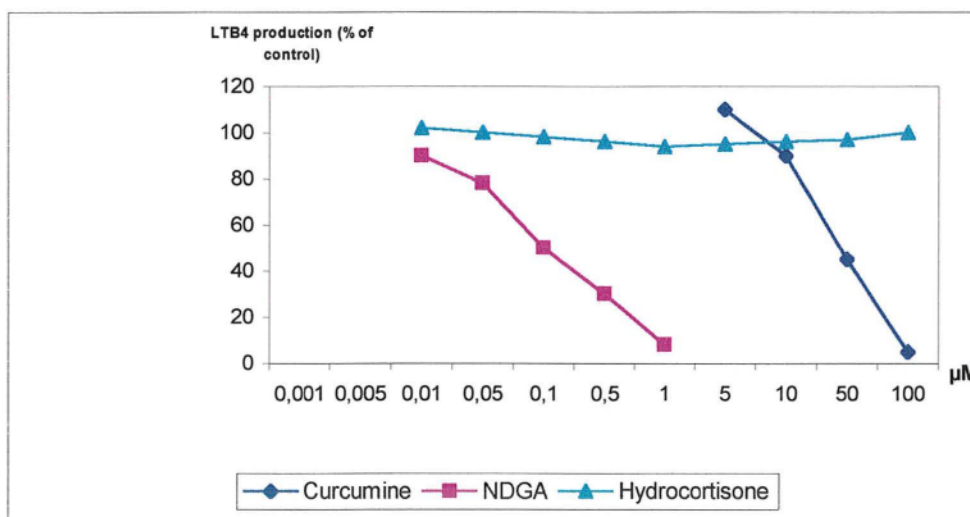
III.1.3 – Etude des mécanismes d'action

III.1.3.1- Action sur le métabolisme de l'acide arachidonique :

AMMON et al (3) utilisent, d'une part, des neutrophiles de péritoine de rat, pour tester l'action de la curcumine sur l'activité de la 5 lipooxygénase et, d'autre part, des plaquettes humaines, pour tester l'activité de cette substance sur la cyclooxygénase et/ou la 12 lipooxygénase.

Pour tester l'activité de l'enzyme 5 lipooxygénase, les auteurs évaluent la production des métabolites de l'enzyme en question, à savoir les lymphocytes T B4.

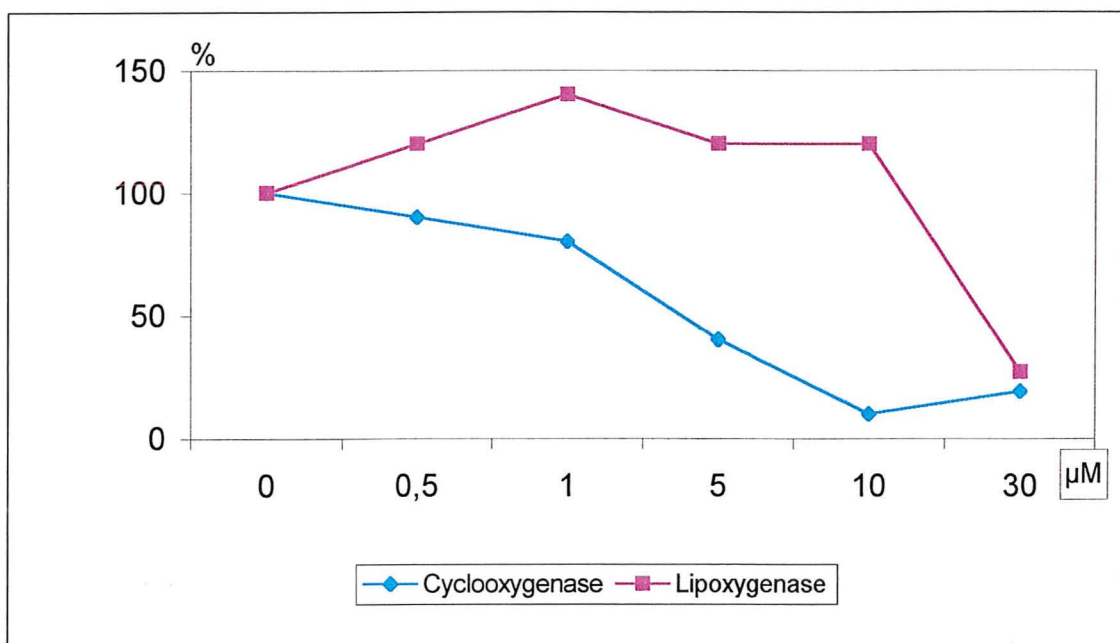
Figure n° 5 : Effet de la curcumine sur la production de lymphocytes TB4 (AMMON et al, 1993)



Bien évidemment, l'acide nor-dihydroguaiaretique (NDGA), anti-oxydant utilisé comme composé de référence, a également produit une forte inhibition de la production des LTB₄, la concentration effective moyenne (EC₅₀) étant de 0.5 μ M. En revanche, l'hydrocortisone qui est reconnue pour n'avoir aucun effet sur la lipooxygénase (cf figure n°5), n'exerce aucun effet inhibiteur. Enfin, en analysant ce graphique, les résultats montrent que l'effet inhibiteur de la curcumine est vraisemblablement dose dépendante, la concentration effective moyenne étant de 30 μ M.

L'analyse du graphique ci-après démontre les effets de la curcumine sur l'activité de la 12 lipooxygénase et de la cyclooxygénase dans les plaquettes humaines. Il est clairement établi qu'une concentration de curcumine s'échelonnant de 1 à 10 μ M, baisse significativement l'activité de la cyclooxygénase, la EC₅₀ étant de 2 μ M.

Figure n° 6 : Effet de la curcumine sur l'activité de la cyclooxygénase et la 12 lipooxygénase au sein des plaquettes humaines. (AMMON et al 1993)



En revanche, dans cette même échelle de concentration, la curcumine n'a pas d'effet sur la 12 lipooxygénase. L'effet inhibiteur envers cet enzyme se fait ressentir uniquement au-delà d'une concentration de curcumine supérieure à 10 μM .

Finalement, AMMON et ses collaborateurs résument les effets de la curcumine ainsi : **la curcumine est un composé antioxydant qui inhibe les dioxygénases, à savoir, la 5 lipooxygénase, la 12 lipooxygénase et la cyclooxygénase.**

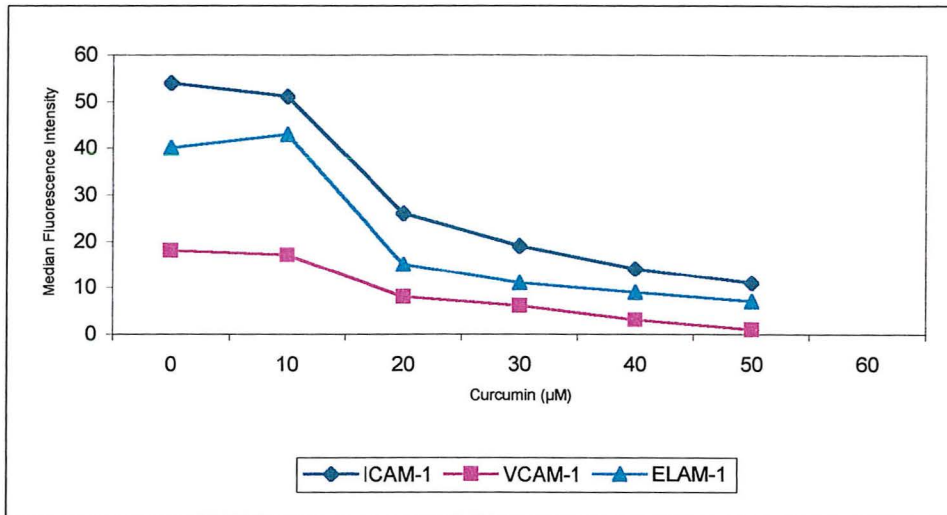
Donc, d'après cette étude, l'effet anti-inflammatoire de la curcumine est le plus vraisemblablement corrélé à l'inhibition du métabolisme de l'acide arachidonique.

III.1.3.2 - Inhibition du recrutement des leucocytes :

De nos jours, il est clairement admis que le recrutement des leucocytes par les cellules endothéliales et leur migration postérieure, du milieu vasculaire vers le tissu, joue un rôle majeur dans le phénomène inflammatoire. A partir de ce postulat, KUMAR et al (34) décident d'examiner, les effets de la curcumine sur l'adhésion des leucocytes à des cellules endothéliales d'une veine ombilicale humaine.

Expérimentalement, on sait que le traitement des cellules endothéliales avec le tumor necrosis factor (TNF) pendant 6 heures augmente l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales. Cette adhésion est due à une augmentation de l'expression de Molécules d'adhésion intra-cellulaire nommées ICAM-1, VCAM-1 et ELAM-1. Or, lors de cette étude, un pré traitement des cellules endothéliales pendant une heure avec la curcumine bloque complètement leur adhésion aux leucocytes, ainsi que l'expression des cellules de surfaces ICAM-1, VCAM-1 et ELAM-1

Figure n°7 : Effets des différentes concentrations de curcumine sur l'expression des molécules d'adhésion ICAM-1 et ELAM-1 (KUMAR et al, 1998)



Comme l'induction de plusieurs molécules d'adhésion par le TNF requière l'activation du facteur de transcription NF κ B, KUMAR et ses collaborateurs décident d'explorer l'effet de la curcumine sur l'activation de ce facteur dans les cellules endothéliales.

A 30 minutes de traitement avec le TNF, l'activation du NF κ B est inhibée d'une façon dose dépendante par le pré traitement avec la curcumine. Ceci indique que l'inhibition du NF κ B joue un rôle primordial dans la suppression de l'expression des molécules d'adhésion dans les cellules endothéliales.

Ainsi, dans l'étude présente, les auteurs ont prouvé que **la curcumine inhibe le TNF induisant l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales, en inhibant l'activation de NF κ B et par conséquent, l'expression des molécules d'adhésions.**

En conclusion, ces résultats démontrent que les propriétés anti-inflammatoires de la curcumine pourraient être attribuables en partie à l'inhibition du recrutement des leucocytes.

En définitive, bien que les propriétés anti-inflammatoires de la **curcumine** soient connues de façon **ancestrale**, la connaissance de son **mécanisme d'action** moléculaire reste **fragmentaire** et **incomplet**.

III.2 – ACTIVITE ANTI-OXYDANTE

Expérimentalement et épidémiologiquement, il a été mis en évidence le rôle de radicaux libres et de certains éléments dans **la peroxydation des lipides insaturés** dans les membranes biologiques. Or, nous savons avec certitude aujourd'hui, que cette peroxydation est impliquée dans de nombreuses maladies telles que les pathologies **thrombo-emboliques**, le diabète, etc... (60) Les scientifiques ont donc cherché à isoler des composés antioxydants efficaces à partir de plante, de façon à contrecarrer la lipoperoxydation.

La curcumine a été massivement étudiée pour ses propriétés anti-oxydantes. Le **groupe phénolique** et le **groupe métoxy** sur l'anneau phényle et le **système 1-3 dicétone** sont les deux structures importantes contribuant à ces propriétés anti-oxydantes. Il a été suggéré que l'activité anti-oxydante du groupe phénolique est plus marquée lorsque le groupe méthoxy se trouve en position ortho (18).

TODA et al (69) étudièrent l'action des curcuminoïdes sur l'hémolyse et la lipoperoxydation induite par du peroxygène sur des érythrocytes de souris. Ces auteurs ont alors conclu que la curcumine fut plus active que les analogues deméthylés.

Cependant, SREEJAYAN et al (64) montrent ultérieurement que **les 3 curcuminoïdes sont actifs de manière égale et plus puissants que l'alpha-tocophérol (antioxydant de référence) sur la lipoperoxydation** induite cette fois-ci par le fer, dans les homogénats de cerveau et les microsomes du foie chez les rats.

Tableau n° 2 : Action inhibitrice des curcuminoïdes et de l'alpha-tocophérol sur les inducteurs de la peroxydation lipidique induite par Fe²⁺, Fe³⁺ et Fe³⁺-ADP-Ascorbate, dans les homogénats de cerveaux de rats (SREEJAYAN et al, 1994)

System	IC50 (µM)				
	Curcumin	Demethoxycurcumin	Bisdemethoxycurcumin	Acetylcurcumin	α-Tocopherol
Fe ²⁺	1.6	1.7	1.6	1.6	8.3
Fe ³⁺	1.3	1.1	0.9	1.0	7.4
Fe ³⁺ -ADP-ascorbate	0.9	1.0	1.0	1.0	10.3

Tableau n° 3 : Action inhibitrice des curcuminoïdes et de l'alphatocophérol sur les inducteurs de la peroxydation lipidique induite per Fe²⁺, Fe³⁺ et ADP-NADPH dans les microsomes de foie de rats (SREEJAYAN et al,1994)

System	IC50 (µM)				
	Curcumin	Demethoxycurcumin	Bisdemethoxycurcumin	Acetylcurcumin	α-Tocopherol
Fe ²⁺	4.3	4.9	4.6	5.0	7.2
Fe ³⁺	4.2	5.3	5.5	5.5	18.2
Fe ³⁺ -ADP-NADPH	7.5	8.8	8.1	6.5	21.9

Ainsi, dans ce contexte, le groupe methoxy présent sur le cycle benzénique et le groupe phénolique ne semblent pas jouer pas un rôle majeur. Par contre il semblerait que le système 1-3 dicétone soit un puissant ligand pour les métaux comme le fer. En conséquence, l'inhibition de la lipopéroxydation serait corrélée à une chélation du fer.

A ce propos, les études spectrales confirment le fait que les curcuminoïdes sont capables d'interagir avec le fe²⁺.

III.3 – ACTIVITE ANTI-TUMORALE

Les investigations concernant cette activité sont relativement récentes et font l'objet de **nombreuses publications**.

III.3.1 – Activité chimioprophylactique et anti-mutagène :

Différents auteurs prêtent à la curcumine une **activité chimioprophylactique**. En effet, dans de nombreux modèles expérimentaux, elle s'avère inhiber la carcinogénèse chimique induite dans les différents tissus.

Ainsi, CONNEY et al (16) démontrent que la curcumine est capable d'**inhiber l'initiation de tumeur cutanée** induite par le benzo-a-pyrène et le diméthylbenzoanthracène (DMBA) chez les souris.

De même, l'administration chez les rats d'un régime supplémenté en curcumine (0.4%), per os, **diminue l'incidence de tumeur du colon** induite par une injection d'azoxyméthane (32). Ces résultats obtenus sont d'autant plus marqués si la curcumine est administrée durant la phase d'initiation de la carcinogénèse. Dans ce contexte, l'invasion d'adénocarcinome baisse de 59 %. Si le régime est instauré durant la phase de promotion-progression, l'invasion d'adénocarcinomes baisse de 54 %. L'action de la curcumine semble être dose dépendante : pour un régime de curcumine à 0.6 % administré durant la phase d'initiation, la diminution d'incidence est de 78 %.

En plus de son effet chimioprophylactique, la curcumine possède une **action anti-mutagène** et peut vraisemblablement agir à des stades plus avancés de la malignité. Une récente **étude clinique** (35) a montré qu'un **extrait d'éthanolique de curcuma** ainsi qu'un **onguent de curcumine** semblent produire un **soulagement symptomatique** remarquable chez 62 patients porteurs de lésions cancéreuses cutanées.

Les scientifiques ont noté :

- une réduction de l'odeur nauséabonde des tumeurs dans 90 % des cas,
- une réduction des démangeaisons dans presque tous les cas,
- une assèchement des lésions cancéreuses dans 70 % des cas,
- une réduction de la douleur et de la taille de la tumeur chez un nombre restreint de patient.

Face à l'action chimiopréventive et antitumorale de la curcumine, les mécanismes d'actions proposés par les scientifiques sont nombreux :

III.3.2 – Etude des mécanismes d'actions:

III.3.2.1 - Induction d'apoptose :

En traitant des cellules basales de carcinomes humains avec 50 μ M de curcumine, JEE et al (29) notent des **altérations morphologiques** de ces cellules : condensation cellulaire, marginalisation de la chromatine, cassure de l'ADN en fragments et invagination de la membrane cytoplasmique. En parallèles, les cellules témoins ne présentaient aucun changement. Ces observations montrent que pour ce type de cellules exposées à la curcumine durant 24, 48 et 72 heures, le taux d'apoptose est respectivement de 30, 50 et 63 %.

De même, BHAUMIK (8) et son équipe ont démontré récemment qu'une injection intra-péritonéale de curcumine est capable d'engendrer une apoptose chez les rats porteurs d'une tumeur AK (histiocytome de rat) .

