

DESCRIPTION

- Le **curcuma** (*Curcuma longa*) est une plante herbacée rhizomateuse ,vivace, de la famille des **Zingibéracées**, originaire du sud de l'Asie.
- Parfois appelée Safran des Indes,
- son nom provient en fait du mot arabe كركم, *hourkourm*.
- Il est largement cultivé en **Inde** mais aussi, à un moindre degré, en Chine, à Taiwan, au Japon, en Birmanie, en Indonésie et en Afrique.
- Il est connu en Occident depuis l'Antiquité et décrit par Dioscoride dans ses *Materia Medica*.



Noms locaux

- Chinois : *jianghuang* 姜黄 ;
- Tibétain : *yung-ba, sga-ser* ;
- Japonais : *ukon* (ウコン, *ukon*²).
- À la Réunion, on le confond très souvent avec le safran. En effet, on l'appelle communément le *safran pays* et il est très utilisé dans la cuisine locale. Le safran, lui, n'y est pratiquement pas utilisé.
- Dans les pays anglophones, on l'appelle plus communément *turmeric*.





Pharmacopée

- Le curcuma est utilisé comme médicament traditionnel pour le traitement des maladies de peaux, en particulier en Inde et dans l'île Maurice dans le traitement de la gale.
- Il est utilisé depuis très longtemps comme anti-inflammatoire par la médecine ayurvédique indienne.
- Le cancer du côlon est statistiquement moins présent dans les aires où on le consomme régulièrement. Le principe actif du curcuma, la curcumine, est l'objet de recherches actives. C'est un agent de chimio-prévention efficace des cancers colorectaux chez les rongeurs (essais cliniques chez des volontaires en cours^[1]).

Curcumine et curcuminoïdes

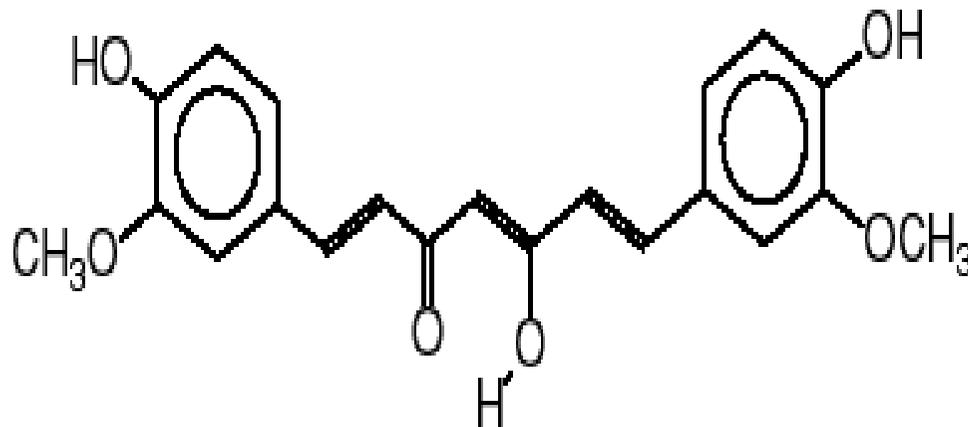
- La curcumine pourrait également aider à stimuler les cellules du systeme immunitaire qui engloutissent les protéines du cerveau qui marquent la maladie d'Alzheimer.
- La couleur jaune de cette épice provient d'un mélange de pigments polyphénoliques (les curcumoïdes) dont la curcumine. La teneur en polyphénols dans la poudre de curcuma est de 3 à 6 %.

COMPOSITION CHIMIQUE DES CURCUMINES

- Ce mélange de curcumoïdes se compose de 70 à 75 % de curcumine ou **diféruoylméthane**, de 15 à 20 % de **diméthoxycurcumine** et de 3 à 5 % de **bisdiméthoxycurcumine**.

Les propriétés thérapeutiques du curcuma longa ont amené les chercheurs à étudier plus particulièrement la curcumine.

