



HAL
open science

La curcumine : provenance et potentiels thérapeutiques

Romain Leroy

► **To cite this version:**

Romain Leroy. La curcumine : provenance et potentiels thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02480721

HAL Id: dumas-02480721

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02480721>

Submitted on 17 Feb 2020

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 5 Novembre 2019

Par

Mr LEROY Romain

Né le 05/06/1989 à TOULOUSE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

LA CURCUMINE : PROVENANCE ET POTENTIELS THERAPEUTIQUES

JURY :

Président : Professeur Evelyne OLLIVIER

Directeur de Thèse : Professeur Béatrice BAGHDIKIAN

Membre : Professeur Paul MARIANI



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

<p align="center">DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE</p>

<p align="center">PROFESSEURS</p>
--

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

Je remercie ma directrice de thèse le Docteur Baghdikian Béatrice pour m'avoir accepté à ses côtés afin de superviser l'élaboration de ma thèse malgré un planning chargé. Pour son temps et sa patience je lui suis reconnaissant.

Je remercie tous les membres du jury pour leur présence et leur point de vue sur mon travail.

Je remercie également toute l'équipe de la scolarité qui a toujours été là pour me diriger dans cette pyramide administrative. Leur gentillesse à mon égard tout au long de ma scolarité restera gravée.

Remerciements également à tous les enseignants de cette faculté qui m'ont permis d'acquérir toutes ces connaissances et ce savoir durant mon parcours.

Je dédie cette thèse à ma famille :

Pour m'avoir soutenue aussi bien financièrement que moralement tout au long de ces études. A Paul Mariani, pour sa présence malgré une période difficile, pour sa gentillesse et ses conseils avisés. A toi papa, qui a su être patient pour la finition de mes études. A toi maman, pour m'avoir toujours fait confiance dans mes choix (et pour la correction de cette dernière !). A mon frère, complice de toujours avec qui je partage des moments heureux même si parfois difficiles. A Alexandra que j'aime et qui est présente quoi qu'il arrive.

Merci à vous tous.

Table des matières

Liste des abréviations.....	1
INTRODUCTION.....	2
I. La curcumine	
A. Généralités.....	3
B. Sources.....	5
1. Végétale.....	5
a) <i>Historique</i>	5
b) <i>Description</i>	6
c) <i>Classification</i>	8
d) <i>Forme pulvérulente</i>	9
e) <i>Extraction</i>	11
f) <i>Isolement et quantification de la curcumine</i>	13
2. Synthèse.....	15
a) <i>Biosynthèse de la curcumine</i>	15
b) <i>Synthèse chimique de la curcumine</i>	16
(1) Méthode de Pabon.....	16
(2) Méthode de Pavolini.....	18
C. Propriétés physico-chimiques.....	18
1. Tautomérie.....	18
2. Biodisponibilité.....	20
D. Les différentes formulations de curcumine.....	22
1. Curcuma Base.....	22
2. Curcumine-Pipérine.....	23
3. Curcumine-Huile essentielles.....	24
4. Curcumine-Phospholipides.....	24
5. Curcumine-Cyclodextrines.....	24
6. Curcumine-Fibres végétales.....	25
7. Les nano-curcumines.....	25

II.	Potentiels Thérapeutiques.....	30
A.	Curcumine et Oxydation/Inflammation.....	30
1.	Physiopathologie.....	30
2.	Les mécanismes anti-oxydants de la curcumine.....	33
3.	Les mécanismes anti-inflammatoires de la curcumine.....	35
4.	Domaines d'utilisation de la curcumine.....	39
5.	Etude de cas de diabète in vivo.....	43
6.	Etude de cas in vivo : l'artériosclérose.....	48
B.	Curcumine et Cancer.....	55
1.	Physiopathologie.....	55
	a) <i>Le MDR</i>	56
	b) <i>La PgP</i>	57
	c) <i>MRP1</i>	60
	d) <i>NFκ-B</i>	61
2.	Etude de cas in vitro : le cancer de la Prostate.....	62
C.	Curcumine et Maladies neuro-dégénératives.....	69
1.	Maladie d'Alzheimer.....	69
	a) <i>Physiopathologie</i>	70
	b) <i>Mécanismes d'action de la curcumine</i>	72
2.	Maladie de Parkinson.....	74
3.	Autres pathologies.....	75
III.	CONCLUSION.....	77
IV.	BIBLIOGRAPHIE.....	78

ADN : Acide desoxyribonucléique	NOS : NO Synthase
ARN : Acide ribonucléique	MA : Maladie d'Alzheimer
B ₂ O ₃ : trioxyde de bore	MP : Maladie de Parkinson
GRAS : <i>Generally recognized As Safe</i>	DCS : Diketide-CoA Synthases
FDA : <i>Food and Drug Administration</i>	PLGA : Acide polylactique-coglycolique
FAO : Food and Agriculture Organisation	GSH : Glutathion
BMC : Bisdemethoxycurcumine	AHH : Arylhydrocarbone hydroxylase
DMC : Demethoxycurcumine	GPx : Glutathion peroxydase
MAO : Monoamine Oxydase	
IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase	
Sirt1 : Sirtuine 1	
HFD : High Fat Diet	
Cu : Curcumine	
PAL : phénylalanine ammonium-lyase	
HCT : l'hydroxycinnamoyl transferase	
C3H : cinnamate-3-hydroxylase	
C4H : la cinnamate-4-hydroxylase	
OMT : O-methyltransferase	
4CL : 4-coumarate :CoA ligase	
DCS : Diketide-CoA Synthases	
CURS : Curcumine Synthases	
ROS : Espèce Réactive a l'Oxygène	
COX : Cyclo-oxygénase	
PPAR : poly(ADP-ribose)polymérase	
HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance	
NO : Monoxyde d'azote	
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin	

Introduction

La curcumine provient du curcuma qui est une épice sacrée en Inde où elle a toujours occupé une place importante dans la tradition sociale, culinaire et médicinale. Le curcuma constitue en effet l'une des principales composantes de la médecine traditionnelle indienne, la médecine ayurvédique, qui est probablement la plus vieille tradition médicinale de l'humanité. Le curcuma fait partie des quelques 250 plantes médicinales mentionnées dans une série de traités médicaux datant d'environ 3 000 ans avant notre ère.

En Europe, où il fut introduit par les Romains au moment de la conquête des Gaules, on appréciait le curcuma surtout pour sa couleur. Les Grecs l'utilisaient pour teindre leurs vêtements, tandis que les teinturiers du Moyen Âge s'en servaient pour obtenir un très beau vert en le mélangeant à l'indigo.

Ces dernières années, les nombreuses recherches effectuées en laboratoire ont montré l'intérêt de cette plante dans divers domaines. Les études expérimentales se sont intensifiées à tel point que sur plus de 1 500 articles référencés dans la base de données de Medline, près de 900 articles ont été publiés depuis 2002 : le curcuma commence à livrer ses secrets et ses multiples mécanismes d'action sont de plus en plus précis. Sur la base de ces nouvelles acquisitions, des études cliniques de phase I et II ont vu le jour, en particulier dans le domaine de la cancérologie.

Cette thèse fera le point sur l'actualité des propriétés du curcuma et de ses indications dans la prévention et le traitement des maladies du XXI^e siècle en médecine occidentale.

I. La Curcumine

A. Généralités

La curcumine fait partie d'un groupe moléculaire contenu dans le curcuma appelé « curcuminoïdes ».

L'isolement de la « matière colorante jaune » des rhizomes de curcuma décrit dans l'essai « Examen chimique de la racine de Curcuma » et publié dans le *Journal de Pharmacie et Sciences Accessoires* en 1815 par Vogel et Pelletier a permis sa découverte.

Sa structure chimique a été identifiée en 1910 par Lampe et Milobedzka.

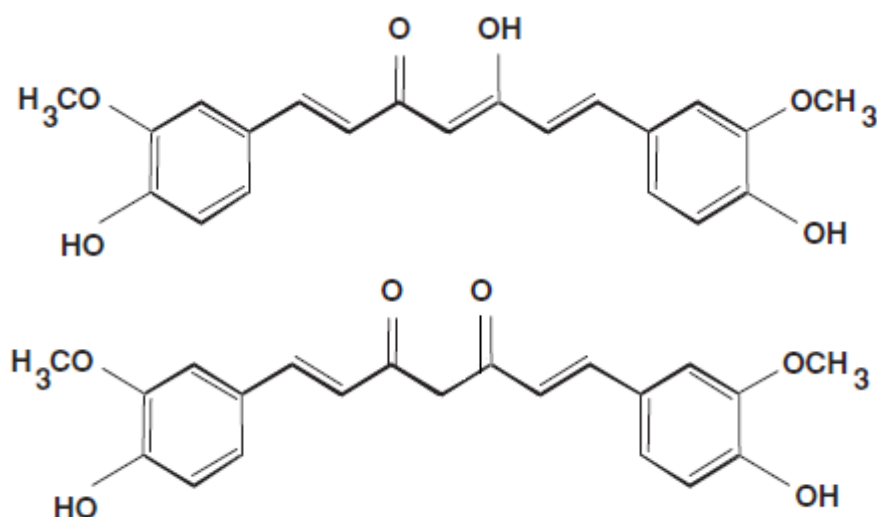


Figure 1 : Structures chimiques de la curcumine (enol et ceto)

Son nom chimique est (1*E*,6*E*)-1,7-bis(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,6-heptadiène-3,5-dione.

C'est à partir des années 70 que la curcumine anime la curiosité de la communauté scientifique et industrielle. Une multitude de recherches et de publications au 21^{ème} siècle démontre les effets thérapeutiques de cette molécule.

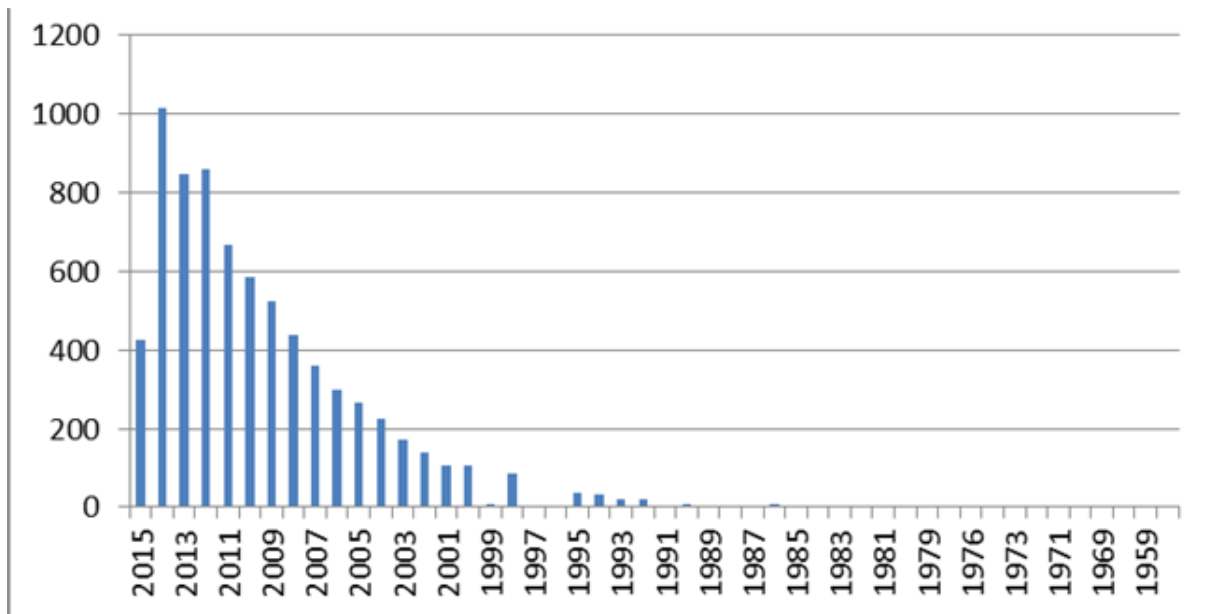


Figure 2 : Schéma illustrant le nombre de publications sur la curcumine dans la base de données de Pubmed

Elle a été reconnue « GRAS » (*Generally recognized As Safe*) par la *Food and Drug Administration* des Etats-Unis, sans danger.

B. Sources

1. Source Végétale

a) Historique

Le curcuma est la source naturelle la plus importante en curcumine.

Le nom de genre « *Curcuma* » provient de la latinisation de l'arabe « al-kurkum » signifiant « jaune » et se référant à l'origine au safran.

Au XVIII^e siècle, le curcuma, sous son nom *Terra merita* (1) ou *safran des Indes*, est importé en Europe par les grandes puissances navales (Hollande, Royaume-Uni, Portugal et France). Son nom anglais « Tumeric » provient du latin *Terra merita* qui désignait la racine. Il est utilisé aussi bien pour ses propriétés tinctoriales (2) que médicinales (3).

Curcuma longa L. est l'espèce la plus utilisée et la plus étudiée de nos jours. Les curcumas sont surtout connus pour les épices obtenues à partir du rhizome de quelques espèces du genre. Les autres espèces produisent des épices plus amères.

Le genre *Curcuma* L. comprend de 40 à 110 espèces selon les sources, originellement répandues dans les régions d'Asie tropicale et d'Australie septentrionale, aux précipitations très saisonnières. On observe la plus grande diversité dans le genre en Inde, en Birmanie et en Thaïlande, beaucoup moins en Chine, en Australie et dans le Pacifique Sud. Sa distribution est exclusivement intertropicale.

Ce *Curcuma* fait partie des ingrédients de la poudre de curry, à laquelle il confère sa couleur caractéristique. Il est cultivé en Inde, puis au Bangladesh, en Chine, en Thaïlande, au Cambodge, en Malaisie, en Indonésie et aux Philippines. L'Inde est à l'origine de 80 % de la production mondiale, et est le principal producteur et exportateur.

Bien que la curcumine soit issue de plusieurs genres comme *Curcuma xanthorrhiza*, *Curcuma Phaeocaulis* mais aussi *Curcuma zedoaria*, le *Curcuma longa* reste la source la plus importante en curcuminoïdes que je présente plus en détails.

b) Description

Le genre *Curcuma* fait partie de la famille des Zingibéracées dont le gingembre est le plus connu. Il compte quelque quarante espèces de vivaces à tubercules ou à rhizomes.

Le *Curcuma longa* est une plante herbacée rhizomateuse vivace ce qui signifie qu'elle peut vivre plusieurs années en subsistant l'hiver sous forme d'organes spécialisés souterrains protégés du froid et chargés en réserve.



Figure 3 : Photo de Plans de *Curcuma longa*

Le Rhizome

Le *Curcuma longa* possède de nombreux rhizomes (voir figure 2,3) dont un principal mesurant environ 5 cm x 2,5 cm et présentant à maturité de nombreux rhizomes latéraux aromatiques, cylindriques ou ellipsoïdes, de couleur gris-jaune à l'extérieur et orange sombre à l'intérieur.



Figure 4 : Rhizome de *Curcuma longa*

La Feuille

Les feuilles sont généralement larges (7 à 25 cm) et longues (jusqu'à 50 cm) et sont uniformément vertes. Elles sont réparties sur deux rangées et sont alternées. Ses épis peuvent mesurer jusqu'à 20 cm et les fleurs sont stériles (voir figure 5).



Figure 5 : Partie haute de *Curcuma longa* avec fleur

La Fleur

Le genre *Curcuma* possède une multitude de fleurs se regroupant en inflorescences coniques (voir figure 5) sous forme d'épis et sont protégées par de grandes bractées. Elles sont verdâtres ou blanches avec un sommet rose et longues de 6 cm environ. Elles sont bisexuées, zygomorphes et tubulaires. L'androcée est composé d'une seule étamine fertile et aux staminodes. Quant au gynécée, il est tri-carpellé. Après fertilisation, le fruit prendra la forme d'une capsule globuleuse.

Exception faite du *Curcuma longa* qui est une plante stérile et qui se dissémine par division de son rhizome.

Pour le cultiver, il faudra éviter le soleil direct qui risque de brûler les feuilles mais aussi éviter les sols gorgés d'eau. Il est plus particulièrement adapté aux régions soumises à la mousson et aux forêts de feuillus (arbres avec des feuilles très développées).

c) Classification

Le sous-règne de cette plante est Trachéophyte signifiant qu'elle est pourvue de vaisseaux conducteurs. La super division est Spermatophyte car c'est une plante se reproduisant par l'intermédiaire de fleurs et de graines. Le terme Magnoliophytes (ou Angiospermes) signifie que c'est une plante à fleurs et donc qui porte des fruits.

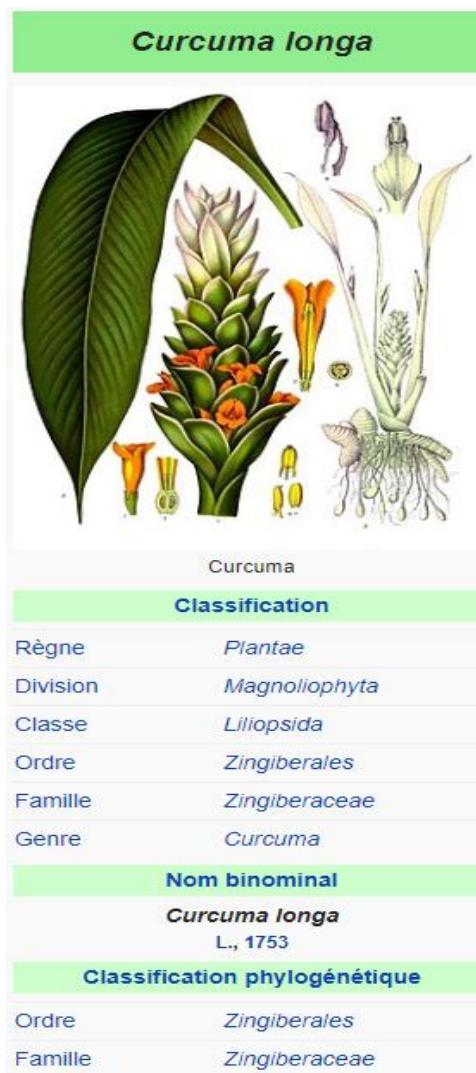


Figure 6 : Classification du *Curcuma longa*

d) *Forme pulvérulente*

La fabrication de poudre de curcuma nécessite un procédé international défini par la « Food and Agriculture Organisation of United Nations » (FAO) pour lui permettre d'être exportée et utilisée industriellement.

Curcuma Processing details

Post-Harvest primary Treatment

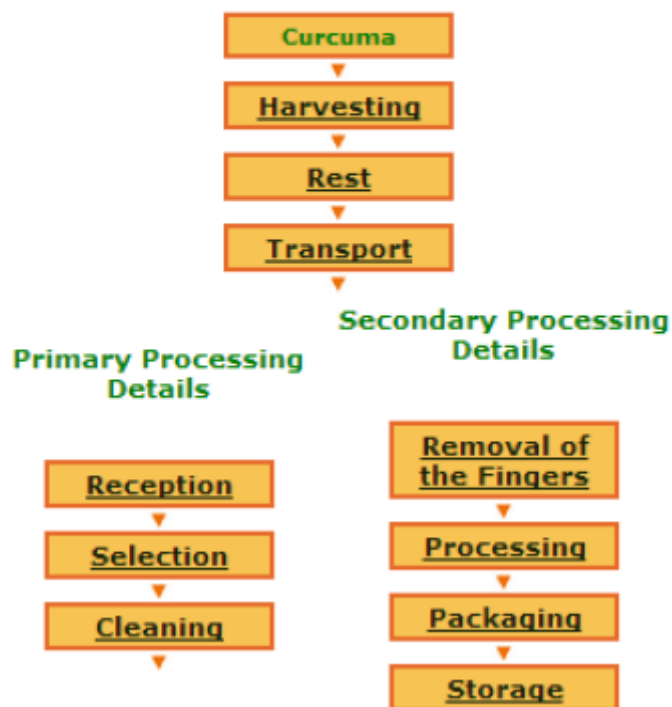


Figure 7 : Processus international selon la FAO

Les rhizomes fraîchement récoltés sont nettoyés. Ensuite, on les fait bouillir une heure environ jusqu'à ce qu'ils soient mous pour permettre aux matières étrangères comme la terre d'être éliminées et à l'amidon d'être gélifié pour obtenir un séchage uniforme.

Après un premier séchage rapide, les rhizomes sont découpés grossièrement puis séchés plus longuement (15 jours) dans des tubes ventilés d'air chaud à 60°C et à l'abri de la lumière, la curcumine étant photosensible.

Pour enlever la couche externe du rhizome (écailles et radicelles), une érosion de sa surface est effectuée par des tambours rotatifs composés de maillages métalliques.

Enfin, le broyage et tamisage de ces morceaux de rhizomes permet l'obtention de la poudre de curcuma.



Figure 8 : Curcuma sous forme de poudre (droite) et de rhizome traité (gauche)

A cette étape, rhizomes traités et poudre sont commercialement exploitables pour l'utilisation culinaire.

Par contre, des analyses supplémentaires, qualitatives sur l'absence de matières étrangères et quantitatives sur la teneur en curcuminoïdes sont nécessaires pour le domaine thérapeutique (4).

e) Extraction

C'est le rhizome du curcuma fraîchement récolté et nettoyé qui est utilisé.

Il est coupé en morceaux assez fins puis séché pendant une semaine au soleil et soumis à un séchage avancé dans une étuve à 50°C pendant 5 à 6 heures.

Ensuite, les morceaux sont recoupés et mis en présence de solvants à température ambiante et à l'abri de la lumière pour l'extraction. C'est une extraction type solide-liquide à chaud. Le solvant le plus souvent utilisé est l'éthanol, moins coûteux que l'acétone recommandé par la Pharmacopée Européenne. Le filtrat, obtenu sur filtre papier sera ensuite évaporé sous pression réduite.

La qualité de l'extrait est évaluée par HPLC qui mesure sa teneur en curcumine.

Pour augmenter le rendement, on utilise Le Soxhlet, appareil qui permet de réaliser plusieurs cycles consécutifs d'extraction.

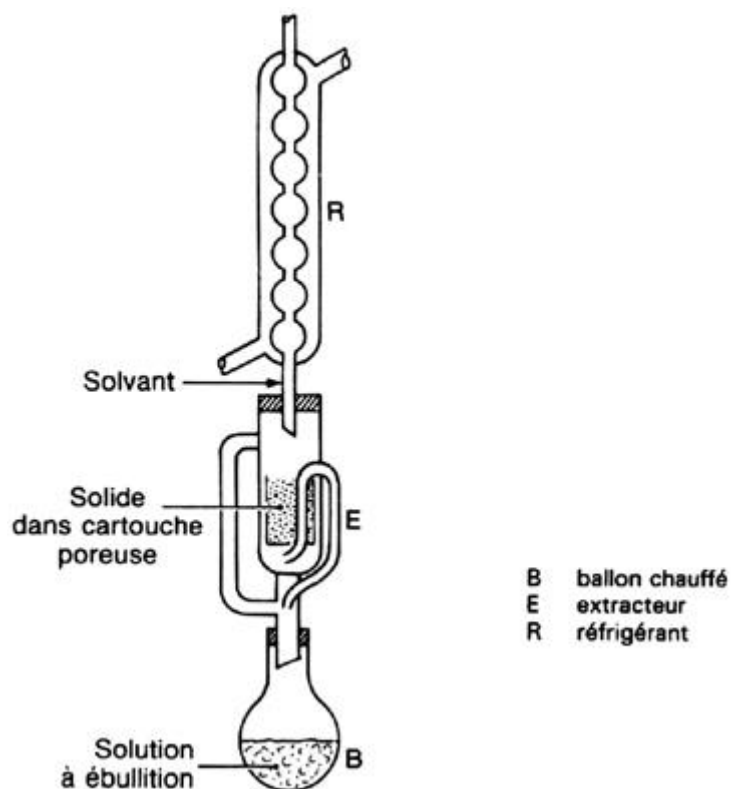


Figure 9 : Schéma de l'extracteur Soxhlet

Le curcuma en poudre est placé dans une cartouche de papier au-dessus d'un ballon chauffé contenant le solvant. Ce dernier s'évapore, monte dans la chambre d'extraction et solubilise les curcuminoïdes. Cette chambre se remplit de solvant jusqu'à la vidange. Le mélange solvant-curcuminoïdes tombe dans le ballon. Seul le solvant est évaporé et les curcuminoïdes restent dans le ballon. L'excédent de solvant est condensé par un réfrigérant.

Ce cycle se reproduit plusieurs fois pour augmenter le rendement de l'extraction.



Figure 10 : Photo d'un extracteur Soxhlet en cours d'utilisation (avant vidange)

f) *Isolement et quantification de la curcumine*

Après obtention du mélange de curcuminoïdes par l'extraction selon la méthode du Soxhlet, la curcumine est isolée par chromatographie sur colonne de gel de silice.

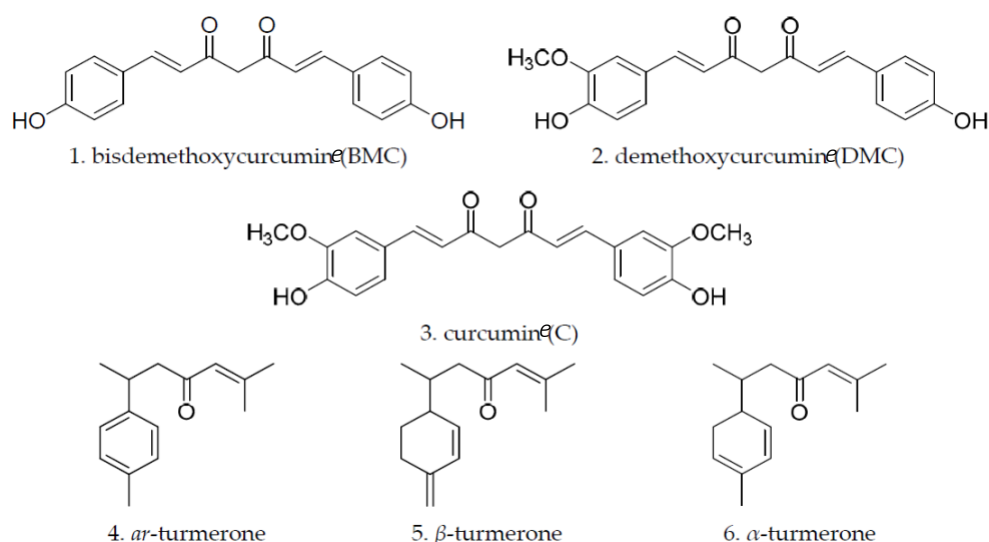


Figure 11 : Mélange de curcuminoïdes après extraction de *Curcuma longa*

Les mélanges d'éluants (phase mobile) utilisés sont soit le dichlorométhane / acide acétique soit le méthanol / chloroforme (5). On obtient trois différentes fractions : la curcumine, puis la déméthoxycurcumine et la bis-déméthoxy-curcumine.

