

Dédicace

Nous dédions ce mémoire

A nos chers parents

A nos chers frères

*A toutes nos familles **Miloudi** et **Mébarkia***

A tous nos amis

A tous les personnes que nous connaissons

A ceux qui nous ont aidés et qui nous ont donné l'espoir et

la confiance pour relever ce défi

***MEBARKIA** Zahira et **MILOIDI** Fatima*

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Dieu, le Tout-Puissant, de nous avoir accordé le succès et de nous avoir donné la santé, la patience et la force pour mener à bien ce travail.

*C'est avec grand plaisir que nous exprimons nos sincères remerciements, notre plus grand respect à notre promotrice Dr **BENOUADAH Zohra**, d'abord pour avoir accepté de diriger et de superviser nos travaux, ainsi que pour sa patience et ses précieux conseils, pour sa simplicité et sa confiance qu'elle nous a accordée.*

*Nous remercions également les membres de jury, Dr **NASRI Meriem** et Dr **BELLIK Yuva** d'avoir accepté d'évaluer ce travail.*

Enfin nous tenons à remercier toutes personnes ayant contribué soit de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Fatima et Zahira

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Résumé

Introduction 1

Chapitre I: Présentation de *curcuma longa l.*

I.1. Généralité sur la plante (<i>curcuma longa l.</i>).....	2
I.2. Nomenclature	2
I.3. Classification.....	3
I.4. Caractéristiques morphologies	3
I.5. Caractères microscopiques.....	5
I.6. Utilisation.....	5
I.6.1 Utilisation pharmaceutique.....	6
I.6.2 Utilisations agroalimentaires.....	6
I.6.3 Utilisation culinaire.....	6
I.7.Effets indésirables.....	6

Chapitre II: Les constituants chimiques de *curcuma longa l.*

II.1. Généralité.....	7
II.2. Valeurs nutritionnelles.....	7
II.3. Fraction volatile.....	8
II.3.1 Constituants chimique de l'huile essentiel de <i>curcuma longa</i>	8
II.3.1.1. Terpènes.....	9
II.4. Fraction non volatile.....	11
II.4.1. Curcuminoïdes.....	11
II.4.1.1. Propriétés physico-chimique	12
II.4.1.2. Biosynthèse	12
II.4.1.3. Métabolisme.....	14

Chapitre III: Activités biologiques des *Curcuma longa l.*

III.1 Activité Antioxydante du <i>curcuma longa l.</i>	18
III.2 Activité anti-inflammatoire du <i>curcuma longa l</i>	21
III.3 Activité anticancéreuse du <i>curcuma longa l</i>	24
III.3.1. Effets pharmacologiques de la curcumine dans le cancer colorectal.....	28
III.4 Activité antidiabétique du <i>curcuma longa l</i>	31
III.4.1 Effets du curcuma sur l'insulinorésistant et l'obésité.....	34
III.5. Activité antimicrobienne du <i>curcuma longa l.</i>	36
III.6. Effets cardioprotecteur du <i>curcuma longa l</i>	38
III.7. Effets neuroprotecteur du <i>curcuma longa l.</i>	41
Conclusion	43

Références bibliographiques

Liste des tableaux

Tableau I: Différentes appellations de <i>Curcuma longa</i>	2
Tableau II: Composition phytochimique du curcuma.....	7
Tableau III: Valeurs nutritionnelles et énergétiques du <i>curcuma longa L.</i>	8
Tableau IV: Composition phytochimique de l'huile essentielle de <i>Curcuma longa l.</i>	9
Tableau V: Effets du curcuma (<i>Curcuma longa</i>) et la curcumine sur l'hyperglycémie.....	33
Tableau VI: Viabilité des différentes souches parasitaire confrontées à différentes concentrations d'huiles essentielles de <i>Curcuma longa L.</i>	38

Liste des figures

Figure 01: Image montre les feuilles de <i>curcuma longa L</i>	3
Figure 02: Image illustrant la Fleur de <i>Curcuma longa L</i>	4
Figure 03: Image illustrant les rhizomes de <i>Curcuma longa L</i>	4
Figure 04: Coupe transversale du tissu cortical d'un rhizome de <i>Curcuma longa L</i>	5
Figure 05: Structure chimique des principaux constituants de l'huile essentielle de curcuma	10
Figure 06: Structure de la curcumine et de ses principaux dérivés	12
Figure 07: Voies de biosynthèse des curcuminoïdes	13
Figure 08: Voies de biosynthèse de la curcumine	13
Figure 09: Représentation des structures chimiques de la curcumine et pipérine et leurs principe effets biologiques	15
Figure 10: Synthèse de nanoparticules de curcumine à partir de rhizome de curcuma brut	16
Figure11: Localisation de la curcumine dans les liposomes.....	17
Figure 12: Différentes enzymes médiatrices de l'activité antioxydante de la curcumine.....	21
Figure 13: Mécanismes anti-inflammatoires de curcumine	23
Figure14: Cibles moléculaires de la curcumine dans les cellules cancéreuses	26
Figure 15: Principales voies de signalisation régulées par la curcumine dans les cellules cancéreuses colorectales	29
Figure 16: Rôle de la curcumine dans le traitement adjuvant du CCR	31
Figure 17: Mécanismes des signaux des cellules β pancréatiques impliqués dans les événements hypoglycémiques et antidiabétiques attribués à la curcumine	36
Figure 18: Action de la curcumine sur les maladies cardiovasculaires.....	41
Figure 19: Mécanisme d'action de la curcumine dans la neuroinflammation	42

Liste des abréviations

5-FU : 5-fluorouracile

ABTS : Acide 2,2'-azino-bis 3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AGEs : Produits terminaux de glycation

AP-1 : Protéine activatrice-1

aPTT : Temps de thromboplastine partielle activée

AR Nm : Acide ribonucléique messenger

ASK1 : Kinase-1 régulatrice du signal d'apoptose

AT1R : Récepteur de l'angiotensine II de type 1

Bax: Protéine X associée à Bcl-2

Bcl-2: Protéine de lymphome de cellules B 2

BDMC : Bisdemethoxycurcumin

Caspase: Protéases clivant l'aspartate de cystéine

CAT : Catalase

CCR : Cancer colorectal

COX : Cyclo-oxygénase

DPPH : 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyle.

DT2 : Diabète de type 2

EBP : Protéine homologue C/ protéine rehausseur de liaison

EMT : Epithélio-mésenchymateuse

ERK : Kinase régulée extracellulaire

ERK1/2 : Kinase régulée par le signal extracellulaire(1/2)

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

FXa : Facteur X activé

GCK : Glucokinase

GLUT : Transporteurs de glucose

GPx : Glutathion peroxydases

GSH : Glutathion réduit

GST : Glutathione S-transferase,

GT : Glutathion transférase

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HbA1 : Hémoglobine glycosylée

HD : Maladie de Huntington

HO-1: Hemeoxygenase-1

HSV-1 : Virus de l'herpès simplex de type 1

IC50: Concentration inhibitrice à 50%

IKK: Kinases I-kB

IL : Interleukines

iONS : Oxyde nitrique synthase inductible

IR : Récepteur de l'insuline

IRS : Récepteur de l'insuline et substrat

JNK : Kinase N-terminale c-Jun

LDL : Lipoprotéines de basse densité

LOX : Lipoxygenase

MA : Maladie d'Alzheimer

MAPK : Protéines kinases activées par les mitogènes

MCP-1 : Protéine chimiotactique des monocytes-1

MCV : Maladies Cardiovasculaires

MDR : Multi résistance aux médicaments

MIP-1 : Protéines inflammatoire des macrophages 1

MMP : Métallopeptidase matricielle

MP : Maladie de Parkinson

MRP : Protéine associée à la résistance multidroge

mToR : Cible Mammifère de la rapamycine

NF-κB : Facteur-Nucléaire kappa B

NKD2 : Inhibiteur NKD de la voie de signalisation WNT 2

NO : Oxyde nitrique

NOS : Oxyde nitrique synthase

Nrf2 : Facteur Nucléaire érythroïde 2 – facteur 2 lié

p300-HAT : Histone acétyl transférase

PDX-1 : Homéobox-1 pancréatique et duodénale

PGC-1 α : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes γ Coactivateur-1 α

PGE2 : Prostaglandines2

P-gp : P-glycoprotéine

PI3K: Phosphatidylinositol-3-kinase

PKC: Protéine Kinase C

PLA2 : Phospholipase A2

PPAR γ : Récepteurs γ activés par les proliférateurs de peroxyosome

PRb ou Rb : Protéine de rétinoblastome

PT : Temps de prothrombine

SOD : Super peroxyde dismutase

SP1 : Protéine de spécificité 1

STAT : Transducteurs De Signal et Activeurs De Transcription

TNF α : Facteur de nécrose tumoral

TS : Thymidylate Synthase

VEGF : Facteur de la croissance basique des fibroblastes

VIH-1 : Virus de l'immunodéficience humaine

XO : Xanthine Oxidase

ملخص

فى هذا العمل سلطنا الضوء على نبات *Curcuma longa* انه نبات عشبي ينتمي الى عائلة *zingiberaceae* حيث قمنا بجمع كل المعلومات المتعلقة بجوانبه النباتية ومكوناته الكيميائية وانشطته البيولوجية. اثبتت دراسات كيميائية نباتية ان جذور نبات الكركم تحتوي على نسبة عالية من المكونات الأيضية الأولية والمكونات الأيضية الثانوية النشطة بيولوجيا واهمها الكركمنويدات، البوليفينول، الفلافونويدات والتاربانويدات. اثبتت العديد من الدراسات ان نوع *Curcuma longa* له العديد من الانشطة البيولوجية الهامة مما جعله كثير الاستعمال في المجالات الطبية والعلاجية. فهو يعتبر مضاد للاكسدة، مضاد للالتهابات، مضاد للميكروبات، مضاد لمرض السكري وخاصة النوع الثاني منه ومضاد ايضا للسرطان، بالاضافة الى دوره في الوقاية من امراض القلب والاعية الدموية والامراض العصبية.

الكلمات المفتاحية: المكونات الأيضية الثانوية، الكركمنويدات، مضاد للاكسدة، مضاد للالتهابات

Résumé

Dans ce travail, nous avons mis la lumière sur une plante nommée *curcuma longa*. C'est une plante herbacée appartenant à la famille de *Zingiberaceae*. Nous avons collecté des informations liées à ses aspects botaniques, ses composants chimiques et ses activités biologiques.

Des études phytochimiques ont montré que les rhizomes de curcuma contiennent un pourcentage élevé de métabolites primaires et de métabolites secondaires biologiquement actifs, les plus importants d'entre eux sont les curcuminoïdes, les polyphénols, les flavonoïdes et les terpénoïdes,

De nombreuses études ont révélé que *curcuma longa* possède de nombreuses activités biologiques importantes, ce qui l'a rendu largement utilisé dans les domaines médicaux et thérapeutiques. Il est considéré comme un antioxydant, anti-inflammatoire, antimicrobien, antidiabétique notamment de type 2 et un anticancéreux, plus de son effet protecteur contre de nombreuses maladies cardiovasculaires et neurologiques.

Mots clés : curcumine, *curcuma longa*, rhizomes, métabolites secondaires, curcuminoïdes , antioxydant , anti-inflammatoire.

Introduction



Introduction

La Phytothérapie, peut se définir comme étant une discipline allopathique, destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes, qu'elles soient consommées ou utilisées en voie externe(**Chabrier et al ,2010**).

Au cours des dernières années, plusieurs raisons ont mené au rétablissement de l'usage des plantes médicinales. Elles sont d'abord d'un coût inférieur aux médicaments de synthèse, puis il est arrivé à un moment où le public est désillusionné devant la médecine moderne (**Boukeria et al ,2019**).

Les plantes sont capables de produire une grande diversité de produits, parmi lesquels nous distinguons les terpénoïdes, les alcaloïdes et les composés phénoliques, qui représentent l'un des groupes les plus importants, du fait qu'ils aient une faible toxicité et de nombreux avantages biologiques, notamment thérapeutiques, pharmaceutiques, cosmétologiques et alimentaires (**Boukeria et al ,2019**).

Dans ce sens, nous nous sommes penchées à étudier le *curcuma longa*, étant une plante herbacée (**Aggarwal et al, 2006**); appartenant à la famille de *Zingiberaceae*, distribuée dans les régions tropicales et subtropicales en particulier en Inde, en Thaïlande, archipel malais, l'Indochine et du Nord d'Australie (**Shabani, 2015**). Le rhizome de cette plante est la partie la plus utile à cause de ses propriétés culinaires et médicinales. Le composant le plus actif du curcuma est la curcumine, qui donne au curcuma sa couleur jaune caractéristique (**Aggarwal et al, 2006**). Les rhizomes et les huiles essentielles de *curcuma longa* possèdent de nombreuses propriétés médicinales, y compris antioxydantes, anti-inflammatoires, antitumorales, antimicrobiennes et antidiabétiques (**Shabani, 2015**).

De nombreux chercheurs ont étudié la phytochimie et les activités biologiques de *curcuma longa*. Ils ont fait un bon nombre de recherches dans ce sens. Cela nous a permis d'apporter un éclaircissement sur leur efficacité sur la santé humaine. Notre visée s'oriente vers une collecte scrupuleuse de ces recherches, de les étudier, et de fournir une synthèse sur les principales activités du *curcuma longa* et de ses mécanismes d'action possibles.

Chapitre I

Présentation de *curcuma longa l.*



I- Présentation de *curcuma longa*

I-1- Généralité sur la plante

Curcuma longa L. est une plante qui appartient à la même famille que le gingembre, les *Zingibéracées*. Il est distribué dans les régions tropicales et subtropicales du monde et il est largement cultivé dans les pays asiatiques, à savoir : Malaisie, Indonésie, Inde et Taiwan. La plante est également cultivée en certains pays africains, précisément en République Démocratique du Congo. Cette plante est cultivée pour ses rhizomes. Les rhizomes séchés et réduits en poudre, peuvent être utilisés comme une épice alimentaire pour rehausser la saveur des aliments. Ils sont utilisés depuis au moins 4000 ans dans la tradition du système médical populaire. Cette plante a également une longue histoire dans la médecine chinoise (Mbadiko et al, 2017).

I -2- Nomenclature

Curcuma longa L est connu dans le monde par plusieurs appellations (tableau I).

Tableau I: Les différentes appellations de *Curcuma longa L* (Khedis et Aid, 2020 ; Tefiani ,2015 ; Hombourger, 2010).

Langue	Appellations
Français	Curcuma, Safran des Indes, souchet de Babylone, terre-mérite
Anglais	Turmeric
Arabe	الكرم
Berbère	Zarounbad
Allemand	Kurkumawurzel
Chinois	Jiang huang ,
inde	Haldi
Japonais	Ukon

I-3- Classification

Selon la littérature botanique le *Curcuma longa* peut être classé comme suit :

Règne Planta
EmbranchementMagnoliophyta
ClasseLiliopsida
Ordre Zingibérales.
Famille *Zingibéracée*.
GenreCurcuma.
Espèce.....*Curcuma longa l.*

I-4- Caractéristiques morphologiques

Le genre *Curcuma* fait partie de la famille des *Zingibéracées*, Il compte une quarantaine d'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 (Leroy , 2019).

Les feuilles sont larges et naissent à partir du rhizome (Figure 01). Elles sont alternes et distiques, présentent un pétiole engainant, portant un limbe penninervé, oblongue-lancéolé, avec une longueur d'une cinquantaine de centimètres, glabre sur les deux faces (Cheikh Ali, 2012).

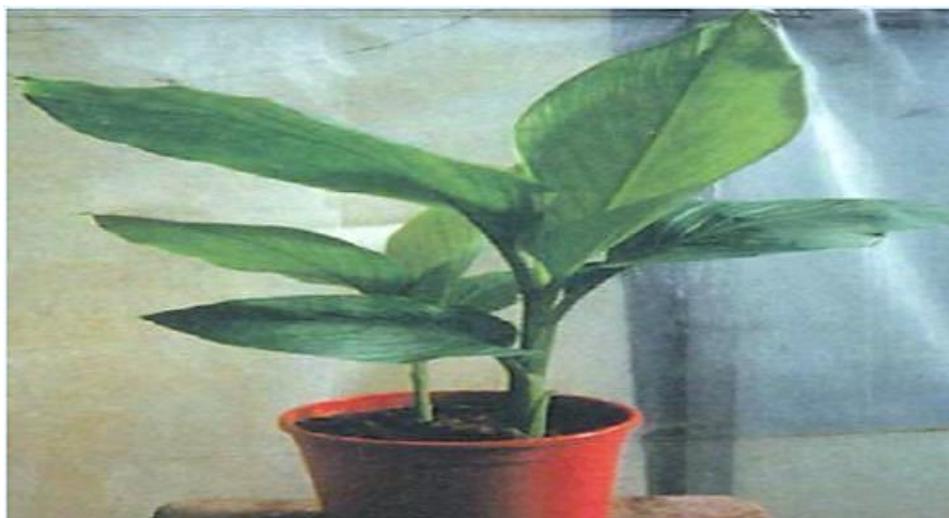


Figure 01: Image montre les feuilles du *curcuma longa L* (Khedis et Aid, 2020).

Les fleurs sont généralement jaunes et assemblées en épi (**Figure 2**). Elles mesurent entre 10 à 15 cm de long et leur pédoncule mesure 15 cm, il est en général dissimulé par les gaines des pétioles. Lorsqu' il fleurit, les bractées vertes claires deviennent violettes (**Jourdan, 2015**).



Figure 02: Image illustrant la Fleur du *Curcuma longa* L. (**Khedis et Aid, 2020**).

Le *Curcuma longa* a de nombreux rhizomes (**Figure 03**) mesurant principalement environ 5 cm x 2,5cm et présentant à maturité de nombreux rhizomes latéraux aromatiques, cylindriques ou ellipsoïdes, de couleur grise -jaune à l'extérieur et orange sombre à l'intérieur (**Leroy, 2019**).



Figure03: Image illustrant les rhizomes du *Curcuma longa* L. (**Leroy, 2019**).

I-5- Caractères microscopiques

La structure des rhizomes frais de *Curcuma longa L* est similaire à celle des monocotylédones. Le tissu cortical est composé de plusieurs couches de cellules rectangulaires disposées en rangées radiales, avec une portion importante du parenchyme rempli d'amidon. On y trouve aussi des faisceaux cribro-vasculaires irréguliers et isolés. L'endoderme, très net, constitué par une fine couche de cellules tangentiellement rectangulaires sépare le cortex du cylindre central, la structure du cylindre central est semblable à celle du tissu cortical. Cependant, les faisceaux cribro-vasculaires y sont plus nombreux, notamment près de l'endoderme. Des cellules à amidon avec des cellules à oléorésine contenant de l'huile essentielle et de la résine des pigments, sont dispersées à travers tout le tissu parenchymateux (**Figure 04**) (**Hombourger, 2010**).