STRUCTURE CHIMIQUE DE LA CURCUMINE



Structure chimique d'un curcumoïde : la curcumine

CURCUMINE ET CANCER

Capacité à empêcher l'entrée des produits chimiques dans la cellule,

propriété différente des phytoconstitués anticancéreux,

- La curcumine interfère avec les composés chimiques à propriétés oestrogéniques importantes comme la DDT ou la dioxine.
- Emprunte le même passage que les œstrogènes au niveau cellulaire.
- Peut interdire le passage dans la cellule des produits toxiques mimant les œstrogènes.
- La curcumine bloque la croissance des tumeurs cancéreuses induites par des pesticides à caractère oestrogénique, de 75 à 90 %

Cancer du cerveau ; le Curcuma, allié de la chimio ?

- -la barrière hémato encéphalique protège le cerveau des molécules indésirables par une **protéine le P-gp (P-glycoprotéine)**
- -les cellules cancéreuses s'installent sans alerter les P-gp, mais en activent la production
- -Le curcuma neutralise l'effet de rejet qu'opèrent les P-gp et **augmente le passage et la concentration des chimiothérapies** (observations murines, correspondant à 2 g de curcuma chez l'humain ; tolérance maxima à 8g/j

Capacité à bloquer le facteur nucléaire NF Kappa B

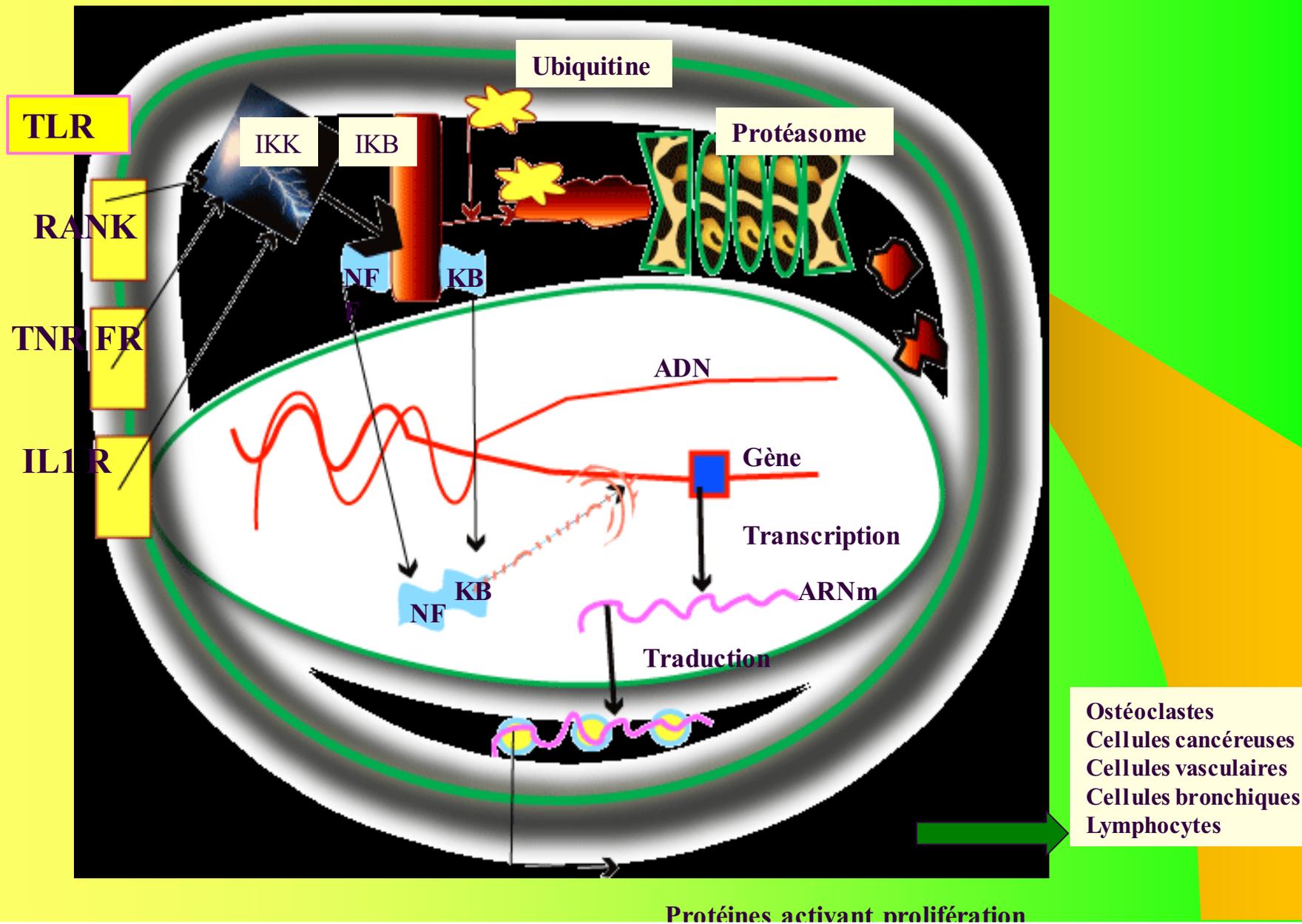
- **Capacité à bloquer le facteur nucléaire kappa B (NF ? k B):**
Propriété intéressante ++
- Quand ce facteur est activé, la cellule cancéreuse échappe à la mort cellulaire programmée.
- Ce facteur est aussi à l'origine de **l'activation de la croissance cellulaire.**
- Propriété démontrée dans le traitement des ulcères gastriques.
- **La Curcumine bloque le NF kappa B** induit par l'augmentation des cytokines dues à la présence de la bactérie *Helicobacter pylori*, responsable d'ulcères gastriques