Tableau n° 4 : Effet de la curcumine sur l'induction d'apoptose dans les cellules AK 5 (BHAUMIK et al, 1999)

Time (hr)	Apoptotic cells (%)
Control	1.00
Curcumin treatment : 1	7.13
2	28.14
3	47.16
4	86.52

AK-5 tumor cells treated with curcumin (50 μ M) were collected at different time points, fixed, stained with P1 and analysed by flow cytometry. The apoptotic cells represent pre-G0/G1 peak

Dans cette étude, il semblerait que les espèces réactives d'oxygène telles que les radicaux hydroxyl (OH⁻) et le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) soient impliquées dans le mécanisme d'apoptose engendré par la curcumine. Ces composés radicalaires sont réputés pour leurs dommages causés sur la plupart des biomolécules comme l'ADN, les protéines et les lipides membranaires.

Par ailleurs, d'autres auteurs ont tenté d'expliquer le mécanisme anti-tumoral. Ainsi, JEE et al (29) démontrent à leur tour que la curcumine peut introduire, in vitro, une apoptose p 53 dépendante dans les cellules basales de carcinomes humains (P 53 étant un gène anti-oncogène). La dose létale 50 de la curcumine annoncée est de 20 µM pour les cellules humaines et 50 µM dans les cellules humaines d'hépatoblastomes. Ainsi, ce phénomène d'apoptose freinerait la multiplication anarchique des cellules tumorales.

III.3.2.2 - Inhibition des protéines kinases :

Il est admis que la curcumine inhibe différentes protéines kinases. Or, ces enzymes sont impliquées dans la phase de promotion de la cancérogénèse. en réponse à des signaux extra-cellulaires tels que des facteurs de croissance, des hormones ou des neurotransmetteurs, les kinases activées migrent dans le noyau des cellules ou elles phosphorylent des protéines contrôlant la transcription de gènes et la promotion tumorale. D'une manière générale, les inhibiteurs des kinases ont une action anti-tumorale et anti-proliférative.

Concernant les essais in vitro, une étude utilisant des cellules mammaires humaines (63) a montré que la curcumine, à une concentration de 40 µM, inhibe la croissance cellulaire. En effet, un pré traitement de ces cellules avec de **la curcumine inhibe la phosphorylation des récepteurs de l'epidermal growth factor (EGF) d'environ 70 %.**

Par ailleurs, SQUIRES et al (63) démontrent qu'un pré traitement à la curcumine des cellules **inhibe** de façon dose dépendante une **kinase** nommée "**c-jun terminal kinase**".

Enfin, une récente étude utilisant des cellules tumorales du colon montre une **inhibition** de l'activité d'une autre **kinase** nommée **IKB** (IC=5 μ M) (49).

III.3.2.3 - Augmentation du taux de glutathion s-transférase(GST) :

La glutathion-s-transférase est un système enzymatique détoxifiant majeur qui permet la conjugaison du glutathion avec une variété de composés électrophiles. Or, cette enzyme est importante dans la protection des cellules endommagées par les réactifs électrophiles. Ainsi, la capacité de la curcumine à stimuler l'activité de cette enzyme pourrait être un des mécanismes probables concernant l'effet antimutagène de la curcumine.

Une étude pharmacocinétique a été menée chez les rats afin d'examiner les effets de la curcumine sur ce biomarqueur associé à la chimioprévention (57). Un **taux plus élevé de GST** fut noté dans le tissu hépatique, dans les **leucocytes** et dans les **cellules épithéliales du colon**, dans le lot de **rats** traité à la curcumine par rapport au groupe contrôle.

III.3.2.4 - Activité piègeuse de radicaux libres :

Le potentiel antimutagène de la curcumine a été évalué in vivo, chez les rats en mesurant la quantité d'aberrations chromosomiques suite à une injection de cyclophosphamide (CP) (61).

Une semaine avant l'injection de CP (substance très mutagène), les rats ont reçus quotidiennement de la curcumine par intubation gastrique. Puis, le lendemain de l'injection, ces rats furent sacrifiés de façon à quantifier les dommages chromosomiques de leurs os et à analyser l'index mitotique.

L'index mitotique est représenté de la façon suivante :

$$100 - \left[\frac{\% \text{ d'aberrations chromosomiques répertoriées dans le groupe pré-traité à la curcumine et pot-traité au CP}}{\% \text{ d'aberrations chromosomiques répertoriées dans le groupe uniquement traité au CP}} \right]$$

Tableau n° 5 : Effet préventif d'un pré-traitement à la curcumine sur des aberrations chromosomiques induites par le cyclophosphamide. (SHUKLA et al, 2002)

Group	Mitotic index (%) (mean ± S.E.)	Percent chromosomal with (mean ± S.E.)				Incidence of aberrant cells (%) (mean ± S.E.)	No. of aberrations per cell (mean ± S.E.)	Suppression (%)
		Breaks	Fragments	Exchanges	Multiple			
I	4.97 ± 0.50	0.86 ± 0.27	0.90 ± 0.18	0.07 ± 0.04	0.24 ± 0.10	2.07 ± 0.32	0.02 ± 0.006	-
II	2.86 ± 0.28 ^a	4.96 ± 0.57	5.21 ± 0.52	0.97 ± 0.20	4.84 ± 0.50	15.98 ± 1.22 ^a	0.16 ± 0.02	-
III	4.49 ± 0.37	0.79 ± 0.27	0.97 ± 0.29	0.08 ± 0.01	0.30 ± 0.11	2.14 ± 0.37	0.02 ± 0.008	-
IV	3.62 ± 0.4	4.12 ± 0.42	4.70 ± 0.44	0.79 ± 0.12	1.29 ± 0.22	10.90 ± 1.10 ^b	0.10 ± 0.02	31.78
V	4.01 ± 0.38 ^c	3.71 ± 0.47	2.86 ± 0.7	0.51 ± 0.10	0.92 ± 0.18	8.0 ± 1.02 ^c	0.08 ± 0.01	49.93

^a Significant difference from group I, $P < 0.01$

^b Significant difference from group II, $P < 0.05$

^c Significant difference from group II, $P < 0.01$

Group I = no pre-treatment – treatment : 0.4 ml d.w., i.p

Group II = no pre-treatment – treatment : CP (40 mg/kg b.w., i.p.)

Group III = pre-treatment : Curcumin (200 mg/kg b.w., p.o.) – no treatment

Group IV = pre-treatment : Curcumin (100 mg/kg b.w., p.o.) – treatment : CP (40 mg/kg b.w., i.p.)

Group V = pre-treatment : Curcumin (200 mg/kg b.w., p.o.) – treatment : CP (40 mg/kg b.w., i.p.)

Dans le lot d'animaux traités uniquement au CP, une induction significative d'aberrations chromosomique fut notée, ainsi qu'une baisse de l'index mitotique. En revanche, dans le lot regroupant les animaux supplémentés en curcumine, aucune induction de dommage chromosomique ne fut significative et aucun changement de l'index mitotique ne fut signalé.

Ainsi, on note que **la curcumine** à faible dose ou à dose élevée est capable **d'inhiber les dommages mutagènes induits par la CP.**

Cette inhibition est dose dépendante.

Selon NAGABHUSHAN et al (44), l'action de la curcumine concernant l'inhibition de la mutagénicité et de la carcinogénicité peut être corrélée à l'activité anti-oxydante de cette substance.

Au vu de ce tour d'horizon scientifique, on peut donc conclure que la curcumine ne posséderait pas un, mais **une multitude de mécanismes chimiopréventifs et anti-mutagènes.**

III.4 – ACTIVITE ANTI-AGREGANTE PLAQUETTAIRE

Les propriétés anti-agrégantes du Curcuma découlent, comme les propriétés anti-inflammatoires, de son action sur le **métabolisme de l'acide arachidonique**. Cet acide arachidonique, libéré à partir des phospholipides plaquettaires, est transformé en thromboxane A2 (TXA2), lui-même puissant activateur des plaquettes sanguines (60).

Le rôle important des plaquettes dans les **maladies thrombo-emboliques et l'athérosclérose** ont conduit SHAH et al (56) à tester l'efficacité de l'effet inhibiteur de la curcumine sur l'agrégation plaquettaire.

Ces chercheurs ont tout d'abord pré-traité des plaquettes humaines avec de la curcumine pendant une minute, puis ont ajouté des agonistes de l'agrégation plaquettaire tels que le facteur d'agrégation plaquettaire (PAF), l'acide arachidonique (AA), du collagène, du calcium (A-23187)..etc., à plusieurs concentrations.

Les concentrations inhibitrices 50 (IC 50) ont ensuite été calculées.

Les résultats sont présentés dans la figure ci-après.

Tableau n° 6 : Effet inhibiteur de la curcumine sur l'agrégation plaquettaire humaine, induite par divers agonistes des plaquettes. (SHAH et al, 1999)

Agonist	Concentration	IC ₅₀ of curcumin (µM)
PAF	(800 nM)	25 ± 5
AA	(0.76 mM)	30 ± 4
Epinephrine	(200 µM)	50 ± 6
A-23187	(6 µM)	100 ± 12
Collagen	(20 µg/mL)	450 ± 24
ADP	(4.2 µM)	650 ± 40
PMA	(1 µM)	NE

Cette étude montre que **la curcumine inhibe l'agrégation plaquettaire médiée par les agonistes des plaquettes** : épinéphrine, PAF, et AA. En analysant ces résultats, nous remarquons que la curcumine inhibe préférentiellement PAF et AA (IC 50 :25-20 micromoles) puisque de plus hautes concentrations sont nécessaires pour inhiber les autres agonistes inducteurs de l'agrégation plaquettaire. Ainsi, les agonistes liés à l'activation de la voie des cyclooxygénases sont plus sensibles à l'effet inhibiteur de la curcumine. Le mécanisme d'action de la curcumine est partiellement élucidé par les chercheurs : **la curcumine inhibe la formation de thromboxane A2 par les plaquettes et bloque le signal Ca²⁺ (A-23187)**. Or, l'élévation de Ca²⁺ libre cytoplasmique est également responsable de l'activation plaquettaire.

III.5 – ACTIVITE CONTRE LA MALADIE D'ALZHEIMER

En Inde, la prévalence de la maladie d'Alzheimer chez les personnes âgées de 70 à 79 ans est **4.4 fois moins élevée que celle des Etats-Unis**.

Prenant en compte ces considérations, LIM et al (37) ont voulu tester l'action d'un régime faiblement puis fortement dosé en curcumine sur la maladie d'Alzheimer induite chez des rats.

Au cours de cette étude, les scientifiques ont particulièrement analysé l'action de la curcumine sur les phénomènes inflammatoires et les dommages oxydatifs accompagnant cette maladie neurodégénérative.

La rationalité d'une telle démarche tient compte de l'identification dans le cerveau des patients décédés d'une série de marqueurs indicatifs d'une réaction inflammatoire de phase aiguë, souvent associés à un dépôt d'une protéine nommée β -amyloïde et formant alors la " plaque sénile". Il semblerait que ces protéines β -amyloïdes ainsi que leurs précurseurs soient impliquées dans la neurotoxicité (60).

Les auteurs ont conclu que les faibles doses et les fortes doses de curcumine **réduisent** de 46.3 % **l'oxydation des protéines** et de 61.8 % **l'interleukine 1 β** , par rapport au groupe témoin. L'interleukine est une cytokine pro-inflammatoire élevée dans le cerveau des souris atteintes de la maladie d'Alzheimer.

En outre, de faibles doses de curcumine **réduisent** de façon significative un marqueur astrocytique anti-inflammatoire nommé **GFAP** fortement élevé lors de la maladie d'Alzheimer. La **protéine β -amyloïde insoluble**, la **protéine β - amyloïde soluble** et la **plaque sénile pathologique** furent **significativement diminuées** de 43 à 50 %.

Cependant, les taux de précurseurs des protéines β -amyloïdes (APP) dans la fraction membranaire ne furent pas réduits.

En conclusion, la curcumine est vraisemblablement capable d'assurer une **protection contre la neurotoxicité**.

III.6 – ACTIVITE HYPOGLYCEMIANTE

Le diabète est une des maladies chroniques les plus communes affectant plus de 100 millions d'individus à travers le monde. Cette maladie se caractérise par une hyperglycémie, un métabolisme anormal de lipide et de protéines et conduit à de nombreuses complications affectant le rein, la rétine et le système nerveux.

Dernièrement, ARUN et al (5) ont étudié les effets des rhizomes du *Curcuma domestica* et de la curcumine, sur des rats rendus diabétiques par injection intra-péritonéale d'alloxan.

Les résultats sont probants.

Tableau n° 7 : Concentration de glucose sanguin, hémoglobine et hémoglobine glycosylée chez des rats normaux ou diabétiques recevant du *Curcuma* ou de la curcumine. (ARUN et al, 2002)

Groups	Glucose mg/dl	Hemoglobin gm/dl	Glycosylated hemoglobin gm/dl
Group 1	88.33 ± 1.6477	14.676 ± 0.712	2.843 ± 0.043
Group 2	83.718 ± 1.59 ^{a2}	14.27 ± 0.362	3.02 ± 0.109
Group 3	84.765 ± 1.51 ^{a1}	14.211 ± 0.32	2.87 ± 0.14
Group 4	204.34 ± 4.32 ^{b3}	10.753 ± 0.807 ^{a3}	11.236 ± 0.235 ^{a3}
Group 5	142.7 ± 1.68 ^{b3}	13.57 ± 0.98 ^{b2}	9.02 ± 0.09 ^{b3}
Group 6	140.1 ± 1.40 ^{b3}	13.13 ± 0.25 ^{b3}	7.8 ± 0.047 ^{b3}
F-ratio	2442.58*	24.99*	3452.29*

^a As compared with Group 1

^b As compared with Group 4

¹ $p < 0.05$, ² $p < 0.01$, ³ $p < 0.001$ (Student's t-test)

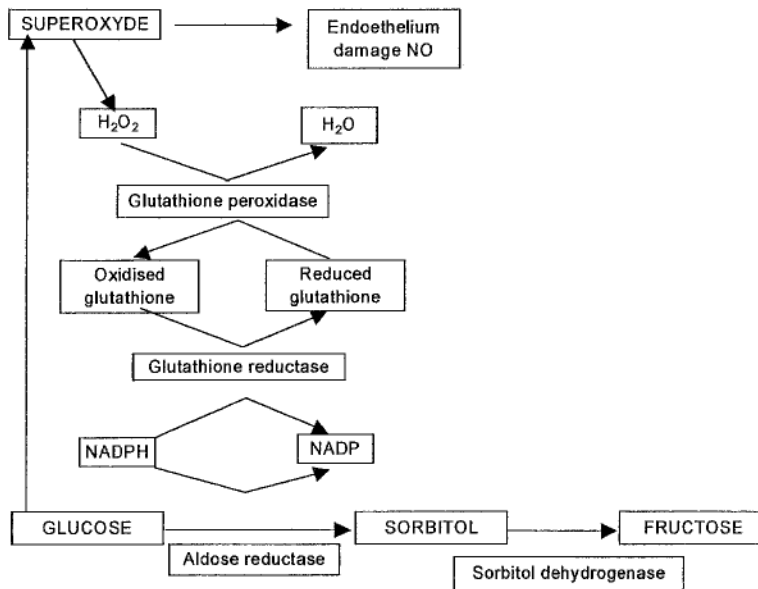
* $p < 0.01$ (ANOVA)

Group 1 : Control, Group 2 : Control + turmeric, Group 3 : Control + curcumin, Group 4 : diabetic, Groupe 5 : diabetic + turmeric, Group 6 : diabetic + curcumin

Tout d'abord l'administration de **rhizome de *Curcuma domestica*** et de **curcumine**, durant 21 jours, chez des rats rendus diabétiques, **réduit de façon significative le sucre sanguin**, et donc le taux d'hémoglobine glycosylée.

Enfin, les rhizomes de *Curcuma domestica* et la curcumine **diminuent le stress oxydatif** chez les rats diabétiques. Or, ce stress oxydatif générateur d'espèces radicalaires est responsable des dommages engendrés sur l'endothélium vasculaire. Au cours de cette étude, les auteurs expliquent cet effet par une diminution de l'afflux de glucose dans la voie des polyols.

Figure n° 8 : Représentation schématique de la voie des polyols (ARUN et al, 2002)



La diminution de l'afflux de glucose conduit à une augmentation du rapport NADPH / NADP et donc à une augmentation de l'activité d'une puissante enzyme antioxydante nommée glutathion peroxydase. De plus, la sorbitol deshydrogénase, enzyme catalysant la conversion du sorbitol en fructose, voit son activité diminuée lors d'un traitement au rhizome de *Curcuma domestica* ou à la curcumine.

Ceci est un fait non négligeable car le fructose s'avère être un substrat 10 fois meilleure que le glucose lors des réactions de glycosylations.

