

Dossier Scientifique **NUTRALGIC**



Octobre 2006

NUTRALGIC

Nutralgic de Santé Verte est une formule naturelle pour une double action
calme rapidement les inflammations
réduit l'usure des cartilages

9 à 10 millions de Français souffrent des symptômes de l'arthrose

L'ostéoarthrite = destruction du cartilage (par l'interleukine 1 notamment)
+ inflammation (due aux prostaglandines)

NUTRALGIC contient du TSE (*Turmeric Supercritical Extract*) qui est un agent anti-inflammatoire naturel à double action :

- action rapide sur les symptômes inflammatoires dont la douleur
- action significative contre la destruction du cartilage

Qu'est ce que le TSE ?

- Sélection et préparation scientifiques des matières premières
- Extrait naturel unique standardisé et stable en curcumine et turmérone
- Composition en principes actifs déterminée par des études cliniques
- Efficace sur tous les facteurs de l'inflammation
- Seule composition active végétale actuellement disponible sur le marché
- Extraction écologique sans solvant (CO₂ supercritique) combinée avec une extraction alcoolique
- Complexation des principes actifs pour augmenter l'absorption et apporter une action rapide
- Facile à prendre (1 seul comprimé par jour)
- Excellente tolérance (constituants du comprimé et dosages adéquats) : pas d'effet secondaire (n'agresse pas l'estomac)

SOMMAIRE

Partie I : données administratives et résumé du dossier page 3

- I.1. Renseignements administratifs
- I.2. Résumé des caractéristiques du produit
- I.3. Etiquetage et notice

Partie II : documentation scientifique page 4

II.1. L'inflammation page 4

- II.1.1. Généralités sur l'inflammation
- II.1.2. Les causes de l'inflammation
- II.1.3. L'arthrose : troubles ostéo-articulaires

II.2. Des traitements de l'inflammation : les AINS page 6

- II.2.1. Mode d'action et effets
- II.2.2. Classification des AINS (9)
- II.2.3. Indications des AINS
- II.2.4. AINS et effets secondaires

II.3. Le Curcuma longa et le TSE page 7

- II.3.1. Le Curcuma longa
- II.3.2. Composition particulière du curcuma longa
- II.3.3. Le TSE (Turmeric Supercritical Extract)
- II.3.4. Les Preuves Cliniques de l'efficacité du TSE
 - II.3.4.1. La curcumine et les inflammations
 - II.3.4.2. Autres études sur la curcumine
 - II.3.4.3. Etudes justifiant les doses de principes actifs présentes dans le TSE

II.4. A qui s'adresse le TSE ? page 11

II.5. Conditions d'utilisation page 11

Partie III : méthode de préparation du produit fini page 12

- III.1. Origine et production
- III.2. Conception du TSE
- III.3. Normes de qualité et traçabilité

Glossaire page 13

Bibliographie page 13

Partie I : données administratives et résumé du dossier

I.1. Renseignements administratifs

Responsable de la mise sur le marché et de la commercialisation

Santé Verte Ltd.

Unit E / Foster Road
Ashford Business Park
Sevington, Ashford
Kent, TN24 0SH
Tél. : 44 (0) 1233 504 444
Fax : 44 (0) 1233 504 450
www.sante-verte.com

I.2. Résumé des caractéristiques du produit

Certains principes actifs du *Curcuma longa*, ont la capacité de diminuer les symptômes de l'inflammation. Grâce à un procédé d'extraction particulier, l'extraction supercritique, NUTRALGIC a pu être élaboré. Ce Curcuma Super-Actif à bases d'extraits naturels standardisés en curcumine et en turmérone a une action positive sur les médiateurs de l'inflammation.

Les ingrédients de NUTRALGIC sont traditionnellement utilisés en cas de douleurs d'origine inflammatoire et dans les manifestations articulaires douloureuses (anti-inflammatoire naturel).

En aucun cas les renseignements donnés ne peuvent se substituer à un avis médical et chaque utilisateur est tenu responsable de ses propres actes, de sa santé et de sa sécurité.

I.3. Etiquetage et notice

NUTRALGIC est un complément alimentaire contenant deux extraits de *Curcuma longa* L.. Le premier extrait est obtenu par extraction supercritique, standardisé en turmérone totale. Le deuxième est obtenu par extraction éthanolique puis recristallisé par le méthanol (les résidus étant contrôlés selon la limite établie par la législation), standardisé en curcumine.

Ces deux extraits sont formulés sur un mélange de β -cyclodextrine et de polysorbate pour une meilleure solubilité et assimilation.

Les ingrédients de NUTRALGIC sont tous certifiés alimentaires.

Pour 1 comprimé :

TSE (Turmeric Supercritical Extract) :

- *Extrait alcoolique de curcuminoïdes* à partir de rhizome de *Curcuma longa*, à teneur garantie à **minimum à 90% de curcumine pure** sur complexe de β -cyclodextrine

- *Huile essentielle de curcuma supercritique* à partir de rhizome de *Curcuma longa*, à teneur garantie à **60% minimum de turmérone** sur complexe de β -cyclodextrine

Apportant :

- de la curcumine pure complexée

bioéquivalent à une dose orale de **1200 mg de curcumine libre**

- des turmérone complexées

bioéquivalent à une dose orale de **0,07 ml d'huile essentielle de turmérone libres**

Ingrédient : cellulose microcristalline, phosphate di-calcique, carbonate de magnésium, polysorbate 80, cyclodextrine, mono et diglycérides d'acides gras, stéarate de magnésium végétal, curcumine, acide ascorbique, huile essentielle de curcuma supercritique.

Enrobage : hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, acide stéarique, colorants (E171, E104, E172)

Conseils d'utilisation :

Comme complément alimentaire, prendre avec un grand verre d'eau

- 1 comprimé par jour en cas d'inflammation chronique

- 1 comprimé 2 à 3 fois par jour en cas d'inflammation de forte intensité.

- 2 comprimés 3 fois par jour en cas d'inflammation de très forte intensité.

Pas d'effet secondaire.

Contre-indications : femmes enceintes et allaitantes.

Partie II : documentation scientifique

II.1. L'inflammation

II.1.1. Généralités sur l'inflammation

*Asthme, artériosclérose, maladie d'Alzheimer... Ces trois pathologies touchent des organes radicalement différents mais se révèlent étonnamment semblables sur le plan des mécanismes biologiques. Toutes impliquent, en effet, **une inflammation chronique d'un organe** : le poumon, la paroi artérielle ou certaines régions du cerveau. Le système immunitaire s'emballe au point de s'attaquer aux tissus de l'organisme qu'il est censé protéger des agressions extérieures. Les maladies auto-immunes représentent une forme paroxystique du trouble inflammatoire, dont on découvre régulièrement de nouvelles conséquences.*

Quand les défenses s'emballent

L'inflammation est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression. Cette réponse fait intervenir des phénomènes d'immunité - c'est à dire de résistance aux agressions. Inflammation n'est pas synonyme d'infection mais l'infection peut être cause d'inflammation.

Mécanisme de l'inflammation

Quand notre organisme subit une agression, telle qu'une radiothérapie par exemple, c'est-à-dire l'utilisation de rayons pour combattre un cancer entre autres, des cellules spécialisées, les mastocytes, vont libérer de l'histamine et de la sérotonine, qui sont deux hormones destinées à favoriser la vasodilatation (ouverture des vaisseaux) dans la partie affectée. Ce mécanisme va provoquer rougeur et chaleur. Les petits vaisseaux sanguins, transportant une énorme quantité de toxines, laissent échapper du liquide, qui, en sortant de ces vaisseaux, va s'infiltrer dans les tissus. Cela aura pour conséquence une infiltration de ces derniers, et un gonflement entraînant une sensation douloureuse (traduction de la stimulation des terminaisons nerveuses locales).

D'autres globules blancs, en dehors des mastocytes, vont intervenir, permettant ainsi en quelque sorte, le nettoyage et l'assainissement puis la restauration des tissus endommagés.

Réaction de l'organisme cas d'inflammation trop importante

Dans ce cas, il fait intervenir des hormones appelées corticostéroïdes. Parfois une barrière est franchie, et l'organisme ne peut plus lutter contre l'inflammation.