NF Kappa B activateur de la transcription

NF kappa B est un **activateur de la transcription**. Il est présent dans de nombreuses cellules, et de nombreuses espèces comme les milliers d'autres activateurs de la transcription qui contrôlent notre vie.

- NF kappa B agit **sur de multiples gènes**, activant **prolifération** et **différenciation cellulaires** : ostéoclastes, cellules cancéreuses, cellules vasculaires, lymphocytes, cellules bronchiques.
- Les gènes "activés" sont **transcrits en RNA messagers**, puis en protéines.
- NF kappa B est activé et **migre dans le noyau après dégradation d'IKB** (inhibitor of NFkB) qui le séquestre dans le cytoplasme.
- La dégradation d'IKB est d'abord une **phosphorylation** par des IKK (IKB kinases), elles-mêmes activées par des cascades enzymatiques déclenchées par les agonistes des TLR, RANK, TNF et IL1.
- Puis **IKB phosphorylé fixe une protéine, l'ubiquitine**, et ce complexe est totalement dégradé par des
- organites appelés **Protéasomes**.
- **Le tabac active le système NF kappa B.**

NF KAPPA B



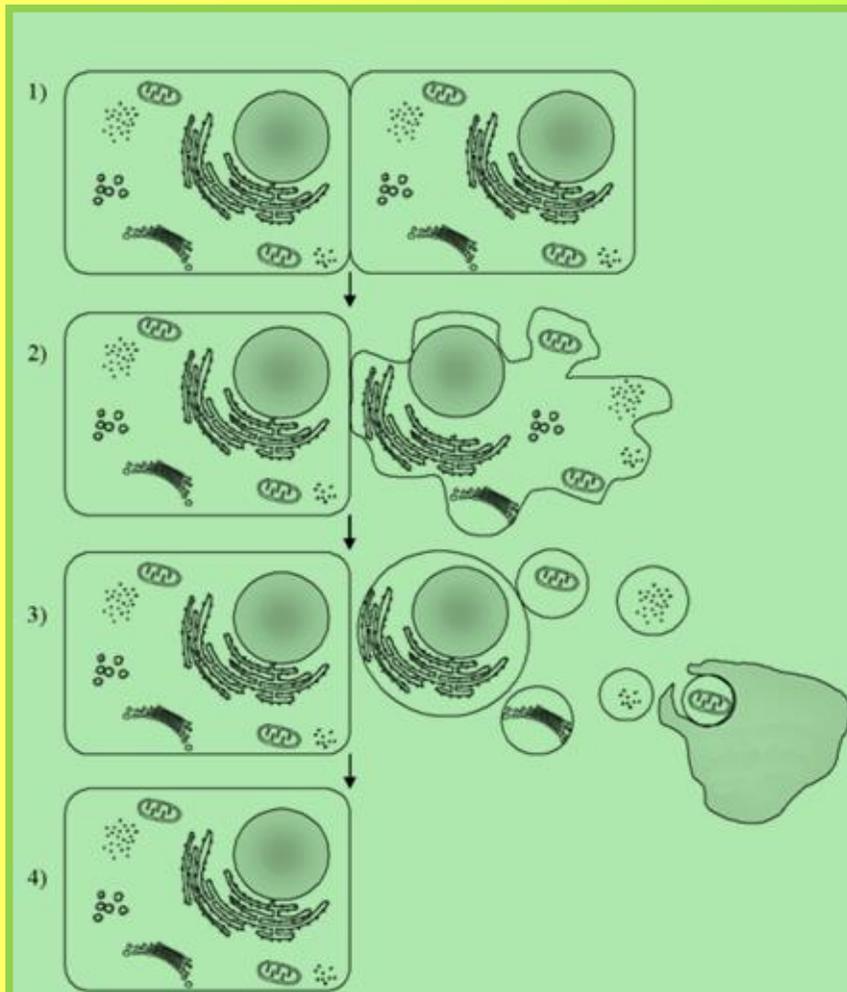
CURCUMINE ET CANCER DE LA PEAU

- prévient le cancer de la peau.
- Inhibition par la Curcumine de la **protéine kinase C (PKC)**(chercheurs de Taiwan)