Pour obtenir un niveau de pureté supérieur, la fraction de curcumine peut être à nouveau soumise à une chromatographie sur colonne avec mélange chloroforme/acide acétique.

La détection et l'estimation de la quantité de curcumine pure obtenue se fait essentiellement par chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

Pour cela, des colonnes C18 (sont utilisées comme phase stationnaire (apolaire). Des solvants polaires de différents gradients (contenant acétonitrile / eau) sont utilisés comme phase mobile (6).

C'est sur les plages de 350 à 450 nm et de 250 à 270 nm dans la région UV que l'on détecte les curcuminoïdes.

Voici les résultats obtenus.

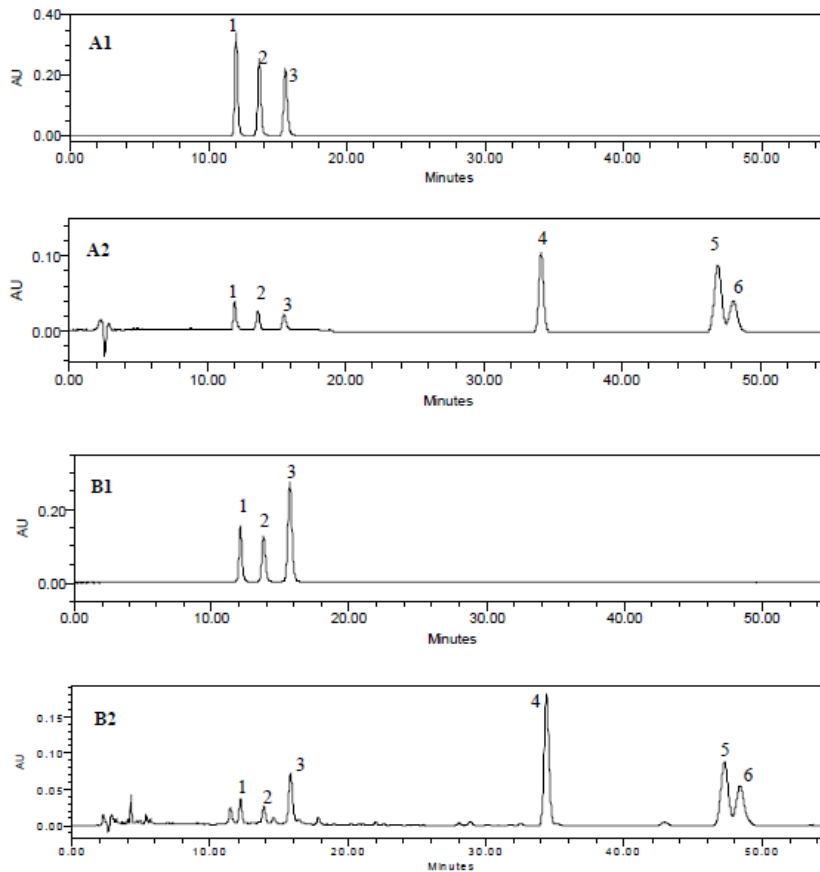


Figure 12 : Chromatogrammes HPLC de la solution d'étalons mélangés (A1: 430 nm, A2: 240 nm) et d'un échantillon de curcuma (B1: 430 nm, B2: 240 nm). Les pics ont été numérotés de la même manière que ceux de la figure 11

La BMC, la DMC puis la curcumine ont des temps de rétention compris entre 10 et 20 minutes.

L'aire des pics chromatographiques est proportionnelle à la concentration de produits analysés.

2. Synthèse

a) Biosynthèse de la curcumine

La biosynthèse de la curcumine est une synthèse composée de multiples étapes.

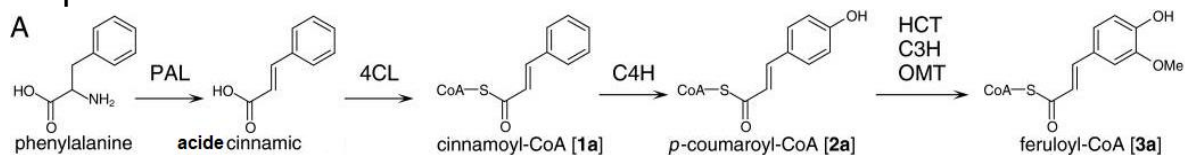


Figure 13 : Etape préliminaire de la biosynthèse des curcuminoïdes

A → Les premiers substrats cinnamoyl-CoA (1a), p-coumaroyl-CoA (2a) et feruloyl-CoA (3a) sont synthétisés à partir de la phénylalanine grâce à l'activité de la phénylalanine ammonium-lyase (PAL), de la 4-coumarate : CoA ligase (4CL) puis de la cinnamate-4-hydroxylase (C4H) et pour finir de l'action de l'hydroxycinnamoyl transférase (HCT), cinnamate-3-hydroxylase (C3H) et O-méthyltransférase (OMT).

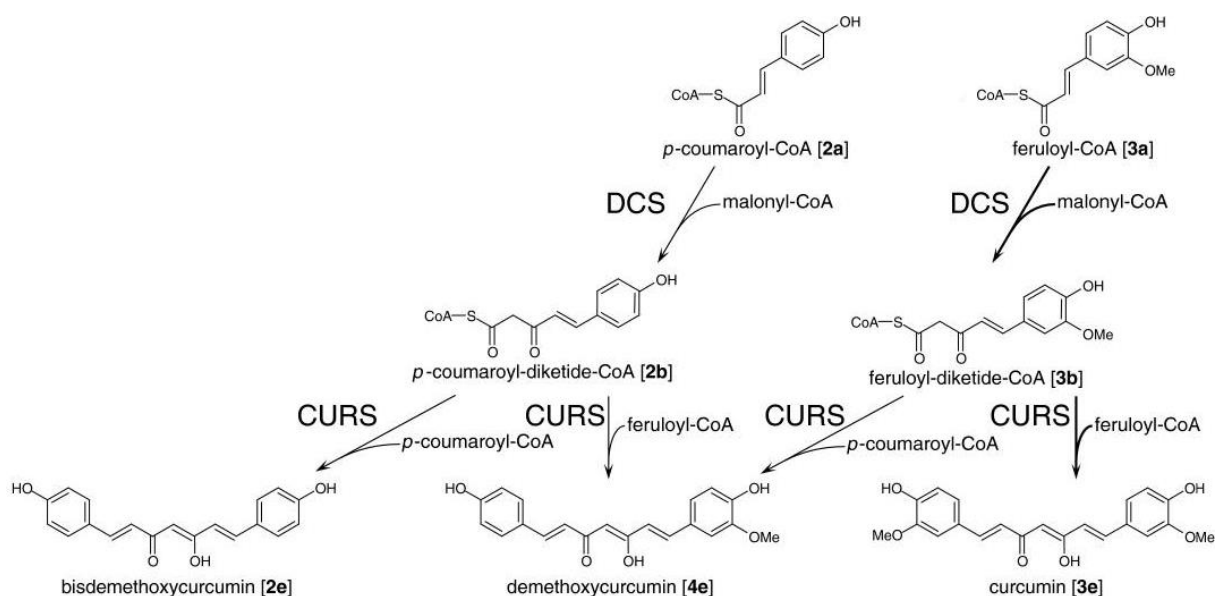


Figure 14 : Etapes finales de la biosynthèse des curcuminoïdes

Puis les Diketide-CoA Synthases (DCS) permettent de fusionner le malonyl-Coa avec 2a et 3a pour obtenir le p-coumaroyl-diketide-Coa (2b) et feruloyl-diketide-CoA (3b). Et pour finir, les Curcumine Synthases (CURS) condensent une nouvelle molécule de 2a ou 3a pour obtenir le produit final. Ici, on utilise 2 feruloyl-CoA pour obtenir la curcumine (3e).

b) Synthèse chimique

(1) Methode 1 : Synthèse par Pabon (1964)

Pabon a synthétisé de la curcumine en utilisant de l'acétylacétone et des aldéhydes aromatiques substitués en présence de trioxyde de bore (B_2O_3).

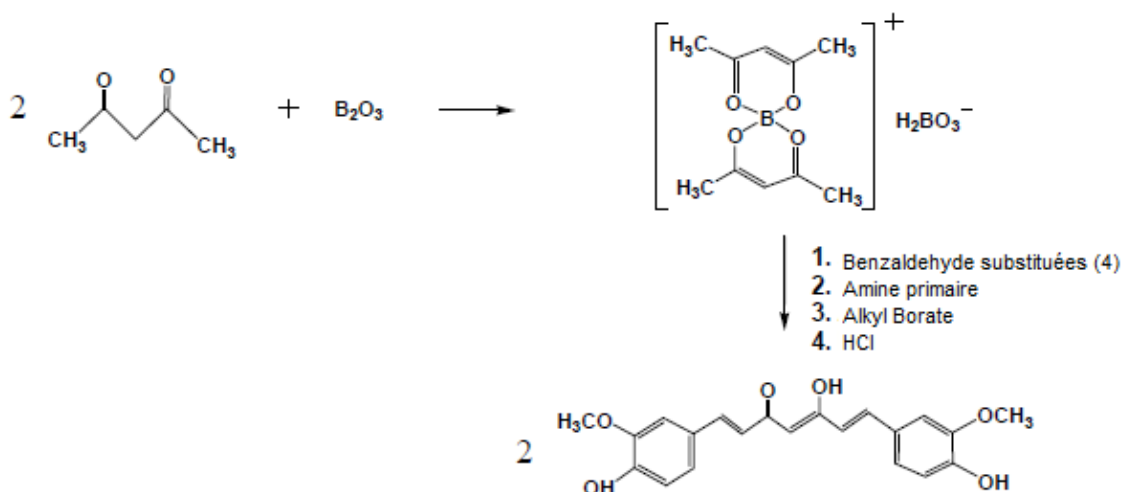


Figure 15 : Schéma général de la méthode Pabon

Plus en détail :

La première étape est la réaction de 2,4-dicétones avec des aldéhydes aromatiques substitués. Pour empêcher la participation des dicétones aux condensations de Knoevenagel, le dicétone est complexé avec du bore. Des amines primaires et secondaires sont utilisées comme catalyseurs pour fournir la basicité nécessaire à la déprotonation des groupes alkyle du dicétone.

Pour éliminer l'eau produite lors de la réaction de condensation, des capteurs d'eau tels que les borates d'alkyle sont employés. L'eau non éliminée peut réagir avec le complexe dicétone, réduisant ainsi le rendement en curcumine. Le complexe borique se dissocie en curcumine dans des conditions légèrement acides (ajout de HCl). De ce mélange réactionnel, la curcumine est séparée par cycles répétés de lavage et précipitation, puis isolée sur colonne chromatographique de gel de silice.

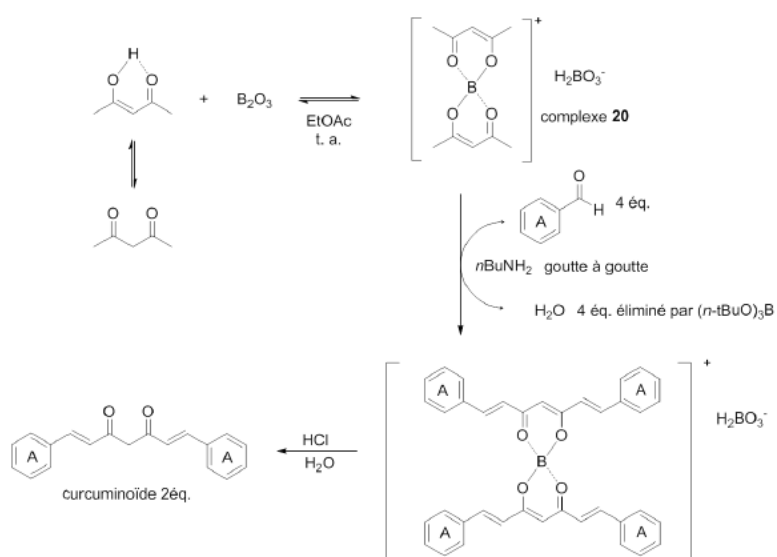


Figure 16 : Schéma détaillé de Pabon

(2) Méthode 2 : Synthèse « one step » de Pavolini (1950)

Cette synthèse se fait en une seule étape. Elle a un rendement de 10% pour un temps de réaction de 30 minutes seulement. Pavolini utilise un équivalent d'acétylacétone avec deux équivalents de vanilline, le tout en présence du trioxyde de bore (B_2O_3).

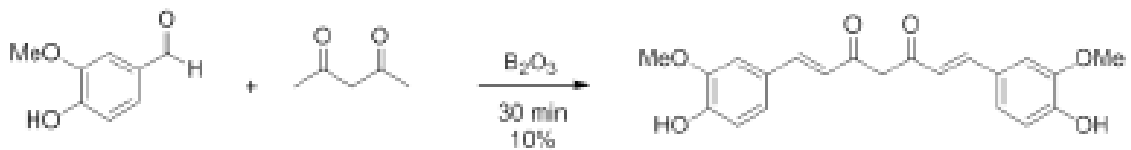


Figure 17 : Schéma de synthèse de curcumine selon Pavolini

C. Propriétés physico-chimiques

La structure de la curcumine évolue en fonction de l'environnement chimique dans lequel elle se trouve (solvant, température, lumière).

Sa complexité lui confère une multitude d'interactions moléculaires d'où un grand nombre de cibles au niveau de l'organisme.

Pour étudier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la curcumine, il est nécessaire d'en connaître ses propriétés physicochimiques.

1. Tautomérie

La curcumine possède des extrémités polaires reliées à un centre polaire par deux branches insaturées apolaires. C'est une molécule amphiphile.

Celle-ci peut accepter et donner des liaisons hydrogène. Cette propriété provient du centre β -dicarbonyl, des deux noyaux phényles des extrémités et aussi des deux groupements méthoxy.

Son coefficient de partage élevé et sa libre rotation autour de liaisons carbone en font une molécule très réactive.

La β -dicétone de la curcumine se présente sous les formes énol et ceto qui sont codominantes en fonction des solvants présents.

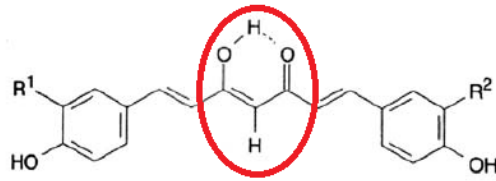


Figure 18 : Forme ceto-énolique de la curcumine

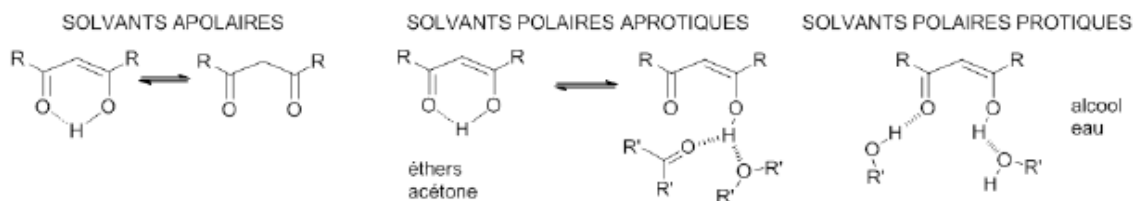


Figure 19 : Structures ceto-énoliques de la curcumine en fonction des types de solvant

Dans un solvant apolaire, le tautomère énol est fermé par un H. Ce proton énolique H avec l'oxygène du carbonyle ne favorisent pas les liaisons H.

Dans un solvant polaire, la création de liaisons H est favorisée et donc la forme énol ouverte est prédominante.

Dans l'organisme humain, la forme ouverte du tautomère énolique sera prédominante en raison de la présence de l'eau du plasma et des acides aminés polaires des protéines. Ceci explique le grand potentiel d'interactions de la curcumine dans le corps humain.

D'autre part, la curcumine est capable de modifier sa structure spatiale pour agir le plus efficacement sur son site d'action. Elle s'adapte à la configuration spatiale de la protéine sur laquelle elle se fixe grâce à ses trois doubles liaisons : on parle de conformère.

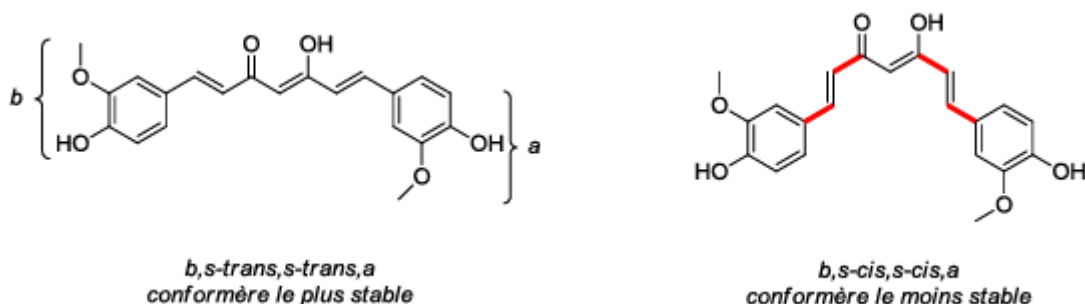


Figure 20 : Schéma de conformères (rotation autour des liaisons C-C et C-Ph en rouge)

De plus, les groupements moléculaires de la curcumine font de celle-ci, un accepteur de Michael.

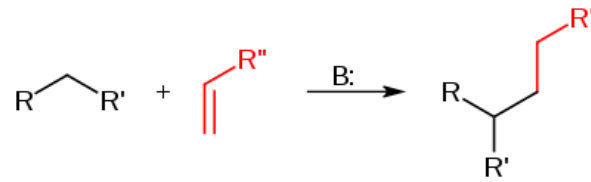


Figure 21 : Schéma de la Réaction de Michael

R et R' : groupements électro-attracteur sur nucléophile (attiré par les charges positives) → donneur de Michael

R'' : groupement « accepteur de Michael »

B : base

La curcumine va pouvoir interagir avec des cibles « donneur de Michael » possédant des groupements amines, thiols ou thiolates.

2. La biodisponibilité

La valeur de son log P assez élevée fait que la curcumine est un composé pratiquement insoluble dans l'eau. Ce qui a pour conséquence que sa chaîne centrale peut interagir avec des aminoacides hydrophobes dans des sites actifs de protéines. Le deuxième avantage de cette lipophilie est la capacité de la curcumine à interagir avec les biomembranes.

Toutes ces propriétés font que cette molécule peut réagir avec un grand nombre de cibles au sein de l'organisme. Cependant la curcumine possède une faible biodisponibilité.

Elle est métabolisée en différents composés qui seront moins actifs voire inactifs. (fig 22)

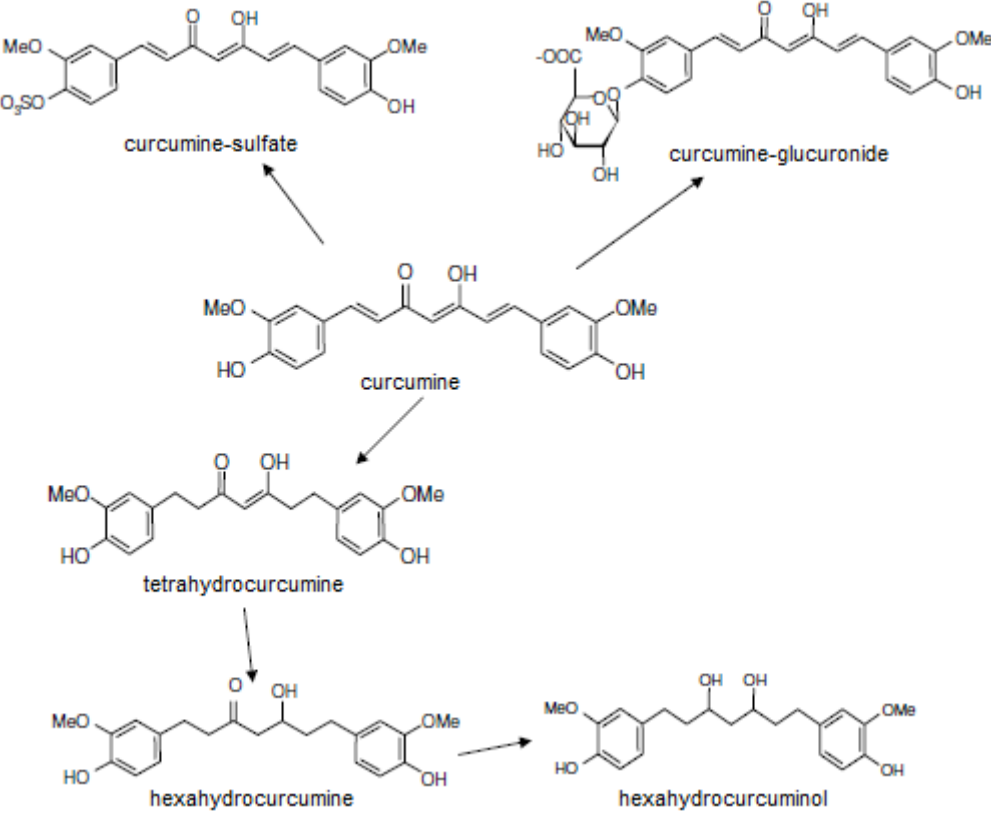


Figure 22 : Structures des métabolites majeurs de la curcumine chez l'homme

D. Les différentes formulations de curcumine

Plusieurs formulations de curcumine existent sur le marché avec des biodisponibilités différentes :

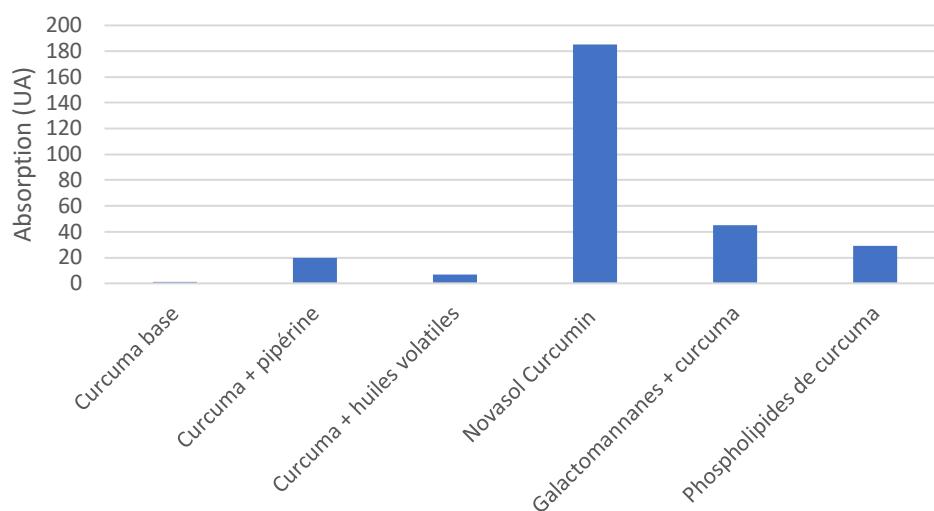


Figure 23 : Absorption des différentes formes de curcumine par l'organisme

Sources :

- Shoba GI, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas P.S. Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers. *Planta Med* 1998 May;64(4):353-6
- Antony B, Merina B, Iyer V.S, Judy N, Lennertz K, Joyal S. A Pilot Cross-Over Study to Evaluate Human Oral Bioavailability of BCM-95CG (Biocurcumax), A Novel Bioenhanced Preparation of Curcumin. *Indian J Pharm Sci* 2008 Jul-Aug;70(1):445
- Schiborr C, Kocher A, Behnam D, Jandasek J, Toelstede S, Frank J. The Oral Bioavailability of Curcumin From Micronized Powder and Liquid Micelles is Significantly Increased in Healthy Humans and Differs Between Sexes. *Mol Nutr Food Res* 2014 Mar;58(1):516-27
- Cuomo J, Appendino G, Dern A.S, Schneider E, McKinnon T.P, Brown M.J, Togni S, Dixon B.M. Comparative Absorption of a Standardized Curcuminoid Mixture and its Lecithin Formulation. *J Nat Prod* 2011 Apr 25;74(4):664-9
- Dinesh kumar et al. Enhanced Bioavailability and Relative Distribution of Free (Unconjugated) Curcuminoids Following the Oral Administration of a Food-Grade Formulation with Fenugreek Dietary Fibre: A randomised Double-Blind Crossover Study. *Journal of Functional Foods* 22 (2016): 578-587

1. Curcuma base

La curcumine administrée sans aucune modification ou couplage se voit très vite dégradée. En effet, lorsqu'elle est absorbée seule par voie orale, on la retrouve à près de 75% dans les selles. Lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse, près de 50% de la dose est excrétée dans la bile en moins de 5 heures. Par contre, la sécrétion urinaire reste très faible dans les deux cas (moins de 0.1% de la dose).