Symptômes

L'inflammation va se traduire dans l'organisme, par des perturbations biologiques qui se nomment **syndrome inflammatoire**. Quand il est grave, il s'accompagne d'une altération de l'état général avec :

- Asthénie (fatigue intense)
- Fièvre
- Anorexie (perte d'appétit)
- Amaigrissement

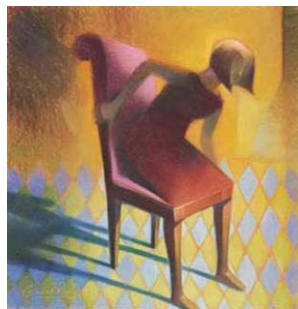
II.1.2. Les causes de l'inflammation

L'inflammation peut être causée par des agressions physiques (comme le chaud, le froid, les radiations ionisantes), chimiques (occasionnées par des composés acides ou basiques, des toxines bactériennes). Elle peut être la conséquence d'une infection (en rapport avec la présence dans l'organisme d'organismes vivants pathogènes tels que bactéries, virus, parasites ou champignons). Elle peut être provoquée par une réaction immunitaire secondaire à la réintroduction dans l'organisme d'un antigène (allergie) tel qu'un antibiotique. Elle est enfin souvent la conséquence d'une nécrose tissulaire, elle-même secondaire à de nombreuses causes, par exemple une occlusion artérielle.

II.1.3. L'arthrose : troubles ostéo-articulaires

Quelques données chiffrées :

- 9 à 10 millions de Français souffrent des symptômes de l'arthrose, 50% des sujets de plus de 65 ans présentent une arthrose radiologique. (ministère de la santé)
- Dans le monde, 9,6% des hommes et 18% des femmes de plus de 60 ans sont affectés.
- D'ici 2020, l'arthrose sera la 4^{ème} cause d'incapacité.
- Des études radiographiques aux USA et en Europe dans les populations âgées de plus de 45 ans, montrent des taux plus hauts d'arthrose au niveau du genou : 14,1% des hommes, 22,8% des femmes.
- 1,8 milliard d'euros (soit près de 12 milliards de francs) sont dépensés chaque année pour la prise en charge de l'arthrose
- Ces dépenses représentent 1,7% des dépenses de l'assurance maladie avec un doublement en moins de 10 ans



- Les hospitalisations coûtent 0,8 milliards d'euros (incluant la mise en place de 120.000 prothèses de hanche ou de genou consécutives à l'arthrose).

(5) <http://www.mon-arthrose.com/main/maladie/chiffres.htm>

La définition de l'arthrose est anatomique et radiologique :

Définition anatomique de l'arthrose : c'est l'usure du cartilage de 2 surfaces articulaires en miroir.

Définition radiologique de l'arthrose : c'est la diminution de l'épaisseur de l'interligne articulaire du genou (séparant le fémur du tibia).

Par contre, les symptômes perçus par le patient n'entrent pas dans la définition de l'arthrose : douleur, gonflement, désaxation.

L'arthrose est le résultat d'un certain nombre de conditions biologiques ou mécaniques qui aboutissent à une usure :

- les déformations du membre inférieur -jambes arquées ou jambes en X- lorsqu'elles sont importantes ;
- les lésions post-traumatiques : séquelles de fracture, séquelles de lésions méniscales et ligamentaires : l'arthrose survient en général une vingtaine d'années après ces lésions lorsqu'elles n'ont pas été correctement traitées ;
- la nécrose : c'est une zone d'os mort, véritable carie intra-osseuse au contact du cartilage articulaire ;
- évolution d'une maladie inflammatoire type polyarthrite, rhumatisme psoriasique ...
- enfin très souvent l'arthrose est idiopathique c'est à dire sans cause connue décelable.

http://www.arthrosedugenou.com/francais/qu_est_ce_que_arthrose.htm



Genou sain



Arthrose du genou

- Les tissus sains sont attaqués par le système immunitaire
- Le revêtement de protection de l'articulation (membrane synoviale) s'épaissit, il y a amplification de l'inflammation jusque destruction totale du cartilage



L'arthrose semble être due à un déséquilibre entre la fabrication du cartilage et sa destruction : la 2nde prédomine. Cela entraîne une perte d'élasticité du cartilage, une fragilisation. Sa capacité à amortir les chocs diminue. Les tendons et ligaments autour sont mal étirés entraînant des douleurs. De plus, des fragments de cartilage usé envahissent progressivement le liquide synovial et la membrane synoviale devient enflammée. De « l'eau dans le genou » apparaît qui amplifie la chute de capacité d'amortissement.

Cette destruction du cartilage est due à des facteurs mécaniques mais aussi à des facteurs chimiques : des cytokines telles que l'interleukine-1 (IL-1) qui est un messager intercellulaire et un agent pro-inflammatoire puissant impliqué dans la régulation inflammatoire agit à 2 niveaux dans l'arthrose (6) :

- Les cytokines activent :

Les **chondrocytes** : cellules qui détruisent le cartilage en libérant des métalloprotéines. Cela entraîne une augmentation du nombre de récepteurs à l'interleukine sur les chondrocytes.

Les **ostéoclastes** : ces cellules agissent dans la destruction du tissu osseux alors que les ostéoblastes agissent dans sa construction.

- Les cytokines provoquent une réaction inflammatoire entraînant une augmentation de la synthèse des **interleukine 1 et alpha-TNF (Tumor Necrosis Factor)** qui stimulent la production des métalloprotéases* (MMPs), des radicaux libres, du monoxyde d'azote (NO) et des **prostaglandines* inflammatoires (PG) responsables des signes de l'inflammation.**

Une manière de désactiver la synthèse de ces prostaglandines nocives est la voie d'inhibition des cyclo-oxygénases qui peut être COX-2 (cyclo-oxygénase 2) sélective ou pas (7).

Mécanisme d'action des cyclo-oxygénases :

La cyclo-oxygénase (COX) est une protéine, une enzyme qui permet la formation de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. La COX intervient donc au sommet d'une cascade de réactions aboutissant à la formation de substances impliquées dans :

- l'inflammation (rougeur, douleur, ...) ;
- la fièvre ;
- l'agrégation des plaquettes sanguines (à faible dose seulement) ;
- la protection de la muqueuse de l'estomac.

Cette cyclo-oxygénase existe sous plusieurs formes dont chacune a ses spécificités :

- **COX-1 est plutôt impliquée dans les phénomènes plaquettaires et stomacaux**
- **COX-2 est spécifique de l'inflammation et de la fièvre**

La polyarthrite rhumatoïde :

La polyarthrite rhumatoïde est caractérisée par une réponse inflammatoire trop importante de l'organisme entraînant une destruction du cartilage et apparition de la douleur. Après administration d'inhibiteurs sélectifs de **COX-2**, les marqueurs de l'inflammation se retrouvent à leur niveau basal en même temps que la disparition de l'œdème.

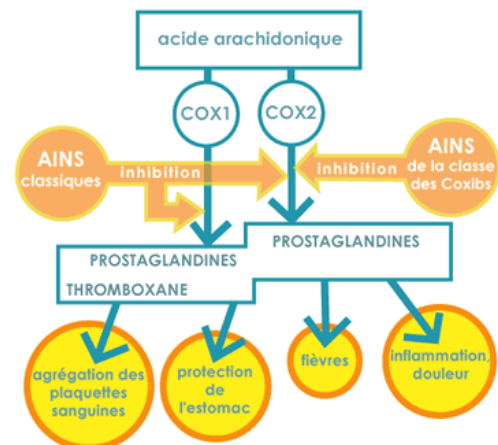
II.2. Des traitements de l'inflammation : les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)

Cette classe est très vaste, elle contient l'aspirine, l'ibuprofène et beaucoup d'autres molécules. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés par voie générale (orale, rectale ou injectable) ou par voie locale (crème, pommade, ...).