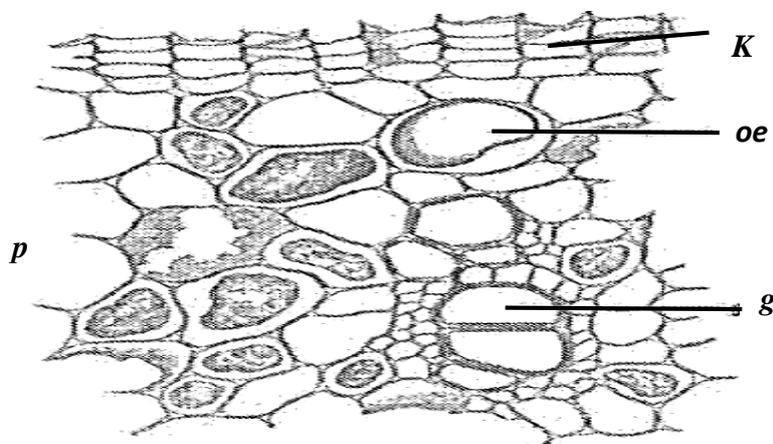


Figure 04: Coupe transversale du tissu cortical d'un rhizome de *Curcuma longa L*. *K* : épiderme ; *p* : parenchyme rempli d'amidon ; *oe* : cellules à oléorésine ; *g* : portion de Faisceau vasculaire (**Hombourger, 2010**).

I-6- Utilisation

La plante du *curcuma longa l* est largement utilisées dans les domaines pharmaceutiques, commerciales, culinaires et aux études agroalimentaires.

I-6-1-Utilisation pharmaceutique

Dans les monographies de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'utilisation du curcuma est recommandée pour traiter les problèmes digestifs, les maladies inflammatoires (rhumatismes, arthrite, arthrose) et les troubles cardio-vasculaires, comme l'ont montré les études épidémiologiques. L'huile essentielle de curcuma possède également des propriétés préventives du cancer. Le curcuma aide dans le traitement de l'ostéoporose et à enrayer une perte osseuse post-ménopausique chez les femmes en déficit d'œstrogène, et utile aussi pour éviter la maladie d'Alzheimer, contribue au bon équilibre nerveux et mental (**Shahid, 2016**).

Concernant les effets métaboliques, l'huile essentielle de curcuma est capable d'activer l'expression de gènes codant pour des enzymes de la glycolyse, de la β -oxydation des acides gras et du métabolisme du cholestérol au niveau du foie (**Jourdan, 2015**).

I-6-2-Utilisation agroalimentaire

Dans le domaine agricole, l'huile essentielle de curcuma est utilisée pour lutter contre les proliférations fongiques des denrées. Son activité antifongique a effectivement été prouvée *in-vitro* sur des souches de micromycètes connues pour détériorer les denrées alimentaires et lieux de stockage tels que les silos à grains. Les chercheurs ont identifié la turmérone comme étant le composé de l'huile essentielle le plus actif concernant cette activité (**Jourdan, 2015**).

I-6-3-Utilisation culinaire

Le curcuma est utilisé en tant qu'épice, mais aussi comme agent de coloration de plusieurs aliments tels que cari, moutarde, beurre, fromages, bouillons, confitures, gelées, sucreries, pastillages, bonbons, glaces, pâtes de fruits, caviar et crevettes (**Hombourger, 2010**).

I-7-Effets indésirables du curcuma

L'usage du curcuma peut s'avérer toxique et donner lieu à des effets indésirables tels que des réactions cutanées, des maux de tête ou encore des troubles digestifs (**Fondu, 2019**).

Chapitre II

Les constituants chimiques du *curcuma longa* L.



II - Les constituants chimiques du *curcuma longa*

II-1- Généralité

Les constituants chimiques de divers tissus du curcuma ont été largement étudiés. Les études phytochimiques sur la plante ont montré qu'elle est très riche en polyphénols, principalement des composés phénoliques, des terpénoïdes et des diarylpentanoïdes (les curcuminoïdes). Et elle contient aussi des flavonoïdes, des tannins, des alcaloïdes et des stéroïdes (**Tableau II**).

Tableau II: Composition phytochimique du curcuma (**Ikpeama et al, 2014**).

Composants	Pourcentage
Alcaloïde	0,76 ± 0,01
Saponine	0,45 ± 0,00
tanin	1,08 ± 0,02
Stérol	0,03 ± 0,01
Le cyanure d'hydrogène	0,82 ± 0,00
Flavonoïde	0,40 ± 0,01
Phénol	0,08 ± 0,03

II-2- Valeurs nutritionnelles

Le curcuma est très riche en vitamines et en minéraux, comme le fer et le manganèse. C'est donc une épice alcalinisante et par conséquent, efficace contre l'acidose tissulaire, souvent à l'origine des états inflammatoires (**Shahid, 2016**). Les recherches sur la composition nutritionnelle du *curcuma longa* ont montré qu'il contient 8,92% d'humidité, 2,85% de cendres, 9,42% de protéines brutes, 4,60% de fibres brutes et 6,85% de matières grasses (**Ikpeama et al, 2014**) (**Tableau III**).

Tableau III: Valeurs nutritionnelles et énergétiques du *curcuma longa L* (Shahide, 2016).

Composition du curcuma (pour 100 grammes)					
Énergie	354 Calories	Minéraux		Vitamines	
Eau	11.36 g	Calcium	183.00 mg	Vitamine A et B12	0.00 µg RAE
Protéine	7.83 g	Cuivre	603.00 µg	Vitamine B1	0.15 mg
Sucre	3.21 g	Fer	41.42 mg	Vitamine B2	0.23 mg
Fibre	21.10 g	Magnésium	193.00 mg	Vitamine B3	5.14 mg
Acides gras		Manganèse	7.83 mg	Vitamine B6	1.80 mg
Total	9.88 g	Phosphore	268.00 mg	Vitamine B9	39.00 µg DFE
Omega 3	0.48 g	Potassium	2525.00 mg	Vitamine C	25.90 mg
Omega 6	1.69 g	Autres		Vitamine D	0.00 µg
Omega 9	1.66 g	Phytostérol	82.00 mg	Vitamine E	3.10 mg
Gras saturés	3.12 g	Curcumine	3888.80 mg	Vitamine k	13.40 µg

II-3- Fraction volatile

II-3-1- Constituants chimiques des huiles essentielles de *curcuma longa L*.

Les huiles essentielles sont des substances volatiles et parfumées des plantes (**Raina et al, 2005**) ; généralement de composition complexe (**Bencheikh, 2017**) ; Elles sont obtenues à partir d'une matière première végétale, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par hydrodistillation (**Hay, 2015**) ; Les huiles contiennent des substances volatiles qui sont des terpènes et leur dérivé oxygéné généralement appelé camphre (**Raina et al, 2005**) ; Elles peuvent être stockées dans toutes les parties de la plante, comme les rhizomes pour le curcuma et le gingembre (**Randrianarivelo, 2010**).

L'arôme du curcuma est apporté par l'huile essentielle volatile et ses constituants tels que les composés phénoliques. Les constituants chimiques de l'huile volatile de *curcuma longa* ont été identifiés par chromatographie en phase gazeuse et chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (**Raina et al, 2005**) ; L'huile essentielle de curcuma se compose également en petites quantités des monoterpènes oxygénés, associés à des petites quantités des sesquiterpènes et des monoterpènes hydrocarbonés (**Hombourger, 2010**).

II-3-1-1- Terpènes

Ces composés sont contenus dans l'huile essentielle. Celle-ci se présente sous la forme d'un liquide jaune orangé, légèrement fluorescent, d'odeur aromatique, forte, spéciale et de saveur chaude aromatique et amère.

Les monoterpènes représentent 25% de la composition de l'huile essentielle, Les proportions de chaque composé varient suivant les régions des cultures. Cependant la composition chimique en principaux terpènes s'établit comme suit : des hydrocarbures (α -phéllandrène, sabinène, limonène, p-cymène) ; des alcools (bornéol, gèraniol) ; des ether-oxydes (eucalyptol) et des aldéhydes (citral).

Dans les sesquiterpènes, les hydrocarbures représentent 25% de la composition de l'huile essentielle tels que les zingibérènes, les bisabolènes et les curcumènes, tandis que les cétones représentent 65% de la composition de l'huile essentielle du *curcuma longa* par exemple les turmérone, les ar-turmérone et les atlantones (Tableau IV) (Grugeau, 1995).

Tableau IV: Compositions phytochimique de l'huile essentielle de *Curcuma longa* (Grugeau, 1995).

Constituants	Pourcentage
α -Pinène	0,248 %
β -Pinène	0,018 %
Sabinène	0,209 %
Myrcène	0,258 %
α -Terpinène	0,196 %
Limonène	2,72 %
p-cymène	1,093 %
Isocaryophyllène	0,553 %
Caryophyllène	0,495 %
β -Farnésène	0,962 %
β -Bisabolène	0,190 %
Linalool	0,16 %
Ar-curcumine	0,357 %
Perillyl alcohol	0,169 %
Néral	1,541 %
Gèraniol	1,132 %
Eugénol	1,079 %
Eugénol-méthyl-éther	1,012 %
b-Ionone	0,805 %
Isoeugénol	1,374 %
Turmérone	3,628 %
Ar-Turmérone	59,687 %
Isoeugénol-méthyl-éther	1,917 %
Farnésol	0,138 %

Selon **Dosoky et ses collaborateurs (2019)**, les principaux constituants d'huiles essentielles du curcuma sont l' α -turmérone, l' α -turmérone, et la β -turmérone, suivis de notables quantités d' α -zingibérène, curlone, α -curcumène, α -santalène, santalénone, β -sesquiphellandrène, (Z)- β -ocimène, β -bisabolène, β -caryophyllène, α -phellandrène, (Z)- β -farnésène, humulène oxide, β -selinène, oxyde de caryophyllène, (E)- γ -atlantone, 1,8 cinéole et terpinolène (**Figure 05**).

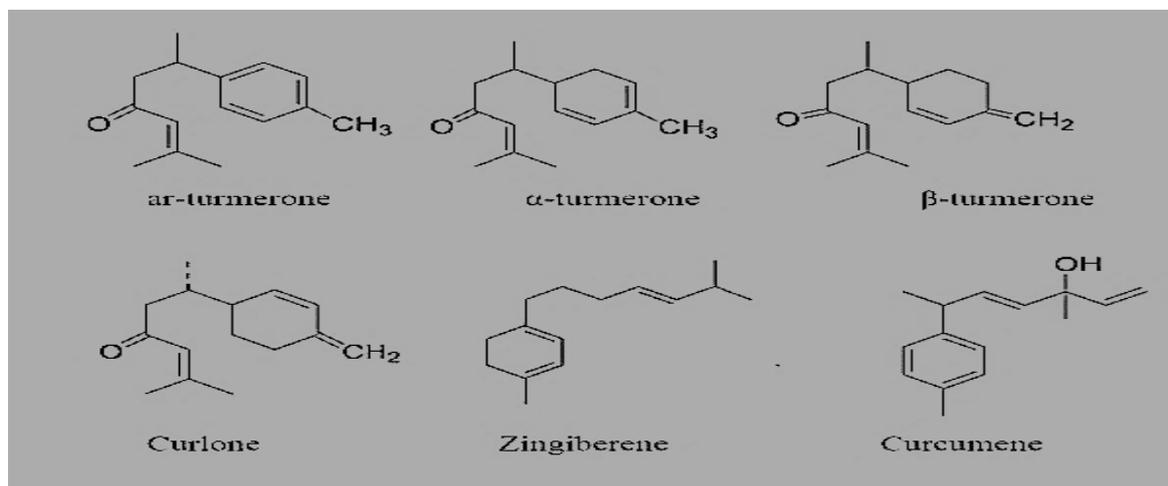


Figure 05: Structure chimique des principaux constituants de l'huile essentielle de curcuma (**Dohare et al, 2008**).

La composition de l'huile de *C. longa*, à travers le monde, a été largement étudiée (**Raina et al, 2005**). L'huile de rhizome du *curcuma longa* de région islandaise contient une grande proportion de turmérone (environ 37%), de zingibérène (11,8%), de β -sesquiphellandrène (8,1%) et de terpinolène (15,8%).

Les huiles des feuilles et des fleurs étaient chimiquement similaires, et particulièrement riches en terpinolène : 76,8% et 67,4% respectivement. Les mêmes sesquiterpénoides ont été trouvés dans les huiles susdites, mais en plus grandes quantités dans les rhizomes (**Chane-Ming et al, 2002**).

L'huile des feuilles de *C. longa* de Vietnam contient principalement de l' α -phellandrène (24,5%), du 1,8-cinéole (15,9%), p-cymène (13,2%) et β -pinène (8,9%), tandis que celui d'un échantillon nigérian contient principalement des α -phellandrène (47,7%) et terpinolène (28,9%). Il y a des chercheurs qui ont analysé un cultivar du sud de l'Inde et trouvé que l' α -turmérone, α -turmérone et le limonène sont les constituants majeurs.

Les huiles de *C.longa* de nord-est de l'Inde-Bhoutan ont également été analysées. Les principaux constituants avérés sont ar-tumérole (16,7%-25,7%), α -turmérone (30,1-32%) et β -turmerone (14.7-18.4%), qui est le majeur constituant (**Raina et al, 2005**). Donc la composition chimique d'une huile essentielle peut varier au sein d'un même genre botanique, ces variations peuvent s'observer aussi au sein d'une même espèce (**Mnayer ,2014**).

II-4- Fraction non volatile

Les rhizomes de *C. longa* sont caractérisés par la présence des molécules spéciales des *Zingiberaceae* principalement les curcuminoïdes dont le chef de file est la curcumine (**Cheikh Ali, 2012**).

II-4-1- Les curcuminoïdes

Les curcuminoïdes sont des dérivés phénoliques donnant au rhizome sa couleur jaune caractéristique. La curcumine et deux de ses proches dérivés (la déméthoxy curcumine et la Bisdéméthoxy curcumine) représentent 50 à 60% des composés phénoliques isolés du rhizome de *Curcuma longa* (**Cadet, 2020**).

Le composé majoritaire de l'ensemble est la curcumine I ou le 1. 7-bis-(hydrox 3-methoxyphényl)-1.6 heptandiène-3.5 dione, représentant 50% à 60 % de l'ensemble des curcuminoïdes. C'est un dicétone symétrique insaturé que l'on peut également nommer l'acide hydroxy-4-méthoxy 3cinamique.

Les autres pigments pondéralement importants sont la curcumine II ou le demethoxycurcumine (bis-4-hydroxycinnamoyl-méthane), représentant 24% de l'ensemble de la curcumine. Enfin, le bis-déméthoxycurcumine ou curcumine III (feruloyl-4hydroxycinnamoyl) à 14%.

En 1993, des études mettent en évidence un nouveau curcuminoïde nommé cyclocurcumine ou curcumine IV (**Figure 06**). Ce composé ayant la même formule brute que la curcumine I, et possède des propriétés nématocides. D'après les scientifiques, ces pigments jaunes sont souvent accompagnés de dihydrocurcumine (1.7-bis (4-hydroxy-3méthoxyphényl)-1-héptène-3.5 diane) (**Lonchamp, 2002**).

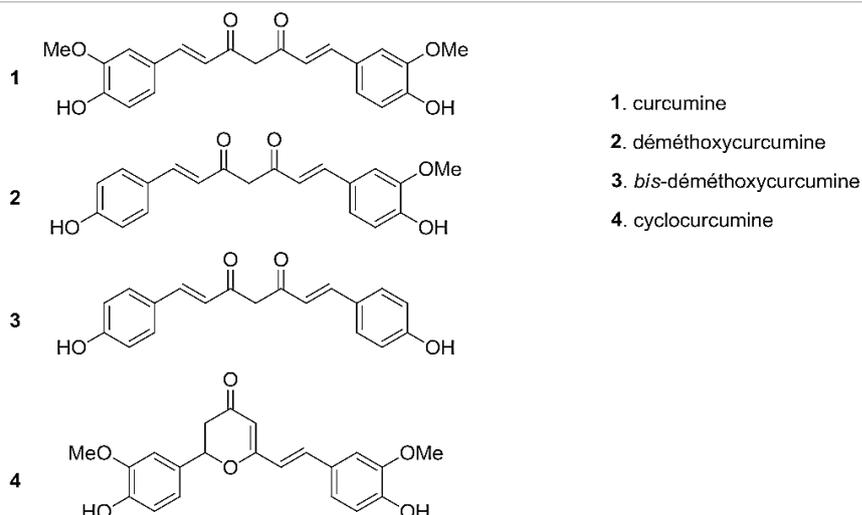


Figure 06: Structure de la curcumine et de ses principaux dérivés (Jourdan, 2015).

II-4-1-1 Propriétés physico-chimiques

A l'état brut, la curcumine se présente sous forme de poudre cristalline jaune orangée. Elle est insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éther, soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'acide acétique, et dans les corps gras (Lonchampt, 2002).

II-4-1-2 Biosynthèse

La biosynthèse de la curcumine est toujours à un stade spéculatif. Des scientifiques ont proposé deux voies pour la formation du squelette curcuminoïde, l'une des voies (voie a) implique une chaîne polyacétique de 10 atomes de carbone greffée sur une unité phénylpropénique. La cyclisation de la partie polyacétique donnerait le second cycle aromatique. La substitution du second noyau oxygéné chez la curcumine et ses analogues remet en cause cette hypothèse. L'autre voie (voie b) correspond à la condensation de deux unités phénylpropéniques et d'un carbone central fourni par une molécule d'acide malonique, probablement sous forme de thioester du coenzyme A (Figure 07). De plus, l'ordre d'introduction des groupes fonctionnels sur les cycles aromatiques, avant ou après la formation du squelette curcuminoïde, n'est pas connu. Des autres chercheurs, retiennent l'hypothèse de la voie b (Cheikh Ali, 2012).

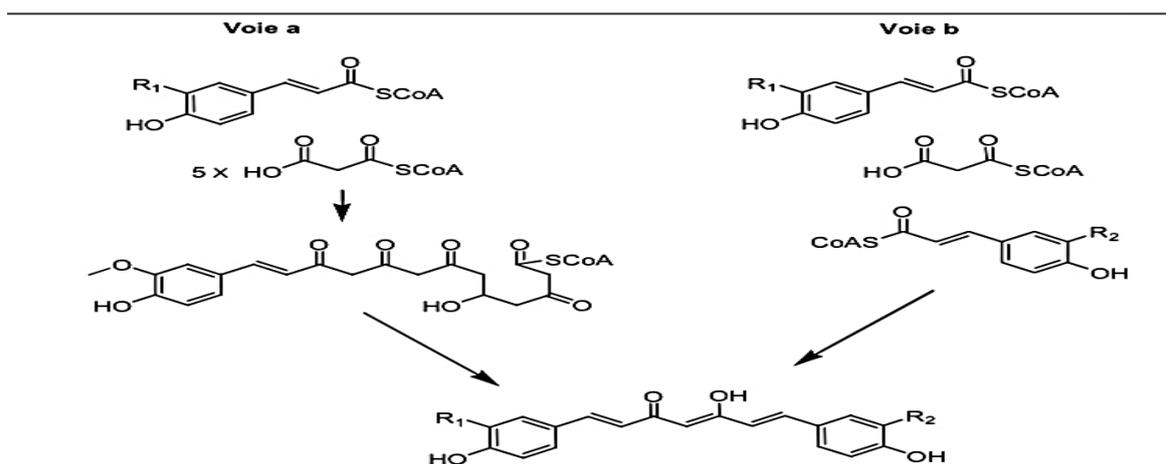


Figure 07: Voies de la biosynthèse des curcuminoïdes (Cheikh Ali ,2012).

