

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Physico-chimique

Filière : Sciences biologiques

Option : Pharmaco-toxicologie



Réf:.....

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

Activité anticancéreuse du genre *Curcuma*

Présenté par :

Mebarakou Sarah & Menasri Tinhinane

Soutenu le: 30 /09 /2021

Devant le jury composé de :

M^{me} KENDI KARA S.

M^r BELKACEM N.

M^{me} ADRAR S.

MAA

MCB

MAA

Présidente

Encadreur

Examinatrice

Année universitaire : 2020/2021

REMERCIEMENT

Nous remercions Allah, le tout puissant pour nous avoir donné la santé et le courage d'avancer et d'achever ce travail.

Nos remerciements s'adressent en particulier à notre promoteur Mr BELKACEM. N, qui nous a encadré et dirigé ce travail Avec une grande rigueur scientifique. Sa disponibilité, ses conseils et la Confiance qu'il nous a accordé, nous a permis de réaliser ce travail.

Nous tenons particulièrement à remercier les membres du jury d'avoir accepté de juger ce travail.

Nos profonds remerciements s'adressent à Mme KENDI KARA. S pour l'honneur qu'elle nous a fait de présider ce jury.

Nous adressons aussi nos plus vifs remerciements à Mme ADRAR. S d'avoir bien voulu s'intéresser à ce travail et d'accepter de l'examiner, nous sommes très honorés de sa présence dans ce jury

On tient également à exprimer nos vifs remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de notre travail

Dédicace

Je tiens à dédier ce modeste travail

*A celle qui m'a arrosé de la tendresse et d'espoirs, à la source
d'amour incessible, à La mère des sentiments sublimes Qui m'a bénie
par ses prières ... **ma mère***

*A mon support dans ma vie, qui m'a appris, m'a encouragé et m'a
dirigé vers la Gloire ... **mon père***

*A Mon grand-père **Sadek***

*A Ma grand-mère **Messaouda***

*A Mes sœurs que j'adore **Malika, Zouhra, Farida, Lynda et Dida***

*A mes chers frères **Zahir, Billal, Badis et Khirdine** qu'illuminent
toujours mon chemin*

A Mes beaux-frères

*A Mes petits neveux **Asma, Aris, Ayoub, Anis, Ishak, Zahou, Asia,
Amira, Younes et Aya***

A Mes oncles et leurs épouses

A Mes tantes adorées

*A Tous mes cousins et mes cousines spécialement **Chanez, Ahlam et
Imen***

*A Mes meilleurs amies, mes portes bonheur **Katia et Sonia***

A Mes autres amis sans exception.

*A Toute personne ayant un jour croisé mon chemin et m'ayant fait
grandir et Me construire.*

*A la meilleure des binômes, ma plus belle rencontre **Tinhinane**.*

SARAH

DÉDICACE

Je tiens à dédier ce modeste travail

*A celle qui m'a arrosé de la tendresse et d'espoirs, à la source
d'amour incessible, à La mère des sentiments sublimes Qui m'a bénie
par ses prières ... **ma mère***

*A mon support dans ma vie, qui m'a appris, m'a encouragé et m'a
dirigé vers la Gloire ... **mon père***

*A mes sœurs que j'adore **Lyna, Cyrine, et Manel***

*A mes chers frères **Ahmed** et **Rayane** qu'illuminent toujours mon
chemin*

*A ma chère **grand-mère***

A ma tante adorée

A Tous mes cousins et mes cousines

A Mes autres amis sans exception.

*A Toute personne ayant un jour croisé mon chemin et m'ayant fait
grandir et Me construire.*

*Et enfin à ma plus belle rencontre, mon amie, et mon binôme **Sarah**
à qui sans elle j'aurais rien pu faire.*

TINHINANE

Liste des tableaux

<i>Tableau N°</i>	<i>Titre du tableau</i>	<i>Page</i>
01	Noms vernaculaires de <i>Curcuma</i>	4
02	Classification taxonomique du genre <i>Curcuma</i>	5
03	Valeur nutritionnelle et énergétique du <i>Curcuma</i> (Pour 100 g)	7
04	Activités biologiques des espèces de <i>Curcuma</i>	11
05	Profil des phytoconstituants des espèces comestibles de <i>Curcuma</i> .	22
06	Composition en huile essentielle des espèces comestibles de <i>Curcuma</i>	23
07	Études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> de l'activité anticancéreuse de <i>C. longa</i>	26
08	Étude <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> l'activité anticancéreuse de <i>C. zedoaria</i>	31

Liste des figures

<i>Figure N°</i>	<i>Titre de la Figure</i>	<i>Page</i>
01	Rhizome, tranches et poudre de <i>Curcuma</i> .	3
02	(A) Cône de floraison de <i>C. aromatica</i> dans son habitat naturel (B) Rhizome frais de <i>C. aromatica</i> .	8
03	<i>Curcuma longa</i> (a) Rhizome. (b) Fleurs. (c) feuilles.	9
04	<i>Curcuma xanthorrhiza</i> (a) Parties aériennes de la plante. (b) Fleur. (c) Rhizome.	10
05	<i>Curcuma zedoaria</i> (a) Rhizome. (b) Fleur.	11
06	Structure de la curcumine et ses principaux dérivés.	15
07	Structure chimique des principaux constituants de l'huile essentielle de <i>Curcuma</i> .	17
08	Structure de quelques composés monoterpéniques.	18
09	Exemples de structures de Sesquiterpènes.	19
10	Diterpène de type labdane (8(17) ,12-Labdadiène-15,16-cadran) du genre <i>Curcuma</i> .	20
11	Les cibles moléculaires de la curcumine.	34
12	Description simplifiée de l'action de NF- κ B et de l'effet de la curcumine.	35
13	Régulation de la p53 par la curcumine.	39
14	Le cycle cellulaire et son contrôle.	40

Liste des abréviations

- ADN:** Acide Désoxyribose Nucléique
- ADP:** Poly (ADP-ribose) polymérase
- APG III :** Groupe phylogénie angiosperme
- AR :** Récepteurs androgènes
- ARN_m :** Acide ribonucléique messenger
- Bcl-2:** B-cell lymphoma 2
- Bcl-XL:** B-cell lymphoma-extra large
- CoCl₂ :** Chlorure d'oxalyle
- COX-2 :** Cyclooxygenase de type 2
- CYP3A4:** Cytochrome P450 3A4
- EGFR1:** Epidermal Growth Factor Receptor 1
- ERK:** Extracellulaire phosphorylée
- FDA:** Food and Drug Administration
- FGFR1 :** Récepteur 1 du facteur de croissance des fibroblastes
- FPP:** Farnésyl-pyrophosphate
- GGPP :** Géranyl-pyrophosphate
- HepG2 :** Lignée cellulaire d'hépatome humain
- HER-2 :** Récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains
- HIF-1 α :** Régulateur centrale de l'hypoxie
- HSC :** Cellules étoilées hépatiques
- IAP :** Inhibiteurs des protéines de l'apoptose
- IC₅₀ :** Concentration inhibitrice à 50%
- IGF-1R :** Le récepteur de facteur de croissance analogue à l'insuline 1
- I κ B:** Inhibiteur de facteur nucléaire kappa B
- IL :** Interleukine
- iNOS:** Inducible nitric oxide synthase
- IPP :** Inhibiteur de la pompe à protons
- Kcals :** Kilocalories
- LNCaP :** Lymphome carcinome ganglionnaire de la prostate
- LPS:** Lipopolysaccharide
- LS-174-T :** Lignée cellulaire du carcinome du côlon humain
- MEKK:** Mitogen-activated protein kinase kinase 1

MeOH : Extrait méthanolique

MMP: La métallo-peptidase matricielle

MTT: Bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium

NF- κ B: Nuclear factor kappa B

NIK: NF- κ B inducing kinase

OMS : Organisation mondiale de la santé

p53: Protéine 53 kDa

PCR : Polymerase Chain Reaction

RB : Protéine du rétinoblastome

SMMC-7721 : Cellules d'hépatome humain SMMC-7721

SQP: Sesquiterpènes

STAT : Transducteur de signal et activateur de transcription

TNF α : Tumor-necrosis factor α

VEGF: Facteur de croissance endothélial vasculaire

Vit : Vitamine

Uv : Ultraviolet

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction 1

Chapitre I : Généralités sur *Curcuma*

I.1. Le genre *Curcuma*..... 2

I.2. Historique 3

I.3. Etymologie 4

I.4. Taxonomie..... 4

I.5. Domaines d'application de *Curcuma* 5

I.5.3. Utilisation médicinale 5

I.5.2. Utilisation alimentaire 5

I.5.1. Utilisation cosmétique..... 6

I.6. Valeur nutritionnelle de *Curcuma* 6

I.7. Principales espèces 7

I.7.1. *Curcuma aromatica* 7

I.7.2. *Curcuma longa* 8

I.7.3. *Curcuma xanthorrhiza* 9

I.7.4. *Curcuma zedoaria*..... 10

I.8. Propriétés pharmacologiques des espèces de *Curcuma* 11

Chapitre II : Composition chimique du *Curcuma*

II. Composition chimique du genre *Curcuma*..... 13

II.1. Les composés phénoliques..... 14

II.1.1. Diphénylalcanoïdes 14

II.1.2. Flavonoïdes 16

II.2. Les huiles essentielles 16

II.2.1. Terpénoïdes 17

II.3.2. Monoterpènes 17

II.3.3. Sesquiterpènes 18

II.2.4. Les diterpènes..... 19

II.3. Les alcaloïdes 20

II.4. Les stéroïdes	20
II.5. Phytochimie des espèces du <i>Curcuma</i>.....	21
Chapitre III : L'activité anticancéreuse du <i>Curcuma</i>	
III.1. <i>Curcuma aromatica</i>.....	24
III.2. <i>Curcuma longa</i>.....	26
III.3. <i>Curcuma xanthorrhiza</i>	29
III.4. <i>Curcuma zedoaria</i>.....	30
III.5. Cibles moléculaires de la curcumine.....	34
III.5.1. Inhibition de l'activation des facteurs de transcription	34
III.5.2. Modulation de l'activité des enzymes impliquées dans le cancer	36
III.5.3. Inhibition des facteurs de croissance.....	36
III.5.4. Autres cibles.....	38
Conclusion et perspectives.....	40
Références bibliographiques	

Introduction

Introduction

Les plantes ont depuis toujours été utilisées par les populations du monde entier pour se soigner. Aujourd'hui, elles représentent encore la première source de substances thérapeutiques dans les pays en voie de développement [1]. Selon les données de l'OMS, dans le monde 14 à 28 % des plantes sont répertoriées comme ayant un usage médicinal [2]. Des enquêtes réalisées au début du XXI^e siècle révèlent que 3 à 5 % des patients des pays occidentaux, 80 % des populations rurales des pays en développement et 85 % des populations au sud du Sahara utilisent les plantes médicinales comme principal traitement [3].

L'ethnobotanique et l'ethnopharmacologie rassemblent les connaissances des médecins traditionnels et les connaissances scientifiques actuelles. Il convient de souligner qu'elles ont donc pour but de comprendre les pratiques et représentations relatives à la santé, à la maladie, à la description et à l'évaluation thérapeutique des plantes utilisées dans la pharmacopée traditionnelle contre diverses maladies dont le cancer [4].

Le cancer se caractérise par une augmentation du taux de prolifération cellulaire, qui résulte de mutations génétiques et épi-génétiques ainsi que d'un cycle cellulaire perturbé [5]. Il implique le dérèglement de multiples voies cellulaires qui régulent normalement la prolifération cellulaire. L'incidence mondiale annuelle du cancer devrait passer de 14,1 millions de nouveaux cas en 2012, avec 8,2 millions de décès, à près de 25 millions en 2032 [6]. Le régime actuel, y compris la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie, est souvent coûteux et associé à des effets secondaires graves [7]. Par conséquent, l'accent s'est déplacé vers l'identification de nouveaux traitements alternatifs, sûrs et rentables contre le cancer, de préférence à partir de sources naturelles [8].

Les plantes constituent un réservoir riche pour la découverte de principes actifs ayant des activités anticancéreuses. Plusieurs exemples ont démontré l'efficacité des métabolites secondaires des plantes pour le traitement de plusieurs types de cancers dont le *Curcuma* [9].

Le *Curcuma*, appartenant à la famille des Zingibéracées, représente un groupe d'herbes rhizomateuses vivaces originaires des régions tropicales et subtropicales [10]. C'est un genre économiquement important ayant à la fois des valeurs médicinales et alimentaires. Il existe environ 93 à 100 espèces de *Curcuma* acceptées, mais le nombre exact d'espèces est encore controversé [11]. Le rhizome de *Curcuma* est une source de colorant jaune et a été

Introduction

historiquement utilisé comme épices, conservateurs alimentaires, aromatisants et remèdes ménagers pour le traitement de nombreuses maladies [12].

Plusieurs espèces de *Curcuma* sont utilisées en médecine ayurvédique, le rhizome est la partie la plus utilisée de la plante [13]. Les principaux composants actifs du rhizome sont les curcuminoïdes non volatils et l'huile volatile [14].

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés d'établir théoriquement l'activité anticancéreuse des extraits du *Curcuma*

- Dans le premier chapitre nous avons réalisé une étude générale sur le genre *Curcuma* et les différentes espèces étudiées.
- Le deuxième chapitre est consacré à présenter leurs différentes compositions chimiques.
- Le troisième chapitre est consacré sur la discussion de l'activité anticancéreuse des espèces étudiées et les cibles moléculaires anticancéreuses de la curcumine qui est un composant actif important de *Curcuma*.

Généralités

Sur

Curcuma

I.1 Le genre *Curcuma*

Le genre *Curcuma* appartient à la famille des Zingibéracées, qui comprend des espèces vivaces et rhizomateuses. On le trouve naturellement dans les régions tropicales et subtropicales et il est principalement distribué en Inde, Thaïlande, Chine, Malaisie, Indonésie et Australie du Nord [15, 16]. Les membres de ce genre sont facilement reconnus chez les monocotylédones par leur inflorescence, un épi composé avec des bractées proéminentes chacune sous-tendant un cincinnus de deux à dix fleurs, qui sont attachées les unes aux autres formant des poches à la base [17].

Le *Curcuma* est particulièrement présent dans la vie socioculturelle du sous-continent indien, où il est considéré comme une plante exceptionnelle en regard de ses nombreuses propriétés (épice, conservateur de nourriture, agent colorant, cosmétique et médicinal), s'il est répandu dans le sud-est de l'Asie depuis l'antiquité, le *Curcuma* est également l'objet de nombreuses études scientifiques dans le monde entier, afin de mieux cerner ses propriétés alimentaires et médicales [18].



Figure 01 : Rhizome, tranches et poudre de *Curcuma* [19].

I.2 Historique

Le curcuma est décrit et utilisé depuis au moins 4000 ans dans le système médical populaire traditionnel indien où il se nomme *Haridra* ou *Haldi* en ancien Sanskrit. Il était, et

est toujours, une des pièces centrales de la médecine Ayurvédique, considéré comme symbole de prospérité et de bonne santé. Il a aussi une longue tradition dans la médecine chinoise [20].

Le curcuma est une épice qui fait l'objet d'échanges commerciaux depuis tellement longtemps, le pays d'origine du *Curcuma* n'est pas clairement identifié aujourd'hui. On pense cependant qu'il vient du Sud ou du Sud-est de l'Asie, peut-être plus spécifiquement de l'Inde, d'où il se serait répandu dans toute l'Asie, de même qu'au Proche et au Moyen-Orient, il y a des milliers d'années [21]. Dès cette époque, le curcuma est utilisé en tant qu'épice, mais aussi comme agent de coloration de plusieurs aliments, tels que le cari et la moutarde, de même que dans la production de cosmétiques, de teintures et de médicaments [17].

I.3 Etymologie

Le terme de *Curcuma* dérive du sanscrit kartouma qui a donné kurkum en persan ancien, kourkoum en arabe et curcuma en latin. On trouve dans les langues européennes deux racines pour le curcuma : la racine majoritaire 'kurkum(a)' (tchèque, russe, polonais, lituanien, finnois, etc.) et la racine minoritaire turmerik (anglais: turmeric, français: terre mérite, portugais: terra merita) [22].

Tableau 01 : Noms vernaculaires de *Curcuma*

Langues	Noms	Références
Français	Curcuma	[23] [24]
Anglais	Turmeric	
Arabe	Kourkoum	
Chinois	Jianghuang	
Indien	Haldi	
Kabyle	Kerkem	

I.4 Taxonomie

La classification selon APG III (angiosperme phylogénie groupe) du genre *Curcuma* est représentée dans le Tableau 02.

Tableau 02 : Classification taxonomique du genre *Curcuma* [25].

Règne	Plantae
Division	Magnoliophyta
Classe	Liliopsida
Ordre	Zingiberales
Famille	Zingibéracée
Genre	<i>Curcuma</i>

I.5 Domaines d'application de *Curcuma*

I.5.1 Utilisation alimentaire

Dans l'industrie agroalimentaire, l'intérêt du *Curcuma* porte sur ses propriétés aromatiques, colorant alimentaire jaune industrie E.100, et de conservation.

En 1980, la direction de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes en France a autorisé la coloration artificielle par la curcumine des articles suivants : « moutardes, beurre, Fromages, laits aromatisés, huiles, graisses (à l'exception des margarines), bouillons et potages, condiments, sauces, produits de charcuterie et salaisons, confitures, gelées, sucreries, pastillages, bonbons, glaces, pâtes de fruits, caviar, crevettes, sirops, croûtes de fromages... » [22].

I.5.2 Utilisation médicale

Le curcuma a fait l'objet de préparations thérapeutiques en vertu de ces propriétés antioxydants, anticancéreux, antimicrobiennes et anti-inflammatoires rapportées à travers les siècles dans différentes parties du monde on lui attribue même des effets thérapeutiques semblables aux classes de médicaments suivants: [22]

- Les médicaments anti-inflammatoires ;
- Antidépresseurs (Prozac) ;
- Chimiothérapie ;

- Anticoagulants (aspirine) ;
- Antidouleur ;
- Médicaments contre le diabète (Metformine) ;
- Médicaments contre l'arthrite ;
- Médicaments contre les maladies inflammatoires de l'intestin ;
- Médicaments contre le cholestérol (Lipitor) ;
- Les stéroïdes.

I.5.3 Utilisation cosmétique

Le curcuma a été utilisé comme un produit de beauté depuis des siècles. Il est un moyen peu coûteux et naturel de traiter plusieurs problèmes de peau, et de cheveux, il est aussi bien utilisé dans les recettes de grands-mères que dans le commerce sous forme de crèmes, masques, savons, huiles et shampooings.

Il a l'avantage d'être un colorant naturel, et ne provoque aucun effet secondaire. En soin du visage, le curcuma donne un joli teint à la peau. L'effet bonne mine est donc assuré si on l'incorpore à des masques, des crèmes, etc.

Étant concentré en vitamine C, il maintient l'élasticité de la peau et son hydratation. Les peaux sèches apprécieront donc ses vertus hydratantes. La vitamine C est également connue pour ses vertus antioxydants. Ce sera une aide précieuse contre le vieillissement de la peau [26].

I.6 Valeur nutritionnelle de *Curcuma*

Le Tableau 03 résume la valeur nutritionnelle et énergétique calculée pour 100 g de poudre de curcuma qui est de 354 kcals, représentant en moyenne 11.42 % des besoins journaliers d'un adulte.

Tableau 03 : Valeur nutritionnelle et énergétique du *Curcuma* (Pour 100 g) [27]

Composés	Quantité	Minéraux		Vitamines	
L'eau	11,4 g	Calcium	183 mg	Vit B1	0,15mg
Protéine	7,8 g	Magnésium	193 mg	Vit B2	0,23 mg
Lipide	9,9 g	Phosphore	268 mg	Vit B3	5,14 mg
Glucide	64,9 g	Fer	41,4 mg	Vit B6	1,80 mg
Fibre	21,1 g	Zinc	44 mg	Vit B9	39 mg
Omega	9 3,12 g	Potassium	2525 mg	Vit C	26 mg
Omega	3 0,48 g	Manganèse	7,8 mg	Vit E	3,1 mg
Omega	6 1,69 g	Cuivre	603 mg	Vit K	13 ,4mg

I.7 Principales espèces

Le genre *Curcuma* comprend des espèces qui possèdent des propriétés thérapeutiques intéressantes et qui sont par conséquent commercialisées dans le marché international, on cite entre autre :

I.7.1 *Curcuma aromatica*

Curcuma aromatica est une plante herbacée annuelle dressée avec une caractéristique rhizome aromatique jaune clair et odeur camphrée [28]. La plante développe des touffes de tiges de feuilles dressées et non ramifiées qui à pleine croissance peut atteindre une hauteur d'environ 1 m à partir du gros rhizome souterrain et avec des bractées colorées élargies terminées de rose (Figure 02).