II.2.1. Mode d'action et effets

Toutes les molécules de cette classe ont, à peu de choses près, le même mode d'action. Ce sont des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX) c'est-à-dire qu'ils bloquent son action. (8)

Ainsi, les anti-inflammatoires en provoquant l'inhibition des deux cyclo-oxygénases entraînent une baisse des quantités de prostaglandines et de thromboxanes produites et donc :



- | | |
|----------------------------------|------------------------------------|
| ➡ de l'inflammation | ➡ action anti-inflammatoire |
| ➡ de la fièvre | ➡ action antipyrétique |
| ➡ de l'agrégation des plaquettes | ➡ action antiagrégant plaquettaire |
| ➡ de la protection de l'estomac | ➡ action ulcérogène |

Les AINS agissent sur la phase aiguë et la phase chronique de l'inflammation, sachant que les réactions dépendent de l'agent causal et du tissu concerné. Ces médicaments stoppent les symptômes classiques de l'inflammation : gonflement, chaleur, douleur.

L'inflammation est un processus extrêmement fréquent en médecine expliquant l'utilisation très large des AINS ainsi que leur banalisation. Leur prescription est néanmoins l'apanage de la rhumatologie (rhumatismes inflammatoires). Le rôle ubiquitaire des prostaglandines dans l'organisme (coagulation, bronchomotricité, filtration rénale, contractions utérines, neurotransmission chimique) expliquera des indications très variées de ces AINS ainsi que leurs effets indésirables.

II.2.2. Indications des AINS

Rhumatologie

ORL et stomatologie

Traumatologie

Gynécologie (dysménorrhées)

Phlébologie (phlébites superficielles)

Urologie : traitement de la **colique néphrétique**

Cancérologie : douleur ; hypercalcémies

Cardiovasculaire : **prévention d'accidents ischémiques** (action antiplaquettaire).

II.2.3. AINS et effets secondaires

Les AINS sont des produits à risque. Beaucoup de produits ont été retirés du marché ou limités dans leurs indications : Alclofénac et risque cutané ; Benoxaprofen et insuffisance rénale et hépatotoxicité ; Isoxicam et syndrome de Lyell ; acide tiénilique et hépatotoxicité... Beaucoup des effets indésirables sont de type A, explicables par le mécanisme d'action (inhibition des prostaglandines et saignement, ulcères gastro-intestinaux, retard à l'accouchement...) ; certains sont de type B, plus rares, sévères ou mortels (hépatite fulminante, agranulocytose...). Il ne s'agit pas toujours d'effet de classe ou de groupe chimique (exemple des accidents allergiques à un produit bien précis).

Tolérance rénale des inhibiteurs de la COX-2 :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) entraînent chez 20% des patients traités des **complications rénales, liées à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG) par les cyclo-oxygénases.**

Prolifération de l'inflammation, effets néfastes des AINS :

Dans l'estomac, la **COX-1** est exprimée en quantité et de façon constitutive, tandis que la **COX-2** reste à un niveau faible. Les effets néfastes des AINS s'expliquent par le fait que les substances inhibitrices n'ont pas le choix de la protéine à inhiber et donc seule la **COX-1** est atteinte.

Effets des AINS sur la fonction rénale :

- baisse de la synthèse des prostaglandines (PGE2, PGE1) = vasoconstriction
 - baisse du débit sanguin rénal
 - baisse de la filtration glomérulaire
 - baisse de la sécrétion de rénine
 - augmentation de la réabsorption tubulaire Na (H₂O)

Effets des AINS sur l'hémostase :

- baisse de la synthèse de PGH₂
- baisse de la synthèse des thromboxanes A₂
- baisse de l'aggrégation plaquettaire
- augmentation du temps de saignement

II.3. Le Curcuma longa et le TSE

II.3.1. Le Curcuma longa

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Super-division	Spermatophyta
Division	Magnoliophyta
Classe	Liliopsida
Sous-classe	Zingiberidae
Ordre	Zingiberales
Famille	Zingiberaceae
Genre	Curcuma L.
Espèce	Curcuma longa L.

Originaire d'Inde et d'Asie du Sud, le curcuma est cultivé dans toute l'Asie du Sud-Est.

Le curcuma a un long historique d'utilisation dans les médecines chinoises et ayurvédiques surtout en tant qu'agent anti-inflammatoire mais aussi dans le traitement des flatulences, ictères, douleurs menstruelles, hématuries, hémorragie. Des recherches récentes ont plutôt ciblé ses propriétés antioxydantes, hépato-protectrices, anti-inflammatoires, anti-cancérigènes et anti-microbiennes ainsi que son utilisation lors de maladies cardio-vasculaires et de problèmes gastro-intestinaux.

Noms vernaculaires : curcuma, turmerie sauvage, safran des Indes.

Partie utilisée : rhizome

II.3.2. Composition particulière du curcuma longa

Au cours des dernières décennies, on a isolé dans les rhizomes du curcuma des substances responsables de la coloration jaune, auxquelles on a donné le nom de **curcuminoïdes** (3-5%). Ce terme réfère à un groupe de trois composés phénoliques, soit la **curcumine** (90% de ces composés), la **déméthoxycurcumine** et la **bisdéméthoxycurcumine**.

Il s'agit **d'antioxydants très puissants**, ce qui pourrait expliquer un certain nombre des indications médicinales traditionnelles de cette plante, notamment pour le traitement de divers troubles inflammatoires : soulagement des douleurs arthritiques, rhumatismales ou menstruelles, traitement de diverses inflammations cutanées ou ophtalmologiques, ...

Le curcuma contient aussi de l'huile essentielle contenant des terpénoïdes responsables de la saveur du curcuma : zingibérène et **turmérone**.

Il existe plusieurs formes de curcuma sur le marché :

Produit	Procédé d'extraction	Composition chimique
Poudres de racine	Aucun	Petite quantité de curcuminoïdes et d'huile essentielle : 30 g apportent 1200 mg de curcuminoïdes
Huile essentielle	Hydrodistillation	Turmérone
Extrait de curcuminoïdes	Extraction au solvant (méthanol)	Curcuminoïdes (95%) ; curcumine 90% min.
Extrait supercritique	Extraction au CO ₂ supercritique	Turmérone (40-60%)
TSE : Turmeric Supercritical Extract	Extrait supercritique d'huile essentielle et Poudre de curcumine naturelle sur support β-cyclodextrine/polysorbate	bioéquivalent à 1200 mg/j de curcumine libre et à une dose orale de 0,07 ml d'huile essentielle de turmérones libres

Après ingestion de 3600 mg de **curcumine et de ses métabolites**, presque la totalité de ces éléments est éliminée dans les fèces, du fait de leur **faible solubilité**. De plus, seules des toutes petites quantités sont retrouvées dans le plasma. (10 ; 11)

De même, l'**huile essentielle riche en turmérones** est très peu soluble dans l'eau et donc **peu biodisponible**. (12)

II.3.3. Le TSE (Turmeric Supercritical Extract)

Le TSE, 3 ans de recherche et de développement :

- **Premier extrait de curcuma standardisé et stabilisé en curcumines pures et en turmérones, les principes actifs les plus efficaces :**
 - Curcumines pures (90%)
 - Turmérones (60%)
- **Premier extrait de curcuma complexé avec de la β -cyclodextrine**
 - Meilleure solubilité et assimilation
 - Pas de pesticides, ni de bactéries, ni de métaux lourds toxiques
- **Aussi efficace que les AINS avec une plus grande innocuité sur le long terme**
- **Agit aussi sur les causes de la destruction du cartilage**

L'intérêt de la β -cyclodextrine pour complexer les curcumines :

- augmenter la solubilité
- augmenter l'absorption des principes actifs
- obtenir une action rapide sur les symptômes de l'inflammation
- garantir une bio-équivalence de 1200 mg/j de curcumine (dosage thérapeutique quotidien) et de 0,07 ml d'huile essentielle de turmérone
- assurer un lien entre la composition du TSE et les études cliniques
- la β -cyclodextrine est un ingrédient alimentaire : position réglementaire

II.3.4. Les Preuves Cliniques de l'efficacité du NUTRALGIC

De très nombreuses études décrivent les effets du curcuma en général.

