

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

**Mémoire présenté pour l'obtention**

**Du diplôme de Master Académique**

Par : **BOUREZG Hamida**

**DELOUM Sarra**

**LAMROUR Houriya**

**Intitulé**

**Propriétés anti-inflammatoires de la curcumine**

Soutenu devant le jury composé de :

Mr. HARRAR Abdenassar	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Mr. KHERBACHE Abdallah	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Dr. FREIDJA Mohamed Lamine	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire :2022 /2023

## **Dédicaces**

*A tous nos familles DELOUM, BOUREZG et LAMROUR.*

*A tous nos enseignants depuis primaire jusqu'à notre cursus universitaire.*

*A toute la promotion de master « Biochimie appliquée », année 2022 – 2023.*

## REMERCIEMENT

*Nous remercions « ALLAH » le tout puissant et le miséricordieux de nous avoir donné la santé, la patience et la volonté d'entamer et de terminer ce modeste travail.*

*Nous tenons à présenter nos remerciements à notre promoteur Mr. Kherbache Abdallah, pour la qualité de son encadrement exceptionnel.*

*Nous remercions infiniment Mr. Harrar Abdenassar, pour avoir accepté de présider le jury de notre mémoire et Mr. Freidja Mohamed Lamine, pour l'intérêt qu'elle a porté à notre travail en acceptant de l'examiner.*

*Nos sentiments de reconnaissance et nos remerciements vont également à nos chers collègues.*

*Enfin, nous tenons à exprimer vivement nos remerciements avec une profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, car un projet ne peut pas être le fruit d'une seule personne.*

# Sommaire

Résumé .....	i
Liste des abréviations .....	ii
Liste des figures .....	iv
Liste des tableaux .....	v
Introduction .....	1
<b>1. Curcumine</b> .....	<b>2</b>
1.1. Généralités.....	2
1.1.1. Historique .....	2
1.1.2. Définitions .....	3
1.2. Structure de curcumine.....	4
1.3. Propriétés physicochimiques.....	5
1.3.1. Solubilité de la curcumine.....	6
1.3.2. Spectre d'absorption de la curcumine .....	7
1.3.3. Stabilité de la curcumine .....	7
<b>1.3.1. Pharmacocinétique et métabolisme</b> .....	<b>7</b>
1.4. Activités biologiques et propriétés pharmacologiques.....	10
<b>2. Inflammation</b> .....	<b>12</b>
2.1. Généralités.....	12
2.1.1. Définitions .....	12
2.1.2. Étiologie de l'inflammation .....	12
2.1.3. Signes cliniques de l'inflammation .....	12
2.2. Déroulement de la réaction inflammatoire.....	13
2.2.1. Phase vasculaire (initiation) : .....	13
2.2.2. Phase cellulaire (amplification) : .....	15
2.2.3. Réparation et cicatrisation (résolution) : .....	15
2.3. Formes cliniques de l'inflammation.....	17

2.3.1. Inflammations aiguës .....	17
2.3.2. Inflammations chroniques .....	17
2.4. Mécanismes de la réponse inflammatoire .....	18
2.4.1. Activation des voies inflammatoires .....	18
2.4.2. Marqueurs inflammatoires .....	20
2.4.3. Types de cellules dans les réponses inflammatoires .....	21
2.5. Résolution de l'inflammation.....	22
<b>3. Mécanisme d'action de la curcumine .....</b>	<b>24</b>
<b>4. Effets anti-inflammatoires de la curcumine dans plusieurs maladies inflammatoires</b> .....	<b>27</b>
4.1. Généralités.....	27
4.2. Effet de la curcumine sur les maladies inflammatoires de l'intestin .....	27
4.3. Effet de la curcumine sur l'arthrite .....	29
4.4. Effet de la curcumine sur le psoriasis.....	31
4.5. Effet de la curcumine sur la dépression .....	33
4.6. Effet de la curcumine sur l'athérosclérose.....	35
4.7. Effet de la curcumine sur le COVID-19.....	37
4.8. Effet de la curcumine sur le diabète .....	39
4.9. Effet de la curcumine sur le cancer .....	40
4.10. Limites et contre-mesures de la curcumine dans le traitement des maladies.....	42
4.10.1. Limites.....	42
4.10.2. Contre-mesures.....	43
Conclusion.....	44
Références bibliographiques .....	45

## ملخص

لفترة طويلة، كانت النباتات المصدر الرئيسي لعلاج الأمراض المختلفة بما في ذلك الأمراض الالتهابية. يُشتق الكركمين أساسًا من جذور *Curcuma longa L*، وهو مركب طبيعي يتميز بخصائصه العلاجية المتعددة. لقد أثبت عدد كبير من الدراسات أن الكركمين يمتلك مجموعة متنوعة من التأثيرات البيولوجية، من بينها التأثير المضاد للالتهابات. الالتهاب هو عملية فسيولوجية ومرضية معقدة ومنتشرة. الآليات الفيزيولوجية لأمراض الأمعاء الالتهابية والصدفية وتصلب الشرايين و COVID-19 وغيرها من الأمراض التي تركز عليها الأبحاث غير واضحة حتى الآن، وتعتبر مرتبطة بالالتهاب. التأثير المضاد للالتهابات للكركمين يمكن أن يحسن بشكل فعال أعراض هذه الأمراض ومن المتوقع أن يكون دواءً مرشحًا لعلاجها.

**الكلمات المفتاحية:** الكركمين ، مضاد للالتهابات ، صدفية ، تصلب الشرايين ، مرض التهاب الأمعاء.

## **Abstract**

For a long time, plants have been the main source of remedies for various diseases including inflammatory diseases. Curcumin is mainly derived from the rhizome of *Curcuma longa* L. of the Zingiberaceae, which is a natural compound with great potential for the treatment of many diseases. A large number of studies have proved that curcumin has a variety of biological activities, among which the anti-inflammatory effect. Inflammation is a complex and pervasive physiological and pathological process. The physiopathology mechanisms of inflammatory bowel disease, psoriasis, atherosclerosis, COVID-19 and other diseases are not clear yet, but they are considered to be related to inflammation. The anti-inflammatory effect of curcumin can effectively improve the symptoms of these diseases and is expected to be a candidate drug for their treatment.

**Keywords:** curcumin, *Curcuma longa*, anti-inflammatory, psoriasis, atherosclerotic, inflammatory bowel disease.

## Résumé

Depuis longtemps, les plantes constituent la source principale de remèdes pour soigner différentes maladies dont les maladies inflammatoires. La curcumine est principalement dérivée du rhizome de *Curcuma longa* L. de la famille des Zingibéracées, qui est un composé naturel doté d'un grand potentiel pour le traitement de plusieurs maladies. Un grand nombre d'études ont prouvé que la curcumine possède une variété d'activités biologiques, parmi lesquelles l'effet anti-inflammatoire est une caractéristique importante. L'inflammation est un processus physiologique et pathologique complexe et omniprésent. Les mécanismes physiopathologiques des maladies inflammatoires de l'intestin, du psoriasis, de l'athérosclérose, du COVID-19 et d'autres maladies faisant l'objet de recherches ne sont pas encore claires, mais on considère qu'ils sont liés à l'inflammation. L'effet anti-inflammatoire de la curcumine peut améliorer efficacement les symptômes de ces maladies et devrait être un candidat-médicament candidat pour leur traitement.

**Mots clés :** curcumine, *Curcuma longa*, anti-inflammatoire, psoriasis, athérosclérotique, maladie inflammatoire de l'intestin.

## Liste des abréviations

**5-LOX:** 5-lipoxygenase

**ADAMTS:** A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-like motifs

**AP-1 :** Protéine activatrice-1

**ApoE<sup>-/-</sup> :** Apolipoprotein E homozygous knockout (-/-)

**ARDS :** Acute respiratory distress syndrome.

**Bcl-2 :** Protéine de lymphome de cellules B-2.

**CCR6:** CC Chemokine receptor 6

**CD:** Crohn's disease

**CITED2:** Cbp/p300 interacting transactivator with ED- rich tail 2

**COVID-19:** Coronavirus disease 19

**COX-2 :** Cyclooxygénase-2

**CRP :** Protéine C-réactive

**CU :** Colite ulcéreuse

**DSS :** Dextran sulfate sodium salt

**G.R.A.S:** Generally Recognized As Safe

**G-CSF:** Granulocyte colony-stimulating factor

**GM-CSF:** Granulocyte-macrophage colony stimulating factor

**HaCaT :** Cellules kératinocytaires aneuploïde immortelles

**HDL-C:** High-density lipoprotein cholesterol

**I.P:** Intrapéritonéale

**I.V:** Intraveineuse

**IBD:** Inflammatory bowel disease

**IBS:** Irritable bowel syndrome

**IBS-SSS:** Irritable Bowel Syndrome- symptom severity score

**IFN- $\gamma$ :** Interferon-gamma

**IL-1 :** Interleukin-1

**iNOS:** Inducible nitric oxide synthase

**JAK/STAT:** Janus kinase/Signal transducer and activator of transcription

**JNK :** Kinase c-Jun N-terminale

**LDL C:** Low-density lipoprotein cholesterol

**Ldlr<sup>-/-</sup>**: LDL receptor (-/-)

**LPS**: Lipopolysaccharide

**MAPKs**: Mitogen- activated protein kinases

**MC** : Maladie de Crohn

**MCP** : Protéine chimioattractante monocyttaire

**MIDI** : Maladies inflammatoires de l'intestin

**MIP-1** : Macrophages 1

**MPM** : Métalloprotéinase matricielle

**MSU**: Monosodium urate

**NADPH**: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

**NF- $\kappa$ B** : Facteur nucléaire kappa-chaîne légère-enhancer des cellules B activées

**NLRP3**: NOD-like receptor pyrin domain-containing 3

**Nrf2** : Facteur nucléaire érythroïde 2 – facteur 2 lié

**OA** : Ostéoarthrite

**PGE2** : Prostaglandines 2

**pKa** : Potentiel d'acidité

**PLA2** : phospholipase

**PNN** : Polynucléaires neutrophiles

**PPAR $\gamma$**  : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes gamma

**PR** : Polyarthrite rhumatoïde

**RA** : Rheumatoid arthritis

**RANTES**: Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted factor

**ROS**: Reactive oxygen species

**SARS-CoV -2**: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

**SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aiguë.

**STAT3** : Signalisation du transducteur et de l'activateur de transcription 3

**TGF- $\beta$** : Transforming growth factor- $\beta$

**TJ** : Jonctions serrées

**TLR** : Récepteurs de type Toll

**TNF $\alpha$**  : Facteur de nécrose tumoral- $\alpha$

**VEGF**: Vascular endothelial growth factor

**ZO1** : Zonula occludens-1

## Liste des figures

Figure 1. Structure de la curcumine. ....	2
Figure 2. Nombre de publications se rapportant à la curcumine par année selon la base de données en ligne PubMed® (dernier accès le 15/06/2015).....	3
Figure 3. Les pigments curcuminoïdes responsables de la couleur jaune foncée du curcuma 1. curcumine, 2.déméthoxycurcumine, 3.bisdéméthoxycurcumine, 4.cyclocurcumine.....	4
Figure 4. Forme céto- et éno- tautomérique de la curcumine en fonction du pH.. ....	5
Figure 5. Résumé des modes de dégradation de la curcumine en fonction de ses états.. ....	8
Figure 6. Absorption du phytosome de curcumine (Meriva) par rapport à la curcumine non complexe (Meriva) chez l'homme.. ....	10
Figure 7. Interaction cellulaire pendant la résolution de l'inflammation.....	14
Figure 8. Migration trans-endothéliale des leucocytes.....	15
Figure 9. Mécanismes de résolution par les neutrophiles et les macrophages.....	16
Figure 10. Voie JAK-STAT.....	20
Figure 11. Rôle des cellules accessoires dans la résolution.. ....	23
Figure 12. Effet régulateur de la curcumine sur la voie de signalisation inflammatoire.. ....	24
Figure 13. Effet de la curcumine sur les MICI, l'arthrite, le psoriasis, la dépression et l'athérosclérose.. ....	27
Figure 14. Mécanismes moléculaires possibles de la curcumine contre COVID-19 dans le système pulmonaire.....	38
Figure 15. Effets cliniques possibles de la curcumine dans le traitement du COVID-19.....	39
Figure 16. Voies modulées par la curcumine pour induire la suppression des tumeurs et l'apoptose.....	41

## Liste des tableaux

Tableau 1. Les étiologies de l'inflammation.....	12
--	----

# **INTRODUCTION**

## Introduction

Les plantes médicinales et leurs métabolites secondaires sont utilisés dans le traitement des maladies en tant que médecine complémentaire (Ghasemian et *al.*, 2016). La curcumine est un composé naturel qui présente un grand potentiel pour le traitement des maladies. Un grand nombre d'études ont prouvé que la curcumine possède une variété d'activités biologiques, parmi lesquelles l'effet anti-inflammatoire est une caractéristique importante. L'inflammation est un processus physiologique et pathologique complexe et omniprésent. Les mécanismes physiopathologiques des maladies inflammatoires de l'intestin, du psoriasis, de l'athérosclérose, du COVID-19 et d'autres maladies faisant l'objet de recherches ne sont pas encore clairs mais sont considérés comme liés à l'inflammation. (Peng et *al.*, 2021). L'inflammation aiguë et chronique est un facteur majeur dans la progression de l'obésité, du diabète de type II, de l'arthrite, de la pancréatite, des maladies cardiovasculaires, neurodégénératives et métaboliques, ainsi que de certains types de cancer (Shehzad et *al.*, 2013). L'effet anti-inflammatoire de la curcumine peut améliorer efficacement les symptômes de ces maladies et devrait être un candidat-médicament pour leur traitement (Peng et *al.*, 2021).

L'objectif de notre recherche bibliographique est l'étude des effets anti-inflammatoires de la curcumine sur les différentes maladies inflammatoires. Dans cette recherche bibliographique, nous apportons des preuves du rôle potentiel de la curcumine dans la prévention et le traitement de diverses maladies inflammatoires. Notre recherche bibliographique est organisée comme suit :

Chapitre I : la curcumine (Généralités, structure de la curcumine, propriétés physicochimiques, activités biologiques et propriétés pharmacologiques).

Chapitre 2 : l'inflammation (Généralités, déroulement de la réaction inflammatoire, formes cliniques de l'inflammation, mécanismes de la réponse inflammatoire et la résolution de l'inflammation).

Chapitre 3 : Mécanisme d'action de la curcumine (troubles inflammatoires, mécanisme anti-inflammatoire de la curcumine)

Chapitre 4 : Effets anti-inflammatoires de la curcumine dans plusieurs maladies inflammatoires (Généralités, effet de la curcumine sur les maladies inflammatoires de l'intestin, l'arthrite, le psoriasis, la dépression, l'athérosclérose, le COVID-19, le diabète et le cancer).

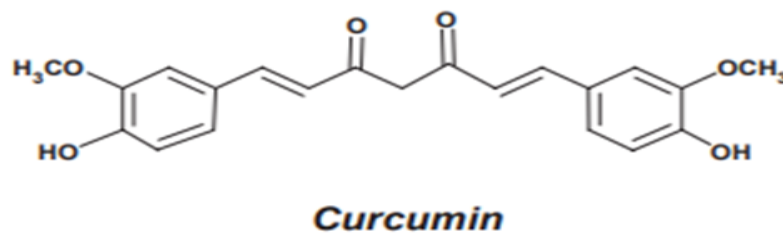
# **Chapitre I : Curcumine**

## 1. Curcumine

### 1.1. Généralités

#### 1.1.1. Historique

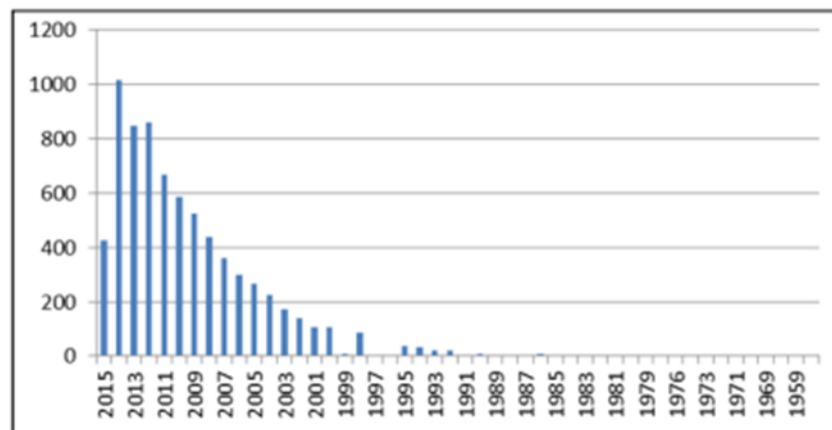
La découverte de la curcumine remonte à environ deux siècles. En 1815, Vogel et Pelletier ont rapporté pour la première fois l'isolement d'une "matière colorante jaune" à partir des rhizomes de *Curcuma longa* (curcuma) et l'ont nommée "curcumine". En 1842, Vogel Jr. a obtenu une préparation pure de curcumine. Ce n'est qu'en 1910, après l'émission de conjectures diverses, que Milobedzka et Lampe identifient la structure chimique de la curcumine comme le diféruloylméthane ou 1,6-heptadiène-3,5-dione-1,7-bis(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-(1E, 6E) (Gupta et *al.*, 2012) (**Fig.1**). Ils ont publié leur synthèse en 1913, après Srinivasan a séparé et quantifié les constituants du *curcuma* par chromatographie (Jourdan, 2015).



**Figure 1.** Structure de la curcumine. (Gupta et *al.*, 2012).

Le curcuma, la principale source de curcumine, est utilisé comme épice dans le monde entier, mais il n'a été utilisé qu'au début du XXe siècle que ses caractéristiques biologiques commencent à être étudiées. En 1949, Schlaufstätter et Bernd ont décrit les effets antibactériens et antifongiques de la curcumine dans la revue Nature (Schraufstätter et Bernd, 1949). La curcumine est utilisée depuis des siècles dans les médecines traditionnelles chinoise et ayurvédique pour ses propriétés anti-inflammatoires (Goel et *al.*, 2008). Au cours des dernières décennies, de nombreuses études scientifiques et cliniques se sont concentrées sur le potentiel de la curcumine dans le traitement de diverses pathologies. Les 20 années (**Fig.2**) suivant cette première découverte, seulement 5 publications ont été produites sur la curcumine. On peut dire qu'à partir des années 1970 la curcumine attire réellement l'attention

de la communauté industrielle et scientifique. C'est alors que sont rapportées les activités normolipémiantes, normoglycémiantes, anti-inflammatoires et antioxydantes qu'on lui connaît aujourd'hui. Son activité anticancéreuse n'est mise en avant que dans les années 1980 sur plusieurs modèles *in vitro* et *in vivo* (Jourdan, 2015). A l'heure actuelle, des essais cliniques évaluant la curcumine ont prouvé son innocuité. La Food and Drug Administration des Etats Unis a depuis approuvé la curcumine en tant que composé generally recognized as safe (GRAS) dans son programme de notification alimentaire des adjuvants culinaires débuté en 1998 (Jourdan, 2015).



**Figure 2.** Nombre de publications se rapportant à la curcumine par année selon la base de données en ligne PubMed® (dernier accès le 15/06/2015). (Jourdan, 2015).

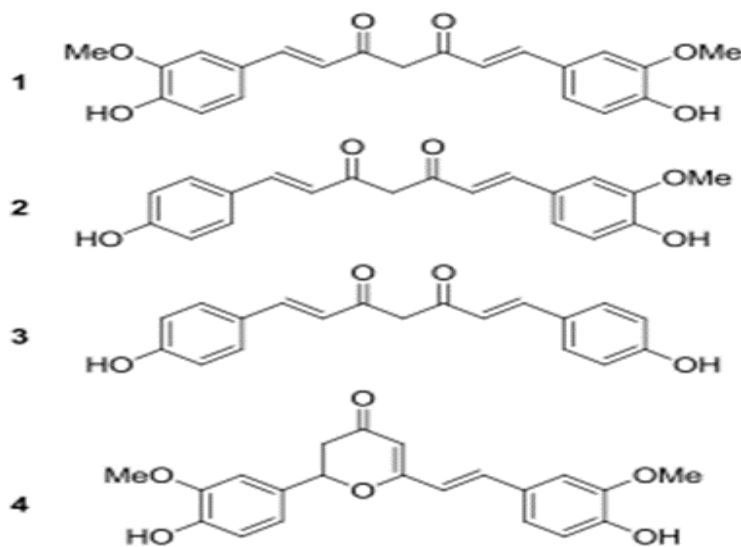
### 1.1.2. Définitions

La curcumine est le pigment jaune isolé des rhizomes de *Curcuma longa*, communément appelé curcuma (Shen et Ji, 2012). C'est une molécule hautement pléiotropique avec un excellent profil de sécurité. Des preuves moléculaires solides ont été publiées à l'appui de sa capacité à cibler de multiples maladies inflammatoires. Cependant, la curcumine naturelle ne peut pas atteindre ses résultats thérapeutiques optimaux *in vivo* en raison de sa faible solubilité et de sa mauvaise absorption gastro-intestinale et de biodisponibilité systémique (Henrotin et al., 2013). Des recherches approfondies menées au cours des deux dernières décennies ont montré que la curcumine exerce ses effets anti-inflammatoires par le biais de la régulation à la baisse de facteurs de transcription inflammatoires (tels que le nucléaire  $\kappa B$ ), des enzymes (telles que la cyclooxygénase 2 et 5-lipoxygénase) et des cytokines (telles que le facteur de nécrose tumorale, l'interleukine 1 et l'interleukine 2, l'interleukine 1 et l'interleukine

6). La pharmacodynamique et la pharmacocinétique de la curcumine ont été examinées chez l'animal et chez l'homme. Divers aspects pharmacologiques de la curcumine *in vitro* et *in vivo* sont examinés en détail (Aggarwal et al.,2009).

## 1.2. Structure de curcumine

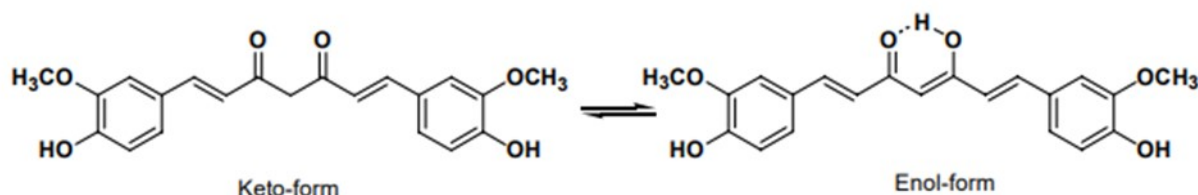
Le curcuma est utilisé au même titre qu'un colorant alimentaire pour sa couleur jaune foncé que deux autres épices naturelles, le safran et le paprika. Cette couleur très caractéristique de curcuma est causée par un groupe de pigments naturels appelés "curcuminoïdes". Ils sont au nombre de 4 : la curcumine 1 qui représente 77% des curcuminoïdes, la déméthoxycurcumine 2 (17%), bis-déméthoxy-curcumine 3 (3%) et cyclocurcumine 4 (**Fig.3**). Cette dernière forme n'a été identifiée récemment en raison de sa présence à l'état de traces. Ce mélange de curcuminoïdes fait l'objet de nombreuses études analytiques visant à différencier les contenus respectifs curcuminoïdes et curcumine dans les préparations alimentaires (Péret-Almeida et al., 2005 ; Scotter, 2009 ; Lee et Choung, 2011).



**Figure 3.** Les pigments curcuminoïdes responsables de la couleur jaune foncée du curcuma 1. curcumine, 2.déméthoxycurcumine, 3.bisdéméthoxycurcumine, 4.cyclocurcumine (Esatbeyoglu et al., 2012).