2. Curcuma piperine

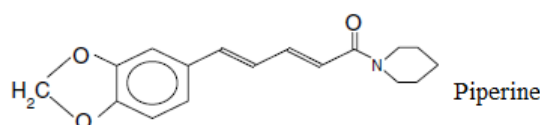
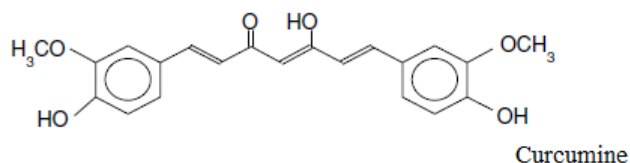


Figure 24 : Structure de la curcumine et de la pipérine

De par sa forte ressemblance structurale, la pipérine possède des propriétés communes avec la curcumine :

- Activité antioxydante
- Activité antitumorale
- Activité antipyrétique

La pipérine inhibe aussi la dégradation de médicaments et de produits naturels comme la curcumine dans un grand nombre de voies métaboliques via les enzymes :

- L'arylhydrocarbonyl hydroxylase (AHH)
- L'uridine diphosphate- (UDP-) glucuronyl transferase
- L'éthylmorphine-N-déméthylase
- La 7-Ethoxycoumarine-O-dééthylase
- La 3-Hydroxy-benzo(a)pyrene glucuronidase
- L'UDP-glucose déshydrogénase (UDP-GDH)
- La 5-lipoxygénase
- La Cyclooxygénase-1
- Le Cytochrome P450

L'inhibition de ces enzymes par la pipérine permet l'augmentation de la concentration en curcumine active. L'administration concomitante de pipérine et curcumine augmente la biodisponibilité de cette dernière de 20 fois.

Par ailleurs, la pipérine augmente la perméabilité intestinale de par son activité pro-inflammatoire sur la muqueuse intestinale. Cela permet une meilleure absorption de la curcumine mais aussi d'endotoxines, de polluants, de protéines non-digérées (gluten) et d'autres substances toxiques. C'est la porte ouverte aux intolérances alimentaires et aux maladies auto-immunes.

3. Curcuma huile essentielle

La lipophilie de l'huile essentielle de curcumine augmente sa biodisponibilité de 7 fois. Il faut néanmoins des dosages élevés en curcumine (au moins 300mg) pour avoir une efficacité. La formulation Biocurcumax ® à base d'huile essentielle est sans danger pour l'organisme.

4. Curcumine + phospholipides

Vu que la curcumine est liposoluble, son association avec des phospholipides améliore son absorption par l'organisme. Sa biodisponibilité est multipliée par 19.

Ces phospholipides sont généralement des lécithines de soja ou de colza potentiellement allergisantes. La formulation Meriva ® en gélules contient 20% de curcuminoïdes pour 40% de lécithines et 40% de cellulose microcristalline.

5. Curcumine + cyclodextrines

La cyclodextrine est un agent hydrophile qui encapsule la curcumine et agit comme une coque de protection, lui conférant une bonne compatibilité dans les milieux aqueux. Elle est obtenue à partir de l'amidon de pomme de terre ou de maïs. La formulation Cavacurmin ® en est une qui permet une absorption 40 fois supérieure à la curcumine classique.

6. Curcumine + fibres végétales

Les fibres de fenugrec, solubles dans l'eau, contrebalancent le penchant hydrophobique de la curcumine. La formulation CurQfen® présente deux intérêts :

- Une libération prolongée de curcuminoïdes grâce à la formation d'un gel dans le colon
- Une biodisponibilité de curcumine augmentée de 16 fois

Tout ceci avec une totale innocuité.

7. Les « nanocurcumines »

L'étude faite par Yin-Meng Tsai et ses collaborateurs a optimisé la nanoformulation de la curcumine avec de l'acide polylactique-co-glycolique (PLGA) pour prolonger son temps de rétention dans l'organisme et améliorer sa biodisponibilité. L'évaporation d'un solvant émulsifiant à haute pression a été utilisée pour obtenir ces nanoparticules PLGA chargées en curcumine (NPCs).

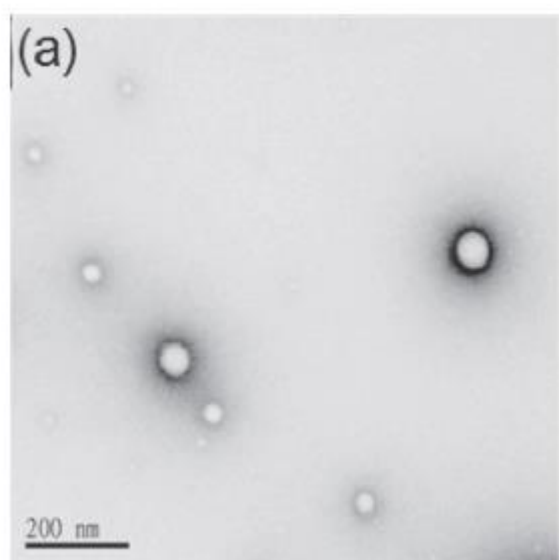


Figure 25 : Morphologie de nanoparticules de curcumine

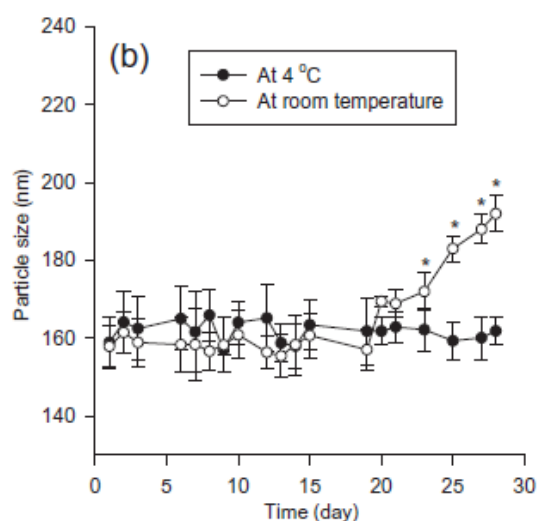


Figure 26 : Evolution des Tailles des nanoparticules à différentes températures

Ces nanoparticules sont très fragiles et se conservent à 4°C pour garder leurs propriétés.

Chez le rat, après absorption orale de curcumine simple et de NPCs, on observe une augmentation significative de la concentration sanguine en curcumine. Le calcul de la biodisponibilité est de 0.21% pour la curcumine normale et de 4.71% pour la nano formulation soit 22 fois supérieure. (cf fig 27)

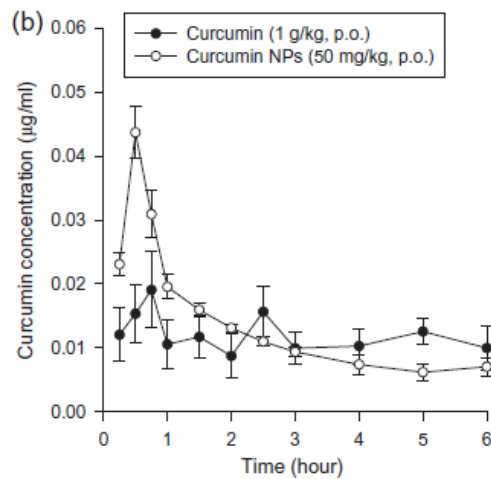


Figure 27 : Courbe de concentrations intraveineuses de curcumine après administration orale

La curcumine sous forme de nanoparticules est moins excrétée dans les selles que la curcumine en poudre (fig 28).

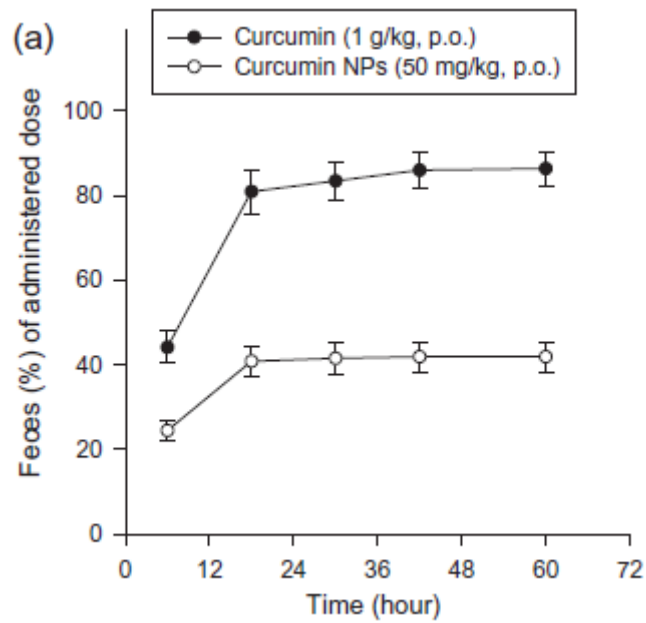


Figure 28 : Pourcentage de curcumine excrétée dans les selles

Par contre elle est excrétée de façon très faible dans les urines quelle que soit sa forme.

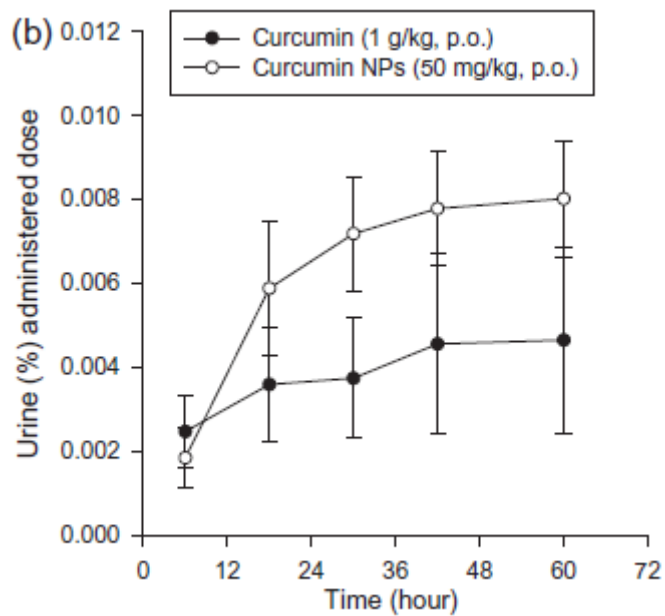


Figure 29 : Pourcentage de curcumine excrétée dans les urines

De cette étude, on peut en déduire que l'absorption de la curcumine est plus importante sous forme de nanoparticules.

Selon une étude menée sur 23 personnes avec de la curcumine couplée à du polysorbate 80, émulsifiant de synthèse (E433), l'absorption des NPCs est multipliée de 185 fois par rapport à la forme classique. Le polysorbate est controversé car soupçonné de toxicité pour les intestins à partir d'une certaine dose.

La formulation NovaSOL[®], gélules faiblement dosées en curcumine (25 mg pour 500mg au total) soit près de 94% de polysorbate, est déconseillée sur de longues durées lors de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI).

La formulation Theracurmin[®] est une curcumine mélangée à de la glycérine et de la gomme végétale. Sa biodisponibilité n'est augmentée que de 27 fois pour une totale innocuité sur la santé. Certains laboratoires rajoutent du dioxyde de silicium (E551) pour son effet antiagglomérant nanoparticulaire, ce qui entraîne une production de radicaux libres qui peuvent altérer l'ADN et causer des dommages aux tissus.

	BCM-95 (Biocurcumax)	Mériva	Cavacurmin
Technique employée pour améliorer sa biodisponibilité	Huile essentielle de curcuma (7 à 9 %)	Phospholipides issus de lécithine de soja ou de colza / phytosomes	Micro-encapsulation par la cyclodextrine
Amélioration de la biodisponibilité de la curcumine par rapport à un extrait de curcumine pure (contenant au moins 95 % de curcumine), selon les prétentions des laboratoires⁸	x 7	x 19 (x 29 pour l'ensemble des curcuminoïdes)	Non testée (x 40 pour l'ensemble des curcuminoïdes)
Teneur en curcumine (en % de la formule)	71 % minimum (l'ensemble des curcuminoïdes représentant environ 85 % de la formule)	15 % (l'ensemble des curcuminoïdes représentant 20 % de la formule)	Non connue (l'ensemble des curcuminoïdes représentant 15 % de la formule)
Sécurité de la formule (présence d'excipients problématiques)	Sans (mais continuez à vérifier la composition de vos gélules : certains laboratoires complètent la formule)	Lécithine de soja (allergène), cellulose microcristalline (innocuité non démontrée)	Sans (mais continuez à vérifier la composition de vos gélules : certains laboratoires complètent la formule)
Actions thérapeutiques étudiées chez l'homme	Anti-inflammatoire et antioxydant, dépression ²⁷	Anti-inflammatoire et antioxydant, arthrose ²⁸ , micro-angiopathie diabétique ²⁹	Anti-inflammatoire et antioxydant
Laboratoires recourant à cette formule	Anastore, Biovéa, Nutrilys, Nutrixeal, etc.	Jarrow formulas, Mannavital, Nutrisan, Nutriting, Solage, Supersmart, etc.	Synergia

CurQfen	NovaSOL	Theracurmin	Longvida
Microencapsulation par les galactomannanes des fibres de fenugrec	Nanoparticules (micelles)	Nanoparticules encapsulées	Particules lipidiques solides
x 16 (x 45 pour l'ensemble des curcuminoïdes)	x 185 ³⁰	Non testé (x 27 pour l'ensemble des curcuminoïdes)	x 65 à x 285 ³¹
30 % (l'ensemble des curcuminoïdes représentant 35 % de la formule)	5 % (l'ensemble des curcuminoïdes représentant 6 % de la formule)	10 % (l'ensemble des curcuminoïdes représentant 12 % de la formule)	20 % (l'ensemble des curcuminoïdes représentant 23 % de la formule)
Sans	Polysorbate 80 (E433, controversé)	Sans (mais continuez à vérifier la composition de vos gélules : certains laboratoires complètent la formule)	Sans (mais continuez à vérifier la composition de vos gélules : certains laboratoires complètent la formule)
Anti-inflammatoire et antioxydant, rigidité aortique ³² , stress, anxiété et fatigue ³³	Anti-inflammatoire et antioxydant, anticancer ³⁴	Anti-inflammatoire et antioxydant, détoxification de l'alcool ³⁵ , mémoire et attention ³⁶	Anti-inflammatoire, antioxydant, mémoire et humeur ³⁷
Copmed, Olliscience, Sunday Natural	Cell'innov, Laboratoire Fenioux, Nu3, Solgar, etc.	Natural factors, etc.	Dynvéo, Igeenus

Figure 30 : tableau récapitulatif de différentes formulations de curcumine

II. Potentiels thérapeutiques

A. Curcumine et Oxydation/Inflammation

1. Physiopathologie de l'inflammation

Il y a près de 50 ans, Denham Harman (7) a suggéré que les radicaux libres produits par la respiration aérobie causaient des dommages cumulatifs liés à l'oxygène, entraînant le vieillissement et la mort cellulaire.

L'oxygène est une molécule essentielle pour tous les organismes aérobies. Bien qu'il soit indispensable à toutes les cellules pour la production d'énergie chimique (ATP), il est aussi transformé en formes très réactives : espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui sont toxiques pour les cellules (7,8). Environ 2% de l'oxygène réduit par les mitochondries forme du superoxyde (O_2^-) ou du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . Ces derniers interagissent avec les ions métalliques (réactions de Heiber-Weiss et de Fenton) pour induire la génération de radicaux hydroxyles supplémentaires qui peuvent léser tous les composants de la cellule, y compris la membrane lipidique, l'ADN et les protéines (8).

L'oxyde nitrique (NO) est une espèce à radicaux libres (avec un électron libre). C'est une molécule lipophile à courte durée de vie produite à partir de la L-arginine par la NO synthase (NOS). Le NO est impliqué physiologiquement dans la signalisation intracellulaire, la vasorelaxation, la neurotransmission, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la défense immunitaire.

Le NO réagit avec O_2^- pour former du peroxynitrite ($ONOO^-$), qui est un puissant oxydant.

La bioactivité du NO est liée à la production de nombreux intermédiaires réactifs dont certaines espèces réactives azotées (RNS) qui endommagent l'ADN ou entravent sa réparation (9).

Le stress oxydatif résulte d'un excès d'oxydation et est responsable de graves dysfonctionnements métaboliques, enzymatiques et génomiques de la cellule allant jusqu'à la perte de son intégrité. Il est à l'origine de la pathogénèse de nombreuses maladies humaines : inflammations, arthrites, athérosclérose, ischémies, maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer), cancers.

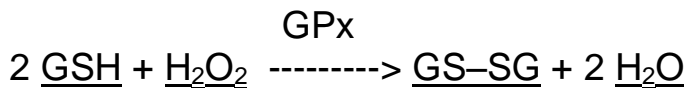
La nature a doté les organismes vivants d'un répertoire impressionnant de complexes antioxydants pour neutraliser l'oxydation, enzymes et petites molécules. Ces dernières sont principalement retrouvées dans les fruits et légumes.

Les mécanismes antioxydants sont complexes et agissent de concert pour diminuer la charge des ROS en les détournant vers des voies de réaction qui forment des produits moins réactifs.

Lorsque ces mécanismes sont dépassés, il existe des molécules sacrificielles (GSH, thiols) qui agissent comme un "tampon" répliquable ou recyclable pour absorber les impacts oxydatifs et l'énergie excédentaire (10).

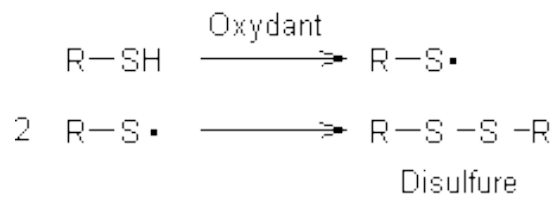
Les défenses antioxydantes comprennent les éléments suivants :

- La superoxyde dismutase (SOD), qui accélère la dismutation de $O_2^{\cdot-}$ en H_2O_2 ,
- Les piègeurs de radicaux hydrophiles tels que l'ascorbate, l'urate et le glutathion (GSH)
- La catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx) qui convertissent le H_2O_2 en eau



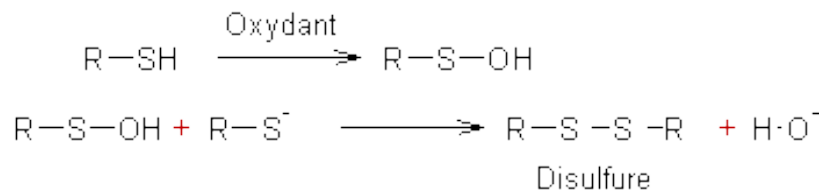
- Les piègeurs de radicaux lipophiles tels que les tocophérols, les flavonoïdes, les caroténoïdes et l'ubiquinol.
- Les enzymes impliquées dans la réduction de la forme oxydée des antioxydants de petites molécules (GSH réductase et ascorbate réductase) ou responsables de la teneur en thiols protéiques (thioredoxine réductase).

- Oxydation des thiols :

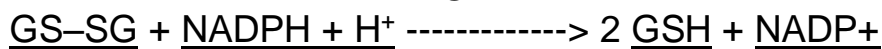


L'oxydant utilisé peut être O₂, X₂, H₂SO₄ ...

Dans certains cas,



GR



Le taux des protéines thiols est sans aucun doute un des marqueurs les plus pertinents de stress oxydatif.

Ces protéines thiols qui possèdent un atome de soufre, jouent un rôle « tampon » dans le sang. Lors de stress oxydatif important en intensité ou en durée, les thiols rétablissent la balance d'oxydo-réduction (redox) en éliminant des radicaux libres. Ils s'oxydent, sont éliminés et leur taux diminue.

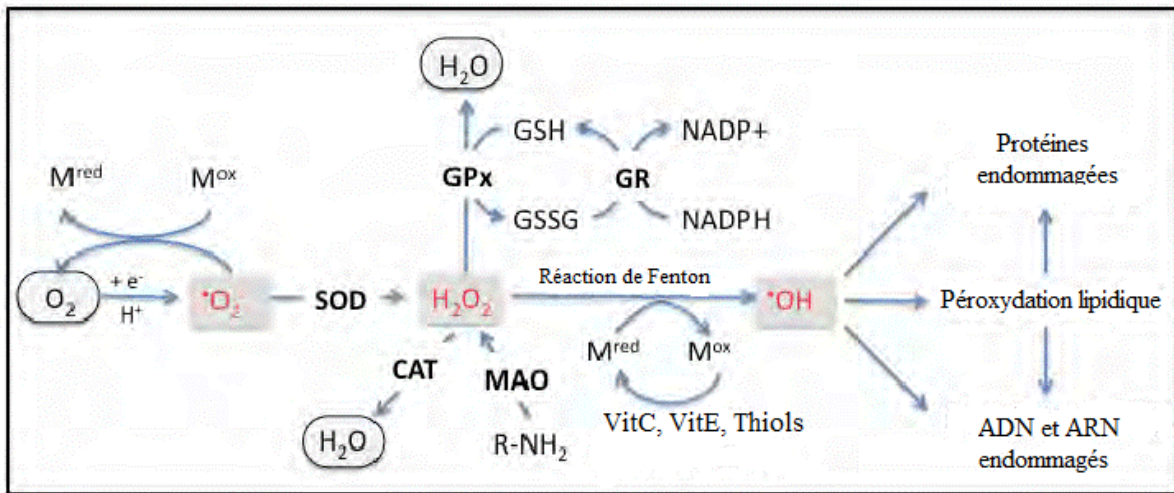


Figure 31 : Schéma illustrant les mécanismes des ROS

2. Les mécanismes antioxydants de la curcumine :

La peroxydation des lipides est une réaction en chaîne à médiation radicalaire, conduisant à la destruction des membranes cellulaires.

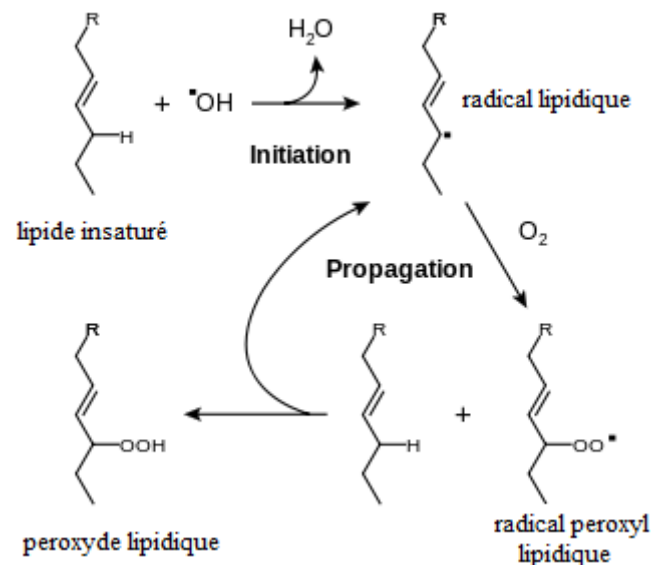


Figure 32 : Schéma général de la peroxydation lipidique

La curcumine est connue pour protéger les biomembranes contre les dommages oxydants. Elle inhibe la peroxydation en éliminant les radicaux libres réactifs (11).

Elle est un antioxydant unique car elle possède :

- Deux groupes fonctionnels phénoliques contenant diverses quantités de substituants hydroxyle et méthoxy
- Deux groupes β -dicétone

- Des doubles liaisons carbone-carbone

A la différence de la plupart des antioxydants qui n'ont qu'un seul groupe fonctionnel phénolique ou un seul β -dicétone.

Une question concernant son activité antioxydante était de savoir si elle était due à l'hydrogène phénolique ou à l'hydrogène méthylénique central dans sa fraction heptadiénone.

Les recherches de Jovanovic et ses collaborateurs ont montré que la curcumine donne l'atome H du groupe méthylénique central dans des solutions aqueuses et acétonitrile acides et neutres (12).

Les recherches de Barclay et ses collaborateurs ont montré que la curcumine agit par son H phénolique (13).

En conclusion, les recherches de Priyadarsini ont montré que le groupe phénolique est essentiel pour l'activité de piégeage des radicaux libres et que la présence du groupe méthoxy augmente cette activité (14).

Selon la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) :

- la forme énolique de la curcumine est significativement plus stable que la forme dicétone
- l'enthalpie de dissociation de liaison (c'est-à-dire l'énergie qu'il faut fournir pour couper la liaison) O-H phénolique est significativement inférieure à celle de la liaison centrale O-H

Ce qui suggère que l'extraction des atomes d'hydrogène a lieu dans le groupe phénolique (11,14,15).

Il a également été souligné que la contribution relative du groupe phénolique et du groupe méthylénique central sur l'activité antioxydante dépend du type de radical et du milieu de réaction (11,16).

3. Les mécanismes anti-inflammatoires de la curcumine

Selon l'état actuel de la Recherche, la propriété anti-inflammatoire de la curcumine semble être médiée par l'inhibition de l'induction des COX-2, LOX, iNOS, de l'inhibition de la production de cytokines comme l'interféron et le facteur de nécrose tumorale (TNF), et par l'activation de facteurs de transcription comme le NF- κ B, et l'AP-1.

Action de la curcumine sur les cyclooxygénases et les lipoxygénases

Les propriétés anti-inflammatoires de la curcumine sont en partie attribuées à la suppression de la synthèse des prostaglandines (PG) (17). La cyclooxygénase (COX) est une enzyme clé responsable de la transformation de l'acide arachidonique en PG. Il se compose de deux isoformes différentes : COX-1 et COX-2.

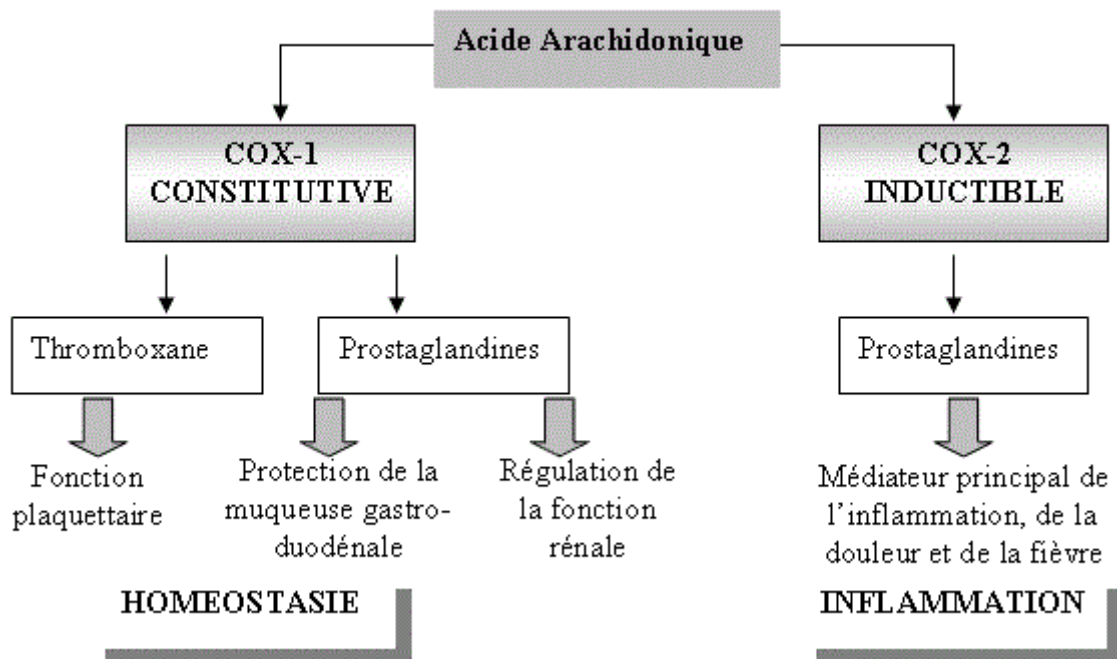


Figure 33 : Schéma général des COX

La COX-1 est une isoforme constitutive présente dans la plupart des tissus et est généralement considérée comme une enzyme "d'entretien ménager" (18). Elle fonctionne en permanence en assurant des fonctions physiologiques : agrégabilité plaquettaire (par le thromboxane A2), protection de la muqueuse gastro-duodénale, régulation du flux sanguin rénal. Son inhibition est responsable de problématiques graves telles que l'ulcération gastroduodénale ou l'insuffisance rénale.