Enfin, cette étude nous montre que **la curcumine est nettement plus efficace que les rhizomes de *Curcuma domestica*** dans la lutte contre le diabète.

Cependant, d'autres essais expérimentaux et cliniques s'avèrent nécessaires pour étudier les mécanismes d'action sur la glycémie.

III.7 – ACTIVITE HYPOLIPIDIEMIANTE

De nombreuses études épidémiologiques, expérimentales et cliniques ont démontré le rôle important que joue l'augmentation des **lipides sanguins** en tant que facteur de risque dans la **cardiopathie coronaire**. Ceci est particulièrement le cas pour un taux élevé de cholestérol.

D'après AHMAD-RAUS et al (1), le *Curcuma domestica* posséderait une action hypolipémiante.

Ces auteurs ont administré simultanément à des cobayes un régime riche en cholestérol et des granules renfermant 4 % de *Curcuma domestica* afin de déterminer son effet aux niveaux des taux de cholestérol, de triglycérides et de phospholipides dans l'aorte et le sérum de ces animaux.

Au niveau de l'aorte, les études biologiques et histologiques démontrent que l'addition de *Curcuma domestica* à un régime riche en cholestérol est capable de contrecarrer les augmentations du taux de cholestérol, de triglycérides et de phospholipides. En effet, les études histologiques ont montré moins de dépôts de cholestérol.

Au niveau du sérum, l'administration de *Curcuma domestica* engendre une diminution du taux de triglycérides chez les animaux ayant suivi un régime riche en cholestérol. En revanche, aucun effet n'apparaît en ce qui concerne les taux de cholestérol et de phospholipides.

En conclusion, cette étude prouve que **l'ingestion de *Curcuma domestica* diminue toutes les formes lipidiques au niveau de l'aorte, ainsi que les triglycérides au niveau du sérum chez l'animal.**

Le *Curcuma domestica* pourrait donc être proposé comme **agent diététique** chez l'homme afin de prévenir les maladies cardiovasculaires ou freiner la progression des lésions athéromateuses. Pour ce faire, des essais cliniques restent à venir.

III.8 – ACTIVITE SUR L'APPAREIL DIGESTIF

III.8.1 - Activité sur l'estomac

L'action du *Curcuma domestica* au niveau de la paroi gastrique reste très controversée.

III.8.1.1 – Potentiel ulcérogène :

Certains auteurs lui attribuent un pouvoir ulcérogène. Cette possibilité a été investiguée à plusieurs reprises au cours des dernières décennies, mais les résultats sont contradictoires. Il faut prendre en compte dans ces travaux de grandes différences dans les conditions expérimentales. SRIMAL et DHAWAN (65) furent parmi les premiers à rapporter un pouvoir ulcérogène de la curcumine, mais cependant trois fois moins importante que celui de la phénylbutazone. Puis, GUPTA et al (27) décrivent également la curcumine comme substance ulcérogène chez les rats lorsqu'elle est administrée à une **dose de 100 mg/kg durant une semaine.**

III.8.1.2 – Potentiel anti-ulcéreux :

D'autres scientifiques rapportent un potentiel anti-ulcéreux. A ce propos, en Thaïlande, de nombreux médecins utilisant la **médecine traditionnelle** prescrivent des gelules "Khamin Chan" (turmeric en poudre mélangé avec du miel) pour soigner des patients souffrant d'ulcères gastriques et duodénaux (50).

En 2001, PRUCKMAND et al (50) se proposent d'étudier **cliniquement** l'efficacité et l'innocuité de *Curcuma domestica* lorsqu'il est administré chez 45 patients sujets à des **ulcères peptiques** (âgés de 16 à 60 ans) et ceci durant une période de quatre semaines. Parmi eux, 25 patients (18 hommes et 7 femmes) ont accepté de subir une endoscopie. Deux capsules contenant chacune 300 mg de *Curcuma domestica* furent administrées oralement 3 fois par jour, ½ heure avant les repas. Parallèlement au traitement oral, une endoscopie fut réalisée chez ces patients à 4, 8 et 12 semaines.

Les résultats sont concluants. Le pourcentage de cicatrisation fut de 48% (soit 12 cas) à 4 semaines, 72% (soit 18 cas) à 8 semaines et 76 % (soit 19 cas) à 12 semaines.

En outre, aucun effet indésirable sérieux ne fut observé. Les mécanismes d'actions proposés par les scientifiques sont nombreux :

- D'anciennes études ont établi que le *Curcuma domestica* possède une action anesthésique locale (21). Par conséquent, après l'ingestion des gélules, le curcuma *domestica* pourrait avoir une action locale anesthésiante au niveau de la membrane de l'antrum de l'estomac et donc inhiber la production de gastrine, hormone directement responsable de la sécrétion acide.
- Dès 1975, on sait que la curcumine et ses dérivés possèdent une activité anti-oxydante (59). La curcumine pourrait donc offrir un mécanisme de défense pour les blessures issues des radicaux oxygènes. Néanmoins, ce mécanisme préventif du *Curcuma domestica* sur l'ulcère peptique nécessite davantage de preuves.
- Enfin, une autre propriété intéressante du curcuma serait son activité anti-bactérienne, et ceci spécialement sur les bactéries entériques. Récemment, MUNZENMAIER et ses collaborateurs (43) montrent que la curcumine possède un effet inhibiteur sur l'action du facteur de transcription NFκB et également sur l'interleukine 8 induits par *Helicobacter pylori* . Ceci expliquerait l'effet anti *Helicobacter pylori* et donc le traitement de l'ulcère peptique.

En conclusion, les résultats des dernières études recensées optent davantage pour un effet anti-ulcéreux de la curcumine. Quoiqu'il en soit, le potentiel ulcérogène de la curcumine a toujours été décrit pour de fortes doses.

III.8.2 - Activité hépatoprotectrice

Des travaux récents (45) ont été menés sur des foies de rats pour examiner l'effet protecteur de la curcumine sur des dommages sub-aigus causés par le tétrachlorure de carbone (TC). Il est vrai que jusqu'alors, l'effet hépatoprotecteur de la curcumine était uniquement démontré sur les dommages aigus du foie, in vivo ou in vitro.

Pour expérimenter cette activité chez les rats, les chercheurs leur ont, dans un premier temps, administré conjointement du TC et un régime journalier à base de curcumine durant 4 semaines, per os, à raison de deux fois par semaine,

Dans un deuxième temps, les auteurs ont enregistré la modification des paramètres biochimiques du sérum.

Tableau n° 8 : Efet du traitement à la curcumine sur les taux d'alanine aminotransferase (ALT) et aspartate aminotranferase (AST) contenus dans le sérum, chez les rats ayant des dommages hépatiques sub-aigus (PARK et al, 2000)

Group	n	ALT (IUL ⁻¹)	AST (IUL ⁻¹)
Normal	4	46 ± 9	97 ± 4
Carbon tetrachlorique	8	182 ± 62***	330 ± 89**
Curcumin 50 mg	8	100 ± 73*	243 ± 100
100 mg	8	97 ± 48†	211 ± 36†
200 mg	8	95 ± 43†	210 ± 84†

Il fut trouvé que la curcumine à la dose de 100 mg/kg prévient partiellement les dommages du foie induits par 4 semaines d'administration de TC.

Chez les rats traités avec 100 mg/kg de curcumine conjointement au TC, les taux de ALT et AST furent significativement diminués de 34 % et 53 %, respectivement, par rapport au groupe de rats contrôlés, traités uniquement au TC.

En revanche, chez les rats traités avec 50 mg/kg de curcumine, les taux de ALAT et ASAT furent plus bas que ceux du groupe de rats contrôlés, mais cette différence ne fut pas significative.

Le résultat de cette étude suggère donc que la dose efficace de curcumine requise pour la protection contre les dommages du TC sur le foie est de 100 mg/kg chez les rats. Cependant, cette dose représente **500 à 2000 fois le contenu acceptable journalier de 0.1 mg/kg recommandé par le FAO / WHO Expert Committee** (Food Additives Fifty- first Meeting, Geneva, 1988).

Il semble **donc problématique d'extrapoler les résultats** de cette étude effectuée chez les rats pour les appliquer à **un collectif de patients**. En outre, le mécanisme d'action de la curcumine pour cette indication, demeure inconnu.

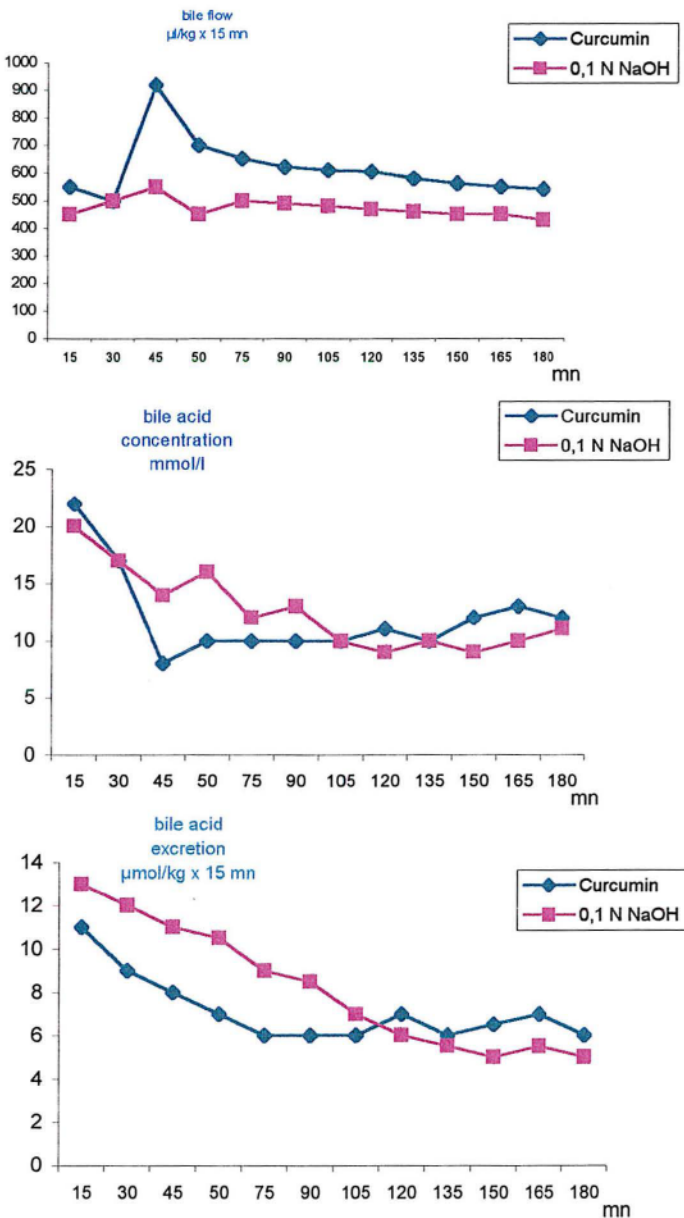
III.8.3 - Activité sur la sécrétion biliaire

Dés 1956, on sait que les sels de curcumine présentent, à des doses de 10 à 25 mg/kg, une grande activité cholérétique induisant une augmentation proche de 100% de la production biliaire chez les chiens anesthésiés (51).

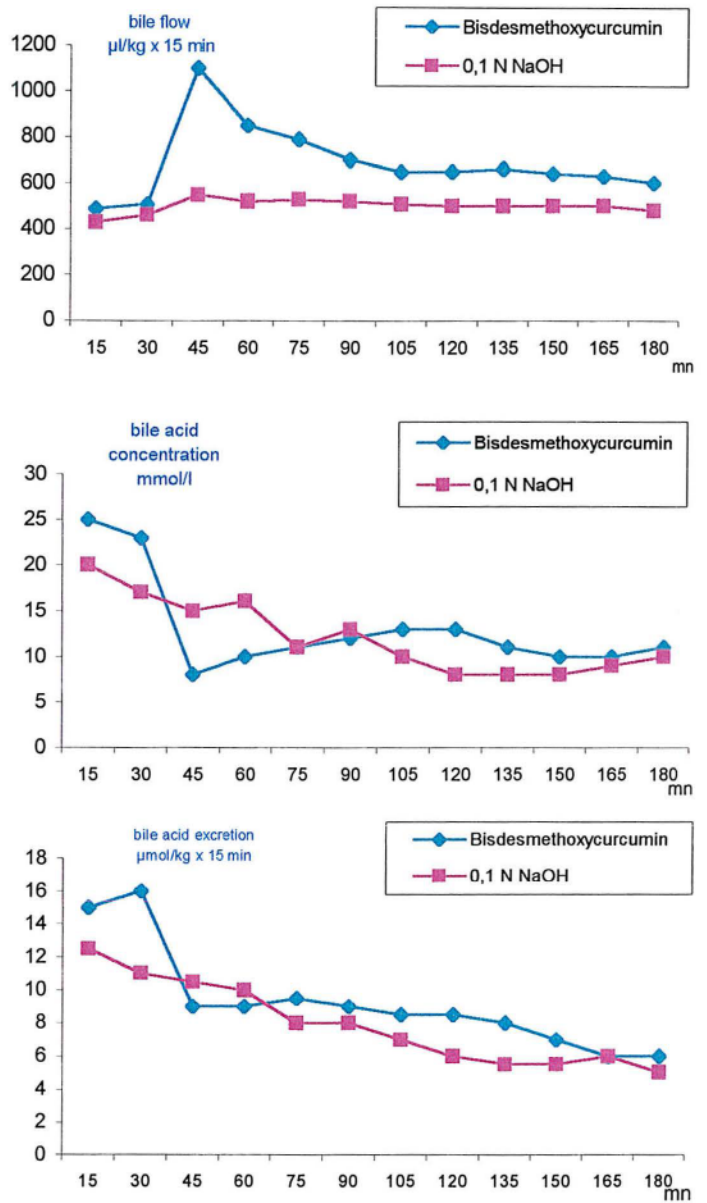
L'huile essentielle et certaines fractions de celle-ci, obtenues par distillation, induisent également une cholérèse, mais de façon moins prononcée (51).

Enfin, la curcumine est connue pour exercer des propriétés cholérétiques alors que la bisdémétoycurcumine semblerait, au contraire, inhiber la production biliaire chez les rats mais cette propriété inhibitrice ne fut pas réellement démontrée (30).

Dernièrement, SIEGERS et al (62) ont administré différents curcuminoïdes chez les rats par voie IV à une dose de 25 mg/kg. Le flux sécrétoire de la bile ainsi que l'excrétion d'acide biliaire furent mesurés sur une période de 2 heures.



↑ Curcumin
25 mg/kg



↑ Bisdesmethoxycurcumin
25 mg/kg iv

Figure n° 9 : Evolution du flux sécrétoire biliaire, de la concentration en acide biliaire et de l'excrétion d'acide biliaire après une injection intraveineuse de curcumine.

* Statistiquement significatif entre la curcumine et les contrôles (SIEGERS et al, 1997)

Figure n° 10 : Evolution du flux sécrétoire biliaire, de la concentration en acide biliaire et de l'excrétion d'acide biliaire après une injection intraveineuse de bisdesmethoxycurcumin

* Statistiquement significatif entre le bisdesmethoxycurcumin et les contrôles (SIEGERS et al, 1997)

A l'issue de cette étude, les scientifiques montrent que la **curcumine et la bisdéméthoxycurcumine présentent des effets cholérétiques prononcés** en augmentant la sécrétion biliaire de 80 % pour la curcumine et 120 % pour la bisdéméthoxycurcumine.

Concernant l'évolution de la concentration des acides biliaires, la curcumine et la bisdéméthoxycurcumine montrent des résultats équivalents 30 minutes après l'injection des curcuminoïdes, la diminution de la concentration en acide biliaire s'amorce (cf figures n° 9 et 10).

De la même façon, pour l'excrétion des acides biliaires, la curcumine et la bisdéméthoxycurcumine ont causé la même dégression constante, comparé aux groupes contrôle (cf figures n° 9 et 10).

En conclusion, ces résultats diffèrent de ceux obtenus lors des études précédentes : **la bisdéméthoxycurcumine est le pigment ayant le potentiel cholérétique le plus marqué.**

Les propriétés cholagogues du Curcuma connues depuis des siècles pourraient donc trouver **des applications thérapeutiques** dans le traitement des maladies du tube digestif et notamment pour les maladies touchant le foie et le système biliaire.

III.8.4- Activité contre les dyspepsies

L'objectif de l'étude clinique réalisée par THAMLIKITKUL et al (68) fut de tester l'efficacité des rhizomes de *Curcuma domestica* dans les troubles dyspeptiques, comparativement à un placebo et Flatulente[®], médicament composé de cascara et de gingembre, communément utilisée en Thaïlande. Pour atteindre ce but, 116 patients présentant des troubles tels que des douleurs abdominales, des atonies digestives, des flatulences, sont inclus dans une **étude clinique** multicentrique menée en double aveugle. Ce travail a été réalisé dans 5 communautés hospitalières réparties en Thaïlande, de septembre 1987 à mai 1988.