Structurellement, il peut exister sous au moins deux formes tautomériques, keto et enol (**Fig.4**), et possède des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, anticancéreuses, antivirales, antibactériennes et antidiabétiques (Aggarwal et al., 2008 ; Goel et al., 2008 ; Gupta et al., 2010 ; Gupta et al., 2012 ; Aggarwal et al., 2013 ; Rainey et al., 2015). Ces

caractéristiques peuvent éventuellement être attribuées à la fraction carbonyle méthoxy, hydroxyl,  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturée ou aux groupes dicétones présents dans la curcumine (Aggarwal et al., 2015). La forme énol est la plus énergétiquement la plus stable en phase solide ou en solution (Henrotin et al., 2013).



**Figure 4.** Forme céto- et énol- tautomérique de la curcumine en fonction du pH. (Esatbeyoglu et al., 2012).

### 1.3. Propriétés physicochimiques

La curcumine est une molécule complexe composée de fonctions chimiques qui changent en fonction de l'environnement direct, de la présence de différents types de solvants, de la température et de la présence de lumière. Cette complexité donne à la curcumine un large éventail d'interactions possibles, doublant le nombre de cibles moléculaires potentielles. Les informations sur les propriétés physicochimiques de la curcumine sont essentielles pour l'interprétation et la compréhension de sa pharmacodynamique ou de sa pharmacocinétique (Jourdan, 2015). L'utilité de la curcumine est fortement entravée par sa couleur, son manque de solubilité dans l'eau et sa faible biodisponibilité (Anand et al., 2008). Les principaux facteurs contribuant à la faible biodisponibilité de la curcumine dans le plasma et les tissus pourraient être associés à sa faible absorption, à son métabolisme rapide et à son élimination systémique rapide. Par conséquent, pour améliorer ces facteurs, diverses approches ont été envisagées, notamment l'utilisation d'adjuvants, de curcumine liposomale, de nanoparticules de curcumine, de complexes de phospholipides de curcumine, de curcumine reformulée avec diverses huiles et avec des inhibiteurs du métabolisme, la conjugaison de prodrogues de curcumine et la liaison de la curcumine avec du polyéthylène glycol (Anand et al., 2007 ; 2008 ; Goel et al., 2008 ; Nair et al., 2010).

L'utilisation d'analogues structurels de la curcumine et la synthèse d'analogues "artificiels" de la curcumine jouent également un rôle dans l'amélioration de sa biodisponibilité. Par exemple, les analogues naturels de la curcumine, tels que la déméthoxycurcumine et la bidéméthoxycurcumine, ont une activité biologique similaire à

celle de la curcumine (Kocaadam et Şanlıer, 2015). En outre, il a été proposé que la présence d'un groupe méthylène actif et d'un groupement  $\beta$ -dicétone rendent la curcumine instable dans des conditions physiologiques, ainsi que sa faible absorption et son métabolisme rapide. À l'appui de cette proposition, différentes modifications structurales ont été effectuées plus récemment et de nombreux dérivés/analogues de la curcumine substitués par des méthylènes et des carbonyles actifs se sont avérés exercer une activité antioxydante bien meilleure que celle de la curcumine (Sahu et *al.*, 2016). Ainsi, divers dérivés synthétiques du curcuma peuvent être obtenus avec diverses modifications chimiques, y compris des groupes hydroxyles phénoliques, l'acylation, l'alkylation, la glycosylation et l'aminoacylation pour améliorer sa biodisponibilité (Kocaadam et Şanlıer, 2015).

### 1.3.1. Solubilité de la curcumine

En raison de sa valeur log P (coefficient de partage ; qui reflète la différence de solubilité d'un composé entre deux solvants non-miscibles) relativement élevée, la curcumine est pratiquement insoluble en milieu aqueux (Jourdan, 2015). La solubilité de la curcumine est élevée dans les solvants polaires aprotiques et protiques polaires, comme le montre son ordre de solubilité : acétone > 2-butanone > acétate d'éthyle > méthanol > éthanol > 1,2-dichloroéthane > 2-propanol > éther diéthylique > benzène > hexane. Le diméthylsulfoxyde ou DMSO est également un solvant couramment utilisé, qui dissout la curcumine jusqu'à une concentration de 11 mg/ml (contre 1 mg/ml pour l'éthanol) (Heger et *al.*, 2014). La faible solubilité aqueuse de la curcumine comporte implications importantes pour la recherche *in vitro* et *in vivo*. Tout d'abord, la curcumine doit toujours être dissoute dans des solvants miscibles dans l'eau qui comprennent acétone, butanone (dans une certaine mesure), méthanol, éthanol, 1,2-dichloroéthane (jusqu'à 8,7 g/l p/p), 2-propanol et DMSO (Heger et *al.*, 2014).

Certains ont expérimenté l'augmentation du pH du milieu aqueux pour améliorer la solubilité de la curcumine dans l'eau. Cela conduit à la décomposition et à la formation d'ions phénolate par solvolysse. De plus, lors de l'utilisation de tampons aqueux pour des études *in vivo* ou *in vitro*, le pH ne doit pas être inférieur à 7,3, auquel la solubilité de la curcumine n'est que de 1,1 mM. À l'inverse, la curcumine est stable dans son état moléculaire mais insoluble dans les milieux aqueux légèrement acides. Pour cette raison, le DMSO est de préférence utilisé à de faibles concentrations pour faciliter la solubilisation (Jourdan, 2015).

### 1.3.2. Spectre d'absorption de la curcumine

Le spectre d'absorption de la curcumine présente deux fortes bandes d'absorption, l'une dans la région visible avec un maximum allant de 410 à 430 nm et l'autre dans la région UV avec un maximum à 265 nm. Le coefficient d'extinction molaire de la curcumine dans le méthanol est de  $55\,000\text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  à 425 nm. La curcumine est un acide de Brønsted faible, avec trois protons labiles, et par conséquent, trois pKa ont été estimés, correspondant à trois équilibres prototropiques (Priyadarsini, 2014).

### 1.3.3. Stabilité de la curcumine

À l'exception des promédicaments, la stabilité des médicaments est essentielle pour maintenir l'activité pharmacologique. Connaître cette stabilité aide les scientifiques à optimiser les formulations à base de plantes pour une biodisponibilité adéquate et à limiter la toxicité causée par la dégradation et les métabolites (Jourdan, 2015).

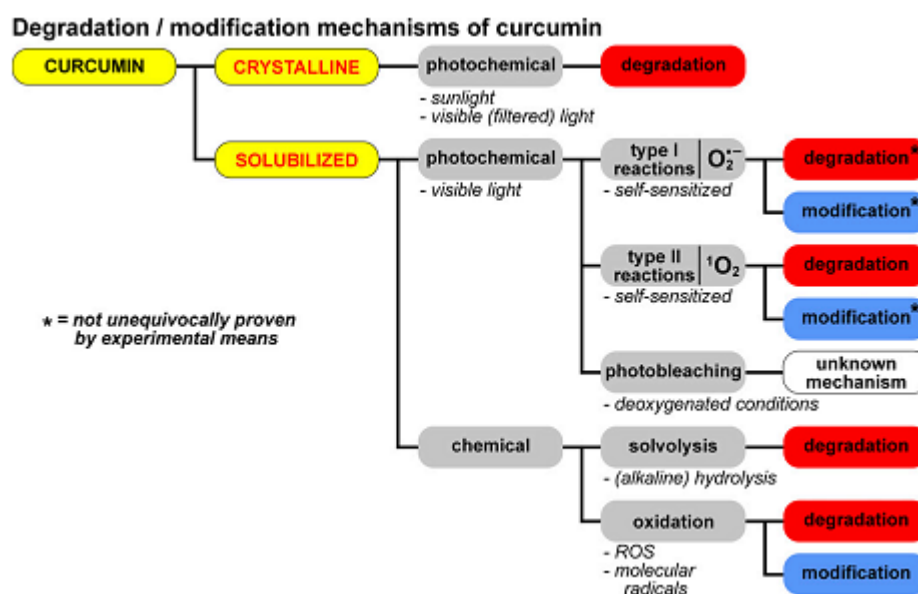
Pour la curcumine, deux problèmes majeurs de stabilité *in vitro* qui compliquent son utilisation en tant que produit pharmaceutique, à savoir la dégradation et la modification par oxydation et la solvolysse peuvent être classées en processus photochimiques (c'est-à-dire ceux induits par l'absorption de la lumière) et chimiques (c'est-à-dire ceux induits en l'absence de lumière). La modification chimique et/ou la dégradation change la structure et les propriétés chimiques de la curcumine et donc affectent son comportement de liaison intermoléculaire (Heger et al., 2014). Un résumé sous forme de logigramme est proposé (**Fig.5**).

Nous avons vu comment chacune des fonctions chimiques qui composent la curcumine sont importantes pour sa répartition dans l'espace et donc son activité. Ainsi, il semble clair que la formation rapide de sous-produits chimiquement distincts conduit à une activité réduite ou même à une perte complète (Jourdan, 2015).

### 1.3.1. Pharmacocinétique et métabolisme

Des études animales ont montré que la curcumine est rapidement métabolisée, conjuguée dans le foie et excrétée dans les excrétée dans les fèces, d'où une biodisponibilité systémique limitée. Une dose intraveineuse de 40 mg/kg de curcumine administrée à des rats a entraîné une clairance plasmatique complète une heure après l'administration de la dose. Une dose orale de 500 mg/kg administrée à des rats a entraîné une concentration plasmatique maximale de seulement 1,8 ng/ml, les principaux métabolites identifiés sont le sulfate de curcumine et le glucuronide de curcumine (Ireson et al., 2001). Données sur la pharmacocinétique, les métabolites et la biodisponibilité systémique de la curcumine chez l'homme, principalement

sur des patients atteints de cancer, ne sont pas concluantes. Un essai clinique de phase I mené sur 25 patients atteints de diverses lésions précancéreuses a démontré que des doses orales de 4, 6 et 8 g de curcumine par jour pendant trois mois ont produit des concentrations sériques de curcumine de seulement  $0,51 \pm 0,11$ ,  $0,63 \pm 0,06$  et  $1,77 \pm 1,87 \mu\text{M}$ , respectivement, ce qui indique que la curcumine est mal absorbée et que sa biodisponibilité systémique est limitée. Les concentrations sériques ont atteint leur maximum entre une et deux heures après l'administration de la dose et diminuent rapidement. Cette étude n'a pas permis d'identifier les métabolites de la curcumine et l'excrétion urinaire de la curcumine était indétectable (Hsieh, 2001).



**Figure 5.** Résumé des modes de dégradation de la curcumine en fonction de ses états. (Heger et al.,2014).

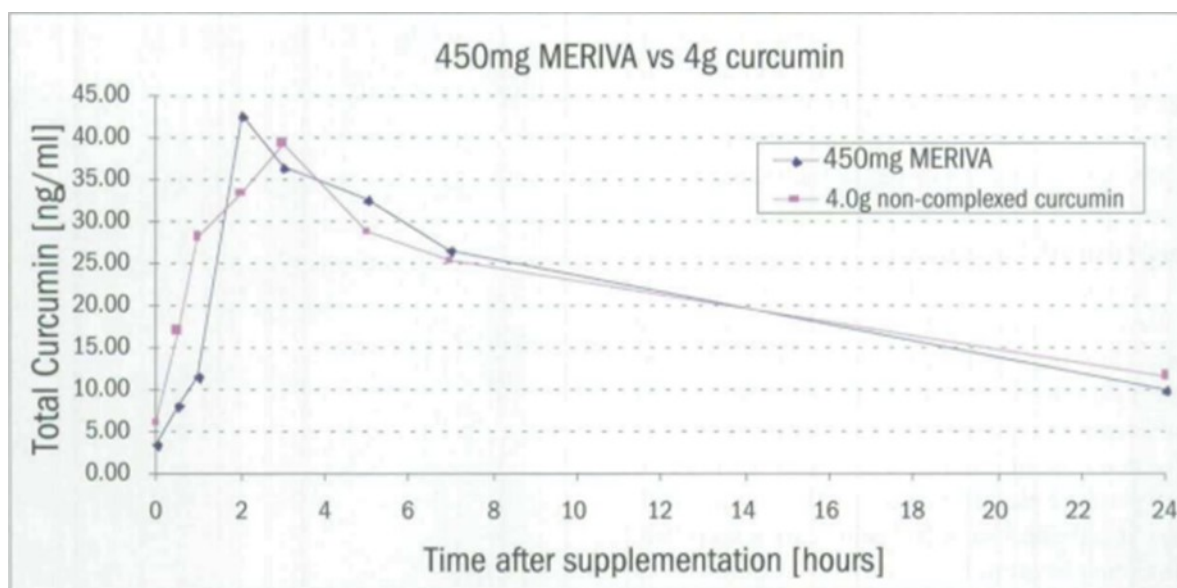
Bien que les recherches sur la pharmacocinétique de la curcumine chez les sujets sains soient limitées, une étude utilisant des doses élevées (10 et 12 g en une seule prise orale) chez 12 sujets sains a mesuré la curcumine sérique ainsi que ses métabolites sulfate et glucuronide à différents moments, jusqu'à 72 heures après l'administration de la dose. Comme dans les études précédentes, la curcumine a été rapidement éliminée (seul un sujet avait de la curcumine libre détectable dans le sérum), puis conjuguée dans le tractus gastro-intestinal (Vareed et al.,2008).

En raison de la rapidité de la clairance plasmatique et de la conjugaison de la curcumine, son utilité thérapeutique a été réduite, ce qui a conduit les chercheurs à faire des améliorations

par la composition de la curcumine avec d'autres substances pour augmenter la biodisponibilité systémique. L'une des substances étudiées est la pipérine, un alcaloïde présent dans le poivre noir et le poivre long (*Piper nigrum* et *Piper longum*, respectivement). Chez l'homme, 20 mg de pipérine administrés concomitamment avec 2 g de curcumine a multiplié par 20 la biodisponibilité de la curcumine dans le sérum, ce qui a été attribué à l'inhibition par la pipérine de la glucuronidation hépatique et du métabolisme intestinal. Une autre méthode actuellement à l'étude est de complexer la curcumine avec un phospholipide, connu sous le nom de phytosome. Le complexe phosphatidylcholine-curcumine (Meriva) est plus facilement incorporé dans les membranes cellulaires lipophiles (Marczylo et *al.*, 2007).

L'utilisation d'analogues structurels de la curcumine et la synthèse jouent également un rôle dans l'amélioration de sa biodisponibilité. Par exemple, les analogues naturels de la curcumine, tels que la déméthoxycurcumine et la bidéméthoxycurcumine, ont une activité biologique similaire à celle de la curcumine (Kocaadam et Şanlıer, 2015). En outre, il a été proposé que la présence d'un groupe méthylène actif et d'un groupement  $\beta$ -dicétone rendent la curcumine instable dans des conditions physiologiques, ainsi que sa faible absorption et son métabolisme rapide. À l'appui de cette proposition, différentes modifications structurelles ont été effectuées plus récemment et de nombreux dérivés/analogues de la curcumine substitués par des méthylènes et des carbonyles actifs se sont avérés exercer une activité antioxydante bien meilleure que celle de la curcumine (Sahu et *al.*, 2016). Ainsi, divers dérivés synthétiques du curcuma peuvent être obtenus avec diverses modifications chimiques, y compris des groupes hydroxyles phénoliques, l'acylation, l'alkylation, la glycosylation et l'aminoacylation pour améliorer sa biodisponibilité (Kocaadam et Şanlıer, 2015).

Un petit essai non publié portant sur une dose unique a démontré que 450 mg de Meriva (phosphatidylcholine complexée avec 90 mg de curcumine) étaient absorbés aussi efficacement que 4 g de *Curcuma longa* non lié (95 % de curcumine), ce qui correspond à une augmentation d'environ 45 à 50 fois de la quantité de curcumine absorbée (**Fig.6**).



**Figure 6.** Absorption du phytosome de curcumine (Meriva) par rapport à la curcumine non complexe (Meriva) chez l'homme. (Jurenka, 2009).

L'administration intraveineuse (I.V) ou intrapéritonéale (I.P) chez le rat donne de grandes quantités de curcumine ou de ses métabolites dans la bile, les métabolites étant surtout des tétrahydrocurcumine et d'hexahydrocurcumine. Par voie I.V, 50% de la dose se retrouve en moins de 5 h dans la bile (Sharma et *al.*, 2007). Par voie I.P, ou systémique la réduction de la curcumine amène surtout à la formation de dérivés tétra-, hexa- et octahydrocurcumine (Aggarwal et Sung, 2009).

#### 1.4. Activités biologiques et propriétés pharmacologiques

La curcumine est un régulateur épigénétique dans différentes maladies, telles que les troubles neurologiques, l'inflammation, le diabète et différents types de cancer. Les rôles de régulation épigénétique de la curcumine comprennent principalement l'inhibition des ADN méthyltransférases, la régulation des modifications histoniques via des effets sur les histones acétyltransférases et les histones désacétylases et la régulation des micro-ARN (Reuter et *al.*, 2011 ; Boyanapalli et Tony Kong, 2015 ; Remely et *al.*, 2015). La curcumine module également diverses voies protéosomiques (Hasima et Aggarwal, 2014) et entrave le métabolisme du glycogène par l'inhibition sélective de la phosphorylase kinase (Reddy et Aggarwal, 1994). Néanmoins, il a été démontré qu'il avait des effets anti-inflammatoires en régulant à la baisse diverses cytokines, telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-12, la protéine chimioattractante monocytaire (MCP)-1 (également connue sous le nom de CCL2) et

l'IL-1 $\beta$ , ainsi que diverses enzymes inflammatoires et divers facteurs de transcription (Bharti et *al.*,2004 ; Davis et *al.*, 2007 ; Aggarwal et Sung, 2009 ; Gupta et *al.*, 2014). Les très nombreuses publications parues ces dernières années sur les activités biologiques de la curcumine montrent à quel point elles sont diverses, touchant de nombreux aspects des processus cellulaires (Sharam et *al.*, 2005), Les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires sont les deux principaux mécanismes qui expliquent la majorité des effets de la curcumine sur les diverses affections examinées. Il a été démontré que la curcumine améliore les marqueurs systémiques du stress oxydatif comme l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, ainsi que la génération des radicaux nitrite, elle peut aussi diminuer la production d'ERO *in vivo* (Sahebkar et *al.*,2015).

# **Chapitre II : Inflammation**

## 2. Inflammation

### 2.1. Généralités

#### 2.1.1. Définitions

L'inflammation est une réponse biologique du système immunitaire qui peut être déclenchée par divers facteurs, notamment des agents pathogènes, des cellules endommagées et des composés toxiques. Ces facteurs peuvent induire des réponses inflammatoires aiguës et/ou chroniques dans le cœur, le pancréas, le foie, les reins, les poumons, le cerveau, le tractus intestinal et le système reproducteur, ce qui peut entraîner des lésions tissulaires ou des maladies (Chen et *al.*,2018). Le stress ou le dysfonctionnement des tissus induit également une réponse adaptative, appelée ici "para-inflammation". Cette dernière est probablement responsable des conditions inflammatoires chroniques qui sont associées aux maladies humaines modernes (Medzhitov, 2008).

#### 2.1.2. Étiologie de l'inflammation

L'inflammation fait partie du mécanisme de défense inné de l'organisme contre les étiologies infectieuses ou non infectieuses. Ce mécanisme est non spécifique et immédiat (Ferrero-Miliani et *al.*, 2007).

Les étiologies de l'inflammation peuvent être infectieuses ou non infectieuses (**Tab.1**).

**Tableau 1.** Les étiologies de l'inflammation. (Chen, 2018).

<b>Facteurs non infectieux</b>	<b>Facteurs infectieux</b>
Physique : brûlure, gelure, blessure physique, corps étrangers, traumatisme, rayonnement ionisant.	Bactéries
Chimique : glucose, acides gras, toxines, alcool, irritants chimiques (y compris le fluorure, le nickel et d'autres oligo-éléments).	Virus
Biologique : cellules endommagées.	Autres micro-organismes
Psychologique : excitation.	

#### 2.1.3. Signes cliniques de l'inflammation

Au niveau des tissus, l'inflammation se caractérise par des rougeurs, des gonflements, de la chaleur, des douleurs et une perte de fonction des tissus, qui résultent des réponses locales des cellules immunitaires, vasculaires et inflammatoires à une infection ou à une lésion

(Takeuchi et Akira, 2010). Les événements microcirculatoires importants qui se produisent au cours du processus inflammatoire comprennent les changements de perméabilité vasculaire, le recrutement et l'accumulation de leucocytes et la libération de médiateurs inflammatoires (Ferrero-Miliani et al., 2007).

## 2.2. Déroulement de la réaction inflammatoire

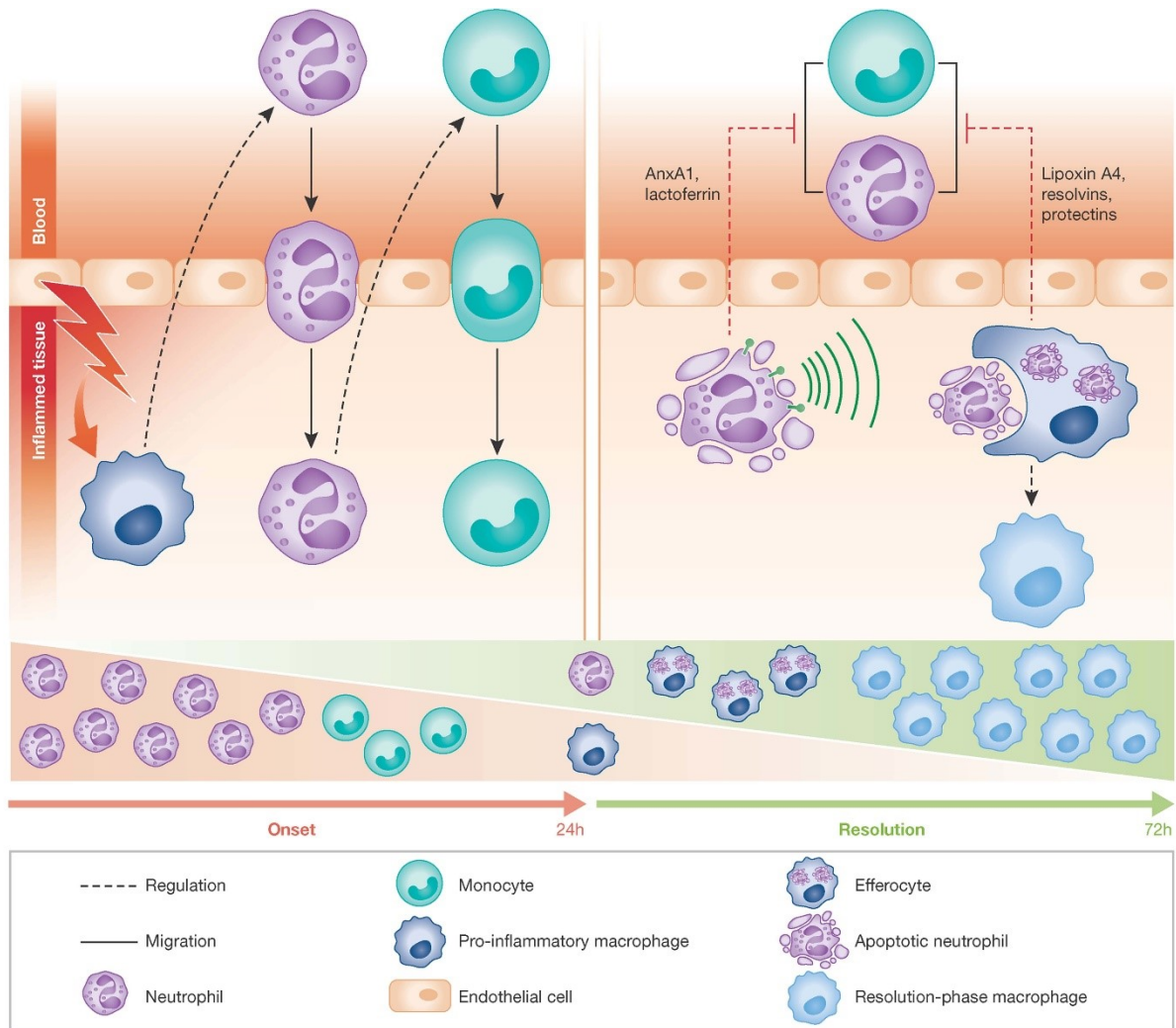
L'inflammation est une réponse physiopathologique à une infection ou à une lésion tissulaire. Afin de neutraliser l'agent responsable, le système immunitaire inné lance un programme qui se déroule en plusieurs phases (Soehnlein et Lennart, 2010). Dans un premier temps, les cellules du système immunitaire inné résidant dans les tissus détectent l'agression et alertent les neutrophiles circulants. Ceux-ci migrent vers le tissu enflammé, favorisent le recrutement de monocytes inflammatoires et potentialisent l'environnement pro-inflammatoire permettant de faire face de manière appropriée à l'agent inflammatoire (Mantovani et al., 2011). Dans des conditions normales, les neutrophiles subissent une apoptose après avoir exercé leur action sur le site enflammé (Fox, 2010) et les macrophages ingèrent les neutrophiles apoptotiques. L'élimination des neutrophiles apoptotiques entraîne le passage d'un phénotype de macrophage pro-inflammatoire à un phénotype anti-inflammatoire (Michlewska et Sylwia, 2011), ce qui est une condition préalable à l'évacuation des macrophages par les vaisseaux lymphatiques, favorisant ainsi le retour à l'homéostasie tissulaire (Fig.7).