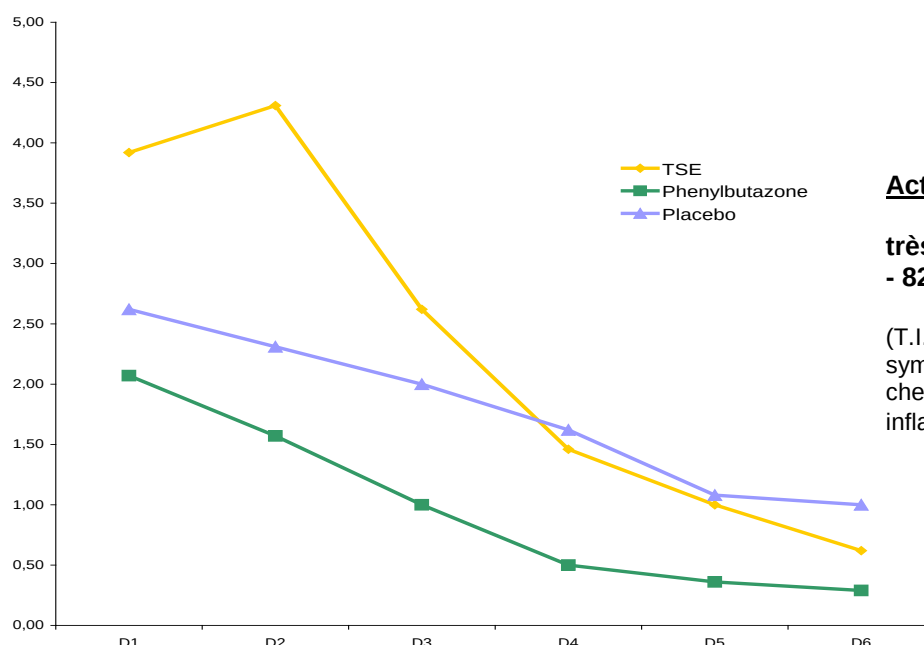
TSE est la combinaison de deux extraits de curcuma apportant en quantités définies ses deux principes actifs ayant prouvé une efficacité clinique et complémentaires : **curcumine et turmérones**.

Pour ce qui est de la curcumine, il existe plus de 1500 articles dont la revue de 300 a permis de conclure qu'elle est non toxique, a une forte activité antioxydante et est capable d'inhiber les facteurs de l'inflammation : la lipooxygénase, la cyclooxygénase, le NFkappaB la synthèse de l'oxyde nitrique (26).

II.3.4.1. La curcumine et les inflammations

En 1986, les résultats d'un essai clinique portant sur 45 patients souffrant d'inflammation subséquente à une intervention chirurgicale ont démontré que **l'action anti-inflammatoire de la curcumine (1200 mg par jour) était supérieure à celle d'un placebo et semblable à celle de la phénylbutazone (300 mg par jour)**, un médicament dont les effets sont comparables à ceux des corticostéroïdes (médicaments anti-inflammatoires de synthèse) (13 ; 15).

Les résultats d'un essai croisé comparant les effets de **1200 mg de curcumine** et de 300 mg de phénylbutazone ont démontré en 1980 que les deux traitements avaient **soulagé de façon significative les symptômes des 18 sujets atteints d'arthrite rhumatoïdes traités**, l'effet de la phénylbutazone étant cependant plus marqué. Cependant, **la curcumine n'a pas d'effet secondaire** (14 ; 15).

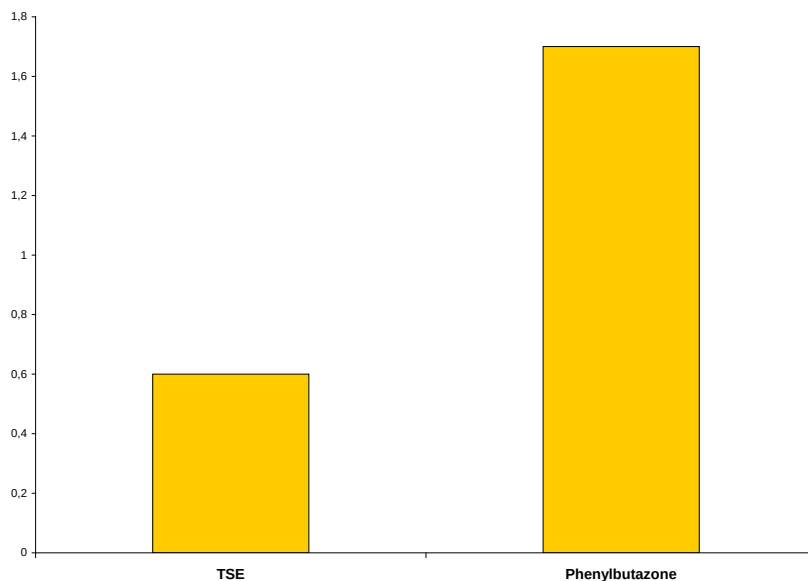


Activité anti-inflammatoire :

**très rapide après 6 jours :
- 82,4% T.I.S.**

(T.I.S : Score d'Intensité Total des symptômes liés à l'inflammation chez des patients humains avec inflammation post-opératoire) (13)

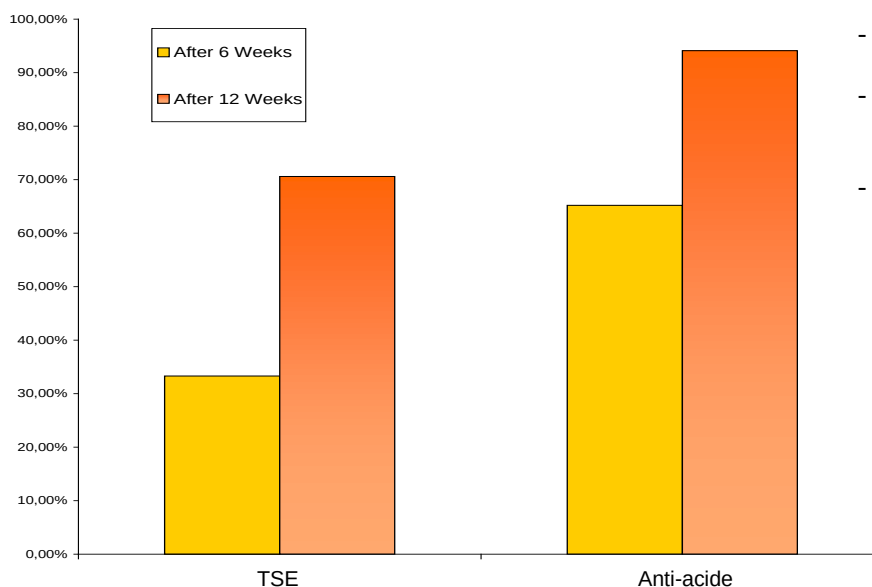
Dans une étude récente effectuée au prestigieux Sloan-Kettering Cancer Research Center de New-York, on a montré que **les curcuminoïdes agissaient en inhibant au niveau des gènes l'enzyme cyclo-oxygénase de type II (Cox2)**, enzyme qui est responsable de la synthèse des prostaglandines inflammatoires dans l'organisme. A noter que **les curcuminoïdes présentent le double avantage d'être des anti-inflammatoires efficaces sans pour autant provoquer d'irritation gastro-intestinale**, un effet secondaire bien connu de ceux qui prennent des médicaments anti-inflammatoires classiques tels que l'aspirine. Par conséquent, les personnes souffrant de maladies inflammatoires comme l'arthrite et que l'aspirine soulage, ou celles qui ont pris l'habitude de prendre une aspirine par jour pour préserver leur santé, disposent désormais d'une solution de rechange viable. (16)



Sécurité sur le long terme :
le plus bas index ulcérogénique
(15)

Comparaison de l'index
ulcérogénique entre le TSE et le
phénylbutazone

Effets sur le long terme (17) :



- Aucune toxicité significative n'a été rapportée
- Pas de toxicité même à des doses de 8000 mg de composés actifs
- Études randomisée même dans le cas de :
Traitement d'ulcère gastrique
 - Amélioré chez 51,9% des patients après 6 semaines
 - Complètement guéri chez 70,6% des patients après 12 semaines

III.3.4.2. Autres études sur la curcumine

Ostéoarthrite. Selon une meta analyse menée par Moon Y. (2005) (25), **la curcumine inhibe la formation de l'interleukine 1 impliquée dans la destruction du cartilage** dans l'ostéoarthrite (6 ; 7).