41 patients appartiennent au groupe placebo, 36 appartiennent au groupe Flatulente[®] et 39 au groupe *Curcuma domestica*.

Chaque patient reçoit 2 capsules contenant soit le placebo, soit l'une des drogues utilisées, à raison de quatre fois par jour pendant une semaine. Durant cette étude, 10 patients ont décidé de ne pas participer au déroulement total pour des raisons inconnues.

Les résultats statistiques sont consignés ci-après.

Tableau n° 9 : Résultats de l'étude menée sur 106 patients. (THAMLIKIKUL et al, 1989)

Results	Placebo (P) N= 38	Flatulence (F) N = 30	Curcuma domestica (C) N = 38	Statistical significance level
Patients' compliance fully comply partially comply	26 (68%) 12	24 (80%) 6	28 (74%) 10	P = 0.5
Overall favourable outcome* improved cured not improved worse	20 (53%) 16 4 16 2	25 (83%) 17 8 3 2	33 (87%) 27 6 4 1	Pvs F, P = 0.008 Pvs C, P = 0.003 Fvs C, P = 0.8
Side effects nausea vomiting diarrhea others	10 (26%) 1 - 3 6 (pruritus, headache, constipation, anorexia, tiredness)	9 (30%) 3 - 2 4 (throat discomfort, headache, abdominal flatulence)	9 (24%) 3 - 2 4 (headache, tiredness, sleepiness)	P = 0.8
Patients's satisfaction satisfactory* unsatisfactory** no comment***	18 (47%) 10 (26%) 10	17 (57%) 4 (13%) 9	19 (50%) 4 (11%) 15	P = 0.8 P = 0.2

* = patients who were improved or cured

+ = would use the same medication if one had dyspepsia

++ = would not use the same medication if one had dyspepsia

+++ = it's up to the doctor

83 % et 87% des patients ayant reçu respectivement Flatulente® et *Curcuma domestica* répondent de façon positive au traitement contre 53 % pour les patients ayant reçu le placebo.

Cette différence d'efficacité entre le placebo et les drogues actives est statistiquement significative et cliniquement importante.

Toutefois, un résultat peu paraître surprenant : environ 50 % des patients de chaque groupe se déclarent être satisfaits du traitement reçu (groupe placebo inclus). Ceci provient du fait que des patients inclus dans le groupe Flatulente® et *Curcuma domestica* et ayant ressenti le bénéfice du traitement, n'ont pas fait de commentaires, alors qu'à contrario, des patients issus du groupe placebo et n'ayant pas répondu au traitement, se sont exprimés de façon positive.

III.9 – ACTIVITE ANTI-INFECTIEUSE

L'activité anti-bactérienne et anti-fongique du *Curcuma domestica* est connue depuis des siècles. Nos ancêtres mettaient déjà à profit cette activité pour **conserver leur nourriture**.

III.9.1 - Activité anti-bactérienne

Les premières investigations attribuant à la curcumine un pouvoir anti-bactérienne ne datent que de 1950. Les scientifiques RAMPRASAD et SIVRI (51) ont rapporté une activité anti-bactérienne du curcuminate de sodium et de l'huile essentielle de *Curcuma domestica*. La curcumine exerce une activité bactériostatique préférentiellement envers des souches gram+ à des concentrations variant de 0.5 à 5 mg/ml, alors que la fraction éthanolique (50mg/ml) et l'huile essentielle seraient douées de propriétés bactéricides.

En revanche, les levures et pratiquement toutes les souches gram-resteraient insensibles à ces substances.

Récemment, afin de potentialiser cette activité connue depuis des millénaires, une étude a été conduite de manière plus approfondie. En premier lieu SANJAY et al (55) synthétisent des dimères constitués de curcumine et de résidus de glycine, glycyI, thymidine ou uridine.

Dimère n°I : di-O-glycinoylcurcumine

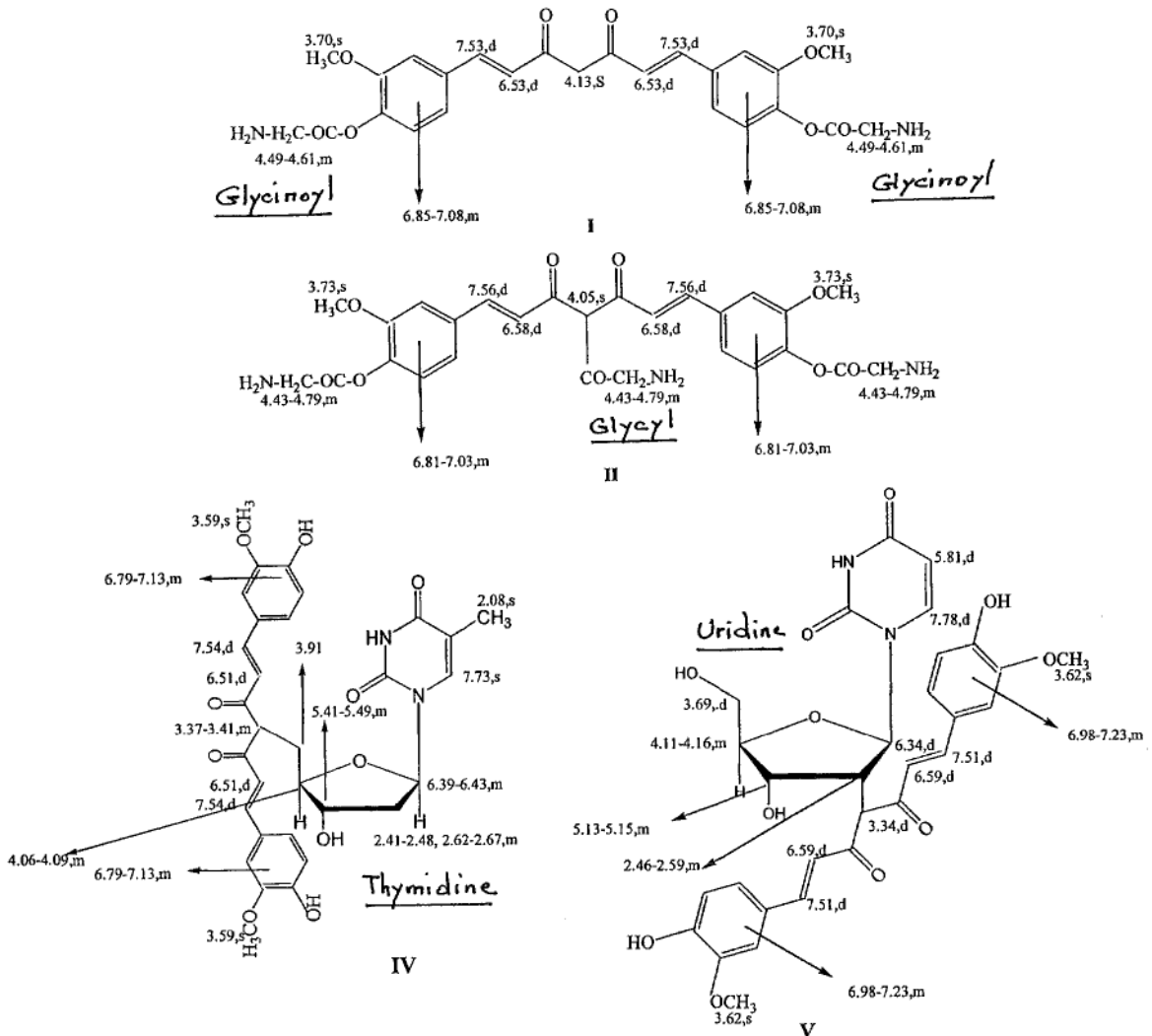
Dimère n°II : di-o-glycinoyl -C4 glycyIcurcumine

Dimère n°III : Cs: sel de curcumine

Dimère n°IV : 5'-deoxy-5'-curcuminyIthymidine (5'-cur-T)

Dimère n°V : 2'-deoxy-2' curcuminyIuridine (2'-cur-U)

Tp : turmeric peptide, isolé de l'extrait aqueux des rhizomes de *Curcuma domestica*



L'activité anti-bactérienne de la curcumine étant connue depuis fort longtemps, le but de l'étude est donc de fixer des ligands à la curcumine par liaison de covalence, afin de promouvoir son entrée dans les cellules pathogènes, de façon à augmenter sa bio disponibilité.

Puis, dans le cadre de cette étude, les auteurs décident d'étudier les activités anti-bactériennes de ces dimères uniquement sur des micro-organismes producteurs de beta-lactamases.

On sait depuis longtemps que la glycine et l'uridine sont des composants essentiels de la paroi des cellules pathogènes (ex bactéries). Ainsi, lorsque ces composés sont liés par covalence à la curcumine, ils peuvent agir comme transporteur de molécules et par conséquent optimiser la distribution intra-cellulaire de la curcumine

Les résultats concernant la mesure de la concentration minimale inhibitrice (CIM) sont répertoriés dans le tableau ci-après.

Tableau n° 10 : Concentrations minimales inhibitrices en $\mu\text{M}/\text{ml}$ (SANJAY et al, 2001).

No.	Name of bacteria	I	II	V	Cs	Cur	T
1	<i>E. cloacae</i>	3.75	7.50	15.00	30	R ^e	R
2	Peptococcus	3.75	7.50	30.00	R	R	3.75
3	Staphylococcus epidermidis	15.00	15.00	7.50	7.50	R	R
4	Staphylococcus saprophyticus	3.75	30.00	15.00	7.50	R	R
5	Micrococcus cocci	3.75	15.00	3.75	7.50	R	R
6	Staphylococcus aureus	15.00	30.00	7.50	15.00	R	R
7	Streptococcus pyogenes	1.88 ^d	3.75	15.00	R	15.00	R

^a I : Di-O-glycinoylcurcumin, II : Di-O-glycinol-C⁴-glycylcurcumin, V : 2'-deoxy-2'-curcuminyuridine (2'-cur-U), Cs : sodium salt of curcumin, Cur : curcumin, T : turmeric.

^b Results with 5'-deoxy-5'-curcuminythymidine (5'-cur-T) are not included.

^c R : resistant (below 10 mn).

^d I shows the best result against *Streptococcus pyogenes* (1.88 $\mu\text{mol}/\text{mL}$) and it was compared with Amoxyclav (7 $\mu\text{mol}/\text{mL}$).

La CIM est définie comme étant la plus petite concentration de dimères de curcumine en μM qui prévient la croissance des micro-organismes in vitro. Trois des dimères synthétisés I, II et V, ont montré un résultat positif sur les micro-organismes multi résistants.

- Le résultat le plus encourageant fut trouvé contre *Streptococcus pyogenes* avec le composé I (di-O-glycinoylcurcumine) ayant une CIM de $1.88 \mu\text{M/ml}$, alors que l'amoxyclov antibiotique de référence présente une CIM de $7 \mu\text{M/ml}$. Ce résultat nous montre que le composé I est 3.7 fois plus efficace sur cette souche que l'amoxyclov.
- La CIM des composés II, V et III (sels de curcumine) se situe entre 4 et $8 \mu\text{M/ml}$ dans la plupart des cas, alors que les antibiotiques disponibles sur le marché ont une CIM comprise entre 6 et $10 \mu\text{M/ml}$.
- Le Tp a un résultat significatif contre *Peptococcus* entre 4 et $7 \mu\text{M/ml}$. En effet, il se trouve que la majeure partie des antibiotiques actuels ont une MIC de $3.75 \mu\text{M/ml}$.
- Dans la plupart des cas, les différentes bactéries sont résistantes à la curcumine et au curcuma, excepté contre *Streptococcus pyogenes* où la curcumine a une CIM de $15 \mu\text{M/ml}$.
- Les résultats obtenus avec le composé IV (5'-deoxy-5'-curcuminythymidine) ne furent pas satisfaisants envers les souches de bactéries sélectionnées (les données ne sont pas montrées dans le tableau). Ceci est dû au fait que la thymidine n'est pas un composant naturel du génome bactérien et n'est pas capable de s'internaliser dans la paroi de la cellule bactérienne. Le transport de la curcumine ne peut donc pas être optimisé.

En définitive, cette étude nous montre que **la curcumine est capable d'être transportée au sein d'une bactérie d'autant plus facilement si elle est liée à une molécule susceptible de pouvoir s'internaliser aisément dans la paroi de la cellule bactérienne.**

Pour cela, le ligand doit appartenir au génome bactérien et doit faire partie intégrante de la paroi bactérienne.

Etant donné l'émergence de résistances aux antibiotiques disponibles sur le marché, cette **découverte** semble très **intéressante**.

III.9.2 - Activité anti-fongique

D'après les textes traditionnels thaïlandais, les rhizomes frais et secs sont utilisés depuis des générations pour les **infections cutanées** dues à des champignons ou des bactéries.

WUTHI-UDOMLERT et al (73) se proposent de démontrer in vitro, l'efficacité scientifique in vivo de l'activité anti-fongique du *Curcuma domestica*. Pour ce faire, les auteurs testent 29 souches de dermatophytes en utilisant la méthode de diffusion sur gélose.

Dans un premier temps, les auteurs testent quatre extraits de *Curcuma domestica* : un extrait brut éthanolique (composé de curcumine 11.6 %, de déméthoxycurcumine 10.32% et de bisdéméthoxycurcumine 10.77%), un extrait brut de curcuminoïdes mélangés, la curcumine, la demethoxycurcumine et la bisdemethoxycurcumine.

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-après.

Tableau n° 11: Diamètre d'inhibition de différents extraits de *Curcuma domestica* envers 29 souches de dermatophytes. (WUTHI-UDOMLERT et al, 2000)

Extracts	Zone diameter (mm)	Number of test strains			
		Ef	Mg	Tm	Tr
Crude EtOH	6.1-16.0	1	1	1	1
	16.1-26.0	4	0	2	2
Crude Curcuminoid	6.1-16.0	0	0	0	0
Curcumin	6.1-16.0	1	1	9	6
Demethoxycurcumin	6.1-16.0	1	1	9	5
Bisdemethoxycurcumin	6.1(16.0	0	0	3	2

Ef = Epidermophyton floccosum

Mg = Microsporium gypseum

Tm = Trichophyton mentagrophytes

Tr = Trichophyton rubrum

- L'extrait d'éthanolique brut exerce une zone d'inhibition s'échelonnant de 6.1 à 26 mm. Il s'est avéré inhiber 28 des 29 souches de dermatophytes testées. L'activité anti-fongique est particulièrement prononcée envers la souche d'*Epidermophyton floccosum* où 4 lignées ont montré des diamètres d'inhibition s'échelonnant de 16.1 à 26 mm.
- Pour une concentration de 250 µg/ml, l'extrait brut de curcuminoïdes n'exerce aucune activité inhibitrice. En revanche, chaque curcuminoïde pris séparément, annihile un nombre différent de microorganismes, les zones de diamètre d'inhibition s'échelonnant de 6.1 à 16 mm.

Dans un deuxième temps, WUTHI-UDOMLERT et ses collaborateurs testent le pouvoir anti-fongique de l'huile essentielle de *Curcuma domestica*, soit fraîchement distillée, soit distillée depuis 18 mois.

Tableau n° 12 : Comparaison des diamètres d'inhibitions moyens des différents extraits de *Curcuma* et du kétoconazole envers les dermatophytes. (WUTHI-UDOMLERT et al, 2000)

Organisms	Zone diameters (mm)							K200
	Crude EtOH	Crude curcum	Oil		Curcuminoid			
			Fd	18m	B1	B2	B3	
Ef	17.8	0	43.7	39.1	11.3	11.0	0	-
Mg	11.7	0	43.7	35.5	10.3	8.5	0	29
Tm	13.9	0	41.7	41.1	8.84	6.9	11.2	34
Tr	13.0	0	38.1	34.6	8.0	8.0	7.5	42
AV	14.0	0	41.8	37.5	9.6	8.6	9.4	35

Ef = *Epidermophyton floccosum*

Mg = *Microsporum gypseum*

Tm = *Trichophyton mentagrophytes*

Tr = *Trichophyton rubrum*

B2 = demethoxycurcumin

Fd = Freshly distilled oil

18m = 18-month-old oil

K = Ketoconazole

B1 = curcumin

B3 = Bisdemethoxycurcumin

- Pour une zone de diamètre s'échelonnant de 36.1 à 46 mm, l'huile essentielle fraîchement distillée est capable d'annihiler 21 des 29 souches de dermatophytes testées, alors que l'huile essentielle distillée depuis 18 mois inhibe 16 souches.
- Chaque curcuminoïde présente une zone de diamètre d'inhibition significativement moins importante que celle provenant de l'activité de l'extrait brut d'éthanol.
- Quant à l'extrait brut de curcuminoïdes, il n'exerce aucune action inhibitrice sur tous les organismes testés (cf précédemment).
- Enfin, résultat primordial, **l'huile essentielle fraîchement distillée ainsi que l'huile essentielle distillée depuis 18 mois présentent sensiblement le même pouvoir anti-fongique que le kétoconazole, drogue antifongique de référence.**

En conclusion, l'effet anti-fongique du curcuma, et plus particulièrement celui de son huile essentielle, est clairement démontré, mais le procédé d'extraction de l'huile essentielle de curcuma reste très long et très onéreux. Pour que cette propriété anti-fongique soit exploitable, il faudrait élaborer d'autres moyens d'extraction moins coûteux et produisant de meilleurs rendements.