### 2.2.1. Phase vasculaire (initiation) :

Immédiate, de l'ordre de minute, se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur (Béné et al., 2005). Elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire (l'exsudat) et une diapédèse leucocytaire (Rousselet et al., 2005).

- Congestion active :

Il s'agit d'une modification du calibre vasculaire qui apparaît très rapidement, après une brève vasoconstriction, et consiste en une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte. Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire. Les petits vaisseaux sont dilatés et gorgés d'hématies, bordés d'un endothélium turgescent. La congestion est déclenchée par un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs) et l'action de médiateurs chimiques (Rousselet et al., 2005).



**Figure 7.** Interaction cellulaire pendant la résolution de l'inflammation. (Ortega-Gómez et *al.*,2013).

- Œdème inflammatoire :

L'exsudation plasmatique va induire un œdème par distension des tissus et provoquer une hyperpression sur les terminaisons nerveuses locales. Ainsi s'expliquent les sensations de tuméfaction et de douleur (Weill et *al.*,2003).

- Diapédèse leucocytaire :

C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes (Rousselet et *al.*,2005).

### 2.2.2. Phase cellulaire (amplification) :

Après avoir créé un environnement propice à la mise en place des systèmes de défense, la lutte contre les microorganismes peut avoir lieu ce qui conduit à l'élimination de l'agent infectieux. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) constituent les premiers agents de défense mis en place. Ces cellules exercent leurs fonctions par phagocytose sous l'effet de plusieurs enzymes tels que les hydrolases, les cathepsines G et des protéinases-3 (Barton, 2008) (Fig.8). Cependant, ces agents peuvent persister et il y'aura intervention des monocytes /macrophages, ce qui constitue le passage de la réaction inflammatoire vers la forme immunitaire (Béné et *al.*, 2005). Si ces mécanismes de défense ne sont pas efficaces, d'autres systèmes de défense se mettront en place avec notamment l'intervention des lymphocytes T ou B (Weill et *al.*,2003).

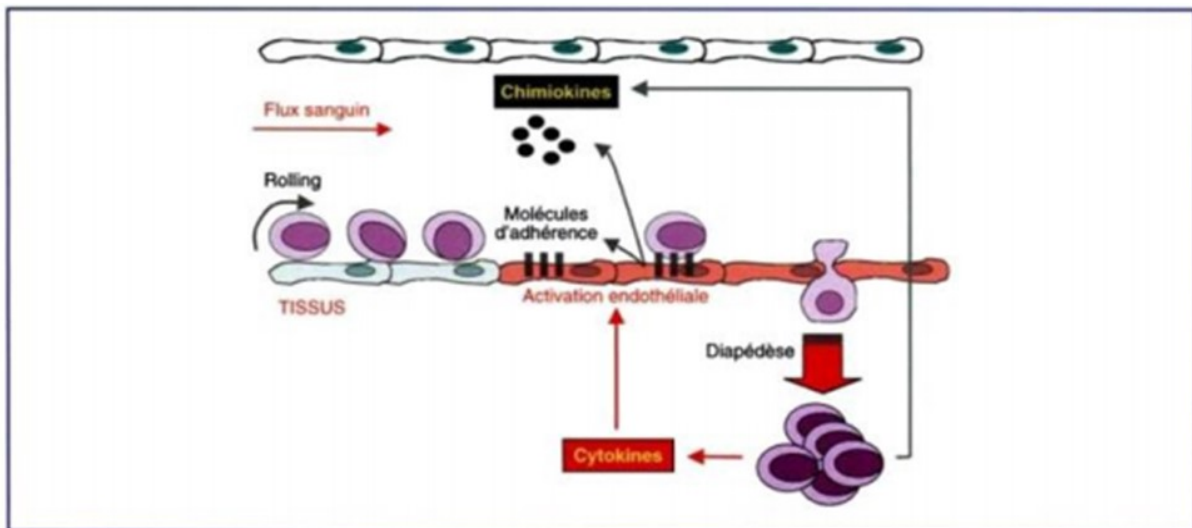
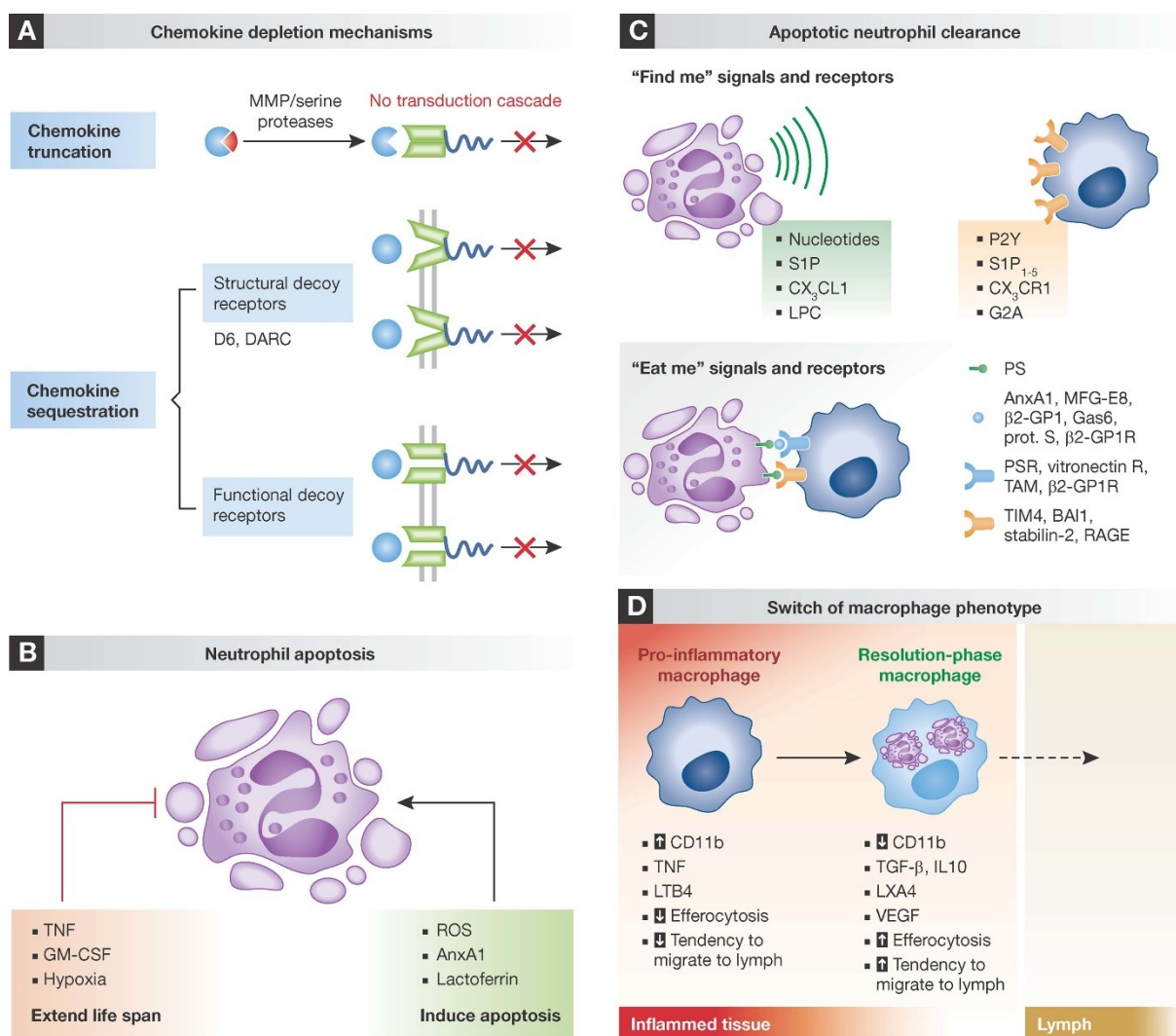


Figure 8. Migration trans-endothéliale des leucocytes. (Weill et *al.*,2003).

### 2.2.3. Réparation et cicatrisation (résolution) :

La phase de résolution, ou de réparation, dépend du degré des lésions tissulaires. En effet, dans les conditions les plus favorables, les agents agresseurs sont éliminés par les polynucléaires neutrophiles, et les produits de dégradation ainsi que les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages. Les macrophages vont alors sécréter des cytokines et des médiateurs qui vont induire la phase de cicatrisation et de régénération tissulaire. Le retour à une étape physiologique consiste dans un premier temps en la réparation de l'endothélium par les cellules endothéliales elles-mêmes, ces cellules pouvant produire et remodeler les éléments de leur stroma (collagène de type I et III) ou de leur lame basale (collagène de type

IV et V laminine). Si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction du tissu atteint, d'autres cellules vont intervenir pour réparer le nouveau tissu. Les macrophages vont participer à l'angiogenèse, mais ce sont surtout les fibrocytes puis les fibroblastes qui vont produire les protéines matricielles des tissus intercellulaires, comme le collagène, la fibronectine et la laminine pour permettre la reconstruction des tissus (**Fig.9**). Le système de l'angiogenèse est ainsi remis au repos et la réaction inflammatoire peut s'éteindre (Weill et *al.*,2003). La phase de résolution de l'inflammation est essentielle pour limiter l'inflammation et restaurer les tissus (rétablir l'homéostasie) une fois le signal de danger éliminé (Schett et Neurath, 2018).



**Figure 9.** Mécanismes de résolution par les neutrophiles et les macrophages. (Ortega-Gómez et *al.*, 2013).

### 2.3. Formes cliniques de l'inflammation

L'inflammation peut être divisée en deux catégories : l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique. L'inflammation aiguë ne dure que peu de temps et est généralement bénéfique pour l'hôte. Lorsque l'inflammation persiste pendant une longue période, elle devient chronique et peut contribuer à une variété de maladies chroniques, telles que l'obésité, le diabète, l'arthrite, la pancréatite, les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives et métaboliques, ainsi que certains types de cancer (Medzhitov, 2010).

#### 2.3.1. Inflammations aiguës

Lorsque l'organisme est infecté, il déclenche une réaction inflammatoire aiguë pour se débarrasser des agents pathogènes et retrouver la santé (Kumar *et al.*, 2004). Elle s'agit d'une réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses ; une augmentation du débit sanguin (circulation accrue de plasma, les leucocytes et les protéines sériques) dans les sites infectés (Serhan *et al.*, 2010). Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (Rousselet *et al.*, 2005). Une inflammation aiguë incontrôlée peut devenir chronique et contribuer à une variété de maladies inflammatoires chroniques (Zhou *et al.*, 2016).

#### 2.3.2. Inflammations chroniques

L'inflammation chronique se manifeste lorsque l'inflammatoire aiguë se produit de façon répétée ou continue, avec un processus durable pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois, voire plusieurs années (Kosala *et al.*, 2018). Les signes de début sont identiques à ceux d'une inflammation aiguë, mais les destructions tissulaires sont plus graves et ont des conséquences fonctionnelles profondes (Weill *et al.*, 2003). Les inflammations chroniques n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évoluent en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années. On peut distinguer deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques : les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus (détersion incomplète) ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées. Les inflammations peuvent parfois se manifester d'emblée sous une forme apparemment chronique. La phase aiguë vasculo-exsudative est passée inaperçue

car brève ou asymptomatique. C'est souvent le cas de maladies auto-immunes, ou d'infections où les mécanismes dys-immunitaires sont prépondérants (exemple : hépatite chronique active secondaire à une infection par le virus de l'hépatite B ou C) (Rousselet et *al.*, 2005).

## **2.4. Mécanismes de la réponse inflammatoire**

L'inflammation est une pathogénie commune à de nombreuses maladies chroniques, notamment les maladies cardiovasculaires et intestinales, le diabète, l'arthrite et le cancer (Libby, 2007). En réponse à une lésion tissulaire, l'organisme déclenche une cascade de signaux chimiques qui stimule les réponses visant à guérir les tissus affectés. Ces signaux activent le chimiotactisme des leucocytes de la circulation générale vers les sites endommagés. Ces leucocytes activés produisent des cytokines qui induisent des réponses inflammatoires (Jabbour et *al.*, 2009). Bien que les processus de réponse inflammatoire dépendent de la nature précise du stimulus initial et de sa localisation dans l'organisme, ils partagent tous un mécanisme commun, qui peut être résumé comme suit : les récepteurs de la surface cellulaire reconnaissent les stimuli nuisibles ; les voies inflammatoires sont activées ; les marqueurs inflammatoires sont libérés et les cellules inflammatoires sont recrutées (Chen et *al.*, 2018).

### **2.4.1. Activation des voies inflammatoires**

L'inflammation est souvent un élément clé dans la progression pathologique des maladies organiques. Trois voies principales, NF-B, MAPK et JAK-STAT, jouent un rôle majeur dans l'inflammation, et le dérèglement d'une ou de plusieurs de ces voies peut conduire à une maladie associée à l'inflammation. Une meilleure compréhension des voies de la réponse inflammatoire et des mécanismes moléculaires contribuera sans aucun doute à améliorer la prévention et le traitement des maladies inflammatoires (Chen et *al.*, 2018).

Les voies inflammatoires ont un impact sur la pathogenèse d'un certain nombre de maladies chroniques et impliquent des médiateurs inflammatoires et des voies de régulation communs. Les stimuli inflammatoires activent des voies de signalisation intracellulaires qui activent ensuite la production de médiateurs inflammatoires. Les stimuli inflammatoires primaires, y compris les produits microbiens et les cytokines telles que l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), médient l'inflammation en interagissant avec les TLR, le récepteur de l'IL-1 (IL-1R), le récepteur de l'IL-6 (IL-6R) et le récepteur du TNF (TNFR) (Kaminska, 2005). L'activation des récepteurs déclenche d'importantes voies de signalisation intracellulaire, notamment la protéine kinase

activée par les mitogènes (MAPK), le facteur nucléaire kappa-B (NF- $\kappa$ B) et la voie Janus kinase (JAK) de transduction du signal et d'activation de la transcription (STAT) (Kyriakis et Avruch, 2001 ; Henríquez-Olguín et *al.*, 2015 ; Hendrayani et *al.*, 2016 ).

#### 2.4.1.1. Voie NF- $\kappa$ B

Le facteur de transcription NF- $\kappa$ B joue un rôle important dans les processus d'inflammation, de réponse immunitaire, de survie et d'apoptose (Girard et *al.*, 2009). L'activité de NF- $\kappa$ B est induite par une série de stimuli, notamment des substances dérivées de pathogènes, des cytokines inflammatoires intercellulaires et de nombreuses enzymes (Basak et *al.*, 2007). Cette voie régule la production de cytokines pro-inflammatoires et le recrutement de cellules inflammatoires, qui contribuent à la réponse inflammatoire (Chen et *al.*, 2018).

#### 2.4.1.2. Voie MAPK

Les MAPK sont une famille de protéines kinases à sérine/thréonine qui dirigent les réponses cellulaires à divers stimuli, notamment le stress osmotique, les mitogènes, le choc thermique et les cytokines inflammatoires (telles que IL-1, TNF- $\alpha$  et IL-6), qui régulent la prolifération, la différenciation, la survie et l'apoptose cellulaires (Kaminska, 2005). Chaque voie de signalisation MAPK comprend au moins trois composants : une MAPK, une MAPK kinase (MAPKK) et une MAPK kinase kinase (MAPKKK). Les MAPKK phosphorylent et activent les MAPKK, qui à leur tour phosphorylent et activent les MAPK (Kim et Choi, 2010).

#### 2.4.1.3. Voie JAK-STAT

La voie JAK-STAT, très conservée, implique diverses cytokines, facteurs de croissance, interférons et molécules apparentées, telles que la leptine et l'hormone de croissance, et constitue un mécanisme de signalisation par lequel des facteurs extracellulaires peuvent contrôler l'expression des gènes (**Fig.10**) (O'Shea et *al.*, 2015).

La dérégulation de l'activité de NF- $\kappa$ B, MAPK ou JAK-STAT est associée aux maladies inflammatoires, auto-immunes et métaboliques, ainsi qu'au cancer (Oeckinghaus et *al.*, 2011). La signalisation par les facteurs de transcription entraîne la sécrétion de cytokines (Opitz et *al.*, 2010). De nombreux facteurs de transcription régulent une variété de gènes inflammatoires, tels que l'IL-1, le TNF- $\alpha$ , l'IL-6 (Rahman et Adcock, 2006), le facteur de stimulation des colonies (CSF), les interférons, le facteur de croissance transformant (TGF) et les chimiokines (Chen et *al.*, 2018).

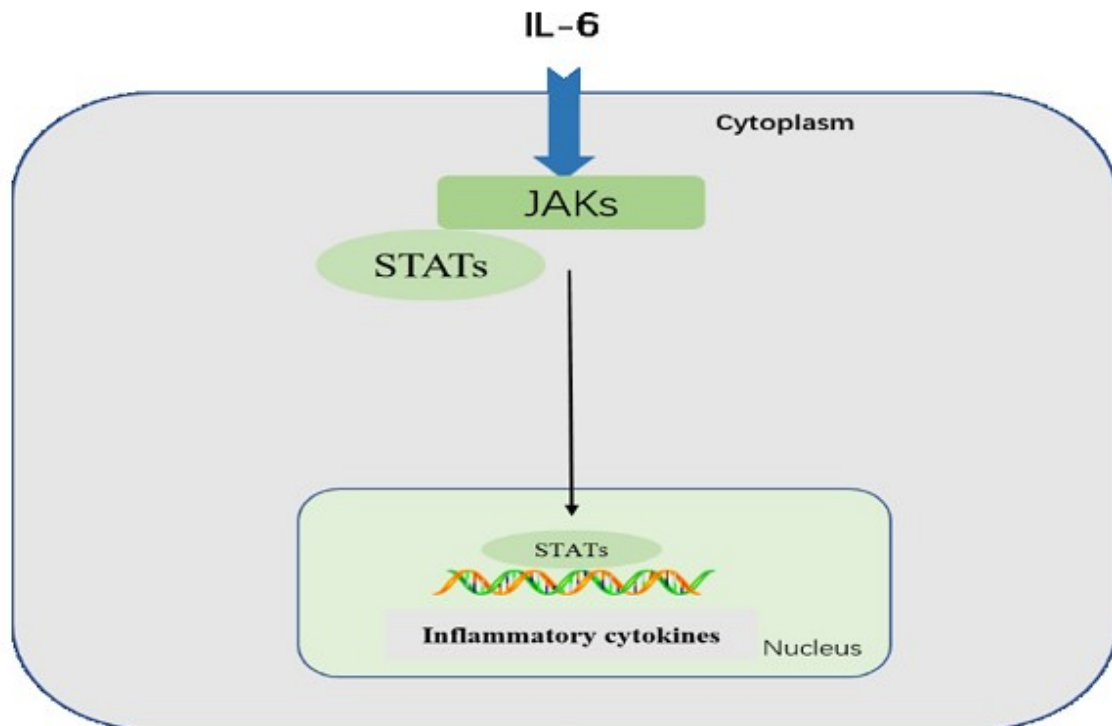


Figure 10. Voie JAK-STAT. (Chen et *al.*, 2018).

## 2.4.2. Marqueurs inflammatoires

Les marqueurs inflammatoires sont en corrélation avec les causes et les conséquences de diverses maladies inflammatoires, telles que les maladies cardiovasculaires, les dysfonctionnements endothéliaux et les infections (Machowska et *al.*, 2016).

### 2.4.2.1. Cytokines inflammatoires

Les cytokines sont principalement libérées par les cellules immunitaires, notamment les monocytes, les macrophages et les lymphocytes. Les cytokines pro- inflammatoires et anti-inflammatoires facilitent et inhibent respectivement l'inflammation. Les cytokines inflammatoires sont classées en IL, facteurs de stimulation des colonies (CSF), IFN, TNF, TGF et chimiokines, et sont produites par les cellules principalement pour recruter des leucocytes sur le site d'une infection ou d'une blessure (Turner et *al.*, 2014). Les cytokines modulent la réponse immunitaire à l'infection ou à l'inflammation et régulent l'inflammation elle-même par le biais d'un réseau complexe d'interactions. Cependant, une production excessive de cytokines inflammatoires peut entraîner des lésions tissulaires, des modifications hémodynamiques, des défaillances d'organes et, en fin de compte, la mort (Liu et *al.*, 2016). Une meilleure compréhension de la régulation des voies des cytokines permettrait une

identification plus précise de l'inflammation provoquée par un agent et le traitement des maladies inflammatoires (Turner et *al.*, 2014).

#### **2.4.2.2. Protéines et enzymes inflammatoires**

Les protéines inflammatoires présentes dans le sang, notamment la protéine C-réactive (CRP), l'haptoglobine, l'amyloïde A sérique, le fibrinogène et l'alpha 1-acide glycoprotéine (Eckersall et Bell, 2010), contribuent à rétablir l'homéostasie et à réduire la croissance microbienne indépendamment des anticorps en cas de traumatisme, de stress ou d'infection (Murata et *al.*, 2004). L'activation anormale de certaines enzymes, notamment la boîte 1 du groupe de haute mobilité (HMGB1), la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx), la NADPH oxydase (NOX), l'oxyde nitrique synthase inducible (iNOS) et la cyclooxygénase (COX-2), joue un rôle clé dans le développement des maladies liées à l'inflammation, telles que les maladies cardiovasculaires et le cancer (Murakami et Ohigashi, 2007 ; Huang et *al.*, 2010 ; Lopresti et *al.*, 2014). Les protéines et enzymes inflammatoires ont été utilisées comme biomarqueurs d'inflammation, d'infection et de traumatisme en médecine (Chen et *al.*, 2018).

#### **2.4.2.3. Autres marqueurs inflammatoires**

Le stress oxydatif est associé à la pathogenèse de nombreuses maladies, telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer, le diabète, l'hypertension, le vieillissement et l'athérosclérose. Par conséquent, les produits du stress oxydatif peuvent également être utilisés comme marqueurs de la réponse inflammatoire (Chen et *al.*, 2018).

