

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 12 mai 2022

## AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à « l'évaluation des risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma »<sup>1</sup>

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Anses s'est autosaisie le 21 juin 2019 pour évaluer les risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma.

### 1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'utilisation de plantes dans les compléments alimentaires est encadrée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006<sup>2</sup> et par l'arrêté du 24 juin 2014<sup>3</sup> ci-après dénommé « arrêté plantes ».

De nombreux compléments alimentaires contenant du curcuma ou sa substance active, la curcumine, sont disponibles sur le marché français, notamment pour leurs potentielles propriétés digestives, antioxydantes et anti-inflammatoires. Entre mai 2016 et mars 2021, plus de 1600 produits contenant du curcuma ou de la curcumine ont été déclarés à la DGCCRF par Télécicare<sup>4</sup>. Cette plante ne figure pas dans l'annexe I de l'arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et leurs conditions d'emploi.

---

<sup>1</sup> Annule et remplace l'avis du 27 avril 2022 (les modifications apportées au texte sont listées dans le tableau de l'annexe 6)

<sup>2</sup> Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires.

<sup>3</sup> Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes autorisées en France dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.

<sup>4</sup> Télécicare est l'outil de déclaration en ligne de mise sur le marché des compléments alimentaires de la DGCCRF.

Cette liste a été consolidée et publiée par la DGCCRF en janvier 2019<sup>5</sup>, trois espèces de curcuma y sont présentes : *Curcuma longa* L., *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. et *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe mais aucune recommandation sanitaire n'est attachée à ces trois espèces.

À ce jour, une demande d'allégation pour la curcumine entrant dans la composition de denrées alimentaires a été déposée et évaluée par l'autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa), qui a estimé qu'une relation de cause à effet n'était pas établie entre la consommation de cette substance et la « *contribution au fonctionnement normal des articulations* ». Ainsi, aucune allégation n'a été autorisée par la Commission européenne (règlement (UE) n° 432/2012).

Une dose journalière admissible (DJA) de 3 mg/kg pc/j, fondée sur l'observation d'une diminution de la croissance pondérale de la seconde génération de rats exposés à la plus forte dose lors d'une étude de toxicité développementale, a été fixée pour la curcumine, qui est largement utilisée comme colorant (E100) dans l'alimentation (Jecfa 2004). La consommation actuelle de certains compléments alimentaires contenant de la curcumine, notamment ceux dans lesquels sa biodisponibilité est augmentée par l'association à d'autres ingrédients tels que la pipérine ou par l'utilisation de nouvelles formulations, peut entraîner un dépassement de cette DJA.

Par ailleurs, depuis la mise en place du dispositif de nutrivigilance en 2009, 120 signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine ont été portés à la connaissance de l'Anses. Parmi ces 120 déclarations, 67 ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité par le groupe de travail de nutrivigilance. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont notamment d'ordre hépatique avec 15 signalements analysables. Par ailleurs, l'Italie a recensé entre novembre 2018 et juin 2019 une vingtaine de cas spontanés d'hépatite impliquant le curcuma (seul ou en association avec d'autres ingrédients) (Menniti-Ippolito *et al.* 2020).

Dans ce contexte, l'Anses a décidé de s'autosaisir afin de mener un état des lieux des connaissances sur cette plante, d'estimer l'exposition de la population française à la curcumine présente dans l'alimentation et, le cas échéant, de protéger les populations sensibles et les plus exposées par la formulation de recommandations.

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisés (CES) « Nutrition humaine ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail (GT) « Plantes ». Ce GT s'inscrit dans le cadre des missions du CES « Nutrition humaine » auquel il est rattaché, en lui fournissant un appui scientifique spécifique dans le domaine de la pharmacognosie. Les travaux et conclusions du GT « Plantes » et du CES « Nutrition humaine » se sont appuyés sur les rapports de deux experts du GT « Plantes ».

Le dispositif de Nutrivigilance de l'Anses a été sollicité afin d'analyser les signalements d'effets indésirables suspectés d'être provoqués par la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine, les signalements transmis par l'ANSM dans le cadre du dispositif de pharmacovigilance, les signalements transmis par la Direction « Alerte et Veille Sanitaires » de l'Anses (DAVS), ainsi que les informations des agences sanitaires de l'Union européenne, du Canada et des Etats-Unis.

<sup>5</sup> Liste de la DGCCRF des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires : [https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions\\_services/dgccrf/securite/produits\\_alimentaires/Complement\\_alimentaire/CA\\_Liste\\_PlantesAutres\\_janvier2019.pdf](https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_PlantesAutres_janvier2019.pdf) (consultée le 26 mai 2021).

L'unité « observatoire des aliments » (UOA) de la Direction de l'évaluation des risques (DER) de l'Anses a été sollicitée (2021-ASTDER-25) afin de fournir des données concernant la présence de certains ingrédients, pouvant contenir de la curcumine, au sein des produits transformés disponibles sur le marché français (annexe 4).

L'unité méthodologie et études (UME) de la DER de l'Anses a été sollicitée (2020-ASTDER-27) afin d'évaluer l'exposition à la curcumine de la population vivant en France, à partir des données issues de la troisième étude individuelle nationale des consommations alimentaires (Inca 3) (annexe 5).

Ces travaux ont été présentés au CES « Nutrition humaine » tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 3 juin 2021. Ils ont été adoptés par le CES « Nutrition humaine » réuni le 15 décembre 2021.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT « PLANTES » ET DU CES « NUTRITION HUMAINE »

L'analyse et les conclusions présentées ci-dessous rapportent l'expertise réalisée par le GT « Plantes » et l'examen conduit par le CES « Nutrition humaine ».

#### 3.1. Curcumas, curcuminoïdes et huiles essentielles de curcuma

Le genre *Curcuma* appartient à la famille des *Zingiberaceae*. Ces espèces sont des plantes herbacées vivaces par un rhizome. Ce genre compte 147 espèces dont 93 ayant le statut de nom botanique accepté selon le *World Flora Online*<sup>6</sup>. Le *Kew Medicinal Plants service*<sup>7</sup> répertorie, quant à lui, 35 noms d'espèces médicinales pour ce genre.

Deux *Curcuma* sont des espèces à usages alimentaire et médicinal majeurs, en particulier dans la tradition indienne :

- le curcuma long, *Curcuma longa* L., « turmeric » en anglais ;
- le temoe-lawack, *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. (répertorié *C. xanthorrhiza* Roxb. dans *The Plant List*<sup>8</sup> et dans le *Kew Medicinal Plants service*), « javanese turmeric » en anglais.

Une troisième espèce du genre, moins employée est concernée : la zédoaire (*Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe). Il s'agit également d'une épice employée en Asie.

Ces trois espèces de *Curcuma* figurent sur la liste DGCCRF (2019) des plantes autorisées dans les compléments alimentaires sous les noms suivants : *Curcuma longa* L., *C. xanthorrhiza* Roxb. et *C. zedoaria* Christm.

##### 3.1.1. Les différents curcumas

Les rhizomes, récoltés après le séchage des parties aériennes, sont débarrassés des racines, ébouillantés dans l'eau, puis séchés au soleil ou dans des séchoirs avant d'être réduits en poudre. Le curcuma commercial est constitué de rhizomes primaires, ovales et/ou de rhizomes secondaires

<sup>6</sup> <http://www.worldfloraonline.org/> (consulté le 27 mai 2021)

<sup>7</sup> <https://mpns.science.kew.org/mpns-portal/searchName?> (consulté le 27 mai 2021)

<sup>8</sup> <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-235309> (consulté le 27 mai 2021)

allongés (Bruneton 2016). Les rhizomes sont utilisés depuis des siècles en médecine traditionnelle en Inde et en Asie du Sud-Est (Sharma, Gescher et Steward 2005). Les produits commerciaux du curcuma sont représentés par les rhizomes entiers, le curcuma en poudre, l'huile essentielle de curcuma, l'oléorésine de curcuma et la curcumine.

#### 3.1.1.1. *Curcuma longa*

*Curcuma longa* L. est une plante cultivée. Le premier pays producteur mondial est l'Inde d'où la plante est originaire.

*C. longa* L. est le nom scientifique reconnu mais il possède les synonymes suivants : *C. longa* var. *vanaharidia* Velay, Pandrav, JK George & Varapr, *C. domestica* Valenton, *C. brog* Val., *C. ochrorhiza* Val., *C. soloensis* Val., *C. tinctoria* Guibourt, *Amomum curcuma* Jacq, *Kua domestica* Medik, *Stissera curcuma* Giseke, *Stissera curcuma* Raeusch (World Flora Online<sup>5</sup>).

Les constituants majeurs des rhizomes de *Curcuma longa* sont des polysaccharides (amidon ; 60-70 %), des corps gras (5-10 %), des protéines (6-8 %), des curcuminoïdes (2-8 %), des dérivés volatiles notamment sesquiterpéniques (3-7 %), des fibres (2-7 %) et des minéraux (3-7 %) (Nelson *et al.* 2017; Sarker et Nahar 2007; Priyadarsini 2014; S. Li, Yuan, *et al.* 2011). Environ 235 composés de nature terpénique et phénolique ont été isolés ou détectés à partir des feuilles, fleurs, racines et rhizomes parmi lesquels 109 sesquiterpènes, 68 monoterpènes, 22 diarylheptanoïdes et diarylpentanoïdes, 6 à 8 phénylpropènes, 5 diterpènes, 3 triterpènes, 4 stérols, 1 alcaloïde quinoléique et des acides gras (S. Li, Yuan, *et al.* 2011). Les constituants pharmacologiquement actifs sont représentés par les curcuminoïdes et les composés retrouvés dans l'huile essentielle.

#### 3.1.1.2. *Curcuma xanthorrhiza* Roxb

*Curcuma xanthorrhiza* (accepté *Curcuma zanthorrhiza*) est connu sous le nom de Temoe-Lawacq en français et *Javanese turmeric* en anglais (Bruneton 2016). Il s'agit d'une espèce indonésienne, presque exclusivement cultivée, très proche de *C. longa* sur le plan botanique, que l'on rencontre également en Malaisie et en Thaïlande.

*C. xanthorrhiza* ne possède pas de synonyme dans le *Kew Medicinal Plants service*.

Les curcuminoïdes sont nettement moins abondants que dans *C. longa* (1-2 %). Ils sont représentés par la curcumine, son dérivé monométhoxylé et ses dérivés di-, hexa, et octahydrogénés. De petites quantités de diarylheptanoïdes non phénoliques ont été détectées. L'huile essentielle est présente à une concentration de 3 à 12 %. Le rhizome renferme 30-40 % d'amidon.

Dans un extrait méthanolique, différents flavonoïdes ont été identifiés : catéchine, épicatechine, quercétine, myricétine, kaempferol, apigénine, lutéoline et naringénine (EMA 2014a).

#### 3.1.1.3. *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe

*Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe est connu sous le nom de curcuma blanc ou zédoaire<sup>9</sup>. Indigène du Bangladesh, du Sri Lanka et de l'Inde, la plante est également largement cultivée en Chine, au Japon, Brésil, Népal et en Thaïlande (Lobo *et al.* 2009).

Selon le *Kew Medicinal Plants service*, onze synonymes sont répertoriés pour *C. zedoaria* (Christm.) Roscoe: *Amomum latifolium* Salisb., *Amomum zedoaria* Christm., *Costus luteus* Blanco, *Costus*

<sup>9</sup> *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe a été anciennement inscrite sur la liste A des plantes de la Pharmacopée française.

*nigricans* Blanco, *Curcuma malabarica* Velay., Amalraj & Mural., *Curcuma pallida* Lour., *Curcuma raktakanta* Mangaly & M. Sabu, *Curcuma speciosa* Link [Illégitime], *Erndlia zerumbet* Giseke, *Roscoea lutea* (Blanco) Hassk. [Illégitime] et *Roscoea nigrociliata* Hassk.

*C. zedoaria* est une riche source de curcuminoïdes (paragraphe 3.1.2.3), d'huiles essentielles (paragraphe 3.1.4.3) et d'amidon.

### 3.1.2. Les curcuminoïdes

La couleur jaune très caractéristique du curcuma est due à un groupe de pigments naturels non volatils : les curcuminoïdes. L'extraction à partir des rhizomes par l'acétone ou l'acétate d'éthyle fournit, après filtration et évaporation du solvant, l'oléorésine de curcuma composée de 25 à 35 % de curcuminoïdes et des constituants de l'huile essentielle (jusqu'à 25 %). Un traitement par l'isopropanol permet d'éliminer les produits huileux et résineux et d'obtenir les curcuminoïdes à partir de l'oléorésine. Ce procédé fournit une poudre cristalline jaune orange contenant plus de 95 % de curcuminoïdes (Thomas, Tarka et Soni 2013). On peut également obtenir les curcuminoïdes par une extraction à partir des rhizomes broyés suivie d'une purification par cristallisation. Les solvants employés sont l'acétone, le dioxyde de carbone supercritique, l'éthanol, l'acétate d'éthyle, l'hexane, le méthanol ou l'isopropanol (S. Li, Yuan, *et al.* 2011).

Les curcuminoïdes sont présents dans les rhizomes à des concentrations très variables selon l'origine géographique, la composition du sol et les conditions de culture. Ils sont généralement compris entre 0,3 et 5,4 % (m/m, poids sec) dans *Curcuma longa* où ils peuvent atteindre 10 % (Priyadarsini 2014; S. Li, Yuan, *et al.* 2011; J. Lee *et al.* 2014). Les curcumas contiennent des diarylheptanoïdes, dénommés curcuminoïdes avec trois composés principaux : la curcumine et ses deux analogues, la déméthoxycurcumine (DMC) et la bisdéméthoxycurcumine (BDMC) (Nelson *et al.* 2017; S. Li, Yuan, *et al.* 2011; Friesen *et al.* 2019). En solution, ces deux derniers composés sont beaucoup plus stables que la curcumine (Metzler *et al.* 2013). Leurs structures chimiques sont présentées dans la Figure 1.

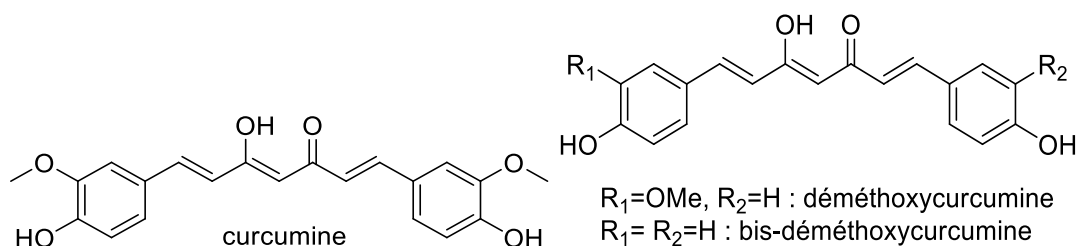


Figure 1 : Structures chimiques des trois principaux curcuminoïdes

Les extraits purifiés (contenant principalement les trois curcuminoïdes majoritaires) disponibles sur le marché sont usuellement désignés comme de la « curcumine commerciale », des « curcuminoïdes 95 % » ou également la « curcumine 95 % », ou simplement sous le terme de « curcumine » (Efsa 2010).

#### 3.1.2.1. Les curcuminoïdes de *Curcuma longa*

La revue de S. Li, Yuan, *et al.* (2011) présente les teneurs moyennes en curcumine, DMC et BDMC pour la poudre de rhizome et des oléorésines extraites (extraits éthanoliques) de *C. longa* (Tableau 1).

**Tableau 1 : Teneurs en curcuminoïdes des rhizomes, poudre et oléorésine de *Curcuma longa***

Référence	Moyenne, % m/m poids sec	Produit étudié		
		Rhizome (%)	Poudre (%)	Oléorésine (%)
S. Li, Yuan, <i>et al.</i> (2011)	Curcumine	2,8 à 10,9 (Inde : 120 cultivars) 0,5 à 10,2 (Thaïlande : 66 cultivars)	2,28	19,5 ± 2,1
	DMC		1,47	8,3 ± 1,1
	BDMC		1,36	6,2 ± 0,9
	Total		5,69	34,0 ± 4,1
Chao <i>et al.</i> (2018)	Curcumine	1,01 à 1,65 (Chine : 12 lots)		
	DMC	0,26 à 0,76		
	BDMC	0,27 à 0,58		
Esatbeyoglu <i>et al.</i> (2012)	Curcumine	0,2 à 2,7 (article de revue : 100 échantillons)	2,2 à 3,7 (article de revue : 600 échantillons ; 18 échantillons à plus de 3 %)	
Poudel, Pandey et Lee (2019)	Curcumine			3,6 à 4,9 (Corée : 3 échantillons) 7,9 à 16,5 (Népal : 18 échantillons) (extraits méthanoliques)
	DMC			0,9 à 1,4 (Corée) 3,1 à 8,7 (Népal)
	BDMC			0,4 à 0,6 (Corée) 3,2 à 11,6 (Népal)
Z. Chen <i>et al.</i> (2017)				Oléorésine : 9,7 à 15,6 (moyenne 13,5)
	Curcumine	0,7 à 1,4 (12 échantillons)		
	DMC	0,02 à 0,2		
	BDMC	0,07 à 0,15		

Des curcuminoïdes mineurs ou des analogues ont été isolés des rhizomes de *C. longa* par exemple la tétrahydrocurcumine et la cyclocurcumine, présentes à l'état de traces (S. Li, Yuan, *et al.* 2011; X. Lin *et al.* 2012).

### 3.1.2.2. Les curcuminoïdes de *Curcuma xanthorrhiza*

Le rhizome de *C. xanthorrhiza* contient des quantités de curcuminoïdes inférieures à celles de *C. longa*, de l'ordre de 1 à 2 %. Ils sont représentés par la curcumine, son dérivé monométhoxylé, et ses dérivés di-, hexa, et octahydrogénés (Cardellina 2020).

### 3.1.2.3. Les curcuminoïdes de *Curcuma zedoaria*

De tous les curcumas étudiés, *C. zedoaria* a la teneur en curcuminoïdes la plus élevée (> 100 mg/g) (Esatbeyoglu *et al.* 2012). La curcumine, la DMC, la BDMC la dihydrocurcumine, la tétrahydrodéméthoxycurcumine et la tétrahydrobisdéméthoxycurcumine ont été isolées à partir des rhizomes (Lobo *et al.* 2009).

Les teneurs d'extraits éthanoliques originaires de Thaïlande varient de 1,5 à 5,7 % pour la curcumine, 3 à 11 % pour la DMC, 0,5 à 3 % pour la BDMC, avec des teneurs en curcuminoïdes totaux de 6 à 16,8 % (Lobo *et al.* 2009). Une autre étude sur des échantillons thaïlandais indique des teneurs (m/m) en curcumine de 0,5 à 0,7 %, en DMC de 0,2 à 1,4 % et en BDMC de 0,1 à 0,4 %, avec une teneur globale en curcuminoïdes de 1,1 à 2,5 % (Paramapojn et Gritsanapan 2008). Paradoxalement, Cardellina (2020) décrit la DMC comme prédominante (dix fois plus abondante que la curcumine), pour une teneur très faible : seulement 0,003 % du rhizome sec.

### 3.1.3. La curcumine

#### 3.1.3.1. Curcumine pure

La curcumine pure correspond au diféruoyl-méthane ((1*E*,6*E*)-1,7-bis(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,6-heptadiène-3,5-dione) (CAS 458-37-7).

Les deux cycles aromatiques sont liés symétriquement à une moitié  $\beta$ -dicétonique pouvant exister sous les conformations tautomériques céto-énol en équilibre (Cf. Figure 2). En solution acide et neutre, ainsi que sous forme solide, la forme cétone est prédominante, alors qu'en solution alcaline  $\text{pH} > 8$  la forme énol prédomine.

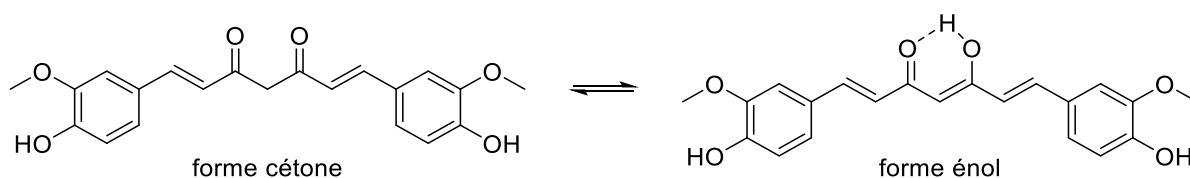


Figure 2 : Formes tautomères de la curcumine

La curcumine et ses analogues sont lipophiles ( $\log P$  voisin de 3) et sont donc très peu solubles dans l'eau (solubilité de 10-20  $\mu\text{g/mL}$ ), mais solubles dans les alcools et les solvants organiques de polarité moyenne, en particulier l'acétone.

La curcumine est une molécule instable chimiquement : elle est sensible à un pH alcalin, à l'oxygène et à la lumière ultraviolette et visible (Metzler *et al.* 2013). L'instabilité même à pH physiologique a été rapportée par des auteurs qui ont démontré que la curcumine possède une demi-vie d'environ 10 minutes dans un tampon phosphate ou dans un milieu de culture cellulaire dépourvu de sérum à un pH de 7,2 à 37 °C (Wang *et al.* 1997). En présence de 10 % de sérum ou dans le sang humain, la curcumine est plus stable avec une demi-vie d'environ 8 heures. Celle-ci augmente également lorsque le pH diminue et la curcumine est relativement stable à un  $\text{pH} < 6,5$  (Metzler *et al.* 2013). A pH alcalin (8,2-8,5), la curcumine est rapidement dégradée (de 90 % en 30 minutes) et les produits de dégradation mineurs sont identifiés comme étant la vanilline, l'acide vanillique, l'acide férulique et le féruloyméthane alors que le composé majeur de dégradation a été identifié sans certitude comme étant le trans-6-(4'-hydroxy-3'-méthoxyphényl)-2,4-dioxo-5-hexénal (Metzler *et al.* 2013; Nelson *et al.* 2017). Les produits de dégradation de la curcumine sont présentés dans la Figure 3.

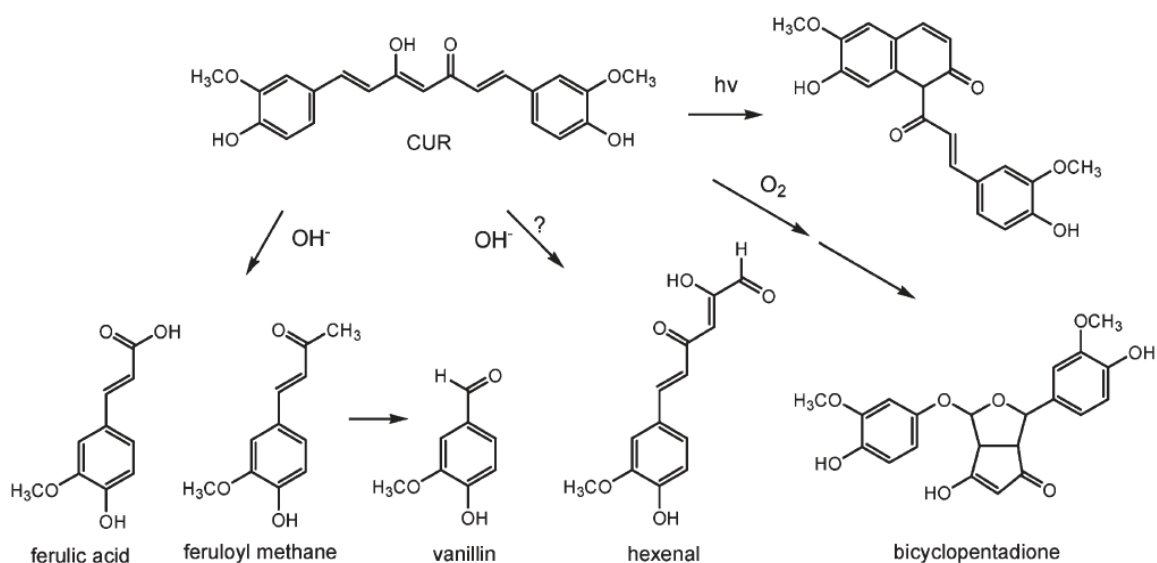


Figure 3 : Produits de dégradation de la curcumine (selon Metzler *et al.* (2013))

En milieu biologique tamponné et en présence d'albumine, la stabilité de la curcumine est améliorée. Sa demi-vie dans le plasma est ainsi supérieure à celle en phase aqueuse. Un taux de dégradation de 20 % après une heure dans le sang humain a été observé (Slika et Patra 2020).

L'influence de la température (et de la cuisson) a également été étudiée. Les données sont relativement discordantes par rapport aux études en milieu aqueux à température ambiante. A ébullition, pendant 15 ou 20 minutes, la dégradation de la curcumine est respectivement de 27 % et 32 %. Après passage à l'autocuiseur pendant 10 minutes à 15 psi, cette dégradation est de 53 % (Slika et Patra 2020).

### 3.1.3.2. Curcumine commerciale

La curcumine commerciale (E100 ou ingrédient « curcumine » proposée dans les compléments alimentaires) est un mélange de curcumine (majoritaire) et de ses deux analogues déméthoxy et bisdéméthoxy. L'utilisation de curcumine synthétique est exclue d'après la définition de la FAO (FAO 2003).

**Dans la suite de l'avis, sauf spécifications contraires, le terme curcumine fera référence aux mélanges de la curcumine avec ses deux analogues.**

### 3.1.4. Huiles essentielles des curcumas

Les rhizomes des curcumas contiennent également des substances volatiles qui constituent les huiles essentielles, composées principalement de sesquiterpènes. Des monoterpènes sont également décrits (dont le 1,8-cinéole).

Il y a une variation importante dans la composition de l'huile essentielle des espèces de *Curcuma*. Cette différence peut être due au génotype, à la variété, au climat, à la saison, aux pratiques de culture, à l'application d'engrais, à la période de récolte, au stade de maturité, aux conditions de stockage, aux procédés d'extraction et d'analyse. Les composés ont été extraits majoritairement par hydrodistillation ou entraînement à la vapeur d'eau à partir de rhizomes frais ou secs.



### 3.1.4.1. Huiles essentielles de *Curcuma longa*

Une étude portant sur douze échantillons de rhizome de *C. longa* rapporte des teneurs en huiles essentielles de 0,45 à 0,90 mL/100 g avec une moyenne à 0,66 mL/100 g (Z. Chen *et al.* 2017). D'autres auteurs rapportent des teneurs de 0,16 à 1,94 % (poids frais) (S. Li, Yuan, *et al.* 2011).

Pour l'huile essentielle de *C. longa*, l'*ar*-turmérone est généralement majoritaire. La composition usuelle des huiles essentielles de *C. longa* est présentée dans le Tableau 2. Les structures des constituants majoritaires sont présentées en annexe 2.

**Tableau 2 : Composition des huiles essentielles de rhizome de *Curcuma longa* (d'après Tisserand et Young (2014))**

Espèce	<i>Curcuma longa</i>	
Composition type	Turmérone : 8,0-28,4 % <i>ar</i> -Turmérone : 15,5-27,5 % Zingibérène : 11,6-16,8 % $\alpha$ -Phellandrène : 0,7-12,8 % $\beta$ -Sesquiphellandrène : 8,8-9,5 % <i>ar</i> -Curcumène : 2,8-3 % 1,8-Cinéole : 0-6,9 %	$\beta$ -Curcumène : 0-5,6 % Carvone : 0-4,9 % $\alpha$ -Caryophyllène : 0-3,9 % Terpinolène : 0-3,9 % $\beta$ -Bisabolène : 1,8-2,2 % $\beta$ -Caryophyllène : 0,2-2,0 % $p$ -Cymène : 0,3-1,4 %

Dans une revue de 2018, Dosoky et Setzer indiquent que l'huile essentielle de rhizome (frais ou sec) de *C. longa* est très majoritairement composée d'*ar*-turmérone (de 25 à 69 % environ), accompagnée d'autres turmérones abondantes ; le phellandrène peut être majoritaire. Le 1,8-cinéole peut avoir une teneur relative de 6 à 10 %. Le camphre a été trouvé dans des rhizomes de *C. longa* du Sri Lanka à la concentration de 6,3 %. S. Li, Yuan, *et al.* (2011) rapportent également ces éléments dans une revue, en soulignant une variabilité parfois importante entre cultivars, notamment entre continents.

Le *Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements* de l'Efsa signale comme substances préoccupantes le camphre et le cinéole (jusqu'à 10 %) (Efsa 2009).

### 3.1.4.2. Huiles essentielles de *Curcuma xanthorrhiza*

D'après Dosoky et Setzer (2018), les huiles essentielles de *C. xanthorrhiza* ont une composition plus variable, avec des curcumènes ou le xanthorrhizol majoritaires. Pour S. Li, Yuan, *et al.* (2011), l' $\alpha$ -curcumène représente environ 65 % de ces huiles essentielles. Elles contiennent également des monoterpènes tels que le camphre (6,0 %), le 1,8-cinéole (9,7 %), le  $p$ -cymène (8,1 %), le  $p$ -cymèn-7-ol (12,2 %), le  $\beta$ -pinène (6,8 %) et plus de 50 autres composés identifiés tels que des turmérones, bisacurones, bisacumol et bisacurool (Bruneton 2016; Dosoky et Setzer 2018).

L'Efsa signale comme substances préoccupantes le 1,8-cinéole (jusqu'à 40 %) et le camphre (1 %) (Efsa 2012).

### 3.1.4.3. Huiles essentielles de *Curcuma zedoaria*

Les huiles essentielles de *C. zedoaria* sont constituées de 80-85 % de sesquiterpènes et 15-20 % de monoterpènes. Comme pour toutes les huiles essentielles du genre *Curcuma*, il y a une grande variation dans la composition (Lobo *et al.* 2009; Makabe *et al.* 2006). Le 1,8-cinéole peut être

abondant (environ 10 %, plus de 36 % pour un échantillon), tout comme le camphre (supérieur à 10 %) (Dosoky et Setzer 2018).

La composition des huiles essentielles de *C. zedoaria*, de deux origines différentes, est présentée dans le Tableau 3.

**Tableau 3 : Composition des huiles essentielles de rhizome de *Curcuma zedoaria* (d'après Mau *et al.* (2003) et Purkayastha, Nath et Klinkby (2006))**

Espèce Origine	<i>Curcuma zedoaria</i>	
	Inde	Chine
Composition type	Curzérénone : 22,3 % 1,8-Cinéole : 15,9 % Germacrone : 9,0 % Camphre : 7,8 % $\beta$ -Pinène : 5,9 % Curzérène : 5,0 % $\alpha$ -Pinène : 3,7 % Isobornéol 2,1 % Camphène : 1,9 % $\beta$ -Elémène : 1,5 % (Z)- $\beta$ -Eléménone : 1,5 % Germacrène B : 1,2 % (+)-Limonène : 1,2 % 2-Nonanol : 1,0 %	Epicurzérénone : 24,1 % Curzérène : 10,4 % Curdione : 7,0 % 5-Isopropylidene-3,8-diméthyl-1(5H)-Azulénone : 4,3 % Isocurcuménol : 3,0 % Spathuléol : 3,0 % Curzérénone : 2,4 % 1,8-Cinéole : 2,0 % $\beta$ -Elémène : 1,9 % Camphre : 1,7 % Zingibérène : 1,5 % Curcumol : 1,4 % Eudesmol : 1,4 % $\alpha$ -Sélinène : 1,3 % $\beta$ -Bisabolène : 1,2 % Germacrène B : 1,2 % $\alpha$ -Caryophyllène : 1,0 % $\alpha$ -Curcumène : 1,0 %

*C. zedoaria* ne figure pas dans la liste des plantes du *Compendium of botanicals* de l'Efsa malgré la présence de 1,8-cinéole et de camphre dans la composition de son huile essentielle.

**Dans la suite de l'avis, lorsqu'il est fait mention du « curcuma », il s'agit de l'espèce *Curcuma longa*.**

### 3.2. Données de pharmacocinétique de la curcumine

Le profil pharmacocinétique de la curcumine montre une très faible absorption par voie orale, un métabolisme et une élimination rapides ne permettant qu'un faible pic de concentration plasmatique de courte durée pour des doses administrées élevées, de l'ordre du g/kg de poids corporel (Nabavi *et al.* 2014; Nelson *et al.* 2017; Hay *et al.* 2019).

#### 3.2.1. Absorption

Une étude a été réalisée chez l'Homme avec des doses uniques de curcumine (de 500 à 12 000 mg par voie orale). La curcumine est indétectable dans le sérum pour des doses administrées de 500 à 8000 mg. Aux doses supérieures à 8000 mg, la curcumine est détectable que chez deux participants sur 24 où elle est de l'ordre du ng/mL de plasma après 1, 2 et 4 heures, soit 50,5 ng/mL à 4 heures pour la dose de 10 000 mg et 51,2 ng/mL à 4 heures pour la dose de 12 000 mg (Lao *et al.* 2006).

Une autre étude clinique a montré qu'après l'administration de 3,6 g/j par voie orale, la concentration de curcumine plasmatique était de 11 ng/mL une heure après l'ingestion (Prasad, Tyagi et Aggarwal 2014). Ceci est en accord avec des études *in vivo* ayant montré que la biodisponibilité d'une curcumine synthétique chez le rat était inférieure à 1 % (Nelson *et al.* 2017).

### 3.2.2. Distribution

La distribution de la curcumine chez l'Homme n'est que rarement décrite, contrairement à celle chez le rat (Nelson *et al.* 2017). Plusieurs études sur des modèles de rongeur ont rapporté une distribution variable entre les types de tissus (foie, rein, intestin, cerveau, poumon, cœur) avec des quantités détectées très faibles (Esatbeyoglu *et al.* 2012). L'ensemble des études permet de suggérer que la curcumine n'est pas retrouvée préférentiellement dans un organe spécifique et qu'elle est dégradée ou transformée après absorption orale.

### 3.2.3. Métabolisme

La très petite fraction de curcumine absorbée au niveau intestinal est rapidement métabolisée au niveau du foie. Le métabolisme de phase I conduit aux dihydro-, tétrahydro- hexahydro- et octahydrocurcumines par réduction des doubles liaisons sur la chaîne heptadione sous l'action de déshydrogénases. Le métabolisme de phase II fournit des dérivés conjugués de la curcumine et de ses métabolites de phase I, tels que des glucuronides (sous l'action des UDP-glucuronyltransférases) et des sulfates (sous l'action des sulfotransférases) sur les positions phénoliques (Esatbeyoglu *et al.* 2012; Siviero *et al.* 2015; Schneider *et al.* 2015; Mirzaei *et al.* 2017).

Des produits de dégradation sont rapportés dans des études pharmacocinétiques chez l'Homme (Baum *et al.* 2007). Dans une étude chez vingt-deux sujets âgés ( $73 \pm 8$  ans) ayant reçu de la curcumine à 1 ou 4 g par jour pendant 6 mois (dans l'alimentation ou en gélule), des dosages plasmatiques des produits de dégradation à 2-2,5 heures après l'ingestion indiquent pour la poudre incorporée dans l'alimentation ( $n = 10$  ; 4 g) les valeurs suivantes :

- curcumine :  $490 \pm 740$  nmol/L (moyenne  $\pm$  S.D.) ou  $270 \pm 620$  nmol/L (médiane  $\pm$  écart interquartile) ;
- tétrahydrocurcumine :  $440 \pm 470$  nmol/L ;
- acide férulique :  $110 \pm 80$  nmol/L ;
- acide vanillique :  $50 \pm 90$  nmol/L ;
- vanilline : non détectable.

### 3.2.4. Excrétion

De nombreuses études chez le rat ont montré que la majorité de la curcumine est retrouvée dans les selles après ingestion par voie orale alors qu'une infime quantité est retrouvée dans les urines. Quant aux métabolites sulfatés et glucuronoconjugués, ils sont retrouvés dans le plasma et rapidement excrétés par voie urinaire (Asai et Miyazawa 2000; Mirzaei *et al.* 2017).

### 3.2.5. Stratégies augmentant la biodisponibilité de la curcumine

Diverses stratégies sont proposées pour augmenter la faible biodisponibilité de la curcumine par voie orale dans l'objectif d'augmenter ses effets. L'une d'entre elles est une combinaison avec des adjuvants capables d'augmenter l'absorption de la curcumine, tels que la pipérine, la quercétine, le 3-gallate d'épigallocatechine (EGCG) provenant du thé vert ou l'huile essentielle de curcuma (Cuomo *et al.* 2011; Siviero *et al.* 2015). Les deux associations les plus souvent utilisées dans les produits retrouvés sur le marché sont celle avec la pipérine et celle avec l'huile essentielle. Une

autre stratégie pour améliorer la biodisponibilité est l'inclusion de curcumine dans une matrice lipophile (liposomes, phytosomes, micro- et nanoparticules lipidiques), l'encapsulation avec des surfactants ou de la caséine ou l'administration d'analogues structuraux de curcumine (Cuomo *et al.* 2011; Nabavi *et al.* 2014; Siviero *et al.* 2015; Mirzaei *et al.* 2017; Jamwal 2018).

#### ■ La pipérine

La pipérine, constituant du poivre noir, est l'adjuvant le plus employé et a fait l'objet d'études chez le rat et chez l'Homme, alors que les études avec les autres agents ont montré des effets synergiques en combinaison avec la curcumine principalement *in vitro* (Anand *et al.* 2007). La structure de la pipérine est présentée dans la Figure 4.

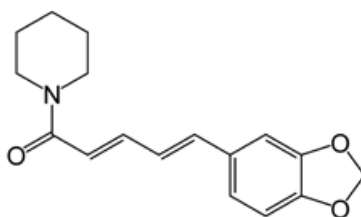


Figure 4 : Structure de la pipérine

Les travaux chez le rat ont montré que la pipérine administrée par voie orale à la dose de 20 mg/kg, en combinaison avec la curcumine à la dose de 2 g/kg, augmente de 1,54 fois la biodisponibilité de celle-ci. Chez l'Homme la biodisponibilité de la curcumine était multipliée par 20 lorsque les volontaires en bonne santé prenaient une dose de 2 g de curcumine en combinaison avec 20 mg de pipérine, par rapport aux sujets qui ne prenaient que 2 g de curcumine (Shoba *et al.* 1998).

Une étude *in vitro* a montré que la pipérine inhibe la glycoprotéine P (P-gp), transporteur de médicaments et le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), enzyme participant au métabolisme des xénobiotiques (Bhardwaj *et al.* 2002). La pipérine, en inhibant la P-gp améliore l'absorption de la curcumine en diminuant son efflux au niveau de la muqueuse intestinale. De plus, en inhibant l'UDP-glucuronyltransférase, la pipérine améliore la biodisponibilité de la curcumine libre (Jamwal 2018).

Cependant, la pipérine, inhibant potentiellement le métabolisme de médicaments par certaines enzymes CYP (isoformes CYP3A4, CYP2D6) et par glucuronidation, est susceptible d'augmenter leur concentration plasmatique et leur toxicité (Burgos-Morón *et al.* 2010).

#### ■ Huile essentielle de curcuma

Un autre adjuvant est l'huile essentielle de curcuma riche en *ar*-turmérone. Lorsqu'elle est ajoutée aux curcuminoïdes, leur biodisponibilité est significativement augmentée. Une étude de biodisponibilité chez l'Homme a été réalisée avec une préparation de ce type brevetée sous le nom de BCM-95 (Biocurcumax<sup>®</sup>) ayant le statut GRAS (*Generally Recognized As Safe*) reconnu par la FDA (GRAS notice GRN n° 686) en comparaison avec la curcumine seule. Elle a montré que la biodisponibilité était 6,9 fois celle de la curcumine seule et 6,3 fois celle d'une formule de curcumine-lécithine-pipérine<sup>10</sup> (Antony *et al.* 2008).

<sup>10</sup> Biocurcumax<sup>R</sup> (AUC)<sub>0-inf</sub> 3201,28 unités vs Curcumin (AUC)<sub>0-inf</sub> 461,86 unités ; Tmax 3,44 h vs 2 h ; Cmax 456,88 ng/g vs 149,8 ng/g. Biocurcumax<sup>R</sup> (AUC)<sub>0-inf</sub> 3975 unités vs Curcumine-lécithine-pipérine (AUC)<sub>0-inf</sub> 624,26 unités ; Tmax 4,67 h vs 3,5 h, Cmax 689,18 ng/g vs 344,32 ng/g.

### ■ Complexe phytosomal

Cette technique est basée sur la formation de liaisons intermoléculaires entre des molécules polyphénoliques et une ou plusieurs molécules de phosphatidylcholine. Une nouvelle formulation, le complexe phytosomal phosphatidyl-curcumine (Meriva®), a été développée. Il est composé de lécithine de soja (40 %), de cellulose microcristalline (40 %) et de 20 % de curcuminoïdes (curcumine 75 %, DMC 15 %, BDMC 10 %) (Belcaro, Hosoi, *et al.* 2014). La curcumine par ses fonctions hydroxyle peut former des liaisons hydrogène avec les groupes polaires des phospholipides. Dès que la curcumine est complexée avec la phosphatidylcholine, le noyau hydrophobe du phytosome la protège de la dégradation et augmente l'absorption cellulaire en facilitant la diffusion au travers de la membrane cellulaire lipophile de l'intestin grêle (Mirzaei *et al.* 2017).