A l'inverse, la COX2 est dite « inductible », c'est-à-dire activée par les phagocytes exposés à une agression, les cytokines, les facteurs de croissance, les hormones de l'ovulation et de la grossesse, les oncogènes et les promoteurs tumoraux (19). Elle s'exprime dans les tissus du cerveau et de la moelle épinière mais aussi dans une grande variété d'autres tissus.

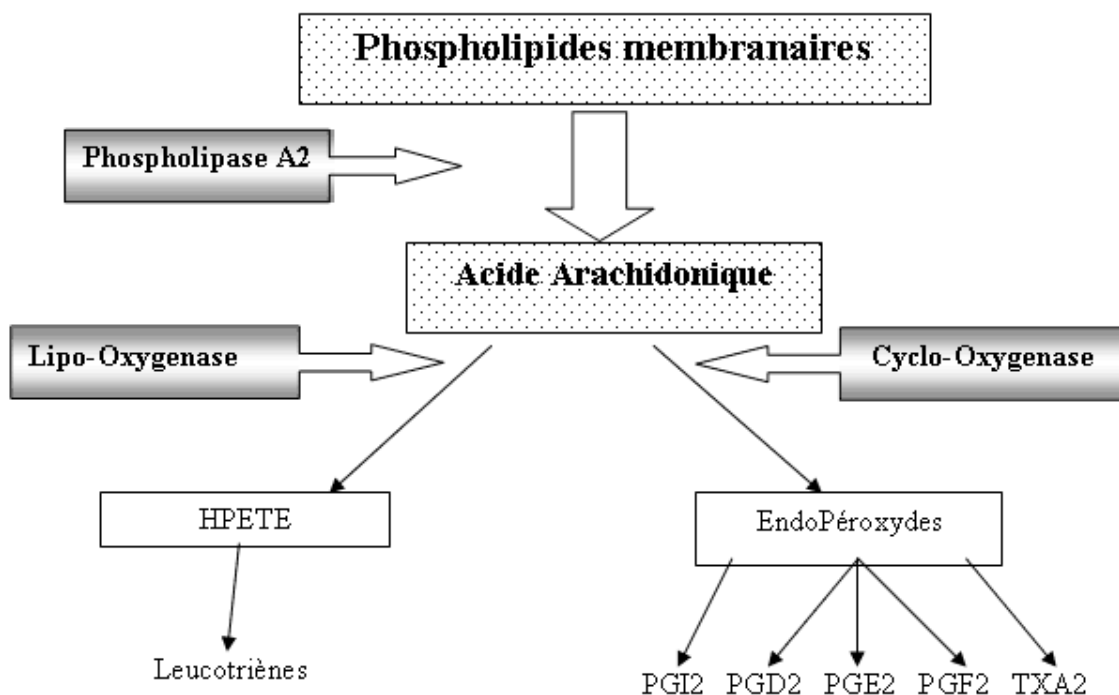


Figure 34 : Schéma de synthèse des leucotriènes et prostaglandines

La PGE2 et la PGI2 agissent sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux : vasodilatation, augmentation de la perméabilité, œdème.

La PGE2 facilite l'action des médiateurs de la douleur, inhibe l'activité des lymphocytes T suppresseurs, augmente la production d'immunoglobulines et diminue la production d'IL2 par les lymphocytes.

Le leucotriène B4 est le plus important des leucotriènes : il est le plus actif agent chimiotactique des polynucléaires, il active les phagocytes.

Les phénomènes de phagocytose par les polynucléaires neutrophiles augmentent la consommation d'oxygène et donc le stress oxydatif avec la formation de radicaux libres oxygénés : superoxydes O_2^- , eau oxygénée H_2O_2 et radicaux hydroxyles OH^\cdot . Ces radicaux libres, toxiques, désorganisent les membranes cellulaires et favorisent la cytolysse. Le monoxyde d'azote (NO) est un autre radical libre produit par l'oxydation de l'arginine sous l'action d'une famille d'enzymes : les NO synthases ou NOS. Leur activation au cours de l'inflammation génère des quantités importantes de NO aux propriétés inflammatoires (vasodilatation, œdème, érythème).

La COX-2 induit la production de prostaglandines, médiateurs principaux de l'inflammation. De toute évidence, une diminution de COX-2 réduit l'inflammation.

On pourrait en déduire que les agents qui interfèrent avec la transcription de la COX-2 inhibent la tumorigenèse.

La surexpression de la COX-2, responsable d'une surproduction de PG, est impliquée dans la carcinogenèse de tumeurs du colon, rectum, sein, poumon, pancréas, estomac et prostate (20–22).

Des études ont montré que les métabolites de l'acide arachidonique (AA) dérivés des voies de la lipoxygénase (LOX) jouaient un rôle important dans la transduction des signaux liés à une surcroissance cellulaire, ce qui laisse suggérer qu'intervenir sur ces voies pourrait diminuer la progression du cancer.

De plus en plus d'études prouvent que la curcumine inhibe l'expression de la COX-2.

Kawamori démontrent que la curcumine d'origine alimentaire inhibe de façon significative l'enzyme nécessaire à la production d'AA, la phospholipase A2, dans la muqueuse colique (23). L'activation de COX et LOX est diminuée et donc le taux de PGE2 aussi.

Les métabolites de LOX qui favorisent l'adhésion, la croissance et la dissémination des cellules tumorales, sont aussi diminués (24).

La curcumine réduit l'expression de la COX-2 au niveau transcriptionnel contrairement aux inhibiteurs sélectifs de la COX-2, qui inhibent son activité catalytique (25).

Dans l'étude de Zhang, des cellules gastro-intestinales ont été exposées à deux promoteurs tumoraux connus : les acides biliaires (BA) et les esters

de phorbol (PMA). Ils ont montré une surinduction de COX-2 responsable d'une multiplication par 10 de la synthèse de PGE2 à l'origine de l'inflammation. La curcumine a diminué la production de la protéine COX-2 en inhibant son expression génétique (mesurée par l'ARNm) ainsi que la synthèse de la PGE2 et ce, de manière dose-dépendante (25).

Une autre étude présentée à la conférence de l'American Association for Cancer Research (AACR) en 1999 a montré une inhibition de la croissance tumorale de colon avec réduction de l'expression de l'ARNm de COX-2 proportionnelle à la concentration en curcumine (26).

Action de la curcumine sur la NO Synthase Inductible

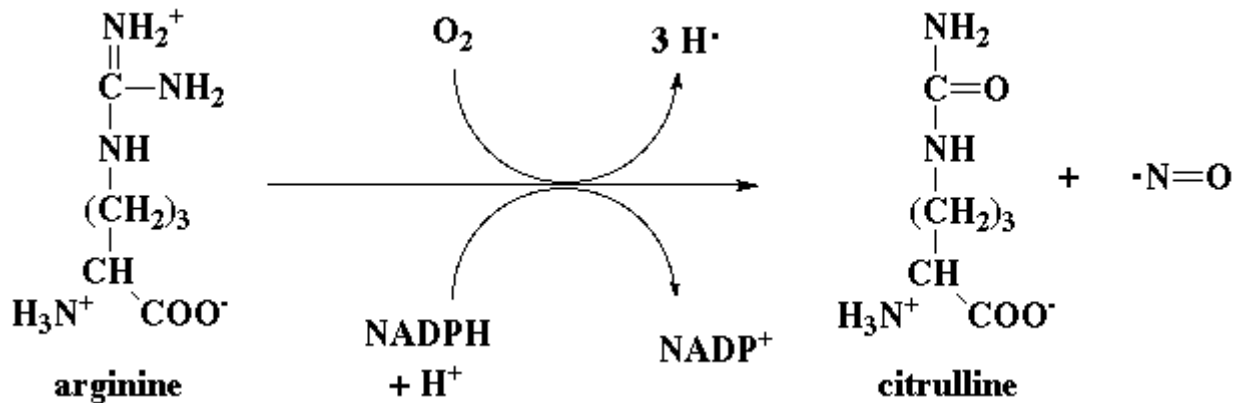


Figure 35 : Synthèse du NO par la iNOS

L'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) joue aussi un rôle central dans la médiation de l'inflammation. Cette enzyme catalyse la désamination oxydative de la L-arginine pour produire du NO, médiateur pro-inflammatoire puissant.

L'expression accrue de l'iNOS a été observée dans plusieurs tissus tumoraux humains ainsi que chez des animaux à tumeurs induites chimiquement (27–29).

Des biopsies de tumeurs mammaires chez l'être humain présentaient des niveaux élevés d'iNOS. Ainsi, l'expression aberrante ou excessive de l'iNOS, comme dans le cas de la COX-2, est impliquée dans la pathogenèse du cancer.

Le NO agit en initiateur et promoteur de la carcinogénèse. Il augmente l'angiogénèse en stimulant vraisemblablement la production du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) (30).

Par ailleurs, il réagit rapidement avec l'anion superoxyde pour produire le peroxyde d'azote, oxydant extrêmement puissant (ONOO-) (31). De nombreux rapports existent sur l'apoptose induite par le NO ou le peroxyde d'azote. Ce dernier est génotoxique et cause des lésions cellulaires (32).

Il existe deux mécanismes innés luttant contre le cancer :

- La réparation des lésions de l'ADN par l'activation de l'ADN poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) (33).
- L'activation du p53 responsable de la mort cellulaire.
-

Les agents pouvant inhiber sélectivement l'expression anormale d'iNOS, dont la curcumine, agissent comme un potentiel en chimioprévention.

4. Domaines d'utilisation de la curcumine

Athérosclérose

L'athérosclérose (du grec athêra signifiant « bouillie » et scleros signifiant « dur »), ou artériosclérose, est une maladie touchant les artères de gros et moyen calibre.

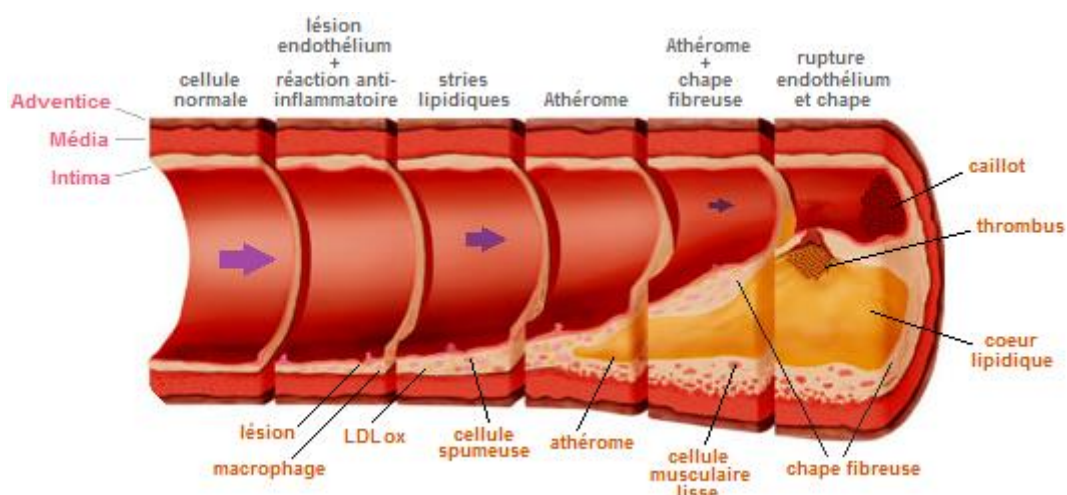


Figure 36 : Schéma d'une artère atteinte d'athérosclérose

Elle implique un dépôt de matières grasses, de cholestérol, de glucides simples et complexes, de plaquettes et de fibrine qui obstrue progressivement l'artère.

Elle conduit aussi à la formation d'un caillot sanguin (thrombus) à la surface de la plaque, qui en se détachant, bouche l'artère : sur une ou des artères coronaires, c'est l'infarctus.

Certains des mécanismes impliqués dans le développement de l'athérosclérose sont contrôlables :

- L'agrégation anormale des plaquettes
- L'inflammation (34,35)
- L'oxydation du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C)

La curcumine agit en tant qu'anti-agrégant plaquettaire. Cette propriété serait directement liée à l'inhibition du thromboxane A2 (promoteur de l'agrégation) ainsi qu'à l'activation des prostacyclines, inhibitrices de l'agrégation (36,37).

La curcumine est un puissant antioxydant, elle participe à l'élimination des radicaux libres et diminue les dommages cellulaires par son action sur iNOS.

La curcumine réduit l'inflammation, inhibe la formation de leucotriène et favorise la fibrinolyse (38,39).

De plus, la curcumine diminuerait le taux de cholestérol sanguin. Une étude sur des rats a montré cette capacité : des rats ayant reçu de la curcumine à 0,1 % pendant un régime à base de cholestérol avaient environ 50% en moins de cholestérol sanguin que les rats ayant reçu la même quantité de cholestérol sans curcumine (35).

Toutes ces actions démontrent l'importance de la curcumine dans la prévention de l'athérosclérose.

Le vieillissement

On a toujours essayé d'expliquer la nature du vieillissement. Certaines études soutiennent l'hypothèse de la théorie des radicaux libres(40).

Ces espèces très réactives sont produites en continu lors du métabolisme normal et finissent par s'accumuler, endommageant l'ADN et d'autres macromolécules.

Des lésions dégénératives apparaissent jusqu'à la mort cellulaire : l'organisme vieillit et meurt.

La durée de vie potentielle d'une espèce est déterminée génétiquement mais les conditions environnementales dont l'alimentation peuvent la modifier. Harman a démontré que l'espérance de vie de nombreuses espèces augmente en rajoutant des antioxydants à l'alimentation (41,42). La curcumine diminue les complications induites par l'âge chez le rat (43).

Maladies auto-immunes

Le système immunitaire différencie les antigènes propres à l'individu et les antigènes du non-soi. Il protège l'hôte des pathogènes microbiens et des cellules malignes (44).

La défaillance de ce processus immuno-régulateur est responsable du développement des maladies infectieuses chroniques, des maladies auto-immunes et des tumeurs malignes.

Une maladie auto-immune implique un processus inflammatoire par l'activation :

- Des enzymes génératrices d'espèces réactives de l'oxygène comme les COX, la LOX, la xanthine déshydrogénase et l'iNOS (45) ainsi que la production des leucotriènes et des prostaglandines.
- Des cytokines pro-inflammatoires dont l'interleukine (IL)-12 qui permet la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes T auxiliaires 1 (Th1).

Cette différenciation est responsable de l'aspect auto-immun de la maladie et l'axe IL-12/Th1 est devenu une nouvelle cible moléculaire dans le traitement des maladies auto-immunes à médiation cellulaire Th1.

Ceci a été démontré dans la polyarthrite rhumatoïde et la myocardite auto-immune (46).

Dans le psoriasis, autre maladie auto-immune, on considère que chez un patient génétiquement prédisposé, des stimuli externes initient la production de cytokines et de chimiokines par les kératinocytes. Il s'ensuit une cascade d'évènements moléculaires et cellulaires dont la différenciation de lymphocytes T naïfs en lymphocytes T auxiliaires de type Th-1 et Th-17 qui produisent, entre autres, de l'interféron- γ , de l'IL-17 et de l'IL-22 responsables du développement des lésions.

Bosman a mis en avant l'effet favorable de la curcumine sur un modèle murin de psoriasis (47).

Heng et ses collaborateurs ont montré l'efficacité de la curcumine en traitement topique sur des lésions psoriasiques chez des patients et selon des critères cliniques, histologiques et immunologiques. Ils relient l'effet

antipsoriasique à la modulation de l'activité phosphorylase-kinase (Phk) par la curcumine.

En effet, cette activité est augmentée dans le psoriasis non traité et elle est diminuée par un analogue de la vitamine D3 (inhibiteur indirect de PhK) et par la curcumine de façon plus importante (48).

Le Diabète

Le stress oxydatif est un des facteurs environnementaux importants dans la physiopathologie du diabète.

Il est responsable d'une production accrue de ROS (49) et d'une diminution des systèmes antioxydants de la cellule. Il a été montré que la curcumine agit en sauvegardant les antioxydants endogènes et en améliorant leur fonction (50).

De plus, des concentrations élevées de glucose liées à l'alimentation favorisent la production de radicaux libres par les trois voies biochimiques suivantes :

- Les produits finaux de glycation avancée (AGE) (51)
- L'activation de la protéine kinase-C (52)
- La voie de l'aldose réductase (53)

Un autre facteur important d'augmentation des ROS est le TNF (54). Il serait un lien entre l'obésité et le diabète (55) et serait associé à la résistance à l'insuline (56).

Les antioxydants présents dans les aliments et les plantes médicinales sont des modulateurs potentiels de l'apparition et de la progression des complications du diabète.

Parmi eux, la curcumine s'est montrée d'un grand intérêt car elle intervient directement dans les différents mécanismes de cette pathologie en diminuant le stress oxydatif.

Son action antidiabétique semble être médiée par :

- Les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires de la curcumine
- L'interférence avec l'absorption alimentaire du glucose, la stimulation du pancréas pour produire et sécréter plus d'insuline (55).

5. Etude de cas de diabète (in vivo)

La rétinopathie diabétique a été étudiée chez le rat par R.A.Kowluru et M.Kanwar.

L'objectif de cette étude a été d'examiner l'effet de la curcumine sur le stress oxydatif et l'inflammation de la rétine du rat diabétique.

Méthode :

Un diabète a été induit par la streptozotocine sur un groupe de rats. Peu après cette induction, la moitié du groupe a reçu un régime alimentaire supplémenté par 0,05 % de curcumine en poudre et l'autre moitié a reçu le même régime sans curcumine pendant 6 semaines puis ont été sacrifiés.

Leur rétine a été étudiée pour quantifier le stress oxydatif et les marqueurs pro-inflammatoires par rapport à un groupe de rats sains.

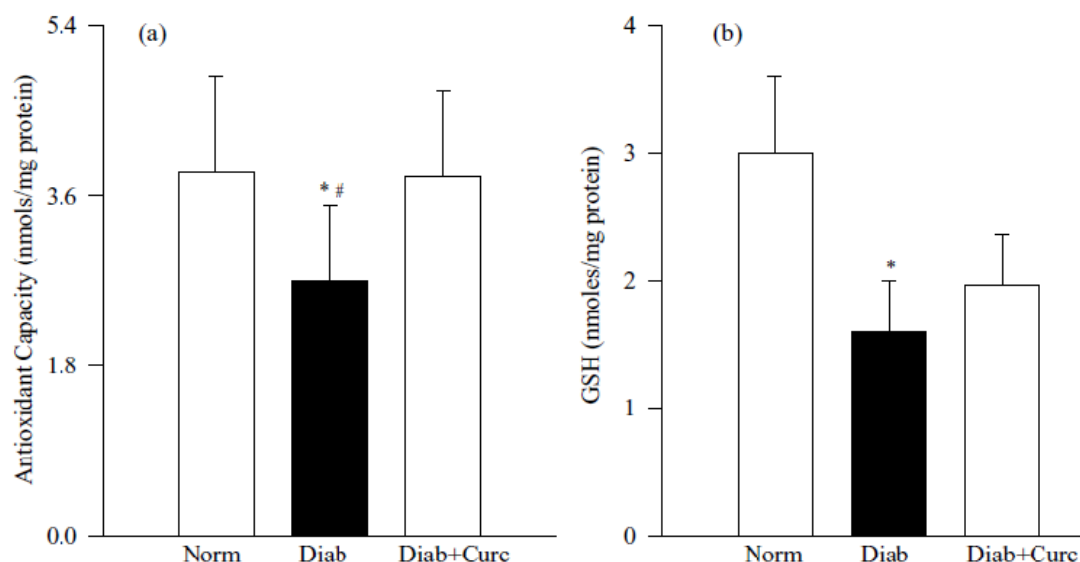


Figure 37 : Effet de la curcumine sur le stress oxydatif induit par le diabète sur la rétine.

Norm = normal ; Diab = diabète ; Diab + Curc = diabète + curcumine

(a) La capacité antioxydante totale de la rétine.

(b) La GSH rétinienne a été mesurée dans l'homogénat rétinien déprotéinisé. Chaque échantillon a été mesuré en double, et les valeurs sont représentées en moyenne \pm écart-type de 7-8 rats dans le groupe diabétique et de 7-9 rats dans les groupes normal et diabète + curcumine.

La capacité antioxydante des tissus rétiniens et du GSH a diminué d'environ 30-35 % (figure 37) pendant que le taux de 8-OHdG est resté élevé à plus de 70 % (figure 38) chez les rats diabétiques comparativement aux rats témoins normaux du même âge.

Cette 8-hydroxydésoxyguanosine est un désoxyribonucléoside (ADN) résultant de l'oxydation de la désoxyguanosine dont le taux est utilisé comme marqueur biochimique du stress oxydant.

L'administration de curcumine a stoppé la diminution de la capacité antioxydante.

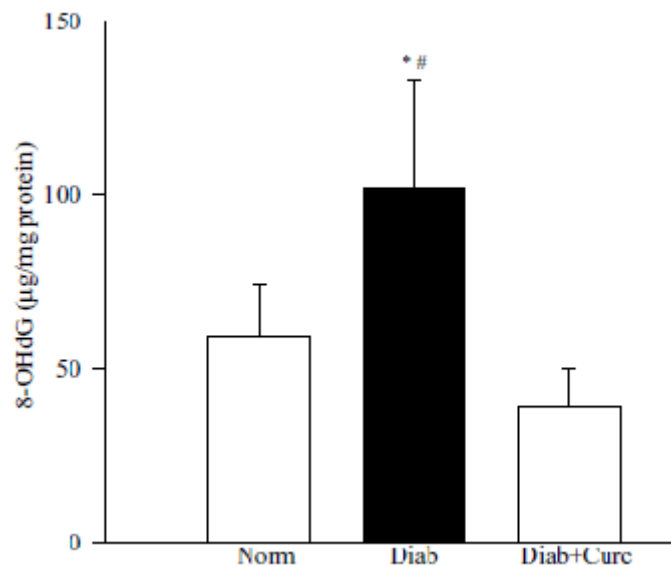


Figure 38 : Effet de la curcumine sur les niveaux d'ADN modifiés par oxydation sur la rétine.

Les taux de 8-OHdG ont été mesurés dans la rétine par méthode ELISA. Les valeurs sont représentées en moyenne \pm écart-type de 6 à 8 rats dans chaque groupe

Chez les mêmes rats, l'administration de curcumine a significativement diminué l'oxydation de l'ADN rétinien ; les valeurs de 8-OHdG dans le groupe diabétique traité à la curcumine et le groupe témoin normal montraient une faible différence (figure 38).

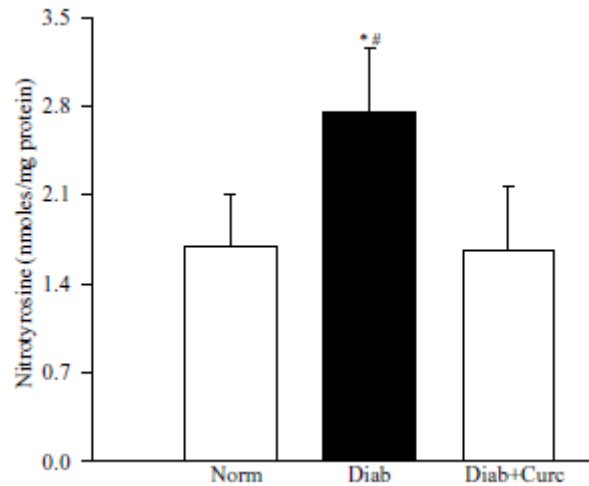


Figure 39 : Effet de la curcumine sur les taux de nitrotyrosine rétinienne dans le diabète.

La nitrotyrosine a été quantifiée dans la rétine. La figure représente un écart-type moyen de ± 6 rats dans les groupes normal et diabétique + curcumine et de 7 rats dans le groupe diabétique.

Six semaines de diabète ont augmenté la nitrotyrosine dans la rétine d'environ 60 % par rapport aux valeurs obtenues chez des rats témoins normaux (figure 39).

La supplémentation en curcumine a stoppé cette augmentation.

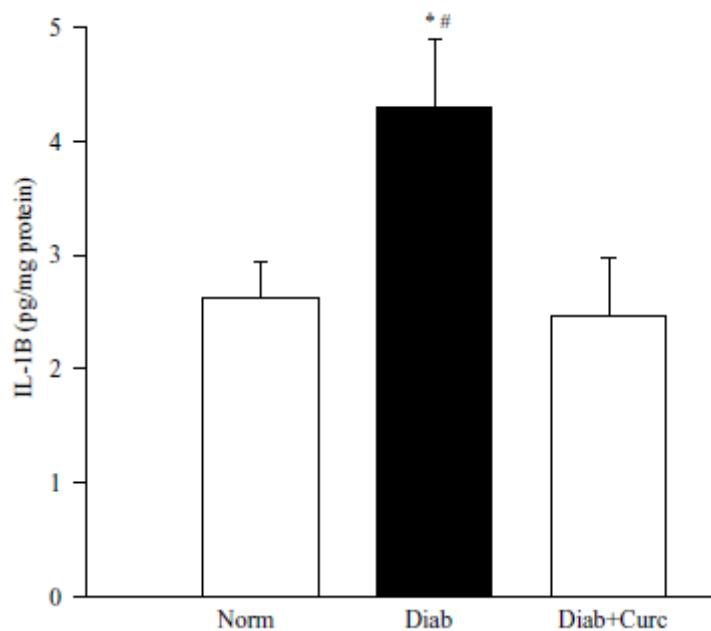


Figure 40 : Effet de la curcumine sur l'augmentation des taux d'IL-1 β rétinienne induite par le diabète

IL-1 β a été quantifiée dans la rétine par test ELISA. Les valeurs d'IL-1 β (pg IL-1 β /mg protéine) sont des valeurs moyennes \pm écart-type obtenues chez 8 rats diabétiques et 8 rats diabétiques + curcumine et 6 rats dans le groupe normal.