- blocage du signal du **facteur de croissance épidermique (EGF)** ce qui a pour effet un **ralentissement de la croissance du cancer de la peau (mélanome malin).**

APOPTOSE - DEFINITION

- On nomme **apoptose** (ou **mort cellulaire programmée**, ou **suicide cellulaire**) le processus par lequel des cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal.
- C'est une mort cellulaire physiologique, génétiqument programmée, nécessaire à la survie des organismes pluricellulaires. Elle est en équilibre constant avec la prolifération cellulaire.
- Contrairement à la nécrose, elle ne provoque pas d'inflammation : les membranes plasmiques ne sont pas détruites, et la cellule émet des signaux (en particulier, elle expose sur le feuillet externe de sa membrane de la phosphatidylsérine, un phospholipide normalement constitutif de son feuillet interne) qui permettront sa phagocytose par des globules blancs, notamment des macrophages .

PROCESSUS APOPTOTIQUE



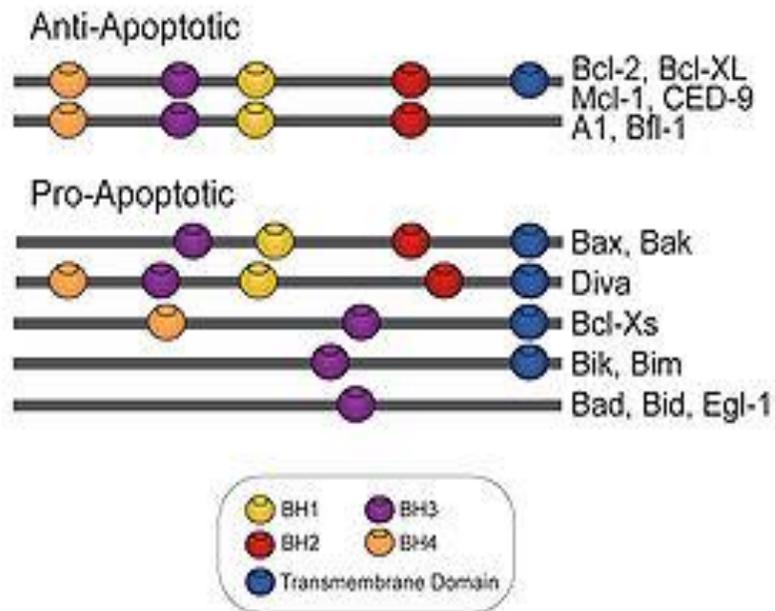
Une cellule enclenche un processus apoptotique. Il s'agit là d'un des multiples scénarios de l'apoptose : le processus est ici déclenché suite aux signaux émis par une cellule voisine. La cellule en apoptose transmet un signal indiquant aux phagocytes, qui font partie du système immunitaire, d'effectuer leur travail de phagocytose.