### ■ Liposomes

Les liposomes sont des vésicules préparées à partir de phospholipides répartis en bicouches concentriques emprisonnant un milieu aqueux. Ce sont des systèmes d'administration pouvant transporter des molécules à la fois hydrophiles et hydrophobes. Cette formulation permet la protection de substances vis-à-vis d'une dégradation enzymatique.

### ■ Particules de curcumine solide-lipide (SLCP)

Une formulation, au nom déposé Longvida®, est constituée d'une curcumine encapsulée dans un complexe de phospholipides et d'acides gras dont le contenu en curcumine est de 20 à 30 %. Ce complexe protège la curcumine d'une dégradation rapide et de l'excrétion, augmentant la concentration systémique et la demi-vie.

### ■ Nanoparticules colloïdales

La curcumine dispersée avec des nanoparticules colloïdales a conduit à de nouvelles formulations de solubilité aqueuse et à biodisponibilité augmentée en utilisant une gomme végétale, la gomme guatti (Theracurmin®, taille moyenne : 190 nm), des fibres solubles de fenugrec constituées de curcumagalactomannosides (CurQfen®) ou un mélange de fibres d'acacia, d'huile de tournesol et de *Quillaja*<sup>11</sup> (Turmipure gold®).

### ■ Micelles

Les micelles sont des dispersions aqueuses d'agrégats de surfactant auto-assemblées, de taille comprise entre 5 et 100 nm. Elles sont fabriquées avec des tensioactifs, notamment des polysorbates/tween 80 (NovaSol® et Flexofytol®) ou avec de la polyvinylpyrrolidone (CurcuWin®).

### ■ Encapsulation avec cyclodextrines

Il s'agit d'une complexation avec un oligosaccharide cyclique constitué d'unités de  $\alpha$ -D-galactopyranose liées par des liaisons  $\alpha$ -(1-4) qui va créer une cavité interne hydrophobe et une partie externe hydrophile commercialisée sous le nom de Cavacurmin®.

Le Tableau 4 présente les données de pharmacocinétique et de sécurité préclinique chez l'animal des nouvelles formulations de curcumine et le Tableau 5 présente les données de pharmacocinétique chez l'Homme et de sécurité clinique de ces nouvelles formulations.

---

<sup>11</sup> Extrait d'écorce de tige de *Quillaja saponaria* (bois de Panama) (extrait de quillaia (E999))

Tableau 4 : Données de pharmacocinétique et de sécurité préclinique chez l'animal des nouvelles formulations de curcumine

Forme	Nom commercial	Modèle, dose	Etudes pharmacocinétiques	Sécurité préclinique	Références
Complexe Phytosomal	Meriva®	Rats mâles Wistar : gavage, 340 mg/kg de curcumine, formulée ou non  n = 3 rats pour chaque temps (15, 30, 60 et 120 minutes)	AUC <sup>12</sup> (µg/mL.min) x 5,6  Meriva® : 26,7 vs curcumine non formulée 4,8  C <sub>max</sub> <sup>13</sup> (nM) x 5,6 Meriva® : 33,4 ± 7,1 vs curcumine non formulée : 6,5 ± 4,5  T <sub>max</sub> <sup>14</sup> (min) : 15 vs 30		Siviero <i>et al.</i> (2015); Mirzaei <i>et al.</i> (2017); Marczylo <i>et al.</i> (2007)
Liposomes (curcumin-liposome complex)		Rats mâles Sprague-Dawley : intubation stomacale de 100 mg/kg de curcumine seule ou de curcumine encapsulée.  Observation de 0 à 120 min toutes les 30 min.	AUC x 4,96  AUC <sub>0-120</sub> (µg/L.min) : 26502,8 vs curcumine non formulée 5342,6  C <sub>max</sub> (µg/L) : 319,2 ± 70,4 vs 64,6 ± 10,7 pour la curcumine non formulée  T <sub>max</sub> (min) : 30 vs 120 pour la curcumine non formulée		Siviero <i>et al.</i> (2015); Takahashi <i>et al.</i> (2009)
Particule Lipidique Solide de Curcumine (SLCP)	Longvida®	Toxicité aiguë : Rats femelles Wistar, n = 4 et souris femelles Swiss albino n = 4 Dose unique de SLCP (0 et 2000 mg/kg)  Toxicité subchronique : Rats Wistar, n = 10/sexe/groupe 4 groupes : 0, 180, 360, and 720 mg/kg pc/j de SLCP pendant 90 jours suivi de 2		Etude de toxicité aiguë DL <sub>50</sub> rat/souris > 2000 mg/kg  Etude de toxicité subchronique : pas d'effets indésirables relatifs au traitement (signes cliniques et paramètres sériques) NOAEL= 720 mg/kg pc/j	Dadhaniya <i>et al.</i> (2011)

<sup>12</sup> L'AUC (aire sous la courbe) correspond à l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini. Son principal intérêt est de permettre la mesure de la biodisponibilité d'un médicament ou d'une substance.

<sup>13</sup> La C<sub>max</sub> correspond à la concentration maximale observée.

<sup>14</sup> Le T<sub>max</sub> correspond au temps d'atteinte de la C<sub>max</sub>.

		groupes pour la récupération (0 et 720 mg/kg/j) pendant 28 jours			
Complexes colloïdaux nanoparticulaires (taille moyenne 190 nm) : 10 % de curcumine, 2 % d'autres curcuminoïdes (DMC et BDMC), 46 % de glycérine, 4 % de gomme ghatti (polysaccharides) et 38 % d'eau	Theracurmin®	4 groupes de 3 rats mâles Sprague-Dawley  2 doses : 50 et 300 mg/kg (formulation)  2 doses : 50 et 300 mg/kg (curcumine en poudre)	AUC <b>x &gt; 40</b> vs poudre de curcumine  <u>50 mg/kg</u> AUC <sub>0-6h</sub> (ng/mL.h) : 2248 ± 380 vs 51,1 ± 25  C <sub>max</sub> (ng/mL) : 764 ± 231 vs 13,0 ± 5,8  T <sub>max</sub> (h) : 1 vs 2  <u>300 mg/kg</u> AUC <sub>0-6h</sub> (ng/mL.h) : 5734 ± 1697 vs 134 ± 114  C <sub>max</sub> (ng/mL) : 1697 ± 578 vs 37,4 ± 36,1  T <sub>max</sub> (h) : 2 vs 2		Sasaki <i>et al.</i> (2011)
Système colloïdal standardisé à > 30 % curcuminoïdes composé de : Extrait de rhizomes de curcuma (30-40 %), gomme d'acacia (55-65 %), huile de tournesol (3-7 %), extrait de quillaja (1-3 %)	Turmipure Gold®. (TPG) (Dynveo, Naturex) Formulation brevetée	Rats mâles et femelles Sprague-Dawley n=40/sexe n=10/groupe		Génotoxicité ( <i>in vitro</i> par essai bactérien de mutation réverse et test du micronoyau de cellules): réponse négative. Toxicité subchronique chez le rat Doses répétées par gavage oral de 500, 1500, 3000 mg/kg/j pendant 28 ou 90 jours : en l'absence d'effets indésirables relatifs au TPG, la dose de 3000 mg/kg/j a été établie comme la NOAEL	Phipps <i>et al.</i> (2020)

Tableau 5 : Données de pharmacocinétique chez l'Homme et de sécurité clinique des nouvelles formulations de curcumine

Forme	Nom commercial	Modèle, dose	Etudes pharmacocinétiques	Sécurité clinique	Références
Complexe Phytosomal	Meriva® capsules	9 adultes sains  Etude randomisée, croisée, double-aveugle  Curcuminoïdes totaux formulés : 376 et 209 mg/dose  Curcuminoïdes totaux non formulés : 1799 mg/dose	AUC <sub>0-24</sub> (ng/mL.h) : <u>Dose haute</u> : 1336,0 ± 357,1 <u>Dose basse</u> : 640,2 ± 197,7 <u>Référence</u> : 202,8 ± 53,8  Absorption des curcuminoïdes totaux moyenne des 2 doses : <b>x 29</b>  C <sub>max</sub> (ng/mL) : <u>Dose haute</u> : 206,9 ± 54,9 <u>Dose basse</u> : 68,9 ± 16,9 <u>Référence</u> : 14,4 ± 4,2  T <sub>max</sub> (h) : <u>Dose haute</u> : 2,7 ± 0,3 <u>Dose basse</u> : 3,3 ± 0,3 <u>Référence</u> : 6,9 ± 2,2	Pas d'effets indésirables mentionnés	Cuomo <i>et al.</i> (2011)
Complexe Phytosomal	Meriva®	50 adultes atteints d'arthrose  200 mg de curcuminoïdes par jour, pendant 3 mois		Pas d'effets indésirables mentionnés	Belcaro <i>et al.</i> (2010b)
Complexe Phytosomal	Meriva®	100 adultes atteints d'ostéoartrite  2 comprimés par jour correspondant à 200 mg de curcuminoïdes/jour, pendant 8 mois		Bonne tolérance  Ces études devront être complétées par des études plus vastes en comparaison avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens	Belcaro <i>et al.</i> (2010a)
Complexe Phytosomal	Meriva®	63 patients (psoriasis)  Phase III d'une étude clinique randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo  2 comprimés de 500 mg de Meriva®, 2 fois par jour,		Bonne tolérance  Sur 31 patients traités, un cas de diarrhée, fièvre et symptômes de gastroentérite	Antiga <i>et al.</i> (2015)



Forme	Nom commercial	Modèle, dose	Etudes pharmacocinétiques	Sécurité clinique	Références
		correspondant à 400 mg/j de curcumine, pendant 12 semaines avec 4 semaines de suivi		Sur 32 patients placebo, deux cas d'éruption papuleuse de la face, nausées	
Curcumine liposomale		50 adultes sains Phase I d'une étude clinique randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo  Doses croissantes (10 - 400 mg/m <sup>2</sup> ) de curcumine liposomale  Administration intraveineuse	augmentations dose-dépendantes des concentrations plasmatiques de curcumine et de tétrahydrocurcumine	Ce traitement à court terme apparaît bien toléré jusqu'à la dose de 120 mg/m <sup>2</sup> . Des changements de morphologie des érythrocytes peuvent représenter un signe de toxicité	Storka <i>et al.</i> (2015)
Particule Lipidique Solide de Curcumine (SLCP)	Longvida®	6 adultes sains  650 mg SLCP (correspond à 130-195 mg curcumine)  650 mg extrait de curcuminoïdes à 95 % non formulé  Prise par voie orale	Biodisponibilité <b>x 100</b> vs curcumine non formulée  AUC <sub>0-t</sub> (ng/mL.h) : 95,26 ± 4,62 vs ND pour le témoin AUC <sub>0-inf</sub> : 178,44 ± 27,08  C <sub>max</sub> (ng/mL) : 22,43 ± 1,92 vs < 1 pour curcumine non formulée  T <sub>max</sub> (h) : 2,40 ± 0,44 vs ND pour curcumine non formulée	Aucun effet indésirable rapporté	Gota <i>et al.</i> (2010); Jamwal (2018)
SLCP	Longvida®	11 patients (ostéosarcome)  2 g SLCP (400-600 mg de curcumine) pour 4 patients 3 g pour 3 patients 4 g pour 4 patients	Pour la dose de 2 g : AUC <sub>0-t</sub> (ng/mL.h) : 153,96 ± 15,40 AUC <sub>0-inf</sub> : 189,26 ± 12,21  C <sub>max</sub> (ng/mL) : 32,51 ± 3.88  T <sub>max</sub> (h) : 3,50 ± 0,37  Augmentation significative des AUC et C <sub>max</sub> pour les doses de 3 et 4 g	Pas d'effet indésirable mentionné. Cependant des études de tolérance à long terme et sur de plus larges échantillonnages sont nécessaires	Gota <i>et al.</i> (2010)
SLCP	Longvida®	17 patients (étude pilote : arthrose du genou)		Bonne tolérance	Gupte <i>et al.</i> (2019)

Forme	Nom commercial	Modèle, dose	Etudes pharmacocinétiques	Sécurité clinique	Références
		2 capsules par jour de 400 mg SLCP soit 160 mg/j de curcumine  Groupe témoin, n=25 Ibuprofène : 400 mg/j matin puis placebo le soir  Durée : 90 jours		Effet indésirable pour une personne : éruption cutanée et démangeaison	
Dispersion colloïdale, dans une matrice de fibres végétales : 10 % de curcumine, 2 % d'autres curcuminoïdes (DMC et BDMC), 46 % de glycérine, 4 % de gomme ghatti et 38 % d'eau	Theracurmin®	14 adultes sains  Administration sous forme liquide de 30 mg de Theracurmin® (n=7) et 30 mg de curcumine non formulée (n=7)	AUC x 27 vs poudre de curcumine  AUC <sub>0-6h</sub> (ng/mL.h) : 113 ± 61 vs 4,1 ± 7  C <sub>max</sub> (ng/mL) : 29,5 ± 12,9 vs 1,8 ± 2,8  T <sub>max</sub> (h) : 1 vs 6		Sasaki <i>et al.</i> (2011)
Dispersion colloïdale, dans une matrice de fibres végétales : 10 % de curcumine, 2 % d'autres curcuminoïdes (DMC et BDMC), 46 % de glycérine, 4 % de gomme ghatti et 38 % d'eau	Theracurmin®	6 adultes sains  -150 mg de Theracurmin (voie orale)  -210 mg de Theracurmin (2 semaines plus tard chez les mêmes sujets)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng/ml.h) : 2649 ± 350 (150 mg) 3649 ± 430 (210 mg)  C <sub>max</sub> (ng/ml) : 189 ± 48 (150 mg) 275 ± 67 (210 mg)  T <sub>1/2</sub> (h) : 9,7 ± 2,1 (150 mg) 13,0 ± 3,3 (210 mg)	Un sujet présente des diarrhées, pas d'autres effets indésirables  Ces résultats montrent que Theracurmin® augmente les concentrations plasmatiques de curcumine de manière dose dépendante (du moins jusqu'à 210 mg)	Kanai <i>et al.</i> (2012)
Dispersion colloïdale, dans une matrice de fibres végétales : 10 % de curcumine, 2 % d'autres curcuminoïdes (DMC et BDMC), 46 % de glycérine, 4 % de gomme ghatti et 38 % d'eau	Theracurmin® en comparaison avec 2 autres systèmes d'administration : BCM-95 (curcumine + huile essentielle de curcuma) et Meriva®	9 adultes sains  Etude en double aveugle, tripartites  Administration d'une seule dose : 6 capsules de Theracurmin® : (182 ± 1,0 mg de curcumine)  7 jours plus tard :	Biodisponibilité de Theracurmin® est supérieure à celle de BMC-95 et de Meriva®.  AUC <sub>0-24h</sub> de la Theracurmin® est 11 et 4,6 fois supérieure à celle de BMC-95 et Meriva®, respectivement  C <sub>max</sub> de Theracurmin® est 10,7 et 5,6 fois supérieure à celle de BMC-95 et Meriva®, respectivement	Pas d'effets indésirables détectés	Sunagawa <i>et al.</i> (2015)

Forme	Nom commercial	Modèle, dose	Etudes pharmacocinétiques	Sécurité clinique	Références
		1 capsule de BCM-95 (279,3 mg ± 10,7 mg de curcumine)  7 jours plus tard : 2 capsules de Meriva (152,5 ± 20,3 mg de curcumine)			
Système colloïdal standardisé à 39,1 % de curcuminoïdes et contenant des fibres de fenugrec riches en galactomannanes	CurQfen®	50 adultes sains Etude croisée randomisée en double aveugle  2 doses : -1000 mg (contenant 391 mg de curcuminoïdes) Comparée à curcumine standard : 411 mg, soit 391 mg de curcuminoïdes  -250 mg (contenant 97,7 mg de curcuminoïdes) Comparée à curcumine standard 102,7 mg contenant 97,7 mg de curcuminoïdes	Biodisponibilité <b>x 45,5</b> vs curcumine non formulée  Dose 1000 mg : AUC (µg/mL.h) : 2,274 vs curcumine standard 0,049  C <sub>max</sub> (µg/mL) : 0,440 ± 0,054 vs 0,013 ± 0,006  T <sub>max</sub> (h) : 1,0 vs 0,5  Dose 250 mg : AUC 0,963 vs curcumine standard 0,038  C <sub>max</sub> (µg/mL) : 0,341 ± 0,073 vs 0,009 ± 0,004  T <sub>max</sub> (h) : 1,0 vs 0,5		Kumar <i>et al.</i> (2016)
Système colloïdal standardisé à 39,1 % de curcuminoïdes et contenant des fibres de fenugrec riches en galactomannanes	CurQfen®	20 adultes sains Etude prospective ouverte  1000 mg (contenant environ 380 mg de curcuminoïdes) pendant 90 jours		Pas d'effets indésirables détectés. Aucune variation significative des signes vitaux, des paramètres hématologiques, du profil lipidique, des marqueurs de la fonction rénale et hépatique n'a été observée.	Pancholi <i>et al.</i> (2021)
Système colloïdal standardisé à > 30 % curcuminoïdes	Turmipure Gold® (TPG) (Dynveo, Naturex)	30 adultes sains	Biodisponibilité relative des curcuminoïdes totaux (0-24h) : TPG vs STE x 24	Aucun événement indésirable grave n'a été signalé pour tous ces	Fança-Berthon <i>et al.</i> (2021)

Forme	Nom commercial	Modèle, dose	Etudes pharmacocinétiques	Sécurité clinique	Références
composé de : Extrait de rhizomes de curcuma (30-40 %), gomme d'acacia (55-65 %), huile de tournesol (3-7 %), extrait de quillaja (1-3 %)	Formulation brevetée	Etude clinique randomisée, croisée dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique  -1 dose unique de TPG 300 mg (soit 90 mg curcuminoïdes)  Comparaison de la biodisponibilité avec 4 formulations à leurs doses respectives recommandées par les fabricants  -extrait de curcuma standardisé contenant 95 % de curcuminoïdes testé à 1500 mg (soit 1425 mg de curcuminoïdes) : STE  -formulation phytosomale Meriva® testée à 1000 mg (soit 180-220 mg de curcuminoïdes) : PHYT  -combinaison curcuminoïdes-pipérine (1515 mg): Curcumin C3® + Biopérine® testé à 1500 mg (soit 1425 mg de curcuminoïdes) + 15 mg d'extrait standardisé à 95 % pipérine : TEP  -préparation micellaire liquide NovaSOL® testée à 1000 mg (soit 60 mg de curcuminoïdes) : NOV	TPG vs TEP x 22 TPG vs PHYT x 6 TPG vs NOV x 0,5  AUC <sub>0-24h</sub> normalisé (ng/mL.h)/mg : TPG 72,9 ± 25,5 vs STE 3,7 ± 1,75 vs TEP 3,2 ± 1,69 vs PHYT 13,0 ± 9,65 vs NOV 136 ± 37,4  C <sub>max</sub> normalisé (ng/mL/mg) TPG 7,6 ± 3,06 vs STE 0,3 ± 0,14 vs TEP 0,3 ± 0,10 vs PHYT 1,2 ± 0,80 vs NOV 28,1 ± 7,23  T <sub>max</sub> (min) TPG 190 ± 148 STE 257 ± 182 TEP 330 ± 341 PHYT 375 ± 249 NOV 61,0 ± 18,5	produits sur la base d'une dose unique.  Un essai de sécurité clinique chez des volontaires sains a montré que TPG est sûr à une dose élevée de 1000 mg/j pendant 5 semaines (Phipps et al. 2021 résultats non publiés)	
Micelles 7 % poudre de curcumine équivalent à 6 % curcumine et 93 % tween-80 (polysorbate 80)	NovaSOL® (Aquanova) (Cell Innov)	23 adultes sains, étude simple aveugle croisée  Dose unique 500 mg de curcuminoïdes (correspondant à 410 mg curcumine) -Sous forme de micelles -Sous forme de curcumine non formulée (témoins)	AUC (nM.h) : <b>x 185</b> vs témoins  AUC : 12147,7 ± 4547,5 vs témoins 65,6 ± 115,6  C <sub>max</sub> (nM) : 3228,0 ± 1408,2 vs témoins 7,1 ± 13,2	Effets indésirables bénins : nausées (n=10), vomissements (n=1), fatigue (n=1), maux de tête (n=1), douleurs d'estomac (n=1), régurgitation (n=1)	Schiborr <i>et al.</i> (2014); Jamwal (2018)

Forme	Nom commercial	Modèle, dose	Etudes pharmacocinétiques	Sécurité clinique	Références
			$T_{max}$ (h) : 1,1 ± 0,4 vs témoins 7,5 ± 8,2		
Micelles (extrait de rhizomes+ polysorbate 80 (E433))	Flexofytol® Tilman SA, Belgium	150 patients (3 groupes) souffrant d'arthrose du genou  Phase II d'un essai clinique randomisé, en double aveugle, multicentre, contrôlée par placebo  2 doses : -dose faible : 2 capsules 2 fois par jour -dose élevée : 2 capsules 3 fois par jours  Chaque capsule contient 46 mg d'extrait de curcuma  Placebo : huile de tournesol  Prise par voie orale pendant 3 mois		Traitement bien toléré  Les effets indésirables observés sont plus importants dans le groupe ayant reçu la dose élevée en comparaison avec le placebo : diarrhée et inconfort digestif. Pas d'effet indésirable hépatique ou rénal.	Henrotin <i>et al.</i> (2019)
Micelles 20-28 % d'extrait de curcuma, 63-75 % de transporteur hydrophile, la polyvinylpyrrolidone, 10-40 % de dérivés cellulosiques, 1-3 % d'antioxydants naturels	CurcuWIN® OmniActive Health Technologies Ltd., Mumbai, India)	12 volontaires sains  Etude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle pendant 7 jours  376 mg/dose (curcuminoïdes totaux formulés), en comparaison avec les mêmes doses de curcuminoïdes dans deux autres formulations (phytosomes et association avec l'huile essentielle de curcuma)  1800 mg /dose de curcuminoïdes non formulés (référence)	Biodisponibilité relative de la formulation <b>x 45,9</b> vs curcuminoïdes non formulés  L'absorption orale accrue de cette formulation par rapport aux deux autres formulations (x 34,9 pour la forme avec huile essentielle) et (x 5,8 pour les phytosomes) est basée sur une solubilité accrue de la préparation	Traitement bien toléré, absence d'effets indésirables	Jäger <i>et al.</i> (2014)
Micelles	CurcuWIN®	59 adultes sains		Pas d'effets indésirables observés pendant les	Oliver <i>et al.</i> (2016)

Forme	Nom commercial	Modèle, dose	Etudes pharmacocinétiques	Sécurité clinique	Références
20-28 % d'extrait de curcuma, 63-75% de transporteur hydrophile, la polyvinylpyrrolidone, 10-40% de dérivés cellulose, 1-3% d'antioxydants naturels		Etude randomisée contrôlée par placebo, en double aveugle  2 doses : 50 et 200 mg/j de curcumine (3 curcuminoïdes) (soit 250 et 1000 mg/j de CurcuWIN®), pendant 8 semaines		8 semaines de traitement sur la base d'analyses complètes des paramètres sanguins	
Microencapsulation par la cyclodextrine	Cavacurmin®	12 volontaires sains  Etude croisée en double aveugle  372 mg de curcuminoïdes totaux (correspondant à 346 mg de curcumine)  1800 mg de curcumine standardisée non formulée  Mesure des concentrations plasmatiques sur une période de 12h.	Biodisponibilité relative pour les curcuminoïdes totaux formulés <b>x 39</b>  AUC <sub>0-12</sub> (ng/mL.h) : 388,6 ± 66,8 vs curcumine standard (valeur normalisée) 10,4 ± 1,3  C <sub>max</sub> (ng/ml) : 87,0 ± 25 vs 0,9 ± 0,1  T <sub>max</sub> (h) : 1 vs 4		Purpura <i>et al.</i> (2018)

**Pour conclure, ces formulations présentent une plus forte biodisponibilité de la curcumine, de 4 à 185 fois supérieure à celle de la curcumine non formulée et conduisent ainsi à des profils pharmacocinétiques nettement améliorés en termes d'AUC, C<sub>max</sub> et T<sub>max</sub>. Les données de sécurité clinique rapportées dans la littérature montrent que ces formes sont bien tolérées malgré des troubles digestifs bénins parfois observés. Les faibles effectifs d'individus suivis dans ces essais rendent peu probable une détection des effets indésirables rares. Par ailleurs, le CES et le GT notent que de nombreux articles publiés ont fait l'objet de financements par les fabricants ou sont signés par un ou plusieurs auteurs directement rémunérés par les fabricants.**

### 3.3. Effets biologiques des curcumas et de la curcumine

#### 3.3.1. Effets biologiques des curcumas

Les trois espèces de curcuma possèdent des effets biologiques potentiels communs tels que des propriétés anti-inflammatoires, antiulcéreuses, hépatoprotectrices et antitumorales qui ont été mises en évidence dans des modèles expérimentaux *in vitro* et/ou *in vivo* ainsi que d'autres propriétés plus spécifiques à l'une ou l'autre espèce, telles que des effets sur la sécrétion biliaire, le profil lipidique plasmatique, la glycémie, la douleur, l'allergie ou encore des effets antimicrobiens.

#### 3.3.2. Effets biologiques communs à *Curcuma longa*, *C. xanthorrhiza*, et *C. zedoaria*

##### ■ Effet anti-inflammatoire

Différents extraits de *C. longa* ont été testés dans un modèle classique d'inflammation aiguë, tel que l'inhibition de l'œdème de la patte de rat induit par la carragénine après administration des extraits par voie intrapéritonéale. L'extrait aqueux était le plus actif avec une dose efficace 50 % (DE<sub>50</sub>) de 4,7 mg/kg (Yegnanarayan, Saraf et Balwani 1976). Le rôle de la curcumine suggéré dans cet effet a été confirmé dans des études ultérieures chez l'animal après administration orale de curcumine (Ammon et Wahl 1991). Dans d'autres modèles d'inflammation chronique, des extraits de *C. longa* ont montré des activités significatives à des doses allant de 10 à 20 mg/kg/j administrées par voie intrapéritonéale chez le rat (Yegnanarayan, Saraf et Balwani 1976).

Un extrait méthanolique de *C. xanthorrhiza* administré chez le rat (3 g/kg) a présenté des propriétés anti-inflammatoires similaires à l'indométacine à la dose de 10 mg/kg sur la base du modèle d'inflammation aiguë vu précédemment (ESCOPE 2009). La germacrone a été identifiée comme un composé contribuant à cet effet (Ozaki 1990). Le fractionnement bioguidé d'un extrait hexanique a conduit à l'isolement de trois diarylheptanoïdes non phénoliques dont l'alnustone qui était la plus active dans un modèle d'œdème de l'oreille chez le rat (DE<sub>50</sub> = 67 µg/oreille comparé à 46 µg/oreille pour le témoin oxyphenbutazone) (Claeson *et al.* 1996).

Les composés isolés de *C. zedoaria* ont été étudiés dans un modèle d'inflammation de l'oreille de souris induite par le 12-myristate-13-acétate de phorbol (PMA). Le furanodiène et la furanodiénone ont réduit l'inflammation respectivement de 75 % et 53 %, à la dose de 1 µM, activité comparable à celle de l'indométacine. Dans une étude récente, les effets anti-inflammatoires de l'extrait méthanolique des rhizomes de *C. zedoaria* ont été examinés sur des macrophages murins RAW 264.7 stimulés par un lipopolysaccharide de paroi bactérienne (LPS). Les résultats ont montré que, dans ces conditions, cet extrait inhibait la synthèse du monoxyde d'azote (NO) de manière dose-dépendante (concentration inhibitrice 50 % (CI<sub>50</sub>): 23,44 ± 0,77 µg/mL). Le curcuzédoalide, qui a été isolé, a présenté un effet inhibiteur puissant de la synthèse de NO (CI<sub>50</sub> = 12,21 ± 1,67 µM). Ce

composé a également été associé à une suppression de l'expression d'enzymes impliquées dans les réactions inflammatoires, l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) et la cyclooxygénase-2 (COX-2). Il pourrait contribuer aux effets anti-inflammatoires de *C. zedoaria* (T.K. Lee *et al.* 2019).

#### ■ Effet antiulcéreux

Un extrait éthanolique à 80 % de *C. longa* a montré un effet protecteur de la muqueuse gastrique chez des rats par inhibition des récepteurs H2 de l'histamine de manière similaire à la ranitidine (EMA 2018a). Il provoque une diminution de l'acidité gastrique, de la sécrétion de fluides gastriques et de la formation d'ulcères. Il protège la muqueuse gastroduodénale contre les lésions causées par la ligature du pylore, le stress hypothermique, l'indométacine (WHO 1999).

A la dose de 2 g/kg, un extrait méthanolique de *C. xanthorrhiza* administré oralement à la souris inhibe la formation d'ulcères induits par le stress et un composé responsable de cet effet est isolé. La germacrone montre une activité marquée à la dose de 50-200 mg/kg (ESCOPE 2009).

La poudre de racines de *C. zedoaria* (200 mg/kg administrée par voie orale) exerce chez le rat, au pylore ligaturé, un effet antiulcéreux significatif en diminuant l'acidité de l'estomac et l'indice ulcéreux. Il est comparable au médicament de référence, l'oméprazole (30 mg/kg, i.p.) (Raghuvver Gupta *et al.* 2004).

#### ■ Effet hépatoprotecteur

Les trois curcumas (poudre et extraits) ont des propriétés hépatoprotectrices dans des modèles de lésions hépatiques *in vitro* et *in vivo*.

Un extrait éthanolique des rhizomes de *C. longa* administré chez le rat, aux doses de 250 et 500 mg/kg pendant 8 semaines a montré un effet hépatoprotecteur dans un modèle de cirrhose du foie induite par le thioacétamide (Salama *et al.* 2013).

Une étude a montré qu'un extrait éthanolique de *C. longa* administré aux doses de 100, 200 et 300 mg/kg/j présentait un effet hépatoprotecteur chez le rat dans un modèle d'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>) en supprimant le stress oxydant (G.H. Lee *et al.* 2017). Des résultats similaires ont été obtenus avec le même modèle avec une fraction hexanique de *C. xanthorrhiza* administrée aux doses de 125, 250 et 500 mg/kg (Devaraj *et al.* 2014). Des améliorations significatives des paramètres biochimiques (enzymes hépatiques antioxydantes, activité de peroxydation lipidique) ont été observées dans ces deux études.

La curcuménone et la curcumine, isolées d'un extrait acétonique des rhizomes de *C. zedoaria*, administrées à la souris aux doses de 25 et 50 mg/kg (voie orale) se sont montrées protectrices dans un modèle d'hépatite aiguë induite par D-galactosamine (D-GalN) / LPS. Cependant, aucun effet cytoprotecteur n'a été mis en évidence dans un modèle *in vitro* d'hépatotoxicité induite par la GalN (Matsuda *et al.* 2001).

#### ■ Effets relatifs au cancer

Les études *in vivo* sont peu nombreuses. Un extrait éthanolique de racines de *C. longa* (titrant 18,8 % de curcumine) et la curcumine ont montré, dans un modèle de tumeur colorectale xénogreffée chez la souris avec la lignée 26-M01, un effet antitumoral et antimétastatique dans le foie et les poumons à la dose de 200 ou 400 mg/kg d'extrait administrée par voie orale (H. Li, Krstin et Wink 2018). L'extrait a inhibé des voies de signalisation variées FAK/Src, STAT3, Erk, Akt aboutissant à l'inhibition de la prolifération cellulaire, la mobilité et la migration des cellules.

Un extrait méthanolique de *C. xanthorrhiza* a réduit le nombre de tumeurs chez des souris dans un modèle de carcinogenèse de la peau induite par le 7,12-diméthylbenz[ $\alpha$ ]anthracène (DMBA) et le



PMA. Des propriétés antitumorales ont été rapportées dans un modèle de tumeurs ascitiques (sarcome 180) implantées chez la souris. Des sesquiterpénoïdes ( $\alpha$ -curcumène, ar-turmérone et xanthorrhizol) isolés de *C. xanthorrhiza* ont présenté dans ce modèle un effet antitumoral à la dose de 50 mg/kg (Khetbadei et Arnab 2017).

*C. zedoaria* a également présenté des effets inhibiteurs de la prolifération des cellules cancéreuses humaines (TE-8 du cancer de l'œsophage) de manière dose-dépendante (CPI<sub>50</sub> = 200 µg/ml) *in vitro*. De plus, la formation de tumeurs implantées en sous-cutané (cellules TE-8) chez la souris Balb/c nue (n = 10) est significativement inhibée lorsque celles-ci reçoivent 5 mg d'extrait éthanolique de rhizomes de *C. zedoaria* par voie orale pendant 29 jours en comparaison avec un lot témoin non traité. L'induction d'apoptose impliquant l'activation des caspase-9, caspase-3 ainsi que la suppression de Bcl-2 ont été mises en évidence (Hadisaputri *et al.* 2015).

Un extrait aqueux de *C. zedoaria* administré aux doses de 250 et 500 mg/kg chez la souris pendant 42 jours dans un modèle de mélanome B16, a réduit significativement le nombre de nodules métastatiques dans le poumon, avec une augmentation de la durée de vie des animaux. Deux composés isolés à partir de cet extrait, l' $\alpha$ -curcumène et l'isocurcuménol, ont montré des effets cytotoxiques et antitumoraux (Lobo *et al.* 2009).

Les effets anticancéreux potentiels de la curcumine ont été largement décrits expérimentalement et sont présentés dans le paragraphe 3.3.3.

### 3.3.3. Autres activités rapportées spécifiquement pour une espèce de curcuma

Des études portant sur la sécrétion biliaire, le profil lipidique et la glycémie ont été rapportées pour *C. longa* et *C. xanthorrhiza*. Des activités antimicrobiennes variées ont été décrites pour *C. longa* et *C. zedoaria* et des activités analgésiques et anti-allergiques pour *C. zedoaria*.

#### ■ Effets sur la sécrétion biliaire

*C. longa* est utilisé traditionnellement pour le traitement des troubles fonctionnels digestifs en particulier pour ses propriétés cholérétiques (EMA 2018a). Celles-ci ont été confirmées dans une étude chez la souris (2 g/kg, voie orale) en comparaison avec le vérapamil (24 mg/kg), bloqueur des canaux calciques. Le vérapamil inhibe la P-gp au niveau des membranes des hépatocytes et des autres tissus et semble donc pouvoir affecter la sécrétion de bile (Najafzadeh, Moezzi et Motamed 2011).

Des études chez le rat indiquent que les composants de *C. xanthorrhiza* induisent une augmentation transitoire de la sécrétion biliaire de 33 % dans les 5 heures suivant l'administration orale de l'huile essentielle (300 mg/kg) ou de 70 % dans les 2 heures suivant l'administration intraveineuse de curcuminoïdes (25 mg/kg). Il a été démontré que les principaux composants actifs expliquant ces effets sont la curcumine et le camphre (Ozaki et Liang 1988; Siegers *et al.* 1997; ESCOP 2009; EMA 2014a).

#### ■ Effets sur le profil lipidique

Un extrait éthanolique à 50 % de *C. longa* (3 g/kg, voie orale) provoque une diminution significative du cholestérol plasmatique et des triglycérides ainsi que des concentrations de cholestérol VLDL, LDL et HDL dans un modèle de rats rendus hypercholestérolémiques par le triton WR 1339 (Ammon et Wahl 1991). Des effets similaires sont décrits chez le lapin dans un modèle expérimental d'athérosclérose (Ramírez-Tortosa *et al.* 1999). En revanche, ces effets n'ont pas été observés pour *C. xanthorrhiza*, ce qui serait lié à la différence de composition des curcuminoïdes entre les deux espèces (Yasni *et al.* 1993).

Des effets hypolipémiants, accompagnés d'une diminution des marqueurs plasmatiques de la peroxydation lipidique, ont été observés pour un extrait de *C. longa* chez des sujets sains (U.R. Deshpande *et al.* 1997).

#### ■ Effets métaboliques

Un extrait éthanolique de *C. longa* incorporé dans le régime de souris KK-Ay/Ta diabétiques (0,2 et 1 g/ 100 g de régime) a supprimé l'élévation de la glycémie en comparaison avec le témoin (Kuroda *et al.* 2005). De plus, cette étude a montré *in vitro* que l'extrait stimulait de manière dose-dépendante la différenciation des adipocytes. Les principaux composés contribuant à ces effets ont été identifiés comme étant la curcumine, la DMC, et la BDMC ainsi que l'*ar*-turmérone. Ils activeraient le récepteur PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ ) (Kuroda *et al.* 2005).

Une étude a montré une diminution des concentrations de glucose et des triglycérides sanguins chez des rats rendus diabétiques par la streptozotocine et ayant reçu une nourriture contenant 5 % de *C. xanthorrhiza* pendant deux semaines (Yasni, Imaizumi et Sugano 1991).

#### ■ Effets antimicrobiens

Les études ont principalement porté sur des extraits de *C. longa*, *C. zedoaria* et la curcumine.

Les activités antimicrobiennes des rhizomes de *C. longa* et de la curcumine contre des bactéries, virus, champignons et parasites ont été largement décrites dans plusieurs revues (Zorofchian Moghadamtousi *et al.* 2014; Praditya *et al.* 2019). Un extrait aqueux de *C. longa* a montré des activités *in vitro* marquées à faible concentration vis-à-vis de certaines bactéries (*Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*...). Les résultats les plus significatifs observés avec la curcumine vis-à-vis de *Helicobacter pylori* (bactérie infectant la muqueuse gastrique) ont été confirmés dans un modèle d'infection chez la souris (Zorofchian Moghadamtousi *et al.* 2014). La curcumine possède également des effets antifongiques avérés contre diverses espèces de *Candida* avec une valeur de concentration minimale inhibitrice comprise entre 32–128  $\mu\text{g/mL}$ .

L'efficacité antimicrobienne *in vitro* de divers extraits de *C. zedoaria* (hexanique, chloroformique, acétonique, éthanolique et huiles essentielles) a été observée vis-à-vis de nombreuses bactéries et champignons (*Streptococcus mutans*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*...) (Lobo *et al.* 2009). Certains extraits ont montré une activité inhibitrice forte contre une grande variété de champignons pathogènes humains, incluant des souches résistantes au kétoconazole et à l'amphotéricine B.

#### ■ Effets analgésiques

Des propriétés analgésiques ont été mises en évidence pour différentes fractions de l'extrait hydroalcoolique de *C. zedoaria* du Brésil, ainsi que pour le curcuménol en utilisant différents modèles de douleur chez la souris induite par l'acide acétique, la formaline ou la capsaïcine. L'aspirine et la dipyronne étaient utilisées comme témoins positifs. Le curcuménol a présenté des effets plus puissants que les substances de référence selon un mécanisme n'impliquant pas le système opioïde (Lobo *et al.* 2009).

#### ■ Effet antiallergique

Un effet antiallergique a été mis en évidence pour un extrait acétonique de rhizomes de *C. zedoaria* par inhibition de la  $\beta$ -hexoaminidase, marqueur de la dégranulation des cellules RBL-2H3 impliquant les IgE. Parmi les curcuminoïdes isolés, la curcumine avait l'activité inhibitrice la plus élevée vis-à-vis de la libération de  $\beta$ -hexoaminidase ( $\text{CI}_{50} = 5,3 \mu\text{M}$ ), suivie par la bisdéméthoxycurcumine ( $\text{CI}_{50} = 11 \mu\text{M}$ ) (Lobo *et al.* 2009).

### 3.3.3. Effets biologiques de la curcumine

La majorité des travaux de la littérature porte sur la curcumine. Une recherche avec le terme curcumine dans la base de données Pubmed avait conduit en 1990 à 73 articles (Esatbeyoglu *et al.* 2012). Dans les trente dernières années, l'augmentation du nombre d'articles est importante, avec 17 885 articles en octobre 2021.

La curcumine a montré *in vitro*, *in vivo* chez l'animal ou en clinique, des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, anticancéreuses, immunomodulatrices, cicatrisantes, antifongiques, antibactériennes, antivirales, anti-VIH, antiparasitaires, antidiabétiques, neuroprotectrices, hépatoprotectrices, etc. (B.B. Aggarwal *et al.* 2007; Liczbiński, Michałowicz et Bukowska 2020). Les travaux de la littérature portent généralement sur la curcumine accompagnée de ses analogues.

La curcumine et la curcumine à biodisponibilité augmentée ont été testées dans plus de 200 essais cliniques dans des pathologies associées à un stress oxydant ou à des phénomènes inflammatoires ou dans d'autres indications (hypertension artérielle, diabète de type 2, hypercholestérolémie...). Ceux-ci ont permis d'évaluer la pharmacocinétique, la sécurité, l'efficacité et le mécanisme d'action de ces substances dans de nombreuses maladies chez l'Homme. Ces effets procèdent majoritairement de la régulation de facteurs de transcription variés, facteurs de croissance, cytokines inflammatoires, protéines kinases et autres enzymes. Plus de cinquante cibles protéiques ont été identifiées pour la curcumine (H. Zhou, Beevers et Huang 2011; Esatbeyoglu *et al.* 2012; Gupta, Kismali et Aggarwal 2013).

Les principaux effets biologiques de la curcumine sont détaillés ci-dessous.