Récemment, une étude de biosynthèse des curcuminoïdes par marquage au C du malonyl-CoA et par spectroscopie résonance magnétique nucléaire a été effectuée par **Katsuyama *et al*, (2007)** qui ont proposé une voie de biosynthèse (**Figure 08**), impliquant 2 unités d'acide cinnamique et un atome de carbone central issu de l'acide malonique. C'est à partir du squelette complet C6- C7- C6 que sont introduites les fonctionnalisations (oxygénation et *O*-méthylation des noyaux aryles, oxygénation et déshydratation de la chaîne aliphatique). Cependant, des précurseurs monophénoliques, catéchols ou méthoxylés peuvent faire éventuellement l'objet d'une élévation. Ces données confirment la voie b, qui est déjà proposée, sauf pour l'ordre d'introduction des groupes fonctionnels (Cheikh Ali ,2012).

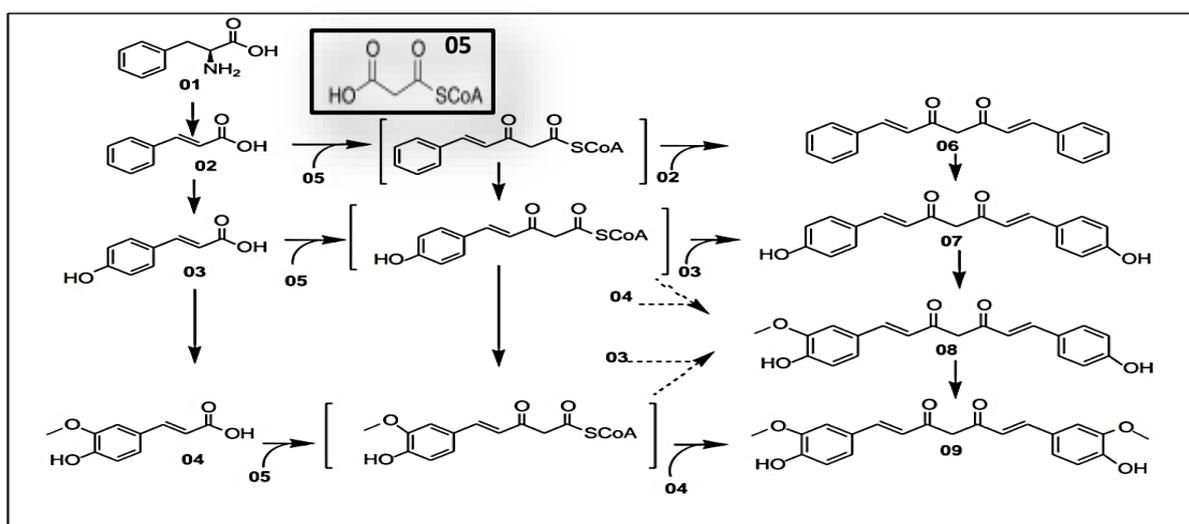


Figure 08: Voies de biosynthèse de la curcumine (Cheikh Ali ,2012).

Les voies principales (flèches épaisses) et mineures (flèches minces et en pointillés). L-phénylalanine (01), acide cinnamique (02), acide *p*-coumarique (03), acide férulique (04), malonyl-CoA (05), intermédiaire hypothétique : *bis*-deshydroxy-*bis*-déméthoxycurcumine (06), *bis*-déméthoxycurcumine (07), déméthoxycurcumine (08), curcumine (09).

II-4-1- 3 Métabolisme

La curcumine est un polyphénol lipophile qui est presque insoluble dans l'eau, avec une biodisponibilité orale inférieure à 2 %. La molécule de curcumine lorsqu'elle est administrée par voie orale, il montre une stabilité dans le pH acide de l'estomac, mais il subit un important métabolisme de premier passage hépatique, se conjugue dans le foie, et excrété dans la matière fécale. Les principaux métabolites de ce processus sont le glucuronide de curcumine et le sulfate de curcumine (Stati *et al*, 2021).

Des études, sur l'homme, de la pharmacocinétique de la curcumine ont donné des résultats qui étaient semblables à ceux obtenus à partir des études animales. La curcumine possède une mauvaise absorption, une faible biodisponibilité dans le plasma et les tissus, un métabolisme hépatique rapide, ainsi qu'une élimination systémique rapide dans l'intestin avec un pic de concentration plasmatique humaine de 0,41 à 1,75 pmol / L après l'administration orale de 4-8 g de curcumine (El Nebrisi ,2021).

La substance la plus couramment associée au *Curcuma longa* dans son utilisation comme complément alimentaire est la pipérine issue de *Piper nigrum L*. La propriété la plus importante de la pipérine qui retient l'attention de la communauté scientifique, est sa capacité à augmenter la biodisponibilité des médicaments et autres molécules actives extraites par les plantes (Lee *et al*. 2018 ; Stojanović -Radić *et al*, 2019).

La biodisponibilité de la curcumine peut être améliorée en augmentant son absorption et en diminuant sa clairance métabolique. Selon Stati *et al*. (2021), la co-administration de curcumine avec des inhibiteurs naturels de l'UDP-glucuronyl transférase (UGT) comme la pipérine, améliore la biodisponibilité de la curcumine par rapport à la curcumine seule. La curcumine administrée seule à 2 g/kg atteint une concentration sérique très faible sur une période de 4 h tandis que la co-administration de curcumine en présence de 20 mg/kg de pipérine augmente sa concentration sérique pendant une courte période de 1 à 2 h après la prise de médicaments.

L'administration concomitante de pipérine avec curcumine réduit significativement l'élimination et le demi-vie de la curcumine (El Nebrisi ,2021) ; La pipérine influence fortement un certain nombre de réactions de biotransformation enzymatique dans le tissu hépatique, à la fois *in vitro* et *in vivo*, elle agit comme un inhibiteur, non spécifique du métabolisme des médicaments, qui ne discrimine pas les différentes formes du cytochrome P₄₅₀ (Figure 09) (Stati *et al*, 2021) ; L'augmentation globale de la biodisponibilité de la curcumine par la pipérine est de 2000% (shoba *et al*, 1998). La consommation du curcuma et de la pipérine séparément est globalement sans danger et est même associé à un effet protecteur sur la mortalité cardiovasculaire (Hashemian *et al*, 2019).

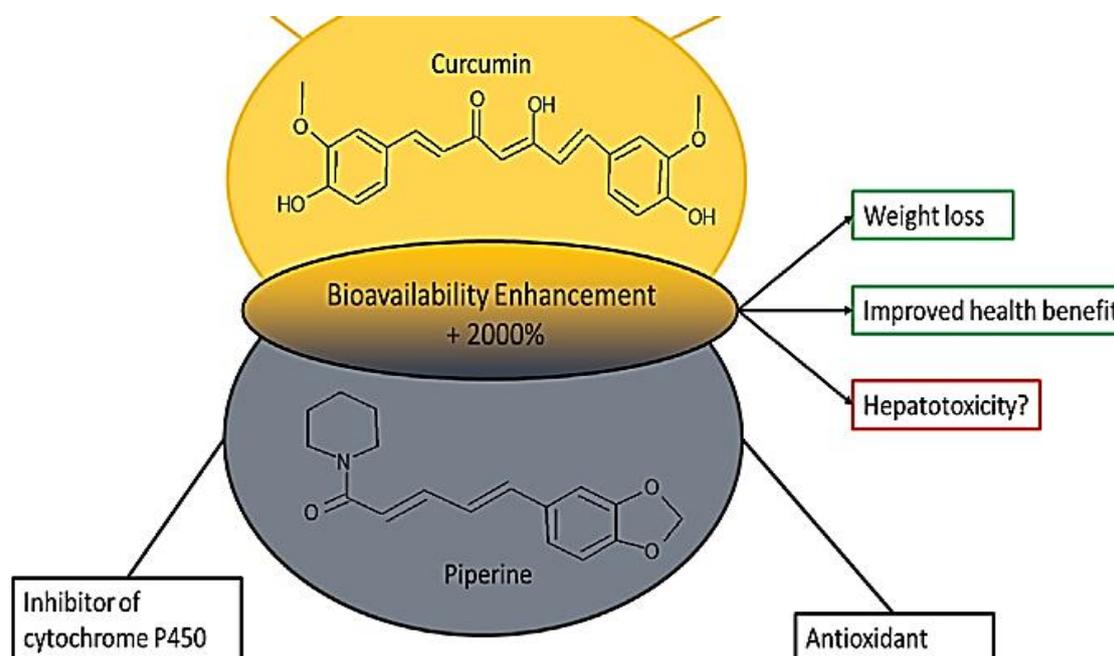


Figure 09: Représentation des structures chimiques de la curcumine et pipérine et leurs principaux effets biologiques (Stati *et al*, 2021).

EL Nebrisi, (2021) montre que diverses formulations ont été développées pour améliorer la biodisponibilité de la curcumine. Nano curcumine, par exemple, a été développée pour améliorer la solubilité de la curcumine dans une solution aqueuse (Figure 10). Et il montre aussi que l'utilisation de la nanoparticule du curcumine conduit à l'augmentation de sa concentration plasmatique. Les nanoparticules Alginate-curcumine, des nanoparticules de lactoferrine de curcumine-chargée, sont des préparations différentes développées pour maximiser la biodisponibilité de curcumine.

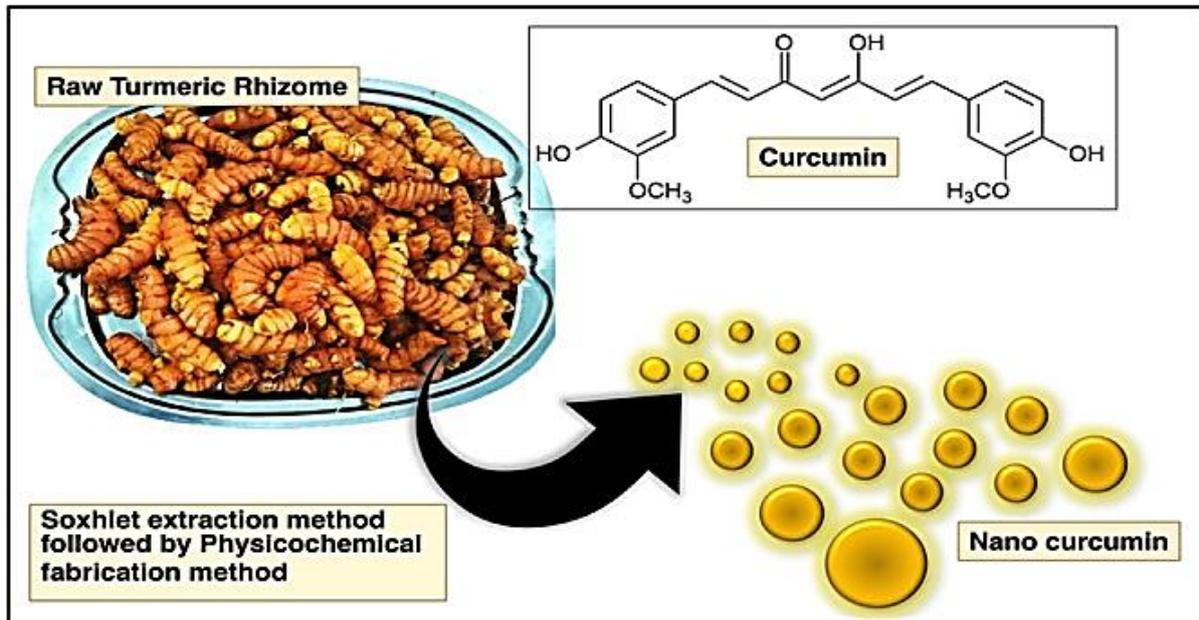


Figure 10: Synthèse des nanoparticules de curcumine à partir de rhizomes de curcuma brut (Hettiarachchi *et al*, 2021).

Selon Cheikh Ali, (2012), il y a une autre formulation de la curcumine qui a été développée afin de pouvoir dépasser le problème lié à sa faible biodisponibilité, et améliorer ses activités surtout *in vivo*, c'est la curcumine liposomale. Les liposomes peuvent retenir plusieurs types de composés qu'ils soient hydrosolubles ou liposolubles. L'encapsulation de la curcumine dans un système liposomal permet de la protéger vis-à-vis la dégradation enzymatique ou bien son élimination. La membrane des liposomes est généralement constituée par une bicouche lipidique principalement des phospholipides, et peuvent délivrer la curcumine dans les cellules de deux manières différentes : la fusion et endocytose. La figure 11 présente la façon dont la curcumine est localisée dans les liposomes et pénètre dans les cellules (Ghalandarlaki *et al*, 2014)

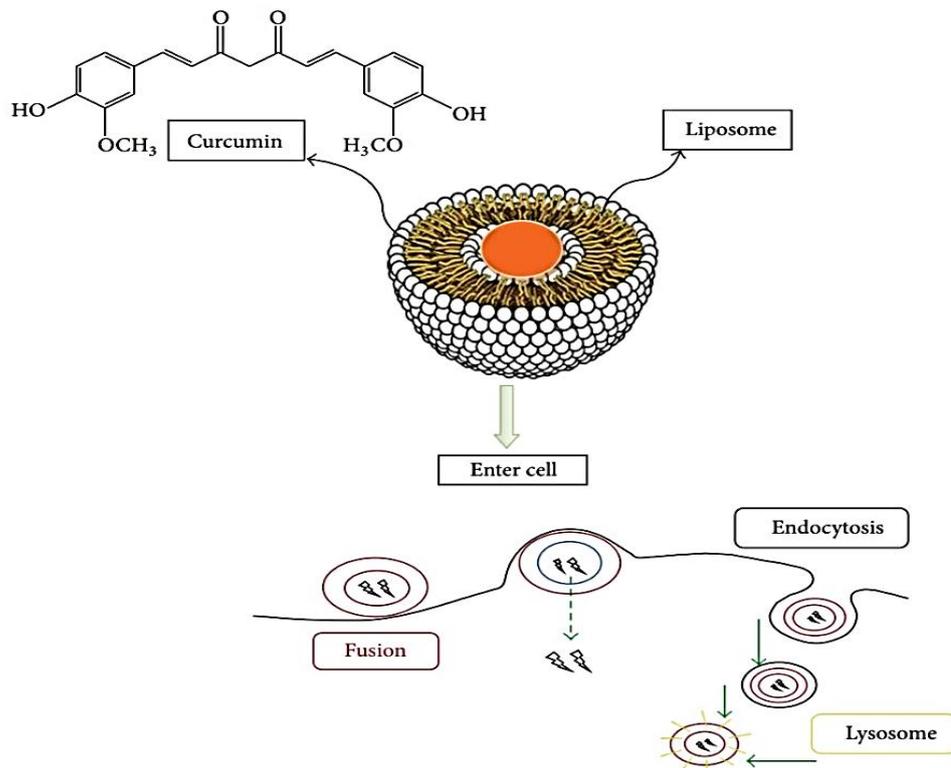


Figure11: pénétration de la curcumine liposomal dans les cellules (Ghalandarlaki *et al* ,2014).

La recherche de **Rakotoarisoa et Angelova, (2018)** a montré que les liposomes sont les supports les moins toxiques pour les applications *in vivo*. En plus, il y a des autres études précliniques ont également montré une augmentation de la biodisponibilité de la curcumine liposomale par apport à la curcumine seule (**Cheikh Ali, 2012**).

Chapitre III

Activités biologiques du *curcuma longa L.*



III- Les activités biologiques du *curcuma longa*

Pendant des siècles, des extraits de rhizomes de *C. longa L.* ont été utilisés en médecine traditionnelle asiatique et africaine pour le traitement de nombreuses maladies. Plusieurs études ont rapporté que les extraits de rhizomes de cette plante possèdent un large potentiel pharmacologique (**Mbadiko et al, 2017**) ; Les activités biologiques du curcuma ont été attribuées aux curcuminoïdes (la curcumine), ainsi qu'aux terpenoïdes (**Dosoky et al, 2019**).

III-1- Activité anti-oxydante

La découverte d'espèces chimiques radicalaires présentes normalement dans l'organisme a bouleversé la compréhension des mécanismes biologiques. Ces radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques car ils sont utiles pour l'organisme à dose raisonnable; mais la production peut devenir excessive ou résulter des phénomènes toxiques exogènes et l'organisme va devoir se protéger de ces excès par différents systèmes antioxydants (**Favier, 2001**). Les antioxydants sont des composés qui protègent les cellules du corps des dommages causés par les radicaux libres (**Rejeb, 2008**).

Dans des études expérimentales et épidémiologiques, il a été mis en évidence que la peroxydation lipidique est impliquée dans de nombreuses maladies telles que les pathologies thromboemboliques, le diabète, le cancer et les maladies cardiovasculaire. Les scientifiques ont donc cherché à isoler des composés antioxydants efficaces à partir de plante, pour contrecarrer la lipopéroxydation (**Lonchamp, 2002**).

Le curcuma se situe au cinquième rang en termes de son contenu en antioxydants parmi plus de 1000 aliments analysés. Le curcuma contient des flavonoïdes et des composés phénoliques, mais c'est la curcumine qui est considérée comme étant son principal composé antioxydant (**Rejeb, 2008**).

Mbadiko et al, 2019 ont évalué l'activité anti oxydante des extraits aqueux et méthanoliques de *C. longa*, et les résultats ont montré que les différents organes de cette plante n'ont pas tous un bon potentiel antioxydant. Des extraits de rhizome et de racine ont montré une meilleure activité

antiradicalaire en utilisant la méthode ABTS (acide 2,2'-azino-bis 3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique) par rapport aux autres organes, tandis que les rhizomes et les extraits des feuilles ont montré une meilleure activité antiradicalaire en utilisant le test DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle).

Des études *in vivo* ont démontré que les extraits aqueux et éthanoliques des rhizomes de curcuma inhibent l'oxydation des membranes érythrocytaires et des microsomes hépatiques de lapins (Chaudhary *et al*, 2010).

Tsai *et ses collaborateurs*, (2011) ont étudié l'activité antioxydante de plusieurs composants d'huiles essentielles du *curcuma longa* concernant l'inhibition de la peroxydation lipidique. Ils ont trouvé que α -pinène, β -pinène, camphène, 1,8-cinéole, α -terpinéol, 3-décane, le camphre, l' α -humulène et la 2-undécane ont montré une faible inhibition de la peroxydation (12,6, 27,6, 9,8, 28,1, 20,3, 6,6, 15,7, 0 et 11,0 %, respectivement), et uniquement le farnésol présente une inhibition de 46,7 % de la peroxydation. Cependant, ces composés seuls ou en synergie avec d'autres composés présents dans l'huile essentielle sont responsables de l'activité antioxydante observée et la capacité de piégeage du rhizome de *curcuma longa l*.