Gène proapoptotique Bcl-2

- **Bcl-2** est le prototype d'une famille de **gènes** qui peuvent être soit pro-apoptotique – entre autres **Bax**, **Bak**, **Bok**, **Bad**, **Bid** et **Bim** –
- ou anti-apoptotique – parmi lesquels **Bcl-2**, **Bc-xL**, **Bcl-w**, **Nr13** (ou **Nrh - DIVA/BOO**). À l'heure actuelle, il y a en tout 25 gènes connus de la famille Bcl-2.
- La protéine **Bcl-2** est une **protéine** de 239 **acides aminés** dont le **gène** est situé sur le **chromosome 18** au locus q21.33. Elle est constituée de quatre domaines d'homologie

Gène proapoptotique Bcl-2

Bcl-2 Family



LA VOIE APOPTOTIQUE

- Le mécanisme d'apoptose est gouverné par deux voies principales d'activation :
- **une voie dite extrinsèque**, impliquant des récepteurs appartenant à la superfamille des récepteurs au TNF,
- **une voie dite intrinsèque** mettant particulièrement en jeu la mitochondrie ; cette voie est gouvernée par des protéines appartenant à la superfamille de Bcl-2.

Les CASPASES, protéases à cyclines

- Ces deux voies conduisent à l'activation de protéases à cystéine appelées
- CASPASES: responsables des phénomènes morphologiques et biochimiques observés :
- exposition de phosphatidylsérine à la surface de la membrane cellulaire,
- arrêt de la réplication, fragmentation du noyau et du cytosquelette entraînant la formation de corps apoptotiques phagocytés par les cellules environnantes.

APOPTOSE MITOCHONDRIALE

- La Curcumine (diferoylmethane) (Cytokine Research Section , university of Texas)
- **induit l'apoptose à travers la voie mitochondriale, impliquant**
- la Caspase -8, le clivage du BID , le relargage du cytochrome C , et l'activation de la Caspase 3
- les protéines Bcl-2 et Bcl-xl sont des freinateurs cruciaux de l'apoptose induite par la curcumine

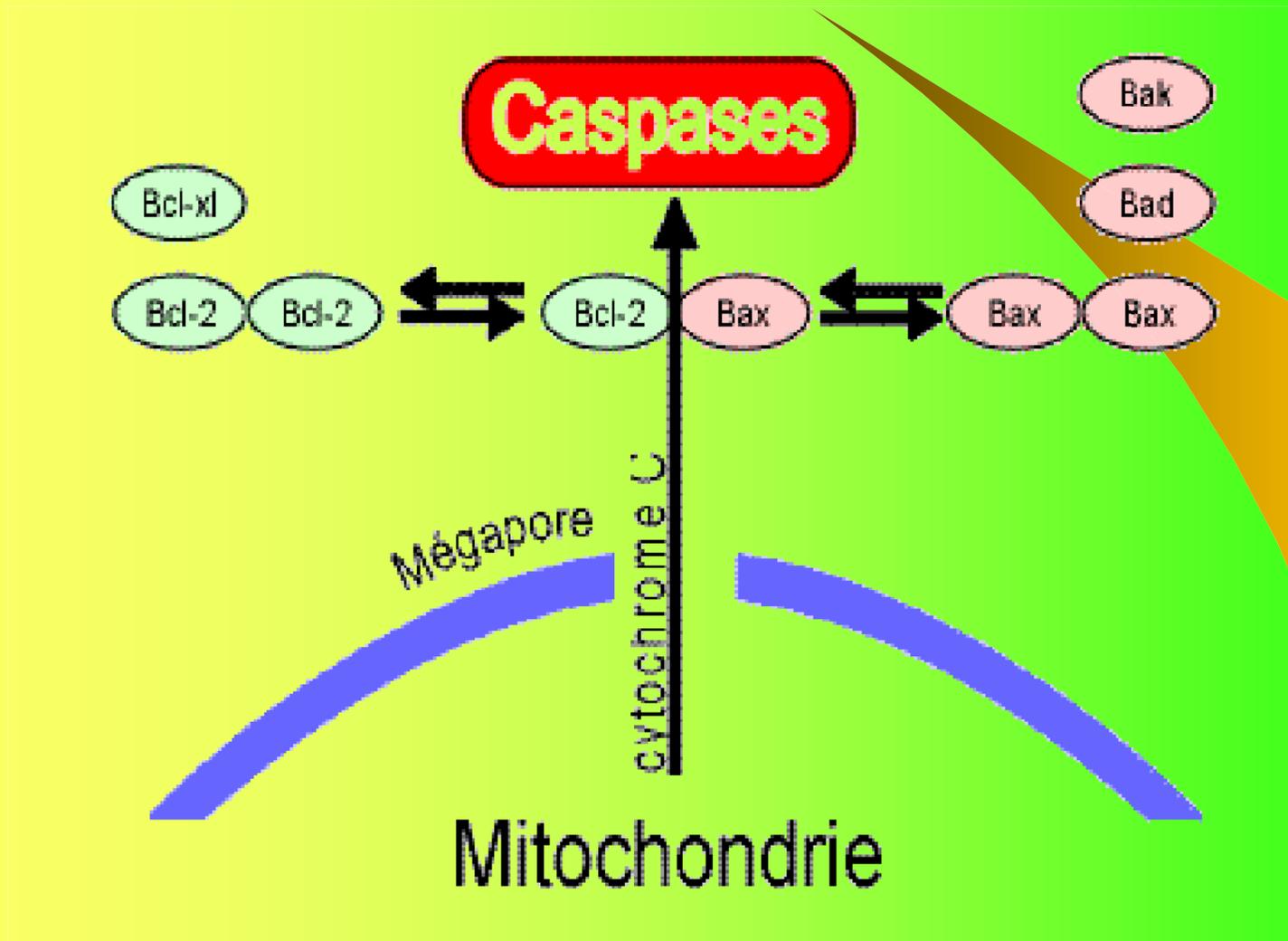
Les mécanismes moléculaires de la cytotoxicité induite par la curcumine