#### **2.4.3. Types de cellules dans les réponses inflammatoires**

La réponse inflammatoire implique un réseau hautement coordonné de nombreux types de cellules. Les macrophages, les monocytes et d'autres cellules activées sont les médiateurs des réponses locales aux lésions tissulaires et aux infections. Sur les sites de lésions tissulaires, les cellules épithéliales et endothéliales endommagées libèrent des facteurs qui déclenchent la cascade inflammatoire, ainsi que des chimiokines et des facteurs de croissance, qui attirent les neutrophiles et les monocytes. Les premières cellules attirées vers un site de lésion sont les neutrophiles, suivis par les monocytes, les lymphocytes (cellules tueuses naturelles [cellules NK], cellules T et cellules B) et les mastocytes (Stramer et *al.*, 2007 ; Van Linthout et *al.*, 2014 ; Robb et *al.*, 2016). Les monocytes peuvent se différencier en macrophages et en cellules dendritiques et sont recrutés par chimiotactisme dans les tissus endommagés. Les altérations des cellules immunitaires liées à l'inflammation sont associées à

de nombreuses maladies, notamment l'asthme, le cancer, les maladies inflammatoires chroniques, l'athérosclérose, le diabète et les maladies auto-immunes et dégénératives.

Les neutrophiles, qui ciblent les micro-organismes présents dans l'organisme, peuvent également endommager les cellules et les tissus de l'hôte (Nathan, 2006). Les neutrophiles sont des médiateurs clés de la réponse inflammatoire et programment les cellules présentatrices d'antigènes pour activer les cellules T et libérer des facteurs localisés pour attirer les monocytes et les cellules dendritiques (Jabbour et *al.*, 2009). Les macrophages sont des composants importants du système des phagocytes mononucléaires et jouent un rôle essentiel dans le déclenchement, le maintien et la résolution de l'inflammation (Fujiwara et Kobayashi, 2005). Au cours de l'inflammation, les macrophages présentent des antigènes, subissent une phagocytose et modulent la réponse immunitaire en produisant des cytokines et des facteurs de croissance. Les mastocytes, qui résident dans les matrices du tissu conjonctif et sur les surfaces épithéliales, sont des cellules effectrices qui déclenchent les réponses inflammatoires. Les mastocytes activés libèrent une variété de médiateurs inflammatoires, notamment des cytokines, des chimiokines, de l'histamine, des protéases, des prostaglandines, des leucotriènes et des protéoglycanes de la serglycine (Huang et *al.*, 1998).

De nombreux groupes ont démontré que les plaquettes ont un impact sur les processus inflammatoires, de l'athérosclérose à l'infection. Les interactions entre les plaquettes et les cellules inflammatoires peuvent être à l'origine de résultats pro-inflammatoires. La réponse de phase aiguë (RPA) est la réponse la plus précoce à une infection ou à une blessure, et certaines études ont indiqué que les plaquettes induisent la RPA (Aggrey et *al.*, 2013). Après avoir été recrutées par des stimuli inflammatoires, les cellules immunitaires amplifient et maintiennent la RPA en libérant des médiateurs inflammatoires locaux sur le site de recrutement (Chen et *al.*, 2018).

## 2.5. Résolution de l'inflammation

La résolution est désormais considérée comme un processus complexe dans lequel l'apoptose des neutrophiles et leur élimination ultérieure annoncent de puissants mécanismes anti-inflammatoires et de restauration des tissus. Afin d'apprécier pleinement la complexité de ces processus et de concevoir des stratégies thérapeutiques basées sur la résolution, des travaux futurs sont nécessaires pour discerner les différences entre les mécanismes de résolution dans les troubles inflammatoires aigus et chroniques, ainsi que pour déchiffrer les réseaux de résolution spécifiques aux tissus (**Fig.11**) (Ortega-Gómez et *al.*, 2013).

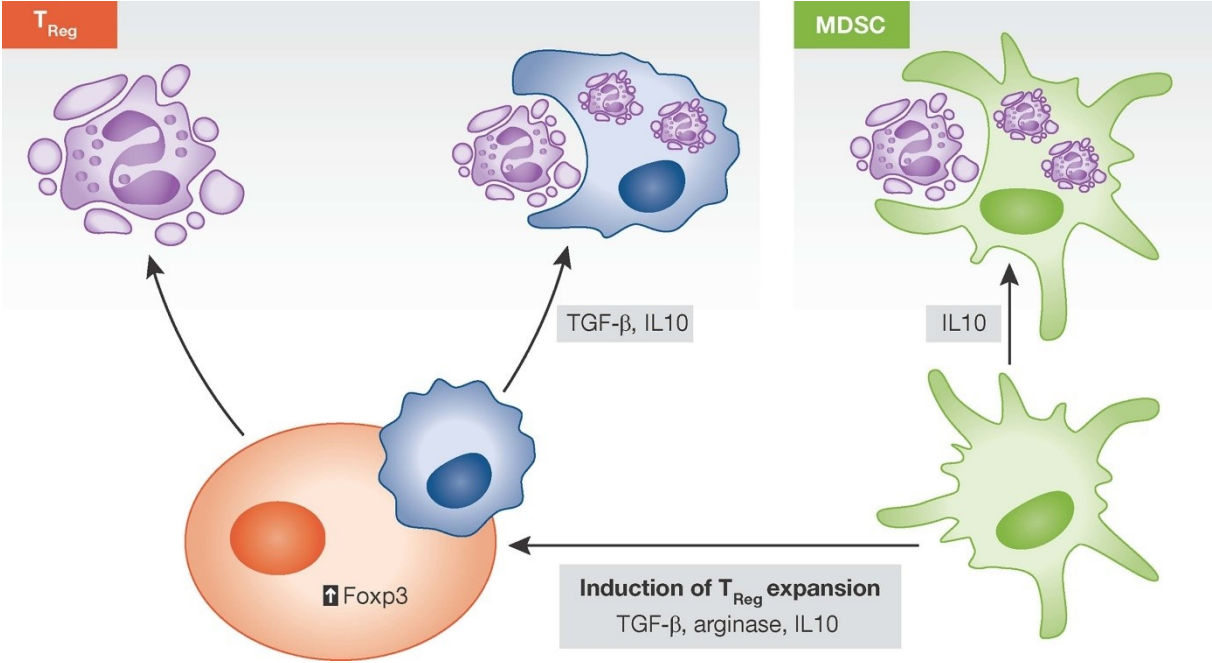


Figure 11. Rôle des cellules accessoires dans la résolution. (Ortega-Gómez et al., 2013).

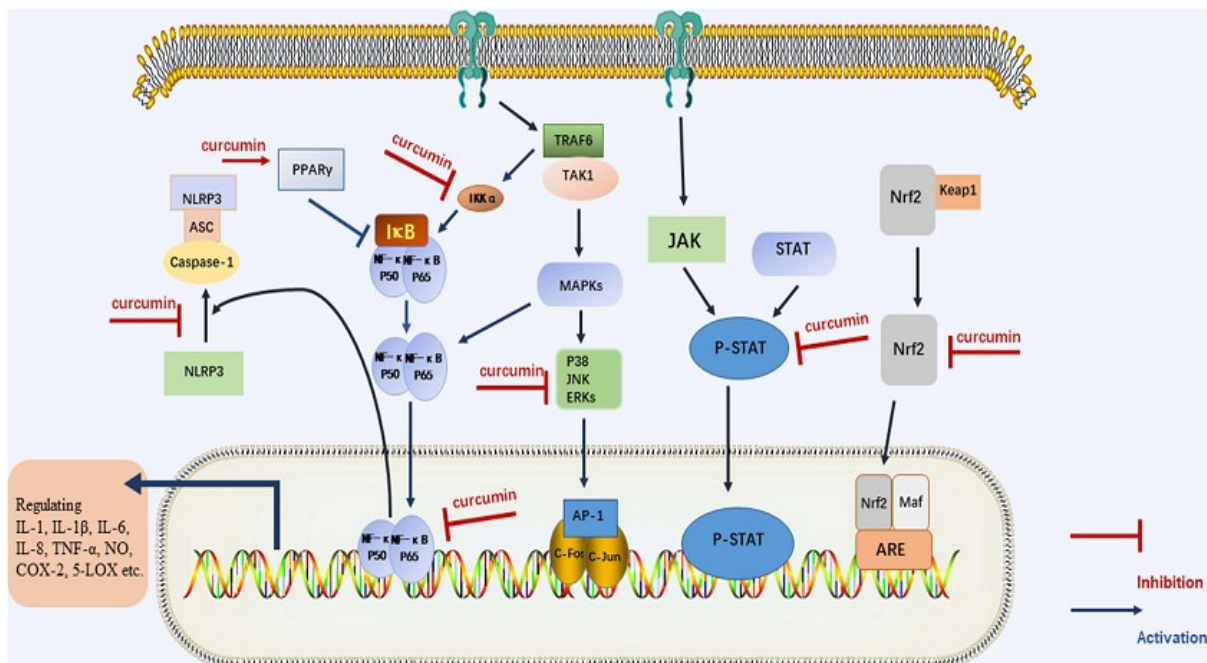
# **Chapitre III : Mécanisme d'action de la curcumine**

### 3. Mécanisme d'action de la curcumine

En raison de ses caractéristiques scientifiques de réguler avec une variété de voies de transduction du signal, de facteurs de transcription et de processus cellulaires, la curcumine peut potentiellement être utilisée dans le traitement de nombreuses maladies en particulier les troubles inflammatoires.

La voie inflammatoire se compose de quatre parties : les inducteurs, les capteurs, les médiateurs et les effecteurs. Les mécanismes physiologiques et pathologiques de l'inflammation provoquée par les différents déclencheurs de l'inflammation sont différents et n'ont pas encore été élucidés (Medzhitov,2008). En général, les effets anti-inflammatoires des médicaments comprennent principalement : l'action sur les récepteurs et les voies de signalisation, la régulation de la réponse des tissus cibles aux médiateurs inflammatoires ; l'inversion de l'effet du milieu sur le tissu cible ; la production de médiateurs anti-inflammatoires, etc. (Medzhitov, 2010).

La curcumine exerce des effets anti-inflammatoires en régulant les voies de signalisation inflammatoires et en inhibant la production de médiateurs inflammatoires (Fig.12) (Peng et al., 2021).



**Figure 12.** Effet régulateur de la curcumine sur la voie de signalisation inflammatoire. (Peng et al., 2021).

La curcumine se lie aux récepteurs Toll (TLR) et régule en aval le facteur nucléaire kappa-B (NF- $\kappa$ B), les protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK), la protéine activatrice 1 (AP-1) et d'autres voies de signalisation, régulant ainsi les médiateurs inflammatoires et traitant les maladies inflammatoires (Zhang et *al.*, 2019). La curcumine peut réduire la régulation de NF- $\kappa$ B en agissant sur le récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR $\gamma$ ) (Li et *al.*, 2019). La curcumine peut également avoir des effets anti-inflammatoires en régulant la voie de signalisation inflammatoire Janus kinase/Signal transducteur et activateur de transcription (JAK/STAT) (Ashrafizadeh et *al.*, 2020). En outre, l'inflammasome NLRP3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing 3) est un complexe multiprotéique cytosolique impliqué dans le développement de diverses maladies inflammatoires. Le complexe NLRP3 se compose de trois éléments : une protéine senseur, une protéine de type speck associée à l'apoptose contenant un domaine de recrutement de la caspase et une protéase caspase-1. La curcumine pourrait freiner directement l'assemblage de l'inflammasome NLRP3 ou inhiber l'activation de l'inflammasome NLRP3 par l'inhibition de la voie NF- $\kappa$ B, ce qui pourrait être l'un des mécanismes de la curcumine pour le traitement des maladies inflammatoires (Hasanzadeh et *al.*, 2020).

Dans les études sur les cellules inflammatoires et les animaux, la curcumine a réduit les niveaux de médiateurs pro-inflammatoires tels que l'IL-1, l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6, l'IL-8, l'IL-17, l'IL-27, le TNF- $\alpha$ , Inducible nitric oxide synthase (iNOS), le NO, Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted factor (RANTES), Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), et Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) (Meng et *al.*, 2013 ; Zeng et *al.*, 2013 ; Fu et *al.*, 2014 ; Chen et *al.*, 2018 ; Sadeghi et *al.*, 2018 ; Chowdhury et *al.*, 2019). Des essais cliniques ont également montré que la curcumine peut réduire les médiateurs inflammatoires (Panahi et *al.*, 2016). L'effet régulateur de la curcumine sur les cellules immunitaires est bénéfique pour le traitement des maladies inflammatoires (Atabaki et *al.*, 2020). La curcumine agit principalement sur les cellules dendritiques, les cellules T helper 17 et les cellules régulatrices T. Les cellules Th17 sont d'importantes cellules pro-inflammatoires. Th17 est une cellule pro-inflammatoire importante qui produit IL-17, IL-22 et IL-23 et favorise la réponse inflammatoire. Les cellules Treg inhibent la réponse inflammatoire (Momtazi-Borojeni et *al.*, 2018). Les changements dans le nombre et la fonction des Th17 et des Treg peuvent provoquer une réponse immunitaire anormale, entraînant une inflammation. Par conséquent, le maintien de l'équilibre Th17/Treg est propice

au maintien de l'homéostasie immunitaire et au traitement des maladies inflammatoires (Zhang et *al.*, 2021). La curcumine inhibe la différenciation des Th17 et régule le rééquilibrage Treg/Th17 par l'inhibition de la voie IL-23/Th17 (Chang et *al.*, 2021

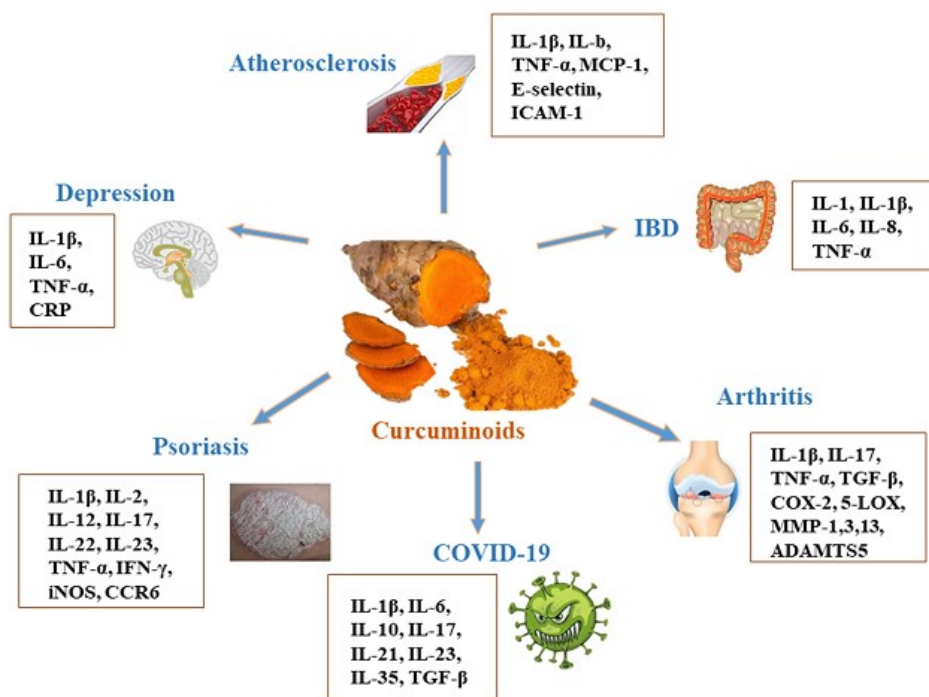
Le stress oxydatif est étroitement lié aux processus inflammatoires. L'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) entraîne un stress oxydatif qui renforce l'inflammation en activant des facteurs de transcription associés à l'inflammation. La curcumine réduit la production de ROS grâce à son effet sur la NADPH oxydase et à l'augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes, et elle est liée à la voie Nrf2-Keap1 (Derochette et *al.*, 2013 ; Lin et *al.*, 2019 ; Yousefian et *al.*, 2019). La curcumine réduit l'inflammation grâce à son activité antioxydante (Peng et *al.*, 2021).

**Chapitre IV : Effets anti-  
inflammatoires de la  
curcumine dans plusieurs  
maladies inflammatoires**

## 4. Effets anti-inflammatoires de la curcumine dans plusieurs maladies inflammatoires

### 4.1. Généralités

La curcumine a des effets anti-inflammatoires significatifs et un grand nombre de recherches précliniques ou cliniques ont étudié ses effets sur les maladies inflammatoires, parmi lesquelles les maladies inflammatoires de l'intestin, l'arthrite, le psoriasis, la dépression, l'athérosclérose et le COVID-19 sont au cœur de la recherche. Les données actuelles suggèrent que la curcumine est efficace pour réduire les niveaux de médiateurs inflammatoires et que les propriétés anti-inflammatoires de la curcumine peuvent avoir un effet bénéfique sur ces maladies (Peng *et al.*, 2021) (Fig.13).



**Figure 13.** Effet de la curcumine sur les MICI, l'arthrite, le psoriasis, la dépression et l'athérosclérose. (Peng *et al.*, 2021).

### 4.2. Effet de la curcumine sur les maladies inflammatoires de l'intestin

Les MICI sont des maladies inflammatoires chroniques et récurrentes, comprenant principalement la colite ulcéreuse (CU) et la maladie de Crohn (MC). La différence entre les deux est que la MC peut affecter le tractus gastro-intestinal de la bouche à l'anus et se

caractérise typiquement par une inflammation transmurale, tandis que la CU affecte principalement l'épithélium colique (Kaplan, 2015).

L'étiologie des MICI n'a pas encore été entièrement élucidée et peut être liée à des facteurs génétiques et environnementaux ainsi qu'à l'immunité. Les patients atteints de la CU présentent une inflammation chronique et récurrente du côlon, entraînant une production excessive de facteurs pro-inflammatoires, ce qui conduit à la destruction de la barrière intestinale. L'altération de la barrière muqueuse intestinale aggrave à son tour les symptômes inflammatoires. Dans les modèles murins de colite induite par le sulfate de dextran sodique (DSS), le DSS déclenche l'activation de l'inflammasome NLRP3 par le biais de trois mécanismes principaux, dont la formation de ROS, la libération de cathepsine B et l'excrétion de  $K^+$ . La stimulation du NLRP3 favorise la maturation et la sécrétion d'une cytokine pro-inflammatoire, l'IL-1 $\beta$ , qui est impliquée dans le développement de nombreuses maladies inflammatoires, y compris les MICI. La curcumine protège de manière significative contre la colite sévère induite par le DSS en inhibant l'activation des inflammasomes NLRP3 et la production d'IL-1 $\beta$ , ce qui entraîne une amélioration de la perte de poids, une réduction de l'indice d'activité de la maladie et une augmentation de la longueur du côlon (Gong et *al.*, 2018). La curcumine peut inhiber la production de facteurs pro-inflammatoires tels que IL-1, IL-6, IL-8 et TNF- $\alpha$  en régulant la voie de signalisation TLR4/NF- $\kappa$ B/AP-1, ce qui est bénéfique pour améliorer l'inflammation intestinale chez les patients atteints de MII (Burge et *al.*, 2019). La curcumine peut effectivement induire et maintenir un soulagement des symptômes chez les patients atteints de la CU, réduire les marqueurs inflammatoires et améliorer la qualité de vie des patients (Fallahi et *al.*, 2021). La théracurmine a démontré une efficacité clinique et endoscopique significative et une bonne sécurité chez les patients atteints de la maladie de Crohn active légère à modérée (Sugimoto et *al.*, 2020).

L'autophagie est un processus catabolique intracellulaire important, qui joue un rôle atténuant dans l'apparition et le développement de la CU. Les études actuelles suggèrent que l'interaction entre l'autophagie, l'inflammation et le microbiote intestinal affecte l'évolution des MICI (Samoilă et *al.*, 2020 ; Larabi et *al.*, 2020 ; Shao et *al.*, 2021). La curcumine est dérivée de produits naturels, d'une grande sécurité, a une capacité anti-inflammatoire, antioxydante, et régule l'autophagie et le microbiote intestinal (Zhang et *al.*, 2019). La relation régulatrice entre le microbiote intestinal, l'inflammation et l'autophagie, ainsi que leurs rôles dans l'apparition et le développement des MICI, constituent une nouvelle orientation pour révéler le mécanisme pathologique des MICI et pour rechercher des cibles thérapeutiques. La

curcumine est un agent adjuvant sûr et efficace dans le traitement des MICI (Burge et *al.*, 2019 ; Cunha Neto et *al.*, 2019 ; Fallahi et *al.*, 2021). Chez les patients atteints de MICI, la curcumine a un effet bénéfique sur les symptômes cliniques, le soulagement endoscopique, la réduction du stress oxydatif ou les marqueurs inflammatoires. Cependant, en raison de l'absence de normes unifiées pour la forme d'administration de la curcumine, la méthode d'administration, le dosage et les indices de sélection des modèles, ainsi que de la biodisponibilité limitée de la curcumine, il n'existe toujours pas de preuves cliniques suffisantes pour prouver que la curcumine est un agent thérapeutique pour les MICI. Certaines études ont suggéré que la curcumine orale n'était pas plus efficace qu'un placebo pour soulager les symptômes cliniques de la CU (Grammatikopoulou et *al.*, 2018). Aujourd'hui, les chercheurs s'accordent généralement à dire que la curcumine est utilisée comme thérapie adjuvante et que lorsque la mésalazine est utilisée dans le traitement de la CU, l'ajout d'une quantité appropriée de curcumine peut améliorer l'effet thérapeutique (Garg et *al.*, 2012 ; Zheng et *al.*, 2020 ; Coelho et *al.*, 2020). Par ailleurs, la curcumine peut également jouer un rôle bénéfique dans une maladie intestinale plus courante (Ng et *al.*, 2018). Le syndrome du côlon irritable (SCI) est un trouble fonctionnel de l'intestin qui se manifeste classiquement par des symptômes de douleurs abdominales, de ballonnements et d'altération des habitudes intestinales (diarrhée ou constipation). Le score de gravité des symptômes du syndrome de l'intestin irritable (IBS- SSS) a été utilisé pour évaluer l'effet de la curcumine sur les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable. La curcumine peut améliorer efficacement l'IBS-SSS, la douleur abdominale et d'autres symptômes, ainsi que la qualité de vie des patients (Alt et *al.*, 2017). La recherche suggère que les effets bénéfiques de la curcumine sur l'IBS peuvent être dus à son effet anti-inflammatoire (Portincasa et *al.*, 2016).

### **4.3. Effet de la curcumine sur l'arthrite**

Les principaux types d'arthrite sont l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite goutteuse. L'arthrose, la maladie articulaire la plus courante, est une maladie dégénérative associée à une inflammation. L'arthrose est plus fréquente chez les personnes âgées de plus de 50 ans et chez les femmes (Bijlsma et *al.*, 2011). Le cartilage, l'os sous-chondral et l'inflammation synoviale peuvent tous jouer un rôle clé dans la pathogenèse de l'arthrose. Après la stimulation des ostéoblastes, des chondrocytes et des cellules synoviales, des cytokines inflammatoires telles que IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  et des enzymes dégradant la matrice sont produites, entraînant la destruction des articulations et des symptômes cliniques tels que le gonflement des articulations et la douleur (Bijlsma et *al.*, 2011) La métalloprotéinase

matricielle (MMP) 1, 3, 13 et la désintégrine et métalloprotéinase avec motifs de type thrombospondine (ADAMTS)-5 sont les principales enzymes de dégradation de la matrice dans l'ostéoarthrite (Seo et *al.*, 2018). La curcumine peut réduire l'inflammation des articulations et atténuer les symptômes de la douleur, principalement grâce à ses effets anti-inflammatoires et protecteurs des cartilages. Dans les chondrocytes en culture primaire, la curcumine a inhibé l'expression de l'ARNm des médiateurs pro-inflammatoires IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$ , des MMP 1, 3 et 13, et de l'ADAMTS-5, et a augmenté le régulateur transcriptionnel chondroprotecteur Cbp/p300 transactivateur interagissant avec la queue riche en ED 2 (CITED2) (Zhang et *al.*, 2016). La curcumine réduit la synthèse des médiateurs inflammatoires, tels que le TNF- $\alpha$ , l'IL-17, l'IL-1 $\beta$ , le facteur de croissance transformant- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) et la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), et réduit l'inflammation du cartilage et de la synovie dans les modèles d'arthrite chez le rat induite par le lipopolysaccharide (LPS), le collagène II et l'acide monoiodoacétique (Wang et *al.*, 2018 ; Yan et *al.*, 2019 ; Wang et *al.*, 2019 ; Kang et *al.*, 2020).