#### ■ Effets antioxydants

La curcumine possède une forte activité antioxydante directe, comparable à celle de la vitamine C et plus de dix fois supérieure à celle de la vitamine E (Labban 2014; Khopde *et al.* 2000). De nombreuses études ont montré des effets significatifs sur les marqueurs du stress oxydant impliqués dans la physiopathologie de nombreuses maladies (maladies cardiovasculaires, cancer, diabète, hypertension, vieillissement) (B.B. Aggarwal *et al.* 2007; Hewlings et Kalman 2017; Sahebkar *et al.* 2015). Elle inhibe la production de NO et d'espèces réactives dérivées de l'oxygène, notamment l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène, ainsi que la peroxydation lipidique (Niranjan et Prakash 2008; Priyadarsini 2014). Elle protège les cellules endothéliales du stress oxydant (Menon et Sudheer 2007). D'autres études ont montré que la curcumine augmente l'activité de nombreuses enzymes antioxydantes, comme la catalase (CAT), la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx) et l'hème oxygénase-1 (HO-1), enzyme de la balance redox intracellulaire (Pulido-Moran *et al.* 2016). La DMC et la BDMC exercent aussi des effets antioxydants (Gupta *et al.* 2011).

#### ■ Effets anti-inflammatoires

Les premières données expérimentales sur les propriétés anti-inflammatoires de la curcumine ont été rapportées au début des années 1970 dans divers modèles d'inflammation avec notamment l'activité inhibitrice du développement de l'œdème de la patte de rat induit par les carraghénanes. Des travaux réalisés avec ce modèle ont rapporté des DE<sub>50</sub><sup>15</sup> de 2 mg/kg, pour la curcumine et 0,36 mg/kg pour le curcuminate de sodium, administrés par voie intrapéritonéale. A titre de comparaison, l'hydrocortisone induit une inhibition de 47 % de l'œdème à la dose de 10 mg/kg, i.p. (Ghatak et Basu 1972; Ammon et Wahl 1991). Une autre étude a montré que la curcumine apportée par voie orale était active sur la base de ce même test chez la souris et le rat avec des valeurs de

<sup>15</sup> La DE<sub>50</sub> est la dose efficace médiane, qui conduit à observer un effet chez la moitié des animaux recevant la dose.

DE<sub>50</sub> de respectivement 100,2 et 48,0 mg/kg (R.C. Simal et Dhawan 1985). Ces valeurs sont beaucoup plus élevées qu'après l'administration intrapéritonéale, en raison de la faible absorption de la curcumine par le tractus gastro-intestinal. Des analogues structuraux de la curcumine administrés par voie orale, en comparaison avec la phénylbutazone, ont montré dans ce modèle un effet anti-inflammatoire dose-dépendant jusqu'à la dose de 30 mg/kg (Srihari Rao, Basu et Siddiqui 1982).

Les mécanismes impliqués dans l'activité anti-inflammatoire de la curcumine sont complexes. Ils incluent la diminution de la régulation de l'expression de diverses cytokines pro-inflammatoires comme l'IL6 et le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), de certaines autres interleukines (IL-1, IL-2, IL-8, IL-12) et des chimiokines ; la diminution de la production de médiateurs de l'inflammation par l'inhibition de la cyclooxygénase II, de la 5-lipoxygénase, de la NO synthase, de la métalloprotéinase matricielle-9 (MMP-9) ; la diminution de la régulation de facteurs de transcription nucléaires tels que le NF-kB et la diminution du niveau d'expression de voies intracellulaires de régulation telles que la voie mTOR (B. B. Aggarwal et Sung 2009; Basnet et Skalko-Basnet 2011; Gupta *et al.* 2011; L. Chen *et al.* 2018; Dai *et al.* 2018; Catanzaro *et al.* 2018). L'activité de plusieurs types cellulaires impliqués dans l'inflammation et l'immunité est modifiée par la curcumine (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B et T) (Esatbeyoglu *et al.* 2012).

Une revue générale a tenté de résumer les points marquants d'essais cliniques de la curcumine administrée seule ou avec des traitements existants chez des patients atteints de maladies auto-immunes incluant l'arthrose, le diabète de type II et la rectocolite hémorragique. Dans ces trois pathologies, des améliorations significatives en clinique et en laboratoire sur des paramètres de l'inflammation ont été obtenus. En revanche les résultats ne sont pas concluants dans les cas d'arthrite rhumatoïde, de lupus et de sclérose en plaque (Yang, Akbar et Mohan 2019). Dans cette revue, il convient de souligner les résultats de trois études randomisées contrôlées par placebo de la curcumine administrée par voie orale à des patients atteints de rectocolite hémorragique sous traitement par la mésalazine. De faibles doses de curcumine (450 mg/j, 2 mois, n = 62) sont inefficaces dans l'induction de rémission de rectocolite hémorragique faible ou modérée alors que des doses plus élevées (2000 mg/j 6 mois, n = 89 et 3000 mg/j pendant 1 mois) présentent des résultats prometteurs.

Une revue systématique et une méta-analyse d'essais cliniques randomisés, contrôlés par placebo portant sur la rectocolite hémorragique (sept études avec 380 patients) conclut à une amélioration des rémissions et/ou des paramètres cliniques de la rectocolite hémorragique par la consommation de curcumine associée à la mésalazine, avec des effets secondaires modérés (Chandan *et al.* 2020). Trois cas sévères ont cependant été rapportés, deux mentionnant une aggravation des symptômes de rectocolite hémorragique, un mentionnant une douleur abdominale associée à l'ulcération déjà présente, conduisant à l'arrêt des prises, et une quinzaine de cas de troubles digestifs (Chandan *et al.* 2020).

Une méta-analyse des études cliniques randomisées contrôlées, évaluant l'effet de la curcumine sur les marqueurs de l'inflammation dans différentes situations associées à une inflammation (arthrose, syndrome métabolique, psoriasis, hyperlipidémies, diabète de type II), conclut à une absence d'effet significatif sur les marqueurs d'inflammation (pas d'influence sur la concentration de CRP, d'IL-1  $\beta$ , d'IL-6 ou de TNF $\alpha$ ). Cinq études testaient le curcuma (n = 356), quatorze testaient la curcumine spécifiquement (de 60 mg/j à 2 g/j) associée ou non à la pipérine (n = 988). Les études comportaient comme groupe témoin, un placebo ou une intervention alimentaire (fibres). Les durées de consommation allaient d'un à quatre mois (White *et al.* 2019).

En raison du rôle crucial de l'inflammation dans la plupart des maladies chroniques, les effets de la curcumine ont été étudiés dans les pathologies de la sphère digestive, dans les inflammations des

articulations (rhumatismes, arthrite), dans les maladies néoplasiques, neurologiques, cardiovasculaires, pulmonaires et métaboliques. Les principaux exemples sont déclinés ci-dessous.

#### ■ Effets sur la sphère digestive

Une étude chez le rat a montré que la curcumine (jusqu'à 60 mg/kg par voie orale) prévient l'ulcération gastrique induite par l'indométacine, de manière dose-dépendante. Les auteurs ont montré qu'elle accélère le processus de cicatrisation et protège contre l'ulcère gastrique par la régulation des métalloprotéases matricielles MMP-9 et MMP-2 (Swarnakar *et al.* 2005). Une autre étude chez le rat a montré que l'activité antiulcéreuse de la curcumine était liée à la diminution des différents mécanismes de l'ulcération, incluant l'hypersécrétion acide, les peroxydes totaux, l'activité de la myéloperoxydase et de l'IL-6 et l'apoptose (Tuorkey et Karolin 2009). Une récente revue a analysé les résultats d'études *in vitro*, *in vivo* et en clinique en soulignant les effets bénéfiques de la curcumine dans la protection contre les troubles de l'œsophage et de l'estomac. Ils ont concerné l'effet protecteur contre le reflux gastro-œsophagien, contre l'œsophage de Barrett et les carcinomes de l'œsophage, les lésions de la muqueuse gastrique induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'inflammation chronique de la muqueuse gastrique associée à *Helicobacter pylori*. Le mécanisme d'action implique souvent la suppression des voies de signalisation responsables de l'inflammation (NF- $\kappa$ B et cytokines pro-inflammatoires) (Kwiecien *et al.* 2019).

La curcumine a un effet hépatoprotecteur significatif dans une grande variété de modèles expérimentaux *in vivo*. Une revue de synthèse a rapporté en 2018 de nombreuses études précliniques ayant évalué les effets de la curcumine sur les maladies du foie associées au stress oxydant chez la souris (20 à 100 mg/kg administré par voie orale) et chez le rat (20 à 600 mg/kg administré par voie orale) (Farzaei *et al.* 2018). Ainsi, on dénombre quatre études utilisant des modèles *in vivo* de stéatose hépatique non alcoolique (ou NASH pour *Non-Alcoholic SteatoHepatitis*), sept utilisant des modèles de maladie hépatique alcoolique, sept utilisant des modèles anatomiques de lésion hépatique (par ligature de la voie biliaire ou induction d'une ischémie hépatique), seize utilisant des modèles d'hépatotoxicité induite par différents xénobiotiques ou médicaments, six études utilisant des modèles de fibrose et de cirrhose et douze études d'induction de stress oxydant. Les résultats montrent que la curcumine exerce des effets préventifs et thérapeutiques par des mécanismes moléculaires et cellulaires variés. Ces mécanismes peuvent être différents selon les modèles ou l'espèce animale étudiés. Ils impliquent notamment la suppression des cytokines pro-inflammatoires, des produits de peroxydation lipidique ainsi que l'amélioration des réponses cellulaires au stress oxydant tels que la production de glutathion (GSH), et l'expression du *nuclear factor erythroid-2-related factor 2* (Nrf2), de la SOD, de la catalase, de GPx ou de la glutathion réductase (GR).

Deux études cliniques randomisées et contrôlée par placebo chez des patients atteints de NASH ont montré que la consommation d'une préparation phytosomale de 500 mg/j (n = 87) ou 1000 mg/j (n = 80) de curcumine pendant 8 semaines diminuait la concentration des enzymes hépatiques, aspartate-aminotransférase (ASAT) et alanine-aminotransférase (ALAT) (Rahmani *et al.* 2016; Panahi *et al.* 2017).

#### ■ Effets sur les articulations

Une revue générale rapporte huit études cliniques conduites dans divers pays (Inde, Thaïlande, Italie, Iran, Japon, Etats-Unis) sur les effets d'extraits de curcuma et de la curcumine pour soulager les symptômes de l'arthrite. Dans ces essais, la curcumine a été administrée par voie orale à des doses de 100 à 2000 mg/j pendant des durées comprises entre 42 jours et 4 mois, en comparaison avec un anti-inflammatoire analgésique de référence (ibuprofène, diclofénac). A ces doses, aucun effet indésirable n'a été observé. Sur la base des mesures d'efficacité, il a été suggéré que

l'administration orale de la curcumine réduisait les symptômes douloureux de l'arthrose de manière comparable à celle des agents analgésiques (Daily, Yang et Park 2016).

À ce jour, une demande d'allégation pour la curcumine entrant dans la composition de denrées alimentaires a été déposée et évaluée par l'Efsa, qui n'a pu établir une relation de cause à effet entre la consommation de cette substance et la « *contribution au fonctionnement normal des articulations* ». La curcumine ne figure donc pas dans la liste de substances pour lesquelles des allégations de santé sont autorisées d'après le règlement (UE) n° 432/2012 de la Commission européenne.

#### ■ Effets relatifs au cancer

La curcumine a fait l'objet de nombreuses études pharmacologiques et cliniques dans le domaine du cancer mais, à ce jour, ces investigations n'ont conduit à aucun développement de médicament anticancéreux.

De nombreux modèles *in vitro* ont montré ses propriétés pro-apoptotiques, chimiopréventives et antiprolifératives (Gupta *et al.* 2012; Ilieva *et al.* 2014; Hay *et al.* 2019). La curcumine a, *in vitro* et *in vivo*, la capacité d'inhiber la cancérogénèse aux stades de l'initiation, de la promotion, de l'angiogenèse et de la croissance tumorales (B.B. Aggarwal *et al.* 2007; Gupta *et al.* 2012). Elle peut s'opposer à l'action des inducteurs de tumeur, tels que les esters de phorbol, le diméthylbenzantracène ou les nitrosamines dans des modèles animaux (Bruneton 2016). La curcumine a également un effet de chimiosensibilisation en augmentant la cytotoxicité de certains agents anticancéreux par différents mécanismes comme celui de l'inhibition de la protéine transmembranaire P-gp (H. Li, Krstin et Wink 2018).

De plus, plusieurs études cliniques menées avec de la curcumine (administrée seule ou avec d'autres anticancéreux à des doses pouvant aller jusqu'à 8 g/j) ont montré son intérêt potentiel dans la prise en charge adjuvante de cancers (sein, pancréas, prostate, cancers colorectaux, cancers à cellules scléreuses du cou et de la tête, leucémie myéloïde chronique) (Tomeh, Hadianamrei et Zhao 2019). Cependant, ces études portent souvent sur un nombre réduit de patients (de 12 à 120) et ne sont pas toujours suffisamment solides sur le plan méthodologique pour permettre des développements ultérieurs en thérapeutique. D'autre part, des interactions médicamenteuses avec des molécules cytotoxiques ont été mises en évidence (voir les paragraphes 3.8.1 et 3.8.2).

#### ■ Effets sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

Des études *in vitro* ont montré que la curcumine inhibe l'agrégation de la protéine  $\beta$ -amyloïde en fibrilles et la formation de plaques séniles (Bruneton 2016; Voulgaropoulou *et al.* 2019). En effet, la curcumine présente *in vitro* un effet inhibiteur dose-dépendant de la formation de fibrilles de protéine  $\beta$ -amyloïde avec une  $CI_{50}$  de 0,09-0,63  $\mu$ M (W.H. Lee *et al.* 2013). Dans une étude *in vivo*, des auteurs ont rapporté que la curcumine administrée à faible dose (160 ppm soit 0,43  $\mu$ mol/g) par voie orale pendant 6 mois réduisait chez la souris transgénique Tg 2576, la formation de protéines  $\beta$ -amyloïdes insolubles et solubles respectivement de 39 % et 43 %, ainsi que la formation de plaques dans de nombreuses régions touchées du cerveau (Lim *et al.* 2001). Cependant, les études cliniques portant sur l'administration de 1 à 4 g/j de curcumine pendant 6 mois, ne montrent pas de réduction des marqueurs périphériques, tels que la protéine  $\beta$ -amyloïde chez des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. De plus, les effets de la curcumine sur les performances cognitives sont controversés (Mancuso et Barone 2009; Voulgaropoulou *et al.* 2019).

#### ■ Effets sur les paramètres métaboliques

Une revue générale de 2013 présente les données de la littérature sur les applications de la curcumine dans le traitement du diabète et de ses complications (neuropathie, néphropathie,

troubles pancréatiques) en soulignant ses effets réducteurs de l'hyperglycémie et de l'hyperlipidémie dans des modèles de diabète chez des rongeurs (D.W. Zhang *et al.* 2013).

Chez des femmes (n = 30) souffrant d'un syndrome des ovaires polykystiques, l'administration par voie orale de 500 mg/j de curcumine pendant 12 semaines contre placebo a été suivie d'une diminution de la masse corporelle et de l'indice de masse corporelle, de l'insulinémie postprandiale, de la cholestérolémie, du cholestérol-LDL, du ratio cholestérol total/HDL et d'une augmentation de la sensibilité à l'insuline (Jamilian *et al.* 2020).

Une méta-analyse portant sur les changements d'indice de masse corporelle chez des patients atteints de troubles hépatiques (stéatose hépatique non alcoolique) regroupant huit études cliniques (n = 265 pour les groupes « curcumine », n = 250 pour les groupes placebo) montre un effet modeste mais statistiquement significatif sur la diminution de l'indice de masse corporelle dans le groupe curcumine. Les doses de curcumine employées étaient de 70 mg/j pendant 8 semaines, 250 mg/j pendant 8 ou 12 semaines, 1 g/j pendant 8 semaines ou 1,5 g/jour pendant 12 semaines. Pour la curcumine en nanoformulation la dose était de 80 mg/j pendant 12 semaines (Baziar et Parohan 2020).

#### ■ Effet sur le système cardiovasculaire

Une revue de 2017 a rapporté chez l'animal le potentiel de la curcumine comme agent protecteur dans plusieurs maladies cardiovasculaires incluant l'ischémie myocardique, la cardiomyopathie diabétique, l'hypertrophie myocardique, l'arythmie et la cardiotoxicité induite par la doxorubicine. Les mécanismes mis en cause impliquent l'atténuation du stress oxydant, de l'apoptose et du processus inflammatoire (Jiang *et al.* 2017). Les résultats sont toutefois contradictoires et ne permettent pas de conclure quant à un effet de la curcumine dans la réduction du risque de maladies cardiovasculaires. Ces études nécessitent d'être confortées par des études menées sur des effectifs plus larges.

#### ■ Effet anticoagulant, antiagrégant plaquettaire

Une étude *in vitro* a montré que la curcumine inhibait sélectivement l'agrégation plaquettaire faisant intervenir le facteur d'agrégation plaquettaire et l'acide arachidonique (AA). De tels effets impliquent l'inhibition de la synthèse de thromboxane A2 par la cyclooxygénase et le blocage de la signalisation calcique (Shah *et al.* 1999).

Une autre étude a montré l'effet anticoagulant de la curcumine par inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'AA, l'adrénaline et le collagène *in vitro* et *ex vivo* sur des aortes de rats (Srivastava, Bordia et Verma 1995).

Enfin, des auteurs ont montré *in vitro* que la curcumine et, dans une moindre mesure, la BDMC prolongent significativement le temps de coagulation (notamment le temps de prothrombine) et inhibent les activités du facteur Xa et de la thrombine. Ces effets anticoagulants ont été confirmés *in vivo* (D.C. Kim, Ku et Bae 2012).

Ces aspects seront repris dans le paragraphe 3.8.2.

### 3.4. Données toxicologiques des curcumas et de la curcumine

#### 3.4.1. Toxicité aiguë

Une étude de toxicité aiguë sur 24 heures chez la souris a été réalisée à partir d'un extrait alcoolique à 95 % de rhizomes de *C. longa* (administration orale de 0,5, 1 et 3 g/kg pc). Aucun décès n'a été noté et aucun signe visible de toxicité n'a été observé (Qureshi, Shah et Ageel 1992).

L'administration orale de 2 g/kg de curcumine à des rats Wistar mâles et femelles ou jusqu'à 5 g/kg à des rats Sprague Dawley ne révèle pas de toxicité apparente (Wahlström et Blennow 1978; Shoba *et al.* 1998). La dose létale médiane (DL<sub>50</sub>) par voie orale de la curcumine chez la souris a été évaluée à plus de 2 g/kg (R. C. Srimal et Dhawan 1973). La DL<sub>50</sub> chez le rat après administration orale (gavage) de curcumine commerciale a été évaluée à plus de 3500 mg/kg (FDA 2013).

Concernant la toxicité de *C. xanthorrhiza*, il a été montré qu'un extrait aqueux ne produisait aucune toxicité chez la souris ou le rat jusqu'à une dose orale de 2 g/kg (S.C. Lin *et al.* 1995). De plus, aucune mortalité n'a été observée après une administration orale unique de xanthorrhizol chez la souris à la dose de 500 mg/kg (Yamazaki *et al.* 1988a) ou de germacrone à la dose de 750 mg/kg (Yamazaki *et al.* 1988b).

Une étude de toxicité aiguë a été réalisée sur divers extraits de *C. zedoaria* (par l'éther de pétrole, chloroformique, méthanolique) chez des rats Wistar. Les extraits ont été administrés par voie orale à différentes doses (175, 550, 1 500, 2 000 et 5 000 mg/kg pc). Les animaux ont été observés pendant les quatre premières heures suivant l'administration pour des changements de comportement, puis le poids corporel et la mortalité ont été suivis jusqu'à 14 jours. Aucune manifestation de toxicité n'a été observée. La DL<sub>50</sub> a été jugée supérieure à 5000 mg/kg (Kaushik et Jalalpure 2011).

Une autre étude a montré la toxicité élevée de farine préparée à partir de rhizomes de *C. zedoaria* causant 100 % de mortalité en 6 jours chez des rats âgés de 5 semaines lorsqu'elle est administrée à la dose de 320 g/kg d'aliment. Lorsqu'un repas composé de rhizomes frais émincés puis séchés de *C. zedoaria* était administré à la dose de 400 g/kg d'aliment à des rats sevrés, tous les animaux perdaient du poids rapidement et deux rats sur cinq sont morts en 4 jours (Latif *et al.* 1979).

### 3.4.2. Toxicité subchronique et chronique

Une étude de toxicité menée pendant 90 jours avec des rhizomes de *C. longa* a été réalisée chez la souris. Un extrait alcoolique mou<sup>16</sup> a été administré par voie orale à la dose de 100 mg/kg/j. Aucune mortalité n'a été observée ainsi qu'aucun changement significatif de poids corporel. Cependant, le poids d'organes tels que le cœur et les poumons a augmenté de manière significative ( $p < 0,05$ ). De plus, une augmentation du poids des organes sexuels et une motilité accrue des spermatozoïdes ont été observées mais aucun effet spermatotoxique n'a été rapporté. Les études hématologiques ont montré une diminution significative ( $p < 0,01$ ) des concentrations de globules blancs et globules rouges en comparaison avec les animaux du groupe témoin (Qureshi, Shah et Ageel 1992).

L'administration par voie orale de 250, 500 ou 1000 mg/kg/j de curcumine de synthèse à doses répétées pendant 90 jours à des rats n'a pas provoqué de mortalité ni d'effets toxiques (Damarla *et al.* 2018). La dose maximale sans effet nocif observable (NOAEL) a été déterminée à 1 000 mg/kg/j pour le rat mâle et femelle.

### 3.4.3. Mutagénicité/génotoxicité

Une série d'études toxicologiques a été réalisée en accord avec les lignes directrices de l'Organisation pour la coopération et le développement économique (OCDE) pour examiner la génotoxicité de la curcumine et de certains extraits de curcuma.

---

<sup>16</sup> Les extraits alcooliques mous sont des préparations semi-solides obtenues par évaporation ou évaporation partielle du solvant ayant servi à leur production.



## ■ Curcumine

La curcumine de synthèse (> 99 % de pureté) n'a pas montré d'effet mutagène sur la base du test de mutation réverse bactérienne d'Ames. Le composé a été testé en triplicat sur les souches bactériennes de *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, et TA1537 avec et sans activation métabolique par le S9 (système exogène d'activation enzymatique issu d'un homogénéisat de foies de rat) aux concentrations de 5 à 1600 µg/boîte. Il n'y a pas eu d'augmentation dose-dépendante du nombre moyen de colonies révertantes pour aucune des souches et à aucune des concentrations testées avec ou sans activation comparé au témoin (Damarla *et al.* 2018).

Dans le test d'aberrations chromosomiques *in vitro*, la curcumine de synthèse n'a induit d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains en culture à aucune des concentrations testées : 10, 20 et 40 µg/mL dans les expériences d'exposition à court terme et 6,3, 12,5 et 25 µg/mL dans les expériences d'exposition continue sans activation métabolique (Damarla *et al.* 2018). En revanche, dans l'expérience à court terme en présence de S9, la curcumine (6,5, 12,5 et 25 µg/mL) a induit une augmentation dose-dépendante de la fréquence d'aberrations chromosomiques qui était statistiquement significative uniquement à la dose maximale de 25 µg/mL. Ceci est en accord avec les résultats rapportés pour la curcumine naturelle (Sebastià *et al.* 2012).

Une étude a été réalisée *in vivo* à l'aide du test des micronoyaux sur moelle osseuse de souris (cinq animaux par groupe traité par gavage aux doses de 500, 1000 et 2000 mg/kg pc/j et par groupes témoins positifs et négatifs). Elle a montré que la curcumine de synthèse n'induisait pas de génotoxicité (Damarla *et al.* 2018).

Dans le contexte de ces tests de toxicologie sur la curcumine, un résultat positif dans un test *in vitro* seul ne conduit pas nécessairement à la conclusion qu'une substance est génotoxique, particulièrement quand les tests *in vivo* comme celui des micronoyaux montre une absence d'effet génotoxique lorsque l'exposition systémique est suffisante.

**En conclusion, les résultats négatifs du test d'Ames et du test *in vivo* des micronoyaux chez le rongeur ne suggèrent pas d'effet mutagène de la curcumine de synthèse.**

## ■ Curcuma et extraits dont huiles essentielles

D'autres études sont rapportées dans la littérature sur les potentiels effets génotoxiques /mutagènes du curcuma et de ses extraits (Soleimani, Sahebkar et Hosseinzadeh 2018). Ainsi, l'extrait éthanolique à 70 % de curcuma à des concentrations de 50, 100 et 200 µg/boîte (ce qui correspond respectivement à 17,5, 35 et 70 µg de curcumine) n'a présenté aucune mutagénicité sur la base du test d'Ames réalisé en absence et en présence d'activation métabolique. Il en est de même pour l'huile essentielle de curcuma.

De plus, les études de génotoxicité de l'huile essentielle de *C. longa* chez le rat telles que les tests du micronoyau, des aberrations chromosomiques dans les cellules de moelle osseuse et des comètes (analyse de la fragmentation de l'ADN génomique) dans les cellules de moelle osseuse, de l'intestin et de la rate ont révélé qu'il n'y avait pas d'effet génotoxique après 2 semaines d'administration orale de 1 g/kg de poids corporel (Liju, Jeena et Kuttan 2013).

Une étude chez des souris a montré que, ni le curcuma, ni la curcumine, lorsqu'ils sont incorporés dans le régime alimentaire pendant 12 semaines (respectivement 0,015 % et 0,5 %), n'avaient d'effets génotoxiques sur la base des tests du micronoyau et des aberrations chromosomiques sur cellules de moelle osseuse. De la même façon, chez des rats exposés par voie orale au curcuma (à 0,05 % et 0,5 % dans un aliment cuit à la vapeur 10 minutes), il n'y avait aucune différence significative dans l'incidence d'aberrations chromosomiques (Vijayalaxmi 1980).

L'oléorésine de curcuma contenant de 79 à 85 % de curcumine ne s'est pas révélée mutagène dans une étude *in vitro* conduite sur les souches de *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA1537 ou TA98 avec ou sans activation par le S9. En revanche, elle induisait des augmentations faibles mais significatives de la fréquence des aberrations chromosomiques dans des cultures de cellules ovariennes de hamster chinois, en absence de S9 (NTP 1993).

**En conclusion, les résultats obtenus dans le test d'Ames, les tests d'aberrations chromosomiques, du micronoyau et des comètes *in vivo* n'ont pas montré de mutagénicité/génotoxicité du curcuma et de ses extraits.**

#### 3.4.4. Cancérogénicité

Des études sur 2 ans ont été conduites sur des rats F344/N et des souris B6C3F mâles et femelles après ingestion de nourriture contenant 2000, 10 000 et 50 000 ppm (correspondant à des doses moyennes allant de 80 à 2 000 mg/kg/j chez le rat mâle, de 90 à 2400 mg/kg/j chez le rat femelle, de 220 à 6000 mg/kg/j chez la souris mâle et 320 à 8400 mg/kg/j chez la souris femelle) d'oléorésine de curcuma (contenant 79 à 85 % de curcumine). Il a été montré que les animaux pouvaient tolérer des régimes alimentaires contenant jusqu'à 50 000 ppm d'oléorésine de curcuma. Aucune preuve d'activité cancérogène n'a été démontrée chez les rats mâles F344/N ayant ingéré de 80 à 2 000 mg/kg/j.

Des preuves équivoques d'activité cancérogène ont été notées dans les cas suivants :

- chez les rats femelles F344/N ayant ingéré 90, 440, ou 2 400 mg/kg pc/j d'oléorésine de curcuma avec une incidence accrue d'adénomes de la glande clitoridienne dans les groupes exposés ;
- chez les souris B6C3F1 mâles ayant ingéré 220, 520 et 6 000 mg/kg pc/j avec une augmentation marginale d'adénomes hépatocellulaires à la dose de 520 mg/kg/j et la survenue de carcinomes de l'intestin grêle aux doses de 220 mg/kg/j et 520 mg/kg/j ;
- chez les souris femelles B6C3F1 avec une incidence accrue d'adénomes hépatocellulaires à la dose de 1620 mg/kg/j.

L'ingestion d'oléorésine de curcuma a également été associée à des effets non néoplasiques avec une incidence accrue d'ulcères, d'hyperplasie et d'inflammation de l'estomac antérieur, du caecum et du côlon chez les rats mâles à la dose de 2000 mg/kg et du caecum chez les rats femelles à la dose de 2400 mg/kg. Une incidence accrue d'hyperplasie des cellules folliculaires de la glande thyroïde a été observée chez les souris femelles exclusivement (NTP 1993).

**En conclusion, l'augmentation de l'incidence d'adénomes et de carcinomes chez les rats femelles et les souris mâles et femelles à certains niveaux d'exposition, sans toutefois de relation dose-effet ne permet pas d'écarter un effet cancérogène de l'oléorésine contenant de 79 à 85 % de curcumine. En revanche, aucune preuve d'activité cancérogène n'a été relevée chez les rats mâles quel que soit le niveau d'exposition testé (80, 460 et 2000 mg/kg/j). Enfin, il n'existe pas de données relatives à la cancérogénèse portant sur la curcumine seule.**

#### 3.4.5. Toxicité sur la reproduction

Aucun effet n'a été observé sur le taux de gestation, le nombre d'embryons morts et vivants, le total des implantations chez la souris ayant reçu une nourriture contenant du curcuma (0,5 %) ou de la curcumine (0,015 %) pendant 12 semaines précédant l'accouplement (Vijayalaxmi 1980).

Une étude sur la reprotoxicité de la curcumine au cours de deux générations successives a été réalisée chez le rat Wistar selon les lignes directrices de l'OCDE n° 416 (Ganiger *et al.* 2007). Aucun effet toxique indésirable n'a été observé sur les paramètres de reproduction (fonction des gonades, cycles, accouplement, conception, parturition, lactation, morbidité néonatale) chez les rats qui ont reçu des doses journalières dans leur alimentation de 1 500, 3 000 et 10 000 ppm de curcumine au cours de deux générations successives en comparaison avec un groupe témoin sans curcumine. Aucun effet indésirable n'a été observé sur les descendants si ce n'est une légère diminution de poids dans la 2<sup>de</sup> génération à la dose la plus élevée de 10 000 ppm. Ceci a conduit le Jecfa à considérer la dose intermédiaire de 3000 ppm correspondant à 250-320 mg/kg/j comme la NOAEL et à définir la dose journalière admissible de curcumine (0-3 mg/kg/j) (voir paragraphe 3.4.8).

D'autres travaux, utilisant comme modèle le poisson zèbre, ont montré que, contrairement à ce qui avait été observé chez le rongeur, la curcumine présente des effets embryotoxiques et tératogènes sur les embryons de poisson zèbre avec une  $Cl_{50}$  de l'ordre du micromolaire après 24 heures d'incubation (Wu *et al.* 2007).

Néanmoins, l'extrait aqueux de rhizomes de *C. zedoaria* (10 g/kg/j pendant 20 jours) s'est montré reprotoxique chez la souris gravide (Dosoki et Setzer, 2018). Des études suggèrent également des effets reprotoxiques pour l'huile essentielle de cette plante à 100 et 200 mg/kg/j en post-implantation de J7 à J17 (L. Zhou *et al.* 2013; Dosoky et Setzer 2021).

**Les résultats expérimentaux obtenus *in vitro* et chez le rongeur en étudiant diverses préparations de *C. longa* ne révèlent pas de toxicité aiguë, chronique ou subchronique, de génotoxicité, de cancérogénicité ni de toxicité sur la reproduction et suggèrent donc l'innocuité de cette espèce. Il n'est pas possible de conclure pour les préparations des autres espèces de curcuma, en raison du nombre réduit de données.**

#### 3.4.6. Hépatotoxicité

Une étude de toxicité orale subchronique de poudre de curcuma (sans précision d'espèce) et d'un extrait éthanolique a été réalisée chez des souris et des rats pendant 14 et/ou 90 jours. L'administration orale d'une dose élevée de curcuma (5 % dans l'alimentation) pendant 90 jours a montré une réduction significative du poids corporel, des modifications du poids absolu et/ou relatif du foie et une hépatotoxicité, notamment une nécrose focale avec ou sans régénération hépatique chez la souris et chez le rat. Une hépatotoxicité a également été observée chez des souris ayant reçu des doses plus faibles, soit 0,2 ou 1 % de poudre de curcuma pendant 14 jours ; elles semblent donc plus sensibles que les rats (S.S. Deshpande *et al.* 1998).

Une étude de toxicité à doses répétées a été réalisée chez le rat exposé à des doses de curcumine de 100 et 25 mg/kg p.c., administrées par voie orale 5 jours par semaine pendant 3 mois (Qiu *et al.* 2016). Dans cette étude, la curcumine, à la dose la plus élevée, a induit chez l'animal des anomalies hépatiques en lien avec une production accrue d'espèces réactives dérivées de l'oxygène et de la cytokine pro-inflammatoire IL-6 et avec une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes SOD et GST ainsi que des marqueurs lipidiques tels que les triglycérides, le cholestérol total et le cholestérol-LDL. L'hépatotoxicité s'est montrée réversible un mois après l'arrêt de l'administration de curcumine. Il convient de noter toutefois que dans cette étude en surdosage chronique, la curcumine activait aussi la voie de signalisation Nrf-2 et augmentait l'expression de l'hème oxygénase 1 (HO1), une enzyme antioxydante.

Une étude menée chez des poussins exposés à de la poudre de *C. longa* dans leur alimentation à 0 %, 2,5 %, 5 % ou 10 % pendant 6 semaines a montré une dilatation des canaux biliaires avec une

dégénérescence hépatocytaire périportale et une infiltration portale de cellules mononuclées, à partir de 2,5 % de poudre de curcuma (Al-Sultan et Gameel 2004).

Ces résultats peuvent sembler paradoxaux, étant donné l'abondante littérature scientifique sur les effets antioxydants et hépatoprotecteurs du curcuma et de la curcumine (Farzaei *et al.* 2018). La dose administrée semble être un paramètre essentiel dans ces observations, et les effets opposés de la curcumine sur le stress oxydant en fonction de la dose pourraient expliquer ces effets paradoxaux. En effet, des doses faibles ont un effet antioxydant et des doses élevées (supérieures à 10 µM) de curcumine ont un effet pro-oxydant tel qu'évalué dans un modèle *in vitro* d'hémolyse induite par l'AAPH (dichlorhydrate de 2,2'-azobis-(2-amidinopropane)) (Banerjee *et al.* 2008). Cependant, à ce jour, aucune étude similaire utilisant d'autres modèles, en particulier hépatocytaires, n'a été réalisée.

**En conclusion, alors que le curcuma et la curcumine sont considérés comme hépatoprotecteurs, des études suggèrent que des doses élevées de curcuma ou de curcumine sont hépatotoxiques chez l'animal. Les effets opposés sur le stress oxydant pourraient s'expliquer par la quantité de curcumine biodisponible. Cependant, les études mécanistiques sont très limitées et les résultats déjà disponibles peuvent faire l'objet d'interprétations diverses. Des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux comprendre cette toxicité.**

**La consommation de curcuma chez l'Homme se situe généralement dans une gamme de 0,2 à 0,6 g par jour et les doses toxiques observées dans ces études réalisées chez le rongeur sont au moins 50 fois supérieures. Ces quantités pourraient cependant être atteintes avec les formes à biodisponibilité augmentée disponibles sur le marché du complément alimentaire. Ainsi, l'innocuité du curcuma reposant sur des arguments relatifs à sa très faible biodisponibilité est à reconsidérer.**

#### 3.4.7. Toxicité des produits de dégradation et du métabolisme

En milieu alcalin la curcumine se dégrade rapidement en acide férulique puis en vanilline. Au niveau de l'excrétion biliaire, il apparaît d'autres produits de dégradation, notamment les acides dihydroférulique et férulique.

##### ■ Vanilline

La vanilline (4-hydroxyl-3-méthoxybenzaldéhyde) est utilisée comme un additif alimentaire aromatisant.

Des études de toxicité aiguë orale ont montré que la DL<sub>50</sub> de la vanilline (administrée en solution à 20 % dans du propylène-glycol) était de 1,58 g/kg chez le rat et 1,4 g/kg chez le cochon d'Inde (Jenner *et al.* 1964; Taylor, Jenner et Jones 1964). Une autre étude a montré que la DL<sub>50</sub> chez le rat après administration orale était de 2g/kg (Opdyke 1977).

Dans une étude de toxicité chronique et subchronique, l'administration intragastrique de vanilline (300 mg/kg/j) à des rats deux fois par semaine pendant 14 semaines n'a pas causé d'effets indésirables (Deichmann et Kitzmiller 1940).

Le statut de GRAS a été reconnu pour la vanilline pour une utilisation alimentaire avec une DJA de 10 mg/kg (Council of Europe 1974).

Enfin, dans la littérature, des effets hépatoprotecteurs de la vanilline ont été rapportés expérimentalement (Makni *et al.* 2011) mais pas d'effets hépatotoxiques.

### ■ Aldéhyde coniférylique

L'aldéhyde coniférylique, aussi nommé coniféraldéhyde, aldéhyde férulique ou 4-hydroxy-3-méthoxycinnamaldéhyde est retrouvée notamment dans des alcools vieillis en fûts de bois. Il est irritant oculaire, cutané et pulmonaire en cas d'exposition respiratoire (Echa 2019). Aucune donnée relative à sa toxicité éventuelle n'a été retrouvée dans la littérature.

### ■ Acide férulique

L'acide férulique (acide 3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-prop-2-énoïque) est un polyphénol présent dans l'alimentation courante. Des études ont rapporté qu'il possède de nombreuses fonctions physiologiques incluant des effets antioxydants, antimicrobiens, anti-inflammatoires et anti-thrombotiques. Une évaluation menée par l'Efsa ne met pas en évidence de risque lié à l'utilisation de cette substance (Efsa 2011). En raison de sa faible toxicité, il est utilisé largement dans l'industrie alimentaire et cosmétique (Ou et Kwok 2004). La DL<sub>50</sub> après une administration orale a été évaluée à 2445 mg/kg chez le rat mâle et à 2113 mg/kg chez le rat femelle (Tada, Tayama et Aoki 2000).

Des effets hépatoprotecteurs (Mahmoud *et al.* 2020; Roghani *et al.* 2020) ont été décrits dans la littérature pour cette molécule, mais pas d'effets hépatotoxiques.

#### 3.4.8. Valeur toxicologique de référence (VTR) de la curcumine

L'innocuité de la curcumine est reconnue par les instances internationales, notamment par la FDA qui lui a attribué un statut de GRAS (FDA 2013).

Une dose journalière admissible (DJA) de 3 mg/kg pc/j a été fixée par le Jecfa et l'Efsa, soit un apport maximum de 180 mg/j de curcuminoïdes pour un adulte de 60 kg. Elle est basée sur une NOAEL de 250-320 mg/kg chez le rat Wistar en tenant compte d'un facteur de sécurité de 100, établie à partir d'une étude de reprotoxicité (Jecfa 2004; Ganiger *et al.* 2007; Efsa 2010; FDA 2013).

**La DJA de 3 mg/kg pc/j pour la curcumine est applicable uniquement pour les préparations de curcuma sans modification de biodisponibilité. Elle n'est pas applicable pour les formulations décrites dans le paragraphe 3.2.5 pour lesquelles la biodisponibilité de la curcumine a été augmentée.**

### 3.5. Statuts et usages des curcumas et de la curcumine

#### 3.5.1. Statut et usage alimentaire des curcumas

Dans l'alimentation, les curcumas sont utilisés sous différentes formes, notamment comme épices et colorant alimentaire.

*C. longa*, *C. xanthorrhiza* ont été placées sous monopole officinal de fait par leur classement sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française, puis « libérées » en 2008 :

- le rhizome de *C. longa* bénéficie d'un statut dérogatoire, en l'état et en poudre, mais pas sous forme d'extrait aqueux (arrêté JORF 2008)<sup>17</sup> ;
- le rhizome de *C. xanthorrhiza* ne bénéficie d'une dérogation au monopole officinal que sous sa forme « en l'état » (arrêté JORF 2008).

<sup>17</sup> Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique, NOR : SJSP0816560D.

### 3.5.2. Statut et usage médicinal du curcuma

Le rhizome de curcuma est médicinal en Inde et en Chine, avec une tradition d'usage très ancienne. Son introduction en Europe est ancienne (XIII<sup>e</sup> siècle).

#### ■ En Europe

Les drogues végétales<sup>18</sup> des curcumas sont constituées par le rhizome, décrit à la Pharmacopée européenne pour deux espèces. Les spécifications de la Pharmacopée sont présentées dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Exigences pour les curcumas dans la Pharmacopée européenne 10<sup>e</sup> éd.**

Espèce	Drogue	Diarylheptanoïdes	Méthode de dosage	Huiles essentielles
<i>C. domestica</i> ( <i>C. longa</i> )	rhizome séché (entier, dépourvu de racine et de son écorce externe), cuit à l'eau bouillante ou à la vapeur	> 2 % (m/m), exprimé en curcumine	extraction à reflux, EtOH 96 %, dosage spectrophotométrique dans le visible	> 25 mL/kg
<i>C. zanthorrhiza</i> ( <i>C. xanthorrhiza</i> )	rhizome séché coupé en tranches	> 1 % (m/m)	idem	> 50 mL/kg

Les deux drogues font l'objet de monographies du comité des médicaments à base de plantes (HMPC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA), pour la prise en charge des troubles digestifs exclusivement. La poudre et des extraits hydroalcooliques de titre fort sont retenus, ainsi qu'un extrait acétonique pour *C. longa*. Pour *C. longa*, la monographie de 2009 a été révisée en 2018 (EMA 2009a, 2009b, 2018a, 2018b). Pour *C. zanthorrhiza* (dénommé par l'EMA *C. xanthorrhiza*), la monographie de 2014 n'a pas été révisée (EMA 2014a, 2014b).