- consistant en **l'induction de l'apoptose** à travers
- la production d'un type particulier d'oxygène réactif (stress oxydatif) ,
- d'une régulation à la baisse de la protéine BCL-XL et IAP,
- du relargage du cytochrome c et de **l'inhibition de la voie de l'Akt** .

VOIE DE L'AKA T

- la protéine Akt est un « **carburant** » permettant aux cellules épithéliales de se déplacer.
- Publiée dans Cancer Research du 1er mai 2003,
- cette découverte offre de nouvelles perspectives thérapeutiques puisqu'en modifiant la protéine Akt, **la formation des métastases pourrait être enrayée.**

Voie apoptotique mitochondriale



Curcumine et inflammation

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens du type ibuprofène ou acide acétylsalicylique (aspirine) réduisent la mortalité des patients atteints du cancer colorectal. En effet il s'avère que **l'inflammation joue un rôle fondamental dans le cancer du côlon.**
- C'est la raison pour laquelle la curcumine qui est utilisée dans les problèmes inflammatoires a été testée dans le cadre de traitement du cancer avec des résultats très encourageants.
- Des essais plus approfondis ont montré que **la curcumine inhibe effectivement la cyclooxygénase 2 et la lipooxygénase**, 2 enzymes qui interviennent dans les processus inflammatoires.
- Il a été observé que l'enzyme COX-2 intervient aussi dans d'autres catégories de cancer tels que le **cancer du poumon, du sein, de l'estomac et de la prostate.**

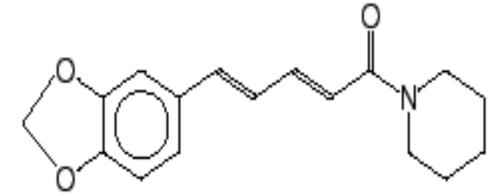
Curcumine et immunité

- La Curcumine combat les cellules qui auraient **échappé à l'apoptose**, lors de traitement en chimiothérapie.
- **La muqueuse intestinale après ingestion de curcumine se trouve protégée par le système immunitaire** (l'analyse révèle la présence de CD4+, de T-helper et de lymphocyte B).
- Des extraits aqueux de curcuma longa ont exprimé des **propriétés cytoprotectrices** qui permettent d'**inhiber la carcinogénèse induite chimiquement**.
- Le curcuma administré à des souris à raison de 2% de la ration alimentaire, **réduit l'incidence d'une hyperplasie colique induite chimiquement**.

PROPRIETES ANTIMUTAGENIQUES NATURELLES

- La curcumine **inhibe le cancer à toutes les étapes de son développement** : initiation, promotion et progression.
- Des doses de 1 g de curcuma administrées pendant 9 mois à des sujets à haut risque (anciens fumeurs) de cancer du palais se sont révélées **efficaces en prévention**.
- **Activité antitumorale** (hamsters nourris avec de la poudre de curcuma ajoutée dans l'alimentation).
- **Réduction de l'excrétion urinaire de mutagènes chez des fumeurs.**(curcuma longa à des doses de 1,5 g par jour pendant 30 jours
- Le curcuma n'a cependant **pas d'effet sur le niveau des enzymes détoxifiants du foie**, ce qui suggère qu'il ait des **propriétés antimutagéniques naturelles** utiles dans le cadre de la prévention.