Les inflorescences apparaissent généralement à partir de la base des rhizomes avant que les feuilles ne soient produites au début du printemps.

Les fleurs sont parfumées et blanc rosé avec une orange lèvres. La plante pousse rapidement, sauvagement et vigoureusement pendant la mousson.

Le feuillage sèche à la fin de l'automne et les rhizomes restent dormants en hiver; le rhizome, à maturité, possède un parfum caractéristique [29].



Figure 02 : (A) Cône de floraison de *C. aromatica* dans son habitat naturel [30] (B) Rhizome frais de *C. aromatica* [31].

I.7.2 *Curcuma longa*

Curcuma longa est une plante vivace atteignant un mètre, pérenne par son rhizome. Les rhizomes principaux de forme ovoïde fournissent le curcuma rond et les secondaires le curcuma long. Epais, écailleux, se ridant par dessiccation, ces rhizomes sont d'une couleur jaune orangé en section, gris brunâtre en surface. Une odeur aromatique se dégage après section du rhizome (Figure 03 a) [17].

Les feuilles, sont très longues, oblongues à elliptiques, engainantes, possèdent une puissante nervure axiale et des nervures secondaires parallèles. Les gaines des feuilles forment une pseudo-tige courte, les limbes sont vert foncé au-dessus, vert très clair en dessous, criblés de points translucides (Figure 03 b) [32].

Au sein des feuilles s'élève l'inflorescence constituée d'un épi cylindrique atteignant 20 cm de long. Celui-ci est formé de bractées imbriquées vert foncé et stériles, à l'aisselle desquelles naissent les fleurs blanches ou jaunâtres, une pour chaque bractée [32].

Les fleurs sont situées, par paires (une seule s'ouvrant à la fois) à l'aisselle de bractées poilues. Elles sont verdâtres ou blanches à sommet rose. Longues de 5 à 6 cm, tubulaires, zygomorphes, bisexuées, les fleurs sont composées de 3 sépales pétaloïdes, d'un pétale postérieur développé et de staminodes formant un labelle pétaloïde. L'androcée est réduit à une étamine fertile et aux staminodes. Le gynécée est tri-carpelle (**Figure 03 c**) [17].

Le fruit, est rarement produit, qui est une capsule à trois loges, contenant de nombreuses graines arillées.



Figure 03 : *Curcuma longa*: Rhizome (a) [34], Fleurs (b) [35], Feuilles (c) [36].

I.7.3 *Curcuma xanthorrhiza*

C. xanthorrhiza est une plante annuelle qui pousse en touffes et a un pseudo tronc (2–2,5 m de haut). Ces feuilles sont longues et assez larges (feuilles de 50 à 55 cm de long avec une largeur d'environ 18 cm) (**Figure 04 a**) [37].

Les fleurs ont de nombreuses feuilles protectrices dont la longueur dépasse ou est parfois proportionnelle à la longueur de la couronne de fleurs. Les fleurs s'épanouissent le matin et se fanent l'après-midi (**Figure 04 b**) [38].



Figure 04 : *Curcuma xanthorrhiza*: Parties aériennes de la plante (a), Fleur (b), Rhizome (c) [39].

I.7.4 *Curcuma Zedoaria*

Curcuma zedoaria, également connu sous le nom de curcuma blanc ou zedoaria [14]. Il possède un rhizome ramifié, épais de 2 à 4 cm de diamètre, fibreux, chaire blanchâtre à jaune vif et peau grisâtre. Le rhizome a une structure similaire au *C. longa*, un rhizome central, conique sur lequel sont connectés des rhizomes linéaires, ramifiés. Un usage principal du rhizome de zédoaire est la production d'amidon, et est utilisé comme colorant pour la soie, et parfois mâché pour lutter contre la mauvaise haleine (**Figure 05 a**).

Feuilles oblongues à lancéolées (22-75 cm x 7-20 cm) avec un pétiole de 35-60 cm, de couleur verte avec une bande pourpre de part et d'autre de la nervure centrale. Inflorescence sur sa propre tige avec des bractées vertes, parfois avec le bord pourpre surmontées de bractées colorées en roses foncés ou pourpre [17].

Les fleurs discrètes asymétriques, aux cœurs des bractées colorées, blanches ou jaunâtres (**Figure 05 b**).

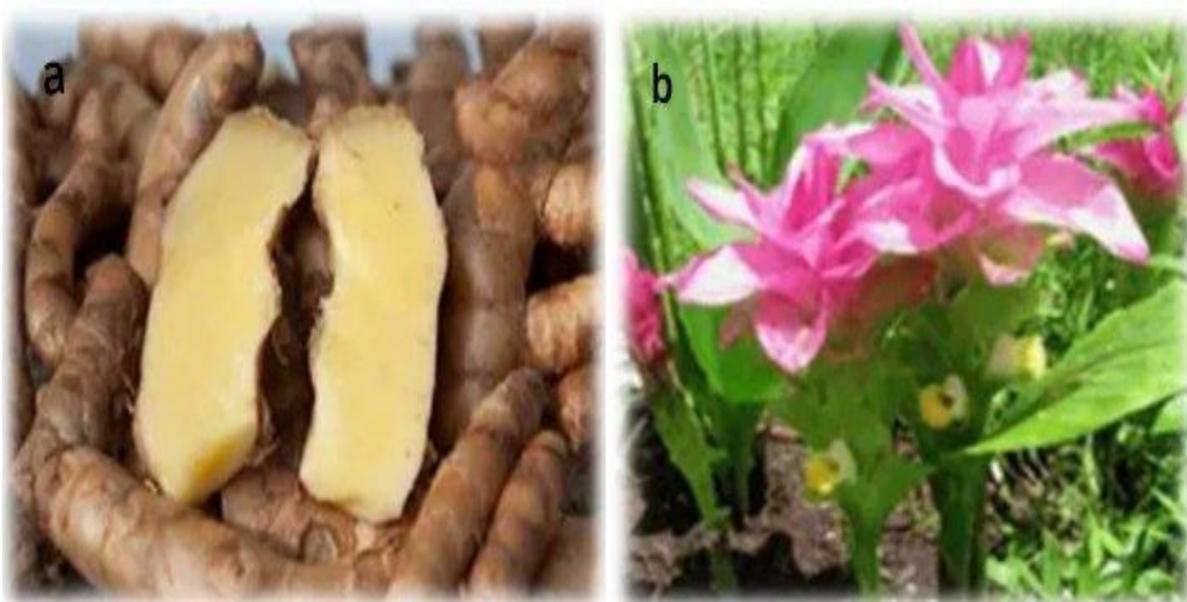


Figure 05: *Curcuma zedoaria*: Rhizome (a), Fleur (b) [40].

I.8 Propriétés pharmacologiques des espèces de *Curcuma*

Tableau 04 : Activités biologiques des espèces de *Curcuma*

Espèces végétales	Activités biologiques	Références
<i>Curcuma aromatica</i>	Hypoglycémique ; anti Alzheimer ; antioxydant; cytotoxicité; insecticide; hypoglycémiant; anti-inflammatoire; antibactérien; inhibition de la production d'oxyde nitrique; antiprolifératif et gastro protecteur.	[41] ; [42] ; [11] ; [43] ; [44] ; [45] ; [46] ; [47] ; [48] ; [49].
<i>Curcuma longa</i>	Anticancérigène et chimiopréventif; anti-maladie d'Alzheimer; antiallergique; antioxydant; inhibiteur d' α -amylase; inhibiteur de neurotoxine; anti-inflammatoire; antiobésité; antidiabétique; antiprolifératif; hypoglycémique; hypolipidémique; antiarthritique; immunomodulateur; gastroprotecteur,	[50] ; [51] ; [52] ; [53] ; [54] ; [55] ; [56] ; [57] ; [58] ; [59] ; [60] ; [61] ; [62] ; [63] ; [64] ; [65] ; [66] ; [67] ;

	antiulcérogène; larvicide; angiogénique; antivasoconstricteur; antibactérien; neuroprotecteur; scolicide; antifongique et anti-aflatoxigène.	[68] ; [69] ; [70] ; [71] ; [72] ; [73] ; [74].
<i>Curcuma xanthorrhiza</i>	Antimicrobien; antimétastatique ; anticandida ; antimycosique; chimiopréventif; oestrogénique; hépatoprotecteur et antinociceptif; antioxydant; antihyperglycémiant et anti-inflammatoire; antiulcérogène et gastroprotecteur; antibactérien; et cytotoxicité.	[75] ; [76] ; [77] ; [78] ; [79] ; [80] ; [81] ; [82] ; [83] ; [84] ; [85] ; [49] ; [86].
<i>Curcuma zedoaria</i>	Antimicrobien; antiallergique; antihypertenseur; antinociceptif et analgésique; hémagglutinant, antimutagène et antioxydant; antiulcérogène; antiprolifératif; antifongique; larvicide et pupicide; cytotoxicité; anti-inflammatoire et antinociceptif; et l'agrégation antiplaquettaire.	[87] ; [88] ; [89] ; [90] ; [91] ; [92] ; [80] ; [93] ; [94] ; [95] ; [96] ; [97] ; [98].

*Composition
chimique du
Curcuma*

Les plantes médicinales possèdent des métabolites dits « secondaires » par opposition aux métabolites primaires que sont les protéines, les glucides et les lipides [99]. Ces composés appartiennent à des groupes chimiques variés (alcaloïdes, terpènes, composés phénoliques...) qui sont très inégalement répartis chez les végétaux mais dont le niveau d'accumulation peut quelquefois atteindre des valeurs élevées [100].

Les métabolites secondaires sont des produits, à structure chimique souvent complexe, très dispersés et très différents selon les espèces [101]. Ils représentent une grande source potentielle d'agents thérapeutiques [102]. Ils pourraient jouer un rôle dans la défense contre les herbivores, et dans les relations entre les plantes et leur environnement : plusieurs composés phénoliques participent à la filtration des UV et les pigments floraux sont essentiels aux processus de pollinisation [103].

II. Composition chimique du *Curcuma*

Les produits chimiques les plus importants du genre *Curcuma* sont les composés phénoliques (diarylheptanoïdes, diarylphénate et isoflavone), les huiles essentielles (monoterpènes, sesquiterpènes, diterpènes et triterpénoïdes), les stéroïdes, les alcaloïdes et d'autres composés [104]. Les curcuminoïdes sont le principal groupe chimique présent [dans le curcuma. Ces composants appartiennent au groupe des diarylheptanoïdes (ou diphénylheptanoïdes) avec des molécules telles que la curcumine ou ses dérivés avec divers groupes fonctionnels. Les huiles essentielles, une combinaison complexe de composés volatils présents dans les plantes aromatiques, contiennent divers composants chimiques qui sont généralement constitués de blocs moléculaires d'hydrogène, de carbone et d'oxygène, qui peuvent être classés en terpènes, alcools, esters, aldéhydes, cétones et phénols, etc. Les terpènes sont la plus grande classe de molécules trouvées dans les huiles essentielles des espèces de *Curcuma*, qui comprennent les monoterpènes, les sesquiterpènes, les diterpènes et les triterpènes [105].

Les curcuminoïdes (diarylheptanoïdes) et les huiles essentielles sont des ingrédients bioactifs majeurs montrant diverses bioactivités dans des essais biologiques *in vitro* et *in vivo*. Les curcuminoïdes du *Curcuma* sont principalement accumulés dans les rhizomes et les huiles essentielles dans les feuilles et des fleurs généralement dominées par les monoterpènes tandis que celles des racines et des rhizomes contiennent principalement des sesquiterpènes. Le contenu des curcuminoïdes et les huiles essentiels dans les rhizomes de

Curcuma varient souvent selon les variétés, la zone géographique, les sources et les conditions de culture [104].

II.1. Les composés phénoliques

L'appellation "polyphénols" ou "composés phénoliques" regroupe un vaste ensemble de molécules (plus de 8000), divisé en une dizaine de classes chimiques qui présentent toutes un point commun: la présence dans leur structure d'au moins un cycle aromatique à 6 carbones, lui-même porteur d'un nombre variable de fonctions hydroxyles (OH). Il existe de nombreuses classes de polyphénols quinones, stilbénoides, coumarines, acides-phénols, flavonoïdes, anthocyanes et tanins [100]. Ces structures peuvent également être acylées, glycosylées ce qui donne une grande variété de structures et de polarités [106, 107, 108].

II.1.1. Diphénylalcanoïdes

Les Diphénylalcanoïdes constituent le groupe le plus abondant du genre *Curcuma*. Un total de 102 diphénylalcanoïdes a été identifié et signalés dans ce genre. Sur la base de la longueur de la chaîne carbonée entre deux cycles aromatiques, les diphénylalcanoïdes peuvent être classés en diphénylheptanoïdes, diphénylpentanoïdes et autres diphénylalcanoïdes [109]. La plupart des diphénylheptanoïdes sont obtenus à partir des rhizomes séchés des espèces de *Curcuma*. Cependant, la présence de ces composés a également été signalée dans le radix séché de *C. longa* [110], et *Curcuma xanthorrhiza* [111], ainsi que les parties aériennes séchées de *Curcuma comosa* [112], indiquant ainsi leur large distribution dans ce genre.

II.1.1.2. Diarylheptanoïdes et Diarylpentanoïdes

Plus de 300 diarylheptanoïdes ont été rapportés dans la famille des Zingiberaceae et dans certaines familles non étroitement apparentées [113]. Les curcuminoïdes appartiennent au groupe des diarylheptanoïdes (ou diphénylheptanoïdes) ayant un squelette aryl-C7-aryle. Ces pigments jaunes sont généralement utilisés comme colorants alimentaires et ce sont les principaux composés actifs du *Curcuma*. Habituellement, ces polyphénols sont présents dans 3 à 15 % des rhizomes de *Curcuma* avec la curcumine comme composé principal. La curcumine (C₂₁H₂₀O₅), également connue sous le nom de diferuloyl méthane ou 1,6-heptadiène-3,5-dione-1,7-bis (4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-

(1E, 6E), a été isolée en 1815 [114] et sa structure chimique a été déterminée en 1910 [115]. Le composé est une poudre jaune-orange avec un poids moléculaire de 368,37. Il est insoluble dans l'eau mais peut être bien dissous dans l'éthanol, le méthanol, l'acétone et le diméthylsulfoxyde. La « curcumine » commerciale est généralement un mélange de trois curcuminoïdes. Par exemple, la composition d'une « curcumine » commerciale est d'environ 71,5 % de curcumine (curcumine I), 19,4 % de déméthoxycurcumine (curcumine II) et 9,1 % de bisdéméthoxycurcumine (curcumine III) [116]. Ces trois principaux curcuminoïdes se trouvent également dans d'autres espèces de *Curcuma* mais ont des concentrations plus faibles, par exemple *C. amada* [117], *C. aeruginosa* [118, 119], *C. aromatica* [120], *C. xanthorrhiza* [118,121], et *Curcuma zedoaria* [122]. Il s'attendait à ce que ces curcuminoïdes communs puissent se produire dans d'autres espèces de *Curcuma*, bien qu'aucune enquête chimique n'ait été menée sur la plupart des 110 espèces du genre. Certains curcuminoïdes mineurs et rares de *C. longa* ou leurs analogues peuvent être identifiés chez d'autres espèces. Par exemple, la cyclocurcumine avec cyclisation de l'unité à sept carbones en cycle pyrone n'a été trouvée que chez *C. longa* [120,123]. Récemment, la 3'- demthoxycyclocurcumine a été isolée de *C. xanthorrhiza* [111].

Il existe trois diarylpentanoïdes (ou diphenylpentanoïdes) avec une chaîne à cinq carbones entre deux groupes phényles.

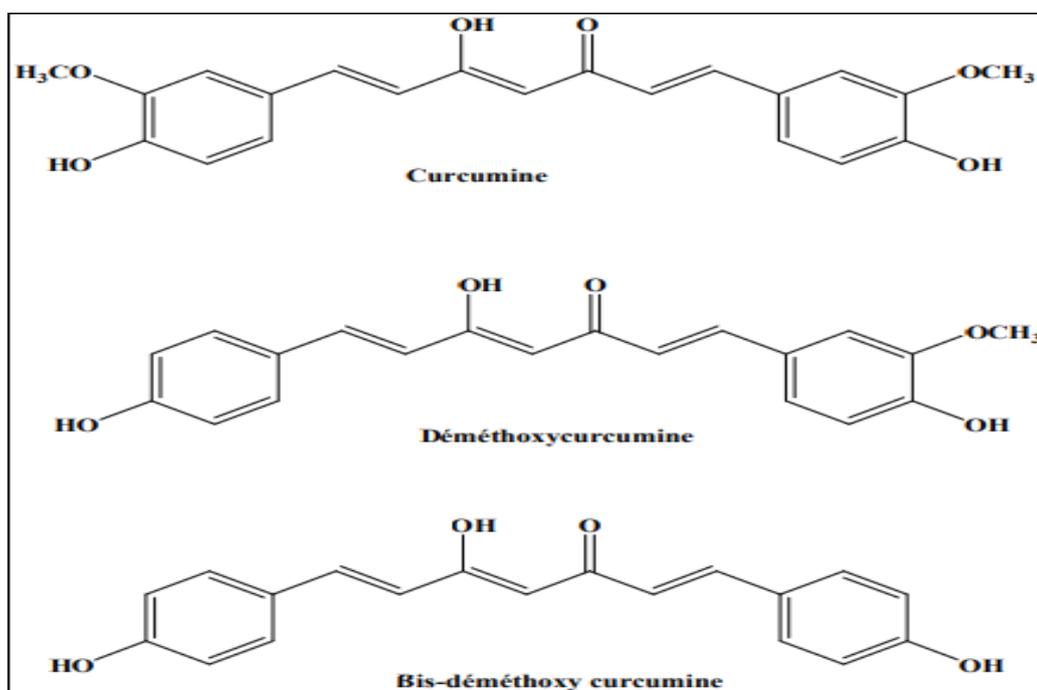


Figure 06 : Structure de la curcumine et ses principaux dérivés [124].

II.1.1.3. Dérivés de phénylpropène

Les dérivés du phénylpropène représentent une classe de produits naturels largement répandus dans le règne végétal. Seize types monomères et trois types dimères de dérivés de phénylpropène obtenus à partir d'espèces de *Curcuma* ont été signalés [109].

II.1.2. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des pigments végétaux, simples ou glycosylés, responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles [99]. Ils sont formés d'un squelette à 15 atomes de carbone (C6-C3-C6). Correspondant à la structure du diphénylpropane [125].

Il existe plusieurs classes de flavonoïdes, dont les principales sont les flavones, les flavonols, les flavan-3-ols, les isoflavones, les flavanones et les anthocyanidines [126].

Dans les espèces de *Curcuma* seuls 14 flavonoïdes ont été identifiés. Chokchaisiri et ses collaborateurs ont signalé l'isolement et l'identification de sept glycosides flavonoïdes, dont quatre nouveaux, appelés curcucomosides A–D (X–Y), à partir des parties aériennes de *C. comosa* [127]. En 2013, cinq autres glycosides flavonoïdes (X–Y) ainsi qu'un flavonol obtenu à partir de la partie souterraine de *C. longa* ont été signalés. La seule flavanone découverte a été trouvée dans le rhizome séché de *C. zedoaria*. La malvidine 3-rutinoside, isolée des bractées roses de *Curcuma alismatifolia*, est le seul composé anthocyanique signalé du genre *Curcuma*. Au moment d'écrire ces lignes, les sources de flavonoïdes du genre *Curcuma* se limitent à *C. longa*, *C. comsa* et *C. zedoaria*.

II.2. Les huiles essentielles

Selon la Pharmacopée européenne, une huile essentielle est un « produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie [128]:

- Soit par entrainement à la vapeur,
- Soit par distillation sèche
- Soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage.