Pour *C. longa*, l'EMA admet l'usage, chez l'adulte et l'adolescent, de la drogue pour tisane, de la poudre (jusqu'à 3 g/j), des teintures à 70 % d'éthanol et extraits secs à 50 % (DER 5,5-6,5:1) et 96 % (DER 13-25:1) d'éthanol.

L'EMA émet des mises en garde chez l'enfant et l'adolescent, en l'absence de données et concernant les propriétés cholérétiques / cholagogues du *C. longa*. « *L'utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'a pas été établie en raison du manque de données adéquates. En raison d'une possible stimulation de la sécrétion biliaire, le Curcuma longa n'est pas recommandé en cas d'obstruction biliaire, de cholangite, de maladie du foie, de calculs biliaires et de toute autre maladie biliaire. Si les symptômes s'aggravent pendant l'utilisation du médicament, il convient de consulter un médecin ou un professionnel de santé qualifié. Pour les teintures contenant de l'éthanol, l'étiquetage approprié pour l'éthanol, tiré de la "Ligne directrice concernant les excipients figurant sur l'étiquette et la notice des médicaments à usage humain", doit être inclus* ».

Pour *C. xanthorrhiza*, l'EMA retient la drogue pour tisane (un gramme par jour) et deux extraits secs (éthanol 96 %, DER 20-50:1, jusqu'à 39 mg/j ; acétone, DER 9-12:1, jusqu'à 200 mg/j), dans les troubles dyspeptiques, chez l'adulte.

Les mises en garde sont identiques au *C. longa*.

<sup>18</sup> Une drogue végétale est une partie de plante, ou plus rarement la plante entière, portant les propriétés médicamenteuses (Pharmacopée européenne, Monographie 1433).

L'EMA indique l'absence de données chez la femme enceinte ou allaitante, pour les deux drogues et leurs préparations.

### ■ Hors Europe

Le rhizome de *C. longa* est également décrit par les pharmacopées américaine, japonaise, chinoise, indienne et thaïlandaise. Le rhizome de *C. zanthorrhiza* ne semble pas être décrit par les pharmacopées américaine, japonaise, indienne. Le rhizome de *C. zedoaria* (rhizome) est décrit par les pharmacopées indienne et japonaise.

Le curcuma long est répertorié par l'OMS (WHO 1999) dans ses monographies de plantes médicinales. Les autres curcumas ne sont pas répertoriés dans les monographies de plantes de l'OMS.

### 3.5.3. Statut et usage des curcumas dans les compléments alimentaires

En Europe, les compléments alimentaires à base de curcumas bénéficient d'une autorisation, pouvant parfois porter sur le genre entier (cf. Tableau 7).

**Tableau 7 : Curcumas dans les compléments alimentaires en Europe**

	« Arrêté Plantes », juin 2014 <sup>19</sup>	Plantes éligibles à l'article 15 (DGCCRF, Déc. 2016) <sup>20</sup>	Plantes liste DGCCRF (Janv. 2019) <sup>21</sup>	Plantes de la liste Belfrit <sup>22</sup>	Plantes de la liste italienne (Juil. 2017) <sup>23</sup>	Plantes de l'arrêté belge (Fév.2017) <sup>24</sup>	Liste roumaine (2005) <sup>25</sup>	Liste tchèque (2008) <sup>26</sup>
<i>Curcuma longa</i> L.	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	« <i>Curcuma</i> spp. »	Pas de mention i.e. pas de restriction
<i>Curcuma xanthorrhiza</i> Roxb.	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui		
<i>Curcuma zedoaria</i> (Christm.) Roscoe	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui		

<sup>19</sup> Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi, NOR: ERNC1406332A

<sup>20</sup> Liste des plantes éligibles à l'article 15 :

[https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions\\_services/dgccrf/secure/teleicare/Table-Plantes.pdf](https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/secure/teleicare/Table-Plantes.pdf) (consultée le 31 juillet 2020)

<sup>21</sup> Liste des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires :

[https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions\\_services/dgccrf/secure/produits\\_alimentaires/Complement\\_alimentaire/CA\\_Liste\\_PlantesAutres\\_janvier2019.pdf](https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/secure/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_PlantesAutres_janvier2019.pdf) (consultée le 31 juillet 2020)

<sup>22</sup> Liste Belfrit :

[https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions\\_services/dgccrf/imgs/breve/2014/documents/harmonized\\_list\\_Section\\_A.pdf](https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/imgs/breve/2014/documents/harmonized_list_Section_A.pdf) (consultée le 31 juillet 2020)

<sup>23</sup> Liste des plantes autorisées en Italie dans les compléments alimentaires :

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_1268\\_listaFile\\_itemName\\_2\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1268_listaFile_itemName_2_file.pdf) (consultée le 31 juillet 2020)

<sup>24</sup> Liste des plantes autorisées en Belgique dans les compléments alimentaires :

[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/consolidated\\_version\\_rd\\_29\\_august\\_1997\\_v10-02-2017\\_fr.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/consolidated_version_rd_29_august_1997_v10-02-2017_fr.pdf) (consultée le 31 juillet 2020)

<sup>25</sup> Ordin nr. 244/401 din 22 aprilie 2005 [...] Ministerul sanatatii, nr. 401 din 19 aprilie 2005, act publicat in: monitorul oficial nr. 456 din 30 mai 2005, vazand.

<sup>26</sup> Décret n° 225/2008 Coll., Fixation des exigences pour les compléments alimentaires et l'enrichissement alimentaire.

Comme indiqué en introduction, entre mai 2016 et mars 2021, plus de 1600 produits ont été déclarés à la DGCCRF par Télécare, reflétant une présence importante sur le marché français de produits contenant du curcuma ou de la curcumine.

La quantité de curcuminoïdes dans ces produits est très variable, allant de 0,075 mg (extrait sec aqueux) à 7,5 g (extrait fluide aqueux). Les allégations de santé revendiquées par les fabricants sont en majorité pour les articulations, la digestion, l'immunité ou pour ses propriétés antioxydantes et détoxifiantes.

Concernant les restrictions d'utilisation, la liste de 2019 de la DGCCRF n'en mentionne aucune. Dans la liste Belfrit, il est indiqué que le 1,8-cinéole et le camphre doivent être quantifiés dans les huiles essentielles.

En Italie, la liste initiale des plantes autorisées dans les compléments alimentaires ne comporte pas de restriction. Cependant, à la suite d'accidents hépatiques avec des compléments alimentaires contenant de la curcumine, les autorités italiennes ont modifié les restrictions d'usage exigibles pour les compléments alimentaires contenant les trois espèces de curcuma<sup>27</sup>. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2020, l'étiquette des compléments alimentaires doit mentionner :

- *que le produit est déconseillé en cas d'altération de la fonction hépatique ou biliaire ou de calculs des voies biliaires ;*
- *qu'il faut demander l'avis d'un médecin si l'on prend « d'autres médicaments ».*

En outre, pour éviter les interprétations erronées des lignes directrices ministérielles sur les effets physiologiques autorisés pour les extraits et les préparations de plantes du genre *Curcuma*, les allégations relatives à la "fonction hépatique", à la "fonction digestive" et à la "fonctionnalité du système digestif" ont été retirées et ne peuvent donc plus être utilisées.

En réaction à ces accidents, les autorités belges ont modifié leurs restrictions en 2019 :

- « Outre la mention "*Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'usage concomitant d'anticoagulants.*", l'étiquette doit aussi indiquer :
- « *Il y a lieu de recueillir l'avis d'un médecin en cas de maladies du foie ou de la vésicule biliaire ou en cas d'usage concomitant de médicaments.*"
- « *Ne pas utiliser chez les femmes enceintes ou allaitantes ni chez les enfants de moins 18 ans.* »<sup>28</sup>

Par ailleurs, l'apport en curcuminoïdes pour les formulations avec une biodisponibilité naturelle doit être limité à 500 mg de curcuminoïdes par jour.

Le *Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements* de l'Efsa (Efsa 2009), répertorie cinq espèces de curcumas, dont *C. longa* et *C. xanthorrhiza*. Bien que commercialisé en Europe et malgré les mises en garde existantes pour son huile essentielle dans la littérature (Tisserand et Young 2014), *C. zedoaria* n'est pas référencé dans le Compendium de l'Efsa. Pour les substances

<sup>27</sup> [http://community.medikey.it/cont/upload/2732Allegato\\_1.pdf](http://community.medikey.it/cont/upload/2732Allegato_1.pdf) (consulté le 29 juin 2021)

<sup>28</sup> Service public fédéral, Belgique, Direction générale Animaux, Végétaux et Alimentation Avis du 24 octobre 2019 rendu par la Commission d'avis des préparations de plantes concernant l'utilisation de compléments alimentaires contenant des curcuminoïdes :

[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/2019\\_curcuma\\_fr.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/2019_curcuma_fr.pdf) (consultée le 31 juillet 2020)



à surveiller ou à risque, on trouve exclusivement mention des constituants des huiles essentielles. Il n'y a ainsi pas de mention des curcuminoïdes.

Actuellement, les huiles essentielles des curcumas, n'apparaissent pas dans la liste de la DGCCRF de 2019 des plantes dont des huiles essentielles sont considérées comme traditionnelles<sup>29</sup>. Des huiles essentielles existent cependant sur le marché des compléments alimentaires.

### 3.5.4. Statuts et usages de la curcumine

#### 3.5.4.1. La curcumine comme colorant alimentaire

La curcumine est reconnue comme un additif alimentaire employé comme colorant (E100). Elle est inscrite au Codex Alimentarius<sup>30</sup>.

En Europe, des teneurs maximales dans certains produits sont définies. Par exemple, elle est de 20 mg/kg dans les saucisses de type merguez, les pâtés, les terrines, 100 mg/kg dans les pâtes de poissons, de fruits de mer, les poissons fumés, les fromages parfumés, 250 mg/kg dans les crustacés précuits, 100 mg/L dans les vins aromatisés, les sodas... (Efsa 2014).

#### 3.5.4.2. La curcumine comme ingrédient de complément alimentaire

L'ingrédient dénommé « curcumine » est très rarement une entité chimique pure mais peut correspondre à :

- la poudre de rhizome de curcuma ;
- l'extrait de curcuma, par exemple des extraits hydroalcooliques ;
- l'extrait de curcuma enrichi en curcuminoïdes obtenu à partir du précédent par concentration du solvant ;
- le matériel enrichi en curcuminoïdes obtenu par une purification chromatographique du précédent ;
- la curcumine pure (diféruoylméthane) obtenue après purification supplémentaire du matériel enrichi en curcuminoïdes (Ma *et al.* 2018; Friesen *et al.* 2019) ;
- la curcumine de synthèse.

La curcumine se situe à la limite entre la préparation de plante et la substance. Elle figure dans la dernière version de la liste des substances à but nutritionnel ou physiologique éligibles à l'article 15 publiée par la DGCCRF<sup>31</sup>. Cependant, elle ne figure pas au Journal officiel de la République française (JORF) comme substance à but nutritionnel ou physiologique autorisée dans les compléments alimentaires<sup>32</sup>.

<sup>29</sup> Liste des plantes dont des huiles essentielles sont considérées comme traditionnelles : [https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions\\_services/dgccrf/secure/produits\\_alimentaires/Complement\\_alimentaire/CA\\_Liste\\_HE\\_janvier2019.pdf](https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/secure/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_HE_janvier2019.pdf) (consultée le 11 août 2020)

<sup>30</sup> <http://www.fao.org/gsfaonline/additives/details.html?id=107> ;

<sup>31</sup> [https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions\\_services/dgccrf/secure/produits\\_alimentaires/Complement\\_alimentaire/Table-SBNP.pdf](https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/secure/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/Table-SBNP.pdf) (consultée le 13 août 2020)

<sup>32</sup> <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033197580&categorieLien=id> (consultée le 13 août 2020)

L'ambiguïté est soulignée par l'EMA qui considère la curcumine comme un cas limite entre la préparation et la substance pure, en raison du fait que la curcumine purifiée contient d'autres curcuminoïdes (EMA 2010).

Les produits sur le marché apportent généralement de 1 à 3 g de rhizome sec par jour ou 500 mg à 1 g de curcumine par jour.

En 2019, la DGCCRF a effectué une enquête afin de contrôler la qualité de certains compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine et de déterminer la quantité de curcuminoïdes retrouvée dans les compléments alimentaires présents sur le marché français. Des analyses ont également été menées sur les matières premières mises en œuvre.

Soixante-quatre échantillons de compléments alimentaires et vingt-et-un échantillons de matières premières mises en œuvre ont été analysés.

Vingt-neuf échantillons, soit près de 45 % des échantillons de compléments alimentaires analysés, présentaient une teneur en curcuminoïdes (BDMC + DMC + curcumine) telle que la consommation de ces seuls compléments alimentaires conduisait à un dépassement de la dose journalière admissible de 3 mg/kg pc/j établie par l'Efsa.

L'exposition journalière aux curcuminoïdes liée à la consommation des compléments alimentaires était :

- supérieure à 500 mg/jour pour vingt échantillons ;
- supérieure à 1000 mg/jour pour sept échantillons ;
- supérieure à 1500 mg/jour pour cinq échantillons.

L'exposition la plus élevée (7272 mg/jour) était liée à la consommation d'un complément alimentaire constitué de curcumine pure.

### 3.6. Qualité et risque d'adultération

En raison d'une demande élevée au niveau du marché international, la poudre de curcuma et les extraits sont l'objet de falsifications délibérées et motivées économiquement (Bejar 2018). Le rhizome séché est le plus sujet à falsification car il est vendu la plupart du temps sur les marchés sous forme broyée, ce qui rend l'identification délicate.

De nombreuses publications ont mentionné la falsification de *Curcuma longa* avec des espèces voisines comme substituts à moindre coût, contenant des curcuminoïdes, notamment *C. aromatica* Salisb. et *C. zedoaria* (Christm.) Roscoe (Bejar 2018). L'étude des échantillons, réalisée par analyse génétique (*DNA barcoding*), a permis leur caractérisation et confirmé la présence de *C. zedoaria* dans des échantillons de poudre de curcuma dans l'état de Kérala en Inde (Mezzasalma *et al.* 2017; Parvathy *et al.* 2015). L'adultération a été également rapportée avec *C. xanthorrhiza* Roxb. (DGCCRF 2018). Les confusions entre ces deux espèces sont décelées à l'aide du profil chromatographique de l'huile essentielle. La présence de xanthorrhizol permet de distinguer *C. xanthorrhiza* de *C. longa* (Wichtl *et Anton* 2003). Ces adultérants diluent la curcumine mais ne semblent pas avoir de conséquences sur sa sécurité aux doses utilisées en alimentation ou dans les compléments alimentaires (Bejar 2018).

La poudre de curcuma est également susceptible d'être mélangée avec des produits moins coûteux, tels que le talc, la farine de manioc ou des colorants de synthèse qui peuvent poser des problèmes de sécurité, tels que le jaune de métanil, colorant et additif alimentaire non autorisé, le chromate de plomb, l'orange acide 7 et les rouges Soudan. Des analyses réalisées sur des échantillons de curcuma en vrac, de chili et de curry provenant de marchés indiens ont montré la présence de jaune de métanil (1,5-4,6 mg/g), de Soudan I (4,8 -12,1 mg/g) et Soudan IV (0,9-2,0 mg/g). Le contenu en

curcumine avait été évalué à 6,5-36,4 mg/g dans le curcuma (Dixit, Khanna et Das 2008). Dans une autre étude réalisée par le même groupe, 712 échantillons ont été testés et les résultats ont montré qu'aucun des échantillons de marque déposée (n = 100) ne contenait de jaune de métanil mais que 17,2 % des échantillons sans marque (n = 612) des poudres de curcuma étaient adultérées avec ce colorant (Dixit *et al.* 2009). Des études chez le rat ont montré que la consommation à long terme de jaune de métanil est à l'origine de neurotoxicité, de carcinomes hépatiques, de leucémies lymphoïdes et d'effets délétères sur la mucine gastrique (Bejar 2018). Ce composé n'est pas approuvé comme colorant alimentaire par le comité FAO/WHO de la FDA.

De 2010 à 2016, de nombreux échantillons de poudre de curcuma contaminés avec du chromate de plomb ont été retirés de la vente aux Etats-Unis (Cowell *et al.* 2017). Ce problème est fréquemment observé en Inde et au Bangladesh, avec de potentielles conséquences sanitaires (Bejar 2018).

Plus récemment, la curcumine de synthèse, moins onéreuse que les curcuminoïdes naturels a été utilisée par des fabricants pour enrichir des extraits de curcuma d'origine naturelle. On retrouve la présence de vanilline qui est le produit de départ de la synthèse de la curcumine (Bejar 2018). L'analyse isotopique au carbone 14 est reconnue pour son efficacité dans la détection de substitution de curcumine naturelle par son homologue synthétique. Les études de sécurité sont limitées à une étude de génotoxicité et toxicité subchronique chez l'animal qui a montré l'absence de mortalité ou d'effets toxiques à des doses allant de 250 à 1 000 mg/kg/j pendant 3 mois (Damarla *et al.* 2018).

Une étude réalisée en 2018 sur quatre-vingt-trois compléments alimentaires à base de curcumine issus du marché américain révèle une origine potentiellement synthétique ou partiellement synthétique pour 59 % des produits (ratios non usuels de curcumine et ses analogues), la présence de traces de solvants toxiques évoquant une origine synthétique pour 71 % des produits et la présence de plomb en excès dans un produit (Skiba *et al.* 2018).

En France, des contrôles de qualité réalisés par la DGCCRF en 2018 montrent que l'épice présentant le plus d'anomalies est le safran (81 %), puis les poivres (59 %), les paprikas et piments (54 %), les curry et curcumas (41 %) et les autres épices et mélanges (35 %) (DGCCRF 2018).

Comme vu précédemment, la DGCCRF a effectué en 2019 une enquête spécifique sur le curcuma dans les compléments alimentaires. Les essais réalisés n'ont pas mis en évidence d'ajouts de colorants. De plus, aucune falsification d'espèce n'a été détectée sur les compléments alimentaires contenant de la poudre de rhizome de curcuma.

Cependant, diverses anomalies ont été constatées :

- dans quatre échantillons, la teneur en curcuminoïdes était inférieure à celle annoncée, malgré l'utilisation de plusieurs protocoles d'extraction. Cette anomalie concernait particulièrement des échantillons dans lesquels un extrait de curcuma encapsulé dans de la  $\gamma$ -cyclodextrine avait été mis en œuvre. Il est possible que les curcuminoïdes encapsulés n'aient pas été totalement extraits lors de l'analyse. Cette hypothèse n'a pu être vérifiée chez le fabricant de l'ingrédient, celui-ci étant localisé dans un pays tiers ;
- dans trois échantillons, la présence vraisemblable de substances de charge a été identifiée ;
- dans trois échantillons, de la curcumine de synthèse était probablement utilisée ;
- dans un échantillon, la teneur en curcuminoïdes était supérieure à celle annoncée ;
- dans un échantillon, la présence de pipérine a été identifiée alors que l'étiquetage n'en mentionnait pas.

### 3.7. Effets indésirables liés à la consommation des curcumas et de la curcumine

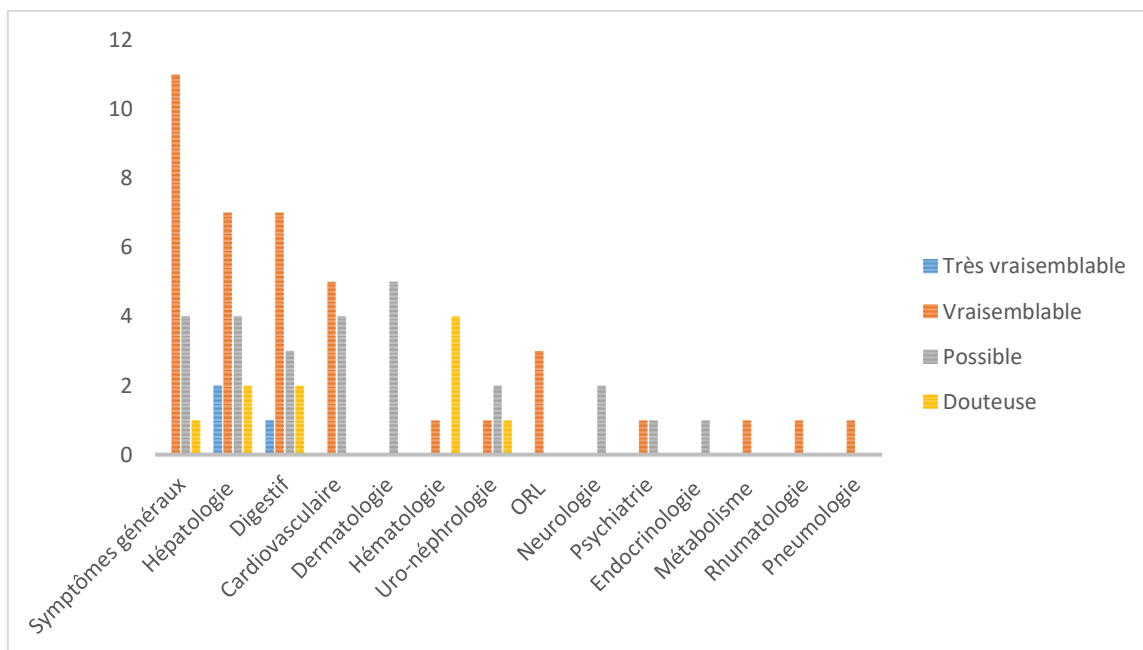
#### 3.7.1. Cas issus du dispositif de nutrivigilance

Depuis la création du dispositif de nutrivigilance en 2009 et jusqu'au mois d'août 2021, l'Anses a reçu 120 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine. Parmi ces 120 déclarations, 67 ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité basée sur la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 10 juillet 2019 (Anses 2019), par le groupe de travail « Nutrivigilance ». Les déclarations d'imputabilité très vraisemblable, vraisemblable, possible et douteuse sont présentées dans le Tableau 8. Les autres cas sont d'imputabilité exclue ou ne sont pas suffisamment documentés pour être analysés.

##### 3.7.1.1. Synthèse générale des cas de nutrivigilance

###### ■ Nature des effets indésirables, imputabilité et sévérité

La répartition de l'imputabilité des cas analysés par type d'effet indésirable est présentée dans la Figure 5 (certains produits ont pu causer plusieurs effets indésirables)<sup>33</sup>.



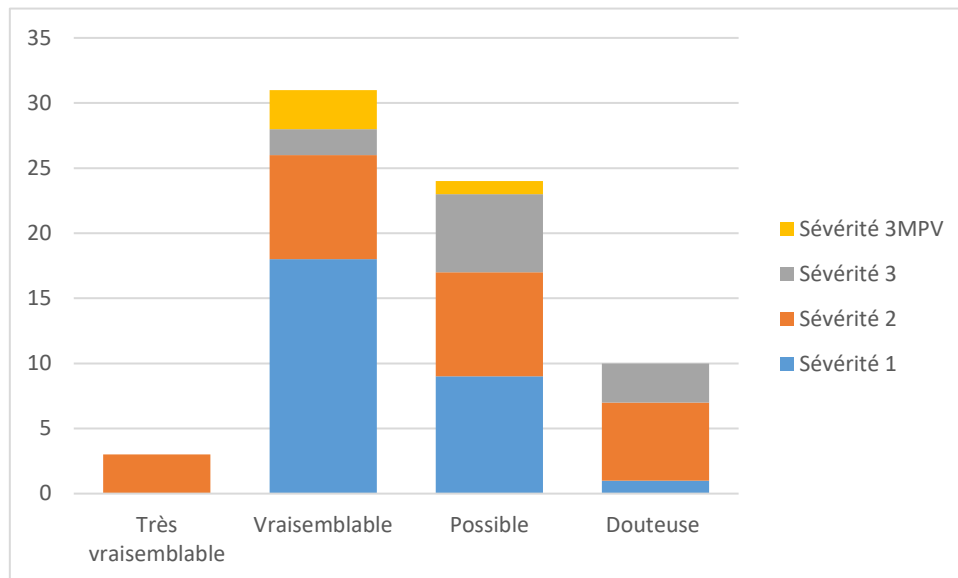
**Figure 5 : Répartition des effets indésirables en nutrivigilance pour les compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine en fonction de leur type et de leur imputabilité (cas analysables)**

Pour les cas analysables, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont majoritairement des symptômes généraux (céphalées, vertiges), hépatiques (hépatite cytolytique, cholestatique ou mixte) et digestifs (diarrhées, nausées). L'imputabilité des compléments alimentaires consommés est majoritairement vraisemblable (31 cas) et possible (24 cas).

La sévérité des effets indésirables est majoritairement de niveau 1 (28 cas) et de niveau 2 (25 cas). Quinze cas présentent une sévérité de niveau 3 dont quatre avec menace du pronostic vital (OAP, récurrence d'infarctus du myocarde, arrêt cardio respiratoire et hépatite mixte). Aucun décès n'a été rapporté.

<sup>33</sup> Les symptômes généraux regroupent les effets indésirables non spécifiques d'un organe tels que les céphalées, les vertiges...

La répartition de ces cas en fonction de l'imputabilité et de la sévérité est présentée dans la Figure 6.



**Figure 6 : Répartition des cas analysables de nutrivi-gilance en fonction de leur imputabilité et de leur sévérité**

#### ■ **Caractéristiques des consommateurs ayant fait l'objet d'une déclaration d'effet indésirable**

Les consommateurs sont âgés de 3 à 87 ans avec un âge médian de 55 ans. Il s'agit de femmes pour 64 % des déclarations. Près de 60 % des consommateurs présentent des antécédents médicaux ou une maladie concomitante et cette information n'est pas disponible pour 32 % des déclarations. Pour 62 % des cas, au moins un médicament ou un autre complément alimentaire est consommé de façon concomitante.

#### ■ **Durée de consommation et caractéristiques des compléments alimentaires ayant fait l'objet d'une déclaration d'effet indésirable**

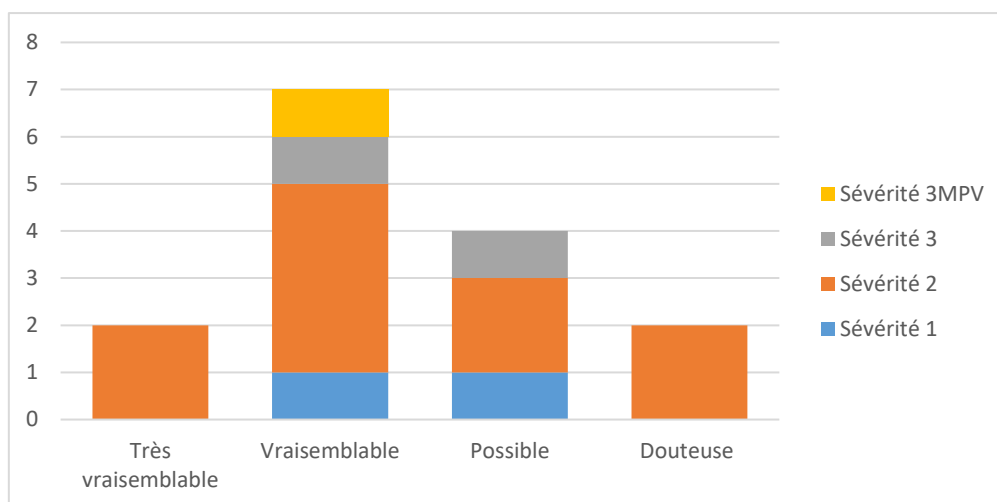
La durée de consommation des compléments alimentaires impliqués va de 1 jour à plusieurs années, avec une durée médiane de 7 jours.

La dose de curcumine consommée est connue pour 31 cas. Elle va de 9 mg/j à 1,2 g/j avec une dose médiane de 163 mg/j.

Pour 48 cas, le complément alimentaire consommé contient du curcuma ou de la curcumine sans modification de biodisponibilité. Pour les 21 cas où la biodisponibilité est améliorée, 17 impliquent l'association de poivre noir au curcuma.

#### **3.7.1.2. Focus sur les cas d'hépatotoxicité de nutrivi-gilance**

Quinze cas d'atteintes hépatiques (dont sept hépatites cytolytiques, une cholestatique et cinq mixtes) ont été enregistrés et analysés par le dispositif de nutrivi-gilance. L'imputabilité du complément alimentaire est très vraisemblable pour deux cas, vraisemblable pour sept cas et possible pour quatre cas. La sévérité est de niveau 3 avec menace du pronostic vital pour un cas, de sévérité 3 pour deux cas, de sévérité 2 pour dix cas et de sévérité 1 pour deux cas. La répartition de ces cas d'hépatotoxicité en fonction de l'imputabilité et de la sévérité est présentée dans la Figure 7.



**Figure 7 : Répartition des cas d'hépatotoxicité de nutrivigilance en fonction de leur imputabilité et de leur sévérité**

Les consommateurs ayant fait l'objet d'une déclaration d'effet indésirable de type hépatotoxique sont âgés de 22 à 74 ans avec un âge médian de 56 ans. Il s'agit de femmes pour près de 75 % des cas. Les effets indésirables hépatiques sont apparus dans un délai compris entre 3 jours et un an, avec un délai médian de 2 mois. Pour douze cas, le consommateur présente des antécédents médicaux, notamment de nature hépatique dans trois cas. Dans douze cas, au moins un autre complément alimentaire ou un médicament est pris de manière concomitante.

Les compléments alimentaires impliqués sont multi-ingrédients dans quatorze cas. Parmi ces ingrédients, certains sont décrits comme hépatotoxiques tels que le thé vert, *Garcinia cambogia* ou le cannellier de Chine. La dose de curcumine consommée est connue pour 8 cas. Elle varie de 10 mg/j à 1,2 g/j avec une dose médiane de 186 mg/j. Enfin, dans sept cas, le produit consommé présente une biodisponibilité améliorée pour la curcumine, avec association de poivre noir dans 5 de ces cas.

Une présentation détaillée des cas d'hépatotoxicité est disponible en annexe 3.

### 3.7.2. Cas de nutrivigilance issus de la toxicovigilance

Une demande a été effectuée auprès des centres antipoison et de toxicovigilance afin qu'une extraction des cas impliquant le curcuma ou la curcumine soit faite dans le Sicap<sup>34</sup>. Cette extraction a permis d'identifier 53 cas entre 2005 et 2019. Parmi ces 53 cas, 9 sont hors champ du dispositif de nutrivigilance (médicament, alimentation courante), 7 cas étaient déjà enregistrés dans la base de données de nutrivigilance et 17 cas impliquaient des compléments alimentaires ne contenant pas de curcuma ou de curcumine. Sur les 20 cas restant, 9 ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité par le groupe de travail « Nutrivigilance ». Ces déclarations sont présentées dans le Tableau 9.

<sup>34</sup> Système d'information des centres anti-poison

Tableau 8 : Cas de nutrivigilance impliquant des compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine

Numéro NV	-Nom du produit -Fabricant -Source de curcumine (dose affichée/par unité)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose ingérée par jour (unités par jour)	Sévérité <sup>35</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>36</sup>	Commentaires
2012-015	GCA 2700 <sup>37</sup> Santé verte <i>Curcuma longa</i> titré à 95 % de curcuminoïdes (52,5 mg)	H, 65 ans	<b>Hépatite cytolytique</b> 2 mois Non renseignée	2	Très vraisemblable	Pas d'antécédent particulier ni traitement Récidive de l'hépatite après reprise du produit pendant 3 semaines Cas publié par l'Anses (Anses 2015)
2020-105	Curminal <sup>38</sup> Le Stum Curcumine (70 mg)	H, 43 ans	<b>Hépatite cytolytique</b> 2 mois 3/j	2	Très vraisemblable	Antécédents de psoriasis et d'hémophilie A mineure Consommation associée des compléments alimentaires Xénosulf et Tricatione
2020-208	GCA 2700 <sup>35</sup> Santé verte <i>Curcuma longa</i> titré à 95 % de curcuminoïdes (52,5 mg)	F, 64 ans	<b>Diarrhées, colite lymphocytaire bénigne</b> 6 semaines 2/j	2	Très vraisemblable	Consommatrice présentant une hypercholestérolémie Traitement par Orocal
2011-061	GCA 2700 <sup>35</sup> Santé verte <i>Curcuma longa</i> titré à 95 % de curcuminoïdes (52,5 mg)	H, 66 ans	<b>Hyperglycémie</b> Pendant la période de consommation du complément alimentaire Non renseignée	1	Vraisemblable	Consommateur diabétique Traitement par Glucophage, Diamicron, Lasilix, Aprovel et simvastatine
2011-106	Nutralgic <sup>39</sup> Santé verte	F, 56 ans	<b>Hypotension, bradycardie</b> 30 minutes 2/j	2	Vraisemblable	Antécédents d'arthralgies et de névralgie sciatique. Traitement inconnu

<sup>35</sup> L'échelle de sévérité de Nutrivigilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

<sup>36</sup> Le score d'imputabilité intrinsèque s'échelonne de 10 (exclu) à 14 (très vraisemblable).

<sup>37</sup> Composition de GCA 2700 : glucosamine, chondroïtine, méthylsulfonylméthane, harpagophyton, acide hyaluronique et curcuma

<sup>38</sup> Composition de Curminal : pin maritime et curcumine

<sup>39</sup> Composition de Nutralgic : harpagophyton, grande camomille, saule blanc, boswellia, gingembre, poivre noir et curcuma

Numéro NV	-Nom du produit -Fabricant -Source de curcumine (dose affichée/par unité)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose ingérée par jour (unités par jour)	Sévérité <sup>35</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>36</sup>	Commentaires
	<i>Curcuma longa</i> titré à 95 % de curcuminoïdes (310 mg)					
2013-213	GCA 2700 <sup>35</sup> Santé verte <i>Curcuma longa</i> titré à 95 % de curcuminoïdes (52,5 mg)	F, 60 ans	<b>Hépatite cytolytique</b>  6 mois  2/j	1	Vraisemblable	Antécédents d'hypothyroïdie, d'occlusion intestinale, de cholécystectomie et d'hystérectomie  Consommation associée des compléments alimentaires Speed Draineur Fruits rouges et traitement par lévothyroxine et Doliprane
2017-117	Sub Zero (parfum crème de vanille) <sup>40</sup> Corgenic Curcumine comme colorant	H, 46 ans	<b>Malaise, vertiges, hypertension, anxiété, altération de la fonction rénale, épistaxis</b>  7 jours  180 g/j	2	Vraisemblable	Obésité  Pas de traitement médicamenteux
2017-135	Ergycare <sup>41</sup> Nutergia <i>Curcuma longa</i> (285 mg dont 100 mg de curcuminoïdes)	F, 42 ans	<b>Pyrosis</b>  10 jours  3/j	1	Vraisemblable	Antécédents et traitements inconnus
2017-199	Anaca3 Capteur graisses et sucres <sup>42</sup> Nutravalia Curcumine (19 mg)	F, 28 ans	<b>Céphalées, nausées</b>  1 jour  2/j	1	Vraisemblable	Antécédents et traitements inconnus  Consommation associée du complément alimentaire Anaca3
2017-285	GCA 2700 <sup>35</sup> Santé verte	F, 67 ans	<b>Vertiges, perte appétit</b>  Quelques heures	2	Vraisemblable	Antécédents inconnus  Traitement par Exforge et oméprazole

<sup>40</sup> Composition de Sub Zero : lactosérum, leucine, isoleucine, valine, glutamine, alanine, glycine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane

<sup>41</sup> Composition d'Ergycare : poivre noir, brocoli et curcuma

<sup>42</sup> Composition d'Anaca3 Capteur graisses et sucres : nopal, zinc, chrome et curcuma



Numéro NV	-Nom du produit -Fabricant -Source de curcumine (dose affichée/par unité)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose ingérée par jour (unités par jour)	Sévérité <sup>35</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>36</sup>	Commentaires
	<i>Curcuma longa</i> titré à 95 % de curcuminoïdes (52,5 mg)		2/j			
2018-035	Articulations <sup>43</sup> PharmaVie <i>Curcuma longa</i> (17,5 mg)	F, 85 ans	<b>Douleurs musculaires, mouvements incontrôlés, insomnie</b>  12 heures environ  3/j	1	Vraisemblable	Antécédents de d'hystérectomie pour fibrome, de thyroïdite, d'angor et d'atrophie chorio-rétinienne gauche
2018-068	Curcuma LC <sup>44</sup> Biophenix <i>Curcuma longa</i> titré à 95 % de curcumine (210 mg) <i>Curcuma longa</i> (50 mg)	F, 56 ans	<b>Hépatite mixte</b>  2 mois et demi  Non renseignée	2	Vraisemblable	Antécédents et traitements inconnus
2018-112	XtraSlim 700 <sup>45</sup> Forté Pharma  Curcuma (45 mg)	H, 62 ans	<b>Récidive d'infarctus du myocarde</b>  1 semaine  2/j	3 avec menace du pronostic vital	Vraisemblable	Antécédents d'infarctus du myocarde  Traitement par Brilique
2018-158	Anaca3 Capteur graisses et sucres <sup>40</sup> Nutravalia  Curcumine (19 mg)	F, 42 ans	<b>Insomnie, état fébrile</b>  1 jour  Non renseignée	1	Vraisemblable	Pas d'antécédent ni traitement

<sup>43</sup> Composition d'Articulations : glucosamine, chondroïtine, méthylsulfonylméthane, galanga, proline, vitamine C et curcuma

<sup>44</sup> Composition de Curcuma LC : poivre noir, curcuma et curcumine

<sup>45</sup> Composition de XtraSlim 700 : wakame, cassis, konjac, choline, chrome, vitamine B1 et B6 et curcuma

Numéro NV	-Nom du produit -Fabricant -Source de curcumine (dose affichée/par unité)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose ingérée par jour (unités par jour)	Sévérité <sup>35</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>36</sup>	Commentaires
2018-690	Curcumaxx C+ Extra fort <sup>46</sup>  Curcumaxx  <i>Curcuma longa</i> titré à 95 % de curcuminoïdes (980 mg / 30 mL)	F, 60 ans	<b>Douleurs oro-pharyngées</b>  Immédiat  1 cuillère à café	1	Vraisemblable	Antécédents et traitements inconnus
2018-703	Curcumine pure 99 % <sup>47</sup>  Lex Natura  Curcumine (400 mg)	H, 55 ans	<b>Hépatite mixte</b>  2 mois environ  3 gélules/j	2	Vraisemblable	Antécédent de spondylarthrite ankylosante traitée par anti-inflammatoire, Topalgic et Doliprane
2019-022	Curcuméga <sup>48</sup>  Dielen  <i>Curcuma longa</i> titré à 95 % de curcuminoïdes (237,5 mg)	F, 38 ans	<b>Hépatite mixte</b>  14 jours  2/j	2	Vraisemblable	Antécédents de migraine et cervicalgies et traitements inconnus  Consommation associée des compléments alimentaires Oléocaps 2 et Ristabil
2019-086	Equilibre digest <sup>49</sup>  Microequilibre  <i>Curcuma longa</i> (60 mg)	H, 57 ans	<b>Céphalées</b>  12 heures  1/j	1	Vraisemblable	Traitement par Nardil

<sup>46</sup> Composition de Curcumaxx C+ Extra fort : poivre noir et curcuma

<sup>47</sup> Composition de Curcumine pure 99 % : curcumine

<sup>48</sup> Composition de Curcuméga : huile de poisson, vitamine E et D3 et curcuma

<sup>49</sup> Composition d'Equilibre digest : glutamine, *Bifidobacterium bifidum* et *breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *casei*, *helveticus*, *paracasei*, *plantarum* et *rhamnosus*, zinc, sodium, vitamine B9 et D3 et curcuma

Numéro NV	-Nom du produit -Fabricant -Source de curcumine (dose affichée/par unité)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose ingérée par jour (unités par jour)	Sévérité <sup>35</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>36</sup>	Commentaires
2019-351	Colonrenove <sup>50</sup> LPK Curcuma (5 mg)	F, 87 ans	<b>Œdème aigu du poumon (OAP)</b> 8 jours 2/j	3 avec menace du pronostic vital	Vraisemblable	Antécédents d'infarctus du myocarde et de dysthyroïdie Traitement par Kardégic, Aprovel et Euthyrox
2020-053	Détox peau <sup>51</sup> D-Lab Curcuma (200 mg)	F, 39 ans	<b>Nausées</b> 3 jours Non renseignée	1	Vraisemblable	Antécédents et traitements inconnus
2020-058	GCA 2700 <sup>35</sup> Santé verte <i>Curcuma longa</i> titré à 95 % de curcuminoïdes (52,5 mg)	F, 60 ans	<b>Hépatite cholestatique</b> 1 mois Non renseignée	2	Vraisemblable	Antécédents d'hépatite, de polyarthrite rhumatoïde, d'hypertension artérielle, d'œsophagite, de cholécystectomie, de nodule thoracique et de kystes rénaux Traitement par nébivolol, Acupan si besoin, cimétidine, Gaviscon et Ogast
2020-093	Anaca3+ Perte de poids <sup>52</sup> Nutravalia Curcumine (15 mg)	F, 29 ans	<b>Hépatite cytolytique</b> 1 an 4 gélules/j	3	Vraisemblable	Contraception par implant (nexplanon)
2020-115	GCA 2700 <sup>35</sup> Santé verte <i>Curcuma longa</i> titré à 95 % de curcuminoïdes (52,5 mg)	F, 76 ans	<b>Céphalées, nausées et hypertension</b> 4 heures 2/j	3	Vraisemblable	Antécédent d'hypothyroïdie Traitement par Lévothyrox et cholécalciférol