La curcumine exerce un effet anti-inflammatoire en inhibant la voie TLR4 et sa voie de signalisation NF- $\kappa$ B en aval (Yan et *al.*, 2019). L'activation de la voie NF- $\kappa$ B non seulement diminue la régulation des facteurs pro-inflammatoires, mais inhibe également l'expression des enzymes de dégradation de la matrice. La curcumine a inhibé la production de MMP-1 et MMP-3 induite par l'IL-1 $\beta$  en inhibant l'activation des voies de signalisation AP-1 et NF- $\kappa$ B. En outre, la tétrahydrocurcumine et la curcumine, l'un des métabolites de la curcumine, ont une efficacité similaire pour prévenir l'exacerbation de l'arthrose en diminuant l'expression des cytokines et des MMP3 et MMP13 dans le cartilage articulaire (Park et *al.*, 2016).

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune inflammatoire caractérisée par une inflammation chronique de l'articulation synoviale qui peut entraîner de graves lésions articulaires. L'IL-10 joue un rôle important dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde (Mollazadeh et *al.*, 2019). La curcumine a un effet anti-inflammatoire et peut réguler le récepteur TLR-4 et sa voie en aval (Panaro et *al.*, 2020). La curcumine peut réguler à la baisse des niveaux de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-15 et IL-8 dans les macrophages, et réguler à la hausse le niveau d'IL-10 (Zhang et *al.*, 2019 ; Yan et *al.*, 2019 ; Manca et *al.*, 2019). L'acide salicylique de curcumine mono-ester (FM0807), un dérivé de la curcumine, qui incorpore un salicylate dans la curcumine et conserve la structure  $\beta$ -diketone. Le FM0807 pourrait exercer son action anti-arthritique par l'inhibition de l'expression des facteurs inflammatoires (Zhang et *al.*, 2019).

L'arthrite goutteuse, ou goutte, est un trouble métabolique caractérisé par une arthrite inflammatoire récurrente causée par l'hyperuricémie et le dépôt de cristaux d'urate monosodique (MSU) inflammatoires dans la synovie et les articulations. Elle survient souvent chez les adultes de plus de 40 ans. La curcumine atténue efficacement la réponse inflammatoire induite par le MSU en inhibant la voie de signalisation TLR4/NF- $\kappa$ B et l'activité de l'inflammasome NLRP3 (Chen et *al.*, 2019 ; Li et *al.*, 2019).

De nombreuses études précliniques ont démontré son effet bénéfique sur l'arthrite. Les essais cliniques se sont concentrés sur le traitement de l'arthrose du genou. Dans un essai clinique sur l'extrait de curcuma dans le traitement de l'arthrose du genou, l'extrait de curcuma a inhibé l'inflammation et amélioré les symptômes cliniques, tout en réduisant l'IL-1 $\beta$  et le stress oxydatif (Srivastava et *al.*, 2016). L'extrait de curcuma était plus efficace que le placebo pour la douleur du genou, mais n'a pas affecté l'épanchement du genou - la synovite ou la composition du cartilage (Wang et *al.*, 2020). Motahar Heidari-Beni et *al.* (2020) ont produit une formulation à base de plantes composée d'extrait de curcuma, de poivre noir et de gingembre. Chez les patients souffrant d'arthrose du genou, ce composé augmente les niveaux de prostaglandine E2 (PGE2) de manière similaire au naproxen dans une étude pilote randomisée, 45 patients diagnostiqués avec une PR ont été répartis au hasard en trois groupes, les patients recevant le naproxène et les autres recevant le curcuma (Heidari-Beni et *al.*, 2020).

Dans une étude pilote randomisée, 45 patients souffrant de PR ont été répartis en trois groupes, les patients recevant de la curcumine (500 mg) et du diclofénac sodique (50 mg) seuls ou en association. Les résultats montrent que l'administration de curcumine a entraîné une amélioration significative du score global d'activité de la maladie et de l'American College of Rheumatology par rapport au diclofénac sodique (Chandran et Goel, 2012). Les essais cliniques de la curcumine dans le traitement de l'arthrite ont donné des résultats prometteurs. Cependant, la curcumine n'est pas encore disponible en tant que traitement de l'arthrite en raison de données limitées. Actuellement, les compléments alimentaires contenant de la curcumine sont largement utilisés pour la santé des articulations. Des études approfondies de plus grande envergure sur les patients atteints d'arthrite sont nécessaires à l'avenir (Peng et *al.*, 2021).

#### **4.4. Effet de la curcumine sur le psoriasis**

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui touche au moins un million de personnes dans le monde. L'étiologie du psoriasis est liée à des facteurs génétiques,

auto-immuns et environnementaux. Le psoriasis s'accompagne souvent de comorbidités telles que l'arthrite psoriasique, les maladies cardiovasculaires, l'obésité, le syndrome métabolique, les maladies hépatiques, les maladies rénales et la dépression. La sécrétion d'IL-23 et d'IL-12 par les cellules dendritiques myéloïdes active les cellules T productrices d'IL-17, les cellules Th22 et Th1, entraînant la production de cytokines inflammatoires telles que l'IL-17, l'IFN- $\gamma$ , l'interféron-gamma (TNF) et l'IL-22, qui activent à leur tour la cascade inflammatoire associée au psoriasis (Armstrong et Read, 2020). Cela conduit au développement du psoriasis, caractérisé par une prolifération des kératinocytes, un érythème résultant d'un épaissement de la peau et une infiltration locale des tissus. La curcumine a des effets anti-inflammatoires, anti-oxydants et immunomodulateurs, et peut inhiber l'activation des cellules T, la prolifération et la production de facteurs pro-inflammatoires en agissant sur les voies MAPK, AP-1 et NF- $\kappa$ B (Skyvalidas et *al.*, 2020).

La curcumine peut maintenir les CD dans un état immature qui, à son tour, a un impact sur la présentation de l'antigène, la production de cytokines et l'activation des réponses adaptatives des cellules T. La curcumine réduit la production d'IL-17 par les cellules T CD4(+) (Skyvalidas et *al.*, 2020). Dans les cellules mononucléaires du sang périphérique du psoriasis stimulées *in vitro*, la curcumine peut inhiber efficacement la prolifération des cellules T, les cytokines pro-inflammatoires et la multifonction, et inhiber la production d'IFN- $\gamma$ , d'IL-17, de facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM- CSF) et d'IL-22 par les cellules T (Fletcher et Dunne, 2018). La curcumine diminue la régulation des cytokines pro-inflammatoires, IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  et IL-6, puis inhibe la prolifération des cellules kératinocytaires aneuploïde immortelles (HaCaT) différenciées induites par l'imiquimod (Varma et *al.*, 2017). Les souris transgéniques du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) peuvent être utilisées comme modèle pour étudier le psoriasis (Xia et *al.*, 2003). En effet, dans le modèle de rat transgénique de la kératine (K) 14-VEGF, l'état inflammatoire de la peau présente des caractéristiques cellulaires et moléculaires semblables à celles du psoriasis, y compris des changements vasculaires et épidermiques caractéristiques. Les taux de cytokines TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, IL-22 et IL-23 ont été ramenés à un niveau normal après le traitement à la curcumine. Cela peut être dû au fait que la curcumine inhibe les courants du canal Kv1.3 et donc la prolifération des cellules T, ou que la curcumine influence les voies de signalisation MAPKs, AP-1 et NF- $\kappa$ B chez les souris atteintes de psoriasis (Kang et *al.*, 2016).

En outre, la recherche montre que la curcumine est capable de soulager l'inflammation induite par le TPA en régulant directement à la baisse la production d'IFN- $\gamma$  (Sun et *al.*, 2015). Dans un modèle de psoriasis induit par l'imiquimod, le nanohydrogel de curcumine a rétabli la distribution normale des protéines ZO1 et occludine des TJ et réduit l'expression du TNF- $\alpha$  et de l'iNOS (Filippone et *al.*, 2020). Après administration topique à des souris, la curcumine a pu atténuer les symptômes de l'inflammation, réduire les niveaux d'ARNm du TNF- $\alpha$ , de l'IL-17A, de l'IL-17F, de l'IL-22 et de l'IL-1 $\beta$ , ainsi que l'expression de la protéine CC Récepteur de chimiokine 6 (CCR6) (Zhang et *al.*, 2019). Quelques essais cliniques ont été menés sur la curcumine pour le psoriasis, mais le niveau de preuve est faible et la taille de l'échantillon est petite (Antiga et *al.*, 2015 ; Carrion-Gutierrez et *al.*, 2015 ; Bilia et *al.*, 2018). Un essai de Simon de phase II, ouvert, en deux étapes, de 4,5 g/j de Curcuminoïde C3 Complex par voie orale chez des patients atteints de psoriasis en plaques a été bien toléré, mais il n'a pas été prouvé que les réponses étaient dues à un effet placebo ou à une rémission naturelle de la maladie.<sup>89</sup> La curcumine orale a été bien tolérée, mais il n'a pas été prouvé que les réponses étaient dues à un effet placebo ou à une rémission naturelle de la maladie.

La curcumine orale a été bien tolérée, mais il n'a pas été prouvé que les réponses étaient dues à un effet placebo ou à une rémission naturelle de la maladie (Kurd et *al.*, 2008). La curcumine possède une variété de mécanismes pour le psoriasis, elle peut maintenir les cellules dendritiques dans l'immaturité, accélérer la polarisation du phénotype des macrophages anti-inflammatoires, inhiber les facteurs pro-inflammatoires et les cellules T et restreindre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Gupta et *al.*, 2016 ; Karrys et *al.*, 2018 ; Mohammadi et *al.*, 2019).

#### **4.5. Effet de la curcumine sur la dépression**

La dépression est un trouble psychologique grave dont l'incidence mondiale est d'environ 4 %. Le mécanisme physiopathologique de la dépression n'est pas encore clair, mais on pense généralement qu'il est étroitement lié à l'inflammation, aux neurotransmetteurs monoaminergiques, aux facteurs neurotrophiques, à l'alcoolisme et à la toxicomanie et l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Il est bien connu que le stress psychologique et social est un facteur important d'induction de la dépression. Des études ont suggéré que le stress peut activer la réponse inflammatoire par le biais de NF- $\kappa$ B et d'autres voies, et que les cytokines produites peuvent affecter le métabolisme des neurotransmetteurs, la plasticité synaptique et d'autres processus, conduisant ainsi à la dépression (Miller et *al.*, 2009). Les recherches actuelles montrent que l'inflammation est étroitement liée à la dépression (Raison et *al.*,

2006 ; Dowlati et *al.*, 2010 ; Miller et Raison, 2016). Dans les modèles animaux de dépression, les cytokines pro-inflammatoires TNF- $\alpha$  et IL-1 ont été administrées pour induire un comportement de type dépressif (Raison et *al.*, 2006 ; Maes et *al.*, 2012). Par conséquent, la thérapie médicamenteuse anti-inflammatoire et anti-cytokine peut être un moyen efficace d'améliorer et de traiter la dépression (Köhler et *al.*, 2014 ; Kappelmann et *al.*, 2018 ; Köhler-Forsberg et *al.*, 2019).

La curcumine est présente dans les médicaments traditionnels chinois Jieyu-wan et Xiaoyao-san, qui sont prescrits pour gérer le stress et les troubles de l'humeur (Ng et *al.*, 2017). La curcumine a des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et neurotrophiques, ce qui suggère qu'elle a un fort potentiel pour soulager la dépression. Les rats soumis à un stress chronique léger et imprévisible ont montré des comportements de type dépressif et une augmentation du niveau des cytokines associées à la dépression, ce qui constitue le modèle classique d'étude de la dépression. D'après les résultats des tests pertinents, tels que le test d'interaction sociale, le test de préférence au saccharose, le test de natation forcée, le test en champ libre et le test du labyrinthe en hauteur, le traitement à la curcumine a permis de corriger avec succès le comportement de type dépressif des rats stressés (Vasileva et *al.*, 2018 ; Zhang et *al.*, 2019 ; Fan et *al.*, 2019 ; Fan et *al.*, 2018).

L'administration de curcumine diminue également l'expression de l'ARNm des cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$ , par le biais de la régulation à la baisse de la signalisation IL-1 $\beta$ /NF- $\kappa$ B et inhibe l'activation de l'inflammasome NLRP3 (Fan et *al.*, 2018 ; Zhang et *al.*, 2019). La curcumine améliore l'apoptose neuronale induite par IL-1 $\beta$  en inhibant la voie P38 chez les rats soumis à un stress chronique léger et imprévisible (Fan et *al.*, 2019). L'effet anti-inflammatoire de la curcumine est l'une des raisons de son amélioration dans la dépression, mais il n'est pas concluant. Outre ses propriétés anti-inflammatoires, la curcumine inhibe également la libération de la monoamine oxydase, de la sérotonine et de la dopamine, et régule l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, les facteurs neurotrophiques, la neurogenèse hippocampique et la neuroplasticité (Kaufmann et *al.*, 2016 ; Madiha et Haider, 2019 ; Qi et *al.*, 2020). La curcumine peut améliorer le comportement dépressif des rats ovariectomisés, tout comme la fluoxétine et l'œstradiol, qui ont une efficacité similaire à celle de la fluoxétine et de l'œstradiol (Abd-Rabo et *al.*, 2019).

Selon une méta-analyse de neuf essais cliniques, la curcumine pourrait améliorer les symptômes de la dépression et de l'anxiété chez les patients souffrant de dépression (Ng et *al.*, 2017), dans des essais contrôlés randomisés et d'autres types d'essais cliniques, il n'y a pas de

preuve convaincante que les patients souffrant de dépression majeure se portent mieux avec différents extraits de curcumine (doses de 500 à 1000 mg/jour) qu'avec un placebo (ou sans traitement) après 5 à 8 semaines de monothérapie ou de thérapie de renforcement des antidépresseurs (Andrade, 2014). Mais dans un autre essai en double aveugle, contrôlé par placebo, la curcumine adjuvante (doses augmentées de 500 mg/jour à 1500 mg/jour) a montré une différence significative entre la curcumine et le placebo aux semaines 12 et 16 (Kanchanatawan et *al.*, 2018). En raison de la faible biodisponibilité de la curcumine, l'efficacité clinique de la curcumine pour la dépression doit être vérifiée par des essais sur des échantillons plus importants, et le dosage et l'utilisation de la curcumine ainsi que les outils d'évaluation de la sévérité de la dépression doivent être réglementés (Peng et *al.*, 2021).

#### **4.6. Effet de la curcumine sur l'athérosclérose**

Avec le développement et les progrès de la société, l'incidence des maladies cardiovasculaires augmente, ce qui affecte gravement la santé humaine. L'athérosclérose est une maladie cardiovasculaire courante dont la pathogenèse est complexe et qui est étroitement liée à l'hypertension, à l'hyperlipidémie, à la maladie coronarienne et à d'autres maladies cardiovasculaires. L'athérosclérose est une maladie caractérisée par une légère inflammation chronique de la paroi artérielle, qui est la cause potentielle de nombreuses maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires (Den Dekker et *al.*, 2010).

L'inflammation joue un rôle important dans la formation et la rupture de la plaque d'athérome. La lipoprotéine modifiée active les cellules endothéliales et les chimiokines favorisent le recrutement de monocytes et de lymphocytes adhérents au site de la lésion en formation ; les cytokines et les facteurs de croissance produits par l'intima inflammatoire induisent la différenciation des monocytes en macrophages, accompagnée d'une régulation à la hausse des récepteurs scavenger et des TLR ; lorsqu'ils sont activés, les macrophages forment des cellules de type mousse ou activent une cascade inflammatoire qui conduit à la formation de la plaque d'athérosclérose. TLR4 est un récepteur de reconnaissance des formes de l'immunité innée qui est impliqué dans la pathogenèse de l'athérosclérose. TLR4 est exprimé dans différents types de cellules présentes dans la plaque d'athérosclérose, comme les monocytes, les neutrophiles, les mastocytes, les lymphocytes T, les macrophages, etc. TLR4 se lie au ligand et active la voie NF- $\kappa$ B, puis la transcription de gènes pro-inflammatoires, ce qui entraîne l'activation de l'inflammasome NLRP3, favorisant ainsi la réponse inflammatoire et provoquant l'instabilité des plaques d'athérosclérose (Den Dekker et *al.*, 2010).

Des études ont montré que l'expression des gènes liés à l'inflammasome NLRP3 est significativement augmentée dans les lésions athérosclérotiques humaines, qui peuvent être activées par l'accumulation de lipoprotéines dans les macrophages et les cellules dendritiques, et que l'activation liée à l'inflammasome conduit à une augmentation de l'IL-1 $\beta$  (Paramel Varghese et *al.*, 2016).

Les macrophages jouent un rôle central dans l'athérosclérose. Les macrophages ont deux types de phénotypes pro-inflammatoires (M1) et anti-inflammatoires (M2), et les deux types de macrophages maintiennent l'homéostasie dans les tissus normaux. Dans les plaques d'athérosclérose, les macrophages M1 sont dominants et les cytokines inflammatoires IL-6, iNOS et IL-1 $\beta$  augmentent, ce qui aggrave les lésions d'athérosclérose. Les plaques d'athérosclérose sont principalement composées de macrophages, de cellules T et de monocytes (Winkels et *al.*, 2018). L'activation de l'inflammation de la plaque conduit à la sécrétion de protéases, à la destruction des tissus et à la rupture de la plaque. À son tour, la thrombose produit une ischémie et un infarctus, ce qui peut entraîner une série de maladies cardiovasculaires graves, voire mortelles (Hansson et *al.*, 2006 ; Bäck et *al.*, 2019).

Actuellement, deux souches de souris knock-out présentant une hypercholestérolémie et une athérosclérose ont été utilisées pour étudier le modèle d'athérosclérose chez le rat : la souris homozygote knock-out (-/-) de l'apolipoprotéine E (apoE-/-) et la souris (-/-) du récepteur LDL (Ldlr-/-) (Hansson et *al.*, 2006). Des études animales ont montré que la curcumine a un effet anti-athérosclérose, probablement grâce à ses propriétés anti-inflammatoires. La curcumine réduit l'activation des macrophages M1 (Gao et *al.*, 2019).

La curcumine régule la polarisation et la plasticité des macrophages en affectant la voie TLR4/MAPK/NF- $\kappa$ B, ce qui est bénéfique pour réduire l'athérosclérose (Momtazi-Borojeni et *al.*, 2019 ; Zhang et *al.*, 2018). Chez les souris ApoE-/- nourries avec un régime riche en graisses et supplémentées avec 0,1 % de curcumine, l'expression de TLR4 dans les plaques d'athérome a diminué de manière significative et le développement de l'athérosclérose a été réduit. En outre, la supplémentation en curcumine peut inhiber l'activation de NF- $\kappa$ B dans l'aorte et les niveaux d'IL-1 $\beta$  et de TNF- $\alpha$  dans l'aorte et le sérum (Zhang et *al.*, 2018).

L'activation de la voie NF- $\kappa$ B entraîne l'activation de l'inflammasome NLRP3. L'inhibition de l'inflammasome NLRP3 améliore les lésions athérosclérotiques chez les rats ApoE-/- (van der Heijden et *al.*, 2017) et la thérapie anti-inflammatoire ciblant IL-1 $\beta$  réduit le taux de récurrence des événements cardiovasculaires (Ridker et *al.*, 2017). La curcumine peut inhiber l'expression de NLRP3 médiée par le NF- $\kappa$ B, inhibant ainsi la migration des

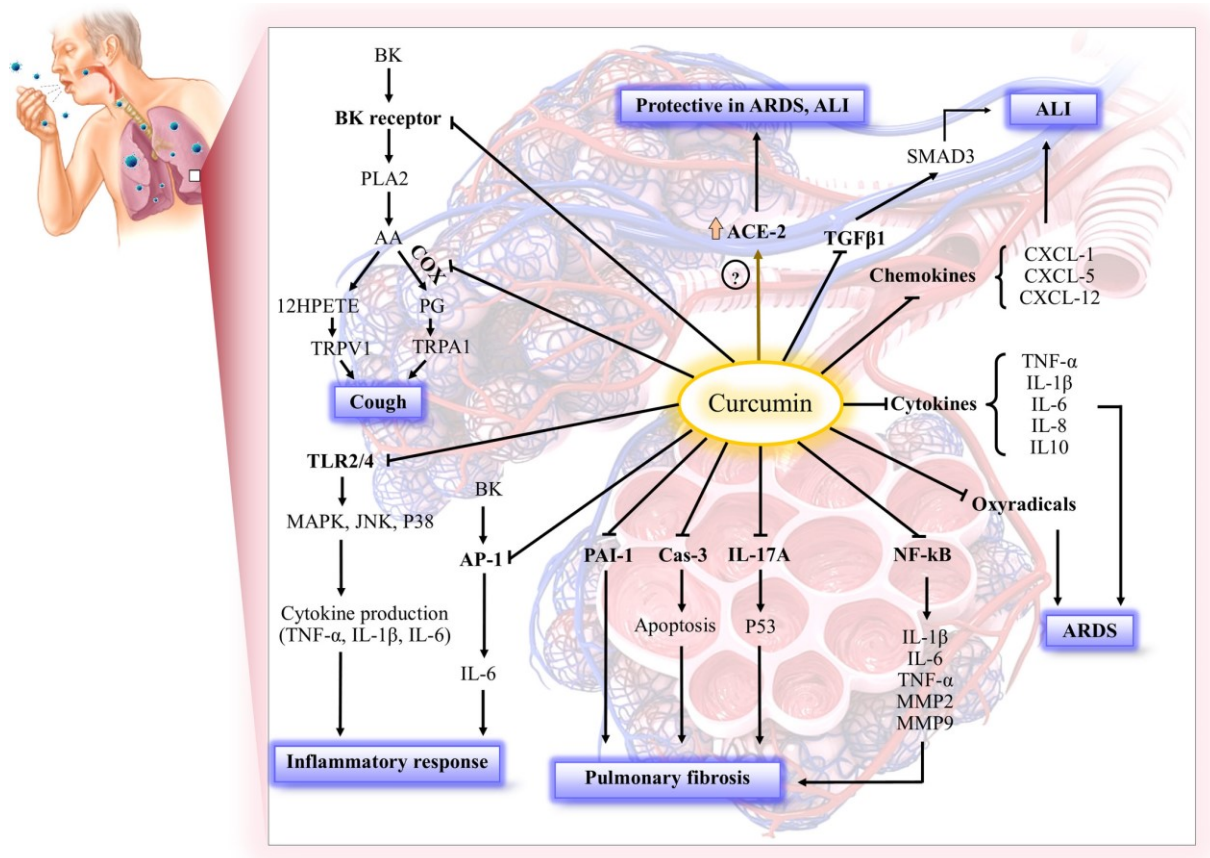
cellules musculaires lisses vasculaires et atténuant l'hypertension, l'inflammation vasculaire et le remodelage vasculaire chez les rats spontanément hypertendus, ce qui est bénéfique pour les maladies cardiovasculaires, y compris l'athérosclérose (Han et *al.*, 2019). Chez les souris ApoE<sup>-/-</sup>, l'atorvastatine calcique et la curcumine ont inhibé de manière synergique les molécules d'adhésion et les taux de lipides plasmatiques, réduisant la formation de cellules spumeuses et la sécrétion de cytokines inflammatoires en bloquant la migration des monocytes vers l'intima (Li et *al.*, 2019).