Les huiles essentielles sont des mélanges naturels plus complexes caractérisés par deux ou trois composés de très haute concentration (20 – 70%)), comparés aux autres constituants présents en faibles quantités. Généralement, ces composés majoritaires

déterminent les propriétés biologiques des huiles essentielles. Les constituants des huiles essentielles appartiennent à deux groupes d'origine biosynthétique distincte : le groupe majoritaire des composés terpéniques et l'autre des composés aromatiques et aliphatiques [129].

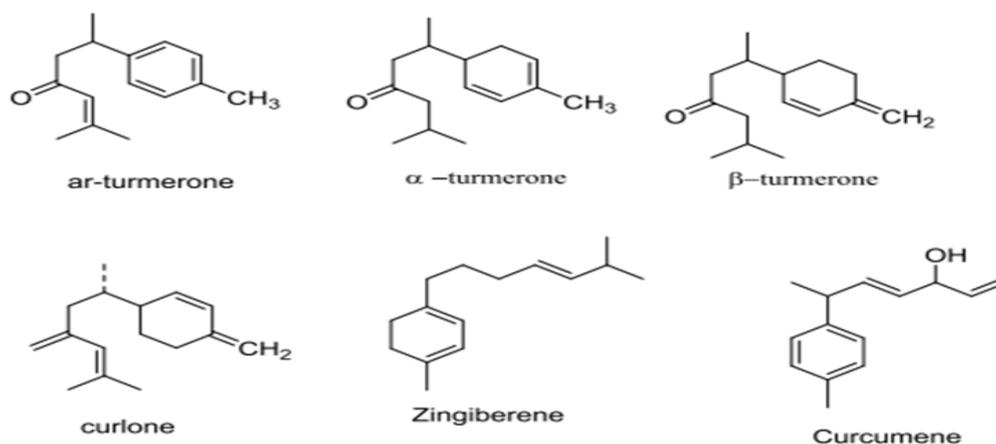


Figure 07 : Structure chimique des principaux constituants de l'huile essentielle de *Curcuma* [130].

II.2.1. Terpénoïdes

Les terpénoïdes, qui sont les principaux constituants de diverses huiles volatiles, occupent le plus grand groupe de composés isolés des espèces de *Curcuma*. Au total, 526 terpénoïdes ont été signalés dans 32 espèces de *Curcuma*, représentant 74,7% de tous les composés. Les huiles essentielles de *Curcuma* sont majoritairement de nature monoterpènes et sesquiterpènes, mais plusieurs dipertènes, les formes serterpines et triterpènes ont été isolés [131]. Parmi ces huiles essentielles, les sesquiterpènes sont les plus nombreux et les plus divers en structure.

II.2.2. Monoterpènes

Les monoterpènes comportent dix atomes de carbones et sont issus de la condensation de deux unités d'isoprène, selon le mode de couplage « tête-queue ». Dont la majorité est rencontrée dans les huiles essentielles. Plus de 900 monoterpènes connus se trouvent principalement dans 3 catégories structurales : les monoterpènes linéaires (acycliques), les monoterpènes avec un cycle unique (monocycliques) et ceux avec deux cycles (bicycliques) (Figure 08).

Les monoterpénoïdes ont été isolés des huiles parfumées de nombreuses plantes et sont importants dans les industries de la parfumerie et des arômes. Les huiles essentielles de curcuma, obtenues à partir de diverses espèces, sont riches en monoterpènes. Environ 30 monoterpénoïdes différents ont été rapportés de ce genre. Les espèces de *Curcuma* qui produisent des monoterpènes en grande quantité comprennent *C. aeruginosa*, *C. amada*, *C. aromatica*, *C. caesia*, *C. longa*, *C. xanthorrhiza* et *C. zedoaria*. Les monoterpènes isolés de ce genre appartiennent aux catégories suivantes :

- Dérivés cinéole
- Dérivés 2,6-Diméthyl-octane
- Type menthane
- Type pinène

Parmi ces monoterpènes, le bornéol, le camphène, 1,8-cinéole et le β -pinène sont largement répandus dans ce genre et ont été signalés chez plus de cinq espèces de *Curcuma*. D'autre part, l'acétate de bornyle, l'acétate d'isobornyle, le carvacrol, D-sabinène, α -terpinène, γ -terpinène, le périllène et le nérol sont les monoterpènes les moins courants de ce genre [09].

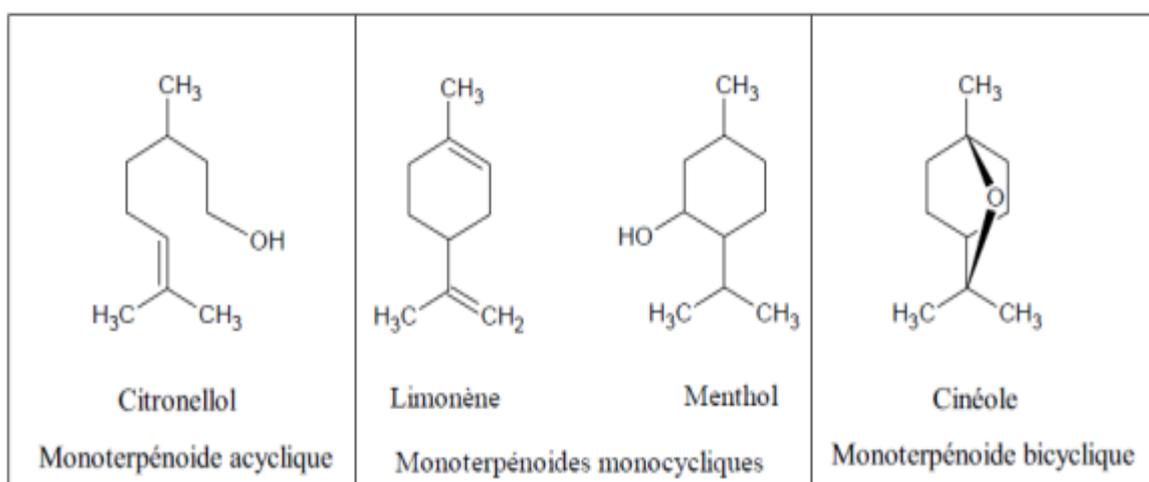


Figure 08 : Structure de quelques composés monoterpéniques [132].

II.2.3. Sesquiterpènes

Les sesquiterpènes comprennent une grande variété de composés C₁₅ qui sont formés par l'assemblage de trois unités isoprénoïdes. Ces composés se trouvent couramment dans le royaume des plantes médicinales. Un certain nombre de squelettes carbonés sesquiterpénoïdes se trouvent dans les espèces de *Curcuma*, et 382 sesquiterpènes répartis dans 28 espèces de *Curcuma* ont été documentés. En général, près de 100

squelettes de sesquiterpènes naturels ont été trouvés. Chez les espèces de *Curcuma*, 11 sous-groupes ont été identifiés à ce jour, les types bisabolane et guaiane couvrant la majorité [109].

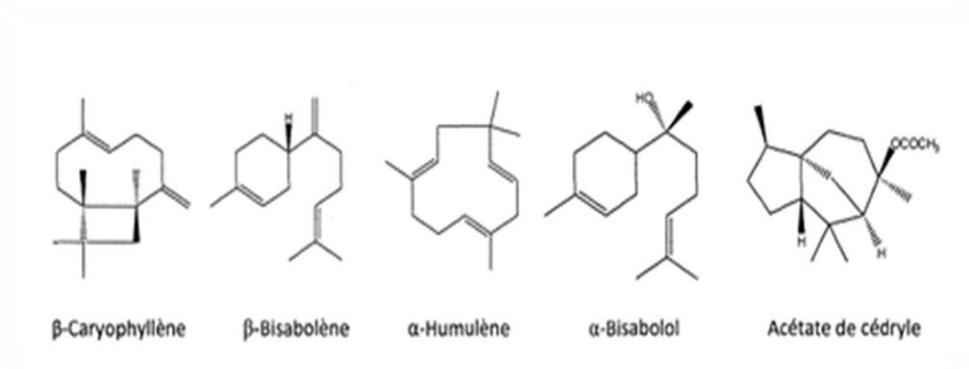


Figure 09 : Exemples de structures de Sesquiterpènes [133].

Les rhizomes de curcuma séchés donnent généralement de 1,5 à 5 % d'huiles essentielles dominées par les sesquiterpènes et responsables de son goût et de son odeur aromatiques. L'ar-turmérone, la α -turmérone [134] et la β -turmérone [134] sont les principaux sesquiterpènes cétoniques des huiles essentielles, et ces composés peuvent représenter au moins 40 % des huiles essentielles des rhizomes de *Curcuma* [135, 136].

II.2.4. Les diterpènes

Les diterpènes (C₂₀) sont des dérivés du géranylgeranyl-pyrophosphate (GGPP), issu de la condensation d'un IPP et d'un FPP et ce toujours en suivant le principe de l'arrangement tête-queue [137]. Les composés diterpéniques sont très communs dans les résines végétales mais ils ne sont généralement présents dans les huiles essentielles qu'en faible quantité.

Quinze diterpènes de type labdane ont été isolés des espèces de *Curcuma*. 5S,9S,10S,15R-(-)-Curcuminol D (et 5S,9S,10S,15R- (-) -curcuminol H) sont deux labdanes réarrangés du rhizome séché de *C. kwangsiensis*. Curcumrinol A et curcumrinol B sont deux les diterpènes de type isopimarane obtenus à partir de *C. wenyujin* [109].

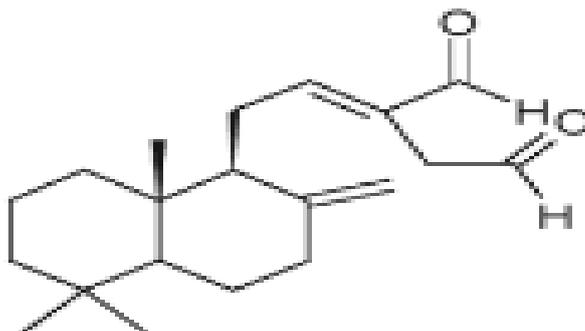


Figure 10 : Diterpène de type labdane (8(17),12-Labdadiène-15,16-cadran) du genre *Curcuma* [9].

II.3. Les alcaloïdes

Un alcaloïde est un composé d'origine naturelle (le plus souvent végétal), azoté plus ou moins basique, de distribution restreinte à faible dose. L'appartenance aux alcaloïdes est confirmée par les réactions communes de précipitations avec les réactifs généraux des alcaloïdes (ex : réactif de Dragendorff) [138].

Les alcaloïdes figurent parmi les principes actifs les plus importants en pharmacologie et en médecine. L'intérêt qu'on leur porte reposait traditionnellement sur leur action physiologique et psychologique et particulièrement violente chez l'homme [139].

Deux alcaloïdes, l'aureuramide et la curcuminol I ont été isolés de la racine séchée de *C. wenyujin* [140, 141]. Les racines séchées de *C. longa* produisent de la 2 (2'-Méthyl-1'-propényl-4,6-diméthyl-7-hydroxyquinoléine [142].

II.4. Les stéroïdes

Les composés stéroïdes représentent une classe spécifique de lipides terpénoïdes qui contiennent dans leur structure un noyau gonane de quatre cycles cycloalcanes (A-D). Les stéroïdes remplissent des fonctions vitales essentielles dans les organismes supérieurs : contrôlent divers aspects de la prolifération et de la différenciation cellulaires, régulent les voies de transduction du signal par la liaison aux récepteurs intracellulaires respectifs, certains d'entre eux servent également de molécules de signalisation dans les interactions cellule-cellule [143, 144].

Au moins sept stéroïdes de type stigmastane ont été isolés des espèces de *Curcuma*. Dont quatre stéroïdes ont été identifiés à partir de *C. longa* (b-sitostérol [145], stigmastérol [145], gitoxigénine, [146] et Acétate de 20-oxoprégn-16-én-12-yle [146]).

II.5. Phytochimie des espèces du *Curcuma*

L'analyse phytochimique des rhizomes des quatre espèces étudiées : *C. aromatica*, *C. longa*, *C. xanthorrhiza* et *C. zedoaria* a révélé que la plupart des principaux composés appartiennent aux alcaloïdes, aux flavonoïdes, aux curcuminoïdes, aux tanins et aux terpénoïdes.

Plusieurs composés ont été isolés et identifiés dans les extraits solvants de feuilles et de rhizomes de ces espèces (Tableau 05 et 06).

Tableau 05 : Profil des phytoconstituants des quatre espèces de *Curcuma* étudiés.

Les espèces végétales	Parties de plantes analysées	Composés bioactifs totaux	Composés bioactifs individuels	Références
<i>Curcuma aromatica</i>	Rhizomes	10	η -neneitriacontan-14-one, η -pentatriacontan-5-one, curcumapentadécanol, curcumine, déméthoxycurcumine, β -sitostérol-3-O- β -D glucopyranoside, bergamol, α -caryophyllène, isoledène et agarospiro	[147, 62, 148]
<i>Curcuma longa</i>	Rhizomes et feuilles	14	Bisacurone, α -turmérone, β -turmérone, alcool ar-curcumylique, curcuminoïdes, coronadiène, cyclocurcumine, 8,12-époxygermacra-1(10),4,7,11-tétraen-6-one, ester méthylique d'acide cyclohexancarboxylique, isopulégol, 2-menthen-1-ol, menth-1-en-9-ol, octahydrocurcumine et labda-8(17)-12-diène15,16-dial	[149, 150, 151]
<i>Curcuma xanthorrhiza</i>	Rhizomes	20	α -Curcumène, ar-turmérone, -atlantone, germacrone, -curcumène, -sesquiphellandrène, curzerénone, β -turmérone, curcumine, mono-déméthoxycurcumine, bis-déméthoxycurcumine, (12R12) et(12S), 13dihydro 12,13'-dihydroxyxanthorrhizols, 3'-déméthoxycyclocurcumine, furanodiène, germacrone, furanodienone, 13-hydroxygermacrone, ar-turmérone, ar-curcumène et xanthorrhizol	[76, 152, 86]
<i>Curcuma zedoaria</i>	Rhizomes	20	Furanodiène, furanodienone, zederone, curzerenone, curzeone, germacrone, 13-hydroxygermacrone, dehydrocurdione, curcumenone, zedoaronediol, 13-hydroxycurzerenone, 1-oxocurzerenone, curcolone, procurcumenol, igmamerinol, 3,6-dione et stigmasta-4,22-dien-3,6-dione, et mélange de 6 β -hydroxystigmast-4-en-3-one et 6 β hydroxystigmasta-4,22-dien-3-on	[153, 98]

Tableau 06 : Composition en huile essentielle des espèces de *Curcuma* étudiés.

Les espèces végétales	Parties de plantes	Composition et rendement des huiles essentielles majeures (%)	Références
<i>Curcuma aromatica</i>	Rhizome	Eucalyptol (53,86 %), néocurdione (9,89 %), linalol (4,24 %), camphre (3,14-18,8 %), -terpinéol (2,94 %), germacrone (2,89-40,46 %), α -vaticène (34,73 %), androstan-17-one (13,42 %), 3-éthyl-3-hydroxy-,(5a) aromadendrène (3,97 %), camphène (10,2 %), 1,8-cinéole (10,1 %), bornéol (8,2 %), et β -élémane (7,5%)	[154, 155, 156]
<i>Curcuma longa</i>	Rhizome	α -turmérone (20,50 %), β -sesquiphellandrène (5,20 %), 2-méthoxy-4-vinylphénol (5,11 %), cis- β -élémanone (4,32 %), isolongifolol (3,98 %), géranyl-p -cumène (2,83 %), β turmérone (2,77 %), β -curcumène (2,58 %), β -vaticène (2,50 %), β -caryophyllène (2,37 %), α -curcumène (2,27 %), furanodiène (2,24 %), -curcumène (2,23 %), α -turmérone (2,22 %), α -cedrène (1,84 %), β -sesquiphellandrène (38,69 %), α -curcumène (18,44 %) et p-mentha1,4 (8) diène (16,29 %) [17 158]	[157, 158]
<i>Curcuma xanthorrhiza</i>	Rhizomes	Xanthorrhizol (31,9 %), β -curcumène (17,1 %), α curcumène (13,2 %), camphre (5,4 %), γ -curcumène (2,6 %), (Z)- γ -bisabolène (2,6 %), et (E)- β -farnésène (1,2%)	[159]
<i>Curcuma zedoaria</i>	Rhizomes, Feuilles	Epicurzerenone (19,0%), α -curcumene (12,1%), zingiberene (12,0%), -sesquiphellandrene (9,8%), curzerene (8,0%) et germacrene B (6,0%)	[154]

*L'activité
anticancéreuse
du Curcuma*

Les propriétés anticancéreuses que la médecine commence à attribuer au curcuma sont dues aux curcuminoïdes, des éléments antioxydants. Il a été montré qu'à âge égal, les Indiens ont huit fois moins de cancer du poumon que les Occidentaux, neuf fois moins de cancer du côlon, 5 fois moins de cancer du sein et jusqu'à dix fois moins de cancer du rein. Les chercheurs expliquaient, entre autres, ces différences, par leur consommation élevée de *Curcuma*, laquelle est en moyenne de 1,5 à 2 g de *Curcuma* par jour (l'équivalent d'un quart à une demi-cuillère à café).

III.1 *Curcuma aromatica*

Des études sur les extraits de *C. aromatica* révèlent la présence de divers constituants phytochimiques principalement des huiles essentielles (1,8-cinéole, carvone, camphre, bornéol, limonène etc.), la curcumine, le curcumène et le xanthorrhizol. La littérature antérieure rapportait que l'huile extraite du *C. aromatica*, pouvait inhiber la croissance des différentes cellules cancéreuses *in vitro* et *in vivo* [160].

Une étude a été menée pour évaluer l'activité anticancéreuse de l'extrait aqueux de *C. aromatica* et ses mécanismes moléculaires associés dans la lignée cellulaire LS-174-T du carcinome du côlon humain avec p53 de type sauvage utilisé comme cellule modèle. L'extrait aqueux de *C. aromatica* a inhibé la prolifération des cellules LS-174-T d'une manière dépendante de la dose et du temps et la formation de colonies d'une manière dépendante de la dose. Cette étude a suggéré que l'extrait aqueux de *C. aromatica* pourrait être montré comme une herbe anti-proliférative pour le carcinome du côlon [161].

Xiang et al. (2018) [162] ont étudié les activités cytotoxiques d'huiles essentielles extraites des rhizomes de *C. aromatica* par dosage colorimétrique MTT [3-(4,5-diméthyl-2-thiazolyl)-2,5-diphényltétrazolium bromide] contre la lignée de cellules cancéreuses de la prostate [lymphe carcinome ganglionnaire de la prostate (LNCaP)] et une lignée cellulaire d'hépatome humain (HepG2). Les huiles essentielles ont montré une activité anticancéreuse significativement plus élevée contre LNCaP (IC₅₀ de 1,14 ± 0,02 µg/ml) que HepG2 (IC₅₀ de 168,94 ± 1,93 µg/ml) [162].

Dans une autre étude, la perfusion d'huiles essentielles via l'artère hépatique a montré des effets thérapeutiques rapides chez des patients atteints d'un cancer primitif du foie et un modèle de rat d'hépatome transplanté, respectivement [163]. Les huiles

essentielles auraient également un effet protecteur contre la métaplasie intestinale et l'anastomose œsophago-duodénale dans un modèle de rat [164].

D'autre part, **Hou et al. (2011)** ont étudié l'effet inhibiteur de la curdione isolée du rhizome de *C. aromatica* sur le CYP3A4 à l'aide de cellules clones Caco-2 traitées par 1 α ,25-(OH)(2)-D(3). Les résultats ont révélé que la curdione présentait la meilleure activité inhibitrice avec une CI₅₀ de 3,9 μ g/ml après 72 heures de traitement sans effet cytotoxique. Par conséquent, il a été conclu que l'activité inhibitrice de la curdione accélère la dégradation du CYP3A4 [165].

Les mécanismes moléculaires de l'activité apoptotique de la curcumine isolée de *C. aromatica* ont été examinés sur des cellules d'hépatome humain SMMC-7721 [166]. La curcumine a inhibé de manière significative la croissance des cellules SMMC-7721 d'une manière dépendante de la concentration et a également induit l'apoptose par modulation des protéines apoptotiques (bax/bcl-2) dans les cellules SMMC-7721 [166].