Ulcères gastro-duodénaux. Le curcuma a été utilisé de façon traditionnelle pour traiter ce type d'ulcères et des études *in vitro* et sur des animaux indiquent qu'il **aurait des effets protecteurs sur la muqueuse gastrique**. Des chercheurs thaïlandais ont cependant observé une régression complète des ulcères duodénaux et gastriques (de l'estomac) chez 75 % des sujets à qui on avait donné 3 g de curcuma par jour (répartis en cinq prises) durant 4 à 12 semaines (18).

Inflammation oculaire. En 1999, des chercheurs indiens observaient, au cours d'une étude de cas menée auprès de 32 sujets atteints d'uvéïte, que l'administration de 375 mg de curcumine, trois fois par jour, durant 12 semaines, avait entraîné un soulagement de l'inflammation. De plus, les chercheurs ont effectué un suivi durant trois ans et ont souligné que les résultats obtenus concernant la récurrence de l'uvéïte et de la perte de vision qu'elle peut occasionner étaient similaires à ceux obtenus avec les médicaments anti-inflammatoires habituellement utilisés (corticostéroïdes), effets indésirables en moins (19). Néanmoins, le haut taux d'abandon (il y avait 53 sujets au départ) et l'absence d'un groupe contrôle rendent les résultats de cette étude difficiles à interpréter (20).

III.3.4.3. Etudes justifiant les doses de principes actifs présentes dans le TSE

Etudes sur la solubilité et de la biodisponibilité des curcuminoïdes du curcuma :

→ La curcumine, une molécule peu assimilable (21) :

Les curcuminoïdes et l'huile essentielle de curcuma sont peu solubles et sont donc faiblement assimilés par l'organisme. Ils sont donc excrétés dans les fèces. Il faut en ingérer de très fortes doses pour qu'ils aient un effet.

La β -cyclodextrine est très connue pour protéger et augmenter la biodisponibilité des principes actifs peu solubles. Une étude publiée en 1998 par Szente L. et al. (21) montre que l'association moléculaire entre les curcuminoïdes et la β -cyclodextrine améliore :

- la résistance à la chaleur : pour des curcuminoïdes complexés, 20% du contenu du curcuma est dégradé ou se volatilise quand il est chauffé à plus de 180°C et 80% pour des curcuminoïdes non complexés.
- la stabilité à la lumière : après une irradiation de 12 heures avec de la lumière UV 365 nm, à 25°C, des curcuminoïdes complexés présentent une perte de 10% alors qu'un mélange de curcumine-lactose présente une perte de 45%.
- la stabilité durant de longues périodes de stockage : une étude menée dans des fioles fermées et en verre transparent dans des conditions de stockage normales, pendant 14 ans, ont montré une nette amélioration de la durée de vie par rapport à un échantillon de curcumine standard conservé dans un congélateur dans des ampoules scellées.
- la solubilité : la complexation de colorants naturels lipophiles avec des dérivés de cyclodextrine très solubles entraînent une nette amélioration de leur solubilité dans de l'eau, dans des conditions normales.

→ La curcumine du TSE :

Dans le cas du TSE, la société bioXtract a élaboré les mélanges les plus adaptés possibles de β -cyclodextrine afin de rendre les principes actifs du curcuma les plus assimilables possibles.

bioXtract a aussi fait réaliser les études validant la biodisponibilité du complexe curcumine/ β -cyclodextrine :

De ces études, il résulte qu'il faut **3,705 mg de curcumine complexée pour correspondre à 1200 mg de curcumine pure.**

Etudes sur la solubilité et de la biodisponibilité des turmérone, extraits supercritiques du curcuma :

→ La turmérone :

L'huile essentielle riche en turmérone du TSE est apportée afin d'avoir un spectre complet des principes actifs du curcuma et sur la base de ses effets anti-inflammatoires potentiels comme cela est relaté dans des études bibliographiques (22,23).

→ La turmérone du TSE :

La matière première étudiée est l'huile essentielle supercritique de curcuma à 60% de turmérone.

De ces études, il résulte qu'il faut **0,857 mg d'huile essentielle à 60% de turmérone sous forme complexée pour correspondre à 0,07 ml d'huile essentielle à 60% de turmérone sous forme libre.**

TSE est un complément alimentaire.

Plus exactement, c'est un extrait standardisé en curcumine et turmérone.

Les mécanismes d'action des principes actifs du curcuma :

Large spectre d'inhibition des médiateurs inflammatoires

- Inhibition différentielle adéquate des iso-enzymes Cox1 et Cox2 :
inhibition à 50/50 des cyclo-oxygénases Cox1 et Cox2
- Inhibition de la lipooxygénase
- Pas d'inhibition des prostacyclines (cytoprotectives)
- Inhibition de l'action des cytokines pro-inflammatoires TNF, IL1 (la plus impliquée dans l'ostéoarthrite), IL-6 et IL-8

II.4. A qui s'adresse NUTRALGIC ?

NUTRALGIC a été conçu pour les personnes souffrant d'ostéoarthrite, de rhumatismes et d'inflammation. Ce complément alimentaire à base de TSE est un anti-inflammatoire naturel efficace à la fois sur les symptômes de l'inflammation mais aussi sur les causes de la dégénérescence articulaire. Le TSE montre aussi une grande tolérance hépatique et gastrique et par conséquent constitue un remède de choix dans la gestion des pathologies chroniques liées aux affections rhumatismales. Le curcuma est conseillé lors des problèmes d'ulcères gastriques.

NUTRALGIC pour

***Naturellement lutter contre l'inflammation articulaire et
C'est prouvé...***

II.5. Conditions d'utilisation

Toxicité :

1 comprimé de NUTRALGIC contient une quantité suffisante de principes actifs pour assurer une efficacité et une sécurité d'utilisation à long terme.

Néanmoins, par précaution, on déconseillera aux enfants de moins de 12 ans et aux femmes enceintes et allaitantes de prendre NUTRALGIC sans avis médical.

Le TSE apporte de la curcumine complexée équivalent à 1200 mg de curcumine libre. Cette dose ne présente aucune toxicité et a même montré des **effets ulcéro-protecteurs** (cf. II.3).

Des études de toxicité, ont montré que 0,2 ml d'huile essentielle de curcuma 3 fois par jour étaient non toxiques : une dose orale de 0,07 ml d'huile essentielle de curcuma par jour est donc très loin de ces doses là mais apporte un large spectre des principes actifs du curcuma surtout en tant combiné à la β -cyclodextrine. (24)

NUTRALGIC a été testé pour connaître sa toxicité orale aigue : pour cela, on a fait ingérer à des rats du TSE (OECD guidelines for the testing of chemicals – test n°423 : Acute oral toxicity – Acute Toxic Class Method ; 17/12/2001).

Administré à raison de 5000 mg/kg chez 3 rates ; le TSE :

- n'a pas entraîné la mort
- n'a pas entraîné des symptômes anormaux
- n'a pas modifié l'évolution du poids
- n'a pas causé des altérations cellulaires ou organiques

donc, en conformité avec le Globally Harmonized System (GHS), le TSE est classé en catégorie 5 avec une DL50 des rats supérieure à 5000 mg/kg.

Partie III : méthode de préparation du produit fini

III.1. Origine et production

NUTRALGIC a été créé par le laboratoire belge de recherche BioXtract SA.

III.2. Conception de NUTRALGIC

III.2.1. L'extrait alcoolique de curcuminoïdes (90% minimum de curcumine pure)

Il fait parti des colorants autorisés par la Directive 94/36/CE du Parlement européen et du Conseil, du 30 juin 1994, concernant les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires en tant que E100. Il peut être utilisé dans les aliments solides à hauteur de 300 mg/kg.

E100 est obtenu par extraction alcoolique à l'éthanol puis l'extrait est purifié par cristallisation au méthanol (les résidus étant contrôlés selon la limite établie par la législation) afin d'obtenir une poudre de curcumine concentrée.

III.2.2. L'huile essentielle supercritique de curcuma

Elle est obtenue par extraction supercritique au CO₂ et est standardisée à 60% minimum de turmérone totales.