Selon Dosoky *et Setzer* (2018), l'huile essentielle de curcuma a empêché le stress oxydatif chez l'espèce de poisson *Brycon amazonicus* en réduisant la synthèse ou la libération de cortisol et l'augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes et ainsi protégeant la formation d'espèces réactives de l'oxygène en excès. Il est probable que la puissante activité antioxydante de l'huile essentielle de curcuma est responsable de l'inhibition de la formation d'œdème cérébral, l'un des conséquences les plus dangereuses des lésions cérébrales ischémiques. Le traitement aux l'huile essentielle de curcuma réduit la production d'oxyde nitrique dérivé de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) au cours d'une lésion ischémique.

La curcumine aussi a été massivement étudiée pour ses propriétés anti-oxydantes. Le groupe phénolique et le groupe métoxy sur l'anneau phényle et le système 1-3dicéto sont les deux structures importantes contribuant à ces propriétés antioxydantes. Il a été suggéré que l'activité antioxydante du groupe phénolique est plus marquée lorsque le groupe méthyl se trouve en position ortho (Tsai *et al*, 2011).

La curcumine est en effet un bon antioxydant (la curcumine est dix fois plus antioxydant que la vitamine E), et inhibe la peroxydation lipidique qui joue un rôle important dans l'inflammation, les maladies cardiovasculaires et le cancer. Aussi, la curcumine agit comme un piègeur des

radicaux libres, et peut inhiber significativement la génération des espèces réactives de l'oxygène (ERO), comme les anions superoxyde et le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ (Cheikh Ali, 2012).

Chaudhary *et al*, 2010 confirment que les applications topiques de curcumine sur la peau des souris augmentent le niveau de glutathion et l'activité de la glutathion transférase, tout en inhibant la peroxydation lipidique dans le tissu de la peau. Ce qui explique sa capacité à protéger l'ADN des dommages dans les cultures de cellules humaines exposées aux radiations.

L'activité antioxydante de la curcumine est due à l'amélioration de l'activité de nombreuses enzymes antioxydantes, telles que Superoxyde dismutase (SOD), Catalase (CAT), Glutathion peroxydases (GPx), glutathion S-transférase (GST). La curcumine peut également augmenter les niveaux de Glutathion réduit (GSH) en régulant à la hausse la glutathion transférase (GT) et ses acides ribonucléiques messagers (ARNm). La curcumine peut également inhiber les enzymes génératrices des espèces réactives de l'oxygène (ROS), telles que lipoxygénase (LOX), cyclooxygénase (COX) et la xanthine oxydase (XO) (Figure 12); La curcumine est également agissant potentiellement comme un piègeur de radicaux peroxydes (Priyadarsini *et al*, 2003).

De plus ses dérivés naturels, la déméthoxycurcumine et la bis-déméthoxycurcumine exercent aussi des effets antioxydants moins importants (Cheikh Ali, 2012); et ils protègent *in vitro* les cellules endothéliales de cordon ombilical humain et les cellules de phéochromocytome de rat contre l'entrée de bêta-amyloïde, une substance qui induit le stress oxydatif et est impliqué dans la détérioration neuronale observée dans la maladie d'Alzheimer. Aussi la tétrahydrocurcumine qui est un dérivé hydrogéné isolée de la curcumine a une forte action antioxydante car sa structure comprend un groupement phénol et une β -dicétone (Chaudhary *et al*, 2010).

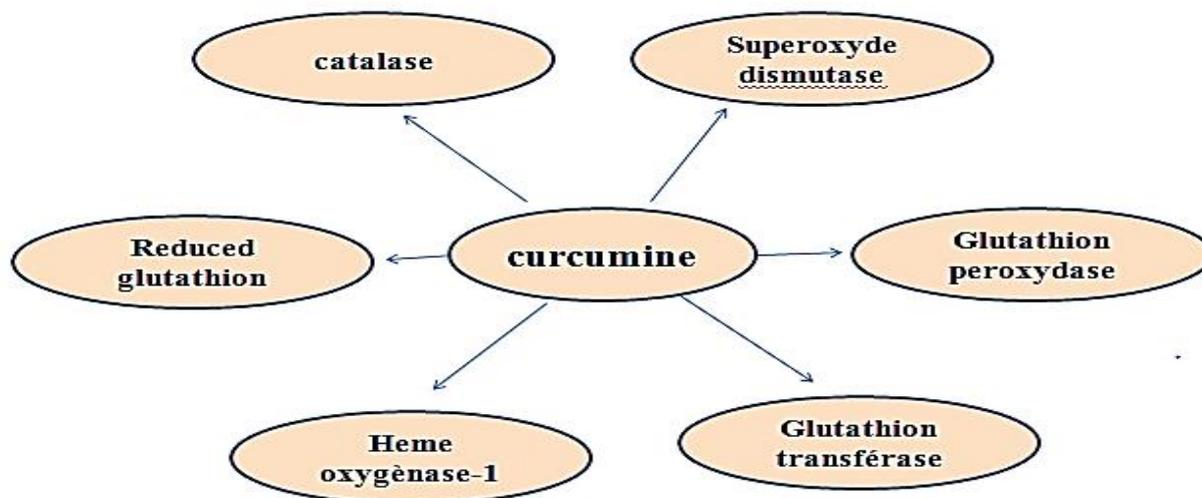


Figure 12: Différentes enzymes médiatrices de l'activité antioxydante de la curcumine (Seggani et Boukehil, 2017)

III-2- Activité anti inflammatoire

L'inflammation est un mécanisme de défense de l'organisme contre les agressions d'origines physiques, chimiques, biologiques ou infectieuses, indispensables à son intégrité. Cette réponse immunitaire protectrice peut être parfois néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène et de sa persistance, des anomalies de régulation et de production des cellules intervenant dans l'inflammation. Elle est souvent suivie par une dilatation des vaisseaux sanguins permettant la migration des cellules et de certaines molécules du sang vers les tissus où l'agression a été localisée, favorisant ainsi une rougeur, une chaleur, des œdèmes et douleurs (Diallo, 2019) ; Ces processus inflammatoires sont impliqués dans l'apparition d'un grand nombre de pathologies humaines telles que l'arthrite, le diabète, l'asthme, les allergies et le cancer (John *et al*, 2021).

Les composés phytochimiques issus du règne végétal sont très nombreux avec une gamme variée d'activités biologiques. Certains parmi eux, possèdent une activité anti-inflammatoire et ont pour cibles particulières la COX-1 et -2, les LOX, le NO et la phospholipase A2 (PLA2). Ces molécules présentent un intérêt grandissant car elles offrent des avantages par rapport aux anti-inflammatoires classiques, avec moins d'effets secondaires (Diallo, 2019).

Dans des études antérieures, des chercheurs ont constaté que la curcumine est un agent anti-inflammatoire dont l'activité peut être comparée à celle de médicaments stéroïdiens et non stéroïdiens l'indométhacine et la phénylbutazone (**Rai et al, 2015**).

Sharifi-Rad et al. (2020), ont démontré que la curcumine peut inhiber les facteurs de transcription pro-inflammatoires tels que le facteur-nucléaire kappa B (NF- κ B) et la protéine activatrice-1(AP-1), le facteur nucléaire érythroïde 2 – facteur 2 lié (Nrf2), les transducteurs de signal et activateurs de la transcription (STAT-1, -3, -4).

La curcumine agit en diminuant l'activité des macrophages qui sont responsables de la production des cytokines inflammatoires (**Kanoun, 2021**) ; comme le facteur de nécrose tumoral (TNF α), les interleukines (IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8) et le ligand de chimiokine. Elle module aussi les protéines tels que les protéines inflammatoire des macrophages 1 (MIP-1), les Protéine chimiotactique des monocytes-1(MCP-1), le Protéine C-réactive (CRP), les prostaglandines2 (PGE2) et les protéines (caspase-3, -9, Protéine de lymphome de cellules B- 2 (Bcl-2). Elle peut également réguler à la baisse des enzymes telles que hemeoxygénase-1(OH-1), XO, LOX-5 et COX-2, et inhiber les protéines kinases activées par les mitogènes (P38, PKC, PI3K, JNK, ERK, MAPK) et les voies impliquées dans la synthèse des enzymes de (NOS) (**Sharifi- Rad et al. 2020**) ; Les mécanismes anti-inflammatoires sont illustrés dans **la figure13**

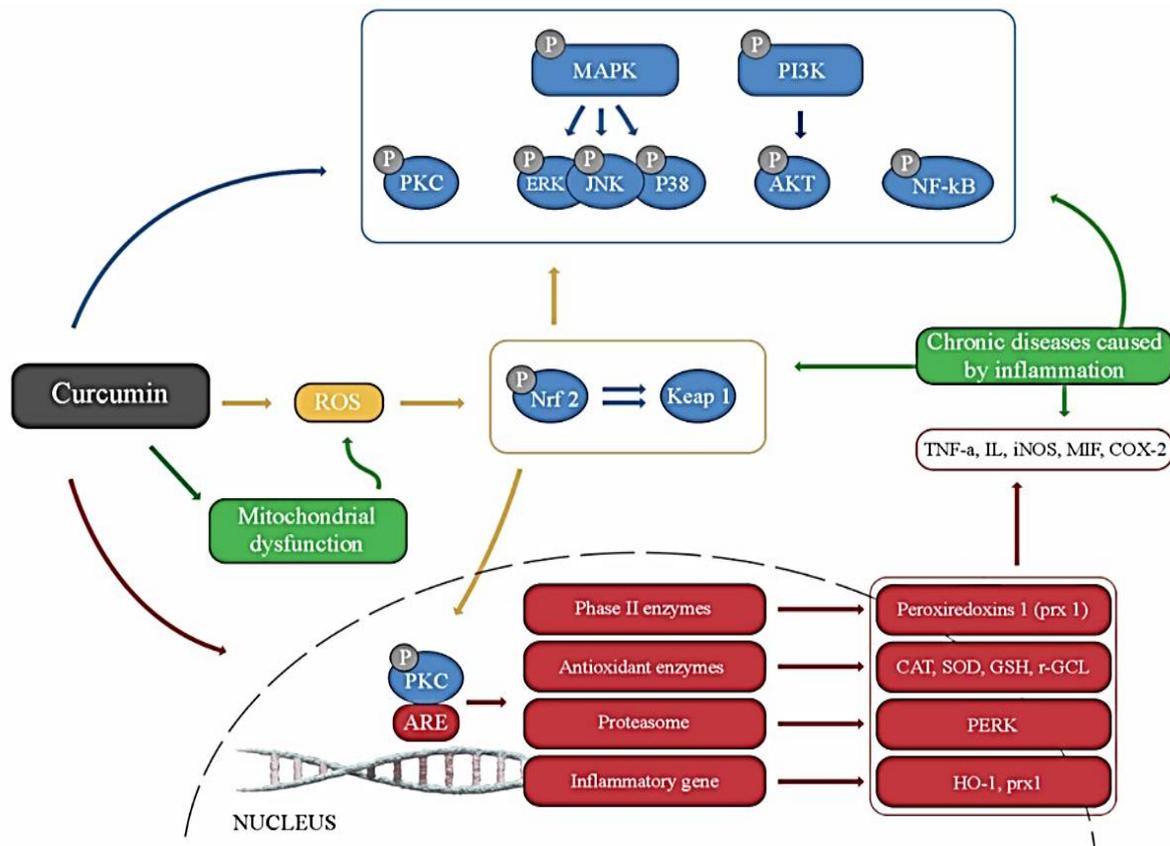


Figure 13: Les mécanismes anti-inflammatoires de la curcumine (Sharifi-Rad *et al.* 2020)

Omosa *et al.* (2017), ont démontré que l'extrait brut de *C. longa* avait un effet anti-inflammatoire sur l'arthrite induite par le collagène chez des rats mâles. Ils ont également montré qu'un dérivé de la curcumine bisdemethylcurcumin isolée de cette plante, était un agent anti-inflammatoire puissant comme indiqué par la suppression du (NF- κ B) induit par le (TNF α).

A titre d'exemple, différents tests d'extraits de *Curcuma longa* ont été étudiés (aqueux, éther de pétrole et alcool) sur un œdème aigu de la patte de rat induit par l'injection locale de carraghénine. Quatre heures après l'administration intrapéritonéale de curcuma, une réduction de l'œdème a été observée. L'extrait aqueux a été le plus actif, suivi de l'extrait à l'éther de pétrole. Tandis que l'extrait alcoolique s'est montré moins efficace. Néanmoins, aucun dosage n'a permis de quantifier les principes actifs présents dans le sérum (Vannson, 2020).

Liju *et ses collaborateurs* (2011) ont confirmé que l'huile de curcuma possède une activité anti-inflammatoire significative dans les modèles aigus et chroniques de l'inflammation. Dans

les modèles aigus, des œdèmes de la patte de rat induits par le carraghénane et le dextran ont été réduits par l'administration d'huile de curcuma.

Selon **He et al, (2015)**, le stress oxydatif continu et les dommages oxydatifs peuvent entraîner une inflammation chronique, qui à son tour peut être à l'origine de la plupart des maladies chroniques, notamment le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaire neurologiques, inflammatoires de l'intestin et les maladies pulmonaires. La curcumine un colorant jaune extrait du curcuma, présente de fortes activités anti-oxydantes et anti-inflammatoires lorsqu'elle est utilisée comme remède pour la prévention et le traitement des maladies chroniques

Ainsi, les recherches à ce jour suggèrent que l'inflammation chronique, le stress oxydatif et la plupart des maladies sont étroitement liés, et que les propriétés antioxydantes de la curcumine peuvent jouer un rôle clé dans la prévention et le traitement des maladies inflammatoires chroniques (**Sharifi-Rad et al, 2020**).

III-3-Activité anticancéreuse de *curcuma longa*

Le cancer est l'une des principales causes de décès, et dans le monde les chiffres des cas de cancer augmentent progressivement. Il existe un certain nombre de médicaments disponibles sur le marché pour remédier aux différents types de cancer, mais aucun médicament se trouve être pleinement efficace et sûr. Le principal problème dans la chimiothérapie du cancer est la toxicité des médicaments conventionnels. Toutefois, les plantes et les composés dérivés des plantes ont montré un effet efficace dans le traitement et la gestion des cancers. Aujourd'hui, la plupart des travaux de recherche sur les médicaments contre le cancer est visé sur les plantes et les composés naturels dérivés des plantes (**Shukla et al ,2018**).

Les médicaments anticancéreux sont répertoriés en différents sous-groupes sur la base de leur mécanisme d'action en tant qu'agents antiprolifératifs, agents bloquants cancérigènes ou antioxydants. *C. longa* contient une quantité importante de curcumine qui présentait les caractéristiques des trois sous-groupes avec divers mécanismes d'action biochimiques comme l'apoptose et la régulation des signaux de survie. Les enzymes, les récepteurs, les facteurs de croissance, les facteurs de transcription et les cytokines inflammatoires sont les principales cibles de la curcumine pour gérer les cancers (**Sultana et al ,2021**).

La curcumine à le pouvoir pour la prévention et le traitement du cancer, et aussi il est bien toléré et peut produire des effets antitumoraux chez les personnes présentant des lésions

précancéreuses ou qui présentent un risque élevé de développer un cancer. La curcumine peut également altérer l'efficacité de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Les données précliniques ont en effet montré que la curcumine peut à la fois inhiber la formation de tumeurs dans des modèles animaux de carcinogenèse et agir sur une variété des cibles moléculaires impliquées dans le développement du cancer. La Curcumine, seule ou en association avec autres agents, agit comme un agent potentiel contre les différents types de cancer tels que le cancer colorectal, le cancer du pancréas, du sein, de la prostate, du poumon, la leucémie et le lymphome, les cancers gastro-intestinaux, génito-urinaires, de l'ovaire, neurologiques et le cancer de la bouche (**Rai et al, 2015**).

Dewi et ses collaborateurs ,(2021), ont montré que la thérapie combinée à la curcumine avec oxaliplatine, 5-fluorouracile (5-FU) et leucovorine administrés en même temps qu'une dose de 5 mg a montré un bon effet anticancéreux sans aucun effet secondaire après cinq mois de traitement. Les effets anticancéreux sont également observés dans divers types de cellules cancéreuses, y compris la peau, le côlon, le duodénum et ovaire chez les animaux de laboratoire (**Shukla et al, 2018**).

En 1987, Kuttan et ses collègues ont effectué des essais cliniques sur 62 patients atteints des lésions cancéreuses. Il a été constaté que la curcumine est efficace et remarquable en cas de démangeaisons et des douleurs. **Yance et Sagar (2006)**, ont démontré que la curcumine prévient la carcinogenèse en affectant deux processus : l'angiogenèse et la croissance des cellules cancéreuses. Elle supprime également les métastases des cellules cancéreuses et induit l'apoptose (**Figure 14**)

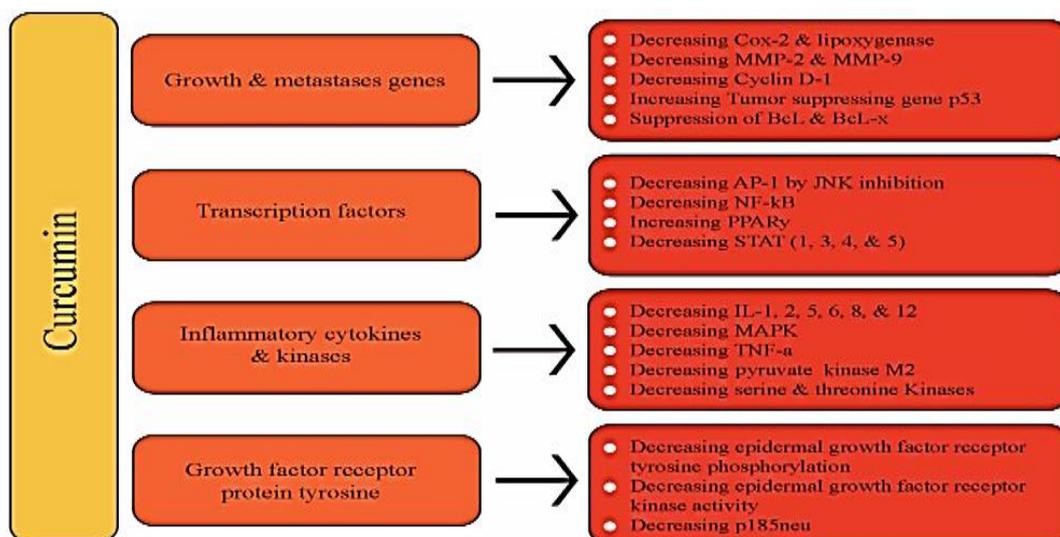


Figure 14: Cibles moléculaires de la curcumine dans les cellules cancéreuses (Sharifi-Rad *et al*, 2020)

Le rôle de l'angiogénèse dans le cancer est bien connu. En fait, les cellules cancéreuses peuvent produire de nouveaux vaisseaux sanguins par stimulation des facteurs proangiogéniques. Il a été démontré que la curcumine a une activité anti-angiogénique en inhibant les stimulateurs des facteurs angiogéniques, comme l'anti-facteur de croissance endothélial vasculaire et le facteur de croissance basique des fibroblastes. En fait, la curcumine s'est révélée capable de réguler à la baisse l'expression de facteur de la croissance basique des fibroblastes (VEGF) par la régulation de NF-κB et AP-1 (Sharifi-Rad *et al*, 2020).