La curcumine a une efficacité significative dans le traitement de l'athérosclérose dans les modèles animaux, mais les preuves cliniques pertinentes sont insuffisantes. Les données cliniques recueillies auprès de populations non athéroscléreuses suggèrent que la curcumine peut réduire les taux de lipides et les réponses inflammatoires, comme elle l'a fait dans un modèle murin (Lin et *al.*, 2020). Une méta-analyse de 20 essais contrôlés randomisés portant sur 1427 participants a suggéré une diminution significative des concentrations plasmatiques de triglycérides et une augmentation des taux plasmatiques de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (C-HDL) (Simental-Mendía et *al.*, 2019). Toutefois, dans une autre méta-analyse d'essais cliniques portant sur l'effet de la curcumine sur les taux de lipides, la supplémentation en curcumine n'a pas eu d'effet significatif sur les taux sériques de cholestérol total, de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (C-LDL), de triglycérides et de C-HDL (Sahebkar, 2014). À ce jour, il existe un essai clinique qui étudie l'effet anti-inflammatoire de la curcumine sur l'athérosclérose avec une supplémentation en curcumine, mais le statut et les résultats des tests sont inconnus. En raison du manque d'essais cliniques pertinents et de l'incohérence des résultats, des essais cliniques plus complets sont nécessaires à l'avenir pour mieux démontrer les effets bénéfiques de la curcumine sur les patients atteints d'athérosclérose (Peng et *al.*, 2021).

#### **4.7. Effet de la curcumine sur le COVID-19**

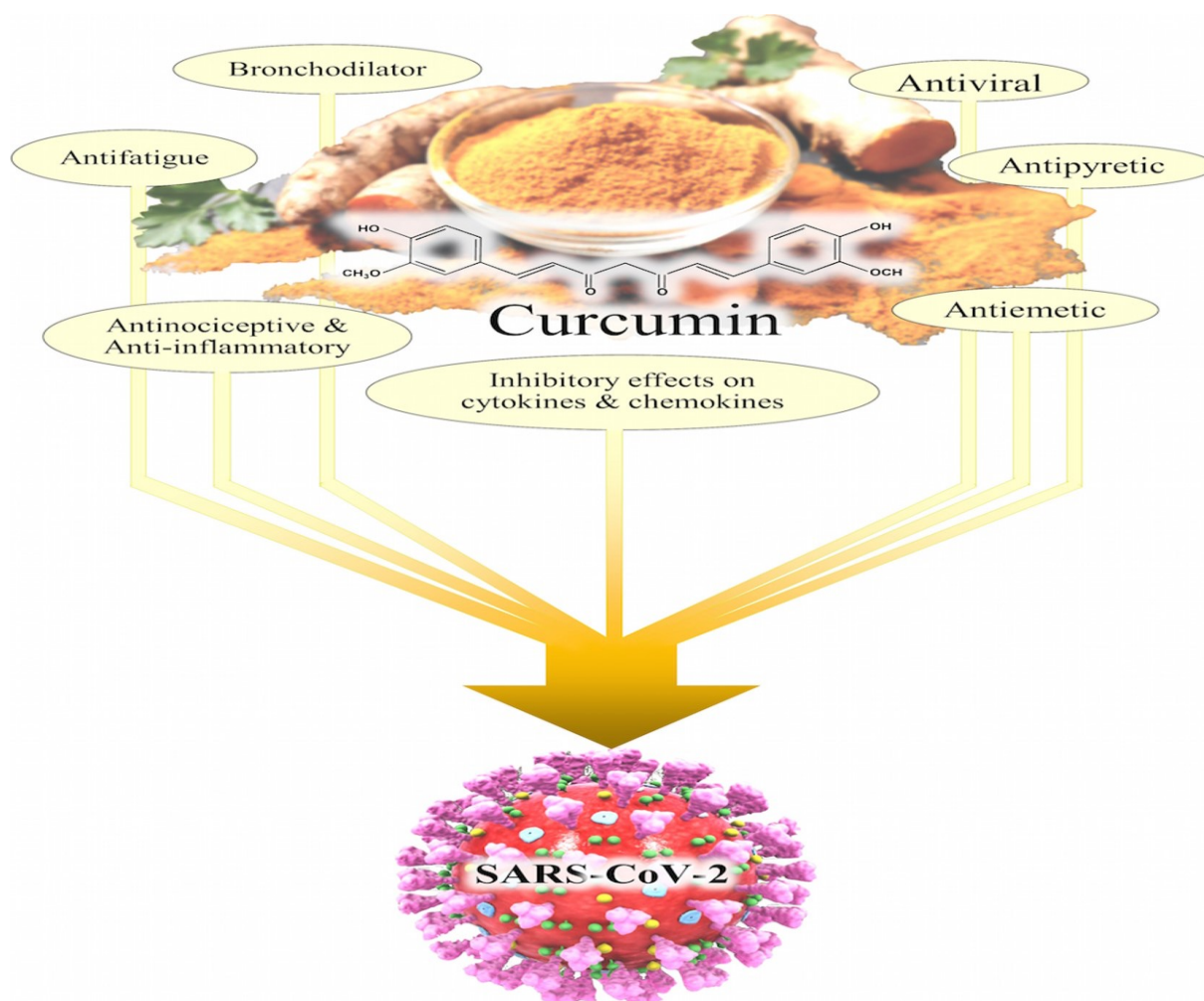
L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a nommé cette maladie syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causée par un nouveau membre des coronavirus bêta (Babaei et *al.*, 2020). Les coronavirus (CoV) sont des virus à ARN à brin positif enveloppés qui provoquent des maladies respiratoires, entériques, hépatiques et neurologiques chez l'homme et l'animal (Zumla et *al.*, 2016). Les manifestations cliniques du COVID-19 comprennent le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), la pneumonie atypique et la défaillance de plusieurs organes (Guan et *al.*, 2020). Le SDRA est la principale cause de mortalité due au COVID-19, principalement en raison du syndrome d'orage cytokinique. Les

patients atteints de COVID-19 présentent des taux élevés de cytokines inflammatoires (TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), de facteurs stimulant les colonies (G-CSF et GM-CSF) et de chimiokines inflammatoires (MCP1, IP10 et MIP1 $\alpha$ ) (Huang *et al.*, 2020 ; Jing *et al.*, 2020 ; Xiong *et al.*, 2020). Ainsi, la suppression de la réponse inflammatoire élevée qui se produit pendant le COVID-19 peut être utile pour prévenir la sévérité de la maladie. La curcumine, un composé naturel ayant un effet anti-inflammatoire, pourrait servir de médicament adjuvant dans le traitement du COVID-19 (**Fig.14**) (Rattis *et al.*, 2021). Outre l'effet anti-inflammatoire, la curcumine peut également jouer un rôle antiviral en inhibant l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules et en inhibant la prolifération virale. La curcumine possède une variété d'effets pharmacologiques et une grande sécurité, ce qui en fait un médicament d'appoint pour le traitement du COVID-19.



**Figure 14.** Mécanismes moléculaires possibles de la curcumine contre COVID-19 dans le système pulmonaire. (Babaei *et al.*, 2020).

La curcumine a des effets cliniques utiles tels que des effets antiviraux, antinociceptifs, anti-inflammatoires, antipyrétiques et antifatigue qui pourraient être efficaces pour gérer les symptômes du patient infecté par le COVID-19 (Babaei *et al.*, 2020) (**Fig.15**).



**Figure 15.** Effets cliniques possibles de la curcumine dans le traitement du COVID-19. (Babaei et al., 2020).

#### 4.8. Effet de la curcumine sur le diabète

Le diabète type 2 (DT2) est un trouble métabolique chronique et multifactoriel caractérisé par une hyperglycémie résultant d'une déficience de l'insuline (causée par une diminution de la masse des cellules  $\beta$  et le dysfonctionnement des cellules  $\beta$  existantes) et d'une résistance à l'insuline dans le foie et les tissus périphériques. Le DT2 est associé à des complications microvasculaires (néphropathie, rétinopathie et neuropathie) et macrovasculaires (maladie vasculaire périphérique, maladie vasculaire cérébrale et maladie cardiovasculaire), ainsi qu'à un risque accru de développer certains types de tumeurs, notamment les cancers du foie, du pancréas, colorectal, de la vessie et du sein (Giovannucci et al., 2010).

La curcumine est l'un des composés naturels les plus étudiés en ce qui concerne le DT2 et le cancer. Un grand nombre de preuves issues d'études précliniques indiquent que la curcumine possède un certain nombre d'effets bénéfiques sur la santé des diabétiques en

atténuant l'hyperglycémie, l'hyperlipidémie et la résistance à l'insuline. Ces effets positifs de la curcumine semblent résulter principalement de ses effets pléiotropiques sur divers mécanismes moléculaires associés à un métabolisme anormal du glucose et des lipides, L'inflammation et le stress oxydatif ; ainsi, tous les changements pathologiques se produisent au cours du développement et de la progression du DT2 (Wojcik et *al.*, 2018).

#### 4.9. Effet de la curcumine sur le cancer

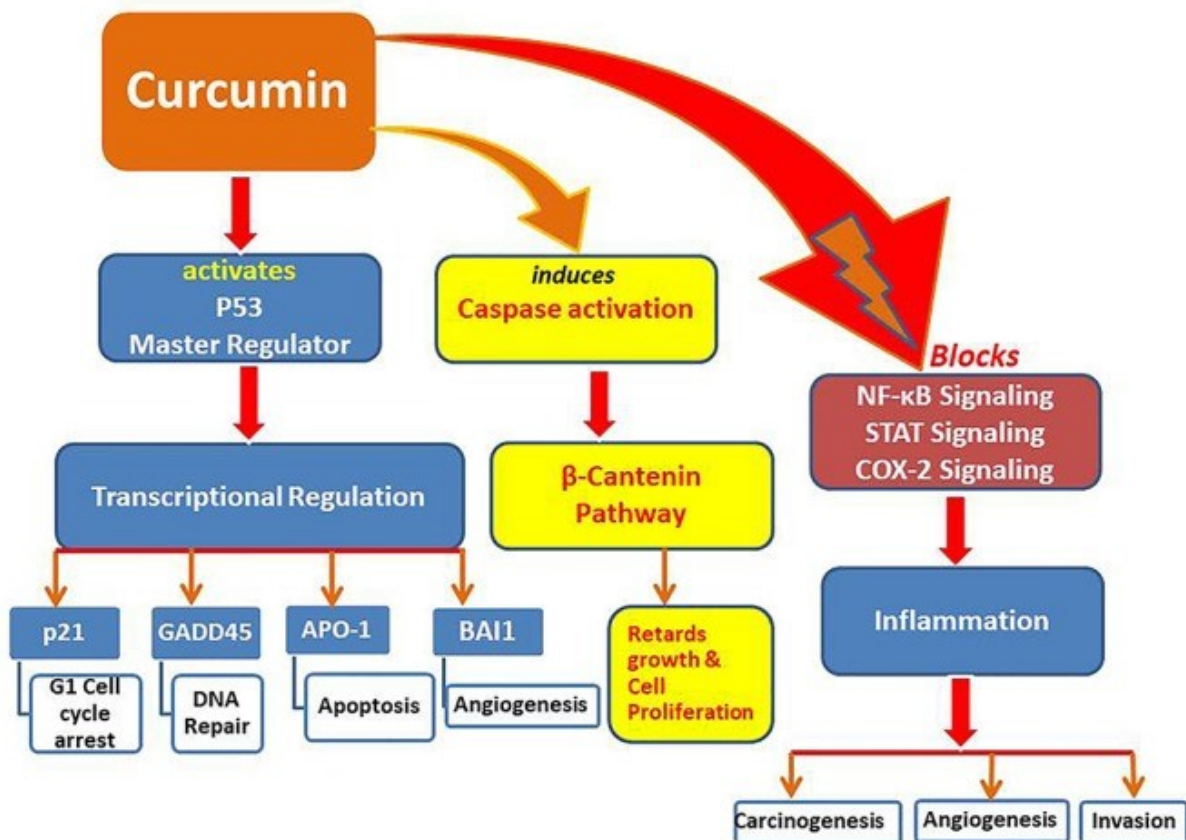
Le cancer est un processus complexe et multi-étapes qui se développe suite à l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques. Ces modifications permettent de maintenir la signalisation proliférative, d'échapper aux suppresseurs de croissance, de résister à la mort cellulaire, de permettre l'immortalité répliative, d'induire l'angiogenèse et activent l'invasion et les métastases (Hanahan et Weinberg, 2011). Des études expérimentales et des données épidémiologiques cliniques ont établi que les infections chroniques et l'inflammation sont des facteurs de risque importants pour différentes formes de cancer. Dans le passé, on a estimé que près de 15 à 20 % de tous les décès par cancer étaient dus à des infections sous-jacentes et à des réactions inflammatoires (Ferlazzo et *al.*, 2016).

La curcumine peut ralentir la prolifération et induire l'apoptose dans les lignées cellulaires cancéreuses (Huminiacki et *al.*, 2017). Elle est bien connue comme un médiateur anti-inflammatoire car elle contrôle la réaction anti-inflammatoire en diminuant les activités de la cyclooxygénase (COX-2) et de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) en empêchant la transcription du facteur nucléaire kappa B (NF- $\kappa$ B), conduisant finalement à l'arrêt de la tumorigenèse (Surh et *al.*, 2001). La curcumine est un puissant inhibiteur du protéasome qui augmente le niveau de p-53 et induit l'apoptose par l'activation des caspases. En outre, la perturbation de l'activité du protéasome 26S induite par la curcumine via l'inhibition de DYRK2 dans différentes cellules cancéreuses, entraînant l'inhibition de la prolifération cellulaire, ouvre un nouvel horizon pour l'utilisation de la curcumine en tant qu'approche préventive et thérapeutique potentielle dans les cancers liés au protéasome (**Fig.16**) (Hassan et *al.*, 2019).

De nombreuses données expérimentales obtenues à partir de modèles de cancérogenèse *in vitro* et *in vivo* confirment que la curcumine est un régulateur effectif de la promotion et de la progression du cancer. Les effets anticancéreux de la curcumine ont été largement attribués à sa capacité à supprimer la croissance cellulaire, l'angiogenèse et la métastase, ainsi qu'à induire l'apoptose dans divers types de cancer. En outre, les effets positifs du traitement combiné de la curcumine avec des médicaments de chimiothérapie conventionnelle ou de

radiothérapie devraient être considérés comme un sujet de recherche ultérieur, ouvrant de nouvelles possibilités d'intervention effective dans le traitement du cancer (Wojcik et al., 2018).

Les études précliniques et cliniques menées sur la curcumine au cours des dix dernières années ont montré que la curcumine pouvait agir comme agent chimiopréventif et chimiothérapeutique. La curcumine a montré une inhibition de la prolifération et de la croissance de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses. Il a été démontré que la curcumine induisait l'apoptose de cellules dérivées de tumeurs malignes telles que la leucémie, le carcinome mammaire, le carcinome du côlon, le carcinome hépatocellulaire et le carcinome ovarien (Naksuriya et al., 2014).



**Figure 16.** Voies modulées par la curcumine pour induire la suppression des tumeurs et l'apoptose. (Hassan et al., 2019).

## 4.10. Limites et contre-mesures de la curcumine dans le traitement des maladies

### 4.10.1. Limites

La curcumine a des effets anti-inflammatoires significatifs et qu'elle a un grand potentiel dans le traitement des MICI, de l'arthrite, du psoriasis et d'autres maladies mentionnées ci-dessus, avec de vastes perspectives d'application. Toutefois, en application clinique, l'effet anti-inflammatoire de la curcumine n'est pas idéal et la curcumine n'a pas été commercialisée en tant que médicament thérapeutique, principalement en raison des limites pharmacocinétiques de la curcumine. Après administration orale de la curcumine, la majeure partie est excrétée avec les métabolites et seule une petite quantité pénètre dans la circulation sanguine pour être utilisée, ce qui est nettement inférieur à la concentration requise pour inhiber la plupart des cibles anti-inflammatoires de la curcumine (Cuomo *et al.*, 2011).

La curcumine est extrêmement instable en milieu alcalin, ce qui entraîne une dégradation et des produits d'auto-oxydation tels que l'acide férulique, le féruloylméthane, la vanilline et la bicyclopentadione (Tsuda, 2018). L'absorption est le processus par lequel un médicament pénètre dans la circulation sanguine à partir du site d'administration, et la curcumine est faiblement absorbée par le tractus gastro-intestinal. La curcumine administrée par voie orale à raison de 12 g/jour est considérée comme la dose maximale sûre de curcumine, mais le taux final de curcumine dans le sérum n'est alors que d'environ 50 ng/ml (Chen *et al.*, 2020). Cela peut être dû à l'action de la glycoprotéine P et à l'effet de premier passage dans le foie. La curcumine est un substrat de la P-glycoprotéine, une pompe transmembranaire ATP-dépendante qui expulse la curcumine de la membrane intestinale, limitant ainsi sa perméabilité (Ipar *et al.*, 2019). En outre, l'effet de premier passage hépatique fait qu'une partie de la curcumine est métabolisée dans la muqueuse intestinale et le foie, ce qui réduit l'absorption du médicament (Ma *et al.*, 2019). Le métabolisme rapide de la curcumine est l'une des principales causes de la faible biodisponibilité. Après avoir pénétré dans le sang, la curcumine est rapidement métabolisée en une substance inactive. La curcumine est réduite en di-, tétra-, hexa- et octahydrocurcumine après le métabolisme I, puis les formes ci-dessus, ainsi que la curcumine, la diméthylcurcumine et la biméthylcurcumine, sont métabolisées dans la phase II pour conjuguer les glucuronides et les sulfates et former des glucuronides et des sulfates conjugués non bioactifs (Stohs *et al.*, 2020).

#### 4.10.2. Contre-mesures

L'amélioration de la biodisponibilité et de la stabilité de la curcumine est le point chaud de la recherche sur la curcumine et la base du développement des préparations liées à la curcumine. La recherche actuelle se concentre principalement sur les dérivés et les promédicaments de la curcumine, les stratégies pharmaceutiques et la thérapie médicamenteuse combinée, afin de permettre à la curcumine d'atteindre la position cible et d'avoir un meilleur effet thérapeutique (Peng et *al.*, 2021)

# **Conclusion**

## Conclusion

En conclusion, la curcumine possède de bonnes propriétés anti-inflammatoires en régulant les voies de signalisation NF- $\kappa$ B, MAPK, AP-1, JAK/STAT et autres, ainsi qu'inhibant la production de médiateurs inflammatoires.

La curcumine dans le traitement des MICI, de l'arthrite, du psoriasis, de la dépression, de l'athérosclérose et d'autres maladies, peut réduire la réponse inflammatoire, améliorer efficacement les symptômes et jouer un rôle dans le traitement des maladies.

Aujourd'hui, la pharmacocinétique et les effets anti-inflammatoires de la curcumine ont été améliorés dans une certaine mesure par la modification structurelle et la modification de la curcumine, la recherche sur la préparation et la thérapie de combinaison de médicaments. Parmi eux, le complément alimentaire de curcumine ou le médicament adjuvant a un effet thérapeutique significatif, ce qui constitue la voie la plus praticable pour l'application de la curcumine à l'heure actuelle.

La curcumine a de multiples effets pharmacologiques, mais sa faible biodisponibilité réduit ses effets thérapeutiques. En conjuguant la curcumine à des nanoparticules d'oxyde métallique ou en l'encapsulant dans des nanoparticules lipidiques, des dendrimères, des nanogels et des nanoparticules polymériques, il est possible d'améliorer la solubilité dans l'eau et la biodisponibilité de la curcumine et donc d'accroître son efficacité pharmacologique.

On espère que la curcumine fera partie de nouvelles stratégies de traitement dans un avenir proche, soit en monothérapie, soit en combinaison avec d'autres médicaments ou applications thérapeutiques.

# **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

Abd-Rabo, M. M., Georgy, G. S., Saied, N. M., & Hassan, W. A. (2019). Involvement of the serotonergic system and neuroplasticity in the antidepressant effect of curcumin in ovariectomized rats: comparison with oestradiol and fluoxetine. *Phytotherapy Research*, 33(2), 387-396.

Aggarwal, B. B. (2010). Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Annual review of nutrition*, 30, 173-199.

Aggarwal, B. B., & Sung, B. (2009). Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends in pharmacological sciences*, 30(2), 85-94.

Aggarwal, B. B., Gupta, S. C., & Sung, B. (2013). Curcumin: an orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers. *British journal of pharmacology*, 169(8), 1672-1692.

Aggarwal, B. B., Kunnumakkara, A. B., Harikumar, K. B., Tharakan, S. T., Sung, B., & Anand, P. (2008). Potential of spice-derived phytochemicals for cancer prevention. *Planta medica*, 74(13), 1560-1569.

Aggarwal, B. B., Yuan, W., Li, S., & Gupta, S. C. (2013). Curcumin-free turmeric exhibits anti-inflammatory and anticancer activities: Identification of novel components of turmeric. *Molecular nutrition & food research*, 57(9), 1529-1542.

Aggrey, A. A., Srivastava, K., Ture, S., Field, D. J., & Morrell, C. N. (2013). Platelet induction of the acute-phase response is protective in murine experimental cerebral malaria. *The Journal of Immunology*, 190(9), 4685-4691.

Alt, F., Chong, P. W., Teng, E., & Uebelhack, R. (2017). Evaluation of benefit and tolerability of IQP-CL-101 (xanthofen) in the symptomatic improvement of irritable bowel syndrome: A double-blinded, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy research*, 31(7), 1056-1062.

Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molecular pharmaceutics*, 4(6), 807-818.

Andrade, C. (2014). A critical examination of studies on curcumin for depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(10), 3929.

Antiga, E., Bonciolini, V., Volpi, W., Del Bianco, E., & Caproni, M. (2015). Oral curcumin (Meriva) is effective as an adjuvant treatment and is able to reduce IL-22 serum levels in patients with psoriasis vulgaris. *BioMed research international*, 2015.

Armstrong, A. W., & Read, C. (2020). Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *Jama*, 323(19), 1945-1960.

Ashrafizadeh, M., Rafiei, H., Mohammadinejad, R., Afshar, E. G., Farkhondeh, T., & Samarghandian, S. (2020). Potential therapeutic effects of curcumin mediated by JAK/STAT signaling pathway: a review. *Phytotherapy Research*, 34(8), 1745-1760.

Atabaki, M., Shariati-Sarabi, Z., Tavakkol-Afshari, J., & Mohammadi, M. (2020). Significant immunomodulatory properties of curcumin in patients with osteoarthritis; a successful clinical trial in Iran. *International immunopharmacology*, 85, 106607.

Babaei, F., Nassiri-Asl, M., & Hosseinzadeh, H. (2020). Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against COVID-19. *Food science & nutrition*, 8(10), 5215-5227.

Bäck, M., Yurdagul Jr, A., Tabas, I., Öörni, K., & Kovanen, P. T. (2019). Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cardiology*, 16(7), 389-406.

Barton, G. M. (2008). A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *The Journal of clinical investigation*, 118(2), 413-420.

Basak, S., Kim, H., Kearns, J. D., Tergaonkar, V., O'Dea, E., Werner, S. L., ... & Hoffmann, A. (2007). A fourth I $\kappa$ B protein within the NF- $\kappa$ B signaling module. *Cell*, 128(2), 369-381.