PRINCIPE de l'extraction par CO₂ supercritique

- Le CO₂ est transporté à de hautes pressions et de basses températures (état supercritique)
- Mélange du CO₂ supercritique avec un extrait liquide ou solide de plante
- Libération du CO₂ et récupération des principes actifs, sans solvant

L'extraction au CO₂ supercritique : une technologie d'extraction écologique

- Le CO₂ est inerte naturellement : il n'y a donc pas de risque d'oxydation.
- Il est non toxique : le CO₂ est souvent utilisé dans les boissons et dans les extractions de composés alimentaires.
- Il a sensiblement la même capacité d'extraction que les solvants tels que le pentane ou l'hexane.
- Il permet une séparation fractionnée en modifiant simplement les conditions de pression et de température.
- Sa température critique basse de 31°C permet d'éviter la dénaturation des composés extraits.
- Quand la pression d'un gaz supercritique est diminuée, les composés végétaux extraits sont facilement séparés de la phase gazeuse : il n'y pas de trace de solvant résiduel. Le gaz peut être re-pressurisé et recyclé.
- Ce procédé d'extraction ne fait pas intervenir d'oxygène, ce qui évite la contamination bactérienne et l'oxydation des acides gras.
- Le CO₂ supercritique ne dissout pas les métaux lourds, qui ne sont donc pas extraits.

III.2. Normes de qualité et traçabilité

Les matières premières

L'analyse des substances indésirables (métaux lourds, analyses microbiologiques) est réalisée par des laboratoires belges accrédités ISO-17025, ISO-17020 et EN-45011.

Les matières premières de NUTRALGIC respectent la réglementation européenne en vigueur en ce qui concerne les critères chimiques et microbiologiques.

La qualité microbiologique du produit fini est testée selon les règles de la pharmacopée européenne (Ph. Europ. 5.1.4. Cat3B)

L'extrait alcoolique de curcuma et l'extrait supercritique de curcuma sont élaborés en respectant la Directive 94/36/CE du Parlement européen et du Conseil, du 30 juin 1994, concernant les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires et la Directive 95/45/CE de la Commission, du 26 juillet 1995, établissant des critères de pureté spécifiques pour les colorants pouvant être utilisés dans les denrées alimentaires et ses amendements.

La β -cyclodextrine et le polysorbate suivent la Directive 95/2/CE du Parlement européen et du Conseil, du 20 février 1995, concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants et ses amendements. Ces deux éléments sont produits en accord avec la Directive 96/77/CE de la Commission du 2 décembre 1996 portant établissement de critères de pureté spécifiques pour les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE).

bioXtract a établi un cahier des charges concernant des teneurs limites de pesticides dans les matières premières et le produit fini, en accord avec la réglementation européenne.

Produit fini

Législation européenne pour les industries alimentaires

Accréditation HACCP

Directive 2002/46/CE sur les compléments alimentaires

La composition de NUTRALGIC est contrôlée par HPLC. Les méthodes analytiques ont été validées par le guide ICH : « texte sur la validation des procédures analytiques Q2A » et « Validation des procédures analytiques : méthodologie Q2B ».

Nutralgic

Etude des effets du TSE sur le métabolisme des chondrocytes

Etude IN VITRO réalisée par BioXtract sur NUTRALGIC de Santé Verte, Décembre 2006

Unité de Recherche sur
l'Os et le Cartilage
Professeur Yves Henrotin



Objectif :

Le but de cette étude, après la phase I des expériences, est de démontrer l'effet du TSE sur le métabolisme *in vitro* des chondrocytes responsables de la production du collagène et des protéoglycanes, mais aussi sur la libération de cytokines et d'enzymes qui détruisent le cartilage.

Conditions expérimentales

Analyses fonctionnelles de l'activité des chondrocytes bovins en culture mono-couche *in vitro*.

Mesure de l'activité biologique :

- métabolisme cellulaire général
- activités enzymatiques
- expression de gènes
 - Réponse inflammatoire
 - Enzymes antioxydantes
 - Métabolisme des chondrocytes

Choix des concentrations actives

Techniques d'essai

- Culture en monocouche de chondrocytes bovins issus de l'articulation métacarpo-phalangienne (4 jours)
- Culture en milieu DMEM (milieu essentiel minimum), 10% sérum
- Utilisation d'extraits de TSE à des concentrations de 0, 5, 10, 15, 30 μm dans du solvant DMSO 0,1%
- **Dosages dans des conditions basales sans stimulus et dans des conditions induites par ajout d'Interleukine-1 β (10^{-11} Mol.) qui est une cytokine pro-inflammatoire**
- Incubation : 24h, 37°C

Paramètres étudiés

Lactate déshydrogénase : enzyme libérée à la mort des cellules donc dont le taux augmente lors de l'arthrite

Activité mitochondriale : mesurée via l'activité des déshydrogénases, elle augmente lors de la synthèse des molécules de l'inflammation par la cellule

ADN : quand la cellule meure, l'ADN est altéré

NO (oxyde nitrique) : il combat sans aucune spécificité tout ce qui se trouve sur son chemin. Il est donc utile pour combattre des agents extérieurs, mais en même temps, il combat aussi des constituants endogènes, et il peut ainsi causer des dégâts...

iNOS : NO synthase induite qui se trouve dans les macrophages. En temps normal, sa concentration est très faible. Lors d'une agression de l'organisme par un agent extérieur, se déclenche une inflammation, production de cytokines et une induction massive de la iNOS. Subitement l'organisme se trouve alors confronté à une grande concentration en NO. **PGE2 (prostaglandine E2)** : médiateur de l'inflammation

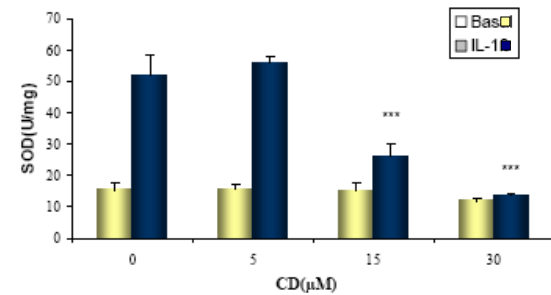
MnSOD (superoxyde dismutase) : enzyme qui détruit l'anion superoxyde (classe des radicaux libres)

IL-1, IL-6, IL-8 : interleukines, molécules de l'inflammation

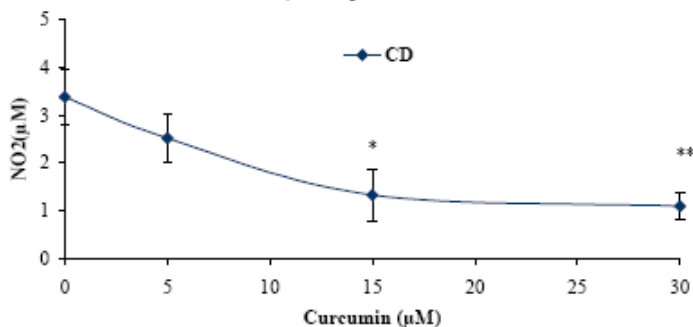
COX-2 (cyclooxygénase) : enzyme qui apparaît sur les sites inflammatoires, conduisant à la synthèse de prostaglandines médiatrices de l'inflammation et de la douleur **GPX** : glutathion peroxydase

Résultats

Il n'a pas été constaté de variations significatives de la viabilité des chondrocytes, ni de l'ADN cellulaire, ni des protéines cellulaires en présence de TSE associé ou pas à la présence d'interleukine-1 β (IL-1 β). Par contre, une diminution significative de l'activité mitochondriale est observée à 30 μ mol de TSE (= diminution de la synthèse des molécules de l'inflammation).