La concentration de la cytokine inflammatoire IL-1 β et son expression protéique étaient augmentées de 30 % dans la rétine des rats diabétiques (figure 40).

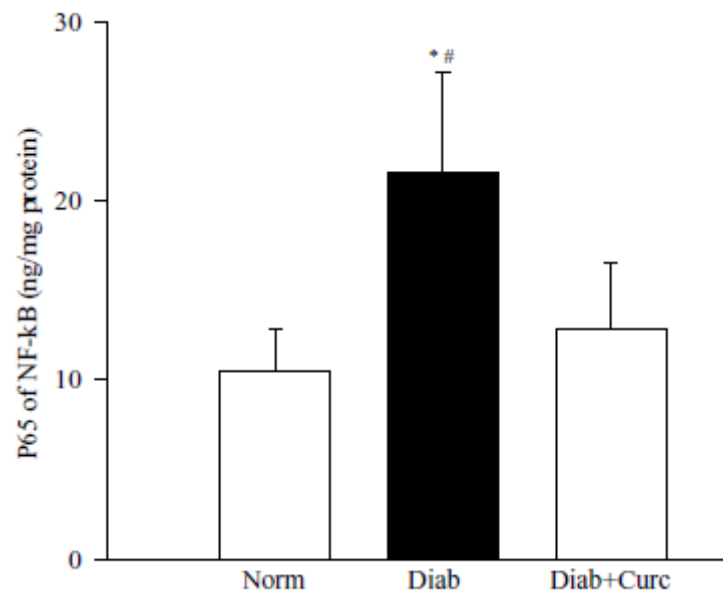


Figure 41 : Effet de la curcumine sur l'activation du NF-kB

L'activation du NF-kB a été déterminée dans l'homogénat rétinien par la méthode ELISA en utilisant un anticorps spécifique de la sous-unité p65 de NF-kB. La figure représente un écart-type moyen de \pm 5-6 rats dans chacun des 3 groupes.

Dans la même rétine, le facteur de transcription qui est sous le contrôle d'IL-1 β , NF-kB, a également été activé environ 2 fois (Figure 41).

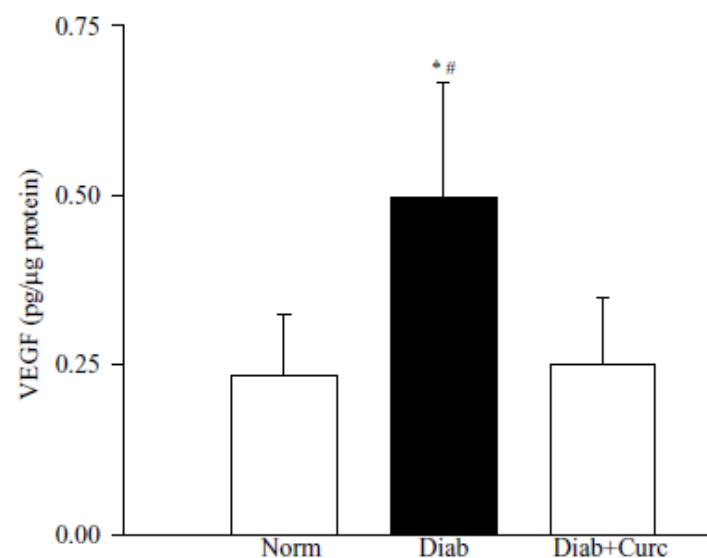


Figure 42 : Niveaux de VEGF chez les rats traités par la curcumine

Les concentrations de VEGF ont été mesurées dans la rétine de rats dans les groupes normaux, diabétiques et diabétiques + curcumine à l'aide d'un kit ELISA. Les résultats sont présentés sous la forme d'un écart-type moyen de \pm 6 rats atteints de diabète et de 7 rats dans les groupes normal et diabète + curcumine.

L'augmentation de VEGF chez le rat diabétique est inhibée par la curcumine.

Résultats :

Dans la rétine des rats diabétiques, on observe :

- La diminution de la capacité antioxydante et du niveau de GSH (forme réduite de glutathion) d'environ 30-35%
- L'augmentation de l'ADN modifié par oxydation (8-OHdG) et de la nitrotyrosine de 60-70%.
- L'augmentation des taux d'interleukine-1 β (IL-1 β) de 30%, du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) de 110% et du facteur de transcription nucléaire (NF-kB) de 100%

L'administration de curcumine a inhibé l'augmentation induite par le diabète :

- Des marqueurs inflammatoires dans la rétine :
 - o Les taux d'IL-1 β ont diminué de façon significative chez les rats diabétiques recevant de la curcumine
 - o L'activation du NF-kB a également diminué de façon significative
- Du facteur de croissance endothélial VEGF (Figure 12)

Elle a restauré le capital anti-oxydant de la rétine du rat diabétique et empêché la modification de l'ADN et l'augmentation de la nitrotyrosine.

Elle n'a eu qu'un effet bénéfique partiel sur la GSH rétinienne.

Ces effets ont été obtenus sans modification de la glycémie.

Conclusion :

Ces études sur la curcumine sont les premières qui tendent à montrer l'inhibition des anomalies rétinienne induites par un stress oxydatif accru et des réactions inflammatoires dans le diabète.

Elle pourrait donc être un traitement d'appoint utile pour diminuer le développement de la rétinopathie qui menace la vue des patients diabétiques.

6. Etude de cas in vivo : l'artériosclérose

Le vieillissement est un facteur de risque d'artériosclérose. L'obésité et le trouble du métabolisme des glycolipides sont induits par l'excès d'apport de matières grasses et de sucres. Ils sont responsables du stress oxydatif ainsi que de la réaction inflammatoire associée à la sécrétion anormale d'adiponectine et de cytokines pro-inflammatoires à l'origine des maladies liées à l'artériosclérose (57–63).

On sait que la curcumine a des effets hypoglycémisants et hypolipémisants (64–66), et son apport devrait réduire différents troubles causés par un régime riche en graisses (High Fat Diet : HFD).

L'enzyme antioxydante HO-1 est l'un des médiateurs des différentes actions de la curcumine (67,68). Elle métabolise l'hème et produit des ions fer, du monoxyde de carbone et de la biliverdine.

La biliverdine est immédiatement convertie en bilirubine par réduction, et on a récemment rapporté qu'elle affecte l'expression de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) et de la sirtuine 1 (Sirt1) (69–72).

HO-1 est donc connue pour exercer des actions antioxydantes, anti-inflammatoires, immuno-régulatrices et anti-âge.

Des études chez la souris ont déjà montré les effets de la curcumine sur des lésions vasculaires causées par le HFD. La curcumine a une action anti-artériosclérose en diminuant l'absorption du cholestérol, l'expression des récepteurs macrophages capteurs (TLR4), et le système rénine-angiotensine (64,73,74).

Etude utilisant 80 souris mâles :

- 20 souris avec nourriture standard (MF)
- 20 souris avec nourriture HFD
- 20 souris avec nourriture HFD enrichie en curcumine (HFD-Cu)
- 20 souris avec nourriture HFD enrichie en curcumine et SnMP (HFD-CuSnMP)

Toutes ces souris ont été nourries pendant 72 semaines.

Des souris âgées de huit semaines faisaient partie d'un groupe témoin jeune (groupe γ -CTL).

SnMP (Stannous Mesoporphyrin) est un inhibiteur de l'hème-oxygénase (HO-1) dans les cas d'hyperbilirubinémie.

Parameters	y-CTL	MF	HFD	HFD + Cu	HFD + Cu + SnMP
Prise de nourriture (g/j)		4.2 ± 0.23	4.3 ± 0.23	4.2 ± 0.20	3.7 ± 0.13 §
Poids corporel (g)		41.8 ± 1.12 † (n = 18)	50.8 ± 1.80 (n = 14)	38.4 ± 1.20 † (n = 18)	31.3 ± 0.74 †§ (n = 12)
Pression systolique (mmHg)	110 ± 4.3	113 ± 2.0	111 ± 42.6	106 ± 3.3	103 ± 8.7
Glucose sanguin (md/dL)	119 ± 5.3	127 ± 4.2	211 ± 16.8 *	139 ± 6.0 *†	155 ± 8.6 *†§
Cholesterol total (mg/dL)	81 ± 7.1	91 ± 4.8	123 ± 11.9 *	99 ± 8.1 *†	103 ± 8.6 *

Figure 43 : Résultats des paramètres étudiés

Comme l'indique le tableau, il n'y avait pas de différences significatives dans le volume d'ingestion d'aliments entre les différents groupes. Bien que la glycémie dans le groupe HFD soit significativement plus élevée que dans le groupe MF, la glycémie dans le groupe HFD + Cu était significativement plus basse que dans le groupe HFD. Dans le groupe HFD, le taux de cholestérol total (CT) dans le sang était significativement plus élevé que dans le groupe MF ; cependant, le taux de CT dans le groupe HFD + Cu était significativement inférieur à celui du groupe HFD.

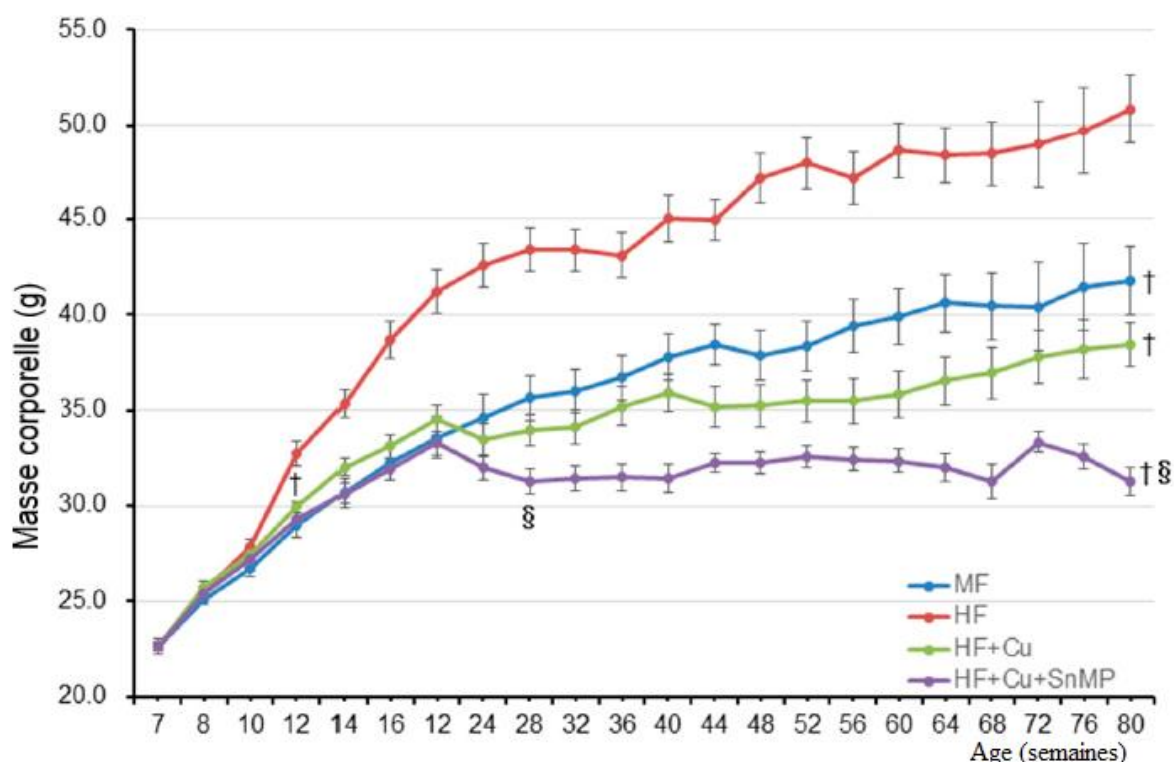


Figure 44 : Poids moyen des souris après 72 semaines

Comparativement au groupe MF, le poids dans le groupe HFD a augmenté de façon significative à l'âge de 12 semaines et s'est poursuivi jusqu'à l'âge de 80 semaines.

Comparativement au groupe HFD, le gain pondéral a été significativement supprimé à l'âge de 12 semaines dans le groupe HFD + Cu et est resté relativement constant jusqu'à l'âge de 80 semaines.

Comparativement au groupe HF+Cu, le gain pondéral a été significativement supprimé à 28 semaines dans le groupe HFD + Cu + SnMP, et est resté constant jusqu'à 80 semaines (Fig 44).

Des études ont montré que la curcumine augmente l'expression de HO-1 (67,68).

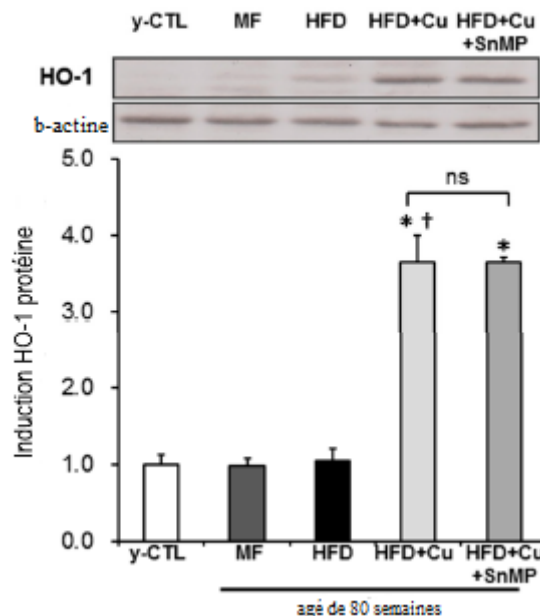


Figure 45 : Taux aortique de protéine HO-1

On remarque que le taux de protéine HO-1 dans les groupes HFD, MF et témoins est relativement semblable alors que ce taux est augmenté pour les groupes HFD-Cu et HFD-Cu-SnMP (Fig 45).

L'activité enzymatique de HO-1 a aussi été évaluée par coloration immunohistochimique de la bilirubine dans la paroi du vaisseau aortique.

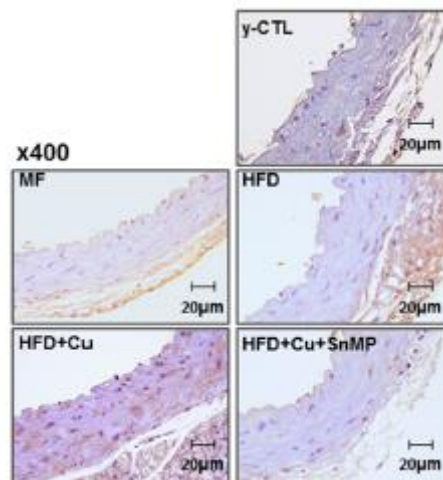


Figure 46 : Coupe d'un vaisseau aortique avec coloration immunohistochimique de cellules musculaires lisses aortiques

Une augmentation de la bilirubine (teinte en brun) est observée dans le groupe HFD-Cu alors qu'elle a disparu dans le groupe HFD + Cu + SnMP.

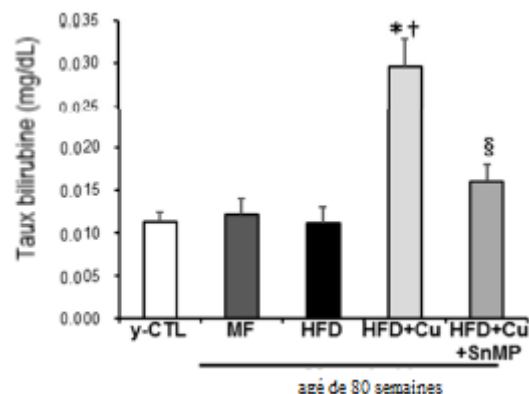


Figure 47 : Concentration sanguine de bilirubine

Tout ceci est bien confirmé par la concentration sanguine de bilirubine : son taux a bien augmenté dans le groupe HFD-Cu alors qu'il est semblable pour les groupes HFD-Cu-SnMP, témoins, MF et HFD.

On évalue l'activité antioxydante de HO-1 avec analyse quantitative de superoxyde par coloration à la dihydroéthidine (DHE).

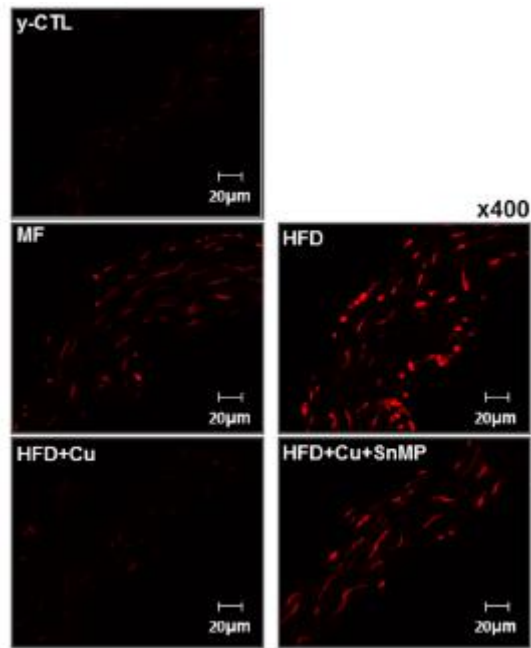


Figure 48 : Paroi vasculaire colorée à la DHE

Comme le montre la figure 48, une augmentation de la production de superoxyde est observée dans le groupe MF. Cette hausse s'accroît dans le groupe HFD. Dans le groupe HFD + Cu, le taux de superoxyde est comparable à celui du groupe y-CTL. Dans le groupe HFD + Cu + SnMP, l'action de la curcumine est inhibée.

Le stress oxydatif systémique a aussi été évalué avec la concentration urinaire de 8OHdG.

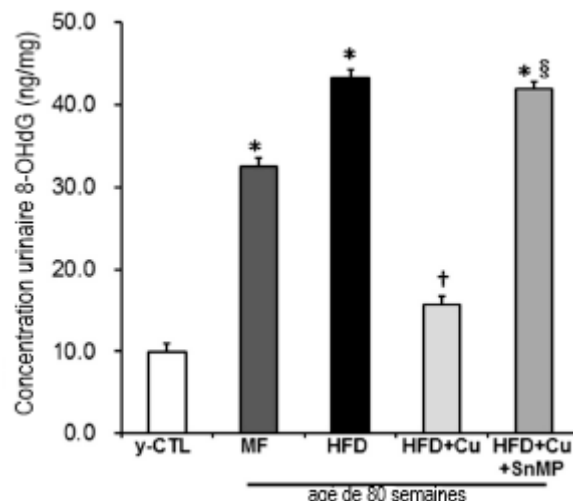


Figure 49 : Concentration urinaire en 8-OHdG

Dans le groupe MF et le groupe HFD, la 8-OHdG urinaire a augmenté de façon significative comparativement à celle du groupe y-CTL.

Il n'y a pas eu de différence significative entre le 8OHdG urinaire du groupe HFD + Cu et du groupe y-CTL.

L'effet antioxydant lié à la curcumine a été inhibé dans le groupe HFD + Cu + SnMP

La Sirt1 est une protéine enzymatique humaine, codée par le gène Sirt1 situé sur le chromosome 10 humain et correspondant à une NAD⁺ dépendante lysine désacétylase.

La Sirt1 fait partie des gènes suppresseurs de tumeurs et intervient dans de nombreux mécanismes de l'inflammation. Elle pourrait être protectrice contre l'athérome en améliorant la résistance et la fonction de l'endothélium (75).

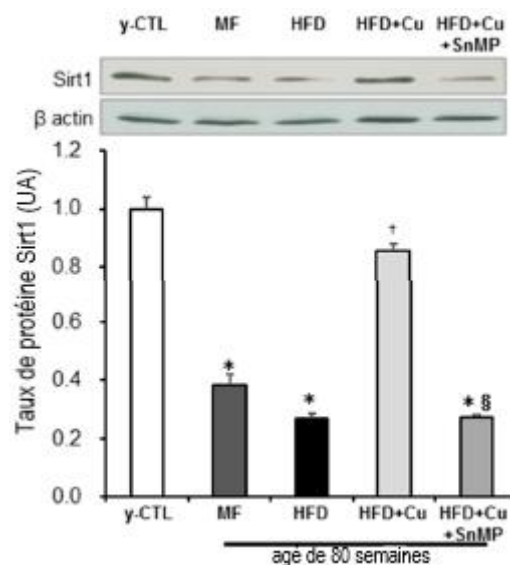


Figure 50 : Taux de Sirt1 aortique

On remarque que les taux de Sirt1 sont semblables dans le groupe témoin et celui de HFD-Cu alors qu'ils se sont effondrés dans les groupes MF et HFD. L'activité anti-oxydante du groupe HFD-Cu-SnMP a également été inhibée.

Une dernière expérience a mis en avant l'action de la curcumine sur l'inflammation de la paroi vasculaire. Elle est réalisée sur le monocyte chemoattractant protéine 1 (MCP1) qui est une cytokine pro inflammatoire et sur la β -galactosidase qui est un marqueur de la sénescence.

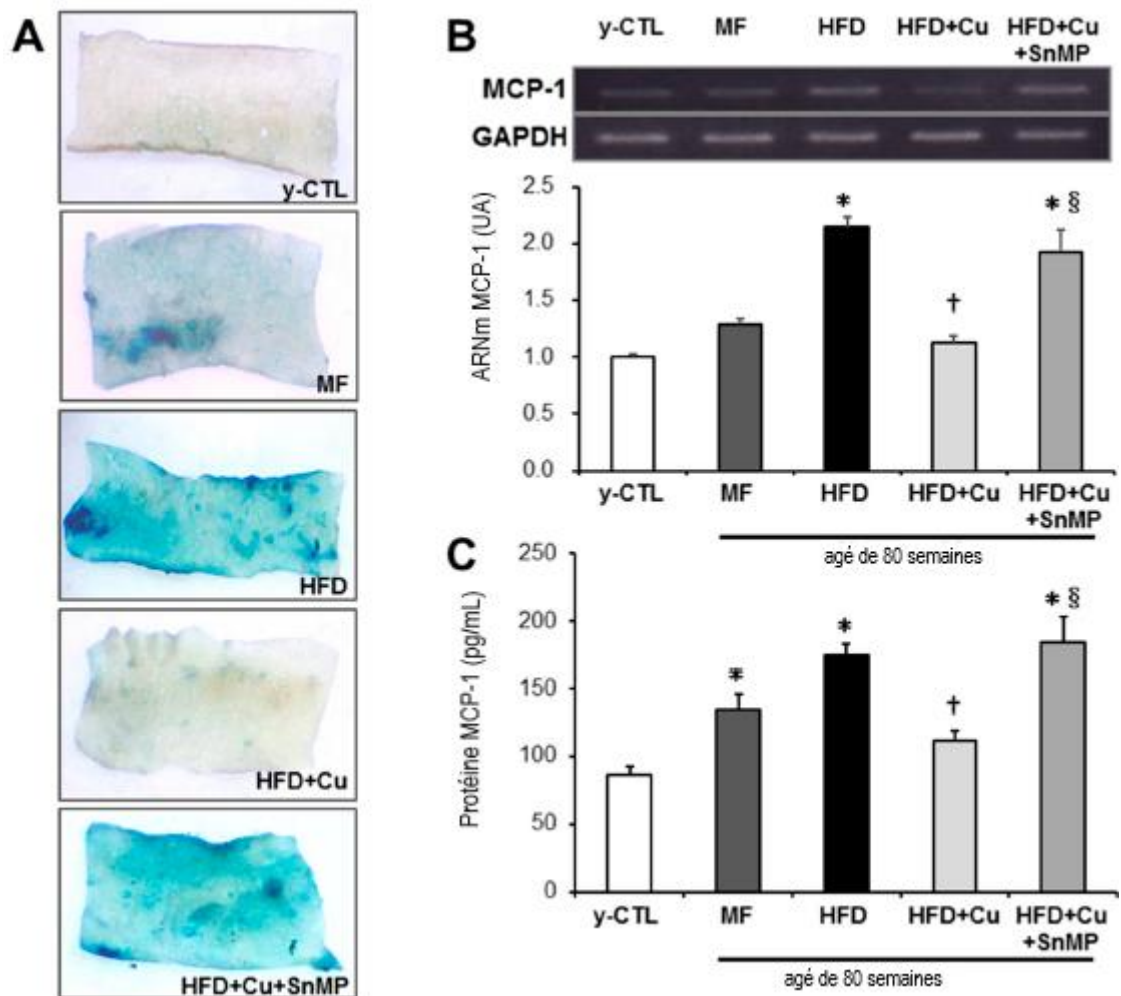


Figure 51 : (A) Activité de la β -gal colorée dans l'intima de l'aorte thoracique (B) Taux de MCP1-ARNm (par RT-PCR) et MCP-1 (ELISA)

Figure 51-A : une augmentation de l'activité β -Gal est observée dans le groupe MF et HFD comparativement au groupe y-CTL. Dans le groupe HFD + Cu, son activité est identique au groupe y-CTL alors que les effets de la curcumine ont disparu dans le groupe HFD + Cu + SnMP.

Figure 51-B : l'expression du gène MCP-1 dans l'aorte a augmenté de façon significative dans le groupe HFD par rapport au groupe y-CTL. Ce taux de HFD-Cu est resté identique à celui du groupe y-CTL.