Marquardt *et al*, (2015) ont testé l'effet de la curcumine dans des lignées cellulaires de cancer du foie sensibles et résistantes à la curcumine. Les auteurs ont découvert que dans les cellules sensibles à la curcumine le NF-κB était inhibé, tandis que les cellules résistantes à la curcumine conservaient la fonction de NF-κB (Shanmugam *et al*, 2015).

Le NF-κB est un facteur qui joue un rôle dans l'initiation et le développement du cancer où se lie à l'ADN et provoque la transcription des gènes impliqués dans la tumorigénèse, l'inflammation et l'anti-apoptose, et aussi est un régulateur positif de la prolifération cellulaire et de l'angiogénèse. La curcumine inhibe l'NF-κB par l'inhibition de l'activation des inhibiteurs de la kinase B (IKK) qui joue un rôle dans l'activation de NF-κB. En plus, la curcumine peut supprimer les gènes qui jouent un rôle dans la prolifération des cellules cancéreuses telles que Bcl-2, cycline D1, IL-6, COX-2 et MMP (métallopeptidase matricielle) (Shukla *et al*, 2018) ; et elle régule positivement les gènes apoptotiques tels que le p53, bax et Bcl-xs (Rai *et al*, 2015).

La curcumine induit l'expression de p53 dans diverses lignées cellulaires comme le gliome et le cancer de la prostate. Le p53 est un suppresseur de tumeur et facteur de transcription et est un régulateur essentiel dans de nombreux processus cellulaires, y compris la transduction du signal cellulaire, la réponse aux dommages à l'ADN, la stabilité génomique, le contrôle de cycle cellulaire et l'apoptose (**Shukla et al, 2018**).

La curcumine agit sur l'insensibilité aux facteurs inhibiteurs de cycle cellulaire en induisant l'expression des gènes codant pour des protéines inhibitrices du cycle cellulaire tels que la protéine de rétinoblastome (PRb) ou p53. Cette induction est liée à l'inhibition médiée par la curcumine de la voie de signalisation ErbB1-Akt qui entraîne une activation de la protéine p53 en cas de stress oncogénique (**Jourdan, 2015**); De la même façon **Lee et Chung (2010)**, ont montré que la curcumine par l'activation de la protéine p53 réprime indirectement la production de télomérases ce qui permet de réduire la taille des télomères et diminue le nombre de réplifications possibles de la cellule tumorale issue de cancers pulmonaires. Il empêche également l'activité de l'enzyme topoisomérase nécessaire à la réplication de l'ADN (**Rai et al, 2015**).

La curcumine a également un effet anti-inflammatoire en inhibant les enzymes LOX et COX qui sont généralement élevées aux états d'inflammations au cours du cancer. L'expression excédante de la COX-2 provoquera la prolifération des cellules malignes et une invasion. Les COX-2 jouent aussi un rôle dans la synthèse des PGs à partir de l'arachidonate qui joue un rôle dans le développement des tumeurs (**Dewi et al, 2021**).

La surproduction de PG suite à l'induction de la traduction de COX-2 induit une inflammation tissulaire continue en situation tumorale. Ceci est propice à la vasodilatation et à l'apport de nutriments contribuant ainsi à la croissance de la masse tumorale et peut également faciliter la dissémination des cellules tumorales vers les vaisseaux sanguins puis les autres organes (processus métastatique). L'inhibition de la synthèse des PGs par la curcumine a de l'influence sur plusieurs caractéristiques du processus cancéreux. La concentration de NF- κ B est dépendante de nombreux facteurs dont la présence des PGs, et NF- κ B intervient également dans les cascades apoptotiques en régulant la sécrétion de microARN-21 qui est un pro-apoptotique. La diminution de la production des PGs entraînée par la curcumine va donc avoir un impact pro-apoptotique (**Jourdan, 2015**).

III-3-1-Effets pharmacologiques de la curcumine dans le cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) est la deuxième cause de décès dans le monde et touche principalement les hommes, environ 20% de son incidence est par disposition familiale due à des syndromes héréditaires. Le traitement du CCR implique une intervention chirurgicale et chimiothérapie. Cependant, Les effets secondaires des traitements et l'émergence rapide de preuves de résistance aux médicaments incitent à la création de médicaments plus efficaces (**Villegas *et al*, 2021**); Le cancer du côlon métastatique peut être supprimé par la curcumine, qui a un effet radioprotectif sur les cellules normales, et augmente la radiosensibilité des cellules cancéreuses. (**Dewi *et al*, 2021**).

Villegas *et al*, (2021) ont démontré que la curcumine arrête le cycle cellulaire en inhibant des voies multiples impliquées dans le CCR. Dans les intestins, la curcumine régule à la baisse les voies d'auto-renouvellement dans le cancer, les cellules souches, les gènes et protéines anti-apoptotiques.

L'administration de curcumine en supprimer la survenue de métastases du cancer du côlon, en supprimer le métallopeptidase matricielle (MMP) qui joue un rôle dans la néovascularisation, la migration des cellules endothéliales et la formation tubaire. Les MMP qui jouent un rôle dans la néovascularisation sont la MMP- 2 et MMP-9 (**Dewi *et al*, 2021**).

La curcumine induit l'apoptose en augmentant l'activation des ROS et P53, et inhibe les voies activées dans le CCR telles que la voie PI3K/AKT/mTOR qui conduit à l'expression de c-myc, qui est la clé de la progression, de la survie et de la chimiorésistance. La curcumine inhibe la voie Wnt/ β -caténine ainsi que la voie inflammatoire NF- κ B et est capable d'induire l'expression d'ARNm qui régule négativement la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) (**Villegas *et al*, 2021**). Elle peut provoquer l'apoptose dans les cellules cancéreuses du côlon sans causant des effets cytotoxiques sur les cellules saines (**Dewi *et al* 2021**).

Selon **Ismail, et ses collaborateurs (2019)** dans les cellules cancéreuses de CCR, la curcumine induit l'apoptose par l'augmentation de la génération ROS, Un excès dans les niveaux de ROS comme l'oxygène singulier et, entraîne deux conséquences importantes, la réduction de l'intégrité de la membrane mitochondriale et des dommages à l'ADN, avec activation de p53 et l'augmentation de Bax protéine. Dans ce sens la curcumine diminue également le Bcl-2 avec la libération de cytochrome C et l'activation de la caspase 3 conduisant à l'apoptose (**Figure 15**).

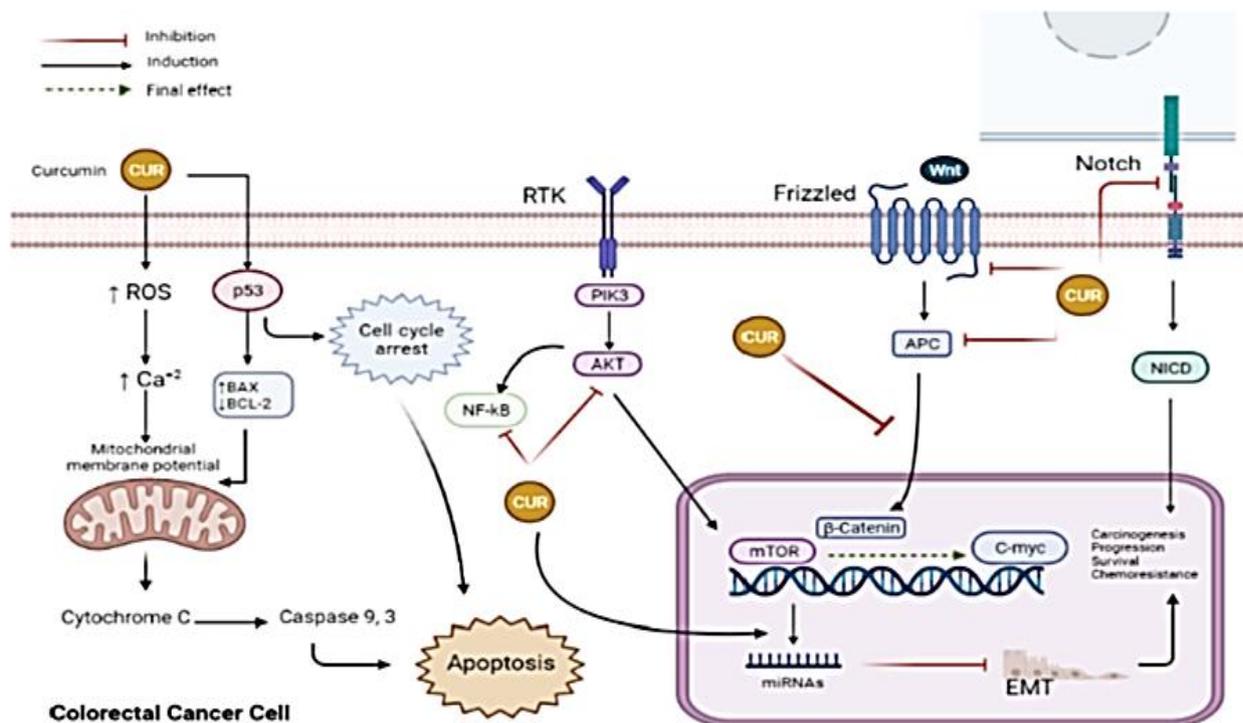


Figure 15: Principales voies de signalisation régulées par la curcumine dans les cellules cancéreuses colorectales (**Villegas et al ,2021**).

Les effets biologiques finaux de la curcumine sur les cellules cancéreuses sont similaires aux résultats de la thérapie au 5-FU. Le 5-FU est le médicament de première intention dans le traitement du CCR, mais la résistance à ce médicament est habituelle. C'est un défi important à relever pour atteindre l'efficacité du traitement (**Hammond et al, 2016**); L'efficacité du 5-FU a été évaluée en concomitance avec la curcumine par des dosages *in vitro* et *in vivo*, confirmant l'effet synergique de la curcumine qui agit comme un chimiosensibilisant, renforçant l'effet du 5-FU dans les traitements des cancers (**Villegas et al ,2021**); Ce médicament exerce son action par inhibition directe du thymidylate synthase (TS) indispensable à la réplication cellulaire. L'inhibition de TS par le 5-FU pendant la phase S du cycle cellulaire provoque un déséquilibre nucléotidique et l'incorporation de métabolites du 5-FU en l'ADN et l'ARN, et entraînant

l'activation de P53 qui stoppe la progression du cycle de la phase S à la phase G2 et activé les mécanismes pro-apoptotiques (Longley *et al* ,2003).

Shakibaei *et al.* (2015) ont démontré dans des cultures d'alginate (3D) des cellules HCT1169 (normale) et des cellules HCT116R (résistantes au 5-FU) que le Co-traitement à dose fixe de curcumine (5 µg) et différentes concentrations de 5-FU permet d'obtenir un diminution de l'IC50 du 5-FU de 6 nm à 0,8 nm dans HCT116, et à 0,1 nm dans HCT116R. Les auteurs ont observé que la curcumine peut inverser la multi-résistance aux médicaments (MDR) dans les lignées cellulaires de cancer du côlon (Villegas *et al*, 2021).

Toden *et al.* (2015) ont rapporté que la curcumine régule positivement l'expression des ARNmi suppresseurs d'EMT, qui améliorent l'activité du 5-FU pour inhiber la formation des colonies des lignes cellulaires résistantes (Figure 16) ; La curcumine augmente la chimiosensibilité à d'autres médicaments par la régulation négative des protéines MDR (P-gp et MRP) qui empêchent l'efflux de médicaments et contribuent à l'arrêt du cycle cellulaire par l'activation concomitante de P53 et induit l'expression de protéines pro-apoptotiques. La curcumine inverse la chimiorésistance au 5-FU par inhibition directe de la β -caténine, la clé de la progression de l'EMT via une régulation positive de TET et NK2 (Villegas *et al*, 2021).

De plus, les voies de signalisation NKD2 et Wnt conduisant à l'activation du TCF-4 le partenaire de liaison de la β -caténine dans le côlon qui médie les effets d'activité d'hypersignalisation de la β -caténine, qui stimule une variété des gènes promoteurs dans le noyau et entraînant la prolifération, la différenciation, la progression de l'EMT et la progression néoplasique (Anwar *et al* ,2020); Ainsi, la curcumine possède des effets synergiques avec le 5FU, étant efficace pour la chimiosensibilisation, l'inhibition de la prolifération et l'augmentation de l'apoptose (Lu *et al* ,2020).

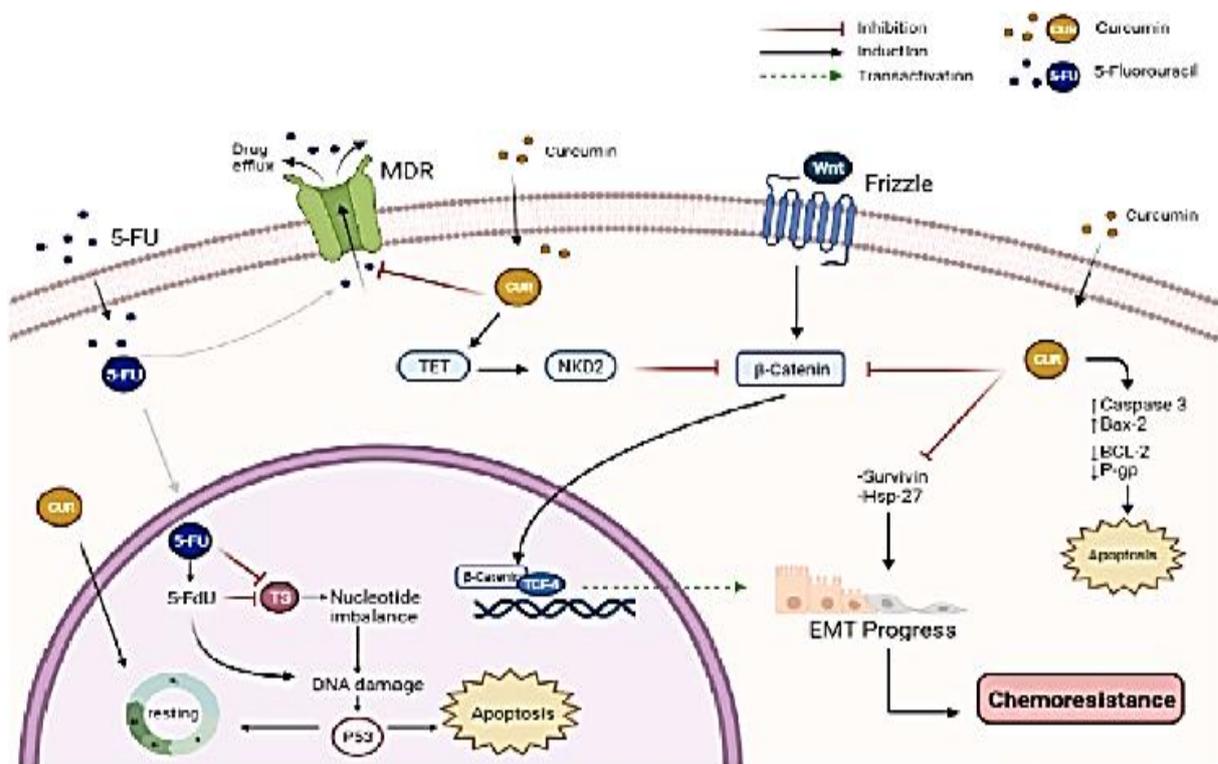


Figure 16: Rôle de la curcumine dans le traitement adjuvant du CCR (Villegas *et al*, 2021).

III-4- Activité anti diabétique du *curcuma longa l*.

Le diabète sucré est l'un des troubles du système endocrinien les plus courants (Mahesh *et al*, 2004) ; dû à un défaut ou insuffisance de sécrétion d'insuline, ce qui entraîne une hyperglycémie chronique. On peut distinguer deux types de diabète, le diabète type 1 environ 10% des patients survient généralement à un âge jeune (inférieur à 20ans). Il est caractérisé par un manque absolu de l'insuline causé par une réduction de la masse des cellules bêta du pancréas. Cela peut être le résultat de processus auto-immun. Le diabète de type 2, environ 90% des diabétiques débute généralement après l'âge de 30 ans comme une maladie multifactorielle qui peut entraîner une mauvaise sécrétion d'insuline, un dysfonctionnement d'insuline et / ou une résistance à l'insuline au niveau des tissus périphériques (Gaizi, 2022); Un grand nombre d'études sont en cours de réalisation afin de trouver les substances naturelles qui pourraient réduire la sévérité du diabète. Bien que certains médicaments soient disponibles, l'utilisation prolongée de ces derniers est parfois responsable d'effets secondaires (Mahesh *et al*, 2004).

Ahmad et ses collaborateurs (2014), ont montré que *C. longa* peut agir comme un antidiabétique en particulier le diabète de type 1, hépatoprotecteur et un antioxydant. Ils ont montré que l'administration de l'extrait méthanolique de cette plante à un lapin diabétique induit par alloxane améliore de manière significative les niveaux de glucose sérique, de transaminases sériques, et l'activité anti-oxydante, tandis que l'extrait aqueux stimule la sécrétion d'insuline par tissu pancréatique des souris sous les deux conditions, de hypo et hyper glycémiques. Cet extrait induit aussi une stimulation de l'absorption du glucose à partir des tissus du muscle abdominal en présence et en absence d'insuline (**Mohankumar et McFarlane, 2011**).

Selon **Khan et ses collègues (2014)**, l'extrait d'acétate d'éthyle de curcuma possède un potentiel inhibiteur de la glycation des protéines plus élevée que celle de l'acide ascorbique, tandis que l'extrait méthanolique a montré une activité anti-glycation avec une concentration minimale inhibitrice de 50 (CMI50) de 324 ug / ml.

La capacité antidiabétique de l'huile volatile de *C. longa* en termes de sa capacité à inhiber les activités de la glucosidase a également été évaluée. Il a été constaté que l'inhibition des enzymes glucosidase par les huiles volatiles est plus efficace que le médicament de référence standard l'acarbose. Ar-turmérone, étant le principal composant volatile dans le rhizome, a également montré une puissante inhibition de l' α -glucosidase (IC50 de 0,28 μ g) et α -amylase (IC50 de 24,5 μ g) (**Lekshmi et al, 2012**) ; Il a également été constaté que les curcuminoïdes et les sesquiterpénoïdes de *C. longa* suppriment une augmentation de niveau de la glycémie dans le sang des souris diabétique de type 2 (**Omosa et al, 2017**).

Dans la plupart des régions du monde, l'une des principales causes de décès est le type 2 de diabète. Le DT2, est un trouble métabolique chronique caractérisé par l'absence d'insuline avec une glycémie élevée qui affecte un grand nombre de personnes dans le monde. En outre, il est un facteur important de complications microvasculaires (**Vafaeipour et al, 2022**).

La curcumine et autres composés bioactifs présents dans le curcuma ont été proposés pour lutter contre le DT2 et agir comme un hypoglycémiant par la régulation positive de l'insuline, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, et la diminution de l'absorption cellulaire de glucose (**Zhang et Kitts, 2021**).

Selon **Vafaeipour et al. (2022)**, les effets du curcuma sur le diabète comprennent l'abaissement de la glycémie et l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) et l'augmentation de la sensibilité à

l'insuline. Sur la base de ses effets antioxydants, la curcumine peut ajuster la résistance à l'insuline (Karłowicz-Bodalska *et al*, 2017) ; elle baisse aussi le taux de glycémie en diminuant la production hépatique de glucose et stimule également l'absorption du glucose par amplification des gènes, y compris les transporteurs de glucose 4 (GLUT4), GLUT2 et l'expression de GLUT3 (Ghorbani *et al*, 2014).