Une étude similaire de Dai et al. (2013) a étudié le mécanisme antiprolifératif de l'effet apoptotique du β -élémane isolé de *C. aromatica* sur un HepG2 qui a révélé que le β -élémane inhibait efficacement la prolifération des cellules HepG2 d'une manière dépendante du temps et de la dose. L'induction de l'apoptose dans les cellules d'hépatome HepG2 était due à la régulation positive de l'expression Fas/FasL [167].

III.2 *Curcuma longa*

D'après le Tableau 07, qui résume les résultats des études *in vivo* et *in vitro* de quelques extraits de *C. longa*, l'activité anticancéreuse de cette dernière a été uniquement investiguée pour la curcumine et quelques composants volatiles, en particulier les huiles essentielles.

Tableau 07 : Étude *in vitro* et *in vivo* de l'activité anticancéreuse de *C. longa*.

Partie étudiée	Type d'extrait/ Phytochimie	Activité	Agent pathogène / cellule testée	Résultats	Références
Rhizome	Curcumine	Induire l'apoptose dans les CSH	Étude <i>in vitro</i> , culture de cellules étoilées hépatiques (HSC) de rat (HSC-T6)	Augmentation de l'index d'apoptose et les facteurs pro-apoptotique Fas et p53, diminution de facteur anti-apoptotique Bcl-2	[168]
		Chimio prévention contre le CCA	<i>In vitro</i> , cellules KKU-M214 CCA	Anti-prolifération et apoptose dans les cellules KKU-M214 CCA	[169]
		Effet anti-angiogénique	Étude <i>in vitro</i> , sur des cellules knock-out IGF-1R	Diminution d'angiogenèse médiée par IGF-1R dans des conditions hypoxiques	[170]
	β -sesquiphellandène (SQP) dans les extraits éthanoliques antiprolifératif	Effets sur la leucémie humaine, le myélome multiple et les cellules cancéreuses colorectales	Étude <i>in vitro</i> , lignées cellulaires de myélome multiple humain (U266 et MM.1), de cancer du côlon (HCT116) et de leucémie myéloïde chronique (KBM-5)	Diminution de la formation de colonies de cellules cancéreuses et apoptose, induisant la libération du cytochrome C et activent les caspases qui conduisent au clivage de la poly ADP ribose polymérase, en synergie avec les agents chimio-thérapeutiques velcade, thalidomide et capécitabine.	[171]

Afin d'élucider le mécanisme d'action de la curcumine contre la fibrose hépatique, des études ont utilisé des cellules étoilées hépatiques (HSC) cultivées de rat (HSC-T6) après une incubation pendant 24h avec la curcumine, l'apoptose a été mesurée par cytométrie en flux. Les taux de protéines des facteurs pro-apoptotiques Fas et p53b ainsi que du facteur anti-apoptotique Bcl-2 ont été contrôlés par coloration immunocytochimique ABC. Dans le cas de la curcumine 20 M, non seulement l'indice d'apoptose respectif a augmenté, mais également l'abondance des facteurs pro-apoptotiques Fas et p53 a été amplifiée, tandis que celle du facteur anti-apoptotique Bcl-2 a diminué. Tous ces effets étaient hautement significatifs [168].

Dans une étude visant à clarifier les effets de la curcumine sur les cellules du cholangiocarcinome, un cancer des voies biliaires réfractaire aux médicaments chimiothérapeutiques, la curcumine a induit l'anti-prolifération et l'apoptose dans les cellules KKU-M214 CCA des manières dépendantes de la concentration et du temps. L'effet antiprolifératif de la curcumine a été observé à des concentrations aussi faibles que 3 μM et n'était pas nécessairement associé au stress oxydatif, tandis que l'induction de l'apoptose nécessitait une production importante d'anion superoxyde, suppression du redox cellulaire et effondrement du potentiel transmembranaire mitochondrial. L'étude suggère que la curcumine pourrait être développée en une chimio-prévention efficace contre l'ACC [169].

Une autre étude *in vitro*, sur des cellules knock-out IGF-1R dans des conditions hypoxiques, pour étudier l'effet anti-angiogénique et les mécanismes moléculaires sous-jacents de la curcumine sur les cellules HepG2 dans des conditions hypoxiques, des cellules HepG2 knock-out du récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1R) ont été construites à l'aide d'un cluster de répétitions palindromiques courtes régulièrement espacées/édition du génome Cas9 système.

Un test MTT a été réalisé pour mesurer les effets de la curcumine sur la viabilité cellulaire dans les cellules HepG2 knock-out de l'IGF-1R induites par l'hypoxie, tandis que l'analyse par western blot a été utilisée pour détecter l'expression de l'IGF-1R, de la (p)-protéine kinase B (Akt), des kinases p-extracellulaires régulées par le signal (Erk) 1/2, facteur 1α inductible par l'hypoxie (HIF- 1α) et facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Les résultats ont révélé que le CoCl_2 à de faibles concentrations (50 et 100 μM) n'a eu aucun effet inhibiteur significatif sur les cellules HepG2 knock-out pour IGF-1R. Cependant, avec des concentrations croissantes de CoCl_2 et le temps de traitement, la

viabilité cellulaire a diminué et a été significativement réduite à 150, 200 et 400 μM par rapport au groupe témoin ($P < 0,05$). L'expression de HIF-1 α et de VEGF était significativement augmentée lorsque les cellules étaient traitées avec 150 ou 200 μM de CoCl_2 par rapport au témoin ($P < 0,05$). Avec l'augmentation de concentration de CoCl_2 ou le temps de traitement, l'expression de HIF-1 α et VEGF a été augmentée progressivement. De plus, la curcumine a significativement inhibé l'expression de p-Akt, p-Erk1/2, HIF-1 α et VEGF dans les cellules HepG2 knock-out IGF-1R induites par l'hypoxie. En conclusion, les résultats de la présente étude suggèrent que la curcumine peut jouer un rôle central dans la suppression tumorale via l'inhibition de l'angiogenèse médiée par l'IGF-1R dans des conditions hypoxiques [170].

D'autres composés autres que la curcumine du *Curcuma* (*Curcuma longa*) qui pourraient présenter un potentiel anticancéreux ont été examinés. Cette étude décrit l'isolement et la caractérisation d'un autre composé dérivé du curcuma, le β -sesquiphellandrène (SQP) qui présente un potentiel anticancéreux comparable à celui de la curcumine. Plusieurs composés ont été isolés du curcuma, notamment le SQP, le α -curcumène, l' α -turmérone, la β -turmérone et la γ -turmérone, seul le SQP s'est avéré avoir des effets antiprolifératifs comparables à ceux de la curcumine dans la leucémie humaine, le myélome multiple, et les cellules cancéreuses colorectales [171].

Dans l'ensemble, les résultats indiquent que le SQP a un potentiel anticancéreux comparable à celui de la curcumine. SQP s'est avéré induire la libération du cytochrome C et activer les caspases qui conduisent au clivage de la poly ADP ribose polymérase. L'exposition au SQP était associée à une régulation négative des protéines de survie cellulaire telles que cFLIP, Bcl-xL, Bcl-2, c-IAP1 et survivine. De plus, le SQP s'est avéré être synergique avec les agents chimio-thérapeutiques velcade, la thalidomide et la capécitabine. Dans l'ensemble, les résultats indiquent que le SQP a un potentiel anticancéreux comparable à celui de la curcumine [171].

III.3 *Curcuma xanthorrhiza*

Des études scientifiques ont montré que les composés phytochimiques essentiels les plus abondants obtenus à partir du rhizome de *C. xanthorrhiza* étaient les terpénoïdes et les curcuminoïdes [121–172]. Par conséquent, l'activité médicinale de *C. xanthorrhiza* est principalement causée par ces deux grands groupes [173].

Des travaux substantiels ont été effectués pour isoler et purifier les composés actifs de cette plante, ce qui a permis d'identifier plusieurs métabolites secondaires. [121–172]. En outre, sur la base de diverses études, la majorité des métabolites secondaires obtenus à partir de l'huile essentielle de rhizome de *C. xanthorrhiza* est le xanthorrhizol [174], sa présence chez *C. xanthorrhiza* dépend de l'espèce, ce qui distingue *C. xanthorrhiza* (Temulawak) de *C. longa* (*Curcuma*) [121, 175].

Des études ont été élaborées pour évaluer l'activité anticancéreuse de quelques extraits de rhizome de *C. xanthorrhiza*.

Un test antitumoral préliminaire de certains composés (β -atlantone, α -curcumène, *ar-turcumérone* et xanthorrhizol) de l'extrait de rhizome de *C. xanthorrhiza* a été effectué sur l'ascite du sarcome 180 chez le rat [176]. Trois composés (α -curcumène, *ar-turmérone* et xanthorrhizol) de cette étude ont montré une activité antitumorale significative évaluée par la méthode de l'hématocrite. Le potentiel antimétastatique et antitumoral du xanthorrhizol a été évalué *in vivo* à l'aide d'échantillons de métastases pulmonaires de souris et d'un test de développement de cellules tumorales [177]. Étonnamment, le xanthorrhizol a supprimé de manière significative l'induction de taches tumorales dans le tissu pulmonaire et le développement de la masse intra-abdominale de la tumeur. Ce résultat est renforcé par l'analyse moléculaire montrant que le xanthorrhizol pourrait inhiber l'expression de la COX-2, de la kinase régulée par le signal extracellulaire phosphorylée (ERK) et de la métalloprotéinase matricielle-9 (MMP-9) chez la souris métastatique [176].

Une autre étude a été réalisée pour une évaluation plus approfondie du xanthorrhizol isolé de *C. xanthorrhiza* contre la prolifération des cellules cancéreuses en association avec la curcumine dans MDA-MB-231 (cellules cancéreuses du sein humain) [173]. L'expérience a prouvé que l'application de xanthorrhizol et de curcumine présentait une inhibition synergique de la croissance sur les cellules MDA-MB-231 via l'activation de l'apoptose.

Cependant, ce qui précède n'est pas la première étude rapportant la capacité du xanthorrhizol à induire l'apoptose cellulaire. Des études antérieures ont également montré que le xanthorrhizol était capable d'activer l'apoptose via l'induction de la voie mitochondriale (p53-dépendante) dans le cancer du col de l'utérus HeLa [178] et le cancer du foie HepG2 [178]. Dans les cellules cancéreuses du col de l'utérus HeLa, le xanthorrhizol a régulé à la hausse p53 et Bax, mais n'a eu aucun effet sur Bcl-2 (protéine antiapoptotique). Cette régulation à la hausse de la production de protéines p53 et Bax

réactive probablement la sensibilité des cellules cancéreuses du col de l'utérus aux stimuli apoptotiques [178]. Cependant, ce résultat est en contraste avec ceux rapportés par Handayani et al. [179] et Cheah et coll. [173], où la régulation à la hausse de p53 n'a pas affecté l'expression de Bax mais a abaissé le taux de Bcl-2 dans les cellules cancéreuses du foie HepG2 et le cancer du sein MCF-7. À partir de ces résultats, le xanthorrhizol peut avoir une activité d'induction de l'apoptose via la voie mitochondriale régulée par p53 dans des cellules cancéreuses particulières avec une régulation diversifiée sur l'expression de Bax / Bcl-2 [180].

III.4 *Curcuma zedoaria*

Le rhizome de *C. zedoaria* est appelé « Ezhu » en chinois et est largement utilisé en médecine traditionnelle chinoise pour traiter diverses maladies malignes [181]. Des études pharmacognostiques *in vitro* et *in vivo* de cette plante médicinale ont démontré son effet anticancéreux [182].

Tableau 08 : Étude *in vivo* et *in vitro* de l'activité anticancéreuse des extraits de *C. zedoaria*.

Partie étudiée	Type d'extrait	Activité	Agent pathogène / cellule testée	Résultats	Références
Rhizome	Extrait méthanolique (MeOH)	Contre le cancer gastrique	Étude <i>in vitro</i> , sur des cellules AGS de cancer gastrique humain	Activer les marqueurs représentatifs de l'apoptose (caspases et PARP)	[183]
	Extraits d'éther de pétrole	Anti-cancer du sein	Étude <i>in vitro</i> , sur Cellule de Cancer du Sein Humain	Diminution des cellules MDA-MB-231	[184]
Rhizome	Huile essentielle (sesquiterpénoides)	Inhibition de l'angiogenèse médiée par le facteur de croissance endothélial vasculaire impliquée dans la toxicité pour la reproduction induite	<i>In vivo</i> , modèle de rat, par voie orale, (100 mgkg ⁻¹) ou 200mgkg ⁻¹)	Blocage de l'angiogenèse véhiculée par le VEGF	[185]
Racine	Extrait hydro-alcoolique	Progression anti-tumorale et immunomodulation	Souris C57Bl/6J injectées avec des cellules de mélanome murin B16F10.	Réduction du nombre de cellules péritonéales et du volume tumoral,	[186]

D'après le Tableau 08, des études *in vivo* et *in vitro* de quelques extraits de rhizome de *Curcuma zedoaria* ont montré l'effet anticancéreux de ses composants actifs.

Une étude vise à évaluer les effets thérapeutiques d'un extrait méthanolique (MeOH) de rhizomes de *C. zedoaria*, ainsi que de ses constituants actifs, contre le cancer gastrique, qui est fréquemment diagnostiqué en Corée du Sud, dans cette étude, l'extrait MeOH de rhizomes de *C. zedoaria* a exercé un effet cytotoxique sur les cellules AGS (IC₅₀ : 96,60 ± 4,87 µg/mL). Sur la base du fractionnement guidé par la bioactivité pour l'activité antiproliférative, une étude chimique de l'extrait de MeOH a conduit à l'isolement de cinq sesquiterpènes, dont l'isoprocurcumenol (1), la germacrone (2), la curzerénone (3), le curcumenol (4) et le curcuzédoalide (5). Parmi ceux-ci, le curcuzédoalide a démontré l'effet le plus fort dans la suppression de la prolifération des cellules cancéreuses gastriques d'une manière dépendante de la dose avec une valeur IC₅₀ de 125,11 ± 2,77 M. L'analyse par transfert Western a montré que le curcuzédoalide inhibait la viabilité des cellules cancéreuses gastriques humaines AGS en activant les caspase-8, caspase-9, caspase-3 et PARP, ce qui contribuait à la mort cellulaire par apoptose dans les cellules cancéreuses gastriques humaines AGS. Ces données indiquent que le curcuzédoalide a contribué à la cytotoxicité de *C. zedoaria* en activant le clivage des caspases et PARP, qui sont des marqueurs représentatifs de l'apoptose. Par conséquent, le curcuzédoalide est un candidat potentiel pour le développement de nouvelles chimiothérapies [183].

Une autre étude a été réalisée dans le but d'évaluer l'effet des extraits d'éther de pétrole de *C. zedoaria* sur la prolifération de la lignée cellulaire de cancer du sein triple négatif humain MDA-MB-231. Des réactifs ont été isolés de *C. zedoaria* par fraction d'éther de pétrole, Il a été testé par CCK8 pour la viabilité cellulaire du MDA-MB-231 avec diverses concentrations, des analyses du cycle cellulaire, une analyse par Western Blot et par PCR par transcriptase inverse en temps réel pour les molécules de chimiokines, y compris l'E-cadhérine et la E-sélectine, et les molécules d'adhésion, y compris CCR7, SLC, SDF-1 et CXCR4. L'épirubicine a été utilisée comme témoin dans l'étude. Les cellules MDA-MB-231 ont été inhibées par des extraits d'éther de pétrole de *C. zedoaria* ($P < 0,05$), et le taux d'inhibition dépendait des concentrations et du temps. Les extraits d'éther de pétrole de *C. zedoaria* ainsi que l'épirubicine produisent un arrêt significatif du cycle cellulaire G0/G1. Le niveau d'expression des ARNm des protéines E-cadhérine et E-cadhérine a été significativement augmenté, tandis que les ARNm des protéines SDF-1, CCR7 et CXCR4 ont été diminués après avoir été incubés avec des

extraits d'éther de pétrole de *C. zedoaria* aux concentrations de 300 μ g/ml que le témoin ($P < 0,05$) [184].

Les activités d'inhibition contre la prolifération cellulaire, l'invasion et la formation de colonies, ainsi que les niveaux d'expression des molécules correspondantes ont été étudiées à l'aide de cellules TE-8 de cancer de l'œsophage humain traitées avec l'extrait de rhizome de *C. zedoaria*. L'effet antitumoral de l'extrait administré par voie orale a également été examiné chez des souris porteuses de tumeurs. L'extrait possédait de fortes activités anti-prolifératives et d'invasion contre les cellules TE-8. En outre, des expressions PTEN régulées à la hausse et régulées à la baisse Akt phosphorylée, mTOR et STAT3 dans les cellules ont été induites peu de temps après le traitement avec l'extrait, suivi d'une atténuation de FGFR1 et MMP-2, d'une activation de caspase-9, caspase-3 et PARP, et d'une suppression des expressions de Bcl-2, qui ont conduit les cellules à la mort cellulaire apoptotique. De plus, la formation de tumeurs chez la souris a été significativement supprimée par l'administration orale de l'extrait. Pris ensemble, ces résultats suggèrent que l'extrait de *C. zedoaria* pourrait être un agent prometteur contre le cancer de l'œsophage [184].

Cette étude a été effectuée dans le but de savoir comment les huiles essentielles de *Curcuma zedoaria* peuvent induire une toxicité pour la reproduction et le développement. La culture d'embryons entiers chez le rat a révélé que l'huile essentielle produisait une toxicité concentration-dépendante *ex vivo* dans les embryons au jour de gestation 9.5 (GD9.5). Une perte de poids, des effets hématologiques et biochimiques anormaux sur les mères et les embryons ont également été observés chez des rates gravides GD17 ayant reçu par voie orale 100 mg/kg ou 200mg/kg d'huile essentielle à partir de GD7. L'induction de l'embryo-toxicité peut être liée à une calcification placentaire attribuée à l'inhibition de l'angiogenèse médiée par le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). L'analyse par chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse a démontré que les principaux composés toxiques dans l'huile essentielle étaient les sesquiterpénoïdes. Les résultats suggèrent que la toxicité reproductive de *C. zedoaria* peut être causée par les sesquiterpénoïdes dans l'huile essentielle bloquant l'angiogenèse médiée par le VEGF [185].

Une autre étude sur l'effet de l'extrait brut de *Curcuma zedoaria* sur les cellules sanguines périphériques et la progression tumorale chez des souris C57Bl/6J injectées avec

des cellules de mélanome murin B16F10 a été réalisée. La thérapie intra-péritonéale a montré une augmentation significative du nombre total de globules blancs et rouges, une diminution du nombre de cellules péritonéales et une réduction du volume tumoral, tandis que l'administration orale a révélé une augmentation notable uniquement du nombre total de leucocytes. Ces résultats contribuent à évaluer l'importance des traitements alternatifs qui emploient des composés phyto-thérapeutiques contre la progression tumorale et son éventuelle immuno-modulation [186].

III.5 Cibles moléculaires de la curcumine

De plus en plus de preuves montrent que la curcumine a de multiples cibles moléculaires, ce qui soutient le concept selon lequel elle agit sur de nombreuses cascades biochimiques et moléculaires. Ce polyphénol régule diverses cibles par interaction directe ou par régulation de l'expression génique (Figure 11).