Les taux sanguins de MCP-1 dans le groupe MF et le groupe HFD ont augmenté de façon significative par rapport à ceux du groupe y-CTL et le taux de HFD-Cu n'a montré aucune différence significative avec y-CTL. Encore une fois, les effets de la curcumine ont été supprimés dans le groupe HFD-Cu-SnMP.

L'expression du MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) est stimulée par l'inflammation et une lésion tissulaire³, intervenant dans la genèse de l'athérome.

En conclusion, la curcumine a des effets bénéfiques possibles, tels qu'une action anti-inflammatoire, une action antioxydante et diverses activités physiologiques in vivo. Cette étude suggère que la curcumine neutralise l'évolution de l'artériosclérose déclenchée par l'administration prolongée de HFD chez la souris ainsi que l'inflammation et le vieillissement vasculaire.

La curcumine pourrait être un aliment prophylactique de l'artériosclérose.

B. Curcumine et cancers

Dans un cancer, la cellule atteinte ne meurt pas.

La capacité des cellules cancéreuses à ne pas subir l'apoptose contribue de façon critique à la genèse et à la progression du cancer et représente une cause importante de résistance aux médicaments anticancéreux (76).

La présence ou le développement d'une résistance aux médicaments anticancéreux est la principale cause d'échec de la chimiothérapie dans la majorité des formes les plus courantes de cancer (cancer du poumon, du côlon, du sein et du col utérin).

Cette résistance aux chimiothérapies est, soit déjà présente au moment du diagnostic, elle est dite intrinsèque ou de novo, soit, peut se développer après traitement, elle est dite acquise (77,78).

La résistance intrinsèque est responsable de l'échec du traitement initial, la résistance acquise est responsable d'une évolution précoce malgré différents traitements.

1. Physiopathologie

Les cellules cancéreuses échappent à l'apoptose en surexprimant des protéines inhibitrices de l'apoptose (PAI) comme Bcl-2, NFκ-B, Akt, ce qui leur donne un avantage en termes de survie.

On observe même une régulation à la hausse des signaux de survie de la cellule cancéreuse avec des chimiothérapies conventionnelles à de

faibles concentrations de par la suractivation de NFκ-B qui bloque l'apoptose. Cela favorise la prolifération cancéreuse et une augmentation de dose des anticancéreux est nécessaire pour une réelle efficacité.

Pour éviter les effets secondaires parallèles à l'augmentation de dose du traitement, des agents inhibant le NFκ-B sont associés.

a) *MDR*

Un autre des principaux mécanismes de la survie de la cellule cancéreuse est le « Multi Drug Resistance » (MDR) qui augmente sa capacité à éliminer activement les médicaments hors de la cellule. De ce fait, la concentration intra-cellulaire du médicament est insuffisante pour qu'il soit actif.

Le MDR peut être le résultat d'une variété de mécanismes qui ne sont pas entièrement compris. Les plus importants d'entre eux sont les suivants :

- Altération du transport membranaire soit par une diminution de l'absorption du médicament, soit par une augmentation du flux de médicament (79)
- Perturbation de l'expression des enzymes cibles ou des enzymes cibles modifiées (80)
- Dégradation du médicament (81)
- Réparation améliorée de l'ADN (82)
- Echec de l'apoptose (83,84)

Certaines de ces résistances aux médicaments coexistent, le mécanisme le plus impliqué étant le transport membranaire des médicaments hors des cellules tumorales, appelé MDR typique ou classique.

Le MDR est médié par plusieurs membres de la superfamille de cassettes « ABC », qui sont des transporteurs membranaires, subdivisée en sept familles de A à G.(1)

Parmi ces familles d'ABC, le MDR classique est attribué à l'expression élevée d'ABCB1(Pgp), d'ABCC1 (MRP1) et d'ABCG2 (MXR) (85,86).

L'importance de la glycoprotéine-P (Pgp), du MRP1, du MXR dans le MDR du cancer a conduit à étudier des composés pouvant inhiber ces transporteurs (ex. valspodar, GF120918 et LY335979) (87,88).

Malgré leur efficacité, l'un des principaux problèmes avec la plupart d'entre eux est leur toxicité à dose efficace.

En raison des effets secondaires des chimiothérapies conventionnelles et des modulateurs chimiques, la recherche actuelle porte sur l'identification de nouveaux composés aux effets secondaires moins importants pouvant diminuer la charge des médicaments chimio-toxiques.

La curcumine est au centre de ces recherches : c'est un chimio-sensibilisant.

Elle a été décrite comme antioxydante et anti-inflammatoire, pharmacologiquement sûre : les essais cliniques chez l'humain n'ont révélé aucune toxicité avec des doses pouvant aller jusqu'à 10 g/jour(89). De plus, ils lui attribuent un énorme potentiel dans la prévention et le traitement du cancer.

Elle est capable d'induire des changements précoces dans les ARNm de la cyclooxygénase COX-2 et du proto-oncogène c-myc, qui sont régulés à la baisse.

Toutefois, une meilleure compréhension de son mécanisme d'action pourrait permettre d'accroître son potentiel thérapeutique, seule ou en association avec la chimiothérapie.

Une étude a démontré que la curcumine (curcumine I), la déméthoxycurcumine (curcumine II) et la bisdéméthoxycurcumine (curcumine III) sont de puissants chimio sensibilisants (90). Ils bloquent la Pgp, le MRP1 et le MXR. La curcumine I étant la plus efficace grâce à sa structure chimique possédant deux groupes hydroxyles et méthoxy de chaque côté qui pourraient la rendre plus apte à se lier à la Pgp.

La tétrahydrocurcumine (THC), métabolite majeur de la curcumine, est aussi un bon chimio sensibilisant de Pgp, MRP1 et MXR, capable d'augmenter in vivo les propriétés d'inversion MDR des curcuminoïdes.

b) La Pgp :

La glycoprotéine P(Pg-170, Pgp, P-170 ou ABCB1), codée par le gène MDR1, a été le premier système dépendant de l'ATP découvert, isolé et proposé comme étant la protéine de transport qui élimine les agents antitumoraux in vivo (91–93).

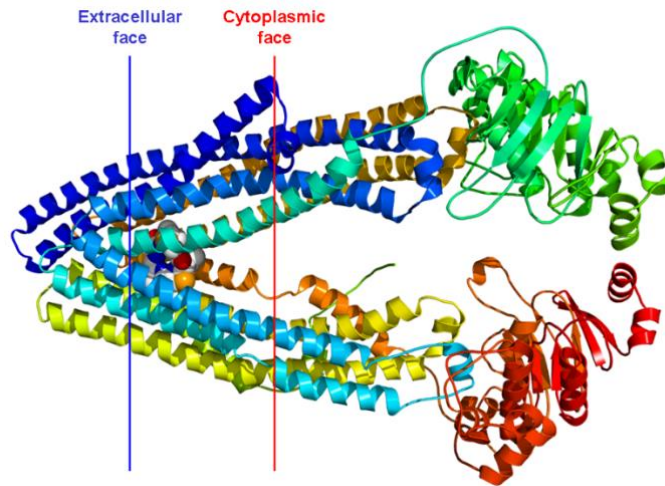


Figure 52 : Structure spatiale de la PgP

Un autre membre de la superfamille des protéines membranaires responsable de l'efflux de médicaments est la protéine MRP1 (de poids moléculaire de 190 kDa), similaire à la glycoprotéine P dans sa capacité à diminuer les niveaux intracellulaires de médicaments et dépendante de l'ATP (94).

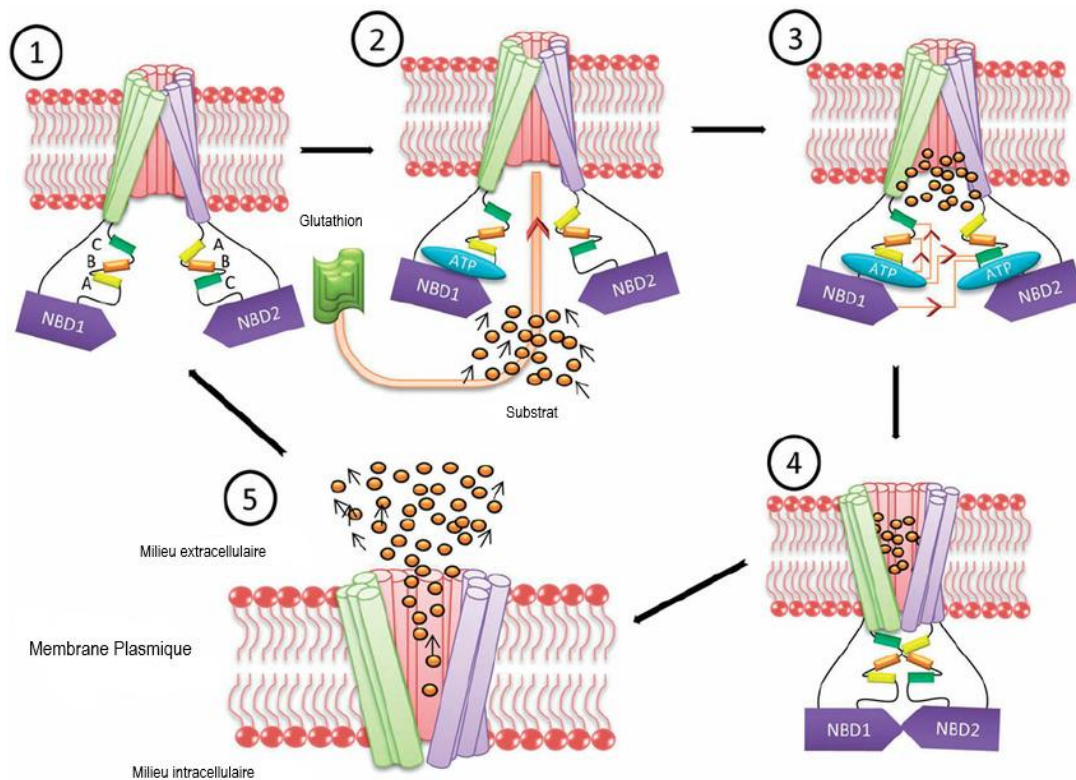


Figure 53 : Schéma explicatif du mécanisme de PgP

Les substrats de Pgp (médicaments cytotoxiques) peuvent avoir une structure très différente avec des propriétés physiques communes dont une hydrophobie élevée, une nature amphiphile et une charge positive.³⁹

3 → Ces substrats se lient à des domaines spécifiques de la Pgp qui subit ensuite un changement conformationnel dépendant de l'énergie. Ce changement permet l'expulsion de substrats hors de la cellule. La Pgp contient de multiples sites de liaison qui ont des affinités différentes selon le médicament (95–97).

Des études sur la Pgp purifiée ont montré que le transport de substrats hydrophobes contre un gradient de concentration est couplé à l'hydrolyse de l'ATP (98).

Les deux domaines de liaison de Pgp aux nucléotides (NBD) sont une caractéristique essentielle.

4 → Les deux NBD peuvent hydrolyser des nucléotides. Cette activité ATPase, nécessaire à l'efflux du médicament (peut être bloquée par le vanadate (99)). La curcumine inhibe aussi l'activité de l'ATPase.

5 → Enfin, la Pgp est phosphorylée par la protéine kinase C (PKC), ce qui permet l'export des médicaments hors de la cellule.

Des inhibiteurs de la PKC réduisent la phosphorylation de la Pgp et augmentent la concentration du médicament au sein de la cellule (100,101).

Le processus de chimio sensibilisation implique l'administration d'un médicament anticancéreux et d'un inhibiteur de Pgp (modulateur MDR) pour provoquer une accumulation intracellulaire de l'agent anticancéreux en altérant la fonction Pgp.

En raison de ses nombreux effets biologiques et pharmacologiques, de son absence de toxicité et de sa lipophilie, la curcumine a été examinée pour déterminer ses interactions avec la Pgp in vitro.

Une curcumine contenant environ 77 % de BMC, 17 % DMC et 3 % de curcumine a servi dans cette étude.

Cette curcumine (1-10 M) a diminué l'expression de la Pgp et le flux de molécules anti-cancéreuses hors des cellules de carcinome cervical humain (KB-V1).

Les cellules KB-V1 résistantes, traitées par la curcumine, ont vu leur sensibilité à la vinblastine augmenter.

La BMC diminue l'expression des gènes MDR1. Une analyse par Western blot et RT-PCR (réaction en chaîne par polymérase A à partir d'ARN) montre qu'elle diminue la concentration de protéine et d'ARNm de la Pgp.

Le marquage de Pgp avec l'iodoarylazidoprazosine, un analogue de la prazosine, montre une interaction directe de la curcumine avec Pgp grâce à une liaison sur le même site que les molécules anticancéreuses.

La Pgp ne développe pas de résistance à la curcumine I, II ou III. Autrement dit, ces curcuminoïdes ne sont pas transportés par Pgp.

c) *MRP1*

La protéine MRP1 est largement exprimée dans les cellules épithéliales de nombreux tissus, y compris les voies digestives, urogénitales et respiratoires, les glandes endocrines et le système hématopoïétique (102). Son expression a aussi été observée dans plusieurs tissus tumoraux et est un composant du phénomène MDR dans les leucémies et le cancer du poumon, du colon, de la vessie et de la prostate.

Comme la plupart des transporteurs ABC, le MRP1 nécessite l'hydrolyse de l'ATP. L'interaction de l'ATP avec le MRP1 a été étudiée par photo-affinité et blocage induit par le vanadate en utilisant le 8-azido-ATP (103).

Des expériences avec des vésicules membranaires de cellules surexprimant la MRP1 ont démontré qu'elle est un transporteur pour les anticancéreux non métabolisés, vincristine et daunorubicine, si elle est en présence de quantités physiologiques de GSH (104,105).

Ceci montre que le GSH est un facteur critique de la résistance aux molécules anti-cancéreuses. La MRP1 transporte une grande variété de molécules qui sont des médicaments conjugués avec GSH (pompe GS-X et certains médicaments anticancéreux dont l'étoposide. L'étude de ce

dernier a été réalisée en présence de curcuminoïdes qui ont augmenté sa concentration intracellulaire améliorant ainsi son efficacité (106).

La curcumine n'est pas un substrat de la MRP1 puisque sa concentration (CL50) reste identique dans la cellule normale et cancéreuse mais elle bloque en partie l'activité ATPase de la cellule pour en diminuer l'efflux de substance active.

d) *NFκ-B*

Cette protéine intervient dans les signaux de survie de la cellule cancéreuse. Elle se dissocie de son inhibiteur IκBα et passe du cytoplasme au noyau où elle active l'expression de gènes responsables de la survie de cette cellule.

La chimio-sensibilisation se produit aussi au niveau de NFκ-B.

Chuang démontre in vitro, que NFκ-B est activée de la même manière par, au moins, 4 molécules anticancéreuses (doxorubicine, 5-FU, cisplatine et paclitaxel) dans 3 lignées cellulaires (foie, vessie et col utérin), alors que leur mode d'action est différent (107). Ceci suggère que le stress cellulaire induit par les chimiothérapies permet l'activation de NFκ-B.

Une étude sur des cellules cancéreuses hépatiques humaines a montré que la combinaison de curcumine avec du cisplatine ou de la doxorubicine était responsable d'un taux de NFκ-B inférieur aux taux obtenus sans association (76).

La curcumine agit en tant que modulateur biologique comme le tamoxifène et la dexaméthasone en réduisant considérablement l'activité anti-apoptotique de NFκ-B de la cellule cancéreuse in vitro.

Aggarwal démontre que la curcumine bloque la phosphorylation de l'agent IκBα, inhibiteur de NFκ-B (in vitro) (108).

La chimiosensibilisation par la curcumine de cellules tumorales traitées par paclitaxel a été démontrée in vitro. Ce dernier est le meilleur agent chimiothérapeutique isolé à partir de plantes dont la toxicité limite son dosage. Sa combinaison avec de la curcumine permet une meilleure efficacité à doses équivalentes et donc une diminution de dose du chimiotoxique pour la même efficacité (109).

2. Etude de cas in vitro : le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent, diagnostiqué chez un homme sur six aux États-Unis.

La protéine kinase D1 (PKD1) est une kinase multifonctionnelle qui est fortement exprimée dans la prostate normale. C'est une sérine-thréonine kinase ubiquitaire conservée au cours de l'évolution qui joue un rôle central positif dans la régulation des diverses fonctions dont la survie, la prolifération, la motilité et l'invasion cellulaire (110–116).

PKD1 est exprimée dans de nombreux organes, son expression est la plus élevée dans la prostate et les cellules germinales des testicules(111,117,118). Seule est active la forme phosphorylée.

Sa diminution a été associée à la progression du cancer de la prostate.

La β -caténine est une protéine présente en grande partie au niveau des membranes cellulaires favorisant l'adhésion des cellules membranaires entre elles. La diminution de PKD1 est responsable d'un changement de signalisation de la β -caténine favorisant sa transcription nucléaire aux dépens de sa localisation membranaire, la motilité des cellules cancéreuses est augmentée (119–121).

Les produits naturels ou synthétiques régulant cette voie de signalisation pourraient être de nouvelles voies de prévention et de traitement du cancer de la prostate.

Il a été démontré que la curcumine active la PKD1 in vitro, ce qui augmente la présence de β -caténine au niveau de la membrane cellulaire. Cette modulation a été corrélée à une diminution de la prolifération des cellules cancéreuses, de leur motilité et de leur regroupement en colonies ainsi qu'à une augmentation de l'agrégation des cellules cancéreuses.

L'activation de la PKD1 par la curcumine inhibe la transcription de la β -caténine nucléaire et limite la croissance du cancer de la prostate, démontré dans les modèles animaux (122–124).

De plus, la prolifération cellulaire dérégulée est une caractéristique des cellules cancéreuses.

Afin de déterminer l'activité antiproliférative de la curcumine, un panel de lignées cellulaires de cancer de la prostate (LNCaP sensibles aux androgènes et C4-2, PC3 et DU145 insensibles aux androgènes) ont été traitées par différentes concentrations de curcumine, et ce, pendant 48 h. On a mesuré leur prolifération cellulaire :

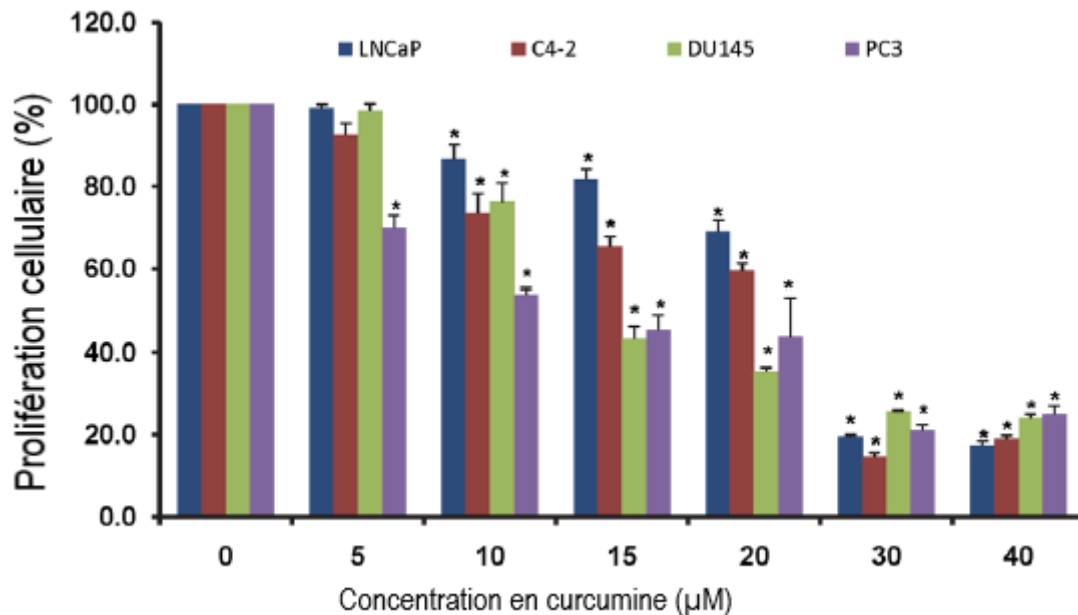


Figure 54 : Prolifération de lignées cellulaires traitées par la curcumine à différentes concentrations

En conclusion, la curcumine inhibe de façon dose-dépendante la prolifération de toutes les lignées cancéreuses de la prostate (Figure 54).

Afin de déterminer la capacité de la curcumine à moduler l'expression ou l'activité de la PKD1, des cellules C4-2 ont été mises en présence de curcumine. L'expression de la PKD1 totale (figure 55A) et de la PKD1 activée/phosphorylée (figure 55B) ont été mesurées en utilisant des anticorps PKD1 et phospho-PKD1 (p-PKD1).

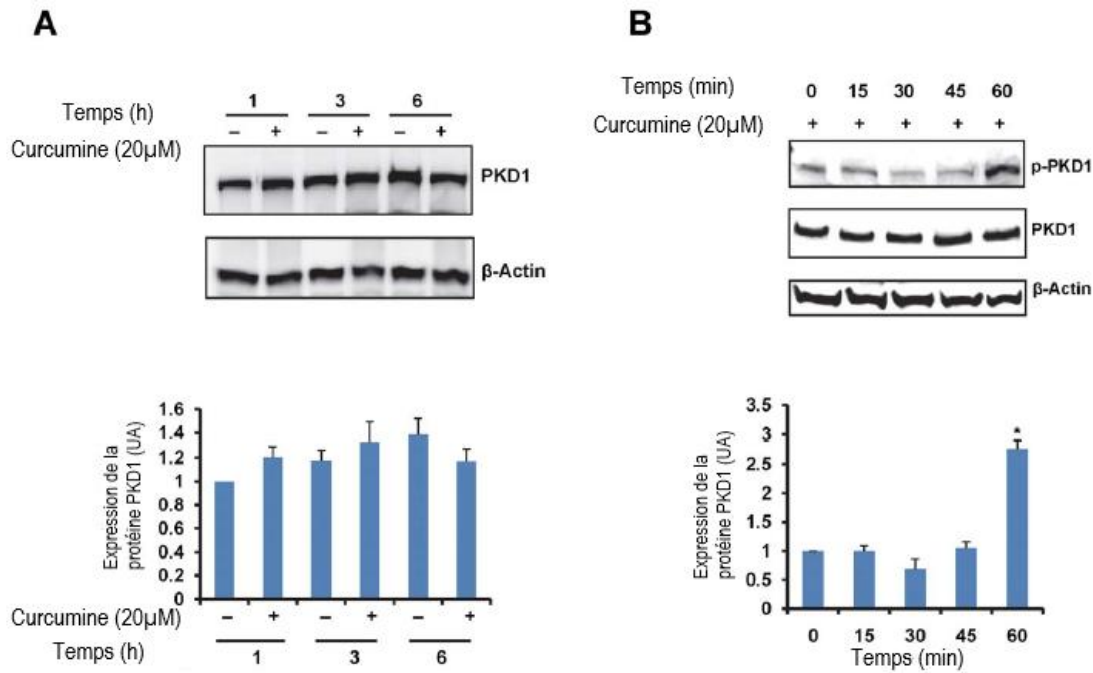


Figure 55 : Relation entre Curcumine et PKD1

A). Effet de la curcumine sur les taux de PKD1. C4-2 ont été traitées avec 20 mM de curcumine. À différents temps, les cellules ont été prélevées et les lysats ont été évalués par Western Blot. La β -actine a été utilisée comme contrôle témoin. Les intensités des bandes ont été analysées densitométriquement, normalisées aux niveaux de β -actine et représentées graphiquement. B). Effet de la curcumine sur l'activation de la PKD1. Pour déterminer l'expression de la PKD1 activée/phosphorylée, on a mesuré les taches avec des anticorps phospho PKD1, PKD1 total et β -actine. L'intensité de la bande pPKD1 a été normalisée aux niveaux PKD1 totaux et représentée graphiquement.

Bien qu'aucune modification notable du taux total de PKD1 n'ait été détectée en présence de curcumine (figure 55-A), l'expression de la PKD1 activée/phosphorylée a été améliorée 1 heure après le traitement (figure 55-B).

Etude de la localisation de la β -caténine des C4-2 par microscopie électronique après traitement de 24H par la curcumine. (Figure 56-A).

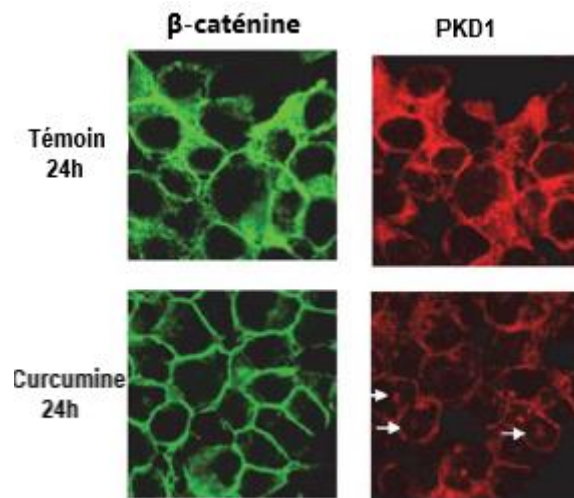


Figure 56 : Observation microscopique de cellules c-42 après traitement par curcumine in vitro

Nous observons que la localisation membranaire de la β -caténine a été plus élevée et sa localisation cytoplasmique a été réduite.

Parallèlement, on a observé une modification de la localisation cellulaire de PKD1, initialement cytoplasmique puis nucléaire et membranaire après traitement par la curcumine. (Figure 56)

Etude de l'expression nucléaire de la β -caténine des cellule C4-2 et de sa transcription marquée par luciférase florescente (Figure 57 et 58).