<sup>50</sup> Composition de Colonrenove : psyllium, *Lactobacillus bulgaricus*, *acidophilus* et *casei*, *Bifidobacterium lactis*, *Streptococcus thermophilus*, inuline, aloès, pissenlit, bardane, fumeterre, artichaut, papaïne, glutamine, fenouil, silice et curcuma

<sup>51</sup> Composition de Détox peau : gattilier, chiendent officinal, pensée sauvage, sels thermaux, magnésium marin, ferments lactiques, radis noir, vitamine C et B6, zinc, sélénium et curcuma

<sup>52</sup> Composition d'Anaca3+ Perte de poids : artichaut, caroube, cola, chicorée, guarana, ascophyllum, thé vert, zinc, chrome et curcuma

Numéro NV	-Nom du produit -Fabricant -Source de curcumine (dose affichée/par unité)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose ingérée par jour (unités par jour)	Sévérité <sup>35</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>36</sup>	Commentaires
2020-117	Curcuma <sup>53</sup> SID Nutrition Curcuma (150 mg) dont curcuminoïdes (9 mg)	H, 34 ans	<b>Nausées, vomissements</b> 12 heures environ 1 gélule	1	Vraisemblable	Pas d'antécédent particulier ni traitement
2020-126	Anaca3+ Brûleurs de graisses <sup>54</sup> Nutravalia Curcumine (28,5 mg)	F, 31 ans	<b>Palpitations, sensation de malaise</b> 2 heures 4 gélules	1	Vraisemblable	Traitement par Aérius
2020-241	Algozym <sup>55</sup> Synphonat Curcuminoïdes de <i>Curcuma longa</i> (142,5 mg)	F, 85 ans	<b>Diarrhée</b> 24 heures 3/j	1	Vraisemblable	Traitement par kétoprofène et oméprazole
2021-055	Manhaé+ (capsule orange) <sup>56</sup> Nutrisanté <i>Curcuma longa</i> (316 mg) dont curcuminoïdes (300 mg)	F, 58 ans	<b>Douleurs abdominales, diarrhées</b> 2 jours 1/j	1	Vraisemblable	Pas d'antécédent particulier ni traitement
2021-071	Cartimotil Fort <sup>57</sup> Pileje	F, 39 ans	<b>Brûlure œsophage et estomac, vomissements</b> 2 jours	2	Vraisemblable	Antécédents et traitements inconnus

<sup>53</sup> Composition de Curcuma SID Nutrition : curcuma

<sup>54</sup> Composition de Anaca3+ Brûleurs de graisses : *Carica papaya*, *Cola nitida*, *Camellia sinensis*, *Paullinia cupana*, caféine, *Citrus limon* et curcumine

<sup>55</sup> Composition d'Algozym : algue Klamath, protéase, enzyme fongique et curcuma

<sup>56</sup> Composition de Manhaé+ (capsule orange) : poivre noir et curcuma

<sup>57</sup> Composition de Cartimotil : algue *Porphyra umbilicalis*, résine de *Boswellia serrata* et curcuma

Numéro NV	-Nom du produit -Fabricant -Source de curcumine (dose affichée/par unité)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose ingérée par jour (unités par jour)	Sévérité <sup>35</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>36</sup>	Commentaires
	<i>Curcuma longa</i> (175 mg)		4/j			
2011-069	Curalgic <sup>58</sup> Diet Horizon <i>Curcuma longa</i> titré à 95 % de curcuminoïdes (250 mg)	F, 68 ans	<b>Sensation de brûlure sur tout le corps, nausées, asthénie</b> 5 jours 1/j	1	Possible	Traitement par Kardégic, Tahor, Inexium, Bonviva, Calcium-Vitamine D3
2013-007	Pediakid Appétit-tonus <sup>59</sup> Ineldea Extrait de <i>Curcuma longa</i> (305 mg/20 mL)	H, 9 ans	<b>Erythème localisé au visage</b> 1 heure 1 dose	1	Possible	Pas d'antécédent particulier ni traitement
2013-075	UltrainflamX <sup>60</sup> Bionutrics <i>Curcuma longa</i> (200 mg)	H, 69 ans	<b>Eruption maculo-papuleuse, œdème facial, conjonctivite</b> 8 jours Non renseignée	3	Possible pour la conjonctivite Douteuse pour l'éruption maculo-papuleuse et l'œdème facial	Antécédent d'amylose Consommation associée des compléments alimentaires Eskimo extra, Ultraflora premium, Gall Plus et traitement par Revlimid et homéopathie
2013-140	Tisane Detox <sup>61</sup> Yogi Tea <i>Curcuma longa</i> (1,8 %)	F, 73 ans	<b>Décompensation de cirrhose</b> 5 mois 1/j	3	Possible	Antécédents de cirrhose, d'hypertension portale, d'arthrite inflammatoire, de psoriasis, de dyspnée, d'hépatite A et d'infection à EBV

<sup>58</sup> Composition de Curalgic : vitamine C, magnésium et curcuma

<sup>59</sup> Composition de Pediakid Appétit-tonus : agave, acacia, fenugrec, spiruline, gingembre, chicorée, cresson, potassium, sodium, cuivre, manganèse et curcuma

<sup>60</sup> Composition d'UltrainflamX : vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D, E, calcium, magnésium, zinc, cuivre, manganèse, molybdène, chrome, sélénium, citrulline, glutamine, lysine, thréonine, acétylcystéine, quercétine, limonène, gingembre, romarin, rutine, sodium, iode, phosphore, séléénométhionine et curcuma

<sup>61</sup> Composition de Tisane Detox : réglisse, cannelle, bardane, gingembre, pissenlit, fenouil, anis vert, genévrier, coriandre, cardamome, poivre noir, sauge, giroflier, persil et curcuma

Numéro NV	-Nom du produit -Fabricant -Source de curcumine (dose affichée/par unité)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose ingérée par jour (unités par jour)	Sévérité <sup>35</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>36</sup>	Commentaires
						Traitement par Questran, Delursan, Atarax, oméprazole, propranolol, Utrogestan, Œstrodose
2014-012	UV3-DERM Solaire intense <sup>62</sup>  3C Pharma  <i>Curcuma longa</i> titré à 95 % de curcuminoïdes (250 mg)	F, 59 ans	<b>Pancréatite aiguë</b>  5 jours  1/j	2	Possible	Antécédents inconnus  Traitement par Lévothyrox
2016-052	Dolupérine <sup>63</sup>  Holistica  <i>Curcuma longa</i> concentré curcuminoïdes (316 mg)	F, 54 ans	<b>Hépatite cytolytique</b>  2 mois  Non renseignée	2	Possible	Antécédents d'hypothyroïdie et de dépression  Consommation associée d'harpagophytum et de prêle et traitement par Lévothyrox, Transilane, Titanoréine, Lanzor, Météospasmyl, fluoxétine
2016-244	Myocalm <sup>64</sup>  3C Pharma  <i>Curcuma longa</i> (29 mg)	H, 37 ans	<b>Vasoconstriction cérébrale réversible</b>  24 heures  2/j	3	Possible	Antécédents d'hypercholestérolémie et d'obésité
2017-185	CurcumActif 2 <sup>65</sup>  Nutrixeal  <i>Curcuma longa</i> standardisé à 95 % de curcuminoïdes (560 mg) + huiles volatiles (Turmérone)	F, 55 ans	<b>Hépatite cytolytique</b>  8 mois  1/j	2	Possible	Antécédent d'adénocarcinome pancréatique  Consommation associée du complément alimentaire Lapacho Bromélaïne

<sup>62</sup> Composition de UV3-DERM Solaire intense : vitamines A, B3, C et E, zinc, cuivre, lycopène, poivre noir, quercétine, carotène, tyrosine, silice et curcuma

<sup>63</sup> Composition de Dolupérine : gingembre, poivre noir et curcuma

<sup>64</sup> Composition de Myocalm : oranger amer, scutellaire du lac Baïkal, marjolaine, saule blanc, taurine, calcium, potassium, silice, magnésium, poivre noir et curcuma

<sup>65</sup> Composition de CurcumActif 2 : curcuma et turmérone

Numéro NV	-Nom du produit -Fabricant -Source de curcumine (dose affichée/par unité)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose ingérée par jour (unités par jour)	Sévérité <sup>35</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>36</sup>	Commentaires
2018-053	Myocalm <sup>62</sup> 3C Pharma <i>Curcuma longa</i> (29 mg)	H, 78 ans	<b>Hallucinations</b> 1 jour 2/j	3	Possible	Antécédents inconnus Traitement par répaglinide, metformine et un antihypertenseur (non précisé)
2018-194	XtraSlim 700 <sup>43</sup> Forté Pharma Curcuma (45 mg)	F, 43 ans	<b>Péricardite</b> 8 jours 1/j	2	Possible	Antécédent de pupura thrombopénique idiopathique Consommation associée du complément alimentaire Anaca3
2018-420	Pure Detox <sup>66</sup> Natural mojo Curcuma (25 mg)	F, 28 ans	<b>Asthénie, malaise, perte de poids</b> Plus d'un an 1 par semaine	2	Possible	Antécédent de péritonite, d'appendicectomie, d'amydalectomie et de traumatisme crânien Consommation associée des compléments alimentaires True Beauty et Berry Boost
2018-421	Longvida Optimised Curcumin <sup>67</sup> Ingennus Curcumine (500 mg)	F, 53 ans	<b>Syndrome néphrotique</b> 6 mois 1/j	3	Possible	Antécédent de spondylarthrite ankylosante Traitement par Humira
2018-607	Curcuma Bio <sup>68</sup> Belle et Bio <i>Curcuma longa</i> (300 mg)	H, 82 ans	<b>Toxidermie de type DRESS</b> 20 jours 500 mg/j	3	Possible	Antécédents de diabète de type II, de cardiomyopathie, d'hyperparathyroïdie et de cancer de la prostate Traitement par Xtandi, Smecta, bisoprolol, Dégarélix, acide acétylsalicylique, chlorure de potassium, ivabradine, furosémide, cholécalférol, sitagliptine, insuline glargine Consommation associée des compléments alimentaires Echinacea Bio, Vitamine D3

<sup>66</sup> Composition Pure Detox : psyllium, artichaut, gingembre, pissenlit, raifort, genévrier, spiruline, sélénium et curcuma

<sup>67</sup> Composition de Longvida Optimised Curcumin : curcumine

<sup>68</sup> Composition de Curcuma Bio : poivre noir et curcuma

Numéro NV	-Nom du produit -Fabricant -Source de curcumine (dose affichée/par unité)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose ingérée par jour (unités par jour)	Sévérité <sup>35</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>36</sup>	Commentaires
						végétale, Huile foie de requin, Acérola Plus 500, d'huiles essentielles de Rose Musquée du Chili et de Niaouli
2019-084	Equilibre digest <sup>47</sup> Microequilibre <i>Curcuma longa</i> (60 mg)	F, 55 ans	<b>Céphalées</b> 3 jours 1/j	1	Possible	Antécédents et traitements inconnus
2019-294	Curcuma <sup>51</sup> SID Nutrition Curcuma (150 mg) dont curcuminoïdes (9 mg)	H, 40 ans	<b>Migraines ophtalmiques</b> 2 jours 1/j	1	Possible	Antécédents et traitements inconnus
2019-413	33 Burn <sup>69</sup> Galvanize Nutrition <i>Curcuma longa</i> standardisé à 95 % de curcuminoïdes (10 mg)	F, 22 ans	<b>Hépatite cytolytique</b> 1 semaine 1/j	1	Possible	Antécédent d'acné sévère Traitement par Curacné
2019-472	Curcumine <sup>70</sup> Pure Santé Nutrition <i>Curcuma longa</i> dont curcuminoïdes (157,5 mg)	H, 79 ans	<b>Hémorroïdes</b> 1 semaine 1/j	1	Possible	Antécédents d'hémorroïdes Traitement inconnu
2019-496	Détox Minceur <sup>71</sup> D-Lab	F, 26	<b>Brûlure d'estomac, remontées acides, ulcère</b>	1	Possible	Antécédent d'endométriose

<sup>69</sup> Composition de 33 Burn : *Garcinia cambogia*, caféine, L-carnitine, taurine, tyrosine, guarana, ginseng, thé vert, chitosan, acide linoléique conjugué, choline, méthionine, betterave, maté, melon amer, cannelle de Chine, arginine, persil, histidine, kola, ginkgo, inositol, lysine, gingembre, raisin, biopipérine, *Coleus forskohlii*, phénylalanine, zinc, chrome et curcuma

<sup>70</sup> Composition de Curcumine Pure Santé Nutrition : fénugrec et curcuma

<sup>71</sup> Composition de Détox Minceur : artichaut, champignon de Paris, *Ascophyllum nodosum*, thé vert, fucus, inuline, sels thermaux, chrome et curcuma



Numéro NV	-Nom du produit -Fabricant -Source de curcumine (dose affichée/par unité)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose ingérée par jour (unités par jour)	Sévérité <sup>35</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>36</sup>	Commentaires
	Curcuma (600 mg)		20 minutes 3/j			Consommation associée des compléments alimentaires Activateur de métabolisme et Complexe Energie Active
2019-504	Détox peau <sup>49</sup> D-Lab Curcuma (200 mg)	F, 22 ans	<b>Erythème généralisé</b> 5 jours 2/j	2	Possible	Antécédent d'eczéma Traitement inconnu
2020-112	PhytoXpert articulation <sup>72</sup> Naturactive <i>Curcuma longa</i> (12,5 mg)	H, 72 ans	<b>Hyperthyroïdie</b> 3 mois Non renseignée	2	Possible	Antécédent de carcinome basocellulaire Traitement par lercanidipine, irbesartan/hydrochlorothiazide, spironolactone, Eliquis, Tadenan et flecaïnide LP Consommation associée des compléments alimentaires PhytoXpert Equilibre nerveux et Immunité Fort
2020-150	Perméa+ <sup>73</sup> Thérascience Curcumine (87,5 mg)	F, 63 ans	<b>Nausées, dermatose cendrée</b> 15 jours Non renseignée	2	Possible	Antécédent d'hépatite Consommation associée des compléments alimentaires Huiles précieuses bio, Physiomance Detox, du médicament Charbon de Belloc et injection de Plasma de Quinton
2020-195	Ergyprotect Confort <sup>74</sup> Nutergia Curcumine (15 mg)	H, 58 ans	<b>Arrêt cardio-respiratoire</b> 1 mois 2/j	3 avec menace du pronostic vital	Possible	Antécédent de valvulopathie mitrale Consommation associée des compléments alimentaires Oligomax magnésium, Ergystress Activ, Ergycalm, Oligomax Molybdène, Ergydigest

<sup>72</sup> Composition de PhytoXpert articulation : glucosamine, chondroïtine et curcuma

<sup>73</sup> Composition de Perméa+ : fénugrec, gingembre, glutamine, orange, taurine, quercétine, magnésium, vitamine C, N-acétyl-cystéine, *Boswellia serrata*, grenadier, vitamines E, B9, B3, B8, B5, B6, D3, B1, B12, B2, zinc, sélénium, *Lactobacillus acidophilus*, *rhamnosus*, *casei* et *reuteri*, *Bifidobacterium* et *Streptococcus thermophilus* et curcuma

<sup>74</sup> Composition d'Ergyprotect Confort : glutamine, mélisse, matricaire, oignon, caroube, vitamine B2 et curcumine

Numéro NV	-Nom du produit -Fabricant -Source de curcumine (dose affichée/par unité)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose ingérée par jour (unités par jour)	Sévérité <sup>35</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>36</sup>	Commentaires
2015-127	Immune Formula <sup>75</sup>  Life plus  Curcuminoïdes (38 mg)	F, 17 ans	<b>Agranulocytose</b>  2 mois  2/j	3	Douteuse	Antécédents de mastoïdite et de paralysie faciale périphérique  Traitement par amoxicilline et Spifen
2016-057	Kotor articulations <sup>76</sup>  Kotor Pharma  <i>Curcuma longa</i> (165 mg) dont curcumine (25 mg)	F, 74 ans	<b>Hépatite mixte</b>  5 mois  Non renseignée	2	Douteuse	Antécédents d'hépatite A, de syndrome de Gougerot-Sjögren, de sarcoïdose des glandes salivaires, de dyslipidémie et d'hypertension artérielle  Traitement par Crestor, citalopram, Cotareg, sotalol, Orocal D3, Efferalgan, Piasclédine, Esberiven fort  Consommation associée des compléments alimentaires Perfovitol, Probiodiet
2016-119	Rehab <sup>77</sup>  Super smart  Curcumine (50 mg)	H, 43 ans	<b>Insuffisance rénale aiguë</b>  Quelques mois  4/j	2	Douteuse	Antécédents d'herpès génital et d'hémorroïdes  Traitement par valaciclovir et zolpidem
2017-054	Complexe constipation <sup>78</sup>  Le comptoir de l'apothicaire  Curcuma (sans précision) (300 mg)	H, 45 ans	<b>Augmentation CRP, fièvre</b>  Cure de 5 jours depuis 5 ans  Non renseignée	2	Douteuse	Antécédent de constipation chronique  Consommation associée des compléments alimentaires Vitamin D3 5000 UI et Sublingual Vitamin B12 1000 µg

<sup>75</sup> Composition d'Immune Formula : vitamine B9 et B12, champignons (Reishi, maïtaké, shiitake, cordyceps, *Bionectria ochroleuca*, *Schizophyllum commune*, *Hericium erinaceus*, trémelle, *Tremella fuciformis*, poria), bétaïne, bromélaïne, coenzyme Q10, inositol, carnitine, quercétine, renouée du Japon, aloes, ginseng, astragale, scutellaire du lac Baïkal, hydrocotyle, thé vert, chardon-Marie, noni, olivier, grenadier, troène, *Schisandra chinensis*, eleuthérocoque et curcuminoïdes

<sup>76</sup> Composition de Kotor articulations : cartilage de raie, manganèse, vitamines C et E, poivre noir et curcuma

<sup>77</sup> Composition de Rehab : *Chrysantellum americanum*, vitamine C, cystéine, benfotiamine, asparagine, kudzu, calcium, diméthylglycine, biopérine, grenadier, gingembre, chardon-Marie, sodium et curcumine

<sup>78</sup> Composition de Complexe constipation : boldo, menthe poivrée, romarin, mélisse et curcuma

Numéro NV	-Nom du produit -Fabricant -Source de curcumine (dose affichée/par unité)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose ingérée par jour (unités par jour)	Sévérité <sup>35</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>36</sup>	Commentaires
2017-150	Detox foie <sup>79</sup> D-Lab <i>Curcuma longa</i> (800 mg)	F, 43 ans	<b>Agranulocytose</b> 1 semaine environ Non renseignée	3	Douteuse	Antécédent d'hypothyroïdie de Hashimoto Traitement par Levothyrox Consommation associée des compléments alimentaires Activateur Peau divine, Complexe Peau nette, BB Détox, Activateur d'endurance, Complexe Energie Active
2018-195	Procosa <sup>80</sup> Usana <i>Curcuma longa</i> (82,5 mg)	F, 58 ans	<b>Neutropénie</b> Plusieurs mois 3/j	2	Douteuse	Pas d'antécédent particulier ni de traitement Consommation associée du complément alimentaire CellSentials Core Minerals
2019-248	Slim success 900 <sup>81</sup> Nutreov Phycience <i>Curcuma longa</i> standardisé à 95 % de curcuminoïdes (19 mg)	F, 41 ans	<b>Fécalome</b> 4 jours 4/j	3	Douteuse	Antécédents et traitements inconnus
2019-417	Oenobiol minceur tout en 1 (comprimé) <sup>82</sup> Oenobiol <i>Curcuma longa</i> (38 mg)	F, 42 ans	<b>Douleurs abdominales, nausées, diarrhées</b> Dans la même journée 1 stick et 2 comprimés par jour	1	Douteuse	Antécédents inconnus Traitements par Lexomil et Seroplex

<sup>79</sup> Composition de Detox foie : chardon-Marie, artichaut, pissenlit, desmodium, radis noir, leucine, méthionine, isoleucine, valine, sels thermaux, levure au sélénium et curcuma

<sup>80</sup> Composition de Procosa : glucosamine, vitamine C, manganèse et curcuma

<sup>81</sup> Composition de Slim success 900 : wakame, thé vert, guarana, vitamines B1, B3, B6, caféine, choline, chrome et curcuma

<sup>82</sup> Composition d'Oenobiol minceur tout en 1 : chicorée, guarana, tilleul, vitamines C et B6, *Ascophyllum nodosum*, iode, coriandre, kola, pépins de raisin et curcuma

Numéro NV	-Nom du produit -Fabricant -Source de curcumine (dose affichée/par unité)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirable(s) - Délai d'apparition - Dose ingérée par jour (unités par jour)	Sévérité <sup>35</sup>	Imputabilité intrinsèque <sup>36</sup>	Commentaires
2020-163	NaturaGold <sup>83</sup> Natura4ever Curcumine (4 mg)	H, 27 ans	<b>Lithiase rénale</b>  2 ans  Non renseignée	2	Douteuse	Consommation associée des compléments alimentaires NaturaBlue Original, NaturaKrill et NaturaBlue Sport
2021-020	Curcuma Bio <sup>84</sup> Ilapharm <i>Curcuma longa</i> dont curcumine (54,5 mg)	H, 71 ans	<b>Cholestase ictérique</b>  3 jours  3/j	2	Douteuse	Antécédents de cardiopathie rythmique hypertensive et coronarienne, d'hypertension artérielle pulmonaire et de diabète  Traitements par DiffuK, cétirizine, Eliquis, lansoprazole, pravastatine, furosémide, Micardis, Tardyferon et paracétamol

<sup>83</sup> Composition de NaturaGold : pipérine, quercétine et curcumine

<sup>84</sup> Composition de Curcuma Bio : fibre d'Acacia et curcuma

Tableau 9 : Cas de nutrivi­gilance impliquant des compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine transmis par la toxicovigilance

numéro NV	-Nom du produit -Fabricant -Source de curcumine (dose affichée/par unité)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirables - Délai d'apparition - Dose ingérée par jour	Sévérité	Imputabilité intrinsèque	commentaires
2019-634	Algozym <sup>53</sup> Synphonat Curcuminoïdes de <i>Curcuma longa</i> (142,5 mg)	F, 60 ans	<b>Diarrhées</b> 1 mois et demi 6/j pendant 10 jours puis 3/j	1	Vraisemblable	Antécédents cardiovasculaires
2019-637	Curcumine <sup>85</sup> Cell'innov NovaSOL® Curcumine (6 % de curcuminoïdes) (1000 mg)	H, 48 ans	<b>Diarrhée, nausées et vomissements</b> 2 jours Non renseignée	1	Vraisemblable	Antécédent de comitialité Traitement par Dépakine Utilisation du Baume du tigre
2019-638	Curcuma Bio extra fort <sup>86</sup> Dr Theiss Naturwaren <i>Curcuma longa</i> (1310 mg/j soit 393 mg de curcumine)	F, 84 ans	<b>Irritation de la gorge</b> Immédiat 1 cuillère à soupe	1	Vraisemblable	Antécédents inconnus
2019-645	Colonrenove <sup>48</sup> LPK Curcuma (5 mg)	F, 62 ans	<b>Hépatite mixte</b> 4 mois 2/j	3 avec menace du pronostic vital	Vraisemblable	Antécédent d'obésité et de migraines Traitements inconnus
2019-647	Perméabilité Zéolite <sup>87</sup> Herbolistique Curcuma (540 mg)	F, 82 ans	<b>Cauchemar, malaise</b> 2 heures Non renseignée	1	Vraisemblable	Antécédents de cardiomyopathie et d'hypertension artérielle Consommation associée des compléments alimentaires Fumeterre et Gemmograt

<sup>85</sup> Composition de Curcumine : NovaSOL® Curcumine

<sup>86</sup> Composition de Curcuma Bio extra fort : poivre noir et curcuma

<sup>87</sup> Composition de Perméabilité Zéolite : glutamine, méthionine, *Lactobacillus acidophilus*, *casei* et *lactis*, zéolite, *Bifidobacterium longum*, *breve* et *bifidum* et curcuma

numéro NV	-Nom du produit -Fabricant -Source de curcumine (dose affichée/par unité)	Sexe et âge consommateur	- Effet(s) indésirables - Délai d'apparition - Dose ingérée par jour	Sévérité	Imputabilité intrinsèque	commentaires
2019-648	Pediakid Appétit-tonus <sup>58</sup>  Ineldea  <i>Curcuma longa</i> (305 mg/20 mL)	H, 6 ans	<b>Diarrhée et céphalée</b>  4 heures  Un demi-flacon	1	Vraisemblable	Antécédent d'hyperactivité  Traitement par Atarax et Hexaspray
2019-646	Colonrenove <sup>48</sup>  LPK  Curcuma (5 mg)	F, 59 ans	<b>Polyurie, diarrhée, douleurs abdominales et nausées</b>  Quelques heures  2 comprimés	1	Possible	Antécédent de constipation
2019-656	Quantis curcuma, mélisse, réglisse <sup>88</sup>  LPEV Laboratoire  <i>Curcuma longa</i> (11 %)	H, 3 ans	<b>Douleurs abdominales</b>  30 minutes  5 mL	1	Possible	Antécédents et traitements inconnus

<sup>88</sup> Composition de Quantis curcuma, mélisse, réglisse : mélisse, réglisse et curcuma

### 3.7.3. Cas issus de la pharmacovigilance

L'ANSM a été sollicitée en juillet 2019 afin d'obtenir des informations sur les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de médicaments contenant du curcuma. Une extraction de la base nationale de pharmacovigilance a donc été effectuée pour les spécialités Choléodoron, Billerol, Hépatoum et Hépaclem. Ces quatre spécialités sont indiquées dans la prise en charge de troubles fonctionnels digestifs. Vingt signalements ont été enregistrés de 1986 à novembre 2019. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont de nature hépatique (hépatite, ictère) avec huit signalements. En deuxième position viennent les atteintes dermatologiques (urticaire, érythrodermie).

### 3.7.4. Cas recueillis par les vigilances étrangères

#### ■ En Europe

En Italie, l'Institut supérieur de la santé (ISS) coordonnant le système de phytovigilance a reçu entre le 1<sup>er</sup> avril 2002 et le 15 juillet 2019 des rapports de vingt-huit cas d'hépatites aiguës associées à la prise de produits contenant du curcuma. L'âge médian des patients était de 55 ans, en majorité des femmes (86 %). Vingt-cinq patients (89 %) ont été hospitalisés. Dans 67 % des cas, les patients avaient pris des quantités variables de curcumine hautement dosée associée à la pipérine (200 à 1500 mg de curcuminoïdes par jour et 5 à 75 mg de pipérine par jour). Pour les autres cas (six patients), il s'agissait de curcuma associé à d'autres ingrédients (deux avec de l'Echinacea, trois avec du Boswellia, un avec de la levure de riz rouge et de la berbérine). La durée d'utilisation indiquée dans les rapports variait de 8 jours à 8 mois (moyenne de 2 mois). Le motif d'utilisation de ces compléments était dans huit cas (30 %) la « perte de poids », quatre cas étaient associés à des douleurs ostéoarticulaires, un cas portait sur la « digestion », d'autres mentionnaient « supplément alimentaire », les trois derniers cas indiquaient « détoxification », « antioxydant » et « hypercholestérolémie ». Dans aucun des seize cas où la raison de la prise était spécifiée, ne figurait la mention d'une maladie du foie incluant des problèmes de vésicule biliaire. Dans huit cas, il était indiqué qu'il n'y avait pas de prise concomitante de médicaments. Dans dix cas, des médicaments étaient pris conjointement, certains d'entre eux étant connus ou suspectés d'hépatotoxicité. Parmi ces dix patients, deux avaient pris en plus d'autres compléments alimentaires. Dans dix cas, la prise concomitante de médicament n'était pas précisée. Dans tous les cas, la relation entre la prise du complément de curcuma et l'atteinte hépatique a été établie sur la base de méthodes du système de phytovigilance utilisant l'échelle de l'OMS modifiée. Dans dix-sept cas, l'association était considérée comme probable, dans dix cas comme possible et dans un cas comme inclassable. Des analyses ont été réalisées sur dix-huit échantillons. Dans aucun des échantillons analysés, la présence de médicaments, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de colorants synthétiques ou d'alcaloïdes pyrrolizidiniques n'a été détectée. La présence de métaux lourds, d'aflatoxines, de pesticides, lorsqu'ils ont été détectés, s'est révélée être proches de la limite de quantification. L'ISS a conclu que les causes étaient probablement liées à des susceptibilités individuelles, à des altérations préexistantes de fonctions hépatobiliaires ou à l'utilisation de médicaments. A la suite de ces signalements, comme vu dans le paragraphe 3.5.3, le Ministère de la Santé italien a décidé d'adopter un avertissement spécifique pour l'étiquetage des compléments alimentaires contenant du curcuma, visant à déconseiller leur utilisation par les sujets atteints d'altérations de la fonction hépatobiliaire ou de calculs biliaires et, en cas de prise concomitante de médicaments, les inviter à prendre l'avis de leur médecin (Menniti-Ippolito *et al.* 2020; Lombardi *et al.* 2021).

A la suite de l'identification de ces différents cas d'hépatite, l'ISS a interrogé, en mai 2019, ses homologues européens sur l'existence de données sur des effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma. Dix-sept pays ont déclaré ne pas avoir enregistré d'effets indésirables (Belgique, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne,

Grèce, Lettonie, Lituanie, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie). Les réponses des pays ayant enregistré des effets indésirables sont présentées ci-dessous :

- En Suède, dix-sept cas d'effets indésirables impliquant un complément alimentaire à base de curcuma ont été rapportés entre 2009 et 2018. Sur ces dix-sept cas, dix étaient d'ordre hépatique. Cependant, le complément alimentaire impliqué était adultéré par du nimésulide, un anti-inflammatoire non stéroïdien connu pour engendrer des problèmes hépatiques.
- En Allemagne, sept cas d'effets indésirables ont été enregistrés dont un cas d'augmentation des marqueurs hépatiques et un cas d'hépatite allergique.
- En Suisse, 24 appels aux Centres anti-poison impliquant un produit contenant du curcuma ont été recensés depuis 1995 mais aucun cas d'hépatite n'a été rapporté.

Les autorités sanitaires du Royaume-Uni ont publié un avis relatif aux hépatites induites par la curcumine. Elles concluent que la curcumine consommée par voie orale est bien tolérée chez l'Homme jusqu'à des doses de 114 mg/kg pc/jour, bien que des symptômes mineurs de nausée ou de diarrhée puissent apparaître. Les études à long terme font cependant défaut. L'évaluation de l'exposition au Royaume-Uni pour les compléments alimentaires à base de curcuma montre des dépassements importants de la DJA (Committee on toxicity of chemicals in food 2019).

#### ■ Canada

Au Canada, les données ont été recherchées sur Canada Vigilance sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 1965 au 31 mai 2021 (dernière date de mise en ligne des cas). Il y a 158 déclarations enregistrées impliquant au moins un produit contenant du curcuma, de la curcumine ou des curcuminoïdes. Les effets indésirables majoritairement rapportés sont d'ordre digestif (douleurs abdominales, nausées, vomissements), des symptômes généraux (vertige, asthénie), d'ordre cardiovasculaire (palpitations, hypertension) et dermatologique (rash érythémateux, prurit). Sur ces 158 déclarations, 9 cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés.

#### ■ Etats-Unis

Aux Etats-Unis, les données ont été recherchées le 30 septembre 2021 dans la base de données FDA-Medwatch. Pour les ingrédients « curcuma » et « curcumin », 74 déclarations ont été rapportées. Sur ces 74 déclarations, les atteintes du système nerveux (malaise), digestives (toxicité gastro-intestinale) et hépatiques sont les plus souvent rapportées.

Une recherche a également été menée avec le terme « turmeric ». Cette recherche fait ressortir 216 déclarations. Les effets indésirables les plus rapportés sont des symptômes généraux (fatigue, douleurs, vertiges), des troubles du système nerveux (malaises, céphalées), digestifs (douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée) et psychiatriques (troubles du sommeil, insomnie, confusion). Par ailleurs, 38 déclarations rapportent une atteinte hépatobiliaire.

Pour l'ensemble des déclarations issues des vigilances canadienne et américaine, le curcuma ou la curcumine étaient systématiquement associés à d'autres ingrédients ou médicaments.

**En conclusion, les différents dispositifs de vigilance (nutriviigilance, toxicovigilance et pharmacovigilance françaises, vigilances américaine, canadienne et européennes) ont tous recensé des effets indésirables associés à la consommation de curcuma ou de curcumine. Les effets les plus fréquemment rapportés sont des malaises, de l'asthénie, des symptômes digestifs et des perturbations hépatiques.**



### 3.7.5. Effets indésirables des études et cas cliniques rapportés dans la littérature chez l'Homme

#### 3.7.5.1. Etudes cliniques portant sur la curcumine

Plusieurs études cliniques réalisées sur sujets sains, sur un faible nombre de patients allant de 8 à 24, recevant des doses variables de curcumine (doses uniques pouvant atteindre 12 g ou doses journalières pouvant atteindre 6 g/j) pendant des temps d'exposition variables allant de 2 jours à 8 semaines n'ont pas relevé d'effets indésirables de la curcumine (Kunnumakkara *et al.* 2017; Soleimani, Sahebkar et Hosseinzadeh 2018).

Il en est de même des études cliniques menées chez des patients atteints de cancer, de maladies cardiovasculaires, inflammatoires (maladies de Crohn, asthme, gastrite, arthrose...), métaboliques (diabète et obésité), neurologiques (dépression, maladie d'Alzheimer), de maladies de la peau (psoriasis, vitiligo) et de maladies infectieuses (sida, tuberculose). La curcumine, à des doses très variables (entre 100 mg/j et 6 g/j), pour des effectifs allant de 5 à 578 patients et pour une durée de traitement allant de 7 jours à 9 mois avec une moyenne de trois mois s'est avérée sûre et bien tolérée (Kunnumakkara *et al.* 2017; Soleimani, Sahebkar et Hosseinzadeh 2018; Pagano *et al.* 2018).

De rares effets indésirables de la curcumine ou des curcuminoïdes, administrés par voie orale, ont été signalés dans des études cliniques en double aveugle randomisées et contrôlées par placebo. Il s'agissait d'hypertension, de tachycardie, d'une raideur de la langue chez des patients traités pendant 8 semaines par 180 mg/j pour arthrose, d'une constipation chez deux patients pré-diabétiques traités pendant 8 mois par 1,5 g/j, de nausées et d'une constipation chez des patients atteints de diabète de type 2 traités pendant 6 mois par 1,5 g/j, de perturbations des enzymes hépatiques et d'autres paramètres biochimiques sanguins chez des patients diabétiques et obèses traités pendant 3 mois par 300 mg/j, de nausées et de diarrhées chez des patients atteints de syndrome métabolique traités pendant 12 semaines par 1890 mg/j, de diarrhées chez des patients atteints de maladies des coronaires traités pendant 8 semaines par 2 g/j, d'épigastralgies et de flatulences chez des patients atteints de troubles dépressifs majeurs traités pendant 8 semaines par 1000 mg/j (Soleimani, Sahebkar et Hosseinzadeh 2018).

Dans une étude portant sur l'administration par voie orale de curcumine chez des patients atteints de cancer colorectal, la curcumine était bien tolérée à toutes les doses allant jusqu'à 3600 mg/j pendant 4 mois. Les rares effets indésirables observés étaient essentiellement gastro-intestinaux (nausées et diarrhée) et quelques rares anomalies sanguines dont on ne savait pas si elles étaient liées à la pathologie sous-jacente de ces patients ou à la toxicité de la curcumine (Sharma *et al.* 2004).

Lors d'une étude réalisée sur vingt-cinq patients présentant un risque élevé de cancer ou des lésions précancéreuses, la curcumine (pureté 99,3 %) a été administrée par voie orale pendant 3 mois, à une dose élevée de 500, 1000, 2000, 4000 ou 8000 mg par jour (équivalant à 7, 14, 29, 57 ou 114 mg/kg p.c./j). Les patients bénéficiaient d'un suivi régulier, comprenant un examen physique, un hémogramme hebdomadaire et une mesure des électrolytes et d'autres paramètres biologiques sanguins toutes les 2 semaines. Aucun effet indésirable n'a été signalé à des doses allant jusqu'à 8000 mg/j (A.L. Cheng *et al.* 2001).

Une autre étude a été conduite chez vingt-quatre sujets sains recevant des doses uniques de 500 mg à 12 g de poudre de curcumine standardisée dans une étude dose-dépendante et suivie pendant 72 heures. Sept d'entre eux ont présenté des effets indésirables notamment de la diarrhée, des selles jaunes, des maux de tête ou des éruptions cutanées. Les toxicités observées n'étaient pas liées à la dose (Lao *et al.* 2006).

### 3.7.5.2. Etudes cliniques portant sur des formes de curcumine à biodisponibilité améliorée

L'efficacité de formes commerciales de curcumine à biodisponibilité améliorée a été évaluée dans des symptômes ou sur des paramètres divers, dans plusieurs études cliniques, chez l'adulte, dont le sujet âgé<sup>89</sup>. Ces études cliniques font généralement l'objet de conflits d'intérêt.

Deux études ont porté sur la formulation C3 Complex<sup>®</sup> (curcumine à 95 % associée à un extrait de poivre noir dénommé « bioperine<sup>®</sup> »).

La première, menée chez huit patients psoriasiques, traités à la dose de 4,5 g/jour (en équivalents curcumine) pendant 12 semaines, sans groupe placebo, n'a pas mis en évidence de modification de la numération sanguine et des paramètres sériques usuels. La fonction hépatique des patients était normale à 4 et 12 semaines, chez tous les patients sauf un. Dix-huit effets indésirables modérés (troubles gastro-intestinaux, bouffées de chaleur) sont rapportés, dont une augmentation transitoire des ASAT et ALAT (Kurd *et al.* 2008).

La seconde a porté sur vingt-quatre patients atteints de cancer colorectal, en attente d'une endoscopie ou d'une résection colorectale d'un cancer primaire, exposés à la dose de 2,35 g/jour pendant 14 jours. Treize survenues d'effets indésirables digestifs ont été rapportées (six patients). Il est à noter que la curcumine a pu être dosée dans la muqueuse colique de vingt-trois patients ayant subi une biopsie (moyenne : 48,4 µg/g). La molécule était détectable dans le plasma de neuf patients (21,8 à 37,7 nM, moyenne : 33,1 nM) et ses métabolites dans l'urine de vingt-quatre patients (7,95 à 175,9 nM, moyenne : 47,7 nM, exprimés en équivalents curcumine) (Irving *et al.* 2013).

Quinze études ont porté sur le produit Meriva<sup>®</sup> (1 g de Meriva<sup>®</sup> équivaut à 200 mg de curcumine), incluant plus de 500 patients adultes, de sexes féminin et masculin, atteints de :

- pathologies cancéreuses (2 g/jour de Meriva<sup>®</sup>, n = 44, sous gemcitabine ; 1,5 g/jour, au moins 60 jours, n = 40 patients sous chimiothérapie, 40 patients sous radiothérapie, étude contrôlée par placebo, avec suivi des fonctions hépatique et rénale) (Pastorelli *et al.* 2018; Belcaro, Hosoi, *et al.* 2014) ;
- arthrose (1 g/jour pendant 8 mois, n = 50, témoin : placebo ; 500 mg/jour pendant 4 mois ; en association au chlorure de glucosamine, n = 63, contre un groupe sulfate de chondroïtine + chlorure de glucosamine) (Belcaro *et al.* 2010a; Belcaro, Dugall, *et al.* 2014) ;
- œdème maculaire diabétique chronique (1 g/jour pendant 3 mois, n = 11) (Mazzolani *et al.* 2018) ;
- uvéite (1,2 g/jour pendant 12 à 18 mois, n = 106 ; 6 mois, n = 12) (Allegri, Mastromarino et Neri 2010) ;
- chorioretinopathie (1,2 g/jour pendant 12 mois, n = 12) (Mazzolani et Togni 2013) ;
- psoriasis (2 g/jour pendant 12 semaines, n = 25, témoin : placebo) (Antiga *et al.* 2015) ;
- insuffisance rénale aiguë (1,5 g/jour pendant 4 semaines, n = 45, témoin : placebo) (Ledda *et al.* 2019).

Le produit a également été évalué chez des :

- volontaires sains âgés à risque ostéopénique (1 g/j pendant 3 mois, n = 31 ; 1 g/j pendant 6 mois, n = 29, témoin : placebo) (Franceschi *et al.* 2016; Riva *et al.* 2017) ;
- volontaires sains après un effort musculaire (2 g/jour pendant 4 jours, n = 9) (Drobnic *et al.* 2014) ;
- sportifs avec des douleurs musculo-squelettiques (2 g/jour pendant 5 ou 10 jours, n = 25, témoin : analgésiques) (Di Pierro *et al.* 2017).