III.10 – ACTIVITE ANTI-PARASITAIRE

III.10.1 - Activité anti-protozoaire

Les maladies parasitaires continuent d'être un problème de santé majeur dans le monde. Chaque année, plusieurs millions de personnes, dont la plupart sont des enfants, meurent infectés par des parasites du genre *Plasmodium*. Le problème est aggravé en raison de la résistance de ces parasites envers les drogues disponibles sur le marché. Un projet ethnobotanique répertoriant l'usage des plantes pour le traitement des infections parasitaires en Amazonie révèle que le rhizome de *Curcuma domestica* est largement utilisé dans ce but (52).

En 1999, RASMUREN et al (52) mettent en évidence **l'effet inhibiteur des 3 curcuminoïdes sur la croissance de Plasmodium falciparum et Leishmania major** in vitro. Chaque curcuminoïde : la curcumine, le desmethoxycurcumine et le bis-desmethoxycurcumine, furent testés par rapport à des solutions contrôles de chloroquine et pentostam. Quoi qu'il en soit, **l'effet anti-parasitaire** noté reste **très modéré**.

III.10.2 - Activité anti-nématode

L'huile essentielle de *Curcuma* fut étudiée sur « *Paramecium caudatum* » En différentes dilutions variant de 1 dans 2.000 à 1 dans 5.000. Le mouvement ciliaire du nématode devint alors plus lent, puis le parasite fini par mourir (15).

KIUCHI et al (33) ont démontré l'activité des fractions méthanoliques et chloroformiques du *Curcuma domestica* contre les **larves de «Toxocara canis** ». Les curcuminoïdes ne montrèrent aucune activité lorsqu'ils furent appliqués indépendamment, mais l'activité fut observée lorsque ceux-ci furent mélangés, suggérant ainsi une action synergique entre eux. Lors de cet essai, les auteurs démontrent que la cyclocurcumine ou curcumine IV appartient à la fraction active nématocide du *Curcuma domestica*.

III.10.3 - Activité anti-VIH

Le VIH est un virus absolu qui ne peut survivre à moins d'être pleinement intégré dans le matériel génétique de la cellule vivante. Une fois cette intégration réalisée, le matériel génétique de la cellule n'est plus à son service, mais bien à celui du virus, ce qui entraîne la destruction des cellules lymphocytes CD4 et CD8 (60).

Plusieurs études ont été conduites *in vitro* afin de déterminer l'effet potentiel anti-VIH du *Curcuma domestica*. Dès 1997, MAZUMDER et al (41) montrent que les curcuminoïdes sont capables de bloquer la réplication de HIV en **inhibant l'activité de l'enzyme intégrase** responsable du processus d'intégration, ce qui pourrait avoir pour effet de prévenir la destruction prématurée des lymphocytes CD4 et CD8.

Deux ans plus tard, ces mêmes auteurs démontrent **l'inhibition de la protéase virale**. En effet, la curcumine et ses analogues empêchent la liaison de l'enzyme protéase à l'ADN du virus, en se fixant des sites de liaison bien spécifiques.

Enfin, dernièrement, plusieurs investigations sont menées au sujet d'une protéine nommé TAT. Cette protéine TAT possède un rôle central en transformant le virus HIV de sa forme latente à sa forme infectieuse :

TAT active la transcription du facteur cellulaire NFκB qui participe à l'activation du Long Terminal Repeat promoter (LTR promoter). Or, le LTR promoter est une séquence présente sur l'ADN viral encore non intégré et strictement nécessaire à l'intégration du provirus à la cellule hôte.

D'après les scientifiques, cette protéine entraînerait une accumulation d'anions radicaux super-oxydés or, le stress oxydatif serait important dans l'activation de HIV I latent.

En outre, TAT potentialise des signaux exogènes tels que la tumeur necrosis factor (TNF α), et l'interleukine 1 (IL1) qui sont des messagers capables d'augmenter les espèces réactives en oxygène. C'est pour l'ensemble de ces raisons que la protéine TAT est devenue une cible attractive pour les chimiothérapies antivirales. Ainsi, BARTHELEMY et al (7) montrent que le blocage de la réplication de HIV I est en partie régulé par **l'interférence de la curcumine avec l'action de la protéine TAT**.

Cette activité anti-virale est notée pour des concentrations variant de 10 à 100 μ M.

En conclusion, les **essais expérimentaux** de la curcumine envers le VIH semblent plutôt **prometteurs**, mais des études cliniques restent à venir. Pour cette raison, le succès de la lutte contre le VIH repose toujours sur la prévention.

III.11 – ACTIVITE ANTI-VENENEUSE

Parmi les plantes utilisées en médecine traditionnelle au Brésil, plusieurs espèces, dont le *Curcuma domestica*, sont reconnues pour posséder une activité anti-vénéneuse protégeant les humains et les animaux contre les **morsures de serpents**.

Selon CHERDCHU et al (13), l'extrait aqueux des rhizomes de *curcuma domestica* **aboli l'inhibition neuromusculaire** produite par les neurotoxines du venin de *Naja naja siamensis*.

En 1992, FERREIRA et al (22) étudient l'effet biologique de l'Ar-turmérone sur différents venins de serpents, in vivo et in vitro.

Les essais in vivo ont été conduits chez les souris.

Dans un premier temps, il fut trouvé que l'Ar turmérone est capable **d'abolir l'effet hémorragique du venin de *Bothrops Jararaca***.

Dans un deuxième temps, cette même substance **aboli la l'effet létale du venin de *Crotalus durissus terrificus*** d'environ 70 % in vitro (cf tableau n° 13).

Tableau n° 13 : Potentiel antivénéneux de l'Ar-turmérone, déterminé par les tests de neutralisation de l'effet létal. (FERREIRA et al, 1992)

Dose of venom* (µg)	Dose of ar-turmerone (µg/ml)	Lethality (dead mice / total mice)
12.5	300	6/6
12.5	400	5/6
12.5	500	4/6
12.5	600	3/6
12.5	700	2/6

En outre, in vitro, l'Ar-turmérone est également capable de bloquer la prolifération des lymphocytes humains et leur activité "natural killer" envers les cellules transformées. Cette propriété inhibitrice sur l'activation des lymphocytes pourrait être corrélée aux propriétés anti-inflammatoires du *Curcuma domestica*.

Les auteurs indiquent que l'Ar-turmérone pourrait, soit agir comme un inhibiteur enzymatique du venin de *Bothrops jararaca* constitué d'enzymes à activités protéolitiques et hémorragiques, soit il pourrait posséder une action directe antitoxine ou une inactivation chimique. Cependant l'implication de l'Ar-turmérone dans les mécanismes immunologiques ne peut pas être exclue. La prochaine étape consistera à étudier les mécanismes d'action de cette substance chimique.

III.12 – ACTIVITE REPULSIVE

2 billions de personnes vivant dans les pays tropicaux sont confrontés aux risques que comportent les **piqûres de moustiques** à savoir la fièvre hémorragique de Dengue, la malaria, et les filaires (67).

La recherche de vaccins contre ces maladies est active mais la prévention contre les piqûres de moustiques reste de nos jours la meilleure arme.

Actuellement, pour prévenir la transmission de ces maladies à l'homme, l'utilisation de répulsifs est pratique et économique. Le répulsif le plus commun est le **DEET** (N,N-diethyl-3-ethylbenzamide).

Cependant, de nombreuses réactions toxiques ont été notées après l'application de cette substance.

Afin d'amoinrir le risque d'effets indésirables, des recherches de répulsifs issus d'extraits de plantes ont été conduites par plusieurs chercheurs en vue de remplacer ce DEET.

Tout récemment, l'huile essentielle de *Curcuma domestica* a été évaluée selon deux modèles d'étude pour son effet répulsif envers trois espèces de moustiques vecteurs de maladies : *Anopheles aegypti*, *Anopheles dirus* et *Culex quinquefasciatus* (67).

- Dans le premier modèle utilisé, des hommes volontaires ont placé leurs deux avant-bras dans une cage remplie de moustiques. Sur des aires bien délimitées d'un avant-bras, on applique de l'huile essentielle de *Curcuma domestica*, de l'huile essentielle de Curcuma additionnée de vanilline, du DEET, du DEET additionné de vanilline. Sur le second avant-bras on applique la solution contrôle composée de 5 % de vanilline mélangée à de l'éthanol.
- Dans le second modèle d'étude, les volontaires sont placés dans une pièce remplie de moustiques, assis sur une chaise. La surface étudiée s'étend des chevilles aux genoux, seule partie dénudée. Sur des aires bien délimitées d'un des deux mollets, on applique de l'huile essentielle de *Curcuma domestica*, de l'huile essentielle de Curcuma additionnée de vanilline, du DEET, du DEET additionné de vanilline. Sur le second mollet on applique la solution contrôle composée de 5 % de vanilline mélangée à de l'éthanol.

Le temps entre l'application du répulsif et la seconde piqûre successive est enregistré comme le temps de protection.

Les résultats obtenus avec le second modèle sont consignés dans le tableau ci-après.

Tableau n° 14 : Effet répulsif du *Curcuma domestica* et du DEET contre trois vecteurs de moustique, testé dans une pièce (TAWATSIN et al, 2001).

Mosquito species	Test repellents	No. Of mosquito bites (mean + S.E.)		% Repellency after application				
		Control	Treated	4.0 h	4.5 h	5.0 h	5.5 h	6.0 h
<i>Ae. Aegypti</i>	Turmeric + Vanillin	45.3 ± 2.7	1.2 ± 0.6	100	94.4	76.9	62.5	60
	DEET	38.2 ± 3.5	0.0 ± 0.0	100	100	100	100	100
	DEET + Vanillin	46.1 ± 5.0	0.0 ± 0.0	100	100	100	100	100
<i>An. Dirus</i>	Turmeric	29.1 ± 1.7	0.0 ± 0.0	100	100	100	100	100
	Turmeric + Vanillin	35.5 ± 2.3	0.0 ± 0.0	100	100	100	100	100
	DEET	30.6 ± 2.5	0.6 ± 0.4	100	100	88.9	75	58.3
	DEET + Vanillin	34.1 ± 2.2	0.0 ± 0.0	100	100	100	100	100
<i>Cx. quinquefasciatus</i>	Turmeric	33.0 ± 1.9	0.0 ± 0.0	100	100	100	100	100
	Turmeric + Vanillin	26.8 ± 1.8	0.0 ± 0.0	100	100	100	100	100
	DEET	27.2 ± 1.8	0.0 ± 0.0	100	100	100	100	100
	DEET + Vanillin	33.2 ± 1.9	0.0 ± 0.0	100	100	100	100	100

En analysant les données de ce tableau, l'effet répulsif de l'huile essentielle de *Curcuma domestica* est certain, avec quelques différences selon l'espèce de moustique :

- Sur *Ae aegypti*, l'effet répulsif du *Curcuma domestica* additionné de vanilline est net, mais moins puissant que le DEET.
- Sur *An dirus*, l'effet répulsif est plus prononcé avec le *Curcuma domestica*.
- Sur *Cx quinquefasciatus*, l'effet répulsif du *Curcuma domestica* est équivalent au DEET.

Par ailleurs, l'ajout de vanilline semble optimiser l'effet répulsif de ce végétal.

NB : Les résultats obtenus avec le premier modèle (non montrés) rejoignent les résultats présentés ci-dessus.

Cette étude démontre clairement le potentiel répulsif de l'huile essentielle de curcuma pour contrer les moustiques tropicaux nocturnes et diurnes. Le mode d'action n'est pas connu, mais **l'huile essentielle de *Curcuma domestica* inhibe** probablement la **sensation olfactive des moustiques**. Toutefois, pour améliorer l'effet répulsif, l'huile essentielle du Safran des Indes doit être formulée avec de la vanilline. Dans ces conditions, la démarche visant à remplacer le DEET par une formule *Curcuma domestica* + Vanilline paraît rationnelle.



En conclusion, **la curcumine** est sans aucun doute la **substance thérapeutique la plus active** du *Curcuma domestica*.

Le potentiel anti-oxydant de cette substance intéresse de plus en plus les scientifiques et permet d'expliquer une multitude d'activités biologiques : activités anti-inflammatoire, anti-tumorale, anti-plaquettaire, hépatoprotectrice anti-ulcéreuse et maladie d'Alzheimer,

Cependant les nombreux travaux expérimentaux in vitro, menés chez l'homme et l'animal devraient inciter les chercheurs à conduire **d'autres essais cliniques**, trop peu nombreux à l'heure actuelle.

Partie IV

TOXICITE

TOXICITE

L'usage massif du *Curcuma domestica* dans les civilisations indiennes ainsi que le regain d'intérêt pour les "substances naturelles" dans nos sociétés occidentales, ont conduit les chercheurs à étudier la toxicité de ce végétal.

Comme nous l'avons décrit dans le chapitre précédent, les curcuminoïdes sont **cytotoxiques**, inhibe la mitose et engendre des altérations chromosomiques (29). Mais ces effets n'ont été observés **que sur les cultures de cellules**.

Chez l'homme, la toxicité orale des curcuminoïdes n'est pas répertoriées. Des études récentes montrent qu'une administration de 2,2 g / jour d'extrait de Curcuma, soit 180 mg de curcumine, durant plus de 4 mois, est parfaitement bien tolérée (58).

Chez l'animal, il est aussi possible que les curcuminoïdes, à très forte dose, induisent l'apparition d'ulcères d'estomac (27).

Néanmoins, **la drogue pulvérisée et l'extrait de type éthanolique sont atoxiques** chez le rat, le cobaye et le singe. L'addition de poudre de curcumine à la nourriture des rats durant huit semaines (0.1-10% de la nourriture, soit 1.2 à 12 fois la dose habituellement absorbée par l'homme comme épice) n'entraîne aucune modification de croissance ni des paramètres sanguin (54).

Enfin, **aucun effet mutagène ni tératogène n'a été clairement démontré et en définitive, la toxicité paraît presque nulle.**

Partie V

EMPLOIS

V.1 – EMPLOIS THERAPEUTIQUES

V.1.1 - Usage thérapeutique dans les pays d'origine

Le rhizome de *Curcuma domestica* est largement utilisé dans les médecines traditionnelles des pays d'origine tant en usage interne qu'externe.

En **Inde**, ce végétal est utilisé pour de nombreuses applications médicales. On l'emploie comme **stomachique, tonique, dépuratif sanguin et antiseptique**, pour les **dermatoses prurigineuses** (psoriasis, pemphigus) et **l'ophtalmie purulente**. Les indigènes recouvrent les yeux atteints de cette affection de compresses imbibées de décoction de *Curcuma domestica* (31).

La médecine traditionnelle **chinoise et ayurvédique** l'utilise dans les **manifestations douloureuses abdominales** accompagnées ou non de troubles biliaires ou hépatiques. Il constitue en outre un remède ancestral contre **l'acidité gastrique** (14).

A **Madagascar**, on mélange les rhizomes de *Curcuma domestica* à des feuilles d'apayana et des racines de gingembre pour préparer **des tisanes à visée cholérétiques** (10).

cf formules de tisanes composées en annexe 2

A **la Réunion**, où il est très abondant, les habitants utilisent couramment ces rhizomes frais écrasés avec du sel et du persil pour guérir les **abcès** en formation (26). On l'utilise également contre **la toux, la bronchite, le coryza** sous forme de tisane mélangée à du zeste d'orange, des feuilles de cannelle et un œuf cru. Bouilli avec du lait sucré additionné de miel, le *Curcuma* constitue un remède contre la toux, la grippe la bronchite (31).

Au **Népal**, en usage externe, le curcuma est utilisé pour de nombreuses applications. Ainsi, une pommade à base de rhizomes moulus mélangés à de la chaux éteinte, appliquée en massages locaux, est un vieux remède de famille dans le traitement des **entorses, des œdèmes inflammatoires et des ecchymoses** provoquées par un traumatisme (26).

Quelques remèdes traditionnels (14) : *Le Curcuma domestica s'utilise :*

En poudre : c'est la préparation la plus utilisée par la médecine ayurvédique. En cas de gastrite, prendre une cuillère à café diluée dans de l'eau trois fois par jour.