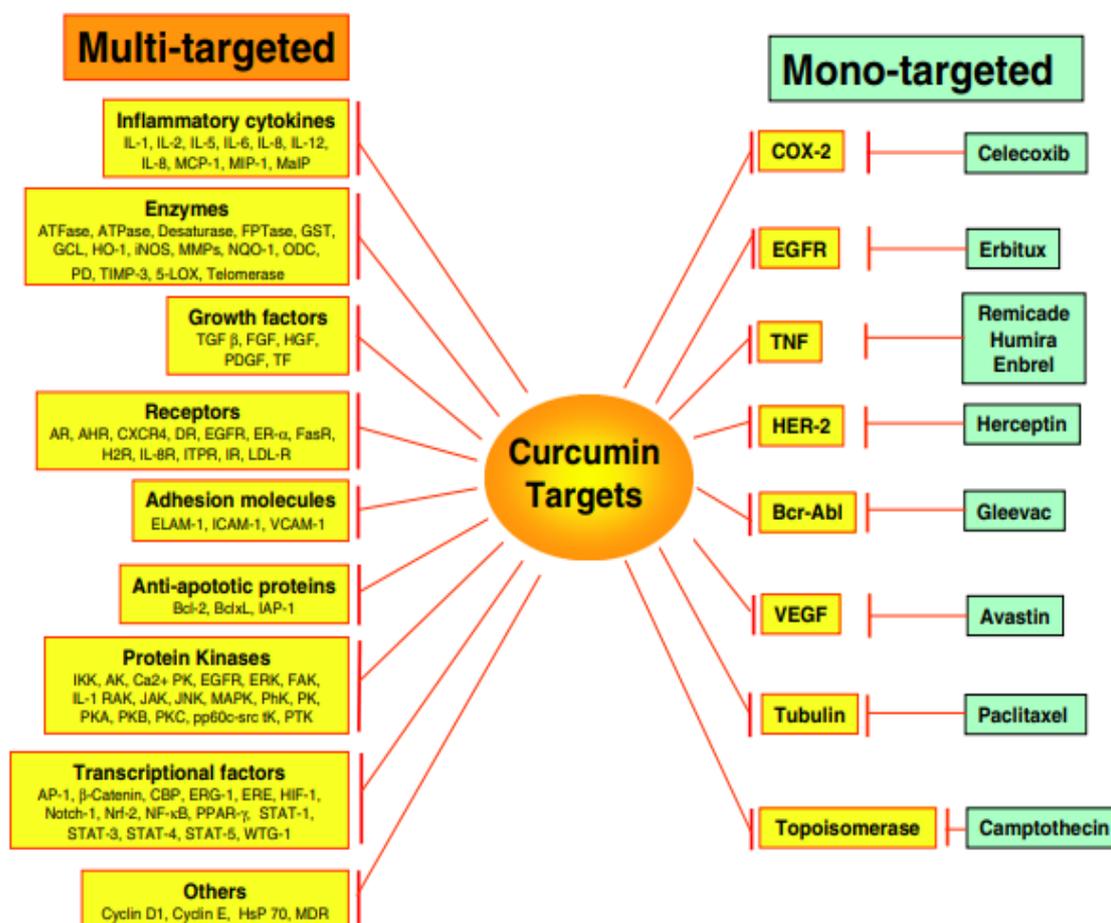


Figure 11 : Les cibles moléculaires de la curcumine [187].

III.5.1 Inhibition de l'activation des facteurs de transcription

III.5.1.1 Inhibition de la signalisation NF- κ B

Le facteur de transcription NF- κ B est exprimé de manière constitutive dans presque tous les types de cancer et supprime l'apoptose dans une grande variété de tumeurs. L'expression constitutive de NF- κ B a été rapportée dans des lignées cellulaires cancéreuses humaines en culture, des tumeurs mammaires de souris induites par des cancérogènes et des biopsies de patients cancéreux. Plusieurs laboratoires ont rapporté que la curcumine inhibe l'activation de NF- κ B par des inducteurs tels que le TNF, le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), ester de phorbol, condensat de fumée de cigarette, interleukine (IL)-1, 12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate (TPA) et médicaments anticancéreux [188]. Récemment, des laboratoires ont rapporté que la curcumine inhibait l'activation constitutive de NF- κ B dans les tumeurs de souris à croissance ortho-topique et dans les cellules mononuclées du sang périphérique de patients atteints de myélome multiple [189] ou de cancer du pancréas [190].

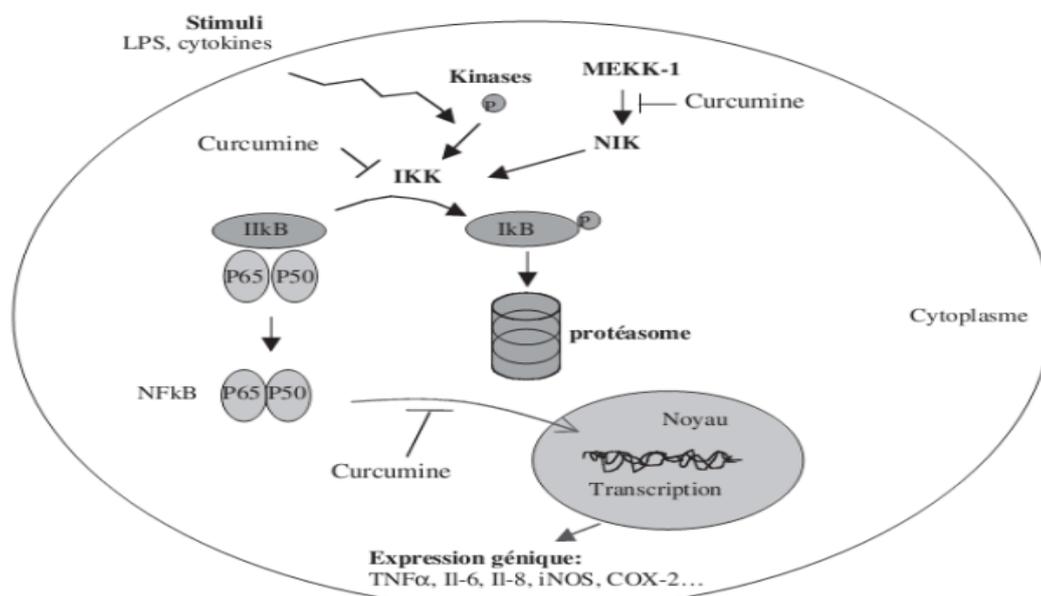


Figure 12 : Description simplifiée de l'action de NF- κ B et de l'effet de la curcumine [191].

La translocation de NF- κ B dans le noyau puis sa liaison à l'ADN sur ses séquences cibles, induisent l'activation de la transcription de nombreux gènes dont le TNF α , l'IL-6, l'IL-8, l'iNOS et la COX-2. Cette translocation implique la libération des 2 sous-unités [P65 et P50] d'NF- κ B de la liaison avec I κ B qui inhibe l'activation d'NF- κ B. Après une stimulation [LPS, cytokines], I κ B est phosphorylé par IKK [I κ B kinase], elle-même activée par d'autres kinases, induisant la libération de la liaison entre I κ B et NF- κ B et la dégradation d'I κ B. La curcumine bloque aussi bien la liaison de NF- κ B à l'ADN, que l'activation d'IKK ou la phosphorylation d'I κ B, conduisant globalement à un fort effet inhibiteur des voies contrôlées par NF- κ B [191].

III.5.1.2 Inhibition de la signalisation STAT

STAT-3 (Transducteur de signal et activateur de transcription) est un activateur transcriptionnel avec un rôle ubiquitaire dans la tumorigenèse. Il est impliqué dans la dérégulation de la croissance cellulaire, l'invasion, l'angiogenèse, les métastases et la résistance à l'apoptose [192]. La signalisation aberrante de STAT3 est un processus important dans le développement et la progression du cancer, ainsi les agents qui bloquent son activation ont un potentiel thérapeutique. La curcumine inhibe de manière réversible l'activation de STAT3 dans les cellules humaines de myélome multiple et par ce mécanisme, supprime la prolifération cellulaire induite par l'IL-6 [193]. STAT3 inhibe également l'activation dans cinq différentes lignées cellulaires de lymphome de Hodgkin et de Reed Sternberg [194]. La régulation négative par la curcumine des protéines impliquées dans le cycle cellulaire et l'apoptose telles que la cycline D1 et bcl-XL [193, 195]. Peut-être à l'origine des manifestations secondaires des effets inhibiteurs de la curcumine sur STAT3 et NF-κB, qui sont connus pour réguler l'expression de ces deux gènes [196,197].

III.5.2 Modulation de l'activité des enzymes impliquées dans le cancer

III.5.2.1 Suppression l'expression de la COX-2

La COX-2 a été ciblée dans plusieurs études expérimentales et cliniques modifiant les réponses induites par la radiothérapie et la chimiothérapie. La surexpression de COX-2 a été associée à une grande variété de cancers et liée à la prolifération des cellules tumorales et à la suppression de l'apoptose [198]. Par conséquent, les inhibiteurs de la COX-2 ont un grand potentiel dans le traitement des cancers et des affections inflammatoires. Plusieurs études ont montré que la curcumine inhibait l'expression de la COX-2 dans différentes cellules tumorales et dans différents modèles animaux [199, 200]. Des études récemment publiées ont montré que la curcumine inhibait l'expression de la COX-2 dans les cellules mononuclées du sang périphérique des patients atteints de cancer du pancréas [190] et de myélome multiple [201].

III.5.3 Inhibition des récepteurs de signalisation des cytokines et les facteurs de croissance

III.5.3.1 Suppression de l'activité de l'EGFR1

L'EGFR1 est surexprimé dans une grande variété de tumeurs, y compris les cancers colorectaux, de la tête et du cou, du poumon et du sein, et les inhibiteurs d'EGFR1 ont un grand potentiel dans le traitement de ces cancers. La curcumine est connue pour inhiber l'expression d'EGFR1 et a un grand potentiel dans le développement d'antagonistes d'EGFR1 [188, 202].

III.5.3.2 Suppression de l'activité de HER-2

Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains HER-2) est surexprimé dans une grande variété de tumeurs, notamment les cancers colorectal, de la tête et du cou, du poumon et du sein, et les inhibiteurs de HER2 ont donc un grand potentiel dans le traitement de ces cancers. Le seul agoniste de HER-2 approuvé par la FDA est l'herceptine, qui a produit une augmentation de l'apoptose et une réduction de la prolifération des cellules cancéreuses de l'ovaire et du cancer du sein dans les essais cliniques de phase I. La curcumine est connue pour inhiber l'expression de HER-2 dans les cellules A431 [203] et a un grand potentiel dans le développement d'antagonistes de HER-2 [188, 202].

III.5.3.3 Inhibition de l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire

Le VEGF joue un rôle clé dans l'angiogenèse et la croissance tumorale, et il est surexprimé dans une variété de cancers, notamment le cancer du côlon, du sein, du poumon et du pancréas. Par conséquent, les agents capables d'inhiber l'expression du VEGF jouent un rôle important dans le traitement du cancer. Des études ont montré que la curcumine peut inhiber l'expression du VEGF dans les cellules NIH3T3 et les niveaux de transcription de deux facteurs angiogéniques importants VEGF et bFGF dans les cellules cancéreuses du sein MDAMB231 ER-négatives [204, 205].

III.5.3.4 Suppression des récepteurs androgènes (AR) et les cofacteurs liés à l'AR

L'AR est un facteur de transcription dépendant du ligand de la superfamille des récepteurs nucléaires et est essentiel à tous les stades du développement du cancer de la prostate. Des études récentes ont évalué le rôle de la curcumine dans la croissance cellulaire et l'activation des voies de transduction du signal dans les lignées cellulaires de

cancer de la prostate dépendantes et indépendantes des androgènes. Les résultats ont montré que la curcumine régulait négativement la transactivation et l'expression d'AR, AP-1, NF- κ B et CBP. Ces études ont montré que la curcumine a un énorme potentiel en tant qu'agent anticancéreux contre le cancer de la prostate [206].

III.5.4 Autres cibles

III.5.4.1 Inhibition des protéines anti-apoptotiques

L'apoptose est un processus important pour la sélection et la survie des cellules ; en fait, l'anti-apoptose peut favoriser la transformation maligne des cellules normales. Les inhibiteurs des protéines de l'apoptose (IAP) ont récemment été découverts comme une nouvelle classe d'inhibiteurs de caspases qui peuvent se lier de manière sélective et inhiber les caspases 3, 7 et 9 ; ces inhibiteurs sont utiles dans le traitement des tumeurs malignes [207].

III.5.4.2 Régulation de l'activité de p53

P53 est un suppresseur de tumeur et un facteur de transcription et est un régulateur essentiel dans de nombreux processus cellulaires, notamment la transduction du signal cellulaire, la réponse cellulaire aux dommages de l'ADN, la stabilité génomique, le contrôle du cycle cellulaire et l'apoptose. Il a été rapporté que la curcumine induisait l'expression de p53 dans diverses lignées cellulaires telles que le gliome et le cancer de la prostate [208, 209].

Dans les cellules normales, l'activation de Myc et Ras, des signaux oncogéniques, engage le réseau suppresseur de tumeur à plusieurs points, par exemple par le circuit ARF-p53. Dans les cellules normales, ARF est actif et détecte toute activité oncogénique. Il dégrade alors MDM2, ce qui permet de libérer p53, qui induit alors la mort cellulaire par apoptose. P53 induit également p21 qui stoppe alors le cycle cellulaire. Lorsqu'ARF et p53 sont déficients, il n'y a plus de contrôle et les cellules cancéreuses prolifèrent. De plus, les dommages sur l'ADN activent p53 afin d'avoir une réponse antiproliférative [24].

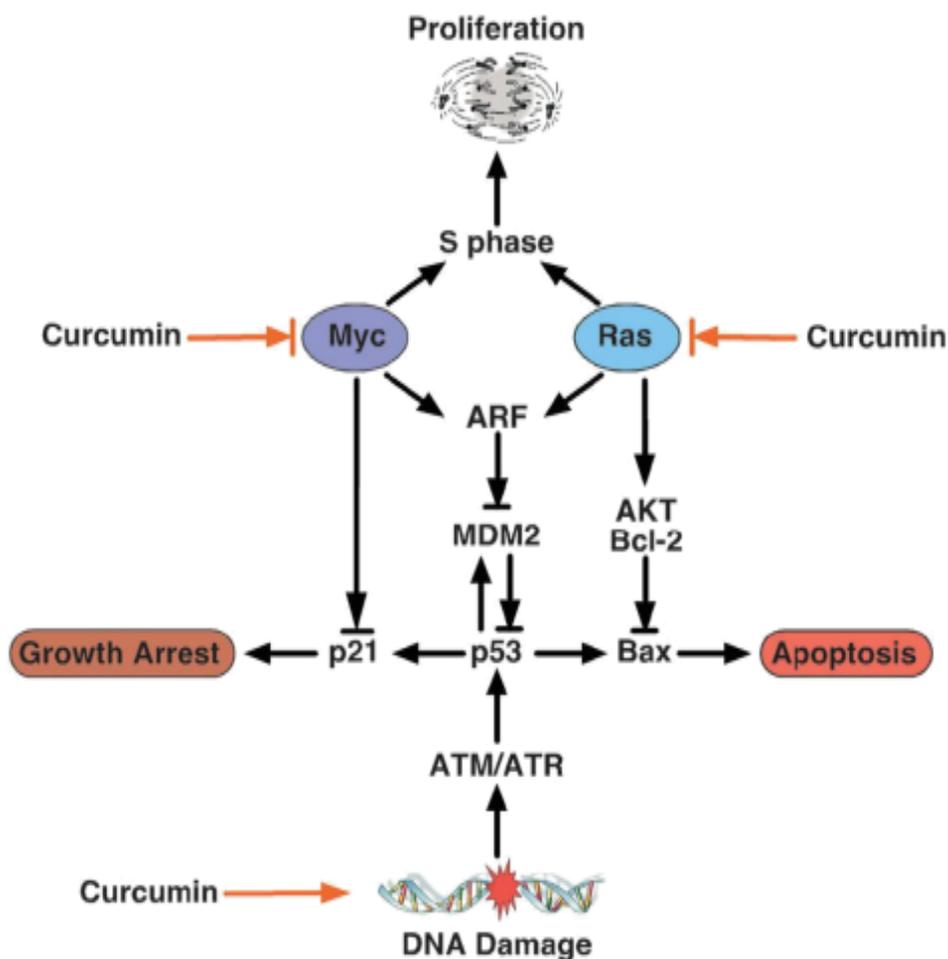


Figure 13 : Régulation de p53 par la curcumine [210].

III.5.4.3 Suppression de l'expression de la cycline D1

La cycline D1, la plus majoritairement des cyclines associées à la cancérogenèse, forme des complexes actifs en se liant à CDK4 et/ou CDK6, puis phosphoryle la protéine du rétinoblastome (Rb), qui régit par conséquent la progression de la phase G1 à la phase S [211, 212]. La surexpression de la cycline D1 raccourcit la transition G1-S, favorisant ainsi la tumorigenèse et la récurrence du cancer dans divers cancers humains [213, 214].

Des études récentes ont montré que la curcumine inhibait de manière réversible la progression normale du cycle cellulaire épithélial mammaire en régulant négativement l'expression de la cycline D1 et en bloquant son association avec Cdk4/cdk6, ainsi qu'en inhibant la phosphorylation et l'inactivation de la protéine du rétinoblastome [215].

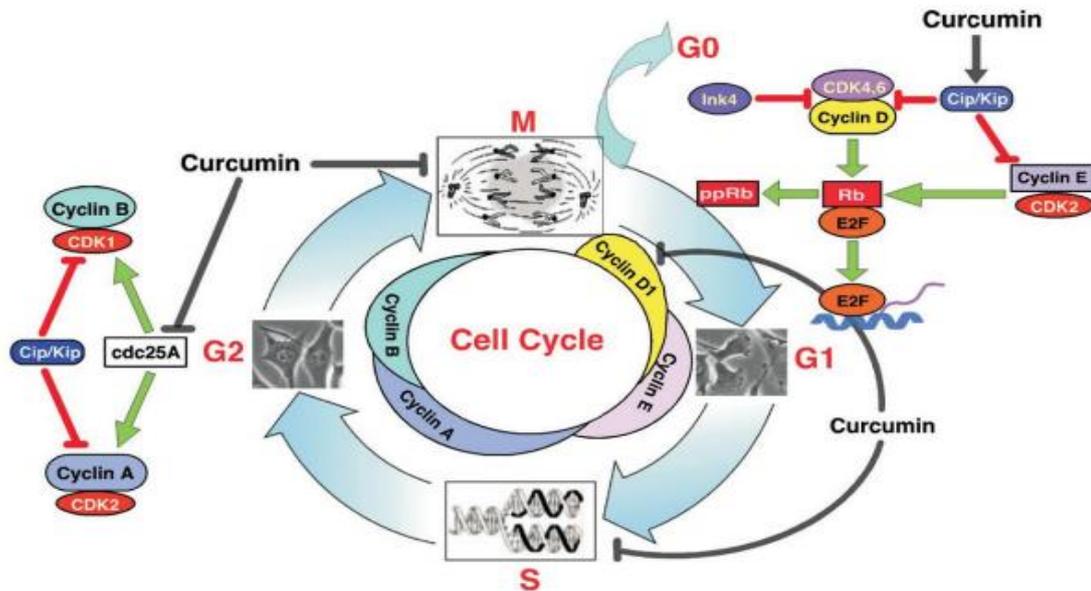


Figure 14 : Le cycle cellulaire et son contrôle [210].

Le cycle cellulaire est divisé en quatre phases distinctes (G1, S, G2 et M). La progression d'une cellule dans le cycle cellulaire est favorisée par CDK, qui est positivement et négativement régulés par les cyclines et les CKI respectivement. Comme on le voit, la cycline D interagissent avec la CDK4 et CDK6 pour entraîner la progression d'une cellule à la phase G1. Des complexes cyclines D / CDK4, 6 phosphorylent le pRb, qui libère E2F de transcription des gènes nécessaires à la progression du cycle cellulaire. L'association de la cycline E avec CDK2 active la transition G1-S et dirige l'entrée en phase S. Le groupe de protéines kinase inhibitrices de CKI, p21Cip1 / WAF-1, p27Kip1 et p57Kip2, réguler négativement la complexe cycline D / CDK4, 6 et cycline E / CDK2. La progression de la phase S est dirigée par la cycline A / complexe CDK2 et le complexe de cycline A avec Cdk1 est important en G2. CDK1 / cycline B est nécessaire pour l'entrée en mitose. La curcumine module CKIS, CDK-cycline et les complexes Rb-E2F en arrêtant les cellules en phase G1 et modifie la formation du complexe CDK / cycline B pour bloquer la transition G2 / M [210].

*Conclusion et
Perspectives*

L'objet du présent travail a porté sur l'étude de l'activité anticancéreuse des extraits des espèces de *Curcuma* qui sont des plantes rhizomateuses appartenant à la famille des zingibéracées.

Ces espèces présentent de nombreuses applications historiques dans le monde entier. Leurs valeurs médicinales, économiques, agricoles et décoratives ont été explorées pendant des siècles. Bien que les recherches modernes sur ces plantes aient réalisé des progrès considérables, en particulier au cours des dernières décennies, seule une petite proportion a été étudiée en profondeur sur le plan phytochimique et pharmacologique.