Interactions Piperine-Curcumine



Structure chimique de la pipérine

- **Alcaloïde naturel du poivre noir** (*piper nigrum*)
- **Assimilation de nombreuses substances naturelles ou non améliorée**
- (b-carotène, de la coenzyme Q10 et de la curcumine qui employée seule est pratiquement indétectable dans le sang.)
- **bloquer ou de favoriser certains mécanismes d'élimination utilisés par l'organisme, au niveau de l'intestin :**
 - la **glucuronidation**, la **métabolisation** par les enzymes de phase I, l'**élimination cellulaire** par la glycoprotéine-P (facteurs intervenant dans le mécanisme de résistance de la cellule cancéreuse).
- **La pipérine multiplie par 20, l'absorption intestinale de la curcumine**
- **Propriétés protectrices contre l'hépatotoxicité induite**, contre la peroxydation des lipides *in vitro* et *in vivo*
- Stimule la **sécrétion des sucs pancréatiques** (trypsine, chymotrypsine, lipase, amylase).
- Peut inhiber les enzymes de phase I (cytochrome P450).

Conclusion: impact de la curcumine sur le cancer

- **-Croissances tissulaires pré malignes** : tissus de l'intestin, estomac, cavité buccale, vessie, utérus, peau : traitées pendant 3 mois à doses quotidiennes de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg, 8000 mg, doses sans toxicité se révélant chimio protectrices avec effet le plus significatif de la plus faible dose (500 mg)
- **-Capacité anti oxydante** de neutralisation des radicaux libres et leur dommage radicalaires sur les lipides de l'ADN
- **-Cancer du sein** (diminution de leur incidence et progression , retard d'apparition d'adénocarcinomes de 6 mois) chez la souris par **action apoptotique, anti NO, diminution de la surexpression de l'ornithose décarboxylase par la curcumine.**
- **-Cancer de la Prostate** , par interférence avec l'activité des protéines de signalisation, caractéristiques des processus de croissance (expérience chez la souris)
- **Agent anti-carcinogène sur le carcinome buccal et squameux**, supérieur à la génistéine ou la quercétine, inférieur à la cis platine



ACTION METABOLIQUE

- -**diminue le stress oxydatif**
- -**Inhibe la peroxydation lipidique** et neutralise les radicaux super oxyde et hydroxyle
- -**Réduction du cholestérol total** par augmentation de l'absorption intestinale et augmentation de l'excrétion des acides biliaires , **augmentation du HDL** de 29% en 7 jours, réduction de la peroxydation lipidique de 33%.
- -Effet protecteur de la lipo-peroxydation des membranes subcellulaires, par administration dans l'essai de **la dose la plus faible de Curcumine**



PATHOLOGIE OPHTALMIQUE

- **-Uvéite antérieure chronique** : amélioration à 90% , après 12 semaines de traitement, par 375 mg de curcumine, 3 fois par jour, aussi efficace qu'une corticothérapie et sans effets secondaires.
- **-Diminution de l'effet apoptotique** des cellules épithéliales de l'œil, avec **amélioration de cataracte induite**.(cristallins sous curcumine plus résistants à l'opacification induite des cristallins des animaux témoins)

ALZHEIMER

- Le curcuma est en cours d'étude pour la **prévention d'Alzheimer**, ou pour **ralentir l'évolution** de la maladie.
- Des études chez l'homme ont été lancées, après des essais prometteurs chez l'animal.
- Les études chez l'homme utilisent des **doses de 2 ou 4 g de curcuma par jour**.



PROPRIETES MEDICINALES

- **PRIMAIRES**

- **Anti oxydant**
- **Anti inflammatoire**
- Hépatoprotecteur
- Fongicide
- Parasiticide
- **Anti mutagène**
- Antiviral

- **SECONDAIRES**

- **antitumoral**

- Cholagogue, cholérétique

- Carminatif

- **Hypocholestérolémiant**

- Antispasmodique

- Analgésique externe

- Fluidifiant sanguin

- Rubéfiant, Stimulant circulatoire

- Emménagogue