Kuroda *et al*. (2005), ont également montré que l'extrait d'éthanol de *C.longa* est un ingrédient prometteur d'aliments fonctionnels pour la prévention et ou l'amélioration du DT2 et que les composés 1,3-déméthoxycurcumine, et bis déméthoxycurcumine contribuent principalement aux effets anti diabétique via l'activation de récepteurs γ activés par les proliférateurs de peroxydase (PPAR γ). La curcumine peut induire l'activation de le PPAR- γ , la réduction du glucose plasmatique et l'activation des enzymes de glycolyse, la stimulation de la glucokinase hépatique, l'élévation de teneur en glycogène hépatique et la régulation à la baisse des enzymes de la gluconéogénèse par la prévention de la glucose-6-phosphatase et de l'activité de phosphoénol pyruvate carboxykinase (Vafaeipour *et al*, 2022) (Tableau V).

Tableau V: Effets du curcuma (*Curcuma longa*) et la curcumine sur l'hyperglycémie (Vafaeipour *et al*, 2022).

Composé	Résultats	Ligne cellulaire	Mécanisme d'action
Curcumine	↓Stress oxydatif ; Inhiber l'inflammation vasculaire	<i>In vivo</i> , rats males Sprague-Dawley	↓IL-6, MCP-1, TNF- α , glucose, HbA1c, stress oxydatif
curcuma	↓Glycémie	<i>In vivo</i> , souris femelles	Activation de PPAR- γ
Oléorésine de curcuma, et huile essentielle	↓Glycémie, masse Graisseuse abdominal ; expression régulée à la hausse des gènes liés à la glycolyse	Souris KK-Ay/Ta Femelles diabétiques <i>in vivo</i>	Contrôle de la glycémie et des masses de tissu adipeux abdominal
nano curcumine	↓HbA1c, FBS, score total de neuropathie, score réflexe total, température, sévérité du DSPN	Humains, patients diabétiques	—

III-4-1-Effets de *curcuma longa* sur l'insulinorésistance et l'obésité

Le DT2 est intimement associée avec l'obésité (**Shao-Ling et al, 2009**). La sensibilité à l'insuline altérée en association avec l'obésité est considérée comme due à la présence de haute concentrations d'acides gras libres dans le plasma et les tissus (**Alappat et Awad, 2010**); ce qui conduit à une lipotoxicité responsable de l'insulinorésistance musculaire (**Lecerf, 2012**); il a été constaté des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires dans la résistance à l'insuline associée à l'obésité et DT2 (**Müller et al, 2002 ; Pitsavos et al, 2007**).

Dans l'obésité, la résistance à l'insuline induite principalement par les acides gras libres à médiation de l'activation de NF-kB. Le NF-KB joue un rôle essentiel dans le développement de l'insulinorésistance (**Alappat et Awad, 2010**) ; et son activation provoque la surproduction du TNF-a et l'IL -6 des adipocyte(**Shao-Ling et al 2009**) ; qui peut perturber l'activité transcriptionnelle des récepteurs d'insuline IRS-1 et des protéines transporteurs, tels que le GLUT-4 (**Alappat et Awad, 2010**); donc le rôle de la curcumine comme un inhibiteur de NFkB est de participer à la diminution de l'insulinorésistance (**Shao-Ling et al, 2009**).

Des niveaux accrus de stress oxydatif du réticulum endoplasmique dans les tissus adipeux et le foie sont associés à l'obésité. La curcumine a provoqué une réduction de stress des ER avec l'expression accrue des gènes de Sirtuin 1 (Sirt1), et des facteurs de transcription, ce qui améliore l'insulinosensibilité. L'accumulation des produits de glycation avancée (AGEs) dans le corps, en raison de la glycation non enzymatique des protéines est associée à plusieurs états pathologiques tels que le vieillissement et le diabète sucré. D'où une plante ayant un potentiel d'anti- glycation et anti-oxydation peut servir d'agent thérapeutique pour les complications diabétiques et le vieillissement. Le potentiel inhibiteur de la glycation des protéines de l'extrait d'acétate d'éthyle de curcuma a été 800 fois plus élevée que celle de l'acide ascorbique, tandis que l'extrait méthanolique a montré une activité anti-glycation avec une concentration minimale inhibitrice 50 (CMI50) de 324 ug / ml (**Khan et al, 2014**) (**Tableau VI**).

Chez les souris obèses par défaut en leptine, la curcumine diminue le taux d'HbA1c et améliore l'insulinosensibilité. Elle agit en activant la glycolyse et inhibant la néoglucogenèse hépatique, tandis que chez le rat rendu diabétique par un régime hyperlipidique et par la streptozotocine, il a été démontré que la curcumine à la dose de 50,150, 250 mg/kg de poids corporel réduisait la glycémie et améliorait l'insulinorésistance au niveau des muscles squelettiques par l'

augmentation de l'oxydation du glucose et des acides gras, l'augmentation de l'expression de l'AMPK, de la captation des acides gras et de la CPT-1 impliquée dans l'oxydation mitochondriale des acides gras, et aussi l'inhibition de l'expression de la pyruvate déshydrogénase (glycolyse) et de la glycogène synthase (**Lecerf, 2012**); L'utilisation des analogues synthétiques de la curcumine tels que ferulamides a été suggérée pour le traitement de l'hyperglycémie associée à des syndromes métaboliques(**Alappat et Awad, 2010**).

Le mécanisme dont la curcumine provoque l'hypoglycémie et l'effet antidiabétique dans les cellules β pancréatiques est présenté dans **la Figure 17**. La curcumine atténue la résistance à l'insuline induite par le glucose élevé dans des cellules d'insulinome de rat en culture (INS-1), un modèle par lequel la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques a été étudiée. La curcumine augmente l'expression et la sécrétion d'insuline par l'activation de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), la protéine kinase B (AKt) et la voie de signalisation du (GLUT2). En plus, La curcumine agit pour réguler positivement la phosphorylation de récepteur de l'insuline (IR), le IRS-1, le PI3K et l'Akt, qui à leur tour augmentent l'expression de l'homéobox-1 pancréatique et duodénale (PDX-1), et sous-quantifier l'ARNm de l'insuline. Cet effet est lié à l'augmentation du niveau de l'activité de GLUT2 et du glucokinase (GCK), qui sont à la fois nécessaire pour réguler l'absorption et le métabolisme du glucose cellulaire (**Zhang et Kitts, 2021**).

La curcumine est efficace à atténuer le stress oxydatif induit par une teneur élevée en glucose et qui déclenche l'apoptose de manière dose-dépendant, et l'observation se fait par l'utilisation des cellules β pancréatique de souris. La curcumine aussi diminue ce stress par une expression régulée à la baisse de la protéine homologue C/ protéine rehausseur de liaison (EBP) (CHOP) et par une expression régulée positivement de PPAR γ activé par le coactivateur-1 α (PGC-1 α), avec un effet de suppresseur sur la phosphorylation de la kinase régulée par le signal extracellulaire1/2 (ERK1/2) (**Hou et al ,2020**) ; Dans les adipocytes et les hépatocytes, la curcumine réduit l'absorption de glucose par l'inhibition de la translocation de GLUT4 à partir du cytosol à la membrane plasmique et en interférant avec la voie de signalisation IRS/PI3K/Akt (**Tang et Chen, 2010**).

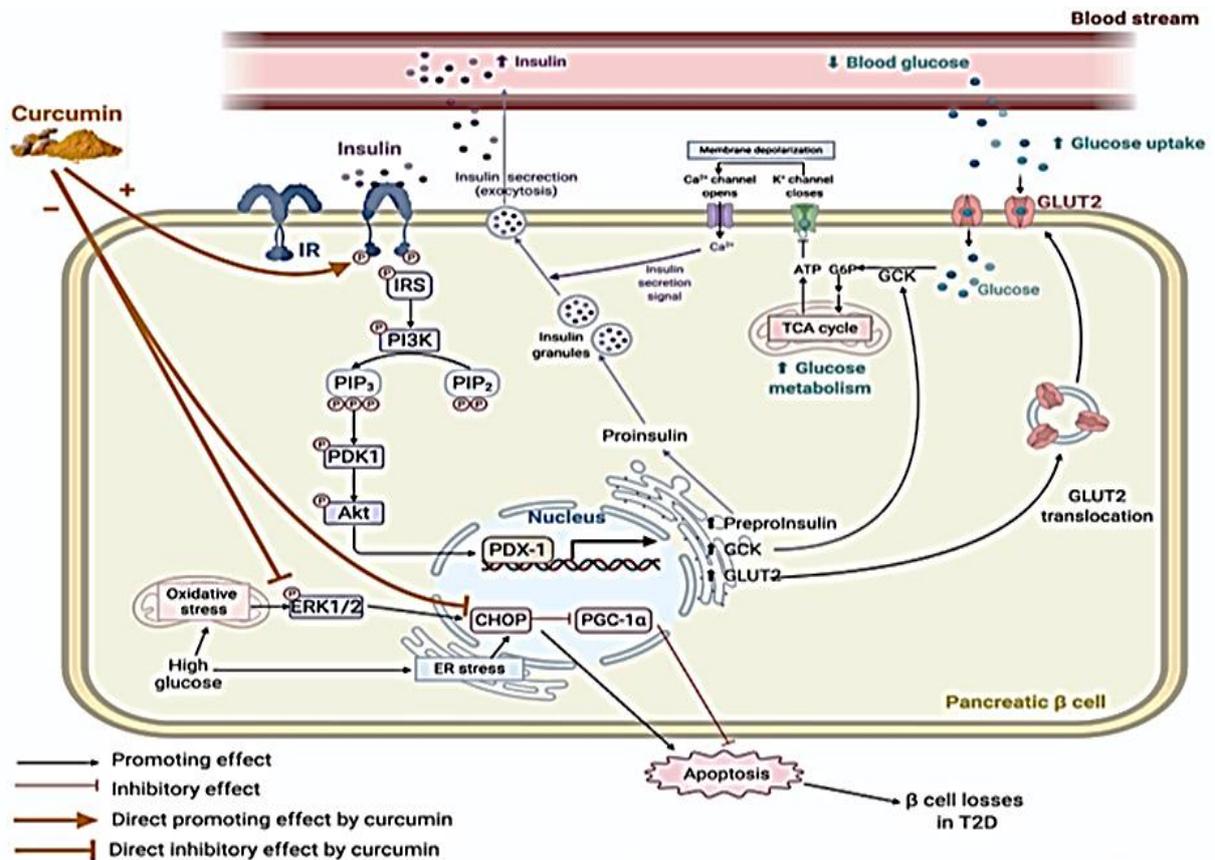


Figure 17: Mécanismes des signaux des cellules β pancréatiques impliqués dans les événements hypoglycémiques et antidiabétiques attribués à la curcumine (Zhang et Kitts, 2021).

III-5- Activité antimicrobienne du *curcuma longa l.*

Les infections bactériennes sont causées par différents micro-organismes et sont la cause des maladies les plus fatales et les épidémies les plus fréquentes. De nombreux antibiotiques sont développés pour les traiter, cependant leur utilisation abusive est à l'origine de l'apparition de la multi résistance bactérienne (Yala *et al* 2001); Il semble donc important de trouver une alternative à l'utilisation des antibiotiques classiques. Les remèdes à base des plantes constituent une alternative dans les systèmes de soins primaires et donc, une voie prometteuse pour le développement des médicaments traditionnellement améliorés. Récemment, beaucoup des chercheurs s'intéressent aux plantes médicinales pour leur richesse en métabolite secondaire à savoir les polyphénols, les flavonoïdes et les tannins, qui possèdent des activités antimicrobiennes (Abdallah *et al*, 2019).

Chaudhary *et al.* (2010), ont rapporté que la curcumine à une activité antivirale, contre le VIH-1 et elle agit comme un inhibiteur de l'intégrase et ont suggéré que les analogues de la

curcumine pourraient être développés comme médicaments anti-SIDA. L'activité antivirale de la curcumine est également connue pour le traitement contre le virus de l'hépatite et le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1) (**Rai et al, 2015**).

Des chercheurs ont démontré que les extraits aqueux et éthanoliques de rhizome de curcuma ont un pouvoir inhibiteur modéré sur *Staphylococcus sp*, *Escherichia coli*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* et *Salmonella*. De plus, la curcumine possède une activité contre *Helicobacter pylori*, par la régulation de l'expression des MMP3 et MMP9 qui sont des molécules présentes dans *H. pylori* (**Rai et al 2015**).

Tefanie, (2015) a étudié l'activité antibactérienne des huiles essentielles de *Curcuma longa* contre des souches de *Escherichia coli* et de *staphylococcus aureus* en terme des zones d'inhibition par la méthode de diffusion de disque et a montré que *E. coli* est la plus sensible par rapport à *S.aureuse* qui est moins sensible. Aussi, les nanoparticules de la curcumine ont une activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, et *Pseudomonas aeruginosa* (**Rai et al ,2015**).

Selon **Ungphaiboon et al. (2005)**, l'extrait méthanolique de *C. longa* a montré une activité antifongique contre *Cryptococcus neoformans* (valeur CMI de 128 µg/ml) et *Candida albicans* (CMI de 256 µg/ml). Tandis que l'extrait d'hexane à 1000 µg/ml a montré un effet antifongique contre *Phytophthora infestans* et *Erysiphegraminis*. Il inhibe la croissance des champignons *Piedraiahortae*, et *Helminthosporium sp.* (**Omosa et al, 2017**) ; et il possède aussi une activité antifongique contre *Penicillium notatum* et *Aspergillus niger* (**Rai et al, 2015**).

Dans une autre étude animale, **Dujicet ses collaborateurs, (2009)** ont montré que l'huile de curcuma inhibe les dermatophytes et les champignons pathogènes chez des cobayes à 7 jours après l'application du curcuma.

La curcumine possède une activité antiparasitaire intéressante (**Cheikh Ali, 2012**) ; en tant qu'agent anti-protozoaire. La curcumine et la bisdéméthoxycurcumine ont montré une activité modérée *in vitro* contre le *Plasmodium falciparum* (**Chaudhary et al, 2010**); à cause de cette activité, la curcumine peut représenter un nouveau traitement pour l'infection paludique provoquée par ce parasite. L'administration orale de la curcumine aux souris infectées par *Plasmodium falciparum* induit une diminution dans la parasitémie de 80 à 90 % et une amélioration significative de leur survie (**Cheikh Ali, 2012**) (**Tableau VI**).

Chaudhary et al. (2010), ont déclaré que des extraits éthyliques du curcuma ont montré des effets répulsifs sur les espèces d'insectes *Aedesaegypti*, *Sitophilusoryzae*, *Spodepteralitura* et des effets nématocides contre *Meloidogyneincognita*.. Ainsi, les activités trypanocide et leishmanicide de la curcumine ont également été évaluées *in vitro*. En ce qui concerne l'activité trypanocide, la CI50 de la curcumine est de $46,52 \pm 4,94 \mu\text{M}$ et pour l'activité leishmanicide, la curcumine a une $\text{CI50} = 37,6 \pm 3,5 \mu\text{M}$ (**Tableau VI**)

TableauVI: Viabilité des différentes souches parasitaires confrontées à différentes concentrations d'huiles essentielles de *Curcuma longa* (**cheikh Ali ,2012**).

Souches	<i>Curcuma longa</i> CI50
<i>Plasmodium falciparum</i>	$3,25 \pm 0,6 \mu\text{M}$
<i>Leshmania</i>	$37,6 \pm 3,5 \mu\text{M}$
<i>Trypanosoma</i>	$46,52 \pm 4,94 \mu\text{M}$

III-6- Effets cardioprotecteurs du *curcuma longa l*.

Les maladies cardiovasculaires (MCV) touchent comme leur nom l'indique, le cœur et tous les vaisseaux sanguins qui parcourent tout le corps et le cerveau. Les maladies cardiovasculaires regroupent une catégorie d'accidents variés, qui reposent sur une base commune, l'atteinte du cœur ou des vaisseaux sanguins (**Daigle, 2006**).

Les médicaments à base des plantes sont traditionnellement utilisés dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires et peuvent aider à modifier leur progression (**Keihanian et al, 2018**).

Des études ont montré que la curcumine est efficace pour se protéger contre les MCV (**Sharifi-Rad et al, 2020**). Dans les MCV, les avantages de la curcumine sont principalement liés à ses effets protecteurs sur l'athérosclérose, l'hypertrophie cardiaque, l'insuffisance cardiaque, les complications cardiovasculaires diabétiques (**Salehi et al, 2020**) ; l'agrégation plaquettaire et son activité anti-oxydante (**Nasri et al, 2014**).

La cause principale de l'apparition des maladies cardiovasculaires est l'athérosclérose (**Daigle, 2006**) ; qui est une maladie touchant les artères de gros et moyen calibre. Elle implique un dépôt

de matières grasses, de cholestérol, de glucides simples et complexes, de plaquettes et de fibrine qui obstrue progressivement l'artère (Leroy, 2019).

La curcumine abaisse le taux de cholestérol, Cela a été prouvé par des études menées sur des rats, où on leur a donné une dose de 0,1% de curcumine lors d'un régime riche en cholestérol. Une diminution du cholestérol a été observée d'environ 50% par rapport à des rats qui avaient reçu la même quantité de cholestérol sans curcumine (Leroy, 2019); Ces résultats ont été confirmés par l'étude de Nasri et ses collaborateurs (2014), sur 18 lapins athérosclérotiques donné 1.6 à 3.2 mg / kg / jour de l'extrait de curcuma qui ont démontré une diminution de la sensibilité de LDL pour la peroxydation des lipides, en plus d'abaisser le taux de cholestérol et de triglycérides de plasma. L'effet de curcuma sur le taux de cholestérol peut être dû à la diminution de l'absorption du cholestérol dans l'intestin et une conversion accrue de cholestérol en acides biliaires dans le foie.

Chez des souris soumises à un régime riche en cholestérol, la prise de curcumine améliore les lésions précoces d'athérosclérose sur l'arc aortique et réduit l'infiltration lipidique de façon identique à la lovastatine (Shin et al, 2011).

La curcumine agit non seulement via le métabolisme lipidique, mais aussi par un effet antiprolifératif sur les cellules endothéliales vasculaires. Sur des cultures des cellules musculaires lisses aortiques humaines, la curcumine inhibe le TNF α qui induit la migration de ces cellules à travers l'inhibition de NF κ B et l'inhibition de l'activité et de l'expression des MMPs impliquées dans la dégradation et le remodelage de la matrice extracellulaire entourant ces cellules. Or, la migration de ces cellules du média jusqu'à l'espace sous-endothélial est un élément clé du développement de l'athérosclérose. La curcumine réduit aussi la production de NO, probablement en inhibant l'iNOS dans les macrophages, ce qui serait également médié par NF κ B. Enfin, la curcumine stimule la production de HO-(hèmeoxygénase), une protéine qui protège les cellules du stress oxydatif et inhibe la progression de l'athérosclérose chez la souris apoE déficiente (Lecerf, 2012) ; Toutes ces actions illustrent l'importance de la curcumine dans la prévention de l'athérosclérose (Leroy, 2019).