Béné, M.C., Faure, G.C., & Kolopp-Sarda, M.N. (2005). Inflammation muqueuses et analyses de laboratoire. *Biopharma*, 42-68.

Bharti, A. C., Takada, Y., & Aggarwal, B. B. (2004). Curcumin (diferuloylmethane) inhibits receptor activator of NF-kappa B ligand-induced NF-kappa B activation in osteoclast precursors and suppresses osteoclastogenesis. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 172(10), 5940-5947.

Bijlsma, J. W., Berenbaum, F., & Lafeber, F. P. (2011). Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *The Lancet*, 377(9783), 2115-2126.

Bilia, A. R., Bergonzi, M. C., Isacchi, B., Antiga, E., & Caproni, M. (2018). Curcumin nanoparticles potentiate therapeutic effectiveness of acitrein in moderate-to-severe psoriasis patients and control serum cholesterol levels. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 70(7), 919-928.

Bordoloi, D., K Roy, N., Monisha, J., Padmavathi, G., & B Kunnumakkara, A. (2016). Multi-targeted agents in cancer cell chemosensitization: What we learnt from curcumin thus far. *Recent patents on anti-cancer drug discovery*, 11(1), 67-97.

Boyanapalli, S. S., & Kong, A. N. T. (2015). "Curcumin, the king of spices": epigenetic regulatory mechanisms in the prevention of cancer, neurological, and inflammatory diseases. *Current pharmacology reports*, 1, 129-139.

Burge, K., Gunasekaran, A., Eckert, J., & Chaaban, H. (2019). Curcumin and intestinal inflammatory diseases: molecular mechanisms of protection. *International journal of molecular sciences*, 20(8), 1912.

Burge, K., Gunasekaran, A., Eckert, J., & Chaaban, H. (2019). Curcumin and intestinal inflammatory diseases: molecular mechanisms of protection. *International journal of molecular sciences*, 20(8), 1912.

Carrion-Gutierrez, M., Ramirez-Bosca, A., Navarro-Lopez, V., Martinez-Andres, A., Asín-Llorca, M., Bernd, A., & Horga De La Parte, J. F. (2015). Effects of Curcuma extract and visible light on adults with plaque psoriasis. *European Journal of Dermatology*, 25, 240-246.

Chandran, B., & Goel, A. (2012). Un estudio piloto aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de la curcumina en pacientes con artritis reumatoide activa. *Phytother Res*, 26(11), 1719-25.

Chang, Y., Zhai, L., Peng, J., Wu, H., Bian, Z., & Xiao, H. (2021). Phytochemicals as regulators of Th17/Treg balance in inflammatory bowel diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 141, 111931.

Chen, B., Li, H., Ou, G., Ren, L., Yang, X., & Zeng, M. (2019). Curcumin attenuates MSU crystal-induced inflammation by inhibiting the degradation of I $\kappa$ B $\alpha$  and blocking mitochondrial damage. *Arthritis research & therapy*, 21, 1-15.

Chen, G., Liu, S., Pan, R., Li, G., Tang, H., Jiang, M., ... & Dong, J. (2018). Curcumin attenuates gp120-induced microglial inflammation by inhibiting autophagy via the PI3K pathway. *Cellular and molecular neurobiology*, 38, 1465-1477.

Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., ... & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204.)

Chen, Y., Lu, Y., Lee, R. J., & Xiang, G. (2020). Nano encapsulated curcumin: and its potential for biomedical applications. *International Journal of Nanomedicine*, 3099-3120.

Chowdhury, I., Banerjee, S., Driss, A., Xu, W., Mehrabi, S., Nezhat, C., ... & Thompson, W. E. (2019). Curcumin attenuates proangiogenic and proinflammatory factors in human eutopic endometrial stromal cells through the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Journal of cellular physiology*, 234(5), 6298-6312.

Coelho, M. R., Romi, M. D., Ferreira, D. M. T. P., Zaltman, C., & Soares-Mota, M. (2020). The use of curcumin as a complementary therapy in ulcerative colitis: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Nutrients*, 12(8), 2296.

Cunha Neto, F., Marton, L. T., de Marqui, S. V., Lima, T. A., & Barbalho, S. M. (2019). Curcuminoids from *Curcuma Longa*: New adjuvants for the treatment of crohn's disease and ulcerative colitis?. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(13), 2136-2143.

Cuomo, J., Appendino, G., Dern, A. S., Schneider, E., McKinnon, T. P., Brown, M. J., ... & Dixon, B. M. (2011). Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. *Journal of natural products*, 74(4), 664-669.

Davis, J. M., Murphy, E. A., Carmichael, M. D., Zielinski, M. R., Groschwitz, C. M., Brown, A. S., ... & Mayer, E. P. (2007). Curcumin effects on inflammation and performance recovery following eccentric exercise-induced muscle damage. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292(6), R2168-R2173.

den Dekker, W. K., Cheng, C., Pasterkamp, G., & Duckers, H. J. (2010). Toll like receptor 4 in atherosclerosis and plaque destabilization. *Atherosclerosis*, 209(2), 314-320.

Derochette, S., Franck, T., Mouithys-Mickalad, A., Ceusters, J., Deby-Dupont, G., Lejeune, J. P., ... & Serteyn, D. (2013). Curcumin and resveratrol act by different ways on NADPH oxidase activity and reactive oxygen species produced by equine neutrophils. *Chemico-biological interactions*, 206(2), 186-193.

Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*, 67(5), 446-457.

Eckersall, P. D., & Bell, R. (2010). Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The veterinary journal*, 185(1), 23-27.

Esatbeyoglu, T., Huebbe, P., Ernst, I. M., Chin, D., Wagner, A. E., & Rimbach, G. (2012). Curcumin—from molecule to biological function. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(22), 5308-5332.

Fallahi, F., Borran, S., Ashrafizadeh, M., Zarrabi, A., Pourhanifeh, M. H., Mahabady, M. K., ... & Mirzaei, H. (2021). Curcumin and inflammatory bowel diseases: From in vitro studies to clinical trials. *Molecular Immunology*, 130, 20-30.

Fan, C., Song, Q., Wang, P., Li, Y., Yang, M., & Yu, S. Y. (2019). Neuroprotective effects of curcumin on IL-1 $\beta$ -induced neuronal apoptosis and depression-like behaviors caused by chronic stress in rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 516.

Fan, C., Song, Q., Wang, P., Li, Y., Yang, M., Liu, B., & Yu, S. Y. (2018). Curcumin protects against chronic stress-induced dysregulation of neuroplasticity and depression-like behaviors via suppressing IL-1 $\beta$  pathway in rats. *Neuroscience*, 392, 92-106.

Ferlazzo, N., Cirmi, S., Calapai, G., Ventura-Spagnolo, E., Gangemi, S., & Navarra, M. (2016). Anti-inflammatory activity of Citrus bergamia derivatives: where do we stand?. *Molecules*, 21(10), 1273.

Ferrero-Miliani, L., Nielsen, O. H., Andersen, P. S., & Girardin, S. (2007). Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 $\beta$  generation. *Clinical & Experimental Immunology*, 147(2), 227-235.

Filippone, A., Consoli, G. M., Granata, G., Casili, G., Lanza, M., Ardizzone, A., ... & Paterniti, I. (2020). Topical delivery of curcumin by choline-calix [4] arene-based nanohydrogel improves its therapeutic effect on a psoriasis mouse model. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 5053.

Fletcher, J., & Dunne, A. (2018). Naturally derived Heme-Oxygenase 1 inducers attenuate inflammatory responses in human dendritic cells and T cells: Relevance for psoriasis treatment.

Fox, Sarah, et al. "Neutrophil apoptosis: relevance to the innate immune response and inflammatory disease." *Journal of innate immunity* 2.3 (2010): 216-227.

Fu, Y., Gao, R., Cao, Y., Guo, M., Wei, Z., Zhou, E., ... & Zhang, N. (2014). Curcumin attenuates inflammatory responses by suppressing TLR4-mediated NF- $\kappa$ B signaling pathway in lipopolysaccharide-induced mastitis in mice. *International Immunopharmacology*, 20(1), 54-58.

Fujiwara, N., & Kobayashi, K. (2005). Macrophages in inflammation. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*, 4(3), 281-286.

Gao, S., Zhang, W., Zhao, Q., Zhou, J., Wu, Y., Liu, Y., ... & Wang, L. (2019). Curcumin ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E deficient asthmatic mice by regulating the balance of Th2/Treg cells. *Phytomedicine*, 52, 129-135.

Garg, S. K., Ahuja, V., Sankar, M. J., Kumar, A., & Moss, A. C. (2012). Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10).

Ghasemian, M., Owlia, S., & Owlia, M. B. (2016). Review of anti-inflammatory herbal medicines. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2016.

Giovannucci, E., Harlan, D. M., Archer, M. C., Bergenstal, R. M., Gapstur, S. M., Habel, L. A., ... & Yee, D. (2010). Diabetes and cancer: a consensus report. *CA: a cancer journal for clinicians*, 60(4), 207-221.

Girard, S., Kadhim, H., Roy, M., Lavoie, K., Brochu, M. E., Larouche, A., & Sébire, G. (2009). Role of perinatal inflammation in cerebral palsy. *Pediatric neurology*, 40(3), 168-174.

Goel, A., Kunnumakkara, A. B., & Aggarwal, B. B. (2008). Curcumin as “Curecumin”: from kitchen to clinic. *Biochemical pharmacology*, 75(4), 787-809.

Gong, Z., Zhao, S., Zhou, J., Yan, J., Wang, L., Du, X., ... & Wu, J. (2018). Curcumin alleviates DSS-induced colitis via inhibiting NLRP3 inflammsome activation and IL-1 $\beta$  production. *Molecular Immunology*, 104, 11-19.

Grammatikopoulou, M. G., Gkiouras, K., Theodoridis, X., Asteriou, E., Forbes, A., & Bogdanos, D. P. (2018). Oral adjuvant curcumin therapy for attaining clinical remission in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, 10(11), 1737.

Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., & He, J. X. (2019). & Zhong, NS (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease, 1708-1720.)

Gupta, R., Ahn, R., Lai, K., Mullins, E., Debbaneh, M., Dimon, M., ... & Liao, W. (2016). Landscape of long noncoding RNAs in psoriatic and healthy skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 136(3), 603-609.

Gupta, S. C., Kim, J. H., Kannappan, R., Reuter, S., Dougherty, P. M., & Aggarwal, B. B. (2011). Role of nuclear factor- $\kappa$  B-mediated inflammatory pathways in cancer-related symptoms and their regulation by nutritional agents. *Experimental biology and medicine*, 236(6), 658-671.

Gupta, S. C., Kismali, G., & Aggarwal, B. B. (2013). Curcumin, a component of turmeric: from farm to pharmacy. *Biofactors*, 39(1), 2-13.

Gupta, S. C., Patchva, S., & Aggarwal, B. B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *The AAPS journal*, 15, 195-218.

Gupta, S. C., Patchva, S., Koh, W., & Aggarwal, B. B. (2012). Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 39(3), 283-299.

Gupta, S. C., Sung, B., Kim, J. H., Prasad, S., Li, S., & Aggarwal, B. B. (2013). Multitargeting by turmeric, the golden spice: From kitchen to clinic. *Molecular nutrition & food research*, 57(9), 1510-1528.

Gupta, S. C., Tyagi, A. K., Deshmukh-Taskar, P., Hinojosa, M., Prasad, S., & Aggarwal, B. B. (2014). Downregulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols. *Archives of biochemistry and biophysics*, 559, 91-99.

Han, Y., Sun, H. J., Tong, Y., Chen, Y. Z., Ye, C., Qiu, Y., ... & Zhu, G. Q. (2019). Curcumin attenuates migration of vascular smooth muscle cells via inhibiting NF $\kappa$ B-mediated NLRP3 expression in spontaneously hypertensive rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 72, 108212.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.

Hansson, G. K., Robertson, A. K. L., & Söderberg-Nauclér, C. (2006). Inflammation and atherosclerosis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 1, 297-329.

Hasanzadeh, S., Read, M. I., Bland, A. R., Majeed, M., Jamialahmadi, T., & Sahebkar, A. (2020). Curcumin: an inflammasome silencer. *Pharmacological research*, 159, 104921.

Hasima, N., & B Aggarwal, B. (2014). Targeting proteasomal pathways by dietary curcumin for cancer prevention and treatment. *Current medicinal chemistry*, 21(14), 1583-1594.

Hassan, F. U., Rehman, M. S. U., Khan, M. S., Ali, M. A., Javed, A., Nawaz, A., & Yang, C. (2019). Curcumin as an alternative epigenetic modulator: mechanism of action and potential effects. *Frontiers in genetics*, 10, 514.

Heger, M., van Golen, R. F., Broekgaarden, M., & Michel, M. C. (2014). The molecular basis for the pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin and its metabolites in relation to cancer. *Pharmacological reviews*, 66(1), 222-307.

Heidari-Beni, M., Moravejolahkami, A. R., Gorgian, P., Askari, G., Tarrahi, M. J., & Bahreini-Esfahani, N. (2020). Herbal formulation “turmeric extract, black pepper, and ginger” versus Naproxen for chronic knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, 34(8), 2067-2073.

Hendrayani, S. F., Al-Harbi, B., Al-Ansari, M. M., Silva, G., & Aboussekhra, A. (2016). The inflammatory/cancer-related IL-6/STAT3/NF- $\kappa$ B positive feedback loop includes AUF1 and maintains the active state of breast myofibroblasts. *Oncotarget*, 7(27), 41974.

Henríquez-Olguín, C., Altamirano, F., Valladares, D., López, J. R., Allen, P. D., & Jaimovich, E. (2015). Altered ROS production, NF- $\kappa$ B activation and interleukin-6 gene expression induced by electrical stimulation in dystrophic mdx skeletal muscle cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1852(7), 1410-1419.

Henrotin, Y., Priem, F., & Mobasheri, A. (2013). Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis: curcumin for osteoarthritis management. *Springerplus*, 2, 1-9.

Hsieh, C. J. A. R. (2001). Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res*, 21(2895), e2900.

Huang C, Šali A, Stevens RL. Regulation and Function of Mast Cell Proteases in Inflammation. *J Clin Immunol*. 1998; 18:169–183.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.

Huang, W., Tang, Y., & Li, L. (2010). HMGB1, a potent proinflammatory cytokine in sepsis. *Cytokine*, 51(2), 119-126.) (Huang, W., Tang, Y., & Li, L. (2010). HMGB1, a potent proinflammatory cytokine in sepsis. *Cytokine*, 51(2), 119-126.

Huminiecki, L., Horbańczuk, J., & Atanasov, A. G. (2017, October). The functional genomic studies of curcumin. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 46, pp. 107-118). Academic Press.

Ipar, V. S., Dsouza, A., & Devarajan, P. V. (2019). Enhancing curcumin oral bioavailability through nanoformulations. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 44, 459-480.

Ireson, C., Orr, S., Jones, D. J., Verschoyle, R., Lim, C. K., Luo, J. L., ... & Gescher, A. (2001). Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat in vivo, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E2 production. *Cancer research*, 61(3), 1058-1064.

- Jabbour, H. N., Sales, K. J., Catalano, R. D., & Norman, J. E. (2009). Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction*, 138(6), 903.
- Jabbour, H. N., Sales, K. J., Catalano, R. D., & Norman, J. E. (2009). Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction*, 138(6), 903.
- Jing, L., Sumeng, L., Jia, L., Boyun, L., Xiaobei, W., & Hua, W. (2020). Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients, *EBioMedicine* (2020) 55.
- Jourdan, J.P. (2015). *Curcuma et curcumine, de l'histoire aux intérêts thérapeutiques*. Thèse de doctorat. Université de Caen, Caen, France.
- Jurenka, J. S. (2009). Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Alternative medicine review*, 14(2).
- Kahkhaie, K. R., Mirhosseini, A., Aliabadi, A., Mohammadi, A., Mousavi, M. J., Haftcheshmeh, S. M., ... & Sahebkar, A. (2019). Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system. *Inflammopharmacology*, 27, 885-900.
- Kaminska, B. (2005). MAPK signalling pathways as molecular targets for anti-inflammatory therapy—from molecular mechanisms to therapeutic benefits. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1754(1-2), 253-262.
- Kanchanatawan, B., Tangwongchai, S., Sughondhabhirom, A., Suppakitiporn, S., Hemrunrojn, S., Carvalho, A. F., & Maes, M. (2018). Add-on treatment with curcumin has antidepressive effects in Thai patients with major depression: results of a randomized double-blind placebo-controlled study. *Neurotoxicity research*, 33, 621-633.
- Kang, C., Jung, E., Hyeon, H., Seon, S., & Lee, D. (2020). Acid-activatable polymeric curcumin nanoparticles as therapeutic agents for osteoarthritis. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 23, 102104.
- Kang, D., Li, B., Luo, L., Jiang, W., Lu, Q., Rong, M., & Lai, R. (2016). Curcumin shows excellent therapeutic effect on psoriasis in mouse model. *Biochimie*, 123, 73-80.
- Kaplan, G. G. (2015). The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 12(12), 720-727.
- Kappelmann, N., Lewis, G., Dantzer, R., Jones, P. B., & Khandaker, G. M. (2018). Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Molecular psychiatry*, 23(2), 335-343.
- Karrys, A., Rady, I., Chamcheu, R. C. N., Sabir, M. S., Mallick, S., Chamcheu, J. C., ... & Whitfield, G. K. (2018). Bioactive dietary VDR ligands regulate genes encoding biomarkers of skin repair that are associated with risk for psoriasis. *Nutrients*, 10(2), 174.
- Kaufmann, F. N., Gazal, M., Bastos, C. R., Kaster, M. P., & Ghisleni, G. (2016). Curcumin in depressive disorders: An overview of potential mechanisms, preclinical and clinical findings. *European journal of pharmacology*, 784, 192-198.
- Kim, E. K., & Choi, E. J. (2010). Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1802(4), 396-405.
- Kiuchi, F., Goto, Y., Sugimoto, N., AkAo, N., KoNDo, K., & TSUDA, Y. (1993). Nematocidal activity of turmeric: synergistic action of curcuminoids. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 41(9), 1640-1643.

Kocaadam, B., & Şanlıer, N. (2017). Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(13), 2889-2895.

Köhler, O., Benros, M. E., Nordentoft, M., Farkouh, M. E., Iyengar, R. L., Mors, O., & Krogh, J. (2014). Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA psychiatry*, 71(12), 1381-1391.

Köhler-Forsberg, O., N. Lydholm, C., Hjorthøj, C., Nordentoft, M., Mors, O., & Benros, M. E. (2019). Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 139(5), 404-419.

Kosala, K., Widodo, M. A., Santoso, S., & Karyono, S. (2018). In vitro and in vivo anti-inflammatory activities of *Coptosapelta flavescens* Korth Root's methanol extract. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(9), 042-048.

Kumar, R., Clermont, G., Vodovotz, Y., & Chow, C. C. (2004). The dynamics of acute inflammation. *Journal of theoretical biology*, 230(2), 145-155.

Kurd, S. K., Smith, N., VanVoorhees, A., Troxel, A. B., Badmaev, V., Seykora, J. T., & Gelfand, J. M. (2008). Oral curcumin in the treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: A prospective clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(4), 625-631.

Kyriakis, J. M., & Avruch, J. (2001). Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiological reviews*, 81(2), 807-869.

Larabi, A., Barnich, N., & Nguyen, H. T. T. (2020). New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy*, 16(1), 38-51.

Lee, J. H., & Choung, M. G. (2011). Determination of curcuminoid colouring principles in commercial foods by HPLC. *Food Chemistry*, 124(3), 1217-1222.

Li, Q., Sun, J., Mohammadtursun, N., Wu, J., Dong, J., & Li, L. (2019). Curcumin inhibits cigarette smoke-induced inflammation via modulating the PPAR $\gamma$ -NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Food & function*, 10(12), 7983-7994.

Li, X., Xiao, H., Lin, C., Sun, W., Wu, T., Wang, J., ... & Cheng, D. (2019). Synergistic effects of liposomes encapsulating atorvastatin calcium and curcumin and targeting dysfunctional endothelial cells in reducing atherosclerosis. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 649.

Li, X., Xu, D. Q., Sun, D. Y., Zhang, T., He, X., & Xiao, D. M. (2019). Curcumin ameliorates monosodium urate-induced gouty arthritis through Nod-like receptor 3 inflammasome mediation via inhibiting nuclear factor-kappa B signaling. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(4), 6718-6728.

Libby, P. (2007). Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutrition reviews*, 65(suppl\_3), S140-S146.

Lin, K., Chen, H., Chen, X., Qian, J., Huang, S., & Huang, W. (2020). Efficacy of curcumin on aortic atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis in mouse studies and insights into possible mechanisms. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020.

Lin, X., Bai, D., Wei, Z., Zhang, Y., Huang, Y., Deng, H., & Huang, X. (2019). Curcumin attenuates oxidative stress in RAW264. 7 cells by increasing the activity of antioxidant enzymes and activating the Nrf2-Keap1 pathway. *PloS one*, 14(5), e0216711.

Lin, Y. G., Kunnumakkara, A. B., Nair, A., Merritt, W. M., Han, L. Y., Armaiz-Pena, G. N., ... & Sood, A. K. (2007). Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor- $\kappa$ B pathway. *Clinical Cancer Research*, 13(11), 3423-3430.

Liu, Z., Wang, Y., Wang, Y., Ning, Q., Zhang, Y., Gong, C., ... & Wang, Q. (2016). Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway. *International Immunopharmacology*, 35, 210-216.

Lopresti, A. L., Maker, G. L., Hood, S. D., & Drummond, P. D. (2014). A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48, 102-111.

Ma, Z., Wang, N., He, H., & Tang, X. (2019). Pharmaceutical strategies of improving oral systemic bioavailability of curcumin for clinical application. *Journal of Controlled Release*, 316, 359-380.

Machowska, A., Carrero, J. J., Lindholm, B., & Stenvinkel, P. (2016). Therapeutics targeting persistent inflammation in chronic kidney disease. *Translational Research*, 167(1), 204-213.

Madiha, S., & Haider, S. (2019). Curcumin restores rotenone induced depressive-like symptoms in animal model of neurotoxicity: assessment by social interaction test and sucrose preference test. *Metabolic Brain Disease*, 34, 297-308.

Maes, M., Song, C., & Yirmiya, R. (2012). Targeting IL-1 in depression. *Expert opinion on therapeutic targets*, 16(11), 1097-1112.

Manca, M. L., Lattuada, D., Valenti, D., Marelli, O., Corradini, C., Fernández-Busquets, X., ... & Manconi, M. (2019). Potential therapeutic effect of curcumin loaded hyalurosomes against inflammatory and oxidative processes involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: The use of fibroblast-like synovial cells cultured in synovial fluid. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 136, 84-92.

Mantovani, Alberto, et al. "Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity." *Nature reviews immunology* 11.8 (2011): 519-531.

Marchiani, A., Rozzo, C., Fadda, A., Delogu, G., & Ruzza, P. (2014). Curcumin and curcumin-like molecules: from spice to drugs. *Current medicinal chemistry*, 21(2), 204-222.

Marczylo, T. H., Verschoyle, R. D., Cooke, D. N., Morazzoni, P., Steward, W. P., & Gescher, A. J. (2007). Comparison of systemic availability of curcumin with that of curcumin formulated with phosphatidylcholine. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 60, 171-177.

Masuda, T., Hidaka, K., Shinohara, A., Maekawa, T., Takeda, Y., & Yamaguchi, H. (1999). Chemical studies on antioxidant mechanism of curcuminoid: analysis of radical reaction products from curcumin. *Journal of agricultural and food chemistry*, 47(1), 71-77.

Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428-435.

Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*, 140(6), 771-776.

Meng, Z., Yan, C., Deng, Q., Gao, D. F., & Niu, X. L. (2013). Curcumin inhibits LPS-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells in vitro via ROS-relative TLR4-MAPK/NF- $\kappa$ B pathways. *Acta Pharmacologica Sinica*, 34(7), 901-911.