En teinture : contre l'eczéma, boire une cuillère à café diluée dans 100 ml d'eau trois fois par jour.

En décoction : pour soigner les gastrites, boire une demi-tasse trois fois par jour.

En cataplasme : pour soigner des entorses appliquer une pâte constituée d'un mélange de rhizome et d'alun, trois fois par jour.

Les infusions sont peu courantes.

V.1.2 – Usage thérapeutique en occident

En France, peu de propriétés du *Curcuma domestica* sont exploitées par rapport à l'éventail de propriétés thérapeutiques énoncées dans notre étude. Selon l'Agence française du Médicament, Les indications thérapeutiques retenues du *Curcuma domestica* sont les suivantes (74) :

- cholérétique ou cholagogue,
- traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique,
- stimulation de l'appétit.

Actuellement, en France, nous distinguons sur le marché du médicament, deux types de spécialités : les spécialités possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM), et les spécialités n'en possédant pas.

V.1.2.1 - Spécialité possédant une AMM : les phytomédicaments

Les spécialités à base de *Curcuma* possédant une AMM appartiennent à la classe des **phytomédicaments**. Toutes ces spécialités sont conçues à base d'extraits végétaux.

Concernant les phytomédicaments, un groupe d'experts a travaillé depuis 1982 pour sélectionner des plantes médicinales dont l'usage traditionnel est reconnu et dont l'innocuité est garantie. Une procédure allégée a été ainsi adoptée par le Ministre des affaires sociales et de l'emploi pour la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de spécialités à base de plantes (74).

L'agrément du **dossier "AMM plantes"** garantit la conformité, la sécurité, l'innocuité et la qualité des spécialités pharmaceutiques.

La drogue ou les extraits de *Curcuma* entre dans la composition de nombreuses **préparations hépatho-biliaires luttant contre les dyspepsies**.

Tableau n° 15 : Spécialités contenant du *Curcuma domestica*, inscrite au VIDAL 2002

Spécialités	Composition en principes actifs	Indications thérapeutiques	Posologie usuelle et mode d'administration
HEPATOUM[®] solution buvable	Anémone : 0,15 g <i>Curcuma domestica</i> : 0,15 g Alverine citrate : 0,014 g	Trouble fonctionnel hépatobiliaire	- Réservé à l'adulte et enfant de plus de 12 ans (car 190 mg d'alcool/ c à s) : 1 à 3 c à s par prise cette prise peut être renouvelée 6 à 8 fois en 24 h
BILLEROL[®] Comprimé	Atropine sulfate : 0,07 g Sodium carbonate acide : 0,07g Salicylique acide : 0,07 g Chlorate sodique : 0,07 g Phosphate disodique : 0,06 g Aneth : 1 goutte Podophylle : 0,07 g <i>Curcuma domestica</i> : 0,06 g	Insuffisance hépatique Congestion hépatique Coliques hépatiques Traitement post-opératoire	Prendre 1 comprimé ½ heure avant les repas de midi et du soir. A prendre pendant 3 mois

Par ailleurs, deux autres spécialités sont inscrites au VIDAL 2002 : **Hepaclem[®]** et **Choleodoron[®]**. Les deux phytomédicaments contiennent du *Curcuma* mais d'un genre différent : il s'agit du Curcuma xanthorrhizha ou Temoe Lawacq.

Contrairement au *Curcuma domestica*, ce dernier possède une monographie dans la pharmacopée européenne (édition 2002).

En définitive, pour toutes les formes pharmaceutiques disponibles possédant une AMM, on peut affirmer que dans le cadre des doses préconisées (dose journalière moyenne : 1.5 à 3g de drogue / j) et **d'après la commission E allemande (9)**, il ne ressort **aucun effet indésirable** à proprement parlé. Cela a été constaté aussi bien de la très longue expérience empirique déjà acquise, que de nombreuses et importantes publications scientifiques de ces dernières années.

Il n'est mentionné **aucune incompatibilité** avec d'autres thérapeutiques, dans l'état actuel de nos connaissances, ce qui permet au *Curcuma domestica* d'être prescrit sans crainte en association avec d'autres médicaments classiques nécessaires ou indispensables.

Toutefois, **une contre-indication** subsiste : en cas de calculs biliaires ou d'obstruction des voies biliaires, il convient d'abord de consulter son médecin. En outre, le *Curcuma domestica* est **dénué de toute toxicité**, même à fortes doses avec, en particulier, une **absence d'effets tératogènes**, ce qui en fait un produit d'une totale innocuité chez la femme enceinte.

V.1.2.2 - Spécialité ne possédant pas d'AMM : les compléments alimentaires.

Les **compléments alimentaires** sont disponibles dans les grandes surfaces, parapharmacies, pharmacies, magasins diététiques, **en vente libre**.

D'un point de vue législatif, il n'existe **aucune réglementation** concernant ces produits, excepté cette définition incluse dans le décret n° 96-307 du 10/04/096 : " les compléments alimentaires sont des produits destinés à être ingérés en complément de l'alimentation courante, afin de pallier l'insuffisance, celle supposée des apports journaliers". Ces spécialités ne doivent pas avoir d'allégations visant à modifier l'état de santé (19).

Les compléments alimentaires font actuellement l'objet d'une réflexion quant à leur nature spécifique et à la mise en place d'un statut particulier (projet de décret).

Parmi les complexes alimentaires contenant du *Curcuma domestica*, citons les suivants :

Tableau n° 16 : Compléments alimentaires contenant du *Curcuma domestica*

Spécialité	Composition en principes actifs	Indications	Posologie usuelle
ARKOGELULES CURCUMA	-Rhizome de <i>Curcuma</i> : 360 mg/gélule	Troubles hépatobiliaires, troubles digestifs d'origine hépatique	1 gélule matin, midi et soir, avant les repas.
SEDAFLEX	- Extrait de <i>Curcuma domestica</i> : 300 mg - Extrait de feuille d'ortie : 45 mg - Hydrolysat de protéine de blé : 9,37 mg - Oxyde de Cu : 0,63 mg	Souplesse articulaire et douleurs articulaires	2 gélules matin et soir, de préférence au moment des repas.

Par ailleurs, quelques compléments alimentaires sont disponibles en **vente par correspondance, sur Internet.**

Récemment, un laboratoire américain nommé SABINSA CORPORATION a déposé le brevet d'un médicament sous le nom de composition de BIOPROTECTANT[®].

Ce produit, composé d'un mélange de trois curcuminoïdes, exploite les propriétés antioxydantes du *Curcuma domestica* et revendique un effet préventif contre le vieillissement cutané (6).

Les curcuminoïdes agiraient, d'une part en prévenant la formation de radicaux libres et d'autre part en piégeant les radicaux libres existant.

Le CURCUMIN C3 COMPLEX[®] (nom qui rappelle les trois composés phénoliques) est également l'un de ces produits à composition bio-protectrice.

Critique : Il convient de rester vigilant envers les spécialités ne possédant pas d'AMM et particulièrement envers celles qui sont vendues sur Internet, car ces substances ne possèdent aucun gage de sécurité, d'efficacité et de toxicité.

V.2 – AUTRES EMPLOIS

V.2.1 – Usages et coutumes

Le *Curcuma* a été remarqué et apprécié par sa teinte jaune éclatante et mis à profit de l'antiquité à nos jours. Son plus grand usage réside dans son utilisation en tant que **matière colorante des tissus**.

Ainsi, cette plante était très estimée des anciens Indo-Européens pour la teinture d'un beau jaune doré que l'on en tirait. Cette teinture de bonne qualité était utilisée pour colorer la robe des Bonzes, dès 600 avant JC chez les Assyriens (31).

De nos jours, il est toujours utilisé en Inde et en Chine pour la coloration du coton, des étoffes de laine et de soie.

Le *Curcuma* est utilisé par les indigènes en **masque de beauté** pour revitaliser la peau .

Enfin, le *Curcuma domestica* est associé à de nombreuses croyances lors des **cérémonies religieuses** : en **Inde**, c'est une épice sacrée et signe de bonne augure. Elle est vénérée par les Hindous qui l'associe à la **fertilité**. Au cours de la cérémonie du mariage, le fiancé passe un fil imprégné de curcuma autour du cou de la future épouse.

En **Malaisie**, la pâte de Curcuma est appliquée sur le ventre de la mère et le cordon ombilical de façon à **éloigner les mauvais esprits** (c'est également un bon un antiseptique naturel).

V.2.2 – Emploi alimentaire

L'importance culinaire du *Curcuma domestica* pour l'être humain s'est vraiment révélé lorsque l'on a découvert, il y a longtemps, qu'ajouté aux aliments, le rhizome réduit en poudre permettait d'en conserver la sapidité et la valeur nutritive.

Ainsi, bien avant l'époque des conservateurs synthétiques bon marché, le *Curcuma* jouait un rôle primordial comme **additif alimentaire** (relation avec les propriétés anti-oxydantes et bactéricides développées précédemment).

Actuellement, au Moyen Orient et en Occident, on utilise le *Curcuma domestica* en tant qu'**épice** pour la **saveur** particulière et la **couleur jaune** caractéristique qu'il procure aux plats. Il a une odeur forte, pénétrante, lourde et épicée, et une saveur légèrement plus amère que celle du gingembre (53).

Il joue un grand rôle dans la **cuisine indo-malaise**. Il assaisonne les ragoûts de volaille, entre dans les préparations pimentées, les sauces claires, les œufs brouillés, les omelettes, le foie, la salade et le crabe. Le riz jaune (nasi kuning), coloré à base de *Curcuma*, est un plat populaire sur les îles orientales de l'Indonésie. En Thaïlande, l'épice fraîche est largement préférée à la sèche : le rhizome frais est râpé et ajouté aux plats de kari.

En Europe, le *Curcuma domestica* n'est pas employé directement mais il entre dans la composition de plusieurs mélanges d'épices préparés par l'industrie alimentaire. Citons par exemple la poudre de curry :

Composition de la poudre de curry :

. Tamarin	20 g
. Piment	5 g
. Curcuma	3 g
. Ferugrec	3 g
. Cumin	2 g
. Poivre	2 g
. Graine de moutarde	2 g

Cardamome sucré, clou de girofle, cannelle, fenouil, muscade et badiane viennent souvent compléter cette formule simplifiée.

V-2-3 - Emplois en tant que colorant

En occident, l'exploitation industrielle de cette plante réside dans l'extraction et l'utilisation de la curcumine comme **colorant alimentaire**. Elle est identifiée sous le numéro **E 100** de la communauté économique européenne. De nos jours, il semble tout à fait logique de donner la préférence aux **colorants naturels**. Cependant, ceux ci sont parfois extraits de matières premières végétales à l'aide de solvants douteux (ex : dichlorométhane pour la curcumine) (20).

Ainsi, le JECFA (FAO/OMS) et le Comité scientifique de l'alimentation humaine (CEE) publie et actualise régulièrement des **normes d'identité et de pureté des matières colorantes** (75). cf normes en annexe 1

Au niveau européen, les colorants alimentaires sont régis par la **directive CE n° 94/36 (1998)** qui fixe des conditions d'emploi harmonisées. Cette réglementation est censée éviter tout risque pour la santé du consommateur. Cette directive fixe la liste exhaustive des denrées alimentaires pouvant contenir de la curcumine (19). cf tableau n° 17 ci-après

La limite majeure de ce colorant est sa faible stabilité à la lumière. En revanche, il possède une bonne stabilité à la chaleur et n'est pas affecté par le Ph (11).

Enfin, la curcumine constitue un **colorant pharmaceutique** autorisé, notamment pour colorer certaines pommades, cires et huiles (**pharmacopée française X^{ème} édition**) (47).

Tableau n° 17 : autorisation d'emploi de la curcumine comme colorant dans diverses denrées alimentaires (DEHOVE L. 1998).

CEE	Produit	Dose d'emploi	CEE	Produits	Dose d'emploi
E100	- Produits de la charcuterie et de la salaison	Q.S.	E100	- Margarines	Dose strictement nécessaire ; autorisation provisoire jusqu'au 1 ^{er} janvier 1994
	- Boyaux, vessies et autres enveloppes similaires employées pour les produits de charcuterie	Idem		- Margarines allégées	Idem
	- Caviar et succédanés de caviar	Idem		- Minarines	Idem
	- Crevettes	Idem		- Demi-margarines	Idem
	- Pulpe obtenue à partir de chair de poisson et préparations élaborées à partir de cette pulpe	Idem		- Beurres	Q.S.
	- Coquilles d'œufs durs	Idem		- Beurres allégés	Dose strictement nécessaire ; autorisation provisoire jusqu'au 1 ^{er} janvier 1994
	- Boissons sans alcool aux extraits végétaux ou aux arômes artificiels	Idem		- Demi-beurres	Idem
	- Préparations concentrées pour boissons aux extraits végétaux ou aux arômes artificiels	Idem		- Spécialités laitières à tartiner allégées	Idem
	- Sirops (sauf sirop de cassis, framboises, groseilles et guigne)	Idem		- Spécialités laitières à tartiner à teneur lipidique réduite	Idem
	- Liqueurs (sauf sirop de cassis, framboises, guigne et guignolet)	Idem		- Crèmes ou crèmes légères : à fouetter, fouettée	Q.S.
	- Boissons alcoolisées non définies dans AM du 28 juin 1912	Idem		- Crèmes ou crèmes légères : sous pression (pasteurisées ou stérilisées)	Idem
	- Produits de la biscuiterie	Idem		- Croûtes de fromage	Idem
	- Produits de la pâtisserie	Idem		- Fromages	Idem
	- Bouillons et potages	Idem		- Fromages fondus	Idem
	- Thés verts	Idem		- Crèmes-dessert	Idem
	- Condiments	Idem		- Desserts lactés	Idem
	- Moutardes	Idem		- Laits aromatisés	Idem
	- Moutardes vertes	Idem		- Laits de conserve partiellement déshydratés, sucrés	Dose strictement nécessaire. Uniquement s'il s'agit de laits aromatisés.
	- Sauces condimentaires sauf celles définies par les usages	Idem		- Laits emprésurés aromatisés	Q.S.
	- Sauces culinaires sauf celles définies par les usages	Idem		- Laits en poudre, totalement déshydratés	Dose strictement nécessaire. Uniquement s'il s'agit de laits aromatisés.
	- Assaisonnements d'usage ménager pour riz	Idem		- Laits fermentés aromatisés	Q.S.
	- Fruits destinés à être confis au sucre	Idem		- Laits gélifiés aromatisés	Idem
	- Matières grasses sauf margarines	Idem		- Préparations pour desserts lactés	Idem
	- Matières grasses composées allégées	Dose strictement nécessaire ; autorisation provisoire jusqu'au 1 ^{er} janvier 1994		- Fourrages de produits de chocolat	Idem
	- Pâtes à tartiner allégées	Idem		- Confiseries	Idem
	- Pâtes à tartiner à teneur lipidique réduite	Idem		- Gommages à mâcher	50 mg/kg
	- Matières grasses composées	Idem		- Pastillages	Q.S.
	- Huiles	Q.S.		- Pâtes de fruits	Idem
				- Desserts instantanés prêts à la vente	Idem
				- Préparations pour desserts instantanés (flans et entremets)	Idem
				- Glaces et crèmes glacées	Idem
				- Préparations pour glaces, crèmes glacées, sorbets	Idem
				- Sorbets	Idem
				- Décors de pâtisserie	Idem
				- Boissons alcoolisées et aromatisées à base de raisin ou de pomme	Sauf pour les cidres aromatisés et les fermentés de pomme aromatisés

Q.S. = quantum satis. Q.S. indique qu'aucune quantité maximale n'est spécifiée. Toutefois, les matières colorantes sont employées conformément aux bonnes pratiques de fabrication, en quantité ne dépassant pas la quantité nécessaire pour obtenir l'effet désiré et, à condition de ne pas induire le consommateur en erreur (DIR. CE n° 94/36, 30 juin 1994 – Art. 2 § 7)

V.3 – UTILISATION FRAUDULEUSE DU *CURCUMA DOMESTICA*

La dénomination "Safran des indes", pour désigner le *Curcuma domestica*, n'est pas fortuite. Marco POLO, étonné par cette plante qu'il découvrit en Chine, dit : "il existe une plante qui a toutes les propriétés du vrai safran, le même parfum et la même couleur, et pourtant ce n'est pas du safran". En effet, c'est l'un des **nombreux ersatz du safran**, épice très dispendieuse.

Ainsi, le *Curcuma domestica* est parfois utilisé à des fins frauduleuses pour falsifier le safran. Toutefois, en utilisant **les réactions colorées** de la curcumine (cf précédemment § II.1.4), l'épice peut facilement être décelée dans des poudres falsifiées : l'addition d'alcali directement sur la poudre, produit une coloration rouge alors que l'ajout d'acide sulfurique donne une coloration violette. Enfin, à l'**examen microscopique**, la poudre de *Curcuma* révèle la présence d'amidon sous forme d'emplois, très caractéristiques de l'épice.