Keihanian et al. (2018), ont montré que l'effet cardioprotecteur de la curcumine est dû à sa puissante activité dans l'hémostase, l'anticoagulation et la fibrinolyse.

La curcumine agit en tant qu'antiagrégant 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 (**Leroy, 2019**).

Les propriétés anticoagulantes de la curcumine et de son dérivé bisdéméthoxycurcumine (BDMC) ont été déterminées en surveillant le temps de thromboplastine partielle activée (aPTT), le temps de prothrombine (PT) ainsi que les activités de génération de thrombine et de facteur X activé (FXa). Les données ont montré que la curcumine et la BDMC prolongeaient significativement l'aPTT et le PT et inhibaient les activités de la thrombine et du FXa (**Kim et al, 2012**).

Alappat et Awad, (2010) confirment que la curcumine active l'élément de réponse antioxydant Nr-f2 dépendant dans les cellules endothéliales qui conduit à l'induction de HO-1 responsable d'effets cytoprotecteurs et anti-inflammatoires contre le stress oxydatif. Elle protège aussi l'endothélium pendant l'atherogenesis. De plus, **Yao et ses collègues, (2016)** ont découvert que la curcumine réduit l'expression du récepteur de l'angiotensine II de type 1 (AT1R), prévenant ainsi les maladies cardiovasculaires. En effet, la curcumine diminue le potentiel de liaison du promoteur du gène AT1R avec la protéine de spécificité 1 (SP1).

Cao et al. (2018), ont démontré aussi que la curcumine peut atténuer l'insuffisance cardiaque chronique par l'augmentation de p38 MAPK, JNK et ASK1.

Selon **charoen et Phrommintikul, (2009)** la curcumine inhibe l'histone acétyltransférase (p300-HAT) en améliorant le développement de l'hypertrophie cardiaque et de l'insuffisance cardiaque dans des modèles d'animaux, de plus ses effets anti-inflammatoires peuvent avoir la possibilité de prévenir les arythmies auriculaires. Aussi, la curcumine joue un rôle dans la prévention de certaines arythmies ventriculaires par le contrôle d'homéostasie du Ca²⁺.

En outre, la curcumine peut influencer les enzymes clés nécessaires au bon fonctionnement du système cardiovasculaire, tel que l'NOS. La réduction effective de NO par la curcumine peut être médiée par NFkB, AP-1 (**Farhangkhoe et al, 2006**).

Pour résumer, il existe de nombreuses preuves suggérant que la curcumine offre une protection contre les maladies cardiovasculaires, en réduisant les lésions athéroscléreuses, en inhibant la prolifération des cellules endothéliales, réduisant la production de NO, et induisant l'enzyme HO

(Alappat et Awad ,2010). La figure 18 illustre le mécanisme d'action de la curcumine dans les MCV.

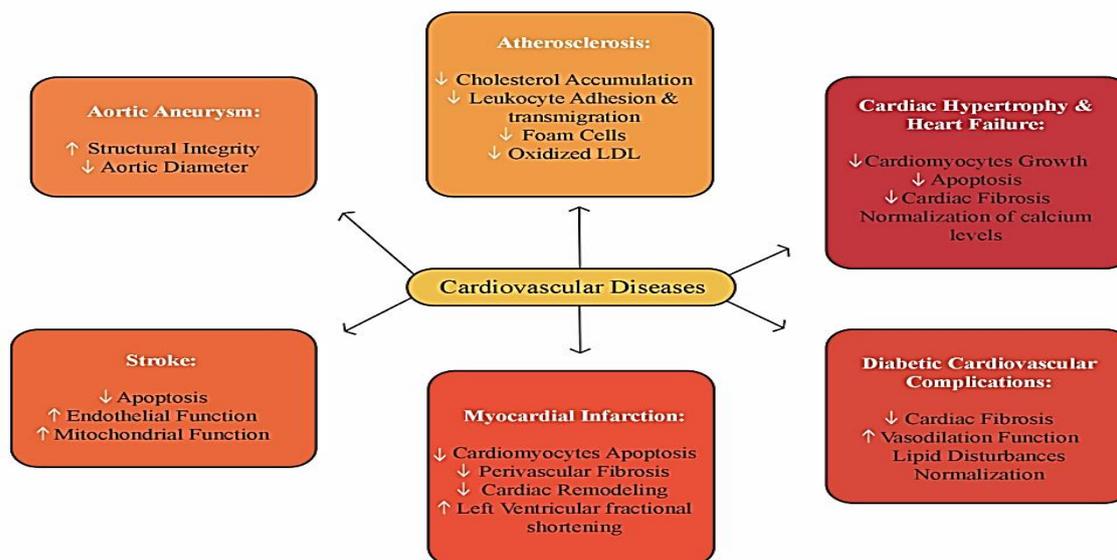


Figure 18: Action de la curcumine sur les maladies cardiovasculaires (Sharifi-Rad *et al*, 2020)

III-7- Effets neuroprotecteurs du *curcuma longa l*

Les troubles neurodégénératifs tels que la maladie de Parkinson (MP), la maladie d'Alzheimer (MA) et l'épilepsie affectent des millions de personnes dans le monde, avec un taux d'incidence croissant. La neuroinflammation est une inflammation chronique qui entraîne des modifications du métabolisme neuronal. Dans les états neuro-inflammatoires, la mort neuronale est augmentée par l'activation des microglies et des astrocytes. Ces derniers sont responsables de la libération des cytokines pro-inflammatoires, telles que le $TNF\alpha$ et l'IL-1. Sur la base d'études existantes, la curcumine a été utilisée comme agent thérapeutique potentiel pour divers troubles neurologiques, tels que la démence, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques et la maladie de Huntington en raison de ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (Sharifi-red *et al*, 2020) ; Il a été montré que la curcumine bloque la production des cytokines et des prostaglandines inflammatoires dans les microglies et les astrocytes activés (Cianciulli *et al*, 2016) ; elle diminue également la production de $TNF\alpha$, d'IL-1 β , de l'MIP-1 β , de l'MCP-1 et de l'IL-8 dans ces cellules (Chen *et al*, 2014) ; Ces aspects sont brièvement illustrés dans la figure 19.

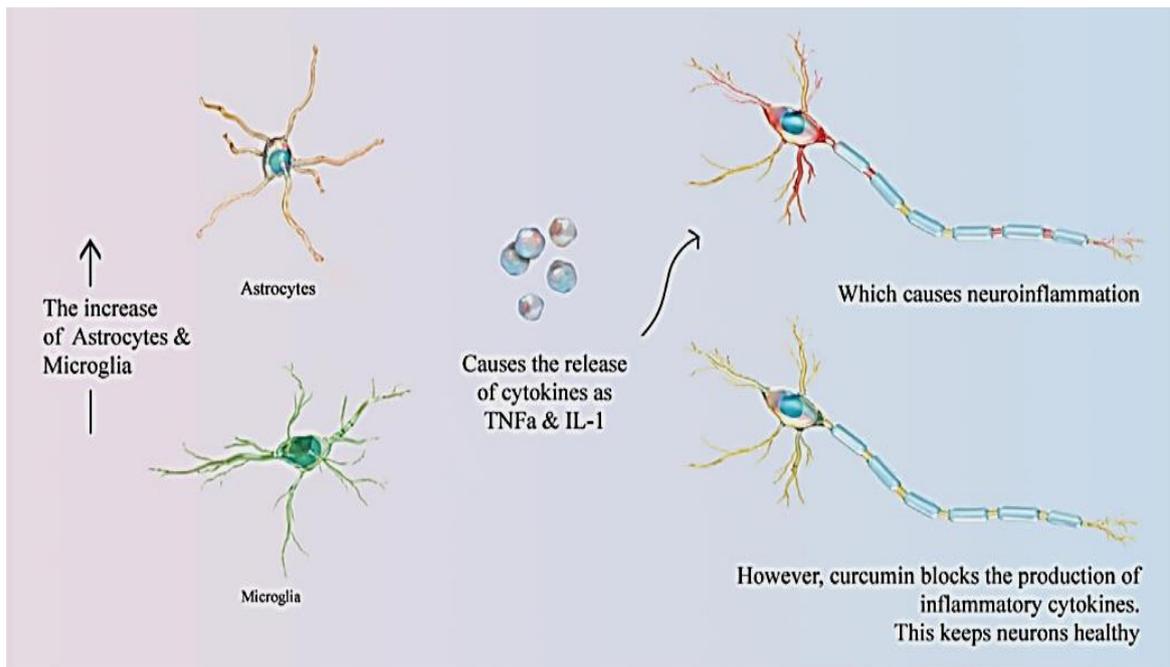


Figure 19: Mécanisme d'action de la curcumine dans la neuroinflammation (Sharifi-Rad *et al*, 2020).

Dans la MA, la cause principale est le dépôt de plaque de peptide Amyloïde- β ($A\beta$), qui est la conséquence de la microgliose, de l'astrocytose et de l'existence des substances pro-inflammatoires dans le cerveau. Il a été constaté que la curcumine réduisait les symptômes de la MA (Goozee *et al*, 2016 ; Ganesh *et al*, 2017) par l'inhibition de la production du peptide $A\beta$ en altérant le trafic de la protéine précurseur amyloïde, en les liant et en affectant leur accumulation. La curcumine peut aussi réduire la toxicité induite par l' $A\beta$, en inhibant la phosphorylation de JNK-3 et abaisser le taux de cholestérol, ce qui réduit le risque de MA. De la même manière, certaines études ont montré que la MP pouvait être traitée avec de la curcumine (Sharifi-Rad *et al*, 2020)

Conclusion



Conclusion

Conclusion

L'utilisation des plantes dans les domaines médicaux et thérapeutiques est une tradition bien ancrée dans les civilisations anciennes.

En raison de son efficacité, l'utilisation des plantes est devenue récemment, un domaine d'intérêt pour les chercheurs qui ont concentré leurs efforts sur les propriétés thérapeutiques de ces plantes, et ont découvert que cela était dû à leurs composants biologiquement actifs

La plante de curcuma, également appelée kurkum en arabe, fait partie des plantes les plus utilisées en médecine traditionnelle dans le monde entier.

Sur la base des informations contenues dans la littérature et des études antérieures sur les propriétés de cette espèce, nous pouvons retenir que le *curcuma longa* est riche en vitamines, en protéines, et contient également une grande quantité de métabolites secondaires biologiquement actifs, les plus importants d'entre eux sont les curcuminoïdes, les polyphénols, les flavonoïdes et les terpénoïdes, et cela se justifie en étant un antioxydant, anti-inflammatoire, anti tumorale antidiabétique et antimicrobienne, avec un effet protecteur contre les maladies cardiovasculaires et neuronales.

Références Bibliographiques



Références bibliographiques

A

Abdallah R., Frikha D & SASSI S. M. E. S. (2019). Évaluation *in vitro* de l'activité antibactérienne et antifongique de quatre espèces algales marines in vitro evaluation of the antibacterial and antifungal activities of marine algae. *Journal de l'information médicale de sfax*, 38. n°31

Aggarwal B. B., Bhatt I. D., Ichikawa H., Ahn K. S., Sethi G., Sandur S. K., Natarajan C., Seeram N & Shishodia S. (2006). 10 Curcumin—biological and medicinal properties.

Ahmad M., Hafeez Kamran S & Mobasher A. (2014). Protective effect of crude *Curcuma longa* and its methanolic extract in alloxanized rabbits. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 27(1)

Alappat L & Awad A. B. (2010). Curcumin and obesity: evidence and mechanisms. *Nutrition reviews*, 68(12), 729-738.

Anwar M., Malhotra P., Kochhar R., Bhatia A., Mahmood A., Singh R & Mahmood S. (2020). TCF 4 tumor suppressor: a molecular target in the prognosis of sporadic colorectal cancer in humans. *Cellular & molecular biology letters*, 25(1), 1-16.

B

Bencheikh S. E & Ladjel S., (2017). Etude de l'activité des huiles essentielles de la plante *Teucrium polium* ssp *Aurasiaticum* Labiatae. Thèse de doctorat spécialité de génie des procédés et environnement. Université kasdi merbah – Ouargla : 98p

Boukeria S., Amel B. E. N. B. O. T. T., Kanza K. A. D. I., Debbache K & Gueniche A. (2019). Étude phytochimique et évaluation de l'activité anticoagulante des composés phénoliques du *curcuma longa* L. *Revue des bio ressources*, 9(2), 11-11.

C

Cadet A, (2020). Étude de l'effet de la curcumine sur des bactéries impliquées dans la maladie parodontale. *Sciences du Vivant*, université bordeaux, 64p

Cao Q., Zhang J., Gao L., Zhang Y., Dai M & Bao M. (2018). Dickkopf-3 upregulation mediates the cardioprotective effects of curcumin on chronic heart failure. *Molecular medicine reports*, 17(5), 7249-7257.

Chabrier J. Y. (2010). *Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie* (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).p172

Chane-Ming J., Vera R., Chalchat J C & Cabassu P. (2002). Chemical composition of essential oils from rhizomes, leaves and flowers of *Curcuma longa* L. from Reunion Island. *Journal of Essential Oil Research*, 14(4), 249-251.

Chaudhary P., Kumar P. S., Kumar G & Varshney J. (2010). A review on pharmacological activities of turmeric Department of Pharmaceutical Technology, Meerut Institute of Engineering & Technology, NH-58, *Pharmacologyonline* .3, 193-199.

Références bibliographiques

Cheikh Ali Z., (2012). *Études chimiques et biologiques d'Aframomum sceptrum (Zingiberaceae) et de la curcumine.* Thèse de doctorat en chimie pharmaceutique. Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry Université Paris-Sud : p153

Chen N., Geng Q., Zheng J., He S., Huo X & Sun X. (2014). Suppression of the TGF- β /Smad signaling pathway and inhibition of hepatic stellate cell proliferation play a role in the hepatoprotective effects of curcumin against alcohol-induced hepatic fibrosis. *International journal of molecular medicine*, 34(4), 1110-1116

Cianciulli A., Calvello R., Porro C., Trotta T., Salvatore R & Panaro M. A. (2016). PI3k/Akt signalling pathway plays a crucial role in the anti-inflammatory effects of curcumin in LPS-activated microglia. *International Immunopharmacology*, 36, 282-290.

D

Daigle J.-M., (2006). Les maladies du cœur et les maladies vasculaires cérébrales : Prévalence, morbidité et mortalité au Québec. *Institut national de santé publique du Québec* : 108p

Dewi I. I. S. L., Pamungkas K. M. N., risha Kundalini I. A. T & Mariadi I. K. (2021). potensi ekstrak daun kemangi (*ocimum sanctum l.*) dan kunyit (*curcuma longa l.*) terhadap terapi kanker kolorektal. *E-Jurnal Medika Udayana*, 10(8), 1-7.

Diallo.I., (2019). Potentiels anti-oxydants et anti-inflammatoires de sporophores de Lentinula edo-des (Shiitake) sous différentes conditions de culture. *Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier, Français* : 181p

Dohare P., Garg P., Jagannathan N. R & Ray M. (2008). Neuroprotective efficacy and therapeutic window of curcuma oil: in rat embolic stroke model. *BMC complementary and alternative medicine*, 8(1), 1-20.

Dosoky N. S & Setzer W. N. (2018). Chemical composition and biological activities of essential oils of Curcuma species. *Nutrients*, 10(9), 1196.

Dosoky N. S., Prabodh S & Setzer N.W. (2019) Variations in the volatile compositions of Curcuma species." *Foods* 8(2), 53.

Dujic J., Kippenberger S., Ramirez-Bosca A., Diaz-Alperi J., Bereiter-Hahn J, Kaufmann R., Bernd A & Hofmann M. (2009). Curcumin in combination with visible light inhibits tumor growth in a xenograft tumor model. *International journal of cancer*, 124(6), 1422-1428.

F

Farhangkhoe H., Khan Z A., Chen S., Chakrabarti S. (2006) Differential effects of curcumin on vasoactive factors in the diabetic rat heart. *Nutr Metab (Lond)*. 27(3).

Favier A., (2001). Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique Review. *L'actualitechimique*, novembre, pp: 108-115

Fondu J., 2019. Les bienfaits de la phytothérapie: le curcuma a-t-il sa place en médecine vétérinaire? Université de Liège, Liège, Belgique, 43p

G

Gaizi S., (2022). Rétinopathie diabétique: aspects épidémiologiques. Doctorat en médecine. *Université Mohamad ben Abdallah de fes* : p198

Références bibliographiques

Ganesh P., Karthikeyan R., Muthukumaraswamy A & Anand J. (2017). A potential role of periodontal inflammation in Alzheimer's disease: a review. *Oral Health Prev Dent*, 15(1), 7-12.

Ghalandarlaki N., Alizadeh A. M & Ashkani-Esfahani S. (2014). Nanotechnology-applied curcumin for different diseases therapy. *BioMed research international*, 2014.

Ghorbani Z., Hekmatdoost A & Mirmiran P. (2014). Anti-hyperglycemic and insulin sensitizer effects of turmeric and its principle constituent curcumin. *International journal of endocrinology and metabolism*, 12(4).

Goozee K. G., Shah T. M., Sohrabi H. R., Rainey-Smith S. R., Brown B., Verdile G & Martins R. N. (2016). Examining the potential clinical value of curcumin in the prevention and diagnosis of Alzheimer's disease. *British Journal of Nutrition*, 115(3), 449-465.

GRUGEAU C., (1995). *Curcuma Longa L (Zingibéracées)*. Thèse de doctorat en pharmacie. Université De Limoges : p136.

H

Hammond W. A., Swaika A & Mody K. (2016). Pharmacologic resistance in colorectal cancer: à review. *Therapeutic advances in medical oncology*, 8(1), 57-84.

Hashemian M., Poustchi H., Murphy G., Etemadi A., Kamangar F., Pourshams A., Khoshnia M., Gharavi A., Brennan P.J., Boffetta P., Dawsey S.M., Abnet C.C & Malekzadeh R. (2019). Turmeric, pepper, cinnamon, and saffron consumption and mortality. *Journal of the American Heart Association*, 8(18), 12240.

HAY Y-O M., (2015). La complexité des simples-Caractérisations chimique et biologique de combinaisons hydrolats-huiles essentielles et huiles essentielles-huiles essentielles pour l'objectivation d'effets conservateurs de produits phytothérapeutiques. Thèse de doctorat en Sciences des Agroressources. *Université de Toulouse* : 171p

He Y., Yue Y., Zheng X., Zhang K., Chen S & Du Z. (2015). Curcumine, inflammation, and chronic diseases: how are they linked?. *Molecules*, 20(5), 9183-9213.

Hettiarachchi S. S., Dunuweera S. P., Dunuweera A N & Rajapakse R. G. (2021). Synthesis of curcumin nanoparticles from raw turmeric rhizome. *ACS omega*, 6(12), 8246-8252.

Hombourger C., (2010). Le Curcuma, de l'épice au médicament. Thèse de doctorat en science pharmaceutique. UHP-Université Henri Poincaré : 206p

Hou K., Chen Y., Zhu D., Chen G., Chen F., Xu N., Barkat K., Zheng J., Xie X & Chen, R. (2020). Curcumin inhibits high glucose oxidative stress and apoptosis in pancreatic beta cells via CHOP/PCG-1 α and pERK1/2. *FRONTIERS IN BIOSCIENCE-LANDMARK*, 25, 1974-1984.