Michlewska, Sylwia. "Macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils is critically regulated by the opposing actions of pro-inflammatory and anti-inflammatory agents: key role for TNF- $\alpha$ ." (2011).

Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews immunology*, 16(1), 22-34.

Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*, 65(9), 732-741.

Mohammadi, A., Blesso, C. N., Barreto, G. E., Banach, M., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2019). Macrophage plasticity, polarization and function in response to curcumin, a diet-derived polyphenol, as an immunomodulatory agent. *The Journal of nutritional biochemistry*, 66, 1-16.

Mollazadeh, H., Cicero, A. F., Blesso, C. N., Pirro, M., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2019). Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(1), 89-101.

Momtazi-Borojeni, A. A., Abdollahi, E., Nikfar, B., Chaichian, S., & Ekhlasi-Hundrieser, M. (2019). Curcumin as a potential modulator of M1 and M2 macrophages: new insights in atherosclerosis therapy. *Heart failure reviews*, 24(3), 399-409.

Momtazi-Borojeni, A. A., Haftcheshmeh, S. M., Esmaeili, S. A., Johnston, T. P., Abdollahi, E., & Sahebkar, A. (2018). Curcumin: A natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*, 17(2), 125-135.

Murakami, A., & Ohigashi, H. (2007). Targeting NOX, INOS and COX-2 in inflammatory cells: chemoprevention using food phytochemicals. *International journal of cancer*, 121(11), 2357-2363.

Murata, H., Shimada, N., & Yoshioka, M. (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*, 168(1), 28-40.

Nair, H. B., Sung, B., Yadav, V. R., Kannappan, R., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Delivery of antiinflammatory nutraceuticals by nanoparticles for the prevention and treatment of cancer. *Biochemical pharmacology*, 80(12), 1833-1843.

Naksuriya, O., Okonogi, S., Schiffelers, R. M., & Hennink, W. E. (2014). Curcumin nanoformulations: a review of pharmaceutical properties and preclinical studies and clinical data related to cancer treatment. *Biomaterials*, 35(10), 3365-3383.

Nathan, C. (2006). Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nature reviews immunology*, 6(3), 173-182.

Ng, Q. X., Koh, S. S. H., Chan, H. W., & Ho, C. Y. X. (2017). Clinical use of curcumin in depression: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, 18(6), 503-508.

Ng, Q. X., Soh, A. Y. S., Loke, W., Venkatanarayanan, N., Lim, D. Y., & Yeo, W. S. (2018). A meta-analysis of the clinical use of curcumin for irritable bowel syndrome (IBS). *Journal of clinical medicine*, 7(10), 298.

Oeckinghaus, A., Hayden, M. S., & Ghosh, S. (2011). Crosstalk in NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Nature immunology*, 12(8), 695-708.

Opitz, B., van Laak, V., Eitel, J., & Suttorp, N. (2010). Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 181(12), 1294-1309.

Ortega-Gómez, A., Perretti, M., & Soehnlein, O. (2013). Resolution of inflammation: an integrated view. *EMBO molecular medicine*, 5(5), 661-674.

Ortega-Gómez, A., Perretti, M., & Soehnlein, O. (2013). Resolution of inflammation: an integrated view. *EMBO molecular medicine*, 5(5), 661-674.)

O'Shea, J. J., Schwartz, D. M., Villarino, A. V., Gadina, M., McInnes, I. B., & Laurence, A. (2015). The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annual review of medicine*, 66, 311-328.

Panahi, Y., Hosseini, M. S., Khalili, N., Naimi, E., Simental-Mendía, L. E., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2016). Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 82, 578-582.

Panaro, M. A., Corrado, A., Benameur, T., Paolo, C. F., Cici, D., & Porro, C. (2020). The emerging role of curcumin in the modulation of TLR-4 signaling pathway: focus on neuroprotective and anti-rheumatic properties. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2299.

Paramel Varghese, G., Folkersen, L., Strawbridge, R. J., Halvorsen, B., Yndestad, A., Ranheim, T., ... & Sirsjö, A. (2016). NLRP 3 inflammasome expression and activation in human atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*, 5(5), e003031.)

Park, S., Lee, L. R., Seo, J. H., & Kang, S. (2016). Curcumin and tetrahydrocurcumin both prevent osteoarthritis symptoms and decrease the expressions of pro-inflammatory cytokines in estrogen-deficient rats. *Genes & nutrition*, 11(1), 1-13.

Payton, F., Sandusky, P., & Alworth, W. L. (2007). NMR study of the solution structure of curcumin. *Journal of natural products*, 70(2), 143-146.

Peng, Y., Ao, M., Dong, B., Jiang, Y., Yu, L., Chen, Z., ... & Xu, R. (2021). Anti-inflammatory effects of curcumin in the inflammatory diseases: Status, limitations and countermeasures. *Drug design, development and therapy*, 4503-4525.

Péret-Almeida, L., Cherubino, A. P. F., Alves, R. J., Dufossé, L., & Glória, M. B. A. (2005). Separation and determination of the physico-chemical characteristics of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. *Food Research International*, 38(8-9), 1039-1044.

Portincasa, P., Bonfrate, L., Scribano, M. L., Kohn, A., Caporaso, N., Festi, D., ... & Gasbarrini, A. (2016). Curcumin and Fennel Essential Oil Improve Symptoms and Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*, 25(2).

Prasad, S., Gupta, S. C., Tyagi, A. K., & Aggarwal, B. B. (2014). Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. *Biotechnology advances*, 32(6), 1053-1064.

Prasad, S., Tyagi, A. K., & Aggarwal, B. B. (2014). Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Canc <Anb*

Priyadarsini, K. I. (2014). The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*, 19(12), 20091-20112.

Qi, X. J., Liu, X. Y., Tang, L. M. Y., Li, P. F., Qiu, F., & Yang, A. H. (2020). Anti-depressant effect of curcumin-loaded guanidine-chitosan thermo-sensitive hydrogel by nasal delivery. *Pharmaceutical Development and Technology*, 25(3), 316-325.

Rahman, I., & Adcock, I. M. (2006). Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *European respiratory journal*, 28(1), 219-242.

Rainey, N., Motte, L., Aggarwal, B. B., & Petit, P. X. (2015). Curcumin hormesis mediates a cross-talk between autophagy and cell death. *Cell Death & Disease*, 6(12), e2003.

Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in immunology*, 27(1), 24-31.

Rattis, B. A., Ramos, S. G., & Celes, M. (2021). Curcumin as a Potential Treatment for COVID-19. *Frontiers in pharmacology*, 1068.

Reddy, S., & Aggarwal, B. B. (1994). Curcumin is a non-competitive and selective inhibitor of phosphorylase kinase. *FEBS letters*, 341(1), 19-22.

Remely, M., Lovrecic, L., De La Garza, A. L., Migliore, L., Peterlin, B., Milagro, F. I., ... & Haslberger, A. G. (2015). Therapeutic perspectives of epigenetically active nutrients. *British journal of pharmacology*, 172(11), 2756-2768.

Reuter, S., Gupta, S. C., Park, B., Goel, A., & Aggarwal, B. B. (2011). Epigenetic changes induced by curcumin and other natural compounds. *Genes & nutrition*, 6(2), 93-108.

Ridker, P. M., MacFadyen, J. G., Thuren, T., Everett, B. M., Libby, P., Glynn, R. J., ... & Gersh, B. (2017). Effect of interleukin-1 $\beta$  inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 390(10105), 1833-1842.

Robb, C. T., Regan, K. H., Dorward, D. A., & Rossi, A. G. (2016, July). Key mechanisms governing resolution of lung inflammation. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 38, pp. 425-448). Springer Berlin Heidelberg.

Rousselet, M. C., Vignaud, J. M., Hofman, P., & Chatelet, F. P. (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire. *Association française des enseignants et chercheurs en anatomie pathologie*, 1-57.

Sadeghi, A., Rostamirad, A., Seyyedebrahimi, S., & Meshkani, R. (2018). Curcumin ameliorates palmitate-induced inflammation in skeletal muscle cells by regulating JNK/NF- $\kappa$ B pathway and ROS production. *Inflammopharmacology*, 26, 1265-1272.

Sahebkar, A. (2014). A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials investigating the effects of curcumin on blood lipid levels. *Clinical Nutrition*, 33(3), 406-414.

Sahebkar, A. ; Serbanc, M.C.; Ursoniuc, S.; Banach, M. (2015). Effect of curcuminoids on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Funct. Foods*, 18, 898–909.

Sahu, P. K., Sahu, P. K., Sahu, P. L., & Agarwal, D. D. (2016). Structure activity relationship, cytotoxicity and evaluation of antioxidant activity of curcumin derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26(4), 1342-1347.

Samoilă, I., Dinescu, S., & Costache, M. (2020). Interplay between Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Inflammatory Bowel Diseases Development—A Focus on Ulcerative Colitis. *Cells*, 9(7), 1647.

Schett, G., & Neurath, M. F. (2018). Resolution of chronic inflammatory disease: universal and tissue-specific concepts. *Nature communications*, 9(1), 3261.

Schneider, C., Gordon, O. N., Edwards, R. L., & Luis, P. B. (2015). Degradation of curcumin: from mechanism to biological implications. *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(35), 7606-7614.

Schraufstätter, E., & Bernt, H. (1949). Antibacterial action of curcumin and related compounds. *Nature*, 164(4167), 456-457.

Scotter, M. J. (2009). Synthesis and chemical characterisation of curcuminoid colouring principles for their potential use as HPLC standards for the determination of curcumin colour in foods. *LWT-Food Science and Technology*, 42(8), 1345-1351.

Seo, E. J., Efferth, T., & Panossian, A. (2018). Curcumin downregulates expression of opioid-related nociceptin receptor gene (OPRL1) in isolated neuroglia cells. *Phytomedicine*, 50, 285-299.

Serhan, C. N., Ward, P. A., & Gilroy, D. W. (Eds.). (2010). *Fundamentals of inflammation*. Cambridge University Press.

Shao, B. Z., Yao, Y., Zhai, J. S., Zhu, J. H., Li, J. P., & Wu, K. (2021). The role of autophagy in inflammatory bowel disease. *Frontiers in physiology*, 12, 621132.

Sharma, R. A., Gescher, A. J., & Steward, W. P. (2005). Curcumin: the story so far. *European journal of cancer*, 41(13), 1955-1968.

Sharma, R. A., Steward, W. P., & Gescher, A. J. (2007). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin. *The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease*, 453-470.

Shehzad, A., Rehman, G., & Lee, Y. S. (2013). Curcumin in inflammatory diseases. *Biofactors*, 39(1), 69-77.

Shen, L., & Ji, H. F. (2012). The pharmacology of curcumin: is it the degradation products?. *Trends in molecular medicine*, 18(3), 138-144.

Simental-Mendía, L. E., Pirro, M., Gotto Jr, A. M., Banach, M., Atkin, S. L., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2019). Lipid-modifying activity of curcuminoids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(7), 1178-1187.

Skyvalidas, D. N., Mavropoulos, A., Tsiogkas, S., Dardiotis, E., Liaskos, C., Mamuris, Z., ... & Bogdanos, D. P. (2020). Curcumin mediates attenuation of pro-inflammatory interferon  $\gamma$  and interleukin 17 cytokine responses in psoriatic disease, strengthening its role as a dietary immunosuppressant. *Nutrition Research*, 75, 95-108.

Soehnlein, Oliver, and Lennart Lindbom. "Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation." *Nature Reviews Immunology* 10.6 (2010): 427-439.

Srivastava, S., Saksena, A. K., Khattri, S., Kumar, S., & Dagur, R. S. (2016). Curcuma longa extract reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee: a

four-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*, 24, 377-388.

Stohs, S. J., Chen, O., Ray, S. D., Ji, J., Bucci, L. R., & Preuss, H. G. (2020). Highly bioavailable forms of curcumin and promising avenues for curcumin-based research and application: a review. *Molecules*, 25(6), 1397.

Sugimoto, K., Ikeya, K., Bamba, S., Andoh, A., Yamasaki, H., Mitsuyama, K., ... & Hanai, H. (2020). Highly bioavailable curcumin derivative ameliorates Crohn's disease symptoms: A randomized, double-blind, multicenter study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14(12), 1693-1701.

Sun, J., Zhao, Y., Jin, H., & Hu, J. (2015). Curcumin relieves TPA-induced Th1 inflammation in K14-VEGF transgenic mice. *International Immunopharmacology*, 25(2), 235-241.

Surh, Y. J., Chun, K. S., Cha, H. H., Han, S. S., Keum, Y. S., Park, K. K., & Lee, S. S. (2001). Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF- $\kappa$ B activation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 480, 243-268.

Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140(6), 805-820.

Tsuda, T. (2018). Curcumin as a functional food-derived factor: degradation products, metabolites, bioactivity, and future perspectives. *Food & function*, 9(2), 705-714.

Turner, M. D., Nedjai, B., Hurst, T., & Pennington, D. J. (2014). Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1843(11), 2563-2582.

Tyagi, A. K., Prasad, S., Yuan, W., Li, S., & Aggarwal, B. B. (2015). Identification of a novel compound ( $\beta$ -sesquiphellandrene) from turmeric (*Curcuma longa*) with anticancer potential: comparison with curcumin. *Investigational New Drugs*, 33, 1175-1186.

van der Heijden, T., Kritikou, E., Venema, W., van Duijn, J., van Santbrink, P. J., Slütter, B., ... & Kuiper, J. (2017). NLRP3 inflammasome inhibition by MCC950 reduces atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice—brief report. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 37(8), 1457-1461.

Van Linthout, S., Miteva, K., & Tschöpe, C. (2014). Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells. *Cardiovascular research*, 102(2), 258-269.

Vareed, S. K., Kakarala, M., Ruffin, M. T., Crowell, J. A., Normolle, D. P., Djuric, Z., & Brenner, D. E. (2008). Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 17(6), 1411-1417.

Varma, S. R., Sivaprakasam, T. O., Mishra, A., Prabhu, S., Rafiq, M., & Rangesh, P. (2017). Imiquimod-induced psoriasis-like inflammation in differentiated Human keratinocytes: Its evaluation using curcumin. *European journal of pharmacology*, 813, 33-41.

Vasileva, L. V., Saracheva, K. E., Ivanovska, M. V., Petrova, A. P., Marchev, A. S., Georgiev, M. I., ... & Getova, D. P. (2018). Antidepressant-like effect of salidroside and curcumin on the immunoreactivity of rats subjected to a chronic mild stress model. *Food and Chemical Toxicology*, 121, 604-611.

- Wang, J., Wang, X., Cao, Y., Huang, T., Song, D. X., & Tao, H. R. (2018). Therapeutic potential of hyaluronic acid/chitosan nanoparticles for the delivery of curcuminoid in knee osteoarthritis and an in vitro evaluation in chondrocytes. *International journal of molecular medicine*, 42(5), 2604-2614.
- Wang, Q., Ye, C., Sun, S., Li, R., Shi, X., Wang, S., ... & Liu, R. (2019). Curcumin attenuates collagen-induced rat arthritis via anti-inflammatory and apoptotic effects. *International immunopharmacology*, 72, 292-300.
- Wang, Z., Jones, G., Winzenberg, T., Cai, G., Laslett, L. L., Aitken, D., ... & Antony, B. (2020). Effectiveness of *Curcuma longa* extract for the treatment of symptoms and effusion-synovitis of knee osteoarthritis: A randomized trial. *Annals of internal medicine*, 173(11), 861-869.
- Weill, B., Batteux, F., & Dhainaut, J. (2003). *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. Edition de Boeck Supérieur. 1re Edition. Paris, P 12-16, 23.
- Winkels, H., Ehinger, E., Vassallo, M., Buscher, K., Dinh, H. Q., Kobiyama, K., ... & Wolf, D. (2018). Atlas of the immune cell repertoire in mouse atherosclerosis defined by single-cell RNA-sequencing and mass cytometry. *Circulation research*, 122(12), 1675-1688.
- Wojcik, M., Krawczyk, M., Wojcik, P., Cypryk, K., & Wozniak, L. A. (2018). Molecular mechanisms underlying curcumin-mediated therapeutic effects in type 2 diabetes and cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018.
- Xia, Y. P., Li, B., Hylton, D., Detmar, M., Yancopoulos, G. D., & Rudge, J. S. (2003). Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood*, 102(1), 161-168.
- Xiong, Y., Liu, Y., Cao, L., Wang, D., Guo, M., Jiang, A., ... & Chen, Y. (2020). Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 761-770.
- Yan, D., He, B., Guo, J., Li, S., & Wang, J. (2019). Involvement of TLR4 in the protective effect of intra-articular administration of curcumin on rat experimental osteoarthritis. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 34.
- Yan, F., Li, H., Zhong, Z., Zhou, M., Lin, Y., Tang, C., & Li, C. (2019). Co-delivery of prednisolone and curcumin in human serum albumin nanoparticles for effective treatment of rheumatoid arthritis. *International journal of nanomedicine*, 9113-9125.
- Yousefian, M., Shakour, N., Hosseinzadeh, H., Hayes, A. W., Hadizadeh, F., & Karimi, G. (2019). The natural phenolic compounds as modulators of NADPH oxidases in hypertension. *Phytomedicine*, 55, 200-213.
- Yue, W., Liu, Y., Li, X., Lv, L., Huang, J., & Liu, J. (2019). Curcumin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via regulation of autophagy and intestinal immunity. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(3), 290.
- Zeng, Z., Zhan, L., Liao, H., Chen, L., & Lv, X. (2013). Curcumin improves TNBS-induced colitis in rats by inhibiting IL-27 expression via the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Planta medica*, 29(02), 102-109.
- Zhang, J., Zheng, Y., Luo, Y., Du, Y., Zhang, X., & Fu, J. (2019). Curcumin inhibits LPS-induced neuroinflammation by promoting microglial M2 polarization via TREM2/TLR4/NF- $\kappa$ B pathways in BV2 cells. *Molecular immunology*, 116, 29-37.

Zhang, L., Xue, H., Zhao, G., Qiao, C., Sun, X., Pang, C., & Zhang, D. (2019). Curcumin and resveratrol suppress dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Molecular medicine reports*, 19(4), 3053-3060.

Zhang, N., Liu, Z., Luo, H., Wu, W., Nie, K., Cai, L., ... & Xu, J. (2019). FM0807 decelerates experimental arthritis progression by inhibiting inflammatory responses and joint destruction via modulating NF- $\kappa$ B and MAPK pathways. *Bioscience Reports*, 39(9).

Zhang, S., Zou, J., Li, P., Zheng, X., & Feng, D. (2018). Curcumin protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice by inhibiting toll-like receptor 4 expression. *Journal of agricultural and food chemistry*, 66(2), 449-456.

Zhang, W. Y., Guo, Y. J., Han, W. X., Yang, M. Q., Wen, L. P., Wang, K. Y., & Jiang, P. (2019). Curcumin relieves depressive-like behaviors via inhibition of the NLRP3 inflammasome and kynurenine pathway in rats suffering from chronic unpredictable mild stress. *International Immunopharmacology*, 67, 138-144.

Zhang, W., Liu, X., Zhu, Y., Liu, X., Gu, Y., Dai, X., & Li, B. (2021). Transcriptional and posttranslational regulation of Th17/Treg balance in health and disease. *European Journal of Immunology*, 51(9), 2137-2150.

Zhang, Y., Xia, Q., Li, Y., He, Z., Li, Z., Guo, T., ... & Feng, N. (2019). CD44 assists the topical anti-psoriatic efficacy of curcumin-loaded hyaluronan-modified ethosomes: A new strategy for clustering drug in inflammatory skin. *Theranostics*, 9(1), 48.

Zhang, Z., Leong, D. J., Xu, L., He, Z., Wang, A., Navati, M., ... & Sun, H. B. (2016). Curcumin slows osteoarthritis progression and relieves osteoarthritis-associated pain symptoms in a post-traumatic osteoarthritis mouse model. *Arthritis research & therapy*, 18(1), 1-12.

Zheng, T., Wang, X., Chen, Z., He, A., Zheng, Z., & Liu, G. (2020). Efficacy of adjuvant curcumin therapy in ulcerative colitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 35(5), 722-729.

Zhou, Y., Hong, Y., & Huang, H. (2016). Triptolide attenuates inflammatory response in membranous glomerulo-nephritis rat via downregulation of NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Kidney and Blood Pressure Research*, 41(6), 901-910.

Zumla, A., Chan, J. F., Azhar, E. I., Hui, D. S., & Yuen, K. Y. (2016). Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options. *Nature reviews Drug discovery*, 15(5), 327-347.

لفترة طويلة، كانت النباتات المصدر الرئيسي لعلاج الأمراض المختلفة بما في ذلك الأمراض الالتهابية. يُشتق الكركمين أساسًا من جذور *Curcuma longa L*، وهو مركب طبيعي يتميز بخصائصه العلاجية المتعددة. لقد أثبت عدد كبير من الدراسات أن الكركمين يمتلك مجموعة متنوعة من التأثيرات البيولوجية، من بينها التأثير المضاد للالتهابات. الالتهاب هو عملية فسيولوجية ومرضية معقدة ومنتشرة. الآليات الفسيولوجية والمرضية لأمراض الأمعاء الالتهابية والصدفية وتصلب الشرايين و COVID-19 وغيرها من الأمراض التي تركز عليها الأبحاث غير واضحة حتى الآن، وتعتبر مرتبطة بالالتهاب. التأثير المضاد للالتهابات للكركمين يمكن أن يحسن بشكل فعال أعراض هذه الأمراض ومن المتوقع أن يكون دواءً مرشحًا لعلاجها.

**الكلمات المفتاحية:** الكركمين ، مضاد للالتهابات ، صدفية ، تصلب الشرايين ، مرض التهاب الأمعاء.

## Abstract

For a long time, plants have been the main source of remedies for various diseases including inflammatory diseases. Curcumin is mainly derived from the rhizome of *Curcuma longa L.* of the Zingiberaceae, which is a natural compound with great potential for the treatment of many diseases. A large number of studies have proved that curcumin has a variety of biological activities, among which the anti-inflammatory effect. Inflammation is a complex and pervasive physiological and pathological process. The physiopathology mechanisms of inflammatory bowel disease, psoriasis, atherosclerosis, COVID-19 and other research focus diseases are not clear yet, but they are considered to be related to inflammation. The anti-inflammatory effect of curcumin can effectively improve the symptoms of these diseases and is expected to be a candidate drug for their treatment.

**Keywords:** curcumin, *Curcuma longa*, anti-inflammatory, psoriasis, atherosclerotic, inflammatory bowel disease.

## Résumé

Depuis longtemps, les plantes constituent la source principale de remèdes pour soigner différentes maladies dont les maladies inflammatoires. La curcumine est principalement dérivée du rhizome de *Curcuma longa L.* de la famille des Zingibéracées, qui est un composé naturel doté d'un grand potentiel pour le traitement de plusieurs maladies. Un grand nombre d'études ont prouvé que la curcumine possède une variété d'activités biologiques, parmi lesquelles l'effet anti-inflammatoire est une caractéristique importante. L'inflammation est un processus physiologique et pathologique complexe et omniprésent. Les mécanismes physiopathologiques des maladies inflammatoires de l'intestin, du psoriasis, de l'athérosclérose, du COVID-19 et d'autres maladies faisant l'objet de recherches ne sont pas encore clairs, mais on considère qu'ils sont liés à l'inflammation. L'effet anti-inflammatoire de la curcumine peut améliorer efficacement les symptômes de ces maladies et devrait être un candidat-médicament pour leur traitement.

**Mots clés :** curcumine, *Curcuma longa*, anti-inflammatoire, psoriasis, athérosclérotique, maladie inflammatoire de l'intestin.