Parmi ces espèces on cite *C. aromatica*, *C. longa*, *C. xanthorrhiza* et *C. zedoaria*

L'étude phytochimique de ces quatre espèces étudiées dans ce travail élucide que le rhizome de *Curcuma* est la partie la plus utilisée de la plante. Les principaux composants actifs du rhizome sont les curcuminoïdes non volatils et l'huile volatile. Les curcuminoïdes (curcumine, déméthoxycurcumine et bisdéméthoxycurcumine) sont des dérivés polyphénoliques non toxiques de la curcumine qui exercent un large éventail d'activités biologiques. Plusieurs études phytochimiques sur les huiles de *Curcuma* ont conduit à l'identification de sesquiterpénoïdes et de monoterpénoïdes comme composants majeurs.

Des études *in vivo* et *in vitro* sur les extraits des espèces du curcuma indiquent que ces composants actifs (curcumine et les sesquiterpènes) inhibent la prolifération des cellules cancéreuses en agissant à divers moments de leur développement et qu'elle favorise la fabrication d'enzymes qui aident le corps à se débarrasser des cellules cancéreuses.

Des recherches ainsi que des essais cliniques menés au cours des dernières décennies confirment le potentiel de la curcumine en tant qu'agent anticancéreux. Au niveau moléculaire, la curcumine cible de nombreuses voies, mettant en évidence sa capacité à inhiber la cancérogenèse à plusieurs niveaux et ainsi, à contourner potentiellement le développement de résistances.

Enfin, de nombreuses études pharmacologiques ont porté sur la curcumine ou les huiles essentielles de *Curcuma*, alors qu'il existe de nombreux autres principes actifs dont des composés phénoliques qui méritent d'être étudiés.

Références
Bibliographiques

- [1] Organisation mondiale de la santé. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2013.
- [2] Stefano P, Danna L & P. Quek. « Challenges and Opportunities in Enhancing the Conservation and Use of Medicinal and Aromatic Plants », *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*. 2002,9, 4 : 243-267.
- [3] Najjaa H, Zouari S, Arnault I, Jacques A, Emna A & Neffati M. « Différences et similitudes des métabolites secondaires chez deux espèces du genre *Allium*, *Allium roseum L.* et *Allium ampeloprasum L.* », *Acta Botanica Gallica*. 2011. 158, 1,2011, 112.
- [4] Boissière M. Consommation des plantes médicinales par les patients suivis en cabinet de médecine générale à La Réunion : expériences, représentations et ressentis des patients dans le cadre de la communication médecin-patient. 2019.
- [5] Shehzad A, Lee J, Lee YS. Curcumin in various cancers. *Biofactors*. 2013; 39:56–68.
- [6] Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report. Lyon, France: WHO Press; 2014.
- [7] Greenwell M, Rahman PKSM. Medicinal plants: their use in anticancer treatment. *Int J Pharm Sci Res*. 2015; 6:4103–12.
- [8] Muhammad N U. Phytochemical and pharmacological properties of *Curcuma aromatica Salisb* (wild turmeric).
- [9] Ravindran P.N, Babu K.N, Shiva, K.N. Botany and crop improvement of tumeric. In *Turmeric the Genus Curcuma*; CRC Press: Boca Raton, FL, USA. 2007: 15–70.
- [10] Akarchariya N, Sirilun S, Julsrigival J, Chansakaowa S. Chemical profiling and antimicrobial activity of essential oil from *Curcuma aeruginosa Roxb.*, *Curcuma glans K.* Larsen & J. Mood and *Curcuma cf. xanthorrhiza Roxb.* Collected in Thailand. *Asian Pac. J. Trop. Biomed*. 2017,7:881–885.
- [11] Al-Reza S, Rahman, A, Sattar M, Rahman M, Fida H, Essential Oil Composition and Antioxidant Activities of *Curcuma aromatica Salisb*. *Food Chem. Toxicol*. 2010, 48:1757–1760.

- [12] Xiang Z, Wang X, Cai X, Zeng S. Metabolomics Study on Quality Control and Discrimination of Three *Curcuma* Species Based on Gas Chromatograph- Mass Spectrometry. *Phytochemical Anal.*2011, 22:411–418.
- [13] Jayaprakasha, G.K.; Jagan, L.; Rao, M.; Sakariah, K.K. Chemistry and biological activity of *Curcuma longa*. *Trend Food Sci. Technol.*2005, 16:533–548.
- [14] Lobo R, Prabhu K.S, Shirwaikar A. *Curcuma zedoaria* Rosc (white turmeric): A review of its chemical, pharmacological and ethnomedicinal properties. *J. Pharm. Pharmacol.* 2009,61:13–21.
- [15] Sasikumar B. Genetic resources of *Curcuma*: diversity, characterization and utilization. *Plant Genet Resour-C.*2005; 3: 230-51.
- [16] Apavatjirut P, Anuntalabhochai S, Sirirugsa P, Alisi C. Molecular markers in the identification of some early flowering *Curcuma* L. (Zingiberaceae) species. *Ann Bot* 1999; 84: 529-34.
- [17] Bouzabata Amel. Ethnobotanique et Utilisations traditionnelles de *Curcuma longa* L.2013,94.
- [18] P. N. Ravindran, K. Nirmal Babu, K. Sivaraman, Turmeric: The genus *Curcuma*, CRC Press, 2007, p. In Sounakeeya Atharva Veda Samhita (an ancient treatise on Ayurveda), turmeric powder is proposed for dry massage in Hridroga (cardiac complaints).
- [19] Paul Musset, *Curcuma Une Plante Aux Multiples Vertus.* (2021).
- [20] Aggarwal B.B, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin: the Indian solid gold. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2007, 59: 51-75.
- [21] Penso G., 1986. Les plantes médicinales dans l'art et l'histoire. Paris. Roger Da Costa.
- [22] Delaveau P. Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments. Paris. Albin Michel.1987: 130-136.
- [23] Grubben G.J.H. *Curcuma longa* In ressources végétales de l'Afrique tropicale 3.Colorants et tanins. Prota, Backhuys publishers/CTA Wageningen, Pays bas, 2005: 76-83.

Références bibliographiques

- [24] Hombourger C. Le *Curcuma longa*, de l'épice au médicament. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Henri Poincaré-Nancy1. 2010,222p.
- [25] Quezel, P. & Santa, S. Nouvelle Flore d'Algérie et des régions désertiques Méridionales. Ed. Centre national de la Recherche Scientifique. 1963.
- [26] Delaveau P. Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments. Paris. Albin Michel. 1987, 130-136.
- [27] Les bienfaits du *Curcuma* en cosmétique, posté le 17 mai 2017.
- [28] Shahide N. Valeurs thérapeutique de *Curcuma*. Laboratoire phytomisan France. 2016.
- [29] Boullard B. Dictionnaire des plantes médicinales du monde. Paris : *Estem*. 2001, p.174.
- [30] Jourdan J.P. Memoire du Diplome D'Etude Spécialisées Innovation Pharmaceutique et Recherche « Curcuma et curcumine, de l'histoire aux intérêts thérapeutiques » 2015.
- [31] Source:<http://www.flowersofindia.net/catalog/slides/Wild%20Turmeric.html>.
- [32] Grugeau C. *Curcuma longa L.* Thèse de doctorante en pharmacie. University limoge 1995.
- [33] Anoop K. *Curcuma aromatica salisb*: a multifaceted spice. *Int J Phytopharm Res*, 2015; 6:10–5.
- [34] Schultes RE. Cornucopia: a source book of Edible plants. *J Ethnopharmacol*, 1991; 34:291–2; doi:10.1016/0378-8741(91)90056-J.
- [35] <http://www.flowersofindia.net/catalog/slides/Wild%20Turmeric.html>
- [36] <https://www.gardentara.com/growing-organicturmeric/>
- [37] R. Rukmana. Temulawak: Tanaman Rempah Dan Obat, Kanisius, Yogyakarta, Indonesia, 1995.
- [38] S. Dalimartha. Atlas Tumbuhan Obat Indonesia, Trubus Agriwidya, Jakarta, Indonesia, 2000.

- [39] Endang Rahmat., Jun Lee., and Youngmin Kang. Javanese Turmeric (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*): Ethnobotany, Phytochemistry, Biotechnology, and Pharmacological Activities. 2021, p 15.
- [40] Eun Bee Jung, Tuy An Trinh, Tae Kyoung Lee, Noriko Yamabe, Ki Sung Kang, Ji Hoon Song, Sungyoul Choi, Sang Hyun Lee, Tae Su Jang, Ki Hyun Kim, Gwi Seo Hwang. Curcuzedoalide contributes to the cytotoxicity of *Curcuma zedoaria* rhizomes against human gastric cancer AGS cells through induction of apoptosis. 2017.
- [41] Hong, J. Y.; Sato, E. F.; Kira, Y.; Nishikawa, M.; Shimada, K.; Inoue, M. *Curcuma aromatica*. Inhibits Diabetic Nephropathy in the Rat, *J. Food Sci.*, 2006, 71(9), 626–632.
- [42] Kim, D. S. H. L.; Kim, J. Y.; Han, Y. S. Alzheimer's Disease Drug Discovery from Herbs: Neuroprotectivity from Beta-Amyloid (1-42) Insult, *J. Altern. Complement. Med.*, 2007, 13(3), 333–340.
- [43] Niyomploy, P.; Thunyakitpisal, P.; Karnchanatat, A.; Sangvanich, P. Cell Proliferative Effect of Polyxyloses Extracted from the Rhizomes of Wild Turmeric, *Curcuma aromatica*, *Pharm. Biol.*, 2010, 48(8), 937.
- [44] Madhu, S. K.; Shaukath, A. K.; Vijayan, V. A. Efficacy of Bioactive Compounds from *Curcuma aromatica* against Mosquito Larvae. *Acta Trop.* 2010, 113, 7–11.
- [45] Angel, G. R.; Vimala, B.; Nambisan, B., Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Proteins Isolated from Eight *Curcuma* Species, *Phytopharmacology*. 2013, 4(1), 96–105.
- [46] Anjusha, S.; Gangaprasad, A. Phytochemical and Antibacterial Analysis of Two Important *Curcuma* Species, *Curcuma aromatica Salisb.* And *Curcuma Xanthorrhiza Roxb.* (Zingiberaceae), *J. Pharmacogn. Phytochem.* 2014, 3(3), 50–53.
- [47] Anuthakoengkun, A.; Itharat, A. Inhibitory Effect on Nitric Oxide Production and Free Radical Scavenging. Activity of Thai Medicinal Plants in Osteoarthritic Knee Treatment. *J. Med. Assoc. Thailand.* 2014, 8, 116–124.
- [48] Liu, B.; Gao, Y. Q.; Wang, X. M.; Wang, Y. C.; Fu, L. Q. Germacrone Inhibits the Proliferation of Glioma Cells by Promoting Apoptosis and Inducing Cell Cycle Arrest, *Mol. Med. Reprod.* 2014a, 10(2), 1046–1050.

- [49] Jeon, W. Y.; Lee, M. Y.; Shin, I. S.; Jin, S. E.; Ha, H. *Curcuma aromatica* Water Extract Attenuates Ethanol-Induced Gastritis via Enhancement of Antioxidant Status. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2015.
- [50] Duvoix, A.; Blasius, R.; Delhalle, S.; Schnekenburger, M.; Morceau, F.; Henry, E.; Dicato, M.; Diederich, M. Chemopreventive and Therapeutic Effects of Curcumin. *Cancer Lett.* 2005, 223, 181–190.
- [51] Das, S.; Bordoloi, P.; Phukan, D.; Sing, S. R. Study of the Anti-Ulcerogenic Activity of the Ethanolic Extracts of Rhizome of *Curcuma caesia* against Gastric Ulcers in Experimental Animals. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2012, 5.
- [52] Ringman, J. M.; Frautschy, S. A.; Cole, G. M.; Masterman, D. L.; Cummings, J. A. Potential Role of the Curry Spice Curcumin in Alzheimer's Disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2005, 2, 131–136.
- [53] Rouhollahi, E.; Zorofchian, M. S.; Paydar, M.; Fadaeinasab, M.; Zahedifard, M.; Hajrezaie, M.; Hamdi, O. A.; Looi, C. Y.; Abdulla, M. A.; Awang, K.; Mohamed, Z. Inhibitory Effect of *Curcuma purpurascens* BI. Rhizome HT-29 Colon Cancer Cells Through Mitochondrial-Dependent Apoptosis Pathway. *BMC Complement Altern. Med.* 2015b, 15, 15.
- [54] Ahn, D. R.; Lee, E. B.; Ahn, M. S.; Lim, H. W.; Xing, M. M.; Tao, C.; Yang, J. H.; Kim, D. K. Antioxidant Constituents of the Aerial Parts of *Curcuma Longa*. *Korean J. Pharmacognosy.* 2012, 43, 274–278.
- [55] Nurcholis, W.; Ambarsari, L.; Sari, N. L. P. E. K.; Darusman, L. K. Curcuminoid Contents, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of *Curcuma xanthorrhiza* RoxB. And *Curcuma domestica* Val. Promising Lines from Sukabumi of Indonesia. *Prosiding Seminar Nasional Kimia Unesa.* 2012, 284.
- [56] Lekshmi, P. C.; Arimboor, R.; Indulekha, P. S.; Menon, A. N. Turmeric (*Curcuma longa* L.) Volatile Oil Inhibits Key Enzymes Linked to Type 2 Diabetes, *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2012, 63(7), 832–834.
- [57] Agarwal, R.; Gupta, S. K.; Agarwal, P.; Srivastava, S. Topically Applied Standardized Aqueous Extract of *Curcuma longa* Linn. Suppresses Endotoxin-Induced Uveal Inflammation in Rats, *Indian J. Exp. Biol.* 2013, 51 (10), 797–803.

- [58] Chandrasekaran, C. V.; Sundarajan, K.; Edwin, J. R.; Gururaja, G. M.; Mundkinajeddu, D.; Agarwal, A. Immunostimulatory and Anti-Inflammatory Activities of *Curcuma Longa* Extract and Its Polysaccharide Fraction, *Pharmacognosy Res.* 2013, 5(2), 71–79.
- [59] Ho, J. N.; Park, S. J.; Choue, R.; Lee, J. Standardized Ethanol Extract of *Curcuma Longa* L. Fermented by *Aspergillus oryzae* Promotes Lipolysis via Activation of cAMP-dependent PKA in 3T3-L1 Adipocytes, *J. Food Biochem.* 2013, 37(5), 595–603.
- [60] Na, L. X.; Li, Y.; Pan, H. Z.; Zhou, X. L.; Sun, D. J.; Meng, M.; Li, X. X.; Sun, C. H. Curcuminoids Exert Glucose-Lowering Effect in Type 2 Diabetes by Decreasing Serum Free Fatty Acids: A Double-Blind, Placebo Controlled Trial, *Mol. Nutr. Food Res.* 2013, 57(9), 1569–1577.
- [61] Yan, W.; Bowen, W. D.; Hopson, R.; Mathew, A. E.; Jacob, J. N. Biological Studies of Turmeric Oil, Part 2: Isolation and Characterization of Turmeric Oil Components; Cytotoxic Activity against Pancreatic Cancer Cells, *Nat. Prod. Commun.* 2013, 8(6), 811–814.
- [62] Ahmad, M.; Kamran, S. H.; Mobasher, A. Protective Effect of Crude *Curcuma longa* and Its Methanolic Extract in Alloxanized Rabbits, *Pakistan J. Pharm. Sci.* 2014, 27(1), 121–128.
- [63] Hayashi, A., Effect on Lipid Metabolism by Turmeric (*Curcuma longa* Linn.) Supplementation in High Fructose-Diet-Fed Rats. *Kenkyu Kiyo-Tokyo Kasei Daigaku*, 2: Shizen Kagaku. 2014, 54, 13–18.
- [64] Ammon, H. P. T.; Anazodo, M. I.; Safayhi, H.; Dhawan, B. N.; Srimal, R. C. Curcumin: A Potent Inhibitor of Leukotriene B4 Formation in Rat Peritoneal Neutrophils (PMNL). *Planta Med.* 1992, 58, 26.
- [65] Liu, F.; Wang, Y.; Burkhart, T. A.; Gonzalez Penedo, M. F.; Ma, S. D.; Choi, W.; Lim, H. W.; Lee, H. Y. Effect of Balanced Low Pressure Drying of *Curcuma Longa* Leaf on Skin Immune Activation Activities, *Bio-Medical Mater.* 2014b, 24(6), 2025–2039.
- [66] Mutmainah, Susilowati, R.; Rahmawati, N.; Nugroho, A. E. Gastroprotective Effects of Combination of Hot Water Extracts of Turmeric (*Curcuma domestica* L.), Cardamom Pods (*Amomum compactum* S.) And Sembung Leaf (*Blumea balsamifera* DC.) Against

- Aspirin-Induced Gastric Ulcer Model in Rats. *Asian Pacific. J. Trop. Biomed.* 2014, 4, S500–S504.
- [67] Liju, V. B.; Jeena, K.; Kuttan, R., Gastroprotective Activity of Essential Oils from Turmeric and Ginger, *J. Basic Clinical, Physiol. Pharmacol.* 2015, 26(1), 95–103.
- [68] Ali, A.; Wang, Y.-H.; Khan, I. A. Larvicidal and Biting Deterrent Activity of Essential Oils of *Curcuma Longa*, Ar-Turmerone and Curcuminoids against *Aedes aegypti* and *Anopheles quadrimaculatus* (Culicidae: Diptera), *J. Med. Entomol.* 2015, 52(5), 979–986.
- [69] Araujo, L. A.; Araujo, R. G.; Gomes, F. O.; Lemes, S. R.; Almeida, L. M.; Maia, L. J.; Goncalves, P. J.; Mrue, F.; Silva-Junior, N. J.; Melo-Reis, P. R. Physicochemical/Photophysical Characterization and Angiogenic Properties of *Curcuma Longa* Essential Oil, *An. Acad. Bras. Cienc.* 2016, 88(3), 1889–1897.
- [70] Kim, K.; Kim, -J.-J.; Jung, Y.; Noh, J. Y.; Syed, A. S.; Kim, S. Y.; Lee, M.-Y.; Lim, K.-M.; Bae, O.-N.; Chung, J. H. Cyclocurcumin, A Antivasoconstrictive Constituent of *Curcuma Longa* (Turmeric). *J. Nat. Prod.* 2016, 10, 1021.
- [71] Teow, S.-Y.; Liew, K.; Ali, S. A.; Khoo, A. S.-B.; Peh, S.-C. Antibacterial Action of Curcumin against *Staphylococcus aureus*: A Brief Review. *J. Trop. Med.* 2016, 1–10.
- [72] De Alcantara, G. F. T.; Simoes-Neto, E.; Da Cruz, G. M. P.; Nobre, M. E. P.; Neves, K. R. T.; De Andrade, G. M.; De Castro Brito, G. A.; De Varros Viana, G. S. Curcumin Reverses Neurochemical, Histological and Immunohistochemical Alterations in the Model of Global Brain Ischemia, *J. Traditional Complement. Med.* 2017, 7(1), 14–23.
- [73] Almalki, E.; Al-Shaebi, E. M.; Al-Quarishy, S.; El-Matbouli, M.; Abdel-Azeem, M.; Abdel-Baki, A. A. S. *In Vitro* Effectiveness of *Curcuma Longa* and *Zingiber officinale* extracts on *Echinococcus protoscoleces*. *Saudi J. Biol. Sci.* 2017, 24, 90–94.
- [74] Hu, Y.; Zhang, J.; Kong, W.; Zhao, G.; Yang, M. Mechanisms of Antifungal and Anti-Aflatoxigenic Properties of Essential Oil Derived from Turmeric (*Curcuma longa L.*) on *Aspergillus flavus*. *Food Chem.* 2017, 220, 1–8.
- [75] Hwang, K.; Shim, J. S.; Baek, N. I.; Pyun, Y. R. Xanthorrhizol: A Potential Antibacterial Agent from *Curcuma xanthorrhiza* against *Streptococcus Mutans*. *Planta Med.* 2000, 66, 196–197.