I

Ikpeama A., Onwuka G. I & Nwankwo C., (2014). Nutritional composition of Tumeric (*Curcuma longa*) and its antimicrobial properties. *International Journal of Scientific and Engineering Research*, 5(10), 1085-1089.

Références bibliographiques

Ismail N. I., Othman I., Abas F., H Lajis, N & Naidu R. (2019). Mechanism of apoptosis induced by curcumin in colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*, 20(10), 2454.

J

John K.K., Fatou Sheherazade O-S., Georges A, N'guessan Ernest Z., Koffi Roger K., Kouassi Emile B, Kangah Mireille K.T., Jean-Jacques K.K & Severin K. (2021). Activité Anti-Inflammatoire Et Études Phytochimiques De L'extrait Aqueux Des Écorces Distemonanthus Benthamianus Baill. (Caesalpiniaceae : Leguminosae - Caesalpinioideae). *European Scientific Journal, ESJ*, 17(7), 74.

Jourdan J. P., (2015). Curcuma et curcumine, de l'histoire aux intérêts thérapeutiques .Thèse de doctorat en science pharmaceutique. *Université de Caen année 2016* ,133p

K

Kanoune K. (2012), Phytothérapie entre intérêts et risques. Thèse de doctorat en pharmacie. *Université Mohammed v de rabat faculté de médecine et de pharmacie rabat*

Karłowicz-Bodalska K., Han S. T. A. N. I. S. L. A. W., Freier J., Smoleński M & Bodalska., A. (2017). *Curcuma longa* as medicinal herb in the treatment of diabetic complications. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 74(2), 605-610.

Katsuyama Y., Matsuzawa M., Funa N & Horinouchi S. (2007). *In vitro* synthesis of curcuminoids by type III polyketide synthase from *Oryza sativa*. *Journal of Biological Chemistry*, 282(52), 37702-37709.

Keihanian F., Saeidinia A., Bagheri R. K., Johnston T. P & Sahebkar A. (2018). Curcumin, hemostasis, thrombosis, and coagulation. *Journal of cellular physiology*, 233(6), 4497-4511.

Khan I., Ahmad H & Ahmad B. (2014). Anti-glycation and Anti-oxidation properties of *Capsicum frutescens* and *Curcuma longa* fruits: Possible role in prevention of diabetic complication. *Pak. J. Pharm. Sci*, 27(5), 1359-1362.

Khedis L & Aid A., (2020). Caractérisation phytochimique et activité antibactérienne de *curcuma longa*. Mémoire de maîtrise en biotechnologie microbienne. Université akli mohand oulhadj – bouira, 46p.

Kim D. C., Ku S. K & Bae J. S. (2012). Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. *BMB reports*, 45(4), 221-226.

Kuroda M., Mimaki Y., Nishiyama T., Mae T., Kishida H., Tsukagawa M., Takahashi K., Kawada T., Nakagawa K & Kitahara M. (2005). Hypoglycemic effects of turmeric (*Curcuma longa* L. rhizomes) on genetically diabetic KK-Ay mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28(5), 937-939.

Kuttan R., Sudheeran P. C & Josph C. D. (1987). Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy. *Tumori Journal*, 73(1), 29-31.

L

Lecerf J. M., (2012). Effets métaboliques du Curcumin (obésité, lipides circulants, insulino-résistance, diabète et athérosclérose). *Phytothérapie*, 10(2), 100-104.

Références bibliographiques

Lee J. H & Chung I. K. (2010). Curcumin inhibits nuclear localization of telomerase by dissociating the Hsp90 co-chaperone p23 from hTERT. *Cancer letters*, 290(1), 76-86.

Lee S. H., Kim H. Y., Back S. Y & Han H. K. (2018). Piperine-mediated drug interactions and formulation strategy for piperine: Recent advances and future perspectives. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 14(1), 43-57.

Lekshmi P. C., Arimboor R., Indulekha P. S & Nirmala Menon., A. (2012). Turmeric (*Curcuma longa* L.) volatile oil inhibits key enzymes linked to type 2 diabetes. *International journal of food sciences and nutrition*, 63(7), 832-834.

Leroy R., (2019). La curcumine: provenance et potentiels thérapeutiques. Thèse de doctorat en pharmacie. *Université d'Aix-Marseille Faculté de Pharmacie* : 89p

Li S., Yuan W., Deng G., Wang P., Yang P & Aggarwal B. (2011). Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.). *Pharmaceutical Corps*, 2, 28-54.

Liju, V B., Jeena K & Kuttan R. (2011), An evaluation of antioxidant, anti-inflammatory, and antinociceptive activities of essential oil from *Curcuma longa* L. *Indian journal of pharmacology*, 43(5) p. 526.

Lonchamp E., (2002), *Curcuma domestica* (Zingibéracées). Thèse de doctorat en pharmacie. *Université Joseph Fourier*: 91p.

Longley D. B., Harkin D. P & Johnston P. G. (2003). 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature reviews cancer*, 3(5), 330-338.

Lu Y., Zhang R., Zhang X., Zhang B & Yao Q. (2020). Curcumin may reverse 5-fluorouracil resistance on colonic cancer cells by regulating TET1-NKD-Wnt signal pathway to inhibit the EMT progress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 129, 110381.

M

Mahesh T., Balasubashini M. M. S & Menon V. P. (2004). Photo-irradiated curcumin supplementation in streptozotocin-induced diabetic rats: effect on lipid peroxidation. *Therapies*, 59(6), 639-644.

Marquardt J. U., Gomez-Quiroz L., Camacho L. O. A., Pinna F., Lee Y. H., Kitade M., Domínguez M.P., Castven D., Breuhahn K., Conner E.A., Galle P.R., Andersen J.B., Factor V.M & Thorgeirsson S. S. (2015). Curcumin effectively inhibits oncogenic NF-κB signaling and restrains stemness features in liver cancer. *Journal of hepatology*, 63(3), 661-669.

Mbadiko C. M., Ngbolua K. N., Mpiana P. T., Tshilanda D. D., Makengo K G., Pambu L. A., , Kemfine L. L., Bamvingana K. C., Bongo N. G & Mbemba, F. T. (2017). Assessment of the antisickling activity of total methanolic extracts from the rhizomes and roots of *C. longa* and the effect of photodegradation on the antisickling activity. *Journal of Advancement in Medical and Life Sciences*, 5(1), 1-6.

Mbadiko C. M., Koto-te-Nyiwa Ngbolua P. T., Mpiana N. K., Kapepula P., Kemfine L. L., Bongo G. N & Mbemba T. F. (2019). Antioxidant Potential and Anti-Sickling Activity of Different Organs of *Curcuma longa*: Correlation of the Antioxidant Capacity on Anti-Sickling Activity. *South Asian Research Journal of Natural Products*, 2(2), 1-16.

Mnayer D., (2014). Eco-Extraction des huiles essentielles et des arômes alimentaires en vue d'une application comme agents antioxydants et antimicrobiens. Thèse de doctorat en agronomie. Université d'Avignon : p142.

Références bibliographiques

Mohankumar S & McFarlane J. R. (2011). An aqueous extract of *Curcuma longa* (turmeric) rhizomes stimulates insulin release and mimics insulin action on tissues involved in glucose homeostasis in vitro. *Phytotherapy Research*, 25(3), 396-401.

Müller S., Martin S., Koenig W., Hanifi-Moghaddam P., Rathmann W., Haastert B., Giani G., Illig T., Thorand B & Kolb H. (2002). Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF- α or its receptors. *Diabetologia*, 45(6), 805-812.

N

Nasri H., Sahinfard N., Rafieian M., Rafieian S., Shirzad M & Rafieian-Kopaei M. (2014). Turmeric: A spice with multifunctional medicinal properties. *Journal of HerbMed Pharmacology*, 3(1), 5-8

Nebrisi E. E., (2021). Neuroprotective Activities of Curcumin in Parkinson's disease: A Review of the Literature. *International journal of molecular sciences*, 22(20), 11248.

O

Omosa L. K., Midiwo J. O & Kuete, V. (2017). *Curcuma longa*. In *Medicinal spices and vegetables from Africa* Academic Press (pp. 425-435)

P

Pitsavos C., Tampourlou M., Panagiotakos D. B., Skoumas Y., Chrysohoou C., Nomikos T & Stefanadis, C. (2007). Association between low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus among men and women from the ATTICA study. *The review of diabetic studies: RDS*, 4(2), 98.

Priyadarsini K. I., Maity D. K., Naik G. H., Kumar M. S., Unnikrishnan M. K., Satav J. G & Mohan., H. (2003). Role of phenolic OH and methylene hydrogen on the free radical reactions and antioxidant activity of curcumin. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(5), 475-484.

R

Rai R., Pandit R., Gaikwad S., Yadav A & Gade A. (2015). Potential applications of curcumin and curcumin nanoparticles: From traditional therapeutics to modern nanomedicine. *Nanotechnology Reviews*, 4(2), 161-172.

Raina V. K., Srivastava S. K & Syamsundar K. V. (2005). Rhizome and leaf oil composition of *Curcuma longa* from the lower Himalayan region of northern India. *Journal of Essential Oil Research*, 17(5), 556-559.

Rakotoarisoa M & Angelova A. (2018). Amphiphilic nanocarrier systems for curcumin delivery in neurodegenerative disorders. *Medicines*, 5(4), 126.

Randrianarivelo R.,(2010). Etude de l'activité antimicrobienne d'une plante endémique de Madagascar *Cinnamosma fragrans*, alternative aux antibiotiques en crevetticulture thèse de Doctorat en biochimie. Université d'Antananarivo : 179p.

Rejeb I., (2008). Etude de l'effet de F irradiation sur les polyphénols du curcumine. *Diplôme D'ingénieur. Université du 7. Novembre à Carthage Institut National des Sciences Appliquées et de Technologie* : 54p

S

Sagar S. M., Yance D & Wong R. K. (2006). Natural health products that inhibit angiogenesis: à potential source for investigational new agents to treat cancer—part 1. *Current Oncology*, 13(1), 14-26.

Références bibliographiques

Salehi B., Prado-Audelo D., María L., Cortés H., Leyva-Gómez G., Stojanović-Radić Z., Singh Y.D., Patra J.K., Das G., Martins N., Martorel I.M., Sharifi-Rad M., Cho W.C & Sharifi-Rad J. (2020). Therapeutic applications of curcumin nanomedicine formulations in cardiovascular diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 9(3), 746.

Seggani H & Boukehil S., (2017). Corrélation entre le contenu polyphénolique et l'activité antioxydante et antimicrobienne *in vitro* de *Curcuma longa* L. *Université des Frères Mentouri Constantine*.

Shabani S., (2015). Chemical Composition and Antioxidant Activity of Essential Oil from Turmeric (*Curcuma longa*) Rhizomes. *Int. J. Food Nutr. Saf*, 6(3), 185-196.

Shahid N., (2016), Valeur thérapeutique du curcuma .source vitales 98.

Shakibaei M., Kraeche P., Popper B., Shayan P., Goel A & Buhrmann C. (2015). Curcumin potentiates antitumor activity of 5-fluorouracil in a 3D alginate tumor microenvironment of colorectal cancer. *BMC cancer*, 15(1), 1-15.

Shanmugam M. K., Rane G Kanchi M. M., Arfuso F., Chinnathambi A., Zayed M. E ... & Sethi G. (2015). The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. *Molecules*, 20(2), 2728-2769.

Shao-Ling W. A. N. G., Ying L. I., Ying., W. E. N., Yan-Feng C. H. E. N., Li-Xin N. A., Song-Tao L. I & Chang-Hao S. U. N. (2009). Curcumin, a potential inhibitor of up-regulation of TNF-alpha and IL-6 induced by palmitate in 3T3-L1 adipocytes through NF-kappaB and JNK pathway. *Biomedical and Environmental Sciences*, 22(1), 32-39.

Sharifi-Rad J., Rayess Y. E., Rizk A. A., Sadaka C., Zgheib R., Zam W., S Sestito., S Rapposelli., K Neff-Skocińska., D Zielińska., B Salehi., W N. Setzer., N S. Dosoky., Y Taheri., M El Beyrouthy., M Martorell., E A Ostrander., H Ansar Rasul Suleria., W C. Cho., A Maroy & Martins N. (2020). Turmeric and its major compound curcumin on health: bioactive effects and safety profiles for food, pharmaceutical, biotechnological and medicinal applications. *Frontiers in pharmacology*, 11, 1021.

Shin S. K., Ha T. Y., McGregor R. A & Choi M. S. (2011). Long-term curcumin administration protects against atherosclerosis via hepatic regulation of lipoprotein cholesterol metabolism. *Molecular nutrition & food research*, 55(12), 1829-1840

Shoba G., Joy D., Joseph T., Majeed M., Rajendran R & Srinivas P. S. S. R. (1998). Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta medica*, 64(04), 353-356.

Shukla D., Rawal R & Jain N. (2018). A brief review on plant-derived natural compounds as an anti-cancer agents. *Int. J. Tradit. Herb. Med*, 6, 28-36.

Stati G., Rossi F., Sancilio S., Basile M & Di Pietro R. (2021). *Curcuma longa* Hepatotoxicity: A Baseless Accusation. Cases Assessed for Causality Using RUCAM Method. *Frontiers in pharmacology*, 3048.

Stojanović-Radić Z., Pejčić M, Dimitrijević M., Aleksić A. V., Anil Kumar N., Salehi B., Cho W.C & Sharifi-Rad J. (2019). Piperine-A Major Principle of Black Pepper: A review of its bioactivity and studies. *Applied Sciences*, 9(20), 4270.

Sultana S., Munir N., Mahmood Z, Riaz M., Akram M., Rebezov M., Kuderinova N., Moldabayeva Z., AliShariati A Rauf M & Rengasamy K. R. (2021). Molecular targets for the management of cancer using *Curcuma longa* Linn. phytoconstituents: A Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 135, 111078.

T

Tang Y & Chen A. (2010). Curcumin prevents leptin raising glucose levels in hepatic stellate cells by blocking translocation of glucose transporter-4 and increasing glucokinase. *British journal of pharmacology*, 161(5), 1137-1149.

Références bibliographiques

Tefiani C., (2015). Les propriétés biologiques des huiles essentielles de *Curcuma longa*, *Ammoides verticillata* et *Thymus ciliatus* sp. eu-ciliatus. Thèse de Doctorat en sciences agronomique. *L'université de Mostaganem* : 145p.

Toden S., Okugawa Y., Jascur T., Wodarz D., Komarova N. L., Buhrmann C., Shakibaei M., Boland C.R & Goel A. (2015). Curcumin mediates chemosensitization to 5-fluorouracil through miRNA-induced suppression of epithelial-to-mesenchymal transition in chemoresistant colorectal cancer. *Carcinogenesis*, 36(3), 355-367.

Tsai S. Y., Huang S. J., Chyau C. C., Tsai C. H., Weng, C. C & Mau J. L. (2011). Composition and antioxidant properties of essential oils from *Curcuma* rhizome. *Asian J. Arts Sci*, 2(1), 57-66.

U

Ungphaiboon S., Supavita T., Singchangchai P., Sungkarak S., Rattanasuwan P & Itharat A. (2005). Study on antioxidant and antimicrobial activities of turmeric clear liquid soap for wound treatment of HIV patients. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, 27(2), 269-578.

V

Vafaiepour Z., Razavi B. M & Hosseinzadeh, H. (2022). Effects of turmeric (*Curcuma longa*) and its constituent (curcumin) on the metabolic syndrome: An updated review. *Journal of Integrative Medicine*, 20(3), 193-203.

VANNSON M., (2020). Harpagophyton, cassis, curcuma, reine des prés: mélange de quatre plantes à visée anti-inflammatoire: étude pratique en office chez 40 patients souffrant de douleurs articulaires. Thèse de doctorat. *Université de Lorraine*.

Villegas C., Perez R., Sterner O., González-Chavarría I & Paz C. (2021). Curcuma as an adjuvant in colorectal cancer treatment. *Life Sciences*, 286, 120043.

W

Wongcharoen W & Phrommintikul A. (2009). The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *International journal of cardiology*, 133(2), 145-151.

Y

Yala D., Merad A. S., Mohamedi D & Ouar Korich M. N. (2001). Classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du Maghreb*, 91(1), 5-12.

Yao Y., Wang W., Li M., Ren H., Chen C., Wang J., Wang W.E., Yang J & Zeng, C. (2016). Curcumin exerts its anti-hypertensive effect by down-regulating the AT1 receptor in vascular smooth muscle cells. *Scientific reports*, 6(1), 1-8.

Z

Zhang H. A & Kitts, D. D. (2021). Turmeric and its bioactive constituents trigger cell signaling mechanisms that protect against diabetes and cardiovascular diseases. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 476(10), 3785-3814.

في هذا العمل سلطنا الضوء على نبات *Curcuma longa* انه نبات عشبي ينتمي الى عائلة *zingiberaceae* حيث قمنا بجمع كل المعلومات المتعلقة بجوانبه النباتية ومكوناته الكيميائية وانشطته البيولوجية. اثبتت دراسات كيميائية نباتية ان جذور نبات الكركم تحتوي على نسبة عالية من المكونات الايضية الأولية و المكونات الايضية الثانوية النشطة بيولوجيا واهمها الكركمنويدات، البوليفينول، الفلافونويدات و التاربانويدات . اثبتت العديد من الدراسات ان نوع *Curcuma longa* له العديد من الانشطة البيولوجية الهامة مما جعله كثير الاستعمال في المجالات الطبية والعلاجية. فهو يعتبر مضاد للاكسدة، مضاد للالتهابات، مضاد للميكروبات، مضاد لمرض السكري وخاصة النوع الثاني منه ومضاد ايضا للسرطان، بالاضافة الى دوره في الوقاية من امراض القلب والاعوية الدموية والامراض العصبية.

الكلمات المفتاحية: المكونات الايضية الثانوية، الكركمنويدات، مضاد للاكسدة، مضاد للالتهابات

Résumé

Dans ce travail, nous avons mis la lumière sur une plante nommée *curcuma longa*. C'est une plante herbacée appartenant à la famille de *Zingiberaceae*. Nous avons collecté des informations liées à ses aspects botaniques, ses composants chimiques et ses activités biologiques.

Des études phytochimiques ont montré que les rhizomes de curcuma contiennent un pourcentage élevé de métabolites primaires et de métabolites secondaires biologiquement actifs, les plus importants d'entre eux sont les curcuminoïdes, les polyphénols, les flavonoïdes et les terpénoïdes,

De nombreuses études ont révélé que *curcuma longa* possède de nombreuses activités biologiques importantes, ce qui l'a rendu largement utilisé dans les domaines médicaux et thérapeutiques. Il est considéré comme un antioxydant, anti-inflammatoire, antimicrobien, antidiabétique notamment de type 2 et un anticancéreux, plus de son effet protecteur contre de nombreuses maladies cardiovasculaires et neurologiques.

Mots clés : curcumine, *curcuma longa*, rhizomes, métabolites secondaires, curcuminoïdes , antioxydant , anti-inflammatoire.