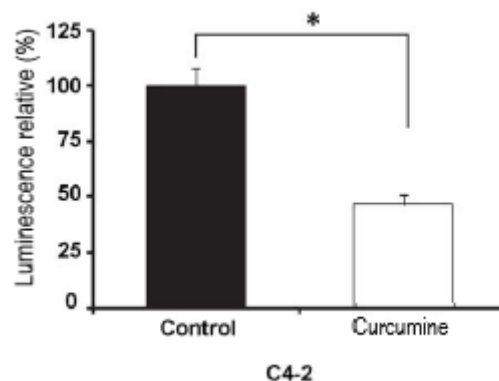


Figure 57 : Effet de la curcumine sur l'activité de transcription de la b-caténine dans les cellules cancéreuses C4-2 de la prostate in vitro

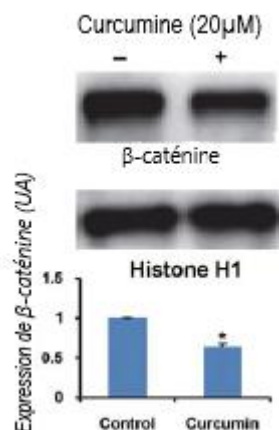


Figure 58 : Effet de la curcumine sur les taux de β -caténine nucléaire in vitro

Le traitement par la curcumine a réduit significativement l'expression nucléaire de β -caténine par rapport aux cellules traitées au diméthylsulfoxyde (DMSO)(Figure 58). La diminution du taux de β -caténine nucléaire a été associée à l'atténuation de l'activité de transcription de la β -caténine. (figure 57)

De plus, le potentiel multiplicateur accru et une adhésion cellulaire réduite sont deux caractéristiques de la croissance du cancer et des métastases.

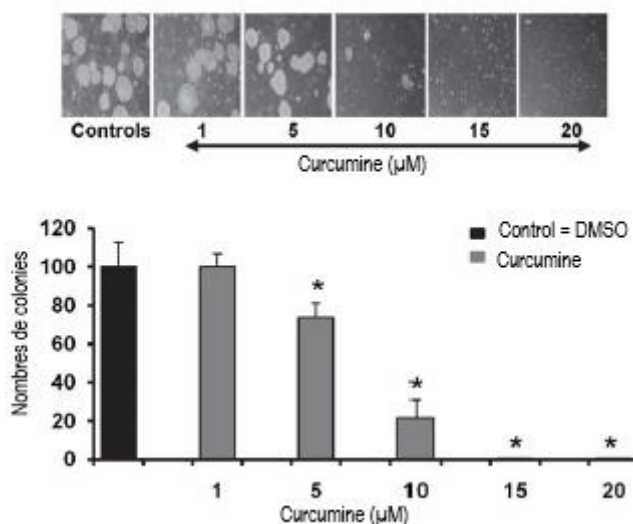


Figure 59 : Nombres et taille de colonies en fonction de la dose de curcumine in vitro

Dans ces essais, le traitement à la curcumine a diminué de façon dose-dépendante la formation de colonies de cellules cancéreuses C4-2 de la prostate. Il a aussi réduit leur taille. (Figure 59)

La localisation membranaire de la β -caténine renforce les interactions cadhérine-adhérine. Ces interactions facilitent l'adhésion cellule-cellule (119).

Etude de l'agrégation des cellules C4-2 traitées par la curcumine :

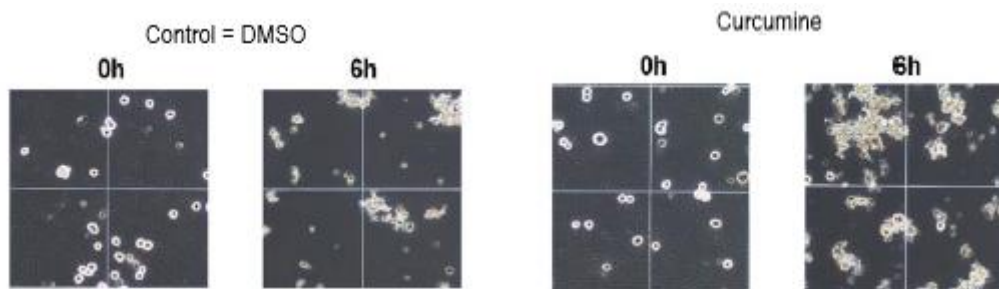


Figure 60 : Aggrégation des cellules C4-2 observée par microscopie électronique *in vitro*

Les cellules C4-2 traitées par la curcumine ont formé des agrégats cellulaires plus volumineux que les cellules témoins traitées par DMSO. (Figure 60).

Pour finir, une étude du développement tumoral prostatique chez la souris traitée par curcumine a été réalisée pour vérifier son utilité in vitro.

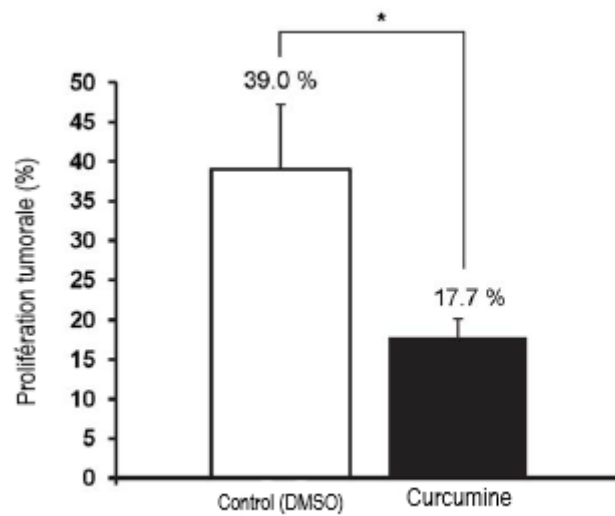
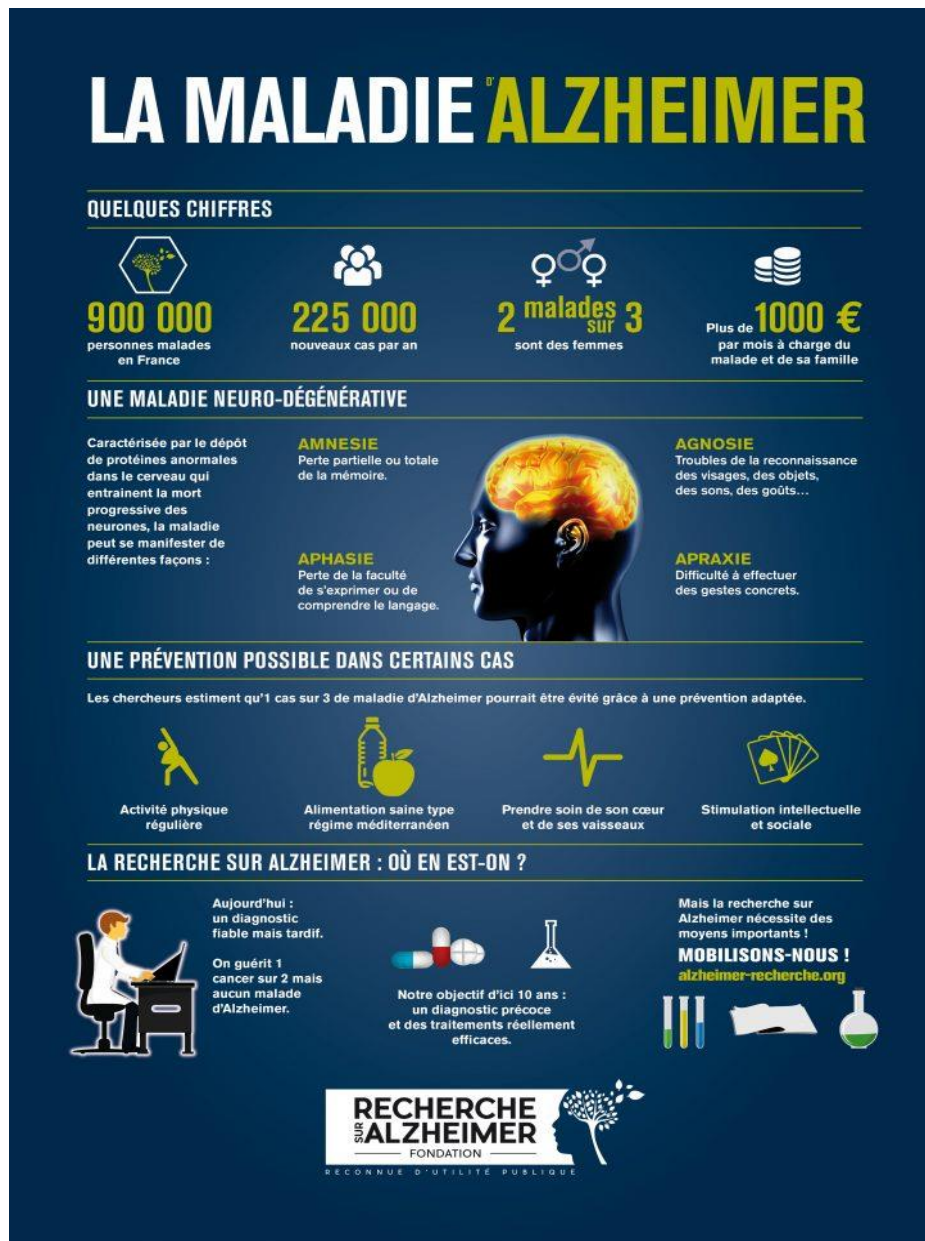


Figure 61 : Représentation graphique du taux de croissance cancéreuse prostatique murin mesuré 7 jours après injection intra tumorale de curcumine (in vitro)

La curcumine réduit efficacement la croissance et la propagation du cancer de la prostate grâce à son effet sur la PKD1 et donc sur la β -caténine.

C. Curcumine et maladies neurodégénératives

1. Maladie d'alzheimer



La maladie d'Alzheimer (MA) est la forme la plus répandue de démence liée à l'âge, le risque de MA doublant tous les 5 ans après 65 ans. Ainsi, ce risque, chez les personnes âgées de 80 ans et plus, augmente de 20 à 40 % selon la population. Il y a aujourd'hui des millions de patients atteints de la MA aux États-Unis, et on s'attend à ce que ce nombre double et double encore avec l'évolution démographique vers une population plus âgée, conduisant à plus de 10 millions de cas attendus, à moins que des mesures préventives puissent être prises.¹⁹

a) *Physiopathologie*

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative complexe qui entraîne un dysfonctionnement des connexions entre les neurones. Mieux la comprendre, étudier son évolution, identifier ses causes et ses facteurs de risques, sont autant d'éléments indispensables à la mise au point de traitements efficaces.

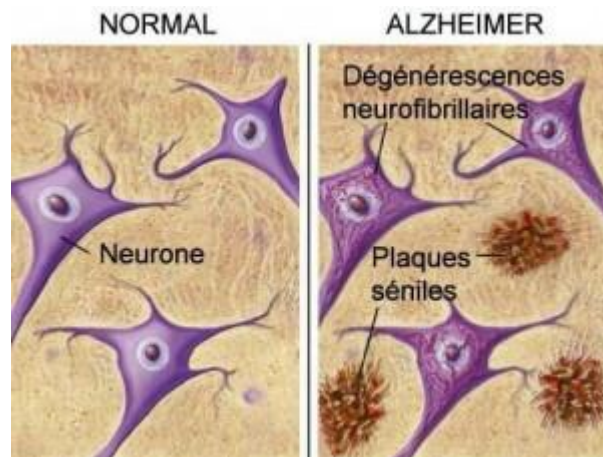
D'un point de vue clinique, elle affecte progressivement et insidieusement les fonctions cognitives de l'individu (mémoire, langage, raisonnement, apprentissage, résolution de problèmes, prise de décision, perception, attention...) aboutissant in fine à une perte de l'autonomie. Les symptômes cliniques sont considérés comme étant liés à l'altération neuronale qui touche principalement l'hippocampe, siège de la mémoire, et les aires néocorticales donnant à la maladie d'Alzheimer son surnom de « maladie de la mémoire ».

D'un point de vue physiopathologique, elle se caractérise par la présence entre les neurones de plaques constituées par une accumulation de la protéine β -amyloïde, et par la présence d'enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires dans le neurone, causés par la protéine Tau anormalement agrégée.

La formation de plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires entraînent progressivement le dysfonctionnement des neurones et leur mort fonctionnelle.

Les lésions responsables de la maladie

A ce jour, nous ne savons toujours pas ce qui cause la maladie d'Alzheimer. En revanche, il est établi qu'avant même l'apparition des premiers symptômes, les neurones sont affectés par deux types de lésions : les plaques amyloïdes que l'on retrouve entre les neurones, et la dégénérescence neurofibrillaire que l'on retrouve à l'intérieur des neurones. Ces deux lésions correspondent à des amas de protéines qui se forment lors du processus physiologique du vieillissement. Cependant, dans les démences de type Alzheimer, ces protéines s'accumulent en beaucoup plus grande quantité.



Les plaques amyloïdes

Les plaques amyloïdes, ou plaques séniles, sont formées par l'accumulation anormale d'une protéine dite « β -amyloïde ». Ces plaques se déposent entre les cellules nerveuses situées dans la substance grise du cortex cérébral, provoquant un dysfonctionnement des connexions entre les neurones.

Les dégénérescences neurofibrillaires

La dégénérescence neurofibrillaire correspond à une accumulation anormale de filaments à l'intérieur du neurone. La protéine à l'origine de ce dysfonctionnement est appelée « protéine Tau ».

La dégénérescence neurofibrillaire entraîne progressivement une désorganisation cellulaire puis, la mort neuronale.

La mort des neurones s'opère avant tout dans l'hippocampe, une des régions essentielles de la mémoire, et dans le cortex associatif, qui permet de relier les différentes fonctions entre elles. La mort neuronale aura pour conséquence une atrophie de certaines zones cérébrales et donc une diminution du volume du cerveau.

La pathologie classique de la MA implique la neurodégénérescence et l'accumulation d'agrégats de protéines pour former deux lésions majeures : les enchevêtrements neurofibrillaires (NFT) et les plaques séniles.

Les plaques séniles sont constituées de processus neuronaux anormaux (" neurites dystrophiques ") et de cellules gliales activées entourant et pénétrant un dépôt protéique plus central de fibrilles amyloïdes constituées de peptide β -amyloïde ($A\beta$). Le peptide $A\beta$ a généralement

une longueur de 40 à 42 acides aminés et est dérivé d'une membrane unique plus grande qui recouvre la "protéine précurseur amyloïde" (APP) par clivage endoprotéolytique. L'extrémité N-terminale est exoplasmique et coupée par une enzyme limitant le taux de sécrétase (BACE 1). Le produit peptidique amyloïde final sécrété est amphipathique avec la queue de l'acide aminé hydrophobe (12-14-amino-acide C-terminal hydrophobe) coupée de l'intérieur de la membrane par un complexe enzymatique " γ -sécrétase". Le peptide A β est donc rapidement produit et se dégrade tout aussi rapidement. Cependant, à des concentrations élevées, il a une forte tendance à s'auto-agréger pour former des oligomères, des protofilaments qui s'accumulent sous forme de feuilles difficilement dégradables et qui ont les propriétés de coloration histochimique de l'amyloïde.

Ces filaments A β déposés en plaques peuvent être visualisés avec les colorants amyloïdes thioflavine S et Rouge Congo.

L'acide 2-amino A β 1-42 (le plus long), généralement moins présent, forme des agrégats mille fois plus vite que A β 1-40. Un grand nombre de mutations autosomiques dominantes différentes ont été trouvées dans la MA et dans le gène "préséniline" précurseur du complexe γ -sécrétase et toutes ces mutations entraînent une augmentation du nombre d'A β 1-42, entraînant une MA précoce. Ainsi, la génétique de la MA implique clairement un rôle étiopathogène de l'augmentation de l'A β 1-42. De plus, comme les mutations du peptide A β peuvent également augmenter le taux d'agrégation et causer la MA, la plupart des chercheurs sont convaincus que les agrégats A β déclenchent la pathogénèse(125,126).

Les modèles de souris transgéniques qui surexpriment la protéine APP mutante humaine développent des plaques amyloïdes neuritiques qui ressemblent beaucoup aux plaques séniles chez les patients atteints de la MA (127,128), mais aussi ils montrent une protéine tau hyperphosphorylée.

b) Mécanismes d'actions de la curcumine

La réduction amyloïde

Sur un modèle animal transgénique mutant, avec induction de formation de plaques d'APP, la curcumine a réduit non seulement les indices de dommages oxydatifs et inflammatoires, mais aussi les peptides A β et les plaques amyloïdes accumulées(129,130)

La curcumine ressemblant structurellement au colorant rouge Congo, ses capacités à se lier à l'amyloïde et à inhiber l'agrégation A β ont été testées in vitro. En conclusion, cette dernière bloque de façon dose-dépendante l'agrégation A β à des concentrations submicromolaires (131,132).

Elle semble réduire l'amyloïde et supprimer de façon marquée l'accumulation d'A β ainsi que les plaques in vivo sur des souris même lorsque le traitement médicamenteux est entrepris alors que les charges amyloïdes sont importantes, semblables à celles des patients atteints de MA.

La capacité de la curcumine à réduire in vivo l'accumulation des peptides β -amyloïdes et leur toxicité semble découler des activités suivantes :

- L'inhibition directe de la formation d'agrégats A β par liaison directe
- La chélation des métaux, notamment le fer 40 (133–138)
- La préservation du capital anti-oxydant dont la vit E (139–141)
- L'abaissement du taux de cholestérol et la réduction de l'expression de l'enzyme β -secretase BACE1 (134,135)
- La réduction des cytokines pro-inflammatoires (interleukine (IL)-1 et du facteur de nécrose tumorale (TNF- α)) (129,136,142,143)
- La diminution de la peroxydation des lipides et l'oxydation des protéines (129,130).
- La stimulation de la phagocytose microgliale par les macrophages cérébraux (Yang, et al, données non publiées).
- L'induction de protéines de choc thermique (HSP), chaperons moléculaires assurant la conformité des protéines néoformées lors d'un stress in vitro et in vivo (144)

Dans un rapport récent, l'observation in vivo des plaques amyloïdes chez des souris modèles de la MA par microscopie électronique a montré la capacité de la curcumine à pénétrer dans le cerveau, à se fixer sur les plaques et à réduire leur taille de 30 %, ainsi qu'à diminuer de façon significative l'A β soluble (145).

Ces données encouragent les recherches sur la curcumine en tant qu'agent anti-amyloïde.

2. La maladie de Parkinson

Au niveau mondial, près de 5 millions de personnes sont atteintes de la maladie de Parkinson et ce chiffre pourrait doubler d'ici 2030. En France, 200 000 personnes ont cette maladie avec environ 25 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année.

La maladie de Parkinson est une maladie neurologique chronique qui se caractérise par la destruction des neurones à dopamine de la substance noire du cerveau. Des symptômes moteurs apparaissent lorsque 50 à 70% de ces neurones sont détruits et motivent la consultation. L'âge moyen du diagnostic est de 58 ans.

Les symptômes caractéristiques sont la raideur, la lenteur du mouvement et le tremblement au repos. Les traitements actuels corrigent les symptômes sans ralentir la progression de la maladie.

Même si son mécanisme est connu, son étiologie reste indéterminée. L'hypothèse la plus probable aujourd'hui, est une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux prédisposants.

La disparition des neurones à dopamine entraîne un déficit en ce neurotransmetteur, indispensable au contrôle des mouvements du corps en particulier les mouvements automatiques. Le malade est obligé de penser ses mouvements qui étaient autrefois réalisés automatiquement.

La dopamine est aussi impliquée dans la motivation. Sa diminution est responsable d'un désintérêt général pouvant aller jusqu'à l'apathie.

Le diagnostic de la maladie de Parkinson est posé en présence d'au moins deux des trois symptômes majeurs de la maladie :

- L'akinésie (lenteur à initier les mouvements)
- La raideur musculaire
- Le tremblement au repos.

Les traitements médicamenteux actuels visent à pallier le manque de dopamine :

- En mimant l'action de la dopamine (agonistes dopaminergiques)
- En administrant un précurseur de la dopamine (L-DOPA)

- En diminuant sa dégradation par administration d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO).

Il existe un traitement chirurgical avec électrostimulation du cerveau encore peu utilisé.

La maladie de Parkinson est, parmi les affections neurodégénératives liées à l'âge, celle qui présente des dommages oxydatifs les plus élevés, avec une dégradation auto-oxydative de la dopamine ainsi qu'une production de peroxyde d'hydrogène par la monoamine oxydase (146).

Des doses faibles de curcumine peuvent inhiber l'oxydation de la dopamine in vivo (147).

Par ailleurs, la rotenone est un pesticide qui cible les transporteurs d'électrons mitochondriaux. Les défauts de ces transporteurs sont responsables d'une production accrue de radicaux libres dans le cerveau entraînant des dommages oxydatifs aux neurones dopaminergiques. Ils peuvent être induits in vivo chez l'animal sur la substance noire par la toxine MPTP via son métabolite actif : MPP+.

La curcumine inhibe directement la toxicité du MPP+ et diminue l'accumulation des radicaux libres (148).

Dans certains cas de maladie de Parkinson d'origine génétique, c'est la mutation d'une protéine synaptique appelée α -synucléine qui a été identifiée comme dans les fractions amyloïdes de cerveaux atteints de MA (149) et dans la démence à corps de Lewy (DCL).

Cette protéine α -synucléine est agrégative et fibrillante. Des études récentes ont montré que la curcumine réduit son agrégation (150,151).

3. Autres maladies neurodégénératives

L'encéphalopathie spongiforme bovine ou maladie de la " vache folle " implique l'agrégation de protéines prions infectieuses qui forment des accumulations toxiques résistantes aux protéases. De faibles doses (CI50 ~10 nM) de curcumine inhibent efficacement l'agrégation et l'accumulation de ces protéines prions résistantes in vitro, mais l'essai initial in vivo n'a pas démontré d'action sur l'évolution de « la tremblante » (152). Une des

raisons de cet échec serait l'incapacité à obtenir des concentrations sanguines suffisantes de curcumine par administration orale.

Les tautopathies sont des maladies causées par une accumulation d'agrégats de la protéine tau dimérisée lors de dommages oxydatifs, dont la peroxydation des lipides (153) et la formation de ponts disulfures régulés par l'oxydo-réduction (154).

De par son activité antioxydante, la curcumine protège contre la formation de ces agrégats.

Maladie cérébro-vasculaire et Accident vasculaire cérébral

Un taux élevé de cholestérol est un facteur de risque de la maladie cérébro-vasculaire. La curcumine réduit le cholestérol total tout en augmentant le HDL-c et peut être considérée comme un moyen de prévention(155).

Par ailleurs, l'hyperhomocystéinémie semble être un facteur de risque important des maladies cardiovasculaires et de la MA. La curcumine protège efficacement des lésions endothéliales dues à l'excès d'homocystéine (156,157).

III. Conclusion

Le curcuma est un rhizome très utilisé en cuisine comme épice. Il est consommé de façon ancestrale dans de nombreux pays orientaux pour ses vertus médicinales.

Chez l'homme, l'oxydation est inéluctable car liée à la respiration cellulaire. Ses défenses antioxydantes sont efficaces mais pas infaillibles et les dommages causés par l'oxydation s'accumulent au fil du temps, créant les maladies liées à l'âge jusqu'à la sénescence.

La curcumine a une action antioxydante comparable à celle de molécules antioxydantes de référence comme la vitamine C mais aussi une action anti-inflammatoire identique à celle de certains AINS (ibuprofène et diclofénac) ou à l'aspirine et ceci sans présenter d'effets indésirables notamment au niveau digestif.

De nombreuses études précliniques et cliniques ont montré que la curcumine est sûre et devrait être efficace dans les maladies telles que l'inflammation chronique et le cancer. Les essais cliniques préliminaires sont encore non concluants.

Le challenge de la recherche actuelle est d'augmenter la biodisponibilité de la curcumine qui reste encore trop faible pour une action efficace validée en vue d'une utilisation clinique large chez l'homme.

L'augmentation de sa biodisponibilité se fera soit par des formulations améliorées de curcumine, soit par de nouvelles voies d'administration.

La conception d'analogues de la curcumine est aussi une façon de promouvoir ses effets.

60% des médicaments ont une origine végétale. Nous pouvons citer l'acide salicylique extrait du saule et qui est à l'origine de l'aspirine, la digitaline issue de la Digitale ou la morphine extraite du Pavot. Ces molécules sont aujourd'hui indispensables à la pratique de la médecine.

Il est encore trop tôt pour prédire de façon précise l'avenir de la curcumine mais celui-ci semble très prometteur.

1. Nicolas L. Le dictionnaire ou traité universel des drogues simples. 1716;Aux dépens de la Compagnie.
2. Poerner, Carl W. Instruction sur l'art de la teinture et particulièrement sur la teinture des laines. 1791.
3. Andry. Matière médicale extraite des meilleurs auteurs, et principalement du Traité des médicamens de M. de Tournefort , et des leçons de M. Ferrein. 1770.
4. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Spices Processing Toolkit of Curcuma. 2007.
5. Ali L, Haque A, Saleem K. Separation and identification of curcuminoids in turmeric powder by HPLC using phenyl column. In: Anal Methods. 2014.
6. Lee KJ, Kim YS, Jung PM, Ma JY. Optimization of the conditions for the analysis of curcumin and a related compound in *Curcuma longa* with mobile-phase composition and column temperature via RP-HPLC. In: Asian Journal fo Chemistry. 2013.
7. Harman D. Aging : A theory based on free radical and radiation chemistry. 1956;
8. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford University Press. 1989;63.
9. Poderoso JJ, Carreras MC, Lisdero C, Riobo N, chopfer F, Boveris A. Nitric oxide inhibits electron transfer and increases superoxide radical production in rat heart mitochondria and submitochondrial particles. Arch Biochem Biophys. 1996;
10. Halliwell B, Gutteridge JMC. Antioxidant defenses. In: Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford University Press. 1999;
11. Wright JS. Predicting the antioxidant activity of curcumin and curcuminoids. Journal of Molecular Structure. 2002;207-17.
12. Jovanovic SV, Steenken S, Boone CW, Simic MG. H-atom transfer is a preferred antioxidant mechanism of curcumin. Journal of American Chemical Society. 1999;
13. Barclay LRC, Vinqvist MR, Mukai K, Goto H, Hashimoto Y, Tokuanga A, et al. The antioxidant mechanism of curcumin: Classical methods are needed to determine antioxidant mechanism and activity. Org Lett. 2000;2:2841–2843.
14. Priyadarsini KI, Maity DK, Naik GH, Kumar MS, Unnikrishnan MK, Satav JG, et al. Role of phenolic O:H and methylene hydrogen on the free radical reaction and antioxidant activity of curcumin. Free Radical. 2003;
15. Sun YM, Zhang HY, Chen DZ, Liu CB. Theoretical elucidation on the antioxidant mechanism of curcumin: A DFT study. Organic Letters. 2002;
16. Shen L, Zhang HY, Ji HF. Successful application of TD-DFT in transient absorption spectra assignment. Org Lett. 2005;243–246.