Toutes ces études mentionnent une très bonne tolérance. Cependant, elles ne rapportent quasiment jamais les éventuels effets indésirables observés.

<sup>89</sup> Les nombres de patients mentionnés correspondent aux groupes curcumine.

Une étude a porté sur la formulation Cavacurcumin<sup>®</sup>, chez quarante volontaires sains (500 mg pendant 4 semaines, en association avec des acides gras polyinsaturés et l'astaxanthine, témoin : placebo), sans mention d'effets indésirables (Birudaraju *et al.* 2020).

Une étude a été menée avec Biocurcumax<sup>®</sup> chez des patients arthrosiques (1 g/jour pendant 6 semaines, n = 71, témoin : paracétamol, 3 x 650 mg/j, n = 73). Les effets indésirables étaient moins fréquents que dans le groupe témoin (Singhal *et al.* 2021).

D'autres études ont porté sur la formulation Longvida<sup>®</sup> (1 g, équivalent à 200 mg de curcumine) chez des :

- volontaires sains après un effort sportif (400 mg/jour pendant 2 jours avant et 3 jours après l'effort, n = 16, témoin : placebo) (McFarlin *et al.* 2016) ;
- hommes et femmes ménopausées sans pathologie (2 g pendant 12 semaines, n = 20, témoin : placebo) (Santos-Parker *et al.* 2017; Santos-Parker *et al.* 2018).

Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans ces trois études.

Enfin, deux études menées avec Longvida<sup>®</sup> ont été menées sur des :

- volontaires âgés arthrosiques (800 mg/jour pendant 90 jours, n = 17, témoin : ibuprofène). Un cas de prurit avec réintroduction positive a entraîné l'exclusion d'un patient du groupe Longvida<sup>®</sup> (Gupte *et al.* 2019) ;
- volontaires sains âgés de 50 à 80 ans (2 g/jour pendant 12 semaines, n = 39, témoin : placebo). Cette étude n'a pas montré de modification des concentrations plasmatiques d'ASAT, ALAT, albumine, bilirubine et lipides. Un patient est sorti de l'étude en raison d'un effet indésirable non détaillé (Cox *et al.* 2020).

**Les essais cliniques évaluant les traitements utilisant des formes de curcumine à biodisponibilité améliorée, à des doses parfois très élevées, sur des périodes généralement supérieures à 1 mois, ne mettent pas en évidence d'effets indésirables plus fréquents ou sévères que dans les groupes placebo. Deux cas d'effets indésirables ayant entraîné un arrêt du protocole sont cependant rapportés pour la formulation Longvida<sup>®</sup>. Comme dans les essais menés sur des préparations de curcuma ou de curcumine à faible biodisponibilité, les effectifs de patients inclus dans les essais portant sur la curcumine à biodisponibilité augmentée ne permettent généralement pas d'atteindre la puissance statistique nécessaire pour mettre en évidence des effets indésirables. De plus, la surveillance de l'hépatotoxicité, qui peut ne se manifester que par une augmentation des transaminases sans manifestations cliniques à court terme, n'est souvent pas réalisée, ou n'est pas mentionnée. Enfin, le CES et le GT notent que de nombreux articles publiés ont fait l'objet de financements par les fabricants ou sont signés par un ou plusieurs auteurs directement rémunérés par les fabricants.**

### 3.7.5.3. Cas cliniques rapportés dans la littérature

Un article rapporte le cas d'un homme de 38 ans ayant présenté un bloc auriculoventriculaire après avoir pris des comprimés contenant du curcuma pendant un mois (20 à 30 comprimés par jour au lieu de 10 comme recommandé par le prescripteur). La composition des comprimés correspondait à de la poudre de curcuma (environ 75 mg), du soja noir (20 %), des feuilles de mûrier (10 %), de l'ail (10 %) et de l'amidon. Les autres causes possibles de perturbation de la conduction ont été exclues, ainsi la curcumine a été identifiée comme la cause la plus probable (S.W. Lee *et al.* 2011).

Enfin, plusieurs cas d'hépatotoxicité ont été récemment décrits dans la littérature. Ils sont résumés dans le Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 : Cas cliniques d'hépatite publiés dans la littérature

Référence bibliographique	Sexe, âge	Produit Quantité	Durée de consommation / Effet indésirable	Antécédents / consommation associée	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires éventuels
Lukefahr <i>et al.</i> (2018)	F, 71	Complément à base de curcuma de composition non renseignée	8 mois Hépatite auto-immune	Hypothyroïdisme, syndrome de Raynaud, arthrose, hypertension, dyslipidémie, syndrome du côlon irritable et diverticulose  amlodipine, métoprolol, aténolol, benazepril, lévothyroxine, meloxicam, estradiol, loratadine, diphénhydramine, aspirine, calcium, vitamine D, complément alimentaire multivitaminique, huile de poisson, lysine, glucosamine, chondroïtine, luzerne	Guérison	RUCAM <sup>90</sup> = 7  Pays d'origine : Etats-Unis
Luber <i>et al.</i> (2019)	F, 52	Ancient Wisdom Modern Medicine High Potency Turmeric  375 mg curcuminoïdes + 4 mg de poivre noir	1 mois Hépatite cytolytique	Arthrose oligoarticulaire  Complément alimentaire à base de graine de lin, cholécalciferol, vitamine C, lévonorgestrel et occasionnellement du diclofénac	Guérison	Les analyses phytochimiques par LC/MS du complément n'ont pas détecté de médicaments, de falsifications, et de métaux lourds toxiques  RUCAM = 9  Pays d'origine : Australie

<sup>90</sup> Le score RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) est un outil utilisé pour évaluer quantitativement la causalité en cas de suspicion de lésion hépatique d'origine médicamenteuse ou induite par des plantes. Des points sont assignés pour les caractéristiques cliniques, biochimiques, sérologiques et radiologiques de la lésion hépatique, permettant d'établir un score d'évaluation global qui reflète la probabilité que la lésion hépatique soit due à un médicament ou une plante. L'échelle va de -9 à +14. Un score ≤ 0 correspond à une causalité exclue, entre 1 et 2 à une causalité peu probable, entre 3 et 5 à une causalité possible, entre 6 et 8 à une causalité probable et ≥ 9 à une causalité hautement probable.

Référence bibliographique	Sexe, âge	Produit Quantité	Durée de consommation / Effet indésirable	Antécédents / consommation associée	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires éventuels
Luber <i>et al.</i> (2019)	F, 55	Complément alimentaire contenant du curcuma	5 mois Hépatite cytolytique	Purpura thrombocytopenique idiopathique, hypertension, goutte et arthrose telmisartan, atenolol et lercanidipine	Guérison	RUCAM = 6 Pays d'origine : Australie
Suhail <i>et al.</i> (2020)	F, 61	Complément alimentaire contenant du curcuma	6 mois Hépatite cytolytique	Maladie polykystique du foie naproxène, ergocalciférol	Guérison	RUCAM = 8 Pays d'origine : Etats-Unis
Fernández-Aceñero, Ortega Medina et Maroto (2019)	F, 78	Curcuma	« depuis longtemps » Nécrose hépatique	Arthrose Etoricoxib depuis 1 mois	Guérison	Une interaction pharmacocinétique peut être suspectée entre l'étoricoxib et le curcuma L'étoricoxib est un médicament à risque hépatique (RCP, 2021) Pas de calcul de score d'imputabilité dont RUCAM Pays d'origine : Espagne
Imam <i>et al.</i> (2019)	F, 78	Complément alimentaire contenant de la curcumine seule 500 mg/j	1 mois Hépatite mixte	Diabète de type 2, hypertension essentielle aspirine, citalopram, metformine, oxybutinine, simvastatine	Guérison	RUCAM = 6 Pays d'origine : Etats-Unis
Abdallah <i>et al.</i> (2020)	F, 51	Complément alimentaire contenant du curcuma 400 mg de poudre de curcuma, 50 mg d'extrait, 50 mg poudre de poivre noir	2 mois Hépatite cytolytique	Anxiété, rhinite allergique Sertraline, cétirizine, méthylprednisolone	Guérison	RUCAM probable (pas de score chiffré précisé) Pays d'origine : Etats-Unis

Référence bibliographique	Sexe, âge	Produit Quantité	Durée de consommation / Effet indésirable	Antécédents / consommation associée	Evolution de l'effet indésirable	Commentaires éventuels
B.S. Lee <i>et al.</i> (2020)	F, 55	Qunol Liquid Turmeric 1 g de curcumine par jour	3 mois Hépatite auto-immune	Thyroïdite d'Hashimoto famotidine, siméthicone, lévothyroxine	Guérison	L'implication du curcuma est jugée très probable par les auteurs RUCAM = 9 Pays d'origine : Etats-Unis

### 3.8. Les interactions de la curcumine avec les médicaments

#### 3.8.1. Interactions pharmacocinétiques

Les interactions médicamenteuses, pouvant entraîner une augmentation des effets indésirables et une perte d'efficacité, sont l'une des préoccupations majeures dans les pratiques de santé. L'utilisation de manière conjointe de produits à base de plantes et de médicaments peut altérer significativement la pharmacocinétique de ces derniers en provoquant une augmentation ou une diminution des concentrations sériques des deux substances par induction ou inhibition de l'activité d'isoenzymes du cytochrome P450 (CYP). Ces enzymes, des monooxygénases, localisées essentiellement dans le foie et dans l'intestin, sont les principales enzymes de phase I métabolisant les xénobiotiques en métabolites inactifs ou actifs. Les modulations pharmacocinétiques impliquent également la glycoprotéine P (P-gp), un transporteur d'efflux et dans une moindre mesure les polypeptides de transport d'anions organiques (OATP), la glutathion-S-transférase (GST) et les uridine dinucléotide phosphate (UDP)-glucuronyltransférases. Les diverses interactions pharmacocinétiques de la curcumine avec des médicaments sont rapportées dans une revue récente (Bahramsoltani, Rahimi et Farzaei 2017).

##### ■ Données *in vitro*

De nombreuses études de l'inhibition des CYP et P-gp ont été réalisées *in vitro*. Ainsi, la curcumine ou les extraits de curcuminoïdes ont des effets inhibiteurs de l'activité des isoformes du CYP 450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2D9, CYP2E1, CYP3A, CYP3A4, CYP17A1, CYP19A1, CYP21A2) ( $CI_{50}$  de 4,3  $\mu$ M à plus de 100  $\mu$ M) (Appiah-Opong *et al.* 2007; Al-Jenoobi *et al.* 2015; Bahramsoltani, Rahimi et Farzaei 2017; Shamsi *et al.* 2017; Castaño, Parween et Pandey 2019). De plus, la curcumine et la déméthoxycurcumine aux doses de 25, 35, et 50  $\mu$ M inhibent l'activité de la P-gp de manière dose-dépendante (Ampasavate *et al.* 2010). Cependant ces résultats obtenus *in vitro* ne préjugent pas de l'importance clinique de ces interactions.

##### ■ Données *in vivo* chez l'animal

Des études *in vivo* ont montré que la curcumine modifie la pharmacocinétique de certains médicaments comme des anticoagulants, des anticancéreux, des médicaments du système cardiovasculaire, des antidépresseurs, des antihistaminiques, un anti-inflammatoire non stéroïdien et des antibiotiques (Bahramsoltani, Rahimi et Farzaei 2017; Adiwidjaja, McLachlan et Boddy 2017).

Ces interactions, rapportées par Bahramsoltani, Rahimi et Farzaei (2017) et Adiwidjaja, McLachlan et Boddy (2017) sont résumées dans le Tableau 11.

**Tableau 11 : Etudes expérimentales *in vivo* chez l'animal d'interactions pharmacocinétiques de médicaments administrés conjointement avec la curcumine**

Composé/ préparation	Médicament	Modèle animal	Durée	Résultats	Mécanisme	Références
	<b>Anticoagulants et antiagrégant plaquettaire</b>					
Curcumine (25, 50, 100 mg/kg, oral)	Warfarine (0,2 mg/kg, oral)	Rats Wistar	7 jours	Total AUC <sub>0-∞</sub> : x 1,6 C <sub>max</sub> : x 1,5 Clairance : diminuée de 57 %	-	Liu, Zhao et Lou (2013)

				Pas de changements significatifs aux doses de 25 et 50 mg/kg		
Curcumine (25, 50, 100 mg/kg, oral)	Clopidogrel (30 mg/kg, oral)	Rats Wistar	7 jours	Total AUC <sub>0-∞</sub> : x 1,61 C <sub>max</sub> : x 1,81 Clairance diminuée de 58,3 % Pas de changements significatifs aux doses de 25 et 50 mg/kg	-	(Liu, Zhao et Lou 2013)
	<b>Médicaments anticancéreux</b>					
Curcumine (50 mg/kg, oral)	Paclitaxel nanoémulsion (20 mg/kg, oral)	Souris nude Souris nude femelle porteuse d'un adénocarcinome ovarien humain SKOV3	3 jours	Total AUC <sub>0-∞</sub> : x 4,1 Accumulation du paclitaxel dans les tissus tumoraux x 3,2 Biodisponibilité x 5,2 en comparaison avec une solution de paclitaxel	Diminution des concentrations de P-gp et CYP3A2	Ganta, Devalapally et Amiji (2010)
Curcumine (100 mg/kg)	Docetaxel (30 mg/kg, oral)	Rats Sprague-Dawley	4 jours	Total AUC : x 8 C <sub>max</sub> : x 10 Biodisponibilité du docétaxel x 7,9	Inhibition du CYP3A4	Yan <i>et al.</i> (2010)
Curcumine (0-30 µM)	Docetaxel (0,2-10 µM, oral)	Rats Sprague-Dawley	Dose unique	Total AUC <sub>0-∞</sub> : x 1,86 T <sub>1/2</sub> : x 1,55 Clairance diminuée à 52,1 %	Inhibition de l'absorption impliquant OATP1B1, OATP1B3 et CYP450	Sun <i>et al.</i> (2016)
Curcumine (0,4-8 mg/kg, oral)	Étoposide (2 mg/kg, oral, et 6 mg/kg, i.v.)	Rats Sprague-Dawley	Dose unique	AUC <sub>0-∞</sub> augmentée de 35,1 et 35,8 % pour l'étoposide par voie orale C <sub>max</sub> augmentée de 32,2 et 35,9 % Biodisponibilité augmentée de 36 et 52 %	Diminution d'activité du CYP3A4 (CI <sub>50</sub> =2,7 µM) et de la P-gp	C.K. Lee, Ki et Choi (2011)



Curcumine (0,5-10 mg/kg, oral et i.v.)	Tamoxifène (9 mg/kg, oral et 2 mg/kg, i.v.)	Rats Sprague-Dawley	Dose unique	Rapport AUC métabolite-parent diminué  AUC <sub>0-∞</sub> totale augmentée de 33,1-64 % pour le tamoxifène par voie orale  C <sub>max</sub> augmentée de 38,9 et 70,6 %	Diminution d'activité du CYP3A4 (CI <sub>50</sub> =2,7 µM) et de l'activité de la P-gp	Cho, Lee et Choi (2012)
Curcumine (50 et 100 mg/kg, oral)	Everolimus (0,5 mg/kg, oral)	Rats Sprague-Dawley	Dose unique	AUC <sub>0-540</sub> diminuée de 70,6 % avec 50 mg/kg et 71,5 % avec 100 mg/kg  C <sub>max</sub> diminuée de 76,7 %	Augmentation de l'activité du CYP3A4 et diminution de l'activité de la P-gp	Hsieh <i>et al.</i> (2014)
Curcumine (500 mg/kg, oral dispersée dans du tween 80 et dans des nanoparticules)	Phospho-sulindac (200 mg/kg, oral)	cancer du poumon chez la souris xénogreffée	Dose unique	AUC <sub>0-24h</sub> : x 1,5 avec les nanoparticules x 2,4 fois avec le tween 80  C <sub>max</sub> augmentée de 40 % avec les nanoparticules, 70 % avec le tween 80	-	K.W. Cheng <i>et al.</i> (2013)
	<b>Médicaments du système Cardiovasculaire</b>					
Curcumine (500 mg/kg, oral chez le rat et 100 mg/kg chez le chien)	Rosuvastatine (5 mg/kg, oral chez le rat et le chien)	Rats Sprague-Dawley Chien Beagle	Dose unique	Rats: AUC <sub>0-∞</sub> et AUC <sub>0-24h</sub> : x 2,2 et x 2, respectivement  C <sub>max</sub> : x 1,3  Chiens : AUC <sub>0-∞</sub> et AUC <sub>0-24h</sub> : x 1,7 et x 1,6, respectivement  C <sub>max</sub> : x 1,4	Inhibition des transporteurs de l'OATP par les dérivés glucurono- et sulfatés de la curcumine	X. Zhou <i>et al.</i> (2017)
Curcumine (100 mg/kg, oral)	Losartan (10 mg/kg, oral)	Rats Wistar	7 jours	Losartan : AUC <sub>0-t</sub> : x 1,7  C <sub>max</sub> : x 3,5  Métabolite du losartan : AUC <sub>0-t</sub> : x 1,9  C <sub>max</sub> : x 3,2	-	Liu <i>et al.</i> (2012)

Curcumine (60 mg/kg, oral)	Celiprolol (30 mg/kg)	Rats Sprague- Dawley	4 jours	AUC <sub>0-8</sub> : x 1,6 AUC totale : x 1,3 C <sub>max</sub> : x 1,9 Clairance diminuée de 22%	Diminution de l'activité de la P-gp	W. Zhang, Tan et Lim (2007)
	<b>Antidépresseurs, anxiolytique et hypnotique</b>					
Curcumine (200 mg/kg, oral)	Buspirone (10 mg/kg, i.v.)	Rats Sprague- Dawley	Dose unique	Pas de changement significatif de AUC, clairance, t <sub>1/2</sub> de la buspirone	-	S.B. Kim <i>et al.</i> (2015)
Curcumine (20 mg/kg, i.p.)	Fluoxétine (5 et 20 mg/kg, i.p.)	Souris albinos	3 doses en 14h	Pas de changement significatif des concentrations de fluoxétine dans le sérum ou dans le cerveau	-	Murad <i>et al.</i> (2014)
Curcumine (60 mg/kg, oral)	Midazolam (20 mg/kg)	Rats Sprague- Dawley	4 jours	AUC <sub>0-4</sub> : x 2,6 AUC totale : x 3,8 Pas de changements dans la C <sub>max</sub> Clairance diminuée de 75 %	Diminution de l'activité du CYP3A intestinal et augmentation du CYP3A4 dans le foie et le rein	W. Zhang, Tan et Lim (2007)
	<b>Antihistaminiques</b>				-	
Curcumine (0,5-8 mg/kg, oral)	Loratadine (40 mg/kg, oral et 1 mg/kg, i.v.)	Rats Sprague- Dawley	Dose unique	Total AUC <sub>0-∞</sub> augmentée de 39,4-66,7 % C <sub>max</sub> augmentée de 34,2-61,5 %	Diminution de l'activité du CYP3A4 (Cl <sub>50</sub> = 2,7 μM) Diminution de l'activité de la P-gp	C. Li, Choi, <i>et al.</i> (2011)
	<b>Antibiotique</b>					
Curcumine (60 mg/kg, oral)	Norfloxacine (100 g/kg, oral)	Lapins blancs de Nouvelle Zélande	3 jours	AUC <sub>0-t</sub> totale : x 1,5 AUC : x 1,7 Vitesse d'élimination diminuée : x 0,8	-	Pavithra, Prakash et Jayakumar (2009)
	<b>Anti-inflammatoire</b>					
Curcumine (40 ou 400 mg/kg, oral gavage)	Sulfasalazine (20 mg/kg, oral)	Souris CF1- WT	Dose unique	AUC : x 4,8 C <sub>max</sub> : x 2,7 t <sub>1/2</sub> : x 4,6	Inhibition du transporteur ABCG2	Shukla <i>et al.</i> (2009)

	Immunosuppres- seur					
Jus de curcuma (10 mL/kg, oral)	Tacrolimus (0,6 mg/kg, administration intraduodénale)	Rats Sprague- Dawley	Dose unique	AUC : x 1,8	Diminution d'activité du CYP3A4 et de la P-gp	Egashira <i>et al.</i> (2012)
	Anti-VIH					
Curcumine (25 mg/kg, oral) sous forme d'une dispersion solide dans le Solutol® HS 15 (1:20)	Saquinavir (30 mg/kg, oral )	Rats Sprague- Dawley	Dose unique	AUC : x 3,8  $C_{max}$ : x 2,7	Diminution d'activité du CYP3A4 et de la P-gp	S.A. Kim <i>et al.</i> (2013)

Bien que les études *in vivo* chez l'animal soient largement documentées, elles ne peuvent pas être utilisées directement pour prédire des interactions médicament-curcumine chez l'Homme.

### ■ Données cliniques

Quelques études cliniques ont été conduites sur ce sujet. Elles sont résumées ci-dessous.

Deux essais cliniques sur seize volontaires en bonne santé recevant de la curcumine (1 000 mg/j pendant quatorze jours) ont mis en évidence une inhibition du CYP1A2 et du CYP2A6 de 28,6 % et 48,9 %, respectivement (Y. Chen *et al.* 2010).

Une étude menée chez huit sujets sains a montré que la biodisponibilité de la sulfasalazine administrée à la dose thérapeutique de 100 µg est multipliée par un facteur 3,2 lors d'une co-administration de 2 g de curcumine. Une interaction avec la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) est suspectée (Kusuhara *et al.* 2012).

Une étude clinique randomisée menée sur 2 jours, avec comparaison avec un placebo, a porté sur huit volontaires sains. Ils ont reçu un extrait standardisé de curcuma/pipérine (4 g de curcuminoïdes avec 24 mg de pipérine quatre fois par jour) administré conjointement à une benzodiazépine (midazolam, 3 mg par jour, substrat de CYP3A4), à un anti-inflammatoire non stéroïdien (flurbiprofène, 100 mg, quatre fois par jour, substrat de CYP2C9) ou à un antalgique (paracétamol, 325 mg, quatre fois par jour). Aucun changement significatif de la pharmacocinétique de ces médicaments n'a été observé (Volak *et al.* 2013). Cependant, au vu de la courte période d'évaluation et du nombre limité de participants, des études d'effet chronique devraient être envisagées.

Une étude, réalisée sur la curcumine « biodisponible » Meriva® à 1 g/jour pendant 10 jours, ne montre pas d'interaction avec des antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, n = 18 ; ticlopidine, n = 16 ; clopidogrel, n = 10), des anticoagulants (warfarine, n = 14 ; dabigatran, n = 16), la lévothyroxine (n = 15, à 15 jours) ou la metformine (n = 15) (Hu *et al.* 2018).

Dans une étude randomisée portant sur douze volontaires sains pendant 6 jours, les effets de la curcumine (300 mg par jour par voie orale), administrée conjointement avec une dose unique d'un médicament du système cardiovasculaire (talinolol, 50 mg par voie orale) ont été analysés en comparaison avec l'administration de talinolol seul (Juan *et al.* 2007). L'examen des paramètres pharmacocinétiques a montré que la co-administration de curcumine réduit de manière significative l'AUC<sub>0-60</sub> et l'AUC<sub>0-∞</sub> du talinolol d'environ 33 %. La valeur de  $C_{max}$  du talinolol est significativement diminuée d'environ 28 % par rapport au talinolol seul et la clairance augmentée de 54 %. La co-administration de curcumine semble donc réduire la biodisponibilité du talinolol chez l'Homme. Ceci

peut être dû à une faible concentration luminale de curcumine en raison de son métabolisme intestinal accru par le CYP1A et donc d'une concentration insuffisante pour générer un effet puissant sur la P-gp, ou à la possible activation d'autres transporteurs à cassette liant l'ATP (ATP binding cassette), tels que MRP2 (*multidrug resistance-associated protein 2*), dans différents tissus incluant l'intestin.

Une autre étude croisée ouverte et randomisée portant sur dix volontaires sains a consisté à administrer par voie orale une dose unique d'extrait de curcuma standardisé à 480 mg de curcuminoïdes conjointement avec un médicament du système cardiovasculaire, la nifédipine, à la dose de 10 mg/kg. Aucune interaction significative n'a été observée. Il n'a pas été observé de changement dans la  $C_{max}$ , le  $t_{1/2}$ , et l' $AUC_{0-\infty}$  (Ikehata *et al.* 2008). La nifédipine est cependant responsable *in vivo* d'un effet inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp (Choi, Choi et Choi 2013), deux voies également affectées par la curcumine ; des études à plus long terme seraient donc à envisager avant de juger de l'innocuité de cette association.

Une étude clinique a été réalisée sur seize patientes atteintes d'un cancer du sein traité par du tamoxifène, 20 mg-30 mg par jour administré soit seul, soit combiné à la curcumine à la dose de 1200 mg, trois fois par jour, associée ou non à 10 mg de pipérine trois fois par jour. Le tamoxifène est une prodrogue métabolisée en son métabolite pharmacologiquement actif l'endoxifène, par le CYP2D6 ou le CYP3A4 (métabolisme de phase I). Cette étude conclut que la curcumine modifie la pharmacocinétique du tamoxifène et de l'endoxifène, particulièrement chez les patientes porteuses du phénotype EM CYP2D6 (métabolisme accru par le CYP2D6) ce qui se manifeste par la diminution de l' $AUC_{0-24h}$  de l'endoxifène utilisée comme indicateur. Les patientes consommant de la curcumine seraient ainsi privées d'un traitement optimal par le tamoxifène, les concentrations plasmatiques d'endoxifène étant en dessous du seuil d'efficacité du traitement. Par conséquent, il est recommandé aux patientes de ne pas utiliser de curcumine pendant un traitement au tamoxifène (Hussaarts *et al.* 2019).

Enfin, plusieurs cas cliniques suggérant un risque d'interaction de la curcumine ont également été publiés.

Le premier relate le cas d'un adulte de 56 ans ayant un antécédent de transplantation hépatique, compliqué par un rejet de greffe, traité par tacrolimus, connu pour être principalement métabolisé par le CYP3A. Ce patient a présenté un syndrome de néphrotoxicité après avoir consommé pendant 10 jours plus de quinze cuillères par jour de poudre de curcuma dans sa nourriture. La concentration de tacrolimus, médicament à marge thérapeutique étroite (5-20 ng/mL) avait augmenté à 29,9 ng/mL et des signes de toxicité rénale aiguë ont été observés (créatinine à 4,2 mg/dL contre 1,5 mg/dL avant la consommation de curcuma) (Nayeri *et al.* 2017). Cela pourrait être dû à l'inhibition du CYP3A et de la P-gp comme cela a été rapporté dans des études précédentes (Zhang *et al.*, 2007). Pour rappel, une étude chez le rat a montré l'influence du curcuma (poudre de curcuma à 17 mg/mL dans l'eau) sur la pharmacocinétique du tacrolimus avec des effets sur les valeurs d'AUC similaires à ceux relevés par l'interaction avec le pomélo et le pamplemousse (Egashira *et al.* 2012).

Par ailleurs, deux cas d'interaction avec un sous-dosage d'évérolimus ont été rapportés (Mir *et al.* 2018).

Le premier cas concerne une femme de 63 ans, traitée pour un cancer du sein métastasé, par évérolimus 10 mg/j et exemestane 25 mg/j. A deux semaines de traitement, sa concentration plasmatique d'évérolimus est trop basse (5,6 ng/mL alors que la cible est supérieure à 10 ng/mL) et elle ne présente aucun effet secondaire. Elle déclare alors prendre un complément alimentaire contenant 12 mg de curcumine et 300 µg de pipérine. Deux semaines après l'arrêt de ce produit, la

$C_{\min}$  d'évérolimus est de 14,2 ng/mL. Un mois après, la concentration est retombée à 7,1 ng/mL. Elle admet avoir repris le complément alimentaire à base de curcuma.

Le deuxième cas concerne une femme de 55 ans sous évérolimus 10 mg par jour pour un cancer du péritoine avec métastases hépatiques. Elle prend également de la prégabaline 75 mg trois fois par jour, du tramadol 100 mg deux fois par jour et du paracétamol 1 g trois fois par jour. Elle consomme également 400 mg par jour de curcumine. On lui conseille d'arrêter ce complément alimentaire, ce qu'elle refuse. Deux semaines après, la  $C_{\min}$  d'évérolimus est de 6,6 ng/mL. Elle accepte alors d'arrêter le complément alimentaire. La  $C_{\min}$  d'évérolimus augmente alors à 22,1 ng/mL après 2 semaines d'arrêt.

Dans les deux cas, l'induction de CYP3A4 est suspectée.

### 3.8.2. Interactions pharmacodynamiques

Une étude a examiné l'effet *in vitro* de la curcumine sur la mort cellulaire induite par différents agents anticancéreux, notamment la vinblastine, dans des cellules HeLa. Lorsque celles-ci sont prétraitées à la curcumine (10  $\mu$ M) pendant 3 heures, les filaments de microtubules observés par immunocoloration sont désorganisés. La dépolymérisation des microtubules et la mort cellulaire induite par la vinblastine à 80 nM sont réduites dans les cellules HeLa prétraitées par rapport au témoin. Les auteurs interprètent ces résultats en suggérant que l'inhibition de la dynamique des microtubules par la curcumine pourrait prévenir la mort cellulaire induite par la vinblastine (J.W. Lee *et al.* 2016). Les effets de la curcumine sur la cytotoxicité induite par la vinblastine ont été confirmés dans différentes expérimentations *in vitro* sur des cellules de mélanomes B16F10 et *in vivo* dans un modèle de xénogreffe avec les cellules B16F10 chez la souris après traitement par la curcumine (4 mg/kg, i.p.) et/ou la vinblastine (80  $\mu$ g/kg, i.p.). Au vu de ces résultats, les auteurs suggèrent que les patients traités avec de la vinblastine ne devraient pas consommer de curcumine (J.W. Lee *et al.* 2016).

Des études ont porté sur les interférences possibles avec les médicaments antiagrégants plaquettaires et anticoagulants. Il a été montré chez le rat que l'administration de 100 mg/kg de curcumine avait une incidence sur la pharmacocinétique de la warfarine et du clopidogrel (Liu, Zhao et Lou 2013), mais une autre étude chez le rat n'a pas relevé d'effet sur les paramètres pharmacodynamiques en liaison avec l'effet anticoagulant et antiagrégant plaquettaire. En effet, comparée à la warfarine seule, différentes doses de curcumine combinées à la warfarine n'ont pas eu d'effet sur le temps de prothrombine. De même, il n'a pas été relevé d'effet de l'association curcumine/clopidogrel sur le taux maximal d'agrégation plaquettaire chez le rat par rapport à l'utilisation de clopidogrel seul (Liu, Zhao et Lou 2013).

Une étude clinique randomisée, en double insu et contrôlée par un placebo a été réalisée sur 25 volontaires sains qui ont reçu une gélule par jour contenant 475 mg de curcuminoïdes pendant 3 semaines. Les effets anticoagulants et antiagrégants plaquettaires ont été mesurés lors de la consommation de la préparation seule ou en combinaison avec l'aspirine. Les résultats montrent l'absence de manifestations significatives de saignement, suggérant l'absence de risques de saignement lors de la consommation de *Curcuma longa* utilisé seul ou en combinaison avec l'aspirine (Fung *et al.* 2017).

Enfin, un cas clinique d'une patiente de 56 ans rapporte cependant une probable interaction entre la fluindione, une antivitamine K, et *Curcuma longa* sur la base d'une augmentation de son *international normalized ratio* (INR). La patiente avait absorbé une cuillère à thé, soit 2,5 g, de curcuma par jour pendant cinq jours. Il n'y avait pas de signe clinique de saignement. L'INR est

revenu dans la marge thérapeutique normale quinze jours après l'arrêt de prise de curcuma (Daveluy *et al.* 2014).

**En conclusion, des interactions ont été observées entre la curcumine et des médicaments à marge thérapeutique étroite dont les anticoagulants mais aussi avec des anticancéreux. A ce jour, elles ne sont pas inscrites dans le thesaurus des interactions médicamenteuses<sup>91</sup>.**

### 3.9. Estimation de l'exposition à la curcumine dans les denrées alimentaires

A partir des données de consommation, de poids corporels individuels, de compositions des aliments disponibles, des teneurs maximales en curcumine autorisées dans certains aliments d'après la réglementation en vigueur, l'exposition à la curcumine au sein de la population française peut être estimée puis comparée à la valeur toxicologique de référence (DJA) afin d'évaluer les risques sanitaires liés à la présence de curcumine dans les produits alimentaires.

L'Unité méthodologie et études (UME) de la Direction de l'évaluation des risques (DER) de l'Anses a été sollicitée pour estimer l'exposition à la curcumine de la population vivant en France, à partir des données de l'étude Inca 3 (AST n°2020-ASTDER-27). Le rapport complet incluant l'exposé détaillé de la méthode est présenté en annexe 5.

#### 3.9.1. Identification des aliments, recettes, produits industriels et compléments alimentaires consommés dans l'étude Inca 3 pouvant contenir de la curcumine

L'aliment « curcuma » ainsi que les aliments pouvant contenir du curcuma : « épice non spécifiée (n.s) », « mélange d'épices pour paella », « moutarde aux condiments et aux épices de type savora » et « moutarde n.s » ont été confrontés :

- aux listes d'aliments cités dans l'étude Inca 3 et à leurs ingrédients caractéristiques déclarés ;
- aux ingrédients utilisés pour décomposer les recettes dans la base des recettes.

Les ingrédients « curcumine / E100 », « curcuma », « curry », « ras el hanout », « tandoori », « massala », « colombo », « moutarde » ont été confrontés aux ingrédients étiquetés dans la base des produits industriels Oqali et les ingrédients « curcuma » et « curcumine / E100 » aux listes de constituants et ingrédients des compléments alimentaires disponibles à l'heure actuelle.

Après appariement des données de consommation Inca 3 aux familles de produits industriels Oqali, 8,5 % des actes de consommation correspondent à des familles de produits industriels pouvant contenir de la curcumine. Afin de ne pas surestimer l'exposition, compte tenu de la faible proportion de produits pouvant probablement contenir de la curcumine (tous ingrédients confondus) au sein de certaines familles Oqali identifiées pour les produits industriels, une sélection a été opérée pour retenir les actes de consommation finalement comptabilisés comme une consommation d'un produit contenant de la curcumine (tous ingrédients confondus). Cette sélection a été réalisée selon deux méthodes dont le détail est disponible en annexe 5 : la méthode A, basée sur la description des aliments et une sélection aléatoire et la méthode B, basée exclusivement sur une sélection aléatoire.

<sup>91</sup> <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

Les actes de consommation identifiés comme correspondant à des aliments pouvant contenir de la curcumine (tous ingrédients confondus) dans l'ensemble de la base de consommation Inca 3 sont au nombre de 6837 pour la méthode A et de 7430 pour la méthode B et répartis comme suit :

- aliments « bruts » : 411 quelle que soit la méthode ;
- recettes composées de curcuma ou un autre ingrédient pouvant contenir du curcuma : 2995 quelle que soit la méthode ;
- produits industriels composés de curcuma, de curcumine (E100) et/ou d'un ingrédient pouvant contenir du curcuma : 3431 pour la méthode A et 4024 pour la méthode B.

Les catégories alimentaires pour lesquelles l'adjonction de l'additif E100 est autorisée et qui représentent plus de 5 % des actes de consommation sont les « sauces », les « confiseries », notamment chez les enfants et, dans une moindre mesure, chez les adultes et les « granules et flocons de pomme de terre » uniquement chez les enfants.

A partir des données disponibles dans la base de composition des compléments alimentaires, les ingrédients « extraits de curcuma » et l'additif « curcumine » ont été retrouvés dans la liste des ingrédients de dix compléments alimentaires consommés par les personnes incluses dans la base Inca 3.

**Compte tenu du faible nombre d'actes de consommation (au nombre de 13 sur plus de 1000), les apports en curcumine issus des compléments alimentaires ne sont pas pris en compte pour l'estimation de l'exposition de la population.**

### 3.9.2. Teneur en curcumine dans les aliments identifiés utilisée pour le calcul des expositions

Pour calculer les expositions, une teneur en curcumine de 50 mg/g<sup>92</sup> de curcuma a été affectée à tous les aliments pouvant contenir du curcuma. En ce qui concerne les quantités de l'additif curcumine (E100) au sein des produits industriels, deux scénarios d'exposition ont été définis :

- **Scénario 1 ou « Approche maximaliste »** : les aliments correspondant à une catégorie réglementaire contiennent la teneur maximale autorisée en curcumine définie par l'Annexe II du règlement (CE) n°1333/2008. Comme l'additif E100 fait partie du groupe III incluant les colorants alimentaires avec limite maximale combinée, les catégories réglementaires pour lesquelles l'adjonction d'un additif du groupe III est autorisée ont également été considérées. Dans le cas des catégories pour lesquelles aucune limite maximale n'est établie (*quantum satis*), les quantités d'usage maximales utilisées par l'Efsa dans son étude de l'exposition en curcumine des produits industriels réalisée en 2014 ont été utilisées (Efsa 2014). Ces données sont issues d'un appel à données réalisé par l'Efsa en mai 2013 auprès des professionnels de l'industrie agro-alimentaire.
- **Scénario 2 ou « Approche réaliste »** : En l'absence d'information sur les quantités réelles en l'additif E100 au sein des données Oqali, les quantités d'usage moyennes utilisées par l'Efsa dans son étude de l'exposition en curcumine des produits industriels ont été utilisées dans ce scénario (les quantités sont résumées dans l'annexe C du rapport<sup>93</sup>). Les quantités « réelles » en curcumine au sein des catégories alimentaires qui n'ont pas été prises en compte par l'Efsa dans son calcul de l'exposition par manque de données sont considérées comme nulles.

<sup>92</sup> Dose moyenne de curcumine retrouvée dans *Curcuma longa* (cf. paragraphe 3.1.2)

<sup>93</sup> Efsa, <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/3876>

Le cas échéant, les produits industriels ont été classés dans les catégories alimentaires définies par le règlement (CE) n°1333/2008 (cf. annexe 5).

Certaines catégories alimentaires concernent des sous-produits de produits industriels comme, par exemple, les flocons de pommes de terre dans des plats à base de purée reconstituée ou les pâtes à frire dans les produits tels que les beignets. Afin d'obtenir la quantité de l'additif curcumine (E100) au sein des produits finis, les quantités en curcumine ont été attribuées à des pourcentages issus d'hypothèses basées sur les données Oqali ou sur des recettes équivalentes trouvées dans la base recette et complétées au besoin par des recherches sur le site [Openfoodfact.org](http://Openfoodfact.org). Le détail des pourcentages affectés est disponible en annexe 5.

### 3.9.3. Estimation de l'exposition à la curcumine de la population française (hors compléments alimentaires)

A partir de l'ensemble des données préalablement décrites, l'exposition a été estimée chez les enfants d'une part et les adultes d'autre part, selon deux méthodes de sélection des actes de consommation des aliments industriels (A ou B) et les deux scénarios d'exposition (1 : maximaliste et 2 : réaliste).

#### 3.9.3.1. Distribution de l'exposition à la curcumine

Le Tableau 12 indique les moyennes et les distributions de l'exposition pour la population totale et le Tableau 13 seulement chez les personnes exposées.

- Dans la population totale

**Tableau 12 : Description de l'exposition à la curcumine (en mg/kg pc/j) de la population française totale, estimée à partir des données de consommation de l'étude Inca 3, selon deux scénarios d'exposition et deux méthodes de sélection des actes de consommations**

	Effectif	Méthode	Scénario	Moyenne	Médiane	P75 <sup>94</sup>	P95 <sup>95</sup>
Adultes	2121	A	1	0,08 [0,07-0,10]	0,02	0,07	0,31
			2	0,07 [0,05-0,08]	0,01	0,04	0,27
		B	1	0,10 [0,09-0,11]	0,03	0,09	0,37
			2	0,07 [0,06-0,09]	0,02	0,05	0,27
Enfants	1993	A	1	0,15 [0,13-0,17]	0,04	0,15	0,57
			2	0,09 [0,07-0,11]	0,02	0,06	0,32
		B	1	0,17 [0,15-0,19]	0,05	0,19	0,67
			2	0,10 [0,08-0,12]	0,02	0,07	0,35

<sup>94</sup> Le p75 correspond au 75<sup>e</sup> centile. C'est la valeur telle que 75 % des valeurs mesurées sont en dessous et 25 % sont au-dessus.

<sup>95</sup> Le p95 correspond au 95<sup>e</sup> centile. C'est la valeur telle que 95 % des valeurs mesurées sont en dessous et 5 % sont au-dessus.



Chez les adultes, l'estimation de l'exposition est supérieure avec le scénario 1, dit « maximaliste », qu'avec le scénario 2, dit « réaliste ». La méthode de sélection des actes de consommation n'a, quant à elle, pas d'impact sur l'estimation de l'exposition journalière. Ainsi, l'estimation de l'exposition journalière moyenne à la curcumine chez les adultes au sein de la population française totale varie entre 0,07 mg/kg pc/j (scénario 2) et 0,10 mg/kg pc/j (scénario 1).