THESE SOUTENUE PAR : **Emeline LONCHAMPT**

TITRE : **CURCUMA DOMESTICA V.** (Zingibéracées)

CONCLUSION

Le *Curcuma domestica* a été utilisé, depuis des millénaires en cuisine comme en thérapeutique. Aussi, une réputation si ancienne repose sur de réelles propriétés qui font actuellement l'objet de nombreuses publications scientifiques.

Cette étude démontre, en premier lieu, ce que nos ancêtres savaient déjà :

- Le *Curcuma domestica* est un puissant **cholérétique**.
- Les propriétés **anti-bactérienne, anti-fongique, anti-septique** du *Curcuma domestica* permettent une longue conservation des aliments.
- Grâce à ses propriétés **anti-oxydantes**, le *Curcuma domestica* s'avère être un bon **anti-inflammatoire**. Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, Il pourrait être protecteur de la muqueuse gastrique.

En deuxième lieu, certains travaux de différents auteurs contemporains ont mis en évidence des propriétés nouvelles et très intéressantes :

- La curcumine est **chimiopréventive** et joue un rôle dans la **limitation du processus tumoral**. En association avec la chimiothérapie et la radiothérapie, elle pourrait constituer un moyen complémentaire dénué de tout danger, susceptible de diminuer ou tout au moins de retarder le développement d'une tumeur et représente ainsi une nouvelle voie de recherche dans la lutte contre le cancer.
- La curcumine s'est avérée capable de réduire l'**agrégation plaquettaire** in vitro et, de part ses propriétés **anti-oxydante, hypolipidémiante et hypoglycémiante**, elle pourrait donc être proposée chez l'homme comme agent diététique pour se protéger contre l'athérosclérose.

humaines complémentaires soient strictement nécessaires pour exploiter cette indication au niveau thérapeutique. La curcumine pourrait tout au moins venir compléter l'action des thérapies déjà existantes.

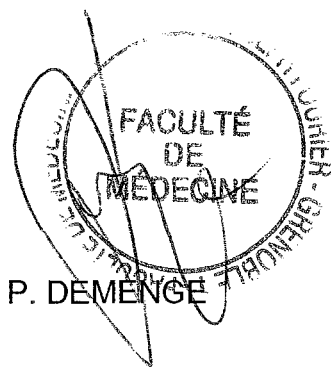
En conclusion, on peut dire qu'actuellement, le *Curcuma domestica* ne bénéficie pas d'une grande notoriété dans la thérapeutique occidentale. En effet, de nos jours, les principaux **usages reconnus ou validés** par les recherches sont les **troubles digestifs** (cahier de l'agence n°3) et les **phénomènes inflammatoires** (Commission E allemande).

Toutefois, le *Curcuma domestica* semble avoir de belles perspectives, et en attendant d'autres innovations thérapeutiques, l'utilisation abondante de curcuma dans la cuisine quotidienne est une bonne façon de profiter de ses vertus.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 25 10/2002

LE DOYEN



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE 1
FACULTÉ DE MÉDECINE
P. DEMENGE

LE PRESIDENT DE THESE



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Pharmacognosie
Domaine de la Mercet
38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE

PROFESSEUR : A.M. MARIOTTE

BIBLIOGRAPHIE

- (1) AHMAD- RAUS R.R, ABDUL- LATIF E.S, MOHAMMAD J.J.
Lowering of lipid composition in aorta of guinea pigs by curcuma domestica.
Complement altern. Med. 2001 ; 1 : 6.

- (2) ARCE J, RUCK J, CHUNG B, BOHABOT J, RIVAKENETRA H.
Isolement et purification de la curcumine de *Curcuma longa*. Une méthode extrapolable au niveau industriel.
Phytotherapy 1992 ; 38 : 23-25.

- (3) AMMON H.P.T , SAFAYHI H, MACK T, SABIERAJ J.
Mechanism of anti-inflammatory actions of curcumine and boswellic acids.
Journal of ethnopharmacology 1993 ; 38 :113-119.

- (4) ARAUJO CC, LEON LL.
Biological activities of *Curcuma Longa* L.
Mem. Inst. Oswaldo.Cruz 2001 ; 96 (5) : 723-728.

- (5) ARUN N, NALINI N.
Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats.
Plant foods for Human nutrition 2002 ; 57 : 41-52.

- (6) BADMAEV V. MAJEED M.
Le curcuma et ses curcuminoïdes. Un aliment, un remède et un produit cosmétique que la science est en train de redécouvrir.
Natural Health Products Report. 2000 ; 9 .

- (7) BARTHELEMY S, VERGNES L, MOYNIER M, GUYOT D, LABIDALLE S, BAHRAOUI E.
Curcumin and curcumin derivatives inhibit TAT-mediated transactivation of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat.
Res. virol. 1998 ; 149 : 43-52.

- (8) BHAUMIK S, ANJUM R, RANGARAJ N, PARDHASADHI B.V., KHAR A.
Curcumin mediated apoptosis in AK-5 tumor cells involves the production of reactive oxygen intermediates.
FEBS letters. 1999 ; 456 : 311-314.

- (9) BLUMENTHAL M, BUSSE WR, GOLDBERG A.
Monographies complètes de la Commission E : guide thérapeutique
des médecines de fines herbes.
Boston. Medecine intégratrice Communications. 1998 ; 222.
- (10) BOITEAU P.
Médecine traditionnelle et pharmacopée. Précis de matière
Médicale Malgache.
Paris. Agence de coopération culturelle et technique. 1986.
- (11) BRUNETON J.
Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 3 ième édition.
Paris. Tec et doc.1999 : 296-297.
- (12) CHADEFAUD M, EMBERGER L.
Traité de botanique, fascicule II : Les végétaux vasculaires.
Paris. Masson. 1960 : 1158-1162.
- (13) CHERDCHU C, SRISUKAVAT K, ATANABANANGKOON K.
Cobra neurotoxin inhibition activity found in the extract of *Curcuma*
sp. (Zingibéraceae).
J.Med.Ass Thailand.1978 ; 61 : 544.
- (14) CHEVALIER A.
Encyclopédie des plantes médicinales. Identification, préparations,
soins.
Londres. Bordas. 1996 : 88.
- (15) CHOPRA R.N, GUPTA J.C, CHOPRA G.S.
Pharmacological action of the essential oil of *Curcuma Longa*.
Indian J Med Res. 1941 ; 29 : 769-772.
- (16) CONNEY AH, LYSZ T, FERRARO T, ABIDI TF, MANCHAND M,
LASKIN HUANG A.
Adv. Enzyme. Regul. 1991 ; 31 : 385-389.
- (17) CRETE P.
Précis de botanique. Tome II : Systématique des angiospermes.
Paris. Masson. 1995.

- (18) CUVELIER M. E, RICHARD H, BERSSET C.
Comparison of antioxidative activity of some acid- phenols:
structure-activity relationship.
Biosa.Biotech.Biochem 1992 ; 56 : 324-325.
- (19) DEHOVE LAMY.
Réglementation des produits- Qualité- Répression des Fraudes.
Tome 1.
Paris. 1998.
- (20) DENIL M. LANNOYE P.
Guide des additifs alimentaires : Les précautions à prendre.
Paris. Frison-Roche. 2001.
- (21) FARNSWORTH NR, BUNYAPRAPHATSARA N.
Thai Medicinal Plants.
Prachaton Press 1992. 1 ère edition Bangkok. : 130-42.
- (22) FERREIRA A.F, HENRIQUES O, ANDREONIA A, VITAL R.F,
CAMPOS M, HABERMEHL G .
Antivenom and biological effects of ar-turmerone isolated from
Curcuma Longa (Zingibéracea).
Toxicon, 1992 ; 30 (10) : 1211-1218.
- (23) FLEURENTIN J.
Les plantes médicinales de la pharmacopée française.
Paris.Editions techniques. Encycl. Med. Nat .1993 : 10.
- (24) GONDA R, TAKEDA K, SHIMIZU N, TOMODA M.
Charactérisation of a neutral polysaccharide having activity on the
reticuloendothelial système from the rhizome of Curcuma longa.
Chem.pharm.Bull. 1992 ; 40 (1) : 185-188.
- (25) GONDA R, TOMODA M, OHARA N, TAKADA K.
Arabinogalactan core structure and immunological activities of
Ukonan C, an acidic polysaccharide from the rhizome of Curcuma
longa.
Biol. Pharm.Bull. 1993 ; 16 (3) : 235-238.
- (26) GRUGEAU Carole.
Curcuma longa. L
Th.D : Pharm ; Limoges. 1995.

- (27) GUPTA B, KULSHRESTA V.K, SRIVASTAVA R.K. PKASAD D.N.
Mechanisms of curcumin induced gastric ulcer in rats.
Indian J. Med Res . 1980 ; 71 : 806-814.
- (28) JAIN S.K, DEFILIPPS R.A.
Medicinal plants of India : Volume 2.
Michigan INC. 1991.
- (29) JEE, SHEN S.H, TSENG C.R, CHIU H.K, KUO M.L
J Invest. Dermatol. 1998, 111, p :656.
- (30) JENTZSCH K, GONDA T, HOLLER H.
Pharm. Acta. Helv. 1959 ; 4 : 181-188.
- (31) KAPOOR L.D.
Handbook of Ayurvedic medicinal plants.
United States. CRC Press. INC.1990.
- (32) KAWAMORI. T, LUBERT R, STEELE. VE, KELLOFF G.
Cancer Res. 1999 ; 59 : 597.
- (33) KIUCHI F, GOTO Y, SUGIMOTO N, AKAO N, KONDO K,
TSUDAY Y.
Nematocidal activity of turmeric: synergistic action of curcuminoids.
Chem Pharm Bull 1993 ; 41 (9) :1640-1643.
- (34) KUMAR A, DHAWAN S, HARDEGEN NJ, AGOARWALS B.
Curcumin (diferuloylmethane) inhibition of Tumor Necrosis Factor
(TNF)-mediated adhesion of monocytes to endothelial cells by
suppression of cell surface expression of adhesion molecules and of
Nuclear Factor-Kappa-B activation.
Biochemical pharmacology. 1998 ; 55 : 775-783.
- (35) KUTTAN R, SUDHEERAN PC, JOSEPH CD.
Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy.
Tumori 1987 ; 73 (1) : 29-31.
- (36) LEVI MS, BORNE RF WILLIAMSON JS.
A review of cancer chemopreventive agents.
Current medicinal chemistry, 2001 ; 8 : 1349-1362.

- (37) LIM G.P, CHU T., YANG F, BEECH W, FRAUTSCHY.M, COLE.
The curry spice Curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer Transgenic Mouse.
The Journal of Neuroscience. 2001 ; 21 (21) : 8370-8377.
- (38) LHOSMOT F.
Curcuma Longa L.
Th. D: Pharm ; Besançon: 1996.
- (39) MADAN B, GADE WN, GHOSH B.
Curcuma Longa activates NF-Kappa B and promotes adhesion of neutrophils to human umbilical vein endothelial cells.
J.Ethnopharmacol 2001 ; 75 (1) : 25-32.
- (40) MARTINS AP, SALGUEIRO L, GONCALVES MJ.
Essential oil composition and antimicrobial activity of three Zingiberaceae from S-Tome e Principe.
Planta med . 2001 ; 67 : 580-583.
- (41) MAZUMDER A., NEAMATI N, SUNDER S.
Curcumin analogs with altered potencies against HIV-1 integrase as probes for biochemical mechanisms of drug action.
J. Med. 1997 ; 40 : 3057-3063.
- (42) MULTON J.L.
Additifs et auxiliaires de fabrication dans les industries agro-alimentaires. 2 ième édition.
Paris. Lavoisier. Tec et Doc. 1992.
- (43) MUNZENMAIER A, LANGE C, GLOCKER E.
A secreted/ shed product of helicobacter pylory activates transcription Nuclear Factor-KappaB.
Immunology 1997 ; 159 : 6140-6147.
- (44) NAGABHUSHAN. M, BHIDE. SV.
Curcumin as an inhibitor of cancer.
J . Am. Coll. Nutr. 1992 ; 11 : 192-198.
- (45) PARK E.J, HYUN C, GEONIL K, JAEBAEK K, HWAN SOHN D.
Protective effect of curcumin in rat liver Injury Induced by carbon tetrachloride.
J.Pharm.pharmacol. 2000 ; 52 : 437-440.

- (46) PARIS RR, MOYSE.
Précis de matière médicale Tome II. 2 ième édition.
Paris. Masson. 1981.
- (47) Pharmacopée Française , X^{ième} édition, tome II.
- (48) PLANCHON. BRETIN P.
Précis de matière médicale. Tome I, 5 ième édition.
Paris. Maloine. 1946.
- (49) PLUMMER. S, WAKELIN. L, BOUER. M, SHEPHERD. P,
HOWELLS. L.
Inhibition of growth of colon tumor cells by curcumin correlates with
inhibition of the I κ B kinase and down regulation of cyclin D1.
Br J Cancer. 2000 ; 83 (1) : 4-10.
- (50) PRUCKMAND C, INDRASUKHI B, LEETHOCHAWALIT M.,
HUNSPREUGS K.
Phase II clinical trial on effect of the Long Turmeric (*Curcuma Longa*
Linn) on healing of peptic ulcer.
J.Trop Med Public Health. 2001 ; 32 (1) : 208-215.
- (51) RAMPRASAD C, SIRSI M.
Studies in Indian medicinal plants, *Curcuma Longa*. Effect of
curcumin and essential oil of *Curcuma Longa* on bile secretion.
J.sci.Ind.Res 1956 ; 15 : 262-265.
- (52) RASMUSSEN HB, CHRISTENSEN SB, KVIST LP, KARAZMI.
A simple and efficient separation of the curcumins, the antiprotozoal
constituents of *Curcuma Longa*.
Planta Med. 2000 ; 66 : 396-398.
- (53) RICHARD H.
Epices et aromates.
Paris. Tec et doc. 1992.
- (54) SAMBAIAH et al
J. Food. Sci Technol. 1982. 19, p:187.
- (55) SANJAY K., UPMA N, SNEHLATA T, KRISHNA M.
Synthese of Curcumin bioconjugates and study of their antibacterial
activities against beta-lactamase-producing microorganisms.
Bioconjugate chem.. 2001 ; 12 : 464-469.

- (56) SHAH. B.H, NAWAZ. Z PERANI S., ROMI. A.
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 Ca²⁺ signalling.
Biochemical pharmacology. 1999 ; 58 : 1167-1172
- (57) SHARMA. R.A
Preclinical pharmacokinetic study of dietary curcumin and its effects on biomarkers of cancer chemoprevention.
Clin Cancer Res. 2000 ; 6 : 103.
- (58) SHARMA R.A, LELLAND M.C, KA HILL, IRESON CR .
Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer.
Clin. Cancer. RES. 2001 ; 7(7) : 1894-900.
- (59) SHARMA OP.
Antioxidant activity of curcumin and related compounds.
Biochem Pharmacol. 1976 ; 25 : 1811-1820.
- (60) SHORDERET M.
Pharmacologie 3 ième edition : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.
Paris, Frison Roche. 1998.
- (61) SHUKLA. Y, ARORA. A, TANEJA. P.
Antimutagenic potential of curcumin on chromosomal aberrations in Wistar rats.
Mutation Research. 2002 ; 515 : 197-202.
- (62) SIEGERS C.P, DETERS M, STRUBELT O, HANSEL W.
Choleretic properties of different curcuminoids in the rat bile-fistula model.
Pharm Pharmacol. Lett 7. 1997 ; 2/3 : 87-89.
- (63) SQUIRES M, HOWELLS L, HUDSON EA, DICKENS M, PRIGENT SA, MANSON, MM.
Inhibition of cell signalling may contribute to the chemopreventive activity of curcumin and epigallocatechin- 3 gallate.
Proc.amer.Assoc.Cancer.Res 2000 ; 41 : 5374.
- (64) SREEJAYAN, RAO M.N.A
Curcuminoids as potent inhibitors of lipid peroxidation.
J. Pharm. Pharmacol. 1994 ; 46 : 1013-1016.