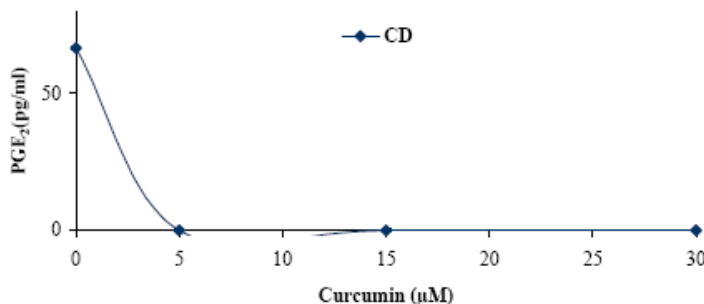


A) Basal production of NO



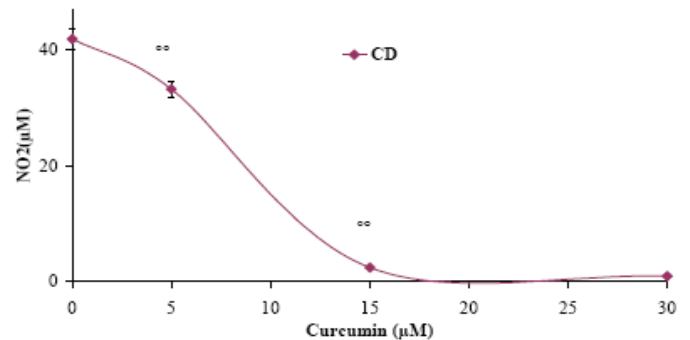
La curcumine inhibe la production de NO en conditions basales et en présence d'IL-1 β de manière dose-dépendante.

A) Basal production of PGE₂

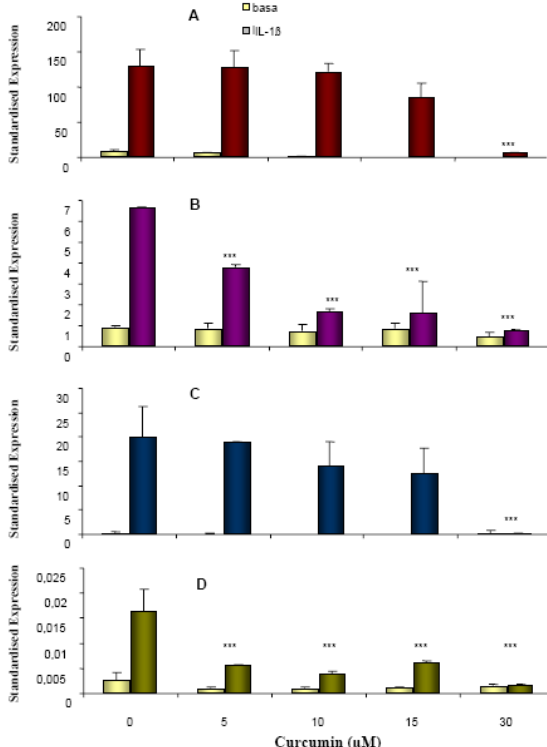
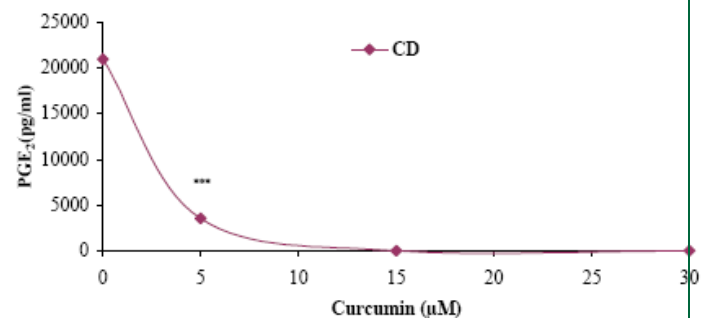


La curcumine inhibe la production de PGE₂ en conditions basales et en présence d'IL-1 β de manière dose-dépendante.

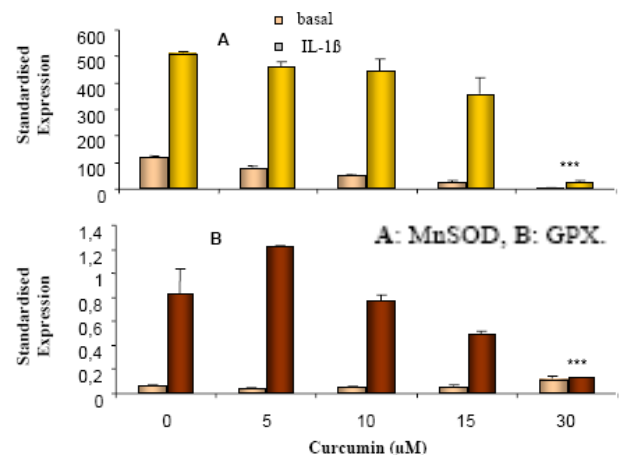
B) NO production after IL-1 β induction



B) Production of PGE₂ after induction with IL-1 β



A: iNOS, B: COX-2, C: IL-6, D: IL-8



L'IL-1 β augmente l'expression des gènes des médiateurs de l'inflammation (iNOS, COX-2, IL-6 et IL-8) de même que celle des gènes des défenses antioxydantes (MnSOD et GPX). Cet effet stimulant de l'IL-1 β a été significativement diminué par la curcumine.

Le TSE n'est pas toxique pour les cellules.
Le TSE inhibe la production de NO et de PGE₂ de manière dose-dépendante.
Le TSE inhibe l'expression des gènes de l'inflammation (iNOS, COX-2, IL-6, IL-8) et des molécules antioxydantes (MnSOD, GPX).

Glossaire

Cytokines : glycoprotéines (en chimie : association d'un sucre et d'une protéine) sécrétées par les lymphocytes et les macrophages, qui sont les cellules de défense de l'organisme chargées d'absorber des particules étrangères.

Les cytokines sont impliquées dans le développement et la régulation du système immunitaire. Ce sont également des substances employées pour stimuler la formation des cellules sanguines (érythropoïèse) dans la moelle osseuse, où naissent les précurseurs des cellules adultes (« bébés » globules blancs et globules rouges).

Ces petites glycoprotéines agissent spécifiquement par l'intermédiaire de récepteurs disposés à la surface des cellules. Certaines portent le nom générique d'interleukine, suivi d'un numéro (de 1 à 13).

Les cytokines sont classées suivant les activités biologiques qu'elles exercent. Ainsi, les cytokines qui vont faire démarrer la réaction inflammatoire sont les interleukines 1, 6 et 8. Celles appelées facteur nécrosant les tumeurs vont réguler l'inflammation, le sommeil, la fièvre, l'hématopoïèse (formation des cellules du sang) ou la destruction osseuse. Les interférons sont les cytokines effectrices. Avec les facteurs nécrosant les tumeurs, ils assurent la défense de l'organisme vis-à-vis des cancers et des germes microbiens.

Les cytokines immunorégulatrices (interleukines 2, 4, 5, 7, 10 et 12) interviennent dans des activités plus restreintes, en contrôlant essentiellement la formation des cellules du système immunitaire (tout particulièrement leur transformation en cellules tueuses) ainsi que la production d'anticorps.

Elles ont pour fonction essentielle de moduler les réactions immunitaires. C'est l'introduction d'un antigène dans l'organisme qui provoque leur sécrétion. A l'intérieur d'une cellule de l'organisme dont la surface contient la cytokine, va se dérouler une série d'événements en cascade dont le but est l'activation d'enzymes. Ceux-ci provoquent l'activation d'une catégorie de cellules intervenant dans les défenses immunitaires.

Leucotriènes

Famille de composés biologiquement actifs dérivés du métabolisme oxydatif de l'acide arachidonique par la voie de la 5-lipoxygénase. Ils participent aux réactions de défenses et à divers phénomènes physiopathologiques tels que l'hypersensibilité immédiate et l'inflammation. Ils ont une action puissante sur beaucoup d'organes et de systèmes essentiels, notamment le système cardiovasculaire, l'appareil pulmonaire, le système nerveux central, le tractus gastrointestinal et le système immunitaire.

Lipo-oxygénase

Enzyme libérant les leucotriènes.

Les métalloprotéases

Les métalloprotéases matricielles (MMP) constituent une famille de protéases impliquées dans la dégradation protéolytique de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire mais aussi de protéines non matricielles. Elles participent à la prolifération des cellules cancéreuses.

Prostaglandines

Substance dérivée d'acides gras non saturés (ou acides gras insaturés, c'est-à-dire dont les atomes de carbone sont reliés par 2 ponts), ayant une structure biochimique appelée prostanoïde, et dont il existe 20 variétés réparties en neuf classes, dénommées de A à I : PGA, PGE, PGF, PGI ...selon leur structure.