De même, chez les enfants, l'estimation de l'exposition est plus élevée avec le scénario 1, dit « maximaliste », qu'avec le scénario 2, dit « réaliste ». La méthode de sélection des actes de consommation n'a, quant à elle, pas non plus d'impact sur l'estimation de l'exposition journalière. Ainsi, l'estimation de l'exposition journalière moyenne à la curcumine des enfants au sein de la population française totale varie entre 0,09 mg/kg pc/j (scénario 2) et 0,17 mg/kg pc/j (scénario 1). De plus, selon le scénario 1, l'estimation de l'exposition chez les enfants est supérieure à celle des adultes.

- **Chez les seules personnes exposées**

**Tableau 13 : Description de l'exposition à la curcumine (en mg/kg pc/j) des seuls exposés, estimée à partir des données de consommation de l'étude Inca 3, selon deux scénarios d'exposition et deux méthodes de sélection des actes de consommations**

	Effectif	Méthode	Scénario	Moyenne	Médiane	P75	P95
<b>Adultes</b>	1556	<b>A</b>	<b>1</b>	0,11 [0,10-0,13]	0,04	0,09	0,39
			<b>2</b>	0,09 [0,07-0,11]	0,02	0,06	0,35
	1634	<b>B</b>	<b>1</b>	0,13 [0,11-0,15]	0,05	0,13	0,45
			<b>2</b>	0,09 [0,08-0,11]	0,03	0,07	0,32
<b>Enfants</b>	1454	<b>A</b>	<b>1</b>	0,21 [0,18-0,24]	0,09	0,22	0,68
			<b>2</b>	0,13 [0,10-0,15]	0,04	0,09	0,43
	1634	<b>B</b>	<b>1</b>	0,23 [0,20-0,26]	0,11	0,25	0,77
			<b>2</b>	0,14 [0,11-0,16]	0,04	0,10	0,43

Chez les adultes, l'estimation de l'exposition est supérieure avec le scénario 1, dit « maximaliste », qu'avec le scénario 2, dit « réaliste ». La méthode de sélection des actes de consommation n'a, quant à elle, pas d'impact sur l'estimation de l'exposition journalière. Ainsi, l'estimation de l'exposition journalière moyenne à la curcumine chez les adultes au sein de la population française totale varie entre 0,09 mg/kg pc/j (scénario 2) et 0,13 mg/kg pc/j (scénario 1).

Dans la population adulte exposée, on estime que l'exposition à la curcumine par la consommation alimentaire pourrait s'élever jusqu'à 0,45 mg/kg pc/j soit 15 % de la DJA de 3 mg/kg pc/j.

De même, chez les enfants, l'estimation de l'exposition est plus élevée avec le scénario 1, dit « maximaliste » qu'avec le scénario 2, dit « réaliste ». La méthode de sélection des actes de consommation n'a, quant à elle, pas non plus d'impact sur l'estimation de l'exposition journalière.

Ainsi, l'estimation de l'exposition journalière moyenne à la curcumine des enfants chez les seuls exposés varie entre 0,13 mg/kg pc/j (scénario 2) et 0,23 mg/kg pc/j (scénario 1). De plus, selon le scénario 1, l'estimation de l'exposition des enfants est supérieure à celle des adultes.

Chez les enfants exposés, on estime que l'exposition à la curcumine par la consommation alimentaire pourrait s'élever jusqu'à 0,77 mg/kg pc/j soit 26 % de la DJA de 3 mg/kg pc/j.

### 3.9.3.2. Estimation des taux de dépassement de la dose journalière admissible

Chez les adultes, il y a sensiblement plus de personnes exposées par leur alimentation selon la méthode de sélection B que selon la méthode A (78 % contre 72 %). Chez les enfants, la méthode de sélection n'a pas d'impact sur le taux d'exposition (72-73 %). A noter, les taux d'exposition peuvent être surestimés par la prise en compte de la consommation de toutes les moutardes. En revanche, moins de 0,5 % des individus atteignent le seuil fixé (3 mg/kg pc/j) (Tableau 14) quels que soient la méthode de sélection ou le scénario d'exposition.

**Tableau 14 : Taux d'individus exposés et taux de dépassement du seuil défini au sein de la population française, à partir des données de consommation de l'étude Inca 3 et selon deux scénarios**

	N	Méthode	Taux d'individus exposés	Taux de dépassement du seuil (3 mg/kg pc/j)	
				Scénario 1	Scénario 2
Adultes	2121	A	73 % [69-75]	0,2 % [0,05-0,5] (n=5)	0,2 % [0,05-0,5] (n=5)
		B	78 % [75-81]	0,3 % [0,1-0,6] (n=7)	0,3 % [0,1-0,6] (n=7)
Enfants	1993	A	72 % [69-75]	0,5 % [0,2-0,9] (n=13)	0,5 % [0,2-0,9] (n=13)
		B	73 % [70 -76]	0,5 % [0,2-0,9] (n=12)	0,5 % [0,2-0,9] (n=12)

### 3.9.3.3. Identification des aliments contribuant à l'exposition à la curcumine

Les principaux groupes d'aliments contribuant à plus de 5 % aux apports en curcumine sont par ordre décroissant :

- Chez les adultes :
  - o Les condiments, herbes, épices et sauces, à hauteur de 50 % (méthode A) ou 53 % (méthode B) ;
  - o Les plats à base de pommes de terre, de céréales ou de légumineuses, à hauteur de 14 % (scénario 1) ou 18 % (scénario 2) ;
  - o Les soupes et bouillons, à hauteur de 10 % (scénario 1) ou 12 % (scénario 2) ;
  - o Les sandwichs, pizzas, tartes, pâtisseries et biscuits salés, à hauteur de 8 % (méthode B - scénario 1) ou 12 % (méthode A - scénario 2) ;

- Chez les enfants :
  - o Les condiments, herbes, épices et sauces, à hauteur de 37 % (méthode A - scénario 1) ou 45 % (méthode B - scénario 2) ;
  - o Les plats à base de pommes de terre, de céréales ou de légumineuses, à hauteur de 12 % (méthode B – scénario 1) ou 21 % (méthode A – scénario 2) ;
  - o Les sandwichs, pizzas, tartes, pâtisseries et biscuits salés, à hauteur de 7 % (scénario 1) ou 11 % (scénario 2);
  - o Les confiseries et chocolats, à hauteur de 11 %, uniquement pour le scénario 1 ;
  - o Les yaourts et fromages blancs aromatisés, à hauteur de 8 % (méthode A) ou 11 % (méthode B), uniquement pour le scénario 1 ;
  - o Les soupes et bouillons, à hauteur de 7 % (méthode B - scénario 1) ou 8 % (méthode B - scénario 2).

Les expositions moyennes et contributions associées à chaque groupe d'aliments sont détaillées en annexe 5.

### 3.9.3.4. Description des individus exposés

Les caractéristiques des individus exposés selon les deux méthodes de sélection des actes de consommation (A et B) et les deux scénarios d'exposition (1 et 2) sont décrites dans le Tableau 15 pour les adultes et dans le Tableau 16 pour les enfants.

*A noter que les individus exposés sont les mêmes quel que soit le scénario d'exposition. Ils diffèrent uniquement selon la méthode de sélection des actes de consommation.*

Les résultats montrent que seul l'âge est associé à une différence significative d'exposition à la curcumine :

- Chez les adultes : une part plus élevée d'individus âgés de 18 à 44 ans figure parmi les exposés, quelle que soit la méthode utilisée ;
- Chez les enfants : une part plus élevée d'individus âgés de 7 à 10 ans figure parmi les exposés pour la méthode A et une part plus élevée d'individus âgés de 11 à 14 ans pour la méthode B.

**Tableau 15 : Caractéristiques des adultes exposés et non exposés à la curcumine dans la population vivant en France, à partir des données de consommation de l'étude Inca 3 et selon deux méthodes de sélection**

Variable	Modalités	n	Méthode A (scénario 1 ou 2)			Méthode B (scénario 1 ou 2)		
			Pop. exposée	Pop non-exposée	Test <sup>96</sup>	Pop. exposée	Pop non-exposée	Test
Age	18-44 ans	783	48,8 % [45,1-52,6]	38,3 % [32,3-44,5]	***	48,6 % [44,9-52,2]	36,5 % [29,9-43,4]	***
	45-64 ans	827	36,4 % [32,4-40,6]	36,8 % [31,3-42,5]		36,8 % [32,9-40,8]	35,6 % [29,4-42,1]	
	65-79 ans	511	14,8 % [13,1-16,6]	24,9 % [20,8-29,5]		14,6 % [12,9-16,5]	27,9 % [23,2-33,0]	
Sexe	Homme	887	48,9 % [45,7-52,1]	47,4 % [42,0-52,7]	ns	48,4 % [45,3-51,6]	48,7 % [42,9-54,6]	ns
	Femme	1234	51,1 % [47,9-54,3]	52,6 % [47,3-58,0]		51,6 % [48,4-54,7]	51,3 % [45,4-57,1]	

<sup>96</sup> Test du chi2

\*\*\* : p< 0,001

Ns : non significatif

Région	Sud-Est	473	16,9 % [12,9-21,6]	23,1 % [16,3-30,9]	ns	17,1 % [12,9-22,0]	24,0 % [16,9-32,1]	ns
	Sud-Ouest	403	17,1 % [12,7-22,1]	19,5 % [13,7-26,2]		17,4 % [12,6-23,0]	18,9 % [13,6-25,2]	
	Nord-Ouest	466	20,7 % [15,4-26,8]	17,3 % [12,4-23,1]		19,7 % [14,6-25,5]	20,3 % [14,5-27,0]	
	Nord-Est	517	28,1 % [23,0-33,7]	25,6 % [18,6-33,6]		29,0 % [23,8-34,7]	21,8 % [15,4-29,2]	
	Ile-de-France	262	17,1 % [14,1-20,5]	14,5 % [10,7-19,0]		16,8 % [14,0-19,8]	15,0 % [10,7-20,2]	

**Tableau 16 : Caractéristiques des enfants exposés et non exposés à la curcumine dans la population vivant en France, à partir des données de consommation de l'étude Inca 3 et selon deux méthodes de sélection**

Variable	Modalités	n	Méthode A (scénario 1 ou 2)			Méthode B (scénario 1 ou 2)		
			Pop. exposée	Pop non-exposée	Test <sup>97</sup>	Pop. exposée	Pop non-exposée	Test
Age	0-11 mois	59	1,4 % [0,5-3,1]	13,2 % [9,0-18,3]	***	1,3 % [0,4-2,9]	14,0 % [9,7-19,2]	***
	1-3 ans	159	14,3 % [11,2-18,0]	21,0 % [15,5-27,2]		13,4 % [10,3-17,0]	23,9 % [17,9-30,6]	
	4-6 ans	345	19,2 % [16,6-22,1]	13,0 % [9,2-17,5]		19,4 % [16,8-22,2]	12,2 % [9,0-16,1]	
	7-10 ans	481	24,5 % [21,3-28,0]	17,7 % [14,1-21,8]		24,3 % [21,2-27,6]	17,9 % [13,9-22,6]	
	11-14 ans	543	23,9 % [21,1-26,8]	20,3 % [15,9-25,2]		25,5 % [22,8-28,4]	15,7 % [11,7-20,3]	
	15-17 ans	406	16,6 % [13,8-19,7]	14,9 % [11,3-18,9]		16,0 % [13,4-18,9]	16,2 % [12,5-20,5]	
Sexe	Garçon	1020	51,3 % [47,2-55,3]	50,8 % [44,7-56,9]	ns	50,1 % [46,1-54,1]	54,0 % [47,4-60,5]	ns
	Fille	973	48,7 % [44,6-52,8]	49,2 % [43,1-55,3]		49,9 % [45,9-53,9]	46,0 % [39,5-52,6]	
Région	Sud-Est	416	19,7 % [15,0-25,0]	19,4 % [13,7-26,2]	ns	18,9 % [14,6-23,8]	21,5 % [15,2-28,9]	ns
	Sud-Ouest	304	15,4 % [11,4-20,0]	16,7 % [11,6-22,7]		15,8 % [12,0-20,3]	15,4 % [10,6-21,3]	
	Nord-Ouest	455	19,7 % [14,4-25,9]	20,6 % [15,0-27,1]		19,2 % [14,1-25,2]	22,0 % [16,1-28,7]	
	Nord-Est	516	28,1 % [22,7-34,0]	25,9 % [18,5-34,4]		28,8 % [23,5-34,6]	23,9 % [16,7-32,2]	
	Ile-de-France	302	17,1 % [13,2-21,6]	17,4 % [13,7-21,6]		17,2 % [13,4-21,5]	17,2 % [12,6-22,6]	

<sup>97</sup> Test du chi2

\*\*\* : p< 0,001

Ns : non significatif

### 3.9.4. Exposition à la curcumine par les compléments alimentaires

Afin d'éviter un dépassement de la DJA pour les populations adultes les plus exposées par l'alimentation, l'apport journalier de curcumine dans les compléments alimentaires doit être inférieur à 85 % de la DJA, soit un apport de curcumine de 2,55 mg/kg pc/j (153 mg/j pour un adulte de 60 kg).

Chez les enfants, cet apport devrait être inférieur à 74 % de la DJA, soit un apport de curcumine de 2,22 mg/kg pc/j.

### 3.9.5. Limites des résultats

Les résultats des valeurs d'exposition basés sur les aliments identifiés dans cette étude sont probablement surestimés. En effet, la consommation de moutarde a été considérée dans l'étude de l'exposition. Malgré la faible teneur en curcuma (environ 2 %) dans les moutardes qui en contiennent, la prise en compte d'une présence systématique de curcuma dans la moutarde tend à surestimer l'exposition, et en conséquence, le taux de personnes exposées. De même, la prise en compte que l'aliment « épice n.s » contient systématiquement 15 % de curcuma alors qu'il peut ne pas en contenir participe à cette surestimation. De plus, pour les produits industriels, la quantité maximale en curcuma observée au sein de chaque famille Oqali (tous ingrédients confondus) a été utilisée pour combler les données manquantes et pour calculer l'exposition moyenne. Ainsi, il est possible que la quantité utilisée corresponde à celle d'un seul produit extrême non représentatif de l'ensemble des autres produits de la famille. Enfin, lorsqu'un aliment industriel est apparié à une famille contenant de la curcumine et un autre ingrédient, la quantité (étiquetée ou comblée) en curcuma et la quantité en curcumine (selon le scénario 1 ou 2) ont été considérées en tant que co-occurrence alors que le produit peut contenir seulement un des deux ingrédients.

Certains produits industriels contiennent des extraits de curcuma susceptibles d'être plus concentrés en curcumine. Cependant, la même teneur en curcumine a été attribuée aux extraits de curcuma ainsi qu'au curcuma simple (soit 50 mg/g de curcuma), ce qui peut, à l'inverse, sous-estimer la teneur en curcumine réelle de ces produits. De plus, la contribution des aliments industriels composés de « pâtes à frire » a été sous-estimée dans le scénario 2 dit « réaliste », car en l'absence de données sur la teneur en curcumine pour cette catégorie, la teneur en curcumine a été considérée comme nulle.

Pour finir, les données utilisées pour les calculs d'exposition sont les données observées à partir d'enquêtes de consommation alimentaire réalisées sur trois jours (non consécutifs). De plus, l'estimation de l'exposition se fonde sur un nombre limité d'observations (6862 pour la méthode A et 7440 pour la méthode B). Il est donc possible qu'elle ne reflète pas exactement la consommation usuelle de la population française sur une longue période et son niveau d'exposition chronique. Si la valeur d'exposition moyenne et médiane calculée semble précise, il est fort probable que les centiles élevés soient surestimés. De la même manière, compte tenu du faible nombre d'actes de consommation (6862 pour la méthode A et 7440 pour la méthode B), les résultats sur les aliments vecteurs sont également susceptibles d'être très sensibles à certaines quantités très élevées relevées chez certains individus.

## 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DU GT « PLANTES » ET DU CES NUT

Le GT « Plantes » et le CES « Nutrition humaine » rappellent que les listes de plantes, parties de plantes, les usages et les doses autorisées dans les compléments alimentaires, ainsi que les restrictions et avertissements encadrant leur utilisation, ne sont pas harmonisés au niveau de l'Union européenne.

Les rhizomes de curcuma sont historiquement utilisés sous forme de poudre, comme épice (curry, ras-el-hanout...), dans différentes cuisines traditionnelles mais également en phytothérapie en Asie et en Europe, notamment pour leurs potentielles propriétés digestives, antioxydantes et anti-inflammatoires. Par ailleurs, on retrouve de nombreux compléments alimentaires sur le marché français contenant du curcuma ou de la curcumine. Trois espèces de curcuma peuvent être utilisées pour la fabrication des compléments alimentaires : *Curcuma longa* L., *C. xanthorrhiza* Roxb. et *C. zedoaria* (Christm.) Roscoe. La curcumine commerciale (E100 ou ingrédient « curcumine » des compléments alimentaires) est un mélange de curcumine (majoritaire) et de ses deux analogues diméthoxylé et bisdiméthoxylé.

Le GT et le CES soulignent que les résultats expérimentaux actuels, obtenus *in vitro* et chez le rongeur en étudiant diverses préparations de *C. longa*, ne révèlent pas de toxicité aiguë, chronique ou subchronique, de génotoxicité, de cancérogénicité ou encore de toxicité sur la reproduction.

Concernant la curcumine, les résultats négatifs du test d'Ames et du test *in vivo* des micronoyaux sur moelle osseuse de rongeur suggèrent que la curcumine de synthèse n'est ni mutagène ni génotoxique. Par ailleurs, une oléorésine contenant de 79 à 85 % de curcumine ne semble pas cancérigène chez les rats mâles, à différents niveaux d'exposition testés. En revanche, il a été relevé une augmentation de l'incidence (i) d'adénomes de la glande clitoridienne chez les rats femelles, (ii) de carcinomes de l'intestin grêle chez les souris mâles et (iii) d'adénomes hépatocellulaires chez les souris mâles et femelles, à certains niveaux d'exposition, sans relation dose-effet. Mais les niveaux de preuve d'une activité cancérigène de l'oléorésine restent faibles eu égard à la totalité des données. Le GT et le CES recommandent néanmoins que des études de cancérogénèse soient réalisées sur la curcumine commerciale.

Le curcuma est considéré comme hépatoprotecteur mais des études suggèrent que des doses élevées de curcuma ou de curcumine sont hépatotoxiques chez l'animal. Les effets opposés sur le stress oxydant pourraient s'expliquer par la dose biodisponible de curcumine au niveau systémique. Cependant, les études mécanistiques sont encore très limitées et les résultats actuellement disponibles sont difficiles à interpréter. Le GT et le CES recommandent que des études complémentaires soient réalisées afin de mieux comprendre cette toxicité. Indépendamment de ces données, et compte tenu des propriétés cholérétiques de *C. longa*, le GT et le CES estiment toutefois qu'il existe un risque pour les personnes avec une maladie des voies biliaires à consommer des compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine.

Des signes d'hépatotoxicité ont également été relevés chez l'Homme, par les différents dispositifs de vigilance, notamment par la phytovigilance italienne et la nutrivigilance française. Ces dispositifs ont recensé plus de 40 cas d'hépatites survenues entre 2002 et 2021 lors de la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine et dont l'imputabilité est vraisemblable ou très vraisemblable pour 9 cas. Le GT et le CES estiment nécessaire de renforcer la surveillance des effets indésirables survenus pendant la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine pour confirmer les signaux issus des vigilances nationales et des publications internationales.

Dans le cadre de cette expertise, une étude d'exposition de la population française à la curcumine par l'alimentation, hors compléments alimentaires, a été menée à partir des données Inca 3. Elle montre que cette exposition par l'alimentation est faible. L'estimation de l'exposition journalière à la curcumine au sein de la population française pourrait s'élever jusqu'à 0,45 mg/kg pc/j chez les adultes et 0,77 mg/kg pc/j chez les enfants (au 95<sup>e</sup> centile). Ainsi, moins de 0,5 % des individus atteindraient la DJA fixée à 3 mg/kg pc/j par la Jecfa et l'Efsa, quels que soient la méthode de sélection ou le scénario d'exposition.

En se basant sur la DJA de 3 mg/kg pc/j, l'apport maximum de curcumine pour un adulte de 60 kg ne doit donc pas dépasser 180 mg/j. Afin d'éviter un dépassement de la DJA pour les populations adultes les plus exposées par l'alimentation (0,45 mg/kg/j soit 15 % de la DJA), l'apport journalier de curcumine dans les compléments alimentaires devrait être inférieur à 85 % de la DJA, soit un apport de curcumine de 2,55 mg/kg pc/j (153 mg/j pour un adulte de 60 kg). Chez les enfants, cet apport devrait être inférieur à 74 % de la DJA, soit 2,23 mg/kg pc/j. Ces estimations sont fondées sur une biodisponibilité non modifiée de la curcumine dans les compléments alimentaires.

En effet, la curcumine est caractérisée par une très faible biodisponibilité par voie orale et différentes techniques ont été élaborées pour l'augmenter. Elles utilisent l'ajout d'adjuvants, tels que la pipérine, l'inclusion de curcumine dans une matrice lipophile, l'encapsulation avec des surfactants ou encore l'administration d'analogues structuraux. Le GT et le CES soulignent que ces différentes formulations, que l'on retrouve dans les compléments alimentaires, entraînent une biodisponibilité pouvant être de 4 à 185 fois supérieure à celle de la curcumine non formulée. La consommation de ces compléments alimentaires expose le consommateur à des doses circulantes de curcumine très supérieures aux formes à biodisponibilité non modifiée, ce qui majore considérablement le risque. Celui-ci ne peut pas être évalué en raison de l'insuffisance des données de sécurité et de l'absence de valeurs toxicologiques de référence applicables à ces nouvelles formulations. Le GT et le CES considèrent qu'il est crucial de disposer de données consolidées concernant ces nouvelles formulations pour assurer l'innocuité de ces produits.

Par ailleurs, il existe un danger avéré lié aux interactions médicamenteuses. Il provient des effets de la curcumine sur les processus d'absorption intestinale et sur l'activité de plusieurs cytochromes P450. La curcumine est donc susceptible de modifier la biotransformation de nombreux médicaments, notamment des anticoagulants, des anticancéreux et des immunosuppresseurs, compromettant ainsi leur sécurité ou leur efficacité. En l'absence d'études cliniques caractérisant plus finement le risque spécifique d'interaction, le GT et le CES estiment que la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma ou de la curcumine devrait être évitée chez des personnes traitées par des anticancéreux ou des médicaments à marge thérapeutique étroite tels que les anticoagulants.

## 5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail s'est autosaisie sur les risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma. Elle a sollicité pour cette expertise le groupe de travail « Plantes » qui a contribué à l'élaboration de conclusions et recommandations validées par le comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

L'Anses endosse les conclusions et recommandations élaborées par ces collectifs d'experts en soulignant plus particulièrement les éléments qui suivent.

Le curcuma jouit d'une réputation favorable auprès du grand public qui le perçoit comme un condiment inoffensif, voire comme une plante dotée de vertus multiples justifiant également sa consommation sous forme de compléments alimentaires. Si les propriétés hépatoprotectrices du curcuma et de la curcumine à faibles doses sont documentées, une hépatotoxicité à des doses élevées est également rencontrée. Toutefois, les mécanismes associés à cette toxicité pour le foie à fort niveau d'exposition ne font pas consensus et nécessitent d'être mieux caractérisés. De plus, l'Agence estime nécessaire que des travaux complémentaires soient menés pour préciser la relation dose-effet, et tout particulièrement identifier le niveau d'exposition à risque d'apparition d'effets toxiques.

L'analyse de l'exposition de la population française à la curcumine par l'alimentation a montré qu'elle reste faible au regard de la dose journalière admissible (DJA) établie par l'Efsa, hors compléments alimentaires. Partant de cette analyse, l'expertise a déterminé que la prise de tels compléments ne soulève pas de préoccupation particulière tant que leur consommation ne constitue pas un apport de plus de 153 mg de curcumine par jour pour un adulte de 60 kg.

Cependant, cette valeur d'apport n'est valable que pour les formulations contenant de la curcumine sous forme classique. Or, l'expertise a identifié un recours accru, dans les compléments alimentaires, à des formulations qui augmentent la biodisponibilité. Ainsi, l'adjonction de pipérine, le recours à des matrices lipophiles ou encore l'encapsulation de la curcumine permettent d'augmenter considérablement la biodisponibilité de cette dernière. Cette biodisponibilité accrue expose, pour une même prise, le consommateur à une dose interne plus élevée que celle qui résulterait de la consommation d'une formulation classique. En l'état actuel des connaissances disponibles, l'Anses souligne que la DJA établie par l'Efsa n'est pas applicable pour les formulations dont la biodisponibilité de la curcumine est augmentée. L'Anses recommande donc que soient fournies par les metteurs en marché, des données de biodisponibilité spécifiques de ces formes afin d'établir une dose maximale d'apport journalier. L'Agence souligne de plus que l'étiquetage ou l'emballage ne comporte pas ou rarement d'indication ou de précision sur ces formulations spécifiques, ce qui peut conduire le consommateur à prendre à son insu une dose potentiellement toxique.

De plus, les signalements d'atteintes hépatiques recueillis par les systèmes de vigilance français et italien ne permettent pas d'identifier de facteurs de risque propres aux consommateurs. En particulier, l'absence d'antécédents de pathologies hépatiques chez les consommateurs de curcuma dans les cas déclarés n'appelle pas pour l'instant de mise en garde particulière à l'attention des personnes ayant des antécédents d'atteintes hépatiques. Ce constat nécessitera néanmoins d'être confirmé par une vigilance renforcée, laquelle passe par une sensibilisation des consommateurs de compléments alimentaires, des professionnels de santé et des metteurs en marché afin de prévenir la survenue d'effets indésirables ou de les prendre en charge et les déclarer lorsque ceux-ci apparaissent. En outre, à l'instar de toutes les substances et préparations possédant des propriétés cholérétiques, l'Agence déconseille la consommation de curcuma aux personnes souffrant de pathologies des voies biliaires.

Enfin, il convient d'attirer l'attention des consommateurs sur les risques d'interaction de la curcumine avec certains médicaments tels que les anticoagulants, les anticancéreux et les immunosuppresseurs dont l'efficacité ou la sécurité pourraient être altérées par la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma et en déconseiller la consommation sans avis médical. A ce titre, une inscription de la curcumine au thésaurus des interactions médicamenteuses serait souhaitable.

Plus généralement, l'apparition de compléments alimentaires permettant une augmentation de la biodisponibilité des ingrédients qu'ils contiennent conduit à s'interroger sur leur statut au regard de la réglementation des nouveaux aliments.

Dans ce contexte, l'Anses rappelle aux consommateurs l'importance de :

- discuter avec un professionnel de santé de la pertinence de consommer un complément alimentaire au regard de leur état de santé ;
- signaler la consommation de compléments alimentaires et des traitements médicamenteux concomitants à son médecin ou son pharmacien, en raison du risque d'interaction ;
- éviter la consommation concomitante de plusieurs compléments alimentaires.



L'Anses insiste auprès des professionnels de santé et des fabricants sur la nécessité de déclarer auprès de son dispositif de nutrivigilance les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires dont ils auraient connaissance.

Enfin, l'Anses souligne la nécessité d'une harmonisation européenne des listes de plantes, parties de plantes, les usages et les doses autorisées dans les compléments alimentaires, ainsi que des restrictions et avertissements encadrant leur utilisation.

Dr Roger Genet

## MOTS-CLES

Compléments alimentaires, plantes, préparation de plantes, curcuma, curcumine  
*Food supplements, plants, plant extracts, turmeric, curcumin*

## CITATION SUGGEREE

Anses. (2022) Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma (autosaisine 2019-SA-0111). Maisons-Alfort : Anses, 178 p

## BIBLIOGRAPHIE

- Abdallah, M. A., A. Abdalla, M. Ellithi, A. O. Abdalla, A. G. Cunningham, A. Yeddi et G. Rajendiran. 2020. "Turmeric-Associated Liver Injury." *American journal of therapeutics* 27 (6): e642-e645. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001025>.
- Adiwidjaja, J., A. J. McLachlan et A. V. Boddy. 2017. "Curcumin as a clinically-promising anti-cancer agent: pharmacokinetics and drug interactions." *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 13 (9): 953-972. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1360279>.
- Aggarwal, B. B. et B. Sung. 2009. "Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets." *Trends in Pharmacological Sciences* 30 (2): 85-94. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.11.002>.
- Aggarwal, B.B., I.D. Bhatt, H. Ichikawa, K.S. Ahn, G. Sethi, S.K. Sandur, C. Sundaram, N. Seeram et S. Shishodia. 2007. "Curcumin - Biological and Medicinal Properties." Dans *Turmeric, the genus Curcuma* édité par P.N Ravindran, K.N. Babu, et K. Sivaraman, 298-368. : CRC Press, Taylor & Francis group.
- Al-Jenoobi, F. I., A. A. Al-Thukair, M. A. Alam, F. A. Abbas, A. M. Al-Mohizea, K. M. Alkharfy et S. A. Al-Suwayeh. 2015. "Effect of Curcuma longa on CYP2D6- and CYP3A4-mediated metabolism of dextromethorphan in human liver microsomes and healthy human subjects." *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 40 (1): 61-66. <https://doi.org/10.1007/s13318-014-0180-2>.
- Al-Sultan, S. I. et A. A. Gameel. 2004. "Histopathological changes in the livers of broiler chicken supplemented with turmeric (Curcuma longa)." *International Journal of Poultry Science* 3 (5): 333-336. <https://doi.org/10.3923/ijps.2004.333.336>.
- Allegri, P., A. Mastromarino et P. Neri. 2010. Management of chronic anterior uveitis relapses: Efficacy of oral phospholipidic curcumin treatment. Long-term follow-up. Dans *Clinical Ophthalmology*.
- Ammon, H. P. T. et M. A. Wahl. 1991. "Pharmacology of Curcuma longa." *Planta Medica* 57 (1): 1-7. <https://doi.org/10.1055/s-2006-960004>.
- Ampasavate, C., U. Sotaphun, P. Phattanawasin et N. Piyapolrunroj. 2010. "Effects of Curcuma spp. on P-glycoprotein function." *Phytomedicine* 17 (7): 506-512. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.09.004>.
- Anand, P., A. B. Kunnumakkara, R. A. Newman et B. B. Aggarwal. 2007. "Bioavailability of curcumin: Problems and promises." *Molecular Pharmaceutics* 4 (6): 807-818. <https://doi.org/10.1021/mp700113r>.
- Anses. 2015. *Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à un cas d'hépatite survenu après la prise d'un complément alimentaire à visée articulaire.* (Maisons-Alfort).

- Antiga, E., V. Bonciolini, W. Volpi, E. Del Bianco et M. Caproni. 2015. "Oral Curcumin (Meriva) Is Effective as an Adjuvant Treatment and Is Able to Reduce IL-22 Serum Levels in Patients with Psoriasis Vulgaris." *Biomed Res Int* 2015: 283634. <https://doi.org/10.1155/2015/283634>.
- Antony, B., B. Merina, V. Iyer, N. Judy, K. Lennertz et S. Joyal. 2008. "A pilot cross-over study to evaluate human oral bioavailability of BCM-95® CG (Biocurcumax™), a novel bioenhanced preparation of curcumin." *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 70 (4): 445-449. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.44591>.
- Appiah-Opong, R., J. N. M. Commandeur, B. van Vugt-Lussenburg et N. P. E. Vermeulen. 2007. "Inhibition of human recombinant cytochrome P450s by curcumin and curcumin decomposition products." *Toxicology* 235 (1-2): 83-91. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.03.007>.
- Asai, A. et T. Miyazawa. 2000. "Occurrence of orally administered curcuminoid as glucuronide and glucuronide/sulfate conjugates in rat plasma." *Life Sciences* 67 (23): 2785-2793. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)00868-7](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00868-7).
- Bahramsoltani, R., R. Rahimi et M. H. Farzaei. 2017. "Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: A review." *Journal of Ethnopharmacology* 209: 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.07.022>.
- Banerjee, A., A. Kunwar, B. Mishra et K. I. Priyadarsini. 2008. "Concentration dependent antioxidant/pro-oxidant activity of curcumin. Studies from AAPH induced hemolysis of RBCs." *Chemico-Biological Interactions* 174 (2): 134-139. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.05.009>.
- Basnet, P. et N. Skalko-Basnet. 2011. "Curcumin: An anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment." *Molecules* 16 (6): 4567-4598. <https://doi.org/10.3390/molecules16064567>.
- Baum, L., S. K. K. Cheung, V. C. T. Mok, L. C. W. Lam, V. P. Y. Leung, E. Hui, C. C. Y. Ng, M. Chow, P. C. Ho, S. Lam, J. Woo, H. F. K. Chiu, W. Goggins, B. Zee, A. Wong, H. Mok, W. K. F. Cheng, C. Fong, J. S. W. Lee, M. H. Chan, S. S. L. Szeto, V. W. C. Lui, J. Tsoh, T. C. Y. Kwok, I. H. S. Chan et C. W. K. Lam. 2007. "Curcumin effects on blood lipid profile in a 6-month human study." *Pharmacological Research* 56 (6): 509-514. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2007.09.013>.
- Baziar, N. et M. Parohan. 2020. "The effects of curcumin supplementation on body mass index, body weight, and waist circumference in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and dose–response meta-analysis of randomized controlled trials." *Phytotherapy Research* 34 (3): 464-474. <https://doi.org/10.1002/ptr.6542>.
- Bejar, E. 2018. "Turmeric (*Curcuma longa*) Root and Rhizome, and Root and Rhizome Extracts." *Botanical Adulterants Bulletin*.
- Belcaro, G., M. R. Cesarone, M. Dugall, L. Pellegrini, A. Ledda, M. G. Grossi, S. Togni et G. Appendino. 2010a. "Efficacy and safety of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients." *Alternative Medicine Review* 15 (4): 337-344.
- Belcaro, G., M. R. Cesarone, M. Dugall, L. Pellegrini, A. Ledda, M. G. Grossi, S. Togni et G. Appendino. 2010b. "Product-evaluation registry of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, for the complementary management of osteoarthritis." *Panminerva medica* 52 (2 Suppl 1): 55-62.
- Belcaro, G., M. Dugall, R. Luzzi, A. Ledda, L. Pellegrini, M. R. Cesarone, M. Hosoi et M. Errichi. 2014. "Meriva®+Glucosamine versus Chondroitin+Glucosamine in patients with knee osteoarthritis: an observational study." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 18 (24): 3959-63.
- Belcaro, G., M. Hosoi, L. Pellegrini, G. Appendino, E. Ippolito, A. Ricci, A. Ledda, M. Dugall, M. R. Cesarone, C. Maione, G. Ciammaichella, D. Genovesi et S. Togni. 2014. "A controlled study of a lecithinized delivery system of curcumin (meriva®) to alleviate the adverse effects of cancer treatment." *Phytotherapy Research* 28 (3): 444-450. <https://doi.org/10.1002/ptr.5014>.
- Bhardwaj, R. K., H. Glaeser, L. Becquemont, U. Klotz, S. K. Gupta et M. F. Fromm. 2002. "Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4." *Journal of*

- Pharmacology and Experimental Therapeutics* 302 (2): 645-650.  
<https://doi.org/10.1124/jpet.102.034728>.
- Birudaraju, D., L. Cherukuri, A. Kinninger, B. T. Chaganti, K. Shaikh, S. Hamal, F. Flores, S. K. Roy et M. J. Budoff. 2020. "A combined effect of Cavacurcumin, Eicosapentaenoic acid (Omega-3s), Astaxanthin and Gamma -linoleic acid (Omega-6) (CEAG) in healthy volunteers- a randomized, double-blind, placebo-controlled study." *Clin Nutr ESPEN* 35: 174-179.  
<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.09.011>.
- Bruneton, J. 2016. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Edité par Lavoisier. 5e ed.
- Burgos-Morón, E., J. M. Calderón-Montaño, J. Salvador, A. Robles et M. López-Lázaro. 2010. "The dark side of curcumin." *International Journal of Cancer* 126 (7): 1771-1775.  
<https://doi.org/10.1002/ijc.24967>.
- Cardellina, J.H. 2020. "Turmeric raw material and products. Laboratory guidance document." *Botanical Adulterants Prevention Program*.
- Castaño, P. R., S. Parween et A. V. Pandey. 2019. "Bioactivity of curcumin on the cytochrome P450 enzymes of the steroidogenic pathway." *International Journal of Molecular Sciences* 20 (18).  
<https://doi.org/10.3390/ijms20184606>.
- Catanzaro, M., E. Corsini, M. Rosini, M. Racchi et C. Lanni. 2018. "Immunomodulators inspired by nature: A review on curcumin and Echinacea." *Molecules* 23 (11).  
<https://doi.org/10.3390/molecules23112778>.
- Chandan, S., B. P. Mohan, O. C. Chandan, R. Ahmad, A. Challa, H. Tummala, S. Singh, P. Dhawan, S. Ponnada, A. B. Singh et D. G. Adler. 2020. "Curcumin use in ulcerative colitis: Is it ready for prime time? A systematic review and meta-analysis of clinical trials." *Annals of Gastroenterology* 33 (1): 53-58. <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0439>.
- Chao, I. C., C. M. Wang, S. P. Li, L. G. Lin, W. C. Ye et Q. W. Zhang. 2018. "Simultaneous quantification of three curcuminoids and three volatile components of curcuma longa using pressurized liquid extraction and high-performance liquid chromatography." *Molecules* 23 (7).  
<https://doi.org/10.3390/molecules23071568>.
- Chen, L., H. Deng, H. Cui, J. Fang, Z. Zuo, J. Deng, Y. Li, X. Wang et L. Zhao. 2018. "Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs." *Oncotarget* 9 (6): 7204-7218.  
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>.
- Chen, Y., W. H. Liu, B. L. Chen, L. Fan, Y. Han, G. Wang, D. L. Hu, Z. R. Tan, G. Zhou, S. Cao et H. H. Zhou. 2010. "Plant polyphenol curcumin significantly affects CYP1a2 and CYP2a6 activity in healthy, male Chinese volunteers." *Annals of Pharmacotherapy* 44 (6): 1038-1045.  
<https://doi.org/10.1345/aph.1M533>.
- Chen, Z., Y. Zhao, L. Quan, H. Zhou, D. Cao, C. Hu, W. Li et Z. Yang. 2017. "Study on quality standard of processed curcuma longa radix." *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2830754>.
- Cheng, A. L., C. H. Hsu, J. K. Lin, M. M. Hsu, Y. F. Ho, T. S. She, J. Y. Ko, J. T. Lin, B. R. Lin, M. S. Wu, H. S. Yu, S. H. Jee, G. S. Chen, T. M. Chen, C. A. Chen, M. K. Lai, Y. S. Pu, M. H. Pan, Y. J. Wang, C. C. Tsai et C. Y. Hsieh. 2001. "Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions." *Anticancer Research* 21 (4 B): 2895-2900.
- Cheng, K. W., C. C. Wong, G. Mattheolabakis, G. Xie, L. Huang et B. Rigas. 2013. "Curcumin enhances the lung cancer chemopreventive efficacy of phospho-sulindac by improving its pharmacokinetics." *International Journal of Oncology* 43 (3): 895-902.  
<https://doi.org/10.3892/ijo.2013.1995>.
- Cho, Y. A., W. Lee et J. S. Choi. 2012. "Effects of curcumin on the pharmacokinetics of tamoxifen and its active metabolite, 4-hydroxytamoxifen, in rats: Possible role of CYP3A4 and P-glycoprotein inhibition by curcumin." *Pharmazie* 67 (2): 124-130.  
<https://doi.org/10.1691/ph.2012.1099>.
- Choi, J. S., I. Choi et D. H. Choi. 2013. "Effects of nifedipine on the pharmacokinetics of repaglinide in rats: Possible role of CYP3A4 and P-glycoprotein inhibition by nifedipine." *Pharmacological Reports* 65 (5): 1422-1430. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)71502-0](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71502-0).