- [76] Choi, M. A.; Kim, S. H.; Chung, W. Y.; Hwang, J. K.; Park, K. K. Xanthorrhizol, a Natural Sesquiterpenoid from *Curcuma xanthorrhiza*, Has an Anti-Metastatic Potential in Experimental Mouse Lung Metastasis Model. *Biochemistry Biophys. Res. Comm.* 2005, 326, 210–217.
- [77] Rukayadi, Y.; Mat, Y.; Yong, D.; Hwang, J. K. *In Vitro* Anticandidal Activity of Xanthorrhizol Isolated from *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006, 57, 1231–1234.
- [78] Rukayadi, Y.; Hwang, J. K. *In Vitro* Antimycotic Activity of Xanthorrhizol Isolated from *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. Against Opportunistic Filamentous Fungi, *Phytotherapy Res.* 2007, 21(5), 434–438.
- [79] Park, J. H.; Park, K. K.; Kim, M. J.; Hwang, J. K.; Park, S. K.; Chung, W. Y. Cancer Chemoprotective Effects of *Curcuma xanthorrhiza*, *Phytotherapy Res.* 2008, 22(5), 695–698.
- [80] Anggakusuma, Y.; Lee, M.; Hwang, J. K. Estrogenic Activity of Xanthorrhizol Isolated from *Curcuma xanthorrhiza* Roxb, *Biol. Pharm. Bull.* 2009, 32(11), 1892–1897.
- [81] Devaraj, S.; Ismail, S.; Ramanathan, S.; Marimuthu, S.; Fei, Y. M. Evaluation of the Hepatoprotective Activity of Standardized Ethanolic Extract of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb, *J. Med. Plants Res.* 2010a, 4(23), 2512–2517.
- [82] Devaraj, S.; Ismail, S.; Ramanathan, S.; Yam, M.-F. Investigation of Antioxidant and Hepatoprotective Activity of Standardized *Curcuma xanthorrhiza* Rhizome in Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Damaged Rats. *Sci. World J.* 2014, 353128, 1–8.
- [83] Saputri, F. C.; Jantan, I. Effects of Selected Medicinal Plants on Human Low-Density Lipoprotein Oxidation, 2, 2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl (DPPH) Radicals and Human Platelet Aggregation, *J. Med. Plants Res.* 2011, 5 (26), 6182–6191.
- [84] Kim, M.-B.; Kim, C.; Song, Y.; Hwang, J.-K. Antihyperglycemic and Anti-Inflammatory Effects of Standardized *Curcuma Xanthorrhiza* Roxb. Extract and Its Active Compound Xanthorrhizol in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2014, 205915, 1–10.

- [85] Rahim, N. A.; Hassandarvish, P.; Abdulla, M. A.; Golbabapour, S.; Ismail, S.; Tayyab, S. Gastroprotective Effect of Ethanolic Extract of *Curcuma xanthorrhiza* Leaf against Ethanol-Induced Gastric Mucosal Lesions in Sprague-Dawley Rats. *Biomed.Res Int.* 2014, 416409.
- [86] Schmidt, E.; Ryabchenko, B.; Wanner, J.; Jäger, W.; Jirovetz, L. Cytotoxic Active Constituents of Essential Oils of *Curcuma longa* and *Curcuma zanthorrhiza*, *Nat. Prod. Commun.* 2015, 10(1), 13941.
- [87] Lai, E. Y. C.; Chyau, -C.-C.; Mau, J. L.; Chen, C. C. Antimicrobial Activity and Cytotoxicity of the Essential Oil of *Curcuma zedoaria*. *Am. J. Chin. Med.* 2004, 32, 281.
- [88] Matsuda, H.; Tewtrakul, S.; Morikawa, T.; Nakamura, A.; Yoshikawa, M. Anti-Allergic Principles from Thai Zedoary: Structural Requirements of Curcuminoids for Inhibition of Degranulation and Effect on the Release of TNF- α and IL-4 in RBL-2H3 Cells. *Bioorganics Med. Chem.* 2004, 12, 5891–5898.
- [89] Goto, H.; Sasaki, Y.; Fushimi, H.; Shibahara, N.; Shimada, Y.; Komatsu, K. Effect of Curcuma Herbs on Vasomotion and Hemorheology in Spontaneously Hypertensive Rat, *Am. J. Chin. Med.* 2005, 33(3), 449–457.
- [90] Christiane, R. P.; De Souza, M. M.; Da Silva Machado, M.; Filho, V. C.; Navarro, D.; Dionezin, Yunes, R. A.; Monach, F. D.; Niero, R. Seasonal Variation and Analgesic Properties of Different Parts from *Curcuma zedoaria Roscoe* (Zingiberaceae) Grown in Brazil. *J. Naturforsch.* 2006, 61, 6–10.
- [91] Polkit, S.; Kaeothip, S.; Srisomsap, C.; Thiptara, P.; Petsom, A.; Boonmee, A.; Svasti, J. Hemagglutinating Activity of Curcuma Plants. *Fitoterapia.* 2007, 78, 29.
- [92] Mau, J. L.; Lai, E. Y. C.; Wang, N. P.; Chen, C. C.; Chang, C. H.; Chyau, C. Composition and Antioxidant Activity of the Essential Oil from *Curcuma zedoaria*, *Food Chem.* 2003, 82(4), 583–591
- [93] Guo, Y.; Wu, X.; Chen, Y. Study on Extraction Process of *Curcuma zedoaria* Volatile Oil and Its Effect on Cancer, *Asian J. Chem.* 2013, 25(13), 7617–7620.

- [94] Chen, Z.; Wei, Y.; Li, X.; Peng, C.; Long, Z. Antifungal Activity and Mechanism of Major Compound Isolated from Hexane Extract of *Curcuma zedoaria*, *Asian J. Chem.* 2013, 25(12), 6597–6600.
- [95] Phukerd, U.; Soonwera, M. Larvicidal and Pupicidal Activities of Essential Oils from Zingiberaceae Plants against *Aedes aegypti* (Linn.) And *Culex quinquefasciatus* Say Mosquitoes, Southeast. *Asian J. Trop. Med. Public Health.* 2013, 44(5), 761–771.
- [96] Gao, X. F.; Li, H. L.; Su, J. Y.; Wang, B.; Liu, P.; Li, Q. L.; Zhang, H. Y.; Zhang, A. Q. Extracts from *Curcuma zedoaria* Inhibit Proliferation of Human Breast Cancer Cell MDA-MB-231 *in Vitro*. *BMC Complement Altern. Med.* 2014, 730–768.
- [97] Ullah, H. M. A.; Zaman, S.; Juhara, F.; Akter, L.; Tareq, S. M.; Masum, E. H.; Bhattacharjee, R. Evaluation of Antinociceptive, *in Vivo* and *in Vitro* Anti-Inflammatory Activity of Ethanolic Extract of *Curcuma zedoaria* Rhizome, *BMC Complement Altern. Med.* 2014, 14(1), 346.
- [98] Chen, -J.-J.; Tsai, T.-H.; Liao, H.-R.; Chen, L.-C.; Kuo, Y.-H.; Sung, P.-J.; Chen, C.-L.; Wei, C.-S. New Sesquiterpenoids and Anti-Platelet Aggregation Constituents from the Rhizomes of *Curcuma zedoaria*. *Molecules.* 2016, 21, 1385.
- [99] Krief, S. (2003). Métabolites secondaires des plantes et comportement animal : Surveillance sanitaire et observations de l'alimentation des chimpanzés (*Pan troglodytes schweinfurthii*) en Ouganda. Activités biologiques et étude chimique de plantes consommées. 348.
- [100] Macheix, J.-J., Fleuriet, A., & Jay-Allemand, C. (2005). Les composés phénoliques des végétaux : Un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. PPUR presses polytechniques.
- [101] Cuendet M. Recherche de nouveaux composés capteurs de radicaux libres et antioxydants à partir d'une plante d'Indonésie : *Fagraea blumei* » (Loganiaceae) et de trois plantes d'altitude : *Bartsia alpina* (Scrophulariaceae), *Loiseleuria procumbens* (Ericaceae) *Campanula barbata* (Campanulaceae).Thèse de doctorat .Université de Lausanne. 1999, p 24.
- [102] Thomas O.P. Métabolisme secondaire et Biosynthèse. Master 2 VEM. Université Nice Sophia Antipolis. 2009, (1) : 38-45.

- [103] Gravot, A. (2008). Introduction au métabolisme secondaire chez les végétaux. Equipe Physiologie Végétale, UMR 118 APBV. Université de Rennes 1-L2.
- [104] Li S, Yuan W, Deng G, Wang P, Yang P, Aggarwal BB. Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.). *Pharm Crop*. 2011; 2.
- [105] Zahra Ayati¹, Mahin Ramezani^{2,3}, Mohammad Sadegh Amiri⁴, Ali Tafazoli Moghadam^{5,6}, Hoda Rahimi⁵, Aref Abdollahzade⁵, Amirhossein Sahebkar^{7,8} and Seyed Ahmad Emami¹. Ethnobotany, Phytochemistry and Traditional Uses of *Curcuma* spp. and Pharmacological Profile of Two Important Species (*C. longa* and *C. zedoaria*): A Review.
- [106] Lugasi, A., Hovari, J., Sagi, K. V., and Biro, L. The role of antioxidant phytonutrients in the prevention of diseases. *Acta Biologica Szegediensis*. 2003, 47, 119-125.
- [107] Beta, T., Nam, S., Dexter, J.E., and Sapiststein, H.D. Phenolic Content and Antioxidant Activity of Pearled Wheat and Roller-Milled Fractions. *Cereal Chemistry*. 2005, 82, 390-393.
- [108] Kalili, K.M., and de Villiers, A. Recent developments in the HPLC separation of phenolic compounds. *Journal of Separation Science*. 2011, 34, 854-876.
- [109] Chemical Constituents and Biological Research on Plants in the Genus *Curcuma* Wen Sun, Shen Wang, Wenwen Zhao, Chuanhong Wu, Shuhui Guo, Gao Hongwei, Tao Hongxun, Jin-jian Lu, Yitao Wang & Xiu-ping Chen.
- [110] Dao, T. T., Nguyen, P. H., Won, H. K., Kim, E. H., Park, J., Won, B. Y. and Oh, W. K. Curcuminoids from *Curcuma longa* and their inhibitory activities on influenza Aneuraminidases. *Food Chem*. 2012, 134(1):21-28.
- [111] Yamada, K., Subeki, Nabeta, K., Yamasaki, M., Katakura, K. and Matsuura, H. Isolation of antibabesial compounds from *Brucea javanica*, *Curcuma xanthorrhiza*, and *Excoecaria cochinchinensis*. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 2009, 73(3):776-780.
- [112] Chokchaisiri, R., Innok, P. and Suksamrarn, A. Flavonoid glycosides from the aerial parts of *Curcuma comosa*. *Phytochem. Lett*. 2012, 5(2):361-366.
- [113] Lv, H.; She, G. Naturally occurring diarylheptanoids. *Pharm Crops*. 2010, 5, 1687-1708.

- [114] Chempakam, B.; Parthasarathy, V. A. Turmeric. In Chemistry of Spice, Parthasarathy, V. A.; Chempakam, B.; Zachariah, T. J., Eds. CABI: Cambridge. 2008; pp 97-123.
- [115] Milobedzka, J.; Kostanecki, S. V.; Lampe, V. Curcumin. Chem. Ber. 1910, 43, 2163-2170.
- [116] Pfeiffer, E.; Hhle, S.; Solyom, A. S.; Metzler, M. Studies on the stability of turmeric constituents. J. Food Engineer. 2003, 56, 257- 259.
- [117] Gupta, A. P.; Gupta, M. M.; Kumar, S. Simultaneous determination of curcuminoids in *Curcuma* samples using high performance thin layer chromatography. J. Liq. Chromatog. Related Technol. 1999, 22, 1561-1569.
- [118] Jitoe, A.; Masuda, T.; Tengah, I. G. P.; Suprpta, D. N.; Gara, I. W.; Nakatani, N. Antioxidant activity of tropical ginger extracts and analysis of the contained curcuminoids. J. Agric. Food Chem. 1992, 40, 1337-1340.
- [119] Bos, R.; Windono, T.; Woerdenbag, H. J.; Boersma, Y. L.; Koulman, A.; Kayser, O. HPLC-photodiode array detection analysis of curcuminoids in *Curcuma* species indigenous to Indonesia. Phytochem.Anal. 2007, 18, 118-122.
- [120] Nahar, L.; Sarker, S. D. Phytochemistry of the genus *Curcuma*. In Turmeric: the genus *Curcuma*, Ravindran, P. N.; Nirmal Babu, K.; Sivaraman, K., Eds. CRC Press: Boca Raton. 2007; pp 71-106.
- [121] Uehara, S.; Yasuda, I.; Takeya, K.; Itokawa, H. Terpenoids and curcuminoids of the rhizoma of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. J. Pharm. Soc. Jap. 1992, 112, 817-823.
- [122] Syu, W. J.; Shen, C. C.; Don, M. J.; Ou, J. C.; Lee, G. H.; Sun, C. M. Cytotoxicity of Curcuminoids and Some Novel Compounds from *Curcuma zedoaria*. J. Nat. Prod. 1998, 61, 1531-1534.
- [123] Kiuchi, F.; Goto, Y.; Sugimoto, N.; Akao, N.; Kondo, K.; Tsuda, Y. Nematocidal activity of turmeric: synergistic action of curcuminoids. Chem. Pharm. Bull. 1993, 41, 1640-1643.
- [124] Ramdayal.S., SURENDER. S.J., Sabina.Y., Sandeep. B., Habibullah. K., Mohamed. J. A. Simple, efficient, and improved synthesis of Biginelli-type compounds of curcumin as anticancer agents. Med Chem Res, 24, 2015, 636-644.

Références bibliographiques

- [125] Collin, S., Crouzet, J., & francophonie, A. universitaire de là. (2011). Polyphénols et procédés : Transformation des polyphénols au travers des procédés appliqués à l'agroalimentaire. Lavoisier.
- [126] Achat, S. Polyphénols de l'alimentation : Extraction, pouvoir antioxydant et interactions avec des ions métalliques.2013,261.
- [127] Chokchaisiri, R., Chaneiam, N., Svasti, S., Fucharoen, S., Vadolas, J. and Suksamrarn, A. Labdane diterpenes from the aerial parts of *Curcuma comosa* enhance fetal hemoglobin production in an erythroid cell line. *J. Nat. Prod.*2010, 73(4):724-728.
- [128] EDQM. Huiles essentielles – Aetherolea. Pharmacopée Européenne (2017). 9 ème éd.
- [129] Bakkali .F., Averbeck .S.,Averbeck. D., et Idaomar.M.Biological effects of essential oils--a review. *Food and Chemical Toxicology*. Feb. 2008, 46(2):446-75.
- [130] Dohare P., Garg U. Neuroprotective efficacy and therapeutic window of curcuma oil: in rat embolic stroke model. *BMC Complement Altern Med*: 8-55,2008.
- [131] Mohamed, S. M., El-aihi, S. E. and Motawe, H. M. Terpenoid from *Curcuma longa*. Egypt. *J. Pharm. Sci.* 2003, 43(1-2):139-151.
- [132] Lemjelled Lamiaa., (2015).Étude phytochimique et évaluation de différentes activités des extraits de *Pimpinella anisum*. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah.
- [133] Marianne Piochon., (2008).Étude Des Huiles Essentielles D'espèce Végétale De La Flore Laurentienne : Composition Chimique, Activités Pharmacologiques Et Hémisynthèse., 13.
- [134] Golding, B. T.; Pombo, E.; Christopher, J. S. Turmerones: isolation from turmeric and their structure determination. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 6, 363-364.
- [135] Cooray, N. F.; Jansz, E. R.; Ranatunga, J.; Wimalasena, S. Effect of maturity on some chemical constituents of tumeric (*Curcuma longa L.*). *J. Natn. Sci. Coun. Sri Lanka.* 1988, 16, 39-51.
- [136] Sharma, R. K.; Misra, B. P.; Sarma, T. C.; Bordoloi, A. K.; Pathak, M. G.; Leclercq, P. A. Essential oils of *Curcuma longa L.* from Bhutan. *J. Essent. Oil Res.* 1997, 9, 589-592.

- [137] Dewick P.M. *Médicinal Natural Products: a biosynthetic approach*. John Wiley & Sons (2002). 2ème éd. 2002. 507p.
- [138] Mergham.R. : *Eléments de biochimie végétale*, Bahaeddine, Editions, Algérie, 2009
- [139] William G. H : *Physiologie végétale*, Éditeur, De Boeck Supérieur, p282, (2003).
- [140] Huang, W., Zhang, P., Jin, Y. C., Shi, Q., Cheng, Y. Y., Qu, H. B. and Ma, Z. J. Cytotoxic diterpenes from the root tuber of *Curcuma wenyujin*. *Helv. Chim. Acta*. 2008,91(5):944-950.
- [141] Ma, Z. J., Meng, Z. K. and Zhang, P. Chemical constituents from the radix of *Curcuma wenyujin*. *Fitoterapia*. 2009, 80(6):374-376.
- [142] Wang, L., Zhang, M., Zhang, C. and Wang, Z. Alkaloid and sesquiterpenes from the root tuber of *Curcuma longa*. *Acta Pharm. Sinica*. 2008,43(7):724-727.
- [143] Baker ME Origin and diversification of steroids: co-evolution of enzymes and nuclear receptors. *Mol Cell Endocrinol*. 2011, 334:14–20. doi:10.1016/j.mce.2010.07.013.
- [144] Waters CM, Bonnie L. Bassler quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2005, 21:319–346. doi:10.1146/annurev.cellbio.21.012704.
- [145] Chen, J. J.; Tsai, C. S.; Hwang, T. L.; Shieh, P. C.; Chen, J. F.; Sung, P. J. Sesquiterpenes from the rhizome of *Curcuma longa* with inhibitory activity on superoxide generation and elastase release by neutrophils. *Food Chem*. 2010, 119, 974-980.
- [146] Chowdhury, J. U.; Nandi, N. C.; Bhuiyan, M. N. I.; Mobarok, M. H. Essential oil constituents of the rhizomes of two types of *Curcuma longa* of Bangladesh. *Bangladesh J. Sci. Ind. Res*. 2008, 43, 259-266.
- [147] Pant, M.; Misra, H.; Jain, D. C. Phytochemical Investigation of Ethyl Acetate Extract from *Curcuma aromatica Salisb*. Rhizomes. *Arabian J. Chem*. 2013, 6, 279–283.
- [148] Lee, J.; Jung, Y.; Shin, J.-H.; Kim, H. K.; Moon, B. C.; Ryu, D. H.; Hwang, G. S. Secondary Metabolite Profiling of *Curcuma* Species Grown at Different Locations Using GC/TOF and UPLC/Q-TOF-MS. *Molecules*. 2014, 19, 9535–9551

- [149] Kaewkroek, Y.; Nair, M. G. *Curcuma longa* and *Curcuma mangga* Leaves Exhibit Functional Food Property. *Food Chem.* 2012, 135, 634–640.
- [150] Ragasa, C. Y.; Laguardia, M. A.; Rideout, J. A. Antimicrobial Sesquiterpenoids and Diarylheptanoid from *Curcuma domestica*. *ACGC Chem. Res. Commun.* 2005, 18, 21–24.
- [151] Kim, K. I.; Kim, J. W.; Hong, B. S.; Shin, D. H.; Cho, H. Y.; Kim, H. K.; Yang, H. C. Antitumor, Genotoxicity and Anti-Clastogenic Activities of Polysaccharide from *Curcuma zedoaria*, *Mol. Cells.* 2000, 10(4), 392–398.
- [152] Matsuura, H.; Nomura, S.; Subeki Yamada, K.; Yamasaki, M.; Yamato, O.; Maede, Y.; Katakura, K.; Trimurningsih, C.; Chairul, Yoshihara, T.; Nabeta, K. Antibabesial Compounds from *Curcuma xanthorrhiza*, *Nat. Prod. Res.* 2007, 21(4), 328–333.
- [153] Makabe, H.; Maru, N.; Kuwabara, A.; Kamo, T.; Hirota, M. Anti-Inflammatory Sesquiterpenes from *Curcuma zedoaria*. *Nat. Prod. Res.* 2006, 20, 680–686.
- [154] Angel, G. R.; Menon, N.; Vimala, B.; Nambisan, B. Essential Oil Composition of Eight Starchy *Curcuma* Species. *Ind. Crops Prod.* 2014, 60, 233–238
- [155] Chai, L.; Liu, B. M.; Lin, X.; Li, X. Q.; Lai, M. X. Analysis of the Compositions of the Essential Oil from *Curcuma aromatica* by Gas Chromatography-Mass Spectrometry, *Zhong Yao Cai.* 2012, 35(7), 1102–1104.
- [156] Revathi, S.; Malathy, N. S. Antibacterial Activity of Rhizome of *Curcuma aromatica* and Partial Purification of Active Compounds, *Indian J. Pharm. Sci.* 2013, 75(6), 732–735
- [157] Abdel-Lateef, E.; Mahmoud, F.; Hammam, O.; El-Ahwany, E.; El-Wakil, E.; Kandil, S.; Taleb, H. A.; El-Sayed, M.; Hassenein, H. Bioactive Chemical Constituents of *Curcuma longa* L. Rhizomes Extract Inhibit the Growth of Human Hepatoma Cell Line (Hepg2). *Acta Pharm.* 2016, 66, 387–398.
- [158] Hassan, W.; Gul, S.; Rehman, S.; Kanwal, F.; Afridi, S.; Fazal, H.; Shah, Z.; Rahman, A.; Da Rocha, J. B., Gas Chromatography Coupled with Mass Spectrometric Characterization of *Curcuma Longa*: Protection against Pathogenic Microbes and Lipid Peroxidation in Rat's Tissue Homogenate, *Pakistan J. Pharm. Sci.* 2016, 29(2), 615–621.