Les principales actions des prostaglandines sont :

- Un effet vasoconstricteur (entraînant la diminution du calibre des vaisseaux), facilitant l'agrégation des plaquettes (regroupement et accolement des plaquettes entre elles), pour la classe des **thromboxanes**.

- Protection des cellules, vasodilatation (augmentation du calibre des vaisseaux) et frein à l'agrégation des plaquettes, pour la classe des **prostacyclines**, qui sont sécrétées par l'endothélium vasculaire et les poumons (leur durée de vie est de 3 minutes).

Réactions d'hypersensibilité immédiate (allergies), de bronchoconstriction (fermeture du diamètre des bronches) et augmentation de la perméabilité des vaisseaux, pour la classe des **leucotriènes***, qui sont des substances libérées par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles (variété de globules blancs) sous l'influence d'une enzyme.

Bibliographie

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=pc&compound>
2. <http://stud.eao.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/index.html?dispg=bi&och>
3. <http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Ind&ex.aspx>
4. <http://plants.usda.gov/index.html>
5. Anthony D.Woolf & Bruce Pflieger. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*, 2003;81:646-656.
6. Van den Berg WB. Uncoupling of inflammatory and destructive mechanisms in arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30(5 Suppl 2):7-16.
7. Dayer JM, de Rochemonteix B, Burrus B, Demczuk S, Dinarello CA. Human recombinant interleukin 1 stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells. *J Clin Invest*. 1986 Feb;77(2):645-8.
8. www.doctissimo.fr
9. <http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/AINS.htm>
10. Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, Ireson CR, Euden SA, Manson MM, Pirmohamed M, Marnett LJ, Gescher AJ, Steward WP. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2001 Jul;7(7):1894-900.
11. Sharma RA, Euden SA, Platton SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt RR, Marczylo TH, Morgan B, Hemingway D, Plummer SM, Pirmohamed M, Gescher AJ, Steward WP. Phase I Clinical Trial of oral curcumin : biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin. Cancer Research*. 2004;10:6847-6854.
12. Szente L, Mikuni K, Hashimoto H, Szejtli J. Stabilisation and solubilization of lipophilic natural colorants with cyclodextrins. *J. Inclusion Phenomena Mol. Recogn. Chem*. 1998 ;3281-89.
13. Satoskar RR, Shah SJ, Shenoy SG. Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin (diferuloyl methane) in patients with postoperative inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1986 Dec;24(12):651-4.
14. Deodhar SD, Sethi R, Srimal RC. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian J Med Res*. 1980 Apr;71:632-4.
15. Chainani-Wu N. Safety and Anti-Inflammatory Activity of Curcumin: A Component of Tumeric (Curcuma longa). *J Altern Complement Med*. 2003 Feb;9(1):161-8.
16. Vladimir Badmaev, M.D., Ph.D., et Muhammed Majeed, Ph.D. Natural Health Products Report, Vol. 9 no 3, March 2000.
17. Kositchaiwat C, Kositchaiwat S, Havanondha J. Curcuma longa Linn. in the treatment of gastric ulcer comparison to liquid antacid: a controlled clinical trial. *J Med Assoc Thai*. 1993 Nov;76(11):601-5.
18. Prucksunand C, Indrasukhsri B, Leethochawalit M, Hungspreugs K. Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (Curcuma longa Linn) on healing of peptic ulcer. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001 Mar;32(1):208-15.
19. Lal B, Kapoor AK, Asthana OP, Agrawal PK, Prasad R, Kumar P, Srimal RC. Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis. *Phytother Res* 1999 Jun;13(4):318-22.
20. Natural Standard (Ed). Herbs & Supplements - Turmeric, Nature Medicine Quality Standard. www.naturalstandard.com
21. Szente L., Mikuni K., Hashimoto H., Szejtli J. Stabilisation and solubilization of lipophilic natural colorants with cyclodextrins. *J. Inclusion Phenomena Mol. Recogn. Chem*. 1998 ;32 :81-89.
22. Chandra D, Gupta SS. Anti-inflammatory and anti-arthritis activity of volatile oil of Curcuma longa (Haldi). *Indian J Med Res*. 1972 Jan;60(1):138-42.
23. Hastak K, Lubri N, Jakhi SD, More C, John A, Ghaisas SD, Bhide SV. Effect of turmeric oil and turmeric oleoresin on cytogenetic damage in patients suffering from oral submucous fibrosis. *Cancer Lett*. 1997 Jun 24;116(2):265-9.
24. Joshi J, Ghaisas S, Vaidya A, Vaidya R, Kamat DV, Bhagwat AN, Bhide S. Early human safety study of turmeric oil (Curcuma longa oil) administered orally in healthy volunteers. *J Assoc Physicians India*. 2003 Nov;51:1055-60.
25. Moon Y., Glasgow W.C., Eling T.E. Curcumin suppresses interleukin 1beta-mediated microsomal prostaglandin E synthase 1 by altering early growth response gene 1 and other signalling pathways. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2005;315(2):788-95.
26. Bengmark S. Curcumin, an atoxic antioxydant and natural NFkappaB, cyclooxygenase-2, lipooxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases. *JPEN J Parenter enteral Nutr.*, 2006;30(1):45-51.

Nutralgic

Etude des effets du TSE sur le métabolisme des chondrocytes

Etude IN VITRO réalisée par BioXtract sur NUTRALGIC de Santé Verte, Décembre 2006

Unité de Recherche sur
l'Os et le Cartilage
Professeur Yves Henrotin



Objectif :

Le but de cette étude, après la phase I des expériences, est de démontrer l'effet du TSE sur le métabolisme in vitro des chondrocytes responsables de la production du collagène et des protéoglycanes, mais aussi sur la libération de cytokines et d'enzymes qui détruisent le cartilage.

Conditions expérimentales

Analyses fonctionnelles de l'activité des chondrocytes bovins en culture mono-couche *in vitro*.

Mesure de l'activité biologique :

- métabolisme cellulaire général
- activités enzymatiques
- expression de gènes
 - Réponse inflammatoire
 - Enzymes antioxydantes
 - Métabolisme des chondrocytes

Choix des concentrations actives

Techniques d'essai

- Culture en monocouche de chondrocytes bovins issus de l'articulation métacarpo-phalangienne (4 jours)
- Culture en milieu DMEM (milieu essentiel minimum), 10% sérum
- Utilisation d'extraits de TSE à des concentrations de 0, 5, 10, 15, 30 μm dans du solvant DMSO 0,1%
- **Dosages dans des conditions basales sans stimulus et dans des conditions induites par ajout d'Interleukine-1 β (10^{-11} Mol.) qui est une cytokine pro-inflammatoire**
- Incubation : 24h, 37°C

Paramètres étudiés

Lactate déshydrogénase : enzyme libérée à la mort des cellules donc dont le taux augmente lors de l'arthrite

Activité mitochondriale : mesurée via l'activité des déshydrogénases, elle augmente lors de la synthèse des molécules de l'inflammation par la cellule

ADN : quand la cellule meure, l'ADN est altéré

NO (oxyde nitrique) : il combat sans aucune spécificité tout ce qui se trouve sur son chemin. Il est donc utile pour combattre des agents extérieurs, mais en même temps, il combat aussi des constituants endogènes, et il peut ainsi causer des dégâts...

iNOS : NO synthase induite qui se trouve dans les macrophages. En temps normal, sa concentration est très faible. Lors d'une agression de l'organisme par un agent extérieur, se déclenche une inflammation, production de cytokines et une induction massive de la iNOS. Subitement l'organisme se trouve alors confronté à une grande concentration en NO.

PGE2 (prostaglandine E2) : médiateur de l'inflammation

MnSOD (superoxyde dismutase) : enzyme qui détruit l'anion superoxyde (classe des radicaux libres)

IL-1, IL-6, IL-8 : interleukines, molécules de l'inflammation

COX-2 (cyclooxygénase) : enzyme qui apparaît sur les sites inflammatoires, conduisant à la synthèse de prostaglandines médiatrices de l'inflammation et de la douleur

GPX : glutathion peroxydase