- Claeson, P., U. Pongprayoon, T. Sematong, P. Tuchinada, V. Reutrakul, P. Soontornsaratune et W. C. Taylor. 1996. "Non-phenolic linear diarylheptanoids from *Curcuma xanthorrhiza*: a novel type of topical anti-inflammatory agents: structure-activity relationship." *Planta Med* 62 (3): 236-40. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957867>.
- Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment. 2019. *Review of hepatotoxicity of dietary turmeric supplements*. (TOX/2019/52).
- Council of Europe. 1974. *Natural Flavouring substances, their Sources and added Artificial Flavouring Substances. Partial Agreement in the Social and Public Health Field. List 1, n° 107*. (Strasbourg).
- Cowell, W., T. Ireland, D. Vorhees et W. Heiger-Bernays. 2017. "Ground turmeric as a source of lead exposure in the United States." *Public Health Reports* 132 (3): 289-293. <https://doi.org/10.1177/0033354917700109>.
- Cox, K. H. M., D. J. White, A. Pipingas, K. Poorun et A. Scholey. 2020. "Further evidence of benefits to mood and working memory from lipidated curcumin in healthy older people: A 12-week, double-blind, placebo-controlled, partial replication study." *Nutrients* 12 (6): 1-20. <https://doi.org/10.3390/nu12061678>.
- Cuomo, J., G. Appendino, A. S. Dern, E. Schneider, T. P. McKinnon, M. J. Brown, S. Togni et B. M. Dixon. 2011. "Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation." *Journal of Natural Products* 74 (4): 664-669. <https://doi.org/10.1021/np1007262>.
- Dadhaniya, P., C. Patel, J. Muchhara, N. Bhadja, N. Mathuria, K. Vachhani et M. G. Soni. 2011. "Safety assessment of a solid lipid curcumin particle preparation: Acute and subchronic toxicity studies." *Food and Chemical Toxicology* 49 (8): 1834-1842. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.05.001>.
- Dai, Q., D. Zhou, L. Xu et X. Song. 2018. "Curcumin alleviates rheumatoid arthritis-induced inflammation and synovial hyperplasia by targeting mTOR pathway in rats." *Drug Design, Development and Therapy* 12: 4095-4105. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S175763>.
- Daily, J. W., M. Yang et S. Park. 2016. "Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials." *Journal of Medicinal Food* 19 (8): 717-729. <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3705>.
- Damarla, S. R., R. Komma, U. Bhatnagar, N. Rajesh et S. M. A. Mulla. 2018. "An Evaluation of the Genotoxicity and Subchronic Oral Toxicity of Synthetic Curcumin." *Journal of Toxicology* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6872753>.
- Daveluy, A., H. Géniaux, L. Thibaud, M. Mallaret, G. Miremont-Salamé et F. Haramburu. 2014. "Probable interaction between an oral vitamin K antagonist and turmeric (*Curcuma longa*)." *Thérapie* 69 (6): 519-20. <https://doi.org/10.2515/therapie/2014062>.
- Deichmann, W. et K. V. Kitzmiller. 1940. "On the toxicity of vanillin and ethyl vanillin for rabbits and rats." *Journal of the American Pharmaceutical Association* 29 (10): 425-428. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jps.3030291001>.
- Deshpande, S. S., V. S. Lalitha, A. D. Ingle, A. S. Raste, S. G. Gadre et G. B. Maru. 1998. "Subchronic oral toxicity of turmeric and ethanolic turmeric extract in female mice and rats." *Toxicology Letters* 95 (3): 183-193. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(98\)00035-6](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(98)00035-6).
- Deshpande, U. R., L. J. Joseph, S. S. Manjure, A. M. Samuel, D. Pillai et S. V. Bhide. 1997. "Effects of turmeric extract on lipid profile in human subjects." *Medical Science Research* 25 (10): 695-698.
- Devaraj, S., S. Ismail, S. Ramanathan et M. F. Yam. 2014. "Investigation of antioxidant and hepatoprotective activity of standardized *Curcuma xanthorrhiza* rhizome in carbon tetrachloride-induced hepatic damaged rats." *ScientificWorldJournal* 2014: 353128. <https://doi.org/10.1155/2014/353128>.
- DGCCRF. 2018. "Contrôle de la qualité des épices." <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/contrôle-qualité-des-épices>.

- Di Pierro, F., P. Zacconi, A. Bertuccioli, S. Togni, R. Eggenhoffner, L. Giacomelli et S. Scaltrini. 2017. "A naturally-inspired, curcumin-based lecithin formulation (Meriva® formulated as the finished product Algocur®) alleviates the osteo-muscular pain conditions in rugby players." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 21 (21): 4935-4940.
- Dixit, S., S. K. Khanna et M. Das. 2008. "A simple 2-directional high-performance thin-layer chromatographic method for the simultaneous determination of curcumin, metanil yellow, and sudan dyes in turmeric, chili, and curry powders." *Journal of AOAC International* 91 (6): 1387-1396. <https://doi.org/10.1093/jaoac/91.6.1387>.
- Dixit, S., S. K. Purshottam, S. K. Khanna et M. Das. 2009. "Surveillance of the quality of turmeric powders from city markets of India on the basis of curcumin content and the presence of extraneous colours." *Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment* 26 (9): 1227-1231. <https://doi.org/10.1080/02652030903016586>.
- Dosoky, N. S. et W. N. Setzer. 2018. "Chemical composition and biological activities of essential oils of curcuma species." *Nutrients* 10 (9). <https://doi.org/10.3390/nu10091196>.
- Dosoky, N. S. et W. N. Setzer. 2021. "Maternal reproductive toxicity of some essential oils and their constituents." *International Journal of Molecular Sciences* 22 (5): 1-31. <https://doi.org/10.3390/ijms22052380>.
- Drobnic, F., J. Riera, G. Appendino, S. Togni, F. Franceschi, X. Valle, A. Pons et J. Tur. 2014. "Reduction of delayed onset muscle soreness by a novel curcumin delivery system (Meriva®): a randomised, placebo-controlled trial." *J Int Soc Sports Nutr* 11: 31. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-11-31>.
- Echa. 2019. "Substance infocard. 4'-hydroxy-3'-methoxycinnamaldehyde." Consulté le 18/02/2021. <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.006.618>.
- Efsa. 2009. "EFSA Compendium of botanicals that have been reported to contain toxic, addictive, psychotropic or other substances of concern." *EFSA Journal* 7 (9): 281.
- Efsa. 2010. "Scientific Opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive." *EFSA Journal* 8 (9): 1679.
- Efsa. 2011. "Flavouring Group Evaluation 15, Revision 2 (FGE.15Rev2): Aryl-substituted saturated and unsaturated primary alcohol/aldehyde/acid/ester derivatives from chemical group 22." *EFSA Journal* 9 (12): 1204.
- Efsa. 2012. "Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements." *EFSA Journal* 10 (5): 2663.
- Efsa. 2014. "Statement of EFSA. Refined exposure assessment for curcumin (E 100)." *EFSA Journal* 12 (10): 3876.
- Egashira, K., H. Sasaki, S. Higuchi et I. Ieiri. 2012. "Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger, and turmeric juice in rats." *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 27 (2): 242-247. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-11-RG-105>.
- EMA. 2009a. *Assesment report on Curcuma longa L. rhizoma* EMA/HMPC/456848/2008.
- EMA. 2009b. *Community herbal monograph on Curcuma longa L. rhizoma* EMA/HMPC/456845/2008.
- EMA. 2010. *Reflection paper on the level of purification of extracts to be considered as herbal preparations*. EMA/HMPC/186645/2008.
- EMA. 2014a. *Assessment report on Curcuma xanthorrhiza Roxb. (C. xanthorrhiza D. Dietrich), rhizoma* EMA/HMPC/604598/2012.
- EMA. 2014b. *Community herbal monograph on Curcuma xanthorrhiza Roxb. (C. xanthorrhiza D. Dietrich), rhizoma* EMA/HMPC/604600/2012.
- EMA. 2018a. *Assessment report on Curcuma longa L., rhizoma*. EMA/HMPC/749518/2016.
- EMA. 2018b. *European Union herbal monograph on Curcuma longa L. (C. domestica Valetton), rhizoma*. EMA/HMPC/329755/2017.

- Esatbeyoglu, T., P. Huebbe, I. M. A. Ernst, D. Chin, A. E. Wagner et G. Rimbach. 2012. "Curcumin- from molecule to biological function." *Angewandte Chemie - International Edition* 51 (22): 5308-5332. <https://doi.org/10.1002/anie.201107724>.
- ESCOP. 2009. *Curcumae xanthorrhizae rhizoma Javanese turmeric* ESCOP Monographs second edition.
- Fança-Berthon, P., M. Tenon, S. L. Bouter-Banon, A. Manfré, C. Maudet, A. Dion, H. Chevallier, J. Laval et R. B. van Breemen. 2021. "Pharmacokinetics of a Single Dose of Turmeric Curcuminoids Depends on Formulation: Results of a Human Crossover Study." *J Nutr.* <https://doi.org/10.1093/jn/nxab087>.
- FAO. 2003. *Curcumin. Residue Monograph prepared by the meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), 61st Meeting 2003.* [https://www.fao.org/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-additives/details-simple/fr/?ins\\_id=100\(i\)](https://www.fao.org/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-additives/details-simple/fr/?ins_id=100(i)).
- Farzaei, M. H., M. Zobeiri, F. Parvizi, F. F. El-Senduny, I. Marmouzi, E. Coy-Barrera, R. Naseri, S. M. Nabavi, R. Rahimi et M. Abdollahi. 2018. "Curcumin in liver diseases: A systematic review of the cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective." *Nutrients* 10 (7). <https://doi.org/10.3390/nu10070855>.
- FDA. 2013. *Determination of the general recognized as safe (GRAS) statut of curcumin (curcumin C3 complex) as a food ingredient. GRAS notice N° 460.* FDA.
- Fernández-Aceñero, M. J., L. Ortega Medina et M. Maroto. 2019. "Herbal Drugs: Friend or Foe?" *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 9 (3): 409-411. <https://doi.org/10.1016/j.iceh.2018.08.011>.
- Franceschi, F., B. Feregalli, S. Togni, U. Cornelli, L. Giacomelli, R. Eggenhoffner et G. Belcaro. 2016. "A novel phospholipid delivery system of curcumin (Meriva®) preserves muscular mass in healthy aging subjects." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20 (4): 762-6.
- Friesen, J. B., Y. Liu, S. N. Chen, J. B. McAlpine et G. F. Pauli. 2019. "Selective Depletion and Enrichment of Constituents in "Curcumin" and Other Curcuma longa Preparations." *J Nat Prod* 82 (3): 621-630. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00020>.
- Fung, F. Y., W. H. Wong, S. K. Ang, H. L. Koh, M. C. Kun, L. H. Lee, X. Li, H. J. Ng, C. W. Tan, Y. Zhao et Y. C. Linn. 2017. "A randomized, double-blind, placebo- controlled study on the anti-haemostatic effects of Curcuma longa, Angelica sinensis and Panax ginseng." *Phytomedicine* 32: 88-96. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.04.004>.
- Ganiger, S., H. N. Malleshappa, H. Krishnappa, G. Rajashekhar, V. Ramakrishna Rao et F. Sullivan. 2007. "A two generation reproductive toxicity study with curcumin, turmeric yellow, in Wistar rats." *Food and Chemical Toxicology* 45 (1): 64-69. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.07.016>.
- Ganta, S., H. Devalapally et M. Amiji. 2010. "Curcumin enhances oral bioavailability and anti-tumor therapeutic efficacy of paclitaxel upon administration in nanoemulsion formulation." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99 (11): 4630-4641. <https://doi.org/10.1002/jps.22157>.
- Ghatak, N. et N. Basu. 1972. "Sodium curcuminat as an effective anti-inflammatory agent." *Indian Journal of Experimental Biology* 10 (3): 235-236.
- Gota, V. S., G. B. Maru, T. G. Soni, T. R. Gandhi, Kochar Nltin et M. G. Agarwal. 2010. "Safety and pharmacokinetics of a solid lipid curcumin particle formulation in osteosarcoma patients and healthy volunteers." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 58 (4): 2095-2099. <https://doi.org/10.1021/jf9024807>.
- Gupta, S. C., G. Kismali et B. B. Aggarwal. 2013. "Curcumin, a component of turmeric: from farm to pharmacy." *Biofactors* 39 (1): 2-13. <https://doi.org/10.1002/biof.1079>.
- Gupta, S. C., S. Patchva, W. Koh et B. B. Aggarwal. 2012. "Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities." *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 39 (3): 283-299. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05648.x>.
- Gupta, S. C., S. Prasad, J. H. Kim, S. Patchva, L. J. Webb, I. K. Priyadarsini et B. B. Aggarwal. 2011. "Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies." *Natural Product Reports* 28 (12): 1937-1955. <https://doi.org/10.1039/c1np00051a>.

- Gupte, P. A., S. A. Giramkar, S. M. Harke, S. K. Kulkarni, A. P. Deshmukh, L. L. Hingorani, M. P. Mahajan et S. S. Bhalerao. 2019. "Evaluation of the efficacy and safety of Capsule Longvida(®) Optimized Curcumin (solid lipid curcumin particles) in knee osteoarthritis: a pilot clinical study." *J Inflamm Res* 12: 145-152. <https://doi.org/10.2147/jir.S205390>.
- Hadisaputri, Y. E., T. Miyazaki, S. Suzuki, N. Kubo, A. Zuhrotun, T. Yokobori, R. Abdulah, S. Yazawa et H. Kuwano. 2015. "Molecular characterization of antitumor effects of the rhizome extract from *Curcuma zedoaria* on human esophageal carcinoma cells." *International Journal of Oncology* 47 (6): 2255-2263. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3199>.
- Hay, E., A. Lucariello, M. Contieri, T. Esposito, A. De Luca, G. Guerra et A. Perna. 2019. "Therapeutic effects of turmeric in several diseases: An overview." *Chemico-Biological Interactions* 310. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.108729>.
- Henrotin, Y., M. Malaise, R. Wittoek, K. De Vlam, J. P. Brasseur, F. P. Luyten, Q. Jiangang, M. Van Den Berghe, R. Uroda, J. Bentin, T. De Vroey, L. Erpicum, A. F. Donneau et Y. Dierckxsens. 2019. "Bio-optimized *Curcuma longa* extract is efficient on knee osteoarthritis pain: A double-blind multicenter randomized placebo controlled three-arm study." *Arthritis Research and Therapy* 21 (1). <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1960-5>.
- Hewlings, S. J. et D. S. Kalman. 2017. "Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health." *Foods* 6 (10). <https://doi.org/10.3390/foods6100092>.
- Hsieh, Y. W., C. Y. Huang, S. Y. Yang, Y. H. Peng, C. P. Yu, P. D. L. Chao et Y. C. Hou. 2014. "Oral intake of curcumin markedly activated CYP 3A4: In vivo and ex-vivo studies." *Scientific Reports* 4. <https://doi.org/10.1038/srep06587>.
- Hu, S., G. Belcaro, M. Dugall, P. Peterzan, M. Hosoi, A. Ledda, A. Riva, L. Giacomelli, S. Togni, R. Eggenhoffner et R. Cotellese. 2018. "Interaction study between antiplatelet agents, anticoagulants, thyroid replacement therapy and a bioavailable formulation of curcumin (Meriva®)." *European review for medical and pharmacological sciences* 22 (15): 5042-5046. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201808\\_15647](https://doi.org/10.26355/eurrev_201808_15647).
- Hussaarts, Kgam, D. P. Hurkmans, E. Oomen-de Hoop, L. J. van Harten, S. Berghuis, R. J. van Alphen, L. E. A. Spierings, Q. C. van Rossum-Schornagel, M. B. Vastbinder, R. H. N. van Schaik, T. van Gelder, A. Jager, R. W. F. van Leeuwen et R. H. J. Mathijssen. 2019. "Impact of Curcumin (with or without Piperine) on the Pharmacokinetics of Tamoxifen." *Cancers (Basel)* 11 (3). <https://doi.org/10.3390/cancers11030403>.
- Ikehata, M., N. Ohnishi, S. Egami, H. Kishi, Y. Shin, K. Takara, Y. Tsuchishita, N. Tokuda, S. Hori, Y. Yatani, Y. Fujimura, M. Kusumoto, R. Tatami, M. Yoshioka, K. Kuroda, S. Yamada et T. Yokoyama. 2008. "Effects of turmeric extract on the pharmacokinetics of nifedipine after a single oral administration in healthy volunteers." *Journal of Dietary Supplements* 5 (4): 401-410. <https://doi.org/10.1080/19390210802519713>.
- Ilieva, Y., K. Kaloyanov, D. Yosifov, B. Robev, I. Zhelezova, M. Genova, A. Mihova, G. Balatzenko, M. M. Zaharieva, M. R. Berger et S. M. Konstantinov. 2014. "Antineoplastic potential of curcumin (cooperative study in Bulgaria and Germany)." *Phytochemistry Reviews* 13 (2): 459-469. <https://doi.org/10.1007/s11101-014-9351-7>.
- Imam, Z., M. Khasawneh, D. Jomaa, H. Iftikhar et Z. Sayedahmad. 2019. "Drug Induced Liver Injury Attributed to a Curcumin Supplement." *Case Reports in Gastrointestinal Medicine* 2019: 6029403. <https://doi.org/10.1155/2019/6029403>.
- Irving, G. R. B., L. M. Howells, S. Sale, I. Kralj-Hans, W. S. Atkin, S. K. Clark, R. G. Britton, D. J. L. Jones, E. N. Scott, D. P. Berry, D. Hemingway, A. S. Miller, K. Brown, A. J. Gescher et W. P. Steward. 2013. "Prolonged biologically active colonic tissue levels of curcumin achieved after oral administration-a clinical pilot study including assessment of patient acceptability." *Cancer Prevention Research* 6 (2): 119-128. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-12-0281>.
- Jäger, R., R. P. Lowery, A. V. Calvanese, J. M. Joy, M. Purpura et J. M. Wilson. 2014. "Comparative absorption of curcumin formulations." *Nutrition Journal* 13 (1). <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-11>.



- Jamilian, M., F. Foroozanfard, E. Kavossian, E. Aghadavod, R. Shafabakhsh, A. Hoseini et Z. Asemi. 2020. "Effects of curcumin on body weight, glycemic control and serum lipids in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Clinical Nutrition ESPEN* 36: 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.01.005>.
- Jamwal, R. 2018. "Bioavailable curcumin formulations: A review of pharmacokinetic studies in healthy volunteers." *Journal of Integrative Medicine* 16 (6): 367-374. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2018.07.001>.
- Jecfa. 2004. *Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 922.* (Geneva).
- Jenner, P. M., E. C. Hagan, J. M. Taylor, E. L. Cook et O. G. Fitzhugh. 1964. "Food flavourings and compounds of related structure I. Acute oral toxicity." *Food and Cosmetics Toxicology* 2 (C): 327-343. [https://doi.org/10.1016/S0015-6264\(64\)80192-9](https://doi.org/10.1016/S0015-6264(64)80192-9).
- Jiang, S., J. Han, T. Li, Z. Xin, Z. Ma, W. Di, W. Hu, B. Gong, S. Di, D. Wang et Y. Yang. 2017. "Curcumin as a potential protective compound against cardiac diseases." *Pharmacological Research* 119: 373-383. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.001>.
- Juan, H., B. Terhaag, Z. Cong, Z. Bi-Kui, Z. Rong-Hua, W. Feng, S. Fen-Li, S. Juan, T. Jing et P. Wen-Xing. 2007. "Unexpected effect of concomitantly administered curcumin on the pharmacokinetics of talinolol in healthy Chinese volunteers." *European Journal of Clinical Pharmacology* 63 (7): 663-668. <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0298-0>.
- Kanai, M., A. Imaizumi, Y. Otsuka, H. Sasaki, M. Hashiguchi, K. Tsujiko, S. Matsumoto, H. Ishiguro et T. Chiba. 2012. "Dose-escalation and pharmacokinetic study of nanoparticle curcumin, a potential anticancer agent with improved bioavailability, in healthy human volunteers." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 69 (1): 65-70. <https://doi.org/10.1007/s00280-011-1673-1>.
- Kaushik, M. L. et S. S. Jalalpure. 2011. "Effect of Curcuma zedoaria Rosc root extracts on behavioral and radiology changes in arthritic rats." *J Adv Pharm Technol Res* 2 (3): 170-6. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.85537>.
- Khetbadei, L.H.H. et S. Arnab. 2017. "Curcuma Species: A Source of Anticancer Drugs." *J Tumor Med Prev* 1 (5): 555572. <https://doi.org/10.19080/JTMP.2017.02.555572>.
- Khopde, S. M., K. I. Priyadarsini, S. N. Guha, J. G. Satav, P. Venkatesan et M. N. A. Rao. 2000. "Inhibition of Radiation-Induced Lipid Peroxidation by Tetrahydrocurcumin: Possible Mechanisms by Pulse Radiolysis." *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 64 (3): 503-509. <https://doi.org/10.1271/bbb.64.503>.
- Kim, D. C., S. W. Ku et J. S. Bae. 2012. "Anticoagulant activities of curcumin and its derivative." *BMB Reports* 45 (4): 221-226. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2012.45.4.221>.
- Kim, S. A., S. W. Kim, H. K. Choi et H. K. Han. 2013. "Enhanced systemic exposure of saquinavir via the concomitant use of curcumin-loaded solid dispersion in rats." *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 49 (5): 800-804. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.05.029>.
- Kim, S. B., S. S. Cho, H. J. Cho et I. S. Yoon. 2015. "Modulation of Hepatic Cytochrome P450 Enzymes by Curcumin and its Pharmacokinetic Consequences in Sprague-dawley Rats." *Pharmacogn Mag* 11 (Suppl 4): S580-4. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.172965>.
- Kumar, Dinesh, Della Jacob, Subash Ps, Abhilash Maliakkal, Johannah Nm, Ramadassan Kuttan, Balu Maliakel, Veera Konda et Krishnakumar Im. 2016. "Enhanced bioavailability and relative distribution of free (unconjugated) curcuminoids following the oral administration of a food-grade formulation with fenugreek dietary fibre: A randomised double-blind crossover study." *Journal of Functional Foods* 22: 578-587. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.01.039>.
- Kunnumakkara, A. B., D. Bordoloi, G. Padmavathi, J. Monisha, N. K. Roy, S. Prasad et B. B. Aggarwal. 2017. "Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases." *British Journal of Pharmacology* 174 (11): 1325-1348. <https://doi.org/10.1111/bph.13621>.

- Kurd, S. K., N. Smith, A. VanVoorhees, A. B. Troxel, V. Badmaev, J. T. Seykora et J. M. Gelfand. 2008. "Oral curcumin in the treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: A prospective clinical trial." *Journal of the American Academy of Dermatology* 58 (4): 625-631. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.12.035>.
- Kuroda, M., Y. Mimaki, T. Nishiyama, T. Mae, H. Kishida, M. Tsukagawa, K. Takahashi, T. Kawada, K. Nakagawa et M. Kitahara. 2005. "Hypoglycemic effects of turmeric (*Curcuma longa* L. rhizomes) on genetically diabetic KK-Ay mice." *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 28 (5): 937-939. <https://doi.org/10.1248/bpb.28.937>.
- Kusuhara, H., H. Furuie, A. Inano, A. Sunagawa, S. Yamada, C. Wu, S. Fukizawa, N. Morimoto, I. Ieiri, M. Morishita, K. Sumita, H. Mayahara, T. Fujita, K. Maeda et Y. Sugiyama. 2012. "Pharmacokinetic interaction study of sulphasalazine in healthy subjects and the impact of curcumin as an in vivo inhibitor of BCRP." *British Journal of Pharmacology* 166 (6): 1793-1803. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01887.x>.
- Kwiecien, S., M. Magierowski, J. Majka, A. Ptak-Belowska, D. Wojcik, Z. Sliwowski, K. Magierowska et T. Brzozowski. 2019. "Curcumin: A potent protectant against esophageal and gastric disorders." *International Journal of Molecular Sciences* 20 (6). <https://doi.org/10.3390/ijms20061477>.
- Labban, L. 2014. "Medicinal and pharmacological properties of Turmeric (*Curcuma longa*): A review." *Int J Pharm Biomed Sci.* 5: 17-23.
- Lao, C. D., M. T. Ruffin Iv, D. Normolle, D. D. Heath, S. I. Murray, J. M. Bailey, M. E. Boggs, J. Crowell, C. L. Rock et D. E. Brenner. 2006. "Dose escalation of a curcuminoid formulation." *BMC Complementary and Alternative Medicine* 6. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-6-10>.
- Latif, M. A., T. R. Morris, A. H. Miah, D. Hewitt et J. E. Ford. 1979. "Toxicity of shoti (Indian arrowroot: *Curcuma zedoaria*) for rats and chicks." *Br J Nutr* 41 (1): 57-63. <https://doi.org/10.1079/bjn19790012>.
- Ledda, A., G. Belcaro, B. Feragalli, M. Hosoi, M. Cacchio, R. Luzzi, M. Dugall et R. Cotellesse. 2019. "Temporary kidney dysfunction: Supplementation with Meriva® in initial, transient kidney micro-macro albuminuria." *Panminerva Medica* 61 (4): 444-448. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03575-9>.
- Lee, B. S., T. Bhatia, C. T. Chaya, R. Wen, M. T. Taira et B. S. Lim. 2020. "Autoimmune Hepatitis Associated With Turmeric Consumption." *ACG Case Rep J* 7 (3): e00320. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000320>.
- Lee, C. K., S. H. Ki et J. S. Choi. 2011. "Effects of oral curcumin on the pharmacokinetics of intravenous and oral etoposide in rats: Possible role of intestinal CYP3A and P-gp inhibition by curcumin." *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 32 (4): 245-251. <https://doi.org/10.1002/bdd.754>.
- Lee, G. H., H. Y. Lee, M. K. Choi, H. W. Chung, S. W. Kim et H. J. Chae. 2017. "Protective effect of *Curcuma longa* L. extract on CCl4-induced acute hepatic stress." *BMC Research Notes* 10 (1): 1-9. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2409-z>.
- Lee, J., Y. Jung, J. H. Shin, H. K. Kim, B. C. Moon, D. H. Ryu et G. S. Hwang. 2014. "Secondary metabolite profiling of curcuma species grown at different locations using GC/TOF and UPLC/Q-TOF MS." *Molecules* 19 (7): 9535-9551. <https://doi.org/10.3390/molecules19079535>.
- Lee, J. W., S. Park, S. Y. Kim, S. H. Um et E. Y. Moon. 2016. "Curcumin hampers the antitumor effect of vinblastine via the inhibition of microtubule dynamics and mitochondrial membrane potential in HeLa cervical cancer cells." *Phytomedicine* 23 (7): 705-713. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.03.011>.
- Lee, S. W., S. S. Nah, J. S. Byon, H. J. Ko, S. H. Park, S. J. Lee, W. Y. Shin et D. K. Jin. 2011. "Transient complete atrioventricular block associated with curcumin intake." *International Journal of Cardiology* 150 (2): e50-e52. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.530>.
- Lee, T. K., T. A. Trinh, S. R. Lee, S. Kim, H. M. So, E. Moon, G. S. Hwang, K. S. Kang, J. H. Kim, N. Yamabe et K. H. Kim. 2019. "Bioactivity-based analysis and chemical characterization of anti-

- inflammatory compounds from *Curcuma zedoaria* rhizomes using LPS-stimulated RAW264.7 cells." *Bioorganic Chemistry* 82: 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.09.027>.
- Lee, W. H., C. Y. Loo, M. Bebawy, F. Luk, R. S. Mason et R. Rohanzadeh. 2013. "Curcumin and its derivatives: Their application in neuropharmacology and neuroscience in the 21st century." *Current Neuropharmacology* 11 (4): 338-378. <https://doi.org/10.2174/1570159X11311040002>.
- Li, C., B. C. Choi, D. K. Kim et J. S. Choi. 2011. "Effects of curcumin on the pharmacokinetics of loratadine in rats: Possible role of CYP3A4 and P-glycoprotein inhibition by curcumin." *Biomolecules and Therapeutics* 19 (3): 364-370. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2011.19.3.364>.
- Li, H., S. Krstin et M. Wink. 2018. "Modulation of multidrug resistant in cancer cells by EGCG, tannic acid and curcumin." *Phytomedicine* 50: 213-222. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.169>.
- Li, S., W. Yuan, G. Deng, P. Wang, P. Yang et B. Aggarwal. 2011. "Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.)." *Pharmaceutical Crops* 2: 28-54.
- Liczbiński, P., J. Michałowicz et B. Bukowska. 2020. "Molecular mechanism of curcumin action in signaling pathways: Review of the latest research." *Phytotherapy Research* 34 (8): 1992-2005. <https://doi.org/10.1002/ptr.6663>.
- Liju, V. B., K. Jeena et R. Kuttan. 2013. "Acute and subchronic toxicity as well as mutagenic evaluation of essential oil from turmeric (*Curcuma longa* L.)." *Food Chem Toxicol* 53: 52-61. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.11.027>.
- Lim, G. P., T. Chu, F. Yang, W. Beech, S. A. Frautschy et G. M. Cole. 2001. "The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse." *Journal of Neuroscience* 21 (21): 8370-8377. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-21-08370.2001>.
- Lin, S. C., C. C. Lin, Y. H. Lin, S. Supriyatna et C. W. Teng. 1995. "Protective and therapeutic effects of *Curcuma xanthorrhiza* on hepatotoxin-induced liver damage." *The American journal of Chinese medicine* 23 (3-4): 243-254. <https://doi.org/10.1142/s0192415x95000298>.
- Lin, X., S. Ji, R. Li, Y. Dong, X. Qiao, H. Hu, W. Yang, D. Guo, P. Tu et M. Ye. 2012. "Terpecurcumins A-I from the rhizomes of *Curcuma longa*: absolute configuration and cytotoxic activity." *J Nat Prod* 75 (12): 2121-31. <https://doi.org/10.1021/np300551g>.
- Liu, A. C., L. X. Zhao et H. X. Lou. 2013. "Curcumin alters the pharmacokinetics of warfarin and clopidogrel in wistar rats but has no effect on anticoagulation or antiplatelet aggregation." *Planta Medica* 79 (11): 971-977. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328652>.
- Liu, A. C., L. X. Zhao, J. Xing, T. Liu, F. Y. Du et H. X. Lou. 2012. "Pre-treatment with curcumin enhances plasma concentrations of losartan and its metabolite EXP3174 in rats." *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 35 (2): 145-150. <https://doi.org/10.1248/bpb.35.145>.
- Lobo, R., K. S. Prabhu, A. Shirwaikar et A. Shirwaikar. 2009. "*Curcuma zedoaria* Rosc, (white turmeric): A review of its chemical, pharmacological and ethnomedicinal properties." *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 61 (1): 13-21. <https://doi.org/10.1211/jpp/61.01.0003>.
- Lombardi, N., G. Crescioli, V. Maggini, I. Ippoliti, F. Menniti-Ippolito, E. Gallo, V. Brillì, C. Lanzi, G. Mannaioni, F. Firenzuoli et A. Vannacci. 2021. "Acute liver injury following turmeric use in Tuscany: An analysis of the Italian Phytovigilance database and systematic review of case reports." *British Journal of Clinical Pharmacology* 87 (3): 741-753. <https://doi.org/10.1111/bcp.14460>.
- Luber, R. P., C. Rentsch, S. Lontos, J. D. Pope, A. K. Aung, H. G. Schneider, W. Kemp, S. K. Roberts et A. Majeed. 2019. "Turmeric Induced Liver Injury: A Report of Two Cases." *Case Reports in Hepatology* 2019: 6741213. <https://doi.org/10.1155/2019/6741213>.
- Lukefahr, A. L., S. McEvoy, C. Alfafara et J. L. Funk. 2018. "Drug-induced autoimmune hepatitis associated with turmeric Dietary supplement use." *BMJ Case Reports* 2018. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224611>.

- Ma, C., H. Oketch-Rabah, N. C. Kim, M. Monagas, A. Bzhelyansky, N. Sarma et G. Giancaspro. 2018. "Quality specifications for articles of botanical origin from the United States Pharmacopeia." *Phytomedicine* 45: 105-119. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.04.014>.
- Mahmoud, A. M., O. E. Hussein, W. G. Hozayen, M. Bin-Jumah et S. M. Abd El-Twab. 2020. "Ferulic acid prevents oxidative stress, inflammation, and liver injury via upregulation of Nrf2/HO-1 signaling in methotrexate-induced rats." *Environmental Science and Pollution Research* 27 (8): 7910-7921. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-07532-6>.
- Makabe, H., N. Maru, A. Kuwabara, T. Kamo et M. Hirota. 2006. "Anti-inflammatory sesquiterpenes from *Curcuma zedoaria*." *Natural Product Research* 20 (7): 680-685. <https://doi.org/10.1080/14786410500462900>.
- Makni, M., Y. Chtourou, H. Fetoui, M. Garoui el, T. Boudawara et N. Zeghal. 2011. "Evaluation of the antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective properties of vanillin in carbon tetrachloride-treated rats." *Eur J Pharmacol* 668 (1-2): 133-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.001>.
- Mancuso, C. et E. Barone. 2009. "Curcumin in clinical practice: myth or reality?" *Trends in Pharmacological Sciences* 30 (7): 333-334. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.04.004>.
- Marczylo, T. H., R. D. Verschoyle, D. N. Cooke, P. Morazzoni, W. P. Steward et A. J. Gescher. 2007. "Comparison of systemic availability of curcumin with that of curcumin formulated with phosphatidylcholine." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 60 (2): 171-177. <https://doi.org/10.1007/s00280-006-0355-x>.
- Matsuda, H., T. Morikawa, K. Ninomiya et M. Yoshikawa. 2001. "Hepatoprotective constituents from *zedoariae rhizoma*: absolute stereostructures of three new carabran-type sesquiterpenes, curcumenolactones A, B, and C." *Bioorg Med Chem* 9 (4): 909-16. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(00\)00306-0](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(00)00306-0).
- Mau, J. L., E. Y. C. Lai, N. P. Wang, C. C. Chen, C. H. Chang et C. C. Chyau. 2003. "Composition and antioxidant activity of the essential oil from *Curcuma zedoaria*." *Food Chemistry* 82 (4): 583-591. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(03\)00014-1](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(03)00014-1).
- Mazzolani, F. et S. Togni. 2013. "Oral administration of a curcumin-phospholipid delivery system for the treatment of central serous chorioretinopathy: A 12-month follow-up study." *Clinical Ophthalmology* 7: 939-945. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S45820>.
- Mazzolani, F., S. Togni, L. Giacomelli, R. Eggenhoffner et F. Franceschi. 2018. "Oral administration of a curcumin-phospholipid formulation (Meriva®) for treatment of chronic diabetic macular edema: a pilot study." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 22 (11): 3617-3625. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201806\\_15189](https://doi.org/10.26355/eurrev_201806_15189).
- McFarlin, B. K., A. S. Venable, A. L. Henning, J. N. B. Sampson, K. Pannel, J. L. Vingren et D. W. Hill. 2016. "Reduced inflammatory and muscle damage biomarkers following oral supplementation with bioavailable curcumin." *BBA Clinical* 5: 72-78. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2016.02.003>.
- Menniti-Ippolito, F., I. Ippoliti, A. A. Pastorelli, I. Altieri, F. Scalise, B. De Santis, F. Debegnach, C. Brera, R. Pacifici, S. Pichini, M. Pellegrini, M. C. Rotolo, S. Graziano, G. Palazzino, G. Multari, F. R. Gallo, B. Neri, L. Giannetti, K. Russo, G. Fedrizzi, S. Bonan, G. Mazzanti, P. A. Moro, E. Salvi, F. Firenzuoli, A. Valeri, U. Moretti, G. Traversa, M. Silano, P. Stacchini et C. Boniglia. 2020. "Turmeric (*Curcuma longa* L.) food supplements and hepatotoxicity: an integrated evaluation approach." *Ann Ist Super Sanita* 56 (4): 462-469. [https://doi.org/10.4415/ann\\_20\\_04\\_08](https://doi.org/10.4415/ann_20_04_08).
- Menon, V. P. et A. R. Sudheer. 2007. "Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin." *Adv Exp Med Biol* 595: 105-25. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5\\_3](https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5_3).
- Metzler, M., E. Pfeiffer, S. I. Sculz et J. S. Dempe. 2013. "Curcumin Uptake and Metabolism." *Biofactors. International Union of Biochemistry and Molecular Biology* 39 (1): 14-20. <https://doi.org/doi:10.1002/biof.1042>.
- Mezzasalma, V., I. Ganopoulos, A. Galimberti, L. Cornara, E. Ferri et M. Labra. 2017. "Poisonous or non-poisonous plants? DNA-based tools and applications for accurate identification." *International Journal of Legal Medicine* 131 (1). <https://doi.org/10.1007/s00414-016-1460-y>.

- Mir, O., S. Ropert, A. N. Chamseddine et A. Paci. 2018. "Curcumin dietary supplements and everolimus-based cancer treatment." *Annals of Oncology* 29 (1): 287-288. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx714>.
- Mirzaei, H., A. Shakeri, B. Rashidi, A. Jalili, Z. Banikazemi et A. Sahebkar. 2017. "Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies." *Biomedicine and Pharmacotherapy* 85: 102-112. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.098>.
- Murad, H. A., M. I. Suliaman, H. Abdallah et M. Abdulsattar. 2014. "Does Curcumin or Pindolol Potentiate Fluoxetine's Antidepressant Effect by a Pharmacokinetic or Pharmacodynamic Interaction?" *Indian J Pharm Sci* 76 (3): 203-10.
- Nabavi, S. F., M. Daglia, A. H. Moghaddam, S. Habtemariam et S. M. Nabavi. 2014. "Curcumin and liver disease: From chemistry to medicine." *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 13 (1): 62-77. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12047>.
- Najafzadeh, H., N. Moezzi et N. Motamed. 2011. "Choleretic effect of Curcuma longa and Verapamil in mice." *Asian Journal of Medical Sciences* 3: 67-70.
- Nayeri, A., S. Wu, E. Adams, C. Tanner, J. Meshman, I. Saini et W. Reid. 2017. "Acute Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity Secondary to Turmeric Intake: A Case Report." *Transplantation Proceedings* 49 (1): 198-200. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.11.029>.
- Nelson, K. M., J. L. Dahlin, J. Bisson, J. Graham, G. F. Pauli et M. A. Walters. 2017. "The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin." *Journal of Medicinal Chemistry* 60 (5): 1620-1637. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00975>.
- Niranjan, A. et D. Prakash. 2008. "Chemical constituents and biological activities of turmeric (Curcuma longa L.) -A review." *Journal of Food Science and Technology* 45 (2): 109-116.
- NTP. 1993. "NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Turmeric Oleoresin (CAS No. 8024-37-1) (Major Component 79%-85% Curcumin, CAS No. 458-37-7) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies)." *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 427: 1-275.
- Oliver, J. M., L. Stoner, D. S. Rowlands, A. R. Caldwell, E. Sanders, A. Kreutzer, J. B. Mitchell, M. Purpura et R. Jäger. 2016. "Novel Form of Curcumin Improves Endothelial Function in Young, Healthy Individuals: A Double-Blind Placebo Controlled Study." *Journal of Nutrition and Metabolism* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/1089653>.
- Opdyke, D. L. J. 1977. "Monographs on fragrance raw materials. Vanillin." *Food and Cosmetics Toxicology* 15 (6): 633-638. [https://doi.org/10.1016/0015-6264\(77\)90086-4](https://doi.org/10.1016/0015-6264(77)90086-4).
- Ou, S. et K. C. Kwok. 2004. "Ferulic acid: Pharmaceutical functions, preparation and applications in foods." *Journal of the Science of Food and Agriculture* 84 (11): 1261-1269. <https://doi.org/10.1002/jsfa.1873>.
- Ozaki, Y. 1990. "Antiinflammatory Effect of Curcuma xanthorrhiza Roxb: And Its Active Principles." *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 38 (4): 1045-1048. <https://doi.org/10.1248/cpb.38.1045>.
- Ozaki, Y. et O.B. Liang. 1988. "Cholagogic action of the essential oil obtained from Curcuma xanthorrhiza ROXB." *Japanese Soc of Pharmacognosy* 42 (4): 257-263.
- Pagano, E., B. Romano, A. A. Izzo et F. Borrelli. 2018. "The clinical efficacy of curcumin-containing nutraceuticals: An overview of systematic reviews." *Pharmacological Research* 134: 79-91. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.06.007>.
- Panahi, Y., P. Kianpour, R. Mohtashami, R. Jafari, L. E. Simental-Mendía et A. Sahebkar. 2017. "Efficacy and Safety of Phytosomal Curcumin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial." *Drug Research* 67 (4): 244-251. <https://doi.org/10.1055/s-0043-100019>.
- Pancholi, V., T. P. Smina, A. B. Kunnumakkara, B. Maliakel et I. M. Krishnakumar. 2021. "Safety assessment of a highly bioavailable curcumin-galactomannoside complex (CurQfen) in healthy volunteers, with a special reference to the recent hepatotoxic reports of curcumin supplements: A 90-days prospective study." *Toxicology Reports* 8: 1255-1264. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.06.008>.
- Paramapojn, S. et W. Gritsanapan. 2008. Quantitative analysis of curcuminoids in Curcuma zedoaria rhizomes in Thailand by HPLC method. : International Society for Horticultural Science.

- Parvathy, V. A., V. P. Swetha, T. E. Sheeja et B. Sasikumar. 2015. "Detection of plant-based adulterants in turmeric powder using DNA barcoding." *Pharmaceutical Biology* 53 (12): 1774-1779. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1005756>.
- Pastorelli, D., A. S. C. Fabricio, P. Giovanis, S. D'Ippolito, P. Fiduccia, C. Soldà, A. Buda, C. Sperti, R. Bardini, G. Da Dalt, G. Rainato, M. Gion et F. Ursini. 2018. "Phytosome complex of curcumin as complementary therapy of advanced pancreatic cancer improves safety and efficacy of gemcitabine: Results of a prospective phase II trial." *Pharmacological Research* 132: 72-79. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.03.013>.
- Pavithra, B. H., N. Prakash et K. Jayakumar. 2009. "Modification of pharmacokinetics of norfloxacin following oral administration of curcumin in rabbits." *Journal of Veterinary Science* 10 (4): 293-297. <https://doi.org/10.4142/jvs.2009.10.4.293>.
- Phipps, K. R., N. Quesnot, K. Privat, N. J. Baldwin, E. Ahlborn et P. Fañça-Berthon. 2020. "Toxicological safety evaluation of a novel highly bioavailable turmeric extract formulation." *Journal of Applied Toxicology* 40 (2): 285-299. <https://doi.org/10.1002/jat.3903>.
- Poudel, A., J. Pandey et H. K. Lee