17. Huang MT, Lysz T, Ferraro T, Abidi TF, Laskin JD, Conney AH. Inhibitory effects of curcumin on in vitro lipoxygenase and cyclooxygenase activities in mouse epidermis. *Cancer Res.* 1991;51:813–819.
18. Funk CD, Funk LB, Kennedy ME, Pong, AS, FitzGerald GA. Human platelet/erythrocyte cell prostaglandin G/H synthase:cDNA cloning, expression and gene chromosomal assignment. *FASEB Journal.* 1991;
19. Subbaramaiah K, Telang N, Ramonetti JT, Araki R, DeVito B, Weksler BB, et al. Transcription of cyclooxygenase-2 is enhanced in transformed mammary epithelial cells. *Cancer Res.* 1996;(56):4424-9.
20. Qiao L, Kozoni V, Tsioulas GJ, Koutsos MI, Hanif R, Shiff SJ. Selected eicosanoids increase the proliferation rate of human colon carcinoma cell lines and mouse colonocytes in vivo. *Biochim Biophys Acta.* 1995;(1258):215-23.
21. Fang HY, Lin TS, Lin JP, Wu YC, Chow KC, Wang LS. Cyclooxygenase-2 in human non-small cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003;(29):171-7.
22. Masferrer JL, Zweifel BS, Manning PT, Hauser SD, Leahy KM, Smith WG, et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;(91):3228–3232.
23. Kawamori T, Rao CV, Seibert K, Reddy BS. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 1998;(58):409-12.
24. Hong J, Bose M, Ju J, Ryu JH, Chen X, Sang S. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: Effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis.* 2004;25(9):1671-9.
25. Zhang F, Altorki NK, Mestre JR, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Curcumin inhibits cyclooxygenase-2 transcription in bile acid- and phorbol ester-treated human gastrointestinal epithelial cells. *Carcinogenesis.* 1991;(20):445-51.
26. Goel A, Boland CR, Chauhan DP. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression by dietary curcumin in HT-29 human colon cancer cells. *Cancer Lett.* 2001;(172):111-8.
27. Goldstein SR, Yang GY, Chen X, Curtis SK, Yang CS. Studies of iron deposits, inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in a rat model for esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis.* 1998;(19):1445–1449.
28. Thomsen LL, Miles DW, Happerfield L, Bobrow LG, Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthase activity in human breast cancer. *British Journal of Cancer.* 1995;
29. Takahashi M, Fukuda K, Ohata T, Wakabayashi K. Increased expression of inducible and endothelial nitric oxide synthases in rat colon tumors induced by azoxymethane. *Cancer Res.* 1997;(57):1233–1237.
30. Chin K, Kurashima Y, Ogura T, Tajiri H, Yoshida S, Esumi. Induction of vascular endothelial growth factor by nitric oxide in human glioblastoma and hepatocellular carcinoma cells. *Oncogene.* :1997.

31. Blough NV, Zafiriou OC. Reaction of superoxide with nitric oxide to form peroxynitrite in alkaline aqueous solution. *Inorganic Chemistry*. 1995;
32. Messmer UK, Ankarcona M, Nicotera P, Brune B. p53 expression in nitric oxide-induced apoptosis. *FEBS Lett*. 1994;(355):23-6.
33. Szabo C, Ohshima H. DNA damage induced by peroxynitrite: subsequent biological effects. *Nitric Oxide*. 1997;(1):373–385.
34. Kilaru S, Frangos SG, Chen AH, Gottler D, Dhadwal A, Araim O, et al. Nicotine : A review of its role in atherosclerosis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2001;
35. Olszanecki R, Jawien J, Gajda M, Mateuszuk L, Gebaska A, Korabiowska M, et al. Effect of curcumin on atherosclerosis in apoE/LDLR-double knockout mice. *J Physiol Pharmacol*. 2005;56(4):627–635.
36. Srivastava R, Dikshit M, Srimal RC, Dhawan BN. Anti-thrombotic effect of curcumin. *Thromb Res*. 1985;40(3):413–417.
37. Toda N, Okamura T, Shimizu I, Tatsuno Y. Postmortem functional changes in coronary and cerebral arteries from humans and monkeys. *Cardiovasc Res*. 1985;11:707-13.
38. Arora RB, Gupta SK, Sharma RC, Siddiqui HH. Isolation and characterization of a sodium retaining substance from pig heart muscle and its role in myocardial infarction. *Indian J Med Res*. 1971;59(3):483-93.
39. Chandra S, Mukherjee SK, Sethi N. Effect of argemone oil feeding on blood biochemistry and tissue changes in albino rats. *Indian J Med Sci*. 1972;26(5):308-12.
40. Saul RL, Gee P, Ames BN. Free radicals, DNA damage and aging. In : *Modern Biological Theories of Aging*. Raven Press. H. R. Warner. 1987;
41. Harman D. Free radical theory of aging: Effect of free radical inhibitors on the mortality rate of male LAP mice. *J Gerontol*. 1968;(23):476–482.
42. Harman D. The aging process. *Proc Natl Acad Sci*. 1981;(78):124–128.
43. Sijitlal GB, Chitra P, Chandrakasan G. Effect of curcumin on the advanced glycation and cross-linking of collagen in diabetic rats. *Biochem Pharmacol J*. 1998;56(12):1067–1074.
44. Janeway CA. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunology Today*. 1992;11.
45. Huang, HC, Jan TR, Yeh SF. Inhibitory effect of curcumin, an antiinflammatory agent, on vascular smooth muscle cell proliferation. *Eur J Pharmacol*. 1992;(221):381–385.
46. Kitagawa M, Mitsui H, Nakamura H, Yoshino S, Miyakawa S, Ochiai N, et al. Differential regulation of rheumatoid synovial cell interleukin-12 production by tumor necrosis factor alpha and CD 40 signals. *Arthritis Rheumatol*. 1999;(42):1917–1926.
47. Bosman B. Testing of lipoxygenase inhibitors, cyclooxygenase inhibitors, drugs with immunomodulating properties and some reference antipsoriatic drugs in the modified mouse tail test, an animal model of psoriasis. *Skin Pharmacol*. 1994;7:324–334.

48. Heng MC, Song MK, Harker J, Heng MK. Drug-induced suppression of phosphorylase kinase activity correlates with resolution of psoriasis as assessed by clinical, histological and immunohistochemical parameters. *Br J Dermatol.* 2000;(143):937–949.
49. Rukkumani R, Aruna K, Varma PS, Menon VP. Curcumin influences hepatic expression patterns of matrix metalloproteinases in liver toxicity. *Ital J Biochem.* 2004;(53):61-6.
50. Mahesh T, Sri Balasubashini M, Menon VP. Photo irradiated curcumin supplementation in streptozotocin-induced diabetic rats : Effect on lipid peroxidation. *Therapie.* 2004;59(6):639–644.
51. Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth P. AGE and other interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes-I. The AGE concept. *Cardiovasc Res.* 1998;(37):586–590.
52. King GL, Ishii H, Koya D. Diabetic vascular dysfunction:Amodel of excessive activation of protein kinase C. *Kidney Int.* 1997;(60):S77–S85.
53. Williamson JR, Chang K, Frangos M, Hasan KS, Ido Y, Kawamura T, et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes.* 1993;(42):801-13.
54. Goossens B, Grooten J, De Vos K, Fiers W. Direct evidence for tumor necrosis factor-induced mitochondrial reactive oxygen intermediates and their involvement in cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci.* 1995;92(18):8115–8119.
55. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes.* 1997;46(1):3–10.
56. Kahn CR. Causes of insulin resistance. *Nature.* 1995;373(6513):384–385.
57. Ross R. Atherosclerosis - An inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;(340):115–126.
58. Tsoupras A, Lordan R, Zabetakis I. Inflammation, not Cholesterol, Is a Cause of Chronic Disease. *Nutrients.* 2018;(10):604.
59. Ma X, Feng Y. Hypercholesterolemia Tunes Hematopoietic Stem/Progenitor Cells for Inflammation and Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2016;(17):1162.
60. Catapano AL, Pirillo A, Norata GD. Vascular inflammation and low-density lipoproteins: Is cholesterol the link? A lesson from the clinical trials. *Br J Pharmacol.* 2017;(174):3973–3985.
61. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;(112):1796–1808.
62. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;(112):1821–1830.
63. Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metab.* 2013;(17):185–196.
64. Hasan ST, Zingg JM, Kwan P, Noble T, Smith D, Meydani M. Curcumin modulation of high fat diet-induced atherosclerosis and steatohepatosis in LDL receptor deficient mice. *Atherosclerosis.* 2014;(232):40-51.

65. Zingg JM, Hasan ST, Meydani M. Molecular mechanisms of hypolipidemic effects of curcumin. *Biofactors*. 2013;(39):101–121.
66. Pongchaidecha A, Lailerd N, Boonprasert W, Chattipakorn N. Effects of curcuminoid supplement on cardiac autonomic status in high-fat-induced obese rats. *Nutrition*. 2009;25:870–878.
67. Peng X, Dai C, Liu Q, Li J, Qiu J. Curcumin Attenuates on Carbon Tetrachloride-Induced Acute Liver Injury in Mice via Modulation of the Nrf2/HO-1 and TGF- 1/Smad3 Pathway. *Molecules*. 2018;(23):215.
68. Cui X, Song H, Su J. Curcumin attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats through induction of nuclear factor erythroid-2-related factor 2 and heme oxygenase-1. *Exp Ther Med*. 2017;(14):1512–1518.
69. Morita T, Imai, T, Sugiyama T, Katayama S, Yoshino G. Heme oxygenase-1 in vascular smooth muscle cells counteracts cardiovascular damage induced by angiotensin II. *Curr Neurovasc Res*. 2005;(2):113–120.
70. Weisberg SP, Leibel R, Tortoriello DV. Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes. *Endocrinology*. 2008;(149):3549–3558.
71. Maines MD. Heme oxygenase: Function, multiplicity, regulatory mechanisms, and clinical applications. *FASEB J*. 1988;(2):2557–2568.
72. Luo W, Wang Y, Yang H, Dai, C, Hong H, Li, J, et al. Heme oxygenase-1 ameliorates oxidative stress-induced endothelial senescence via regulating endothelial nitric oxide synthase activation and coupling. *Aging*. 2018;(10):1722–1744.
73. Shin SK, Ha TY, McGregora RA, Choi MS. Long-term curcumin administration protects against atherosclerosis via hepatic regulation of lipoprotein cholesterol metabolism. *Mol Nutr Food Res*. 2011;(55):1829–1840.
74. Zingg JM, Hasan ST, Nakagawa K, Canepa E, Ricciarelli R, Villacorta L, et al. Modulation of cAMP levels by high-fat diet and curcumin and regulatory effects on CD36/FAT scavenger receptor/fatty acids transporter gene expression. *Biofactors*. 2017;(43):42–53.
75. Zhang Q, Wang Z, Chen H. Endothelium-specific overexpression of class III deacetylase SIRT1 decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovasc Res*. 2008;(80):191–199.
76. Notarbartolo M, Poma P, Perri D, Dusonchet L, Cervello M, D'Alessandro N. Antitumor effects of curcumin, alone or in combination with cisplatin or doxorubicin, on human hepatic cancer cells. Analysis of their possible relationship to changes in NF-kB activation levels and in IAP gene expression. *Cancer Lett*. 2005;224(53).
77. Hill B. Drug resistance, and overview of the current state of the art. *Int J Oncol*. 1996;(9):197.
78. Lacombe PS, Vicente JAG, Pages JG, Morselli PL. Causes and problems of nonresponse or poor response to drugs. *Drugs*. 1996;(51):552.
79. Dietel M. What's new in cytostatic drug resistance and pathology. *Pathol Res Pract J*. 1991;(187):892.

80. Beck WT. Mechanisms of multidrug resistance in human tumor cells. The roles of P-glycoprotein, DNA topoisomerase II, and other factors. *Cancer Treat Rev.* 1990;(17):11.
81. Morrow CS, Cowan KH. Glutathione S-transferases and drug resistance. *Cancer Cells.* 1990;15(2).
82. Hammond JR, Johnstone RM, Gros P. Enhanced efflux of [3H]vinblastine from Chinese hamster ovary cells transfected with a full-length complementary DNA clone for the *mdr1* gene. *Cancer Res.* 1989;(49):3867.
83. Hannun YA. Apoptosis and the dilemma of cancer chemotherapy. *Blood.* 1997;(89):1845.
84. Liu YY, Han TY, Giuliano AE, Cabot MC. Ceramide glycosylation potentiates cellular multidrug resistance. *FASEB J.* 2001;(15):719.
85. Sauna ZE, Smith MM, Muller M, Kerr KM, Ambudkar SV. The mechanism of action of multidrug-resistance-linked P-glycoprotein. *J Bioenerg Biomembr.* 2001;(33):481.
86. Litman T, Druley TE, Stein WD, Bates SE. From MDR to MXR : New understanding of multidrug resistance systems, their properties and clinical significance. *Cell Mol Life Sci.* 2001;(58):931.
87. Bardelmeijer HA, Beijnen JH, Brouwer KR, Rosing H, Nooijen WJ, Schellens JH, et al. Increased oral bioavailability of paclitaxel by GF120918 in mice through selective modulation of P-glycoprotein. *Clin Cancer Res.* 2000;(6):4416.
88. Green LJ, Marder P, Slapak CA. Modulation by LY335979 of P-glycoprotein function in multidrug-resistant cell lines and human natural killer cells. *Biochem Pharmacol J.* 2001;(61):1393.
89. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: A component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med.* 2003;(9):161.
90. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.* 2001;(21):2895.
91. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta.* 1976;(455):152.
92. Nielson D, Maare C, Skovsgaard T. Influx of daunorubicin in multidrug resistance Erlich ascites tumor cells, correlation to expression of P-glycoprotein and efflux. Influence of verapamil. *Biochem Pharmacol J.* 1995;(50):443.
93. Safa AR. Photoaffinity labeling of p-glycoprotein in multidrug resistance cells. *Cancer Invest.* 1992;(10):295.
94. Deeley RG, Cole SP. Function, evolution and structure of multidrug resistance protein (MRP). *Semin Cancer Biol.* 1997;(8):193.
95. Gros P, Shustik C. Multidrug resistance: A novel class of membrane-associated transport proteins is identified. *Cancer Invest.* 1991;(9):563.
96. Cornwell MM, Pastan I, Gottesman MM. Certain calcium channel blockers bind specifically to multidrug-resistant human KB carcinoma membrane vesicles and inhibit drug binding to P-glycoprotein. *J Biol Chem.* 1987;(262):2166.

97. Loo TW, Clarke DM. Functional consequences of glycine mutations in the predicted cytoplasmic loops of P-glycoprotein. *J Biol Chem.* 1994;(269):7243.
98. Sharom FJ, Yu X, Doige CA. Functional reconstitution of drug transport and ATPase activity in proteoliposomes containing partially purified P-glycoprotein. *J Biol Chem.* 1993;(268):197.
99. Ueda K, Yoshida A, Amachi T. Recent progress in P-glycoprotein research. *Anticancer Drug Des.* 1999;(14):115.
100. Castro AF, Horton JK, Vanoye CG, Altenberg GA. Mechanism of inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport by protein kinase C blockers. *Biochem Pharmacol.* 1999;(58):1723.
101. Conseil G, Perez-Victoria, JM, Jault JM, Gamarro F, Goffeau A, Hofmann J, et al. Protein kinase C effectors bind to multidrug ABC transporters and inhibit their activity. *Biochemistry.* 2001;(40):2564.
102. Lockhart AC, Tirona RG, Kim RB. Pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in cancer and chemotherapy. *Mol Cancer Ther.* 2003;(2):685.
103. Pinedo HM, Giaccone G. P-Glycoprotein: A marker of cancer-cell behavior. *N Engl J Med.* 1995;(333):1417.
104. Renes J, de Vries EG, Nienhuis EF, Jansen PL, Muller M. ATP and glutathione-dependent transport of chemotherapeutic drugs by the multidrug resistance protein MRP1. *Br J Pharmacol.* 1999;(126):681.
105. Barnouin K, Leier I, Jedlitschky G, Pourtier-Manzanedo A, Konig J, Lehmann WD, et al. Multidrug resistance protein-mediated transport of chlorambucil and melphalan conjugated to glutathione. *Br J Cancer.* 1998;(77):201.
106. Chearwae W, Wu CP, Chu HY, Lee TR, Ambudkar SV, Limtrakul P. Curcuminoids purified from turmeric powder modulate the function of human multidrug resistance protein 1 (ABCC1). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;(57):376.
107. Chuang SE, Yeh PY, Lu YS, Lai GM, Liao CM, Gao M, et al. Basal levels and patterns of anticancer drug-induced activation of nuclear factor- κ B (NF- κ B), and its attenuation by tamoxifen, dexamethasone, and curcumin in carcinoma cells. *Biochem Pharmacol.* 2002;(63):1709.
108. Aggarwal S, Ichikawa H, Takada Y, Sandur SK, Shishodia S, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates expression of cell proliferation and antiapoptotic and metastatic gene products through suppression of I κ B α kinase and Akt activation. *Mol Pharmacol.* 2006;(69):195.
109. Bava SV, Puliappadamba VT, Deepti A, Nair A, Karunagaran D, Anto RJ. Sensitization of taxol-induced apoptosis by curcumin involves down-regulation of nuclear factor-kappaB and the serine/threonine kinase Akt and is independent of tubulin polymerization. *J Biol Chem.* 2005;(280):6301.
110. Sundram V, Chauhan S, Jaggi M. Emerging Roles of Protein Kinase D1 in Cancer. *Mol Cancer Res.* 2011;(9):985–996.

111. Jaggi M, Du C, Zhang W, Balaji K. Protein kinase D1 : a protein of emerging translational interest. *Front Biosci.* 2007;(12):3757–3767.
112. Rozengurt E, Rey O, Waldron R. Protein kinase D signaling. *J Biol Chem.* 2005;(280):13205–13208.
113. Van Lint J, Rykx A, Maeda Y, Vantus T, Sturany S. Protein kinase D : an intracellular traffic regulator on the move. *Trends Cell Biol.* 2002;(12):193–200.
114. Rykx A, De Kimpe L, Mikhalap S, Vantus T, Seufferlein T. Protein kinase D : a family affair. *FEBS Lett.* 2003;(546):81–86.
115. Guha S, Tanasanvimon S, Sinnett-Smith J, Rozengurt E. Role of protein kinase D signaling in pancreatic cancer. *Biochem Pharmacol J.* 2010;1946–1954.
116. La Valle C, George K, Sharlow E, Lazo J, Wipf P. Protein kinase D as a potential new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta.* 2010;(1806):183–192.
117. Valverde A, Sinnett-Smith J, Van Lint J, Rozengurt E. Molecular cloning and characterization of protein kinase D: a target for diacylglycerol and phorbol esters with a distinctive catalytic domain. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;(91):8572–8576.
118. Su A, Wiltshire T, Batalov S, Lapp H, Ching K. A gene atlas of the mouse and human protein-encoding transcriptomes. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;(101):6062–6067.
119. Jaggi M, Chauhan S, Du C, Balaji K. Bryostatin 1 modulates betacatenin subcellular localization and transcription activity through protein kinase D1 activation. *Mol Cancer Ther.* 2008;(7):2703–2712.
120. Biswas M, Du C, Zhang C, Straubhaar J, Languino L. Protein kinase D1 inhibits cell proliferation through matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 secretion in prostate cancer. *Cancer Res.* 2010;(70):2095–2104.
121. Eiseler T, Doppler H, Yan I, Goodison S, Storz P. Protein kinase D1 regulates matrix metalloproteinase expression and inhibits breast cancer cell invasion. *Breast Cancer Res.* 2009;(11).
122. Dorai T, Cao Y, Dorai B, Buttyan R, Katz A. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer. III. Curcumin inhibits proliferation, induces apoptosis, and inhibits angiogenesis of LNCaP prostate cancer cells in vivo. *Prostate.* 2001;(47):293–303.
123. Dorai T, Gehani N, Katz A. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer-I. curcumin induces apoptosis in both androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer cells. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2000;(3):84–93.
124. Dorai T, Gehani N, Katz A. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer. II. Curcumin inhibits tyrosine kinase activity of epidermal growth factor receptor and depletes the protein. *Mol Urol.* 2000;(4):1–6.
125. Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer’s disease. *Trends Neurosci.* 1997;(20):154–159.

126. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: Genotypes, phenotypes, and treatments. *Science*. 1997;(275):630–631.
127. Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Berthelette P, Blackwell C, et al. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F b-amyloid precursor protein. *Nature*. 1995;(373):523–527.
128. Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, et al. Correlative memory deficits, Ab elevation and amyloid plaques in transgenic mice. *Science*. 1996;(274):99–102.
129. Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci*. 2001;(21):8370–8377.
130. Frautschy SA, Hu W, Miller SA, Kim P, Harris-White ME, Cole GM. Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of A β -induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiol Aging*. 2001;(22):991–1003.
131. Cole GM, Yang F, Lim GP, Cummings JL, Masterman DL, Frautschy SA. A rationale for curcuminoids for the prevention or treatment of Alzheimer's disease. *Immunol Endocr Metab Agents*. 2003;(3):15–25.
132. Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubeda OJ, Simmons MR, Ambegaokar SS, et al. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem*. 2005;(280):5892–5901.
133. Huang X, Atwood CS, Moir, RD, Hartshorn MA, Tanzi RE, Bush AI. Trace metal contamination initiates the apparent auto-aggregation, amyloidosis, and oligomerization of Alzheimer's Abeta peptides. *J Biol Inorg Chem*. 2004;(9):954–960.
134. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta -amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;(98):5856–5861.
135. Refolo LM, Pappola MA, LaFrancois J, Malester B, Schmidt SD, Thomas-, et al. A cholesterol-lowering drug reduces β -amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2001;(8):890–899.
136. Sastre M, Dewachter I, Landreth GE, Willson TM, Klockgether T, van Leuven F, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peroxisome proliferator-activated-receptor-gamma agonists modulate immunostimulated processing of amyloid precursor protein through regulation of beta-secretase. *J Neurosci*. 2003;(23):9796–9804.
137. Tabaton, M. Oxidative stress and beta-APP proteolytic processing. *Neurobiol Aging*. 2004;(25).
138. Tamagno E, Parola M, Bardini P, Piccini A, Borhi R, Gugliemotto M, et al. Beta-site APP cleaving enzyme up-regulation induced by 4-hydroxynonenal is mediated by stress-activated protein kinases pathways. *J Neurochem*. 2005;(92):628–636.
139. Sung S, Yao Y, Uryu K, Yang H, Lee VM, Trojanowski JQ, et al. Early vitamin E supplementation in young but not aged mice reduces Abeta levels and amyloid deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *FASEB J*. 2004;(18):323–325.

140. Baum L, Ng A. Curcumin interaction with copper and iron suggests one possible mechanism of action in Alzheimer's disease animal models. *J Alzheimers Dis.* 2004;(6):367–377.
141. Suni KB, Kuttan R. Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1992;(36):273–275.
142. Venkatesanand P, N M. Structure-activity relationships for the inhibition of lipid peroxidation and the scavenging of free radicals by synthetic symmetrical curcumin analogues. *J Pharm Pharmacol.* 2000;(52):1123–1128.
143. Peschel D, Koerting R, Nass N. Curcumin induces changes in expression of genes involved in cholesterol homeostasis. *J Nutr Biochem.* 2006;
144. Cummings CJ, Sun Y, Opal P, Antalffy B, Mestrlil R, Orr HT, et al. Over-expression of inducible HSP70 chaperone suppresses neuropathology and improves motor function in SCA1 mice. *Hum Mol Genet.* 2001;(10):1511–1518.
145. Kato K, Ito H, Kamei K, Iwamoto I. Stimulation of the stress-induced expression of stress proteins by curcumin in cultured cells and in rat tissues in vivo. *Cell Stress Chaperones.* 1998;(3):152–160.
146. Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Johnston JM, Belle SH, DeKosky ST, et al. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India, the Indo-US study. *Neurology.* 2001;(57):985–989.
147. Mehlhornand RJ, Cole GM. The free radical theory of aging : A critical review. *Adv Free Radic Biol Med.* 1985;(1):165–223.
148. Zhou Y, Gu G, Goodlett DR, Zhang T, Pan C, Montine TJ, et al. Analysis of alpha -synuclein-associated proteins by quantitative proteomics. *J Biol Chem.* 2004;(279):39155–39164.
149. Hong JS. Role of inflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease: Models, mechanisms, and therapeutic interventions. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;(1053):151–152.
150. Takahashi T, Yamashita H, Nakamura T, Nagano Y, Nakamura S. Tyrosine 125 of alpha-synuclein plays a critical role for dimerization following nitrative stress. *Brain Res.* 2002;(938):73–80.
151. Onoand K, Yamada M. Antioxidant compounds have potent anti-fibrillogenic and fibril-destabilizing effects for alpha-synuclein fibrils in vitro. *J Neurochem.* 2006;(97):105–115.
152. Pandey N, Galvin JE. Curcumin prevents aggregation of alpha-synuclein. *Soc Neurosci.* 2005;(31).
153. Kuner P, Schubel R, Hertel C. Beta-amyloid binds to p57NTR and activates NFkappaB in human neuroblastoma cells. *J Neurosci Res.* 1998;(54):798–804.
154. Santacruz K, Lewis J, Spires T, Paulson J, Kotilinek L. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science.* 2005;(309):476–481.
155. Bhattacharya K, Rank KB, Evans BD, Sharma SK. Role of cysteine-291 and cysteine-322 in the polymerization of human tau into Alzheimer-like filaments. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;(285):20–26.

156. Dwyer BE, Raina AK, Perry G, Smith MA. Homocysteine and Alzheimer's disease: A modifiable risk? *Free Radic Biol Med.* 2004;(36):1471–1475.
157. Ramaswami G, Chai H, Yao Q, Lin PH, Lumsden AB, Chen C. Curcumin blocks homocysteine-induced endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J Vasc Surg.* 2004;(40):1216–1222.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.