- (65) SRIMAL RC, DHAWAN BN.
Pharmacology of diferuloyl methane (Curcumin), a non-stéroidal anti-inflammatory agent.
J.Pharm.Pharmacol. 1973 ; 25 : 447-452.
- (66) SRINIVAS L, SHALINI VK, SHYLAJAM D.
Turmerin : a water soluble antioxidant peptide from turmeric (*Curcuma longa*).
Arch. Biochem. Biophys. 1992 ; 292 (2) : 617-623.
- (67) TAWATSIN S, WRATTEN D, RODERIC SCOTT R., THAVARA U, YENCHIT T.
Repellency of volatile oils from plants against three mosquito vectors.
Journal of vector Ecology 2001 ; 26 (1) : 76-82.
- (68) THAMLIKITKUL V, DECHATIWONGSE T, CHANTRAKUL C, NIMITNON S .
Randomized double blind study of curcuma domestica Val. for dyspepsia.
J. Med Assoc Thai . 1989 ; 72 (11) : 613-620.
- (69) TODA S, OHMISHI M, KIMURA M, NAKASHIMA K.
Action of curcuminoids on the hemolysis and lipid peroxidation of mouse erythrocytes induced by hydrogen peroxide.
Journal of Ethnopharmacology. 1998 ; 23 : 105-108.
- (70) VIDAL 2002.
- (71) WARGOVICH M.J, WOODS C, HOLLIS D.M, ZANDER M.E.
Herbals, cancer prevention and health.
J Nutr. 2001 ; 131 (11) : 30345-65.
- (72) WICHTL M. ANTON R.
Plantes thérapeutiques.
Paris. Tec et doc. 1999 : 151-154.
- (73) WUTHI-UDOMLERT M, GRISANAPAN W, LUANRATANA O, CAICHOMPOO W.
Antifungal activity of *Curcuma Longa* grown in Thailand.
J. Trop Med Public Health. 2000 ; 31, suppl I. : 178-182.

(74) Agence française du médicament.
Les cahiers de l'agence n°3 : Médicaments à base de plantes.
Saint-denis. 1998.

(75) FAO/OMS.
Etudes FAO : Alimentation et nutrition.
Normes d'identité et de pureté des colorants alimentaires.
Rome. 1985.

(76) www.biam

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1-2
PARTIE I : <u>BOTANIQUE</u>	3
Le genre <i>Curcuma</i>	4-5
I.1 - LA PLANTE : le <i>Curcuma domestica V.</i>	6
I.1.1 – Origine	6
I.1.2 - Systématique et description botanique	6-7-8-9
I.1.3 – Culture	10
I.1.4 – Récolte	10
I.2 - LA DROGUE : le rhizome	11
I.2.1 - Caractères morphologiques	11
I.2.2 - Caractères organoleptiques	12
I.2.3 - Caractères microscopiques	12
PARTIE II : <u>COMPOSITION CHIMIQUE</u>	13
II.1 - LES CURCUMINOÏDES	14
II.1.1 - Structure chimique	14-15
II.1.2 - Propriétés physico-chimiques	15
II.1.3 – Réactions d'identification	16
III.1.3.1 – Réactions de coloration	16
III.1.3.2 – Chromatographie sur couche mince	16
II.1.4 – Pouvoir colorant	16
II.1.5 – Extraction	17-18
II.2 - L'HUILE ESSENTIELLE	19-20-21
II.3 - L'OLEORESINE	21
II.4- AUTRES COMPOSANTS	21-22

PARTIE III : <u>ACTIVITES BIOLOGIQUES</u>	23
III.1 - ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE	24
III.1.1 – Description du processus inflammatoire	24-25
III.1.2 – Méthode d'étude de l'activité inflammatoire	26
III.1.3 – Etude des mécanismes d'action	27
III.1.3.1 – Action sur le métabolisme de l'acide arachidonique	27-28-29
III.1.3.2 – Inhibition du recrutement des leucocytes	29-30
III.2 - ACTIVITE ANTI-OXYDANTE	31-32
III.3 - ACTIVITE ANTI-TUMORALE	33
III.3.1 – Activité chimioprophylactique et anti-mutagène	33
III.3.2 – Etude des mécanismes d'actions	34
III.3.2.1 – Induction d'apoptose	34-35
III.3.2.2 – Inhibition des protéines kinases	35-36
III.3.2.3 – Augmentation du taux de glutathion s-transférase	36
III.3.2.4 – Activité piègeuse de radicaux libres	36-37
III.4 - ACTIVITE ANTI AGREGANTE PLAQUETTAIRE	38-39
III.5 - ACTIVITE CONTRE LA MALADIE D'ALZHEIMER	40
III.6 - ACTIVITE HYPOGLYCEMIANTE	41-42
III.7 - ACTIVITE HYPOLIPIDEMIANTE	43
III.8 - ACTIVITE SUR L'APPAREIL DIGESTIF	44
III.8.1 – Activité sur l'estomac	44
III.8.1.1 – Potentiel ulcérogène	44
III.8.1.2 – Potentiel anti-ulcéreux	44-45
III.8.2 – Activité hépato-protectrice	46-47
III.8.3 – Activité sur la sécrétion biliaire	47-48-49
III.8.4 - Activité contre les dyspepsies	49-50-51
III.9 – ACTIVITE ANTI-INFECTIEUSE	51
III.9.1 – Activité anti-bactérienne	51-52-53-54-55
III.9.2 – Activité anti-fongique	55-56-57

III.10 - ACTIVITE ANTI-PARASITAIRE	58
III.10.1 - Activité anti-protozoaire	58
III.10.2 - Activité anti-nématode	58
III.10.3 - Activité anti-VIH	59-60
III.11 – ACTIVITE ANTI-VENENEUSE	61-62
III.12 - ACTIVITE REPULSIVE	63-64-65
PARTIE IV : <u>TOXICITE</u>	66-67
PARTIE V : <u>EMPLOIS</u>	68
V.1 – EMPLOIS THERAPEUTIQUES	69
V.1.1 – Usage thérapeutique dans les pays d'origine	69-70
V.1.2 – Usage thérapeutique en Occident	70-71
V.1.2.1 – Spécialité possédant une AMM :	71-72
les phytomédicaments	
V.1.2.2 – Spécialité ne possédant pas d'AMM :	73-74
les compléments alimentaires	
V.2 – AUTRES EMPLOIS	75
V.2.1 – Usages et coutumes	75
V.2.2 – Emploi alimentaire	75-76
V.2.3 – Emploi en tant que colorant	77-78
V.3 – UTILISATION FRAUDULEUSE DU <i>CURCUMA DOMESTICA</i>	79
CONCLUSION	80-81
BIBLIOGRAPHIE	82 à 91

ANNEXES

NORMES D'IDENTITE ET DE PURETE DES COLORANTS ALIMENTAIRES
--

(Cahier technique de la FAO, 1985)

Curcumine*

SYNONYMES

Curcumine
Turmeric yellow
Diferoyl de méthane

DEFINITION

La Curcumine est constituée essentiellement du principe colorant pur [1,7-bis (4hydroxy-3-méthoxyphényl) hepta-1, 6-diène-3,5-dione] obtenu par extraction par solvant du turmeric, lequel est produit avec le rhizome moulu du *Curcuma domestica* V.

On peut utiliser uniquement les solvants suivants :
acétone, éthanol, pétrole léger.

Numéros de référence

- C.I. (1975) No 75300 (FAO)
- C.I. (1975) Natural Yellow 3
- CEE No E100

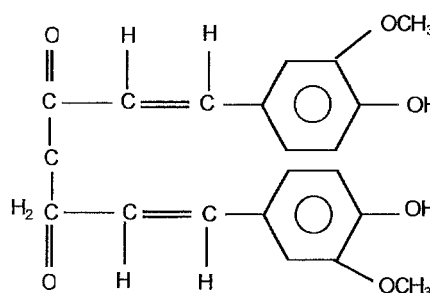
Denomination chimique

1,7-bis (4-hydroxy-3-méthoxyphényl) hepta-1, 6-diène-3,5-dione

Formule moléculaire

$C_{21}H_{20}O_6$

Formule développée



Masse moléculaire

368,37

Dosage

Ne contient pas moins de 90% des colorants totaux

DESCRIPTION

Poudre cristalline jaune-orangé

EMPLOI

Colorant alimentaire

*Remplace la précédente norme pour la Curcumine publiée dans le Rapport No 25 de la Collection : Etude FAO : Alimentation et Nutrition (1982)

CARACTERISTIQUES

Réactions d'identité

*A. Solubilité	Insoluble dans l'eau et dans l'éther. Soluble dans l'éthanol et dans l'acide acétique glacial.
*B. Intervalle de fusion	179 – 182°
*C. Réaction colorée	Réponse positive à l'essai (voir description sous la rubrique "Méthodes d'Analyse")
*D. Réaction colorée	Réponse positive à l'essai (voir description sous la rubrique "Méthodes d'Analyse")
E. Chromatographie	Réponse positive à l'essai (voir description sous la rubrique "Méthodes d'Analyse")

Essais de pureté

**Solvants résiduels	Acétone Dichlorométhane Chlorure d'Ethyle Méthanol Ethanol Pétrole léger	} Pas plus de 50 mg/kg Seuls ou en combinaison
**Arsenic	Pas plus de 3 mg/kg	
**Plomb	Pas plus de 10 mg/kg	
*Métaux lourds	Pas plus de 40 mg/kg	

METHODES D'ANALYSE

Réactions d'identité

C. Réaction colorée :

Une solution de curcumine dans l'éthanol se caractérise par une couleur jaune franche et une légère fluorescence verte ; si on ajoute cet extrait d'éthanol à de l'acide sulfurique concentré, on obtient une couleur cramoisie intense.

* Voir "Méthodes Générales (Directives générales pour l'usage des normes JECFA d'identité et de pureté)", Rapport No. 5 rev. 1 de la Collection : Etude FAO : Alimentation et Nutrition (1983)

** Voir à l'Annexe

D. Réaction colorée :

Traiter une solution aqueuse ou éthanolique diluée de curcumine avec de l'acide chlorhydrique jusqu'à ce que la couleur légèrement orangée commence à apparaître. Diviser le mélange en 2 parties et ajouter de l'acide borique en poudre ou en cristaux dans une de ces parties. Une couleur nettement rouge apparaît rapidement, cette couleur se voyant mieux par comparaison avec la portion à laquelle on n'a pas ajouté d'acide borique. L'essai peut aussi être fait en plongeant des morceaux de papier filtre dans une solution éthanolique de la substance colorante, les faisant sécher à 100° puis les humectant avec une solution faible d'acide borique à laquelle quelques gouttes d'acide chlorhydrique ont été ajoutées. Par suite du séchage, une couleur rouge cerise apparaît.

E. Chromatographie :

A l'aide de 5 µl de la solution de prise d'essai contenant 0,02 g pour 100 µg dans de l'éthanol à 95%, déposer une tache sur une plaque TLC en silicagel GF 254. Placer la plaque dans une chambre de révélation contenant le mélange de Dichlorométhane / Isopropyl éther / Méthanol (1:8:5:0,5) comme solvant et laisser le front du solvant monter à environ 15 cm.

Examiner à la lumière du jour et sous lumière U.V. :

- une tache avec R_f environ 0,4 sous la fluorescence jaune et sous la lumière du jour, et
- deux autres taches avec R_f environ 0,5 sous lumière U.V.

METHODE DE DOSAGE**Mode opératoire :**

Placer sur un bain-marie à 90° un flacon gradué de 100 ml contenant 60 ml d'acide acétique glacial et 0,10 g de prise d'essai. Laisser sur ce bain-marie pendant 1 heure. Ajouter alors 2 g d'acide borique et 2 g d'acide oxalique et laisser le flacon encore 10 mn sur le bain-marie. Laisser refroidir à la température ambiante et remplir jusqu'au trait de jauge avec de l'acide acétique glacial. Agiter vigoureusement. Prélever avec une pipette 5 ml du mélange et le verser dans un flacon jaugé de 50 ml, puis remplir jusqu'au trait de jauge avec de l'acide acétique glacial. Mesurer alors l'absorbance de la solution de couleur rouge et celle de l'acide acétique glacial, comme blanc, dans une cellule de 1 cm à 540 nm.

Courbe d'étalonnage :

Dissoudre 0,10 g de curcumine pure, par chauffage, avec de l'acide acétique glacial dans un ballon jaugé de 100 ml. Prélever avec une pipette 5, 10, 15 ml, etc. de cette solution pour les verser dans les flacons jaugés de 100 ml en ajoutant de l'acide borique et de l'acide oxalique comme dans le mode opératoire. Tracer la courbe d'étalonnage et déterminer la concentration de la curcumine correspondant à l'absorbance de la solution de la prise d'essai.

RECETTE de TISANES à base de <i>Curcuma domestica</i>
--

utilisées dans la médecine traditionnelle **malgache** (Boiteau, 1986)

Soins aux cholériques (d'après Dr. Daruty de Grandpré; Ile Maurice)

Période algide :

Feuilles d' Ayapana	60 gr
Racines de Gingembre	30 gr
Racines de Safran des Indes : <i>Curcuma domestica</i>	60 gr

Infuser dans une chopine (360 gr) d'eau bouillante ; passer et ajouter 360 gr d'eau de vie.
Administer par petits verres à vin, de temps en temps.

Hépatite virale ou ictère infectieux (généralement accompagné de température)

Tisane composée (remède taifasy) :

Tandrokosal (taifasy) : <i>Cabucala oblongo-ovata</i> (écorce)	20 gr
Gingiza : <i>Curcuma domestica</i> (rhizome)	20 gr
Salay : <i>Combretum obscurum</i> (feuilles)	20 gr
Fantakamanitra : <i>Cymbopogon citratus</i> (feuilles)	20 gr
Alamanitra : <i>Helichrysum russillonii</i> (somités)	20 gr

Une cuillerée à soupe du mélange par tasse d'eau. Bouillir 5 minutes, infuser 10 minutes.
Posologie : 3 tasses par jour.

Bileuse hématurique

Tisane composée :

Feuilles de Manga : <i>Mangifera indica</i>	20 gr
Hasy ou Cotonnier sauvage : <i>Gossypium arboreum</i> (racine).....	20 gr
Somo-katsaka : stigmates de maïs	20 gr
Tandrokosal : <i>Pentopetia androsaemifolia</i> (feuilles)	20 gr
Gingiza : <i>Curcuma domestica</i> (rhizome)	20 gr

Une cuillerée à soupe du mélange par tasse d'eau. Bouillir 10 minutes, infuser 5 minutes.
Posologie : une demi-tasse 3 fois par jour par jour.

RECETTE

Mélange de Curry pour légumes selon les Hindous de Goa

En Inde, le curry est composé d'une vingtaine d'épices que l'on broie au mortier. Echauffé, il est ensuite bruni dans une noix de beurre ou une goutte d'huile.

Commercialement, ce condiment est réduit en poudre et vendu sur le marché pour une utilisation rapide.

Préparation : 10 minutes

Cuisson : 45 minutes + calculer 30 minutes pour la cuisson des légumes

Coût : un peu dispendieux si on n'a pas toutes les épices sous la main

Difficulté : facile

Ingrédients :

250 ml de noix de coco râpée
825 ml d'eau
2 oignons émincés
10 grains de poivre
6 piments rouges séchés (chilies)
4 clos de girigle
4 c. à s. d'huile ou de ghee
2 c. à thé de graines de coriandre
1 petit bâton de cannelle de 5 cm environ
½ c. à thé de graines de moutarde
½ c. à thé de graines de cumin
¼ c. à thé d'asafoetida (facultatif)
¼ c. à thé de curcuma en poudre
1 feuille de cannelier ou de laurier
1 petit morceau de macis ou de muscadre
sel

Pour un curry aux légumes :

Légumes variés coupés en dés : igname, pomme de terre, patate douce, pois, carotte, etc.

½ citron ou lime

Préparation du curry :

1. Faire sauter la noix de coco dans 1 c. à s. d'huile chaude pendant 5 minutes ; retirer et réserver
2. Faire sauter le piment et les graines de coriandre 3 minutes dans la même poêle ; ajouter ensuite les clous de girofle, les grains de poivre et la cannelle ; échauffer pendant 2 ou 3 minutes
3. Au mortier ou au mélangeur, réduire en purée la noix de coco et les épices dans 125 ml d'eau
4. Dans la poêle, verser 3 c. d'huile ; échauffer les graines de moutarde, de cumin, l'asafoetida, le curcuma pendant 1 minute ; ajouter la feuille de laurier ou de cannelier, l'oignon et continuer la cuisson pendant 20 minutes
5. Incorporer la purée d'épices, le macis et continuer pendant 10 minutes
6. Ajouter 750 ml d'eau ; saler et bien mélanger.

Votre curry de base est prêt.

Cuisson des légumes :

1. Peler et couper tous les légumes en dés
2. Ajouter dans la sauce au curry en suivant le temps de cuisson de chacun : igname, 10 minutes plus tard les carottes, 5 minutes plus tard les pommes de terre et patates douces, et ainsi de suite
3. Laisser mijoter à feu doux à découvert ; lorsque les légumes sont cuits, presser le jus d'un demi citron ou d'une lime et servir chaud



Serment des Apothicaire

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

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