- [159] Jantan, I.; Saputri, F. C.; Qaisar, M. N.; Buang, F. Correlation between Chemical Composition of *Curcuma domestica* and *Curcuma xanthorrhiza* and Their Antioxidant Effect on Human Low-Density Lipoprotein Oxidation. *Evid.Based Complement.Altern. Med.* 2012, 5, 1–10.
- [160] Biren N.S,Dikshit C.M,Humal A.B and Kinara M.M. Phyto-pharmacological Profile And Potential Therapeutic Uses Of *Curcuma aromatic* *Pharmacology online* 2: 918-930 2010.
- [161] Hu B, Shen KP, An HM, Wu Y and Du Q. Aqueous extract of *Curcuma aromatic* induces apoptosis and G2/M arrest in human colon carcinoma LS-174-T cells independent of p53. *Cancer Biother Radiopharm.* 2011; 26(1): 97-104.
- [162] Xiang H, Zhang L, Yang Z, Chen F, Zheng X, Liu X. Chemical compositions, antioxidative, antimicrobial, anti-inflammatory and antitumor activities of *Curcuma aromaticasalisb.*Essential Oils. *Ind Crops Prod.* 2017; 108:6–16; doi:10.1016/J.Indcrop.2017.05.058.
- [163] Cheng JH, Wu WY, Liu WS, Chang G, Liu YL, Yang ZG, Zhou H. Treatment of 17 cases of patients with primary liver cancer with *Curcuma Aromatica* oil infused via hepatic artery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi.* 1999; 7:92.
- [164] Li Y, Wo JM, Liu Q, Li X. Martin RCG. Chemoprotective effects of *Curcuma Aromatica* on esophageal carcinogenesis. *Ann Surg Oncol*, 2009; 16:515–23; doi:10.1245/S10434-008-0228-0.
- [165] Hou XL, Hayashi-Nakamura E, Takatani-Nakase T, Tanaka K, Takahashi K, Komatsu K, Takahashi K. Curdione plays an important role in the inhibitory effect of *Curcuma Aromatica* on CYP3A4 in Caco-2 cells. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011:1–9; doi:10.1093/ Ecam/Nep229.
- [166] Yu J, Zhou X, He X, Dai M, Zhang Q. Curcumin induces apoptosis involving Bax/Bcl-2 in human hepatoma SMMC-7721 cells. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12:1925–9.
- [167] Dai ZJ, Tang W, Lu WF, Gao J, Kang HF, Ma XB, Min WL, Wang XJ, Wu WY. Antiproliferative and apoptotic effects of B- elemene on human hepatoma Hepg2 cells. *Cancer Cell Int.* 2013; 13: 27; doi:10.1186/1475- 2867-13-27.

- [168] He YJ, Kuchta K, Lv X, et al. Curcumin, the main active constituent of turmeric (*Curcuma longa* L.), induces apoptosis in hepatic stellate cells by modulating the abundance of apoptosis-related growth factors. *Z Naturforsch C* 2015; 70: 281-5.
- [169] Suphim B, Prawan A, Kukongviriyapan U, Kongpetch S, Buranrat B, Kukongviriyapan V. Redox modulation and human bile duct cancer inhibition by curcumin. *Food Chem Toxicol.* 2010; 48: 2265-72.
- [170] Chen Y, Zhong W, Chen B, Yang C, Zhou S, Liu J. Effect of curcumin on vascular endothelial growth factor in hypoxic HepG2 cells via the insulin-like growth factor 1 receptor signaling pathway. *Exp Ther Med.* 2018; 15: 2922-8.
- [171] Tyagi AK, Prasad S, Yuan W, Li S, Aggarwal BB. Identification of a novel compound (beta-sesquiphellandrene) from turmeric (*Curcuma longa*) with anticancer potential: comparison with curcumin. *Invest New Drugs.* 2015; 33: 1175-86.
- [172] C.-M.Zhang, P.-H.Fan, M. Li, and H.-X. Lou. "Two new sesquiterpenoids from the rhizomes of *Curcuma xanthorrhiza*," *Helvetica Chimica Acta.* 2014 vol. 97, no. 9, pp. 1295–1300.
- [173] Y. Cheah, F. Nordin, R. Sarip et al., "Combined xanthorrhizol-curcumin exhibits synergistic growth inhibitory activity via apoptosis induction in human breast cancer cells MDA-MB-231," *Cancer Cell International*, 2009, vol. 9, no. 1, pp. 1–12,.
- [174] H. P. A. Mary, G. K. Susheela, S. Jayasree, A. M. Nizzy, B. Rajagopal, and S. Jeeva. "Phytochemical characterization and antimicrobial activity of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb," *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* 2012, vol. 2, no. 2, pp. 637–640.
- [175] M. Lechtenberg, B. Quandt, and A. Nahrstedt, "Quantitative determination of curcuminoids in *Curcuma* rhizomes and rapid differentiation of *Curcuma domestica* val. and *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. by capillary electrophoresis," *Phytochemical Analysis.* 2004, vol. 15, no. 3, pp. 152–158.
- [176] H. Itokawa, F. Hirayama, K. Funakoshi. And K. Takeya, "Studies on the antitumor bisabolane sesquiterpenoids isolated from *Curcuma xanthorrhiza*," *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 1985, vol. 33, no. 8, pp. 3488–3492.

- [177] M.-A. Choi, S. H. Kim, W.-Y. Chung, J.-K. Hwang, and K.-K. Park, "Xanthorrhizol, a natural sesquiterpenoid from *Curcuma xanthorrhiza*, has an anti-metastatic potential in experimental mouse lung metastasis model," *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004, vol. 326, no. 1, pp. 210–217.
- [178] N. Ismail, A. H. Pihie, and M. Nallappan. "Xanthorrhizol induces apoptosis via the up-regulation of bax and p53 in HeLa cells," *Anticancer Research*. 2005, vol. 25, pp. 2221–2227.
- [179] T. Handayani, S. Sakinah, M. Nallappan, and A. H. Pihie. "Regulation of p53-, Bcl-2- and caspase-dependent signaling pathway in xanthorrhizol-induced apoptosis of HepG2 hepatoma cells," *Anticancer Research*. 2007, vol. 27, pp. 965–971.
- [180] S. F. Oon, M. Nallappan, T. T. Tee et al., "Xanthorrhizol: a review of its *pharmacological activities and anticancer properties*," *Cancer Cell International*. 2015, vol. 1, no. 100, pp. 1–15.
- [181] Lakshmi, S., Padmaja, P. and Remani. Antitumour effects of isocurcumenol isolated from *curcuma zedoaria* rhizomes on human and murine cancer cells. *Int. J. Med. Chem.* 2011, 1: 1-13.
- [182] Pamplona, C.R., Souza, M.M., Machado, M.S., Cechinel, F.V., Navarro, D., Yunes, R.A., Delle MF, Niero R. Seasonal variation and analgesic properties of different parts from *Curcuma zedoaria* Roscoe (Zingiberaceae) grown in Brazil. *Z Naturforsch C*. 2006, 61, 6- 10.58.
- [183] Jung EB, Trinh TA, Lee TK, et al., Curcuzedoalide contributes to the cytotoxicity of *Curcuma zedoaria* rhizomes against human gastric cancer AGS cells through induction of apoptosis. *J Ethnopharmacol* 2018; 213: 48-55.
- [184] Gao XF, Li QL, Li HL, et al., Extracts from *Curcuma zedoaria* Inhibit Proliferation of Human Breast Cancer Cell MDA-MB-231 *In Vitro*. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014; 730678.
- [185] Zhou L, Zhang K, Li J, et al., Inhibition of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis involved in reproductive toxicity induced by sesquiterpenoids of *Curcuma zedoaria* in rats. *Reprod Toxicol*. 2013; 37: 62-9.

- [186] Carvalho FR, Vassão RC, Nicoletti MA, Maria DA. Effect of *Curcuma zedoaria* crude extract against tumor progression and immunomodulation. *J Venom Anim Toxins*. 2010; 16: 324-41.
- [187] Ajaikumar B. Kunnumakkara, Preetha Anand, Bharat B. Aggarwal. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. *Cancer Letters*. 2008, 269: 199–225.
- [188] B.B. Aggarwal, Y.H. Surh, S. Shishodia. The molecular targets and therapeutics of curcumin in health and disease *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2007, vol. 995, Springer Publication.
- [189] V.S. Vadhan, D. Weber, S. Giralt, R. Alexanian, S. Thomas, X. Zhou, P. Patel, C. Bueso-Ramos, R. Newman, B.B. Aggarwal, Curcumin downregulates NF- κ B and related genes in patients with multiple myeloma: results of a phase 1/2 study, *Am. Soc. Hematol*. 2007.
- [190] N. Dhillon, B.B. Aggarwal, L. Li, P. Chiao, F. Sarkar, R.A. Wolff, R. Kurzrock. Phase II trial of curcumin (diferuloyl methane), an NF- κ B inhibitor, in patients with advanced pancreatic cancer, *J. Clin. Oncol*. 24. 2006, 14151.
- [191] Bernard M, Couderc R, Cynober L. Les aliments traditionnels: Remèdes de bonne femme Ou pharmacopée du xxie siècle l'exemple de la curcumine. 2005; *Cah.Nutr.Diét*. 40 (6): 325-333.
- [192] Aggarwal BB, Sethi G, Ahn KS, et al., Targeting signaltransducer-and-activator-of-transcription-3 for prevention and therapy of cancer: modern target but ancient solution. *Ann NY Acad Sci*. 2006, 1091, 151–169.
- [193] Bharti AC, Donato N & Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive and IL-6-inducible STAT3 phosphorylation in human multiple myeloma cells. *J Immunol*. 2003, 171, 3863–3871.
- [194] Mackenzie GG, Queisser N, Wolfson ML, et al., Curcumin induces cell-arrest and apoptosis in association with the inhibition of constitutively active NF-kappaB and STAT3 pathways in Hodgkin's lymphoma cells. *Int J Cancer*. 2008, 123, 56–65.

- [195] Han SS, Chung ST, Robertson DA, et al., Curcumin causes the growth arrest and apoptosis of B cell lymphoma by downregulation of egr-1, c-myc, bcl-XL, NF-kappa B, and p53. *Clin Immunol.* 1999, 93, 152–161.
- [196] Fujio Y, Kunisada K, Hirota H, et al., Signals through gp130 upregulate bcl-x gene expression via STAT1-binding cis-element in cardiac myocytes. *J Clin Invest.* 1997, 99, 2898–2905.
- [197] Sinibaldi D, Wharton W, Turkson J, et al., Induction of p21WAF1/CIP1 and cyclin D1 expression by the Src oncoprotein in mouse fibroblasts: role of activated STAT3 signaling. *Oncogene.* 2000, 19, 5419–5427.
- [198] C.S. Williams, M. Mann, R.N. Du Bois, The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development, *Oncogene* 18, 1999, 7908–7916.
- [199] K.S. Chun, Y.S. Keum, S.S. Han, Y.S. Song, S.H. Kim, Y.J. Surh. Curcumin inhibits phorbol ester-induced expression of cyclooxygenase-2 in mouse skin through suppression of extracellular signal-regulated kinase activity and NF-kappaB activation, *Carcinogenesis* 24. 2003, 1515– 1524.
- [200] B.B. Aggarwal, S. Shishodia, Y. Takada, S. Banerjee, R.A. Newman, C.E. Bueso-Ramos, J.E. Price. Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice, *Clin. Cancer Res.* 11, 2005, 7490–7498.
- [201] V.S. Vadhan, D. Weber, S. Giralt, R. Alexanian, S. Thomas, X. Zhou, P. Patel, C. Bueso-Ramos, R. Newman, B.B. Aggarwal, Curcumin downregulates NF-jB and related genes in patients with multiple myeloma: results of a phase1/2 study, *Am. Soc. Hematol.* 2007.
- [202] B.B. Aggarwal, I.D. Bhatt, H. Ichikawa, K.S. Ahn, G. Sethi, S. Sandur, C. Sundaram, N. Seeram, S. Shishodia. Curcumin-Biological and Medicinal Properties, the CRC Press, *Boca Raton, FL.* 2006, 297–368.
- [203] L. Kortula, J.Y. Cheung, J. Mendelsohn, R. Kumar. Inhibition of ligand-induced activation of epidermal growth factor receptor tyrosine phosphorylation by curcumin, *Carcinogenesis* 18, 1995, 1741–1745.

- [204] K.N.J.L. Arbiser, R. Rohan, R. van Leeuwen, M.T. Huang, C. Fisher, E. Flynn, B. HR. Curcumin is an *in vivo* inhibitor of angiogenesis, *Mol. Med.* 4 (6) , 1998, 376–383.
- [205] B.M.A.E. Gururaj, D.A. Venkatesh, D. Marme', B.P. Salimath. Molecular mechanisms of anti-angiogenic effect of curcumin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 297 (4), 2002, 934–942.
- [206] K. Nakamura, Y. Yasunaga, T. Segawa, D. Ko, J.W. Moul, S. Srivastava, J.S. Rhim. Curcumin down-regulates AR gene expression and activation in prostate cancer cell lines, *Int. J. Oncol.* 21, 2002, 825–830.
- [207] E.J. Dean, M. Ranson, F. Blackhall, S.V. Holt, C. Dive. Novel therapeutic targets in lung cancer: Inhibitor of apoptosis proteins from laboratory to clinic, *Cancer Treat Rev.* 33 , 2007, 203–212.
- [208] E. Liu, J. Wu, W. Cao, J. Zhang, W. Liu, X. Jiang, X. Zhang. Curcumin induces G2/M cell cycle arrest in a p53- dependent manner and upregulates ING4 expression in human glioma, *J. Neurooncol.* 85, 2007, 263–270.
- [209] S. Shankar, R.K. Srivastava, Involvement of Bcl-2 family members, phosphatidylinositol 30 -kinase/AKT and mitochondrial p53 in curcumin (diferulolylmethane)-induced apoptosis in prostate cancer, *Int. J. Oncol.* 30, 2007, 905–918.
- [210] Gaurisankar S, Tanya D. Anti-cancer effects of curcumin: cycle of life and death. *Cell Div.* 2008; 3: 14.
- [211] Alao, J.P. The regulation of cyclin D1 degradation: Roles in cancer development and the potential for therapeutic invention. *Mol. Cancer.* 2007, 6, 24–24, doi: 10.1186/1476-4598-6-24.
- [212] Sa, G.; Das, T. Anti-cancer effects of curcumin: Cycle of life and death. *Cell Div.* 2008, 3, 1.
- [213] Massagué, J. G1 cell-cycle control and cancer. *Nature.* 2004, 432, 298.
- [214] Donnellan, R. Chetty, R. Cyclin D1 and human neoplasia. *Mol. Pathol.* 1998, 51, 1.

Références bibliographiques

- [215] P.S.T. Choudhuri, T. Das, G. Sa. Curcumin selectively induces apoptosis in deregulated cyclin D1-expressed cells at G2 phase of cell cycle in a p53-dependent manner, *J. Biol. Chem.* 20, 2005, 20059–20068.

Résumé

Le genre *Curcuma*, qui est la source la plus importante de curcumine, a été largement utilisé dans différentes médecines traditionnelles. Diverses espèces de *Curcuma* ont longtemps été utilisées à plusieurs fins telles que les troubles gastro-intestinaux, la douleur, les affections inflammatoires, les plaies, ainsi que pour la prévention du cancer. Ce travail s'est focalisé sur les études phytochimiques et l'évaluation de l'activité anticancéreuse menées sur les extraits des quatre espèces : *C. aromatica*, *C. longa*, *C. xanthorrhiza* et *C. zedoaria*. Il s'agit des plantes vivaces de la famille des zingibéracées. L'analyse phytochimique a montré que *Curcuma* se compose de diverses classes de composés, y compris les alcaloïdes, les flavonoïdes, les curcuminoides et des terpénoïdes, qui formaient les bases de ses activités pharmacologiques. Les données examinées ont également révélé que *Curcuma* possède des effets anticancéreux. Une pléthore de recherches *in vitro* et *in vivo* ainsi que des essais cliniques menés au cours des dernières décennies confirment le potentiel de la curcumine et les sesquiterpènes en tant qu'agents anticancéreux. Au niveau moléculaire, la curcumine cible de nombreuses voies, mettant en évidence sa capacité à inhiber la cancérogenèse à plusieurs niveaux et ainsi, à contourner potentiellement le développement de résistances.

Mots-clés : *Curcuma*, curcumine, activité anticancéreuse, sesquiterpènes, analyse phytochimique.

Abstract

The genus *Curcuma*, which is the most important source of curcumin, has been widely used in various traditional medicines. Various species of *Curcuma* have long been used for several purposes such as gastrointestinal disorders, pain, inflammatory conditions, wounds, as well as for cancer prevention. This work focused on all the phytochemical studies and the evaluation of anticancer activity carried out on extracts of the four species: *C. aromatica*, *C. longa*, *C. xanthorrhiza* and *C. zedoaria*. These are perennials of the Zingiberaceae family. Phytochemical analysis showed that *Curcuma* contains various classes of compounds, including alkaloids, flavonoids, curcuminoids and terpenoids, which formed the basis of its pharmacological activities. The examined data also revealed that turmeric has anti-cancer effects. A plethora of *in vitro* and *in vivo* research as well as clinical trials conducted over the past decades confirm the potential of curcumin and sesquiterpenes as anticancer agents. At the molecular level, curcumin targets several pathways, demonstrating its ability to inhibit carcinogenesis at several levels and thus potentially bypass the development of resistance.

Keywords: *Curcuma*, curcumin, anticancer activity, sesquiterpenes, phytochemical analysis.

ملخص

يستخدم جنس الكركم، وهو أهم مصدر للكركمين، على نطاق واسع في العديد من الأدوية التقليدية. لطالما استخدمت أنواع مختلفة من الكركم لعدة أغراض مثل اضطرابات الجهاز الهضمي، والألم، والحالات الالتهابية، والجروح، وكذلك للوقاية من السرطان. يركز هذا العمل على الدراسات الكيميائية النباتية وتقييم النشاط المضاد للسرطان الذي تم إجراؤه على مستخلصات الأنواع الأربعة: *C. Aromatic* و *C. Longa* و *C. Xanthorrhiza* و *C. Zedoaria*. هذه النباتات من عائلة Zingiberaceae أظهر التحليل الكيميائي النباتي أن الكركم يتكون من فئات مختلفة من المركبات، بما في ذلك القلويدات و الفلافونيدات و الكوركومينويد و التربينويد، و التي شكلت أساس أنشطتها الدوائية. أظهرت البيانات التي تمت مراجعتها أيضًا أن الكركم يمتلك تأثيرات مضادة للسرطان. تؤكد مجموعة كبيرة من الأبحاث في المختبر و الحي و كذلك التجارب السريرية التي أجريت على مدى العقود الماضية إمكانات الكركمين و سيسكيتيربين كعوامل مضادة للسرطان. على المستوى الجزيئي، يستهدف الكركمين العديد من المسارات، مما يدل على قدرته على منع السرطنة على عدة مستويات و بالتالي تجاوز تطور المقاومة.

الكلمات المفتاحية: الكركم، الكركمين، النشاط المضاد للسرطان، سيسكيتيربينيس، التحليل الكيميائي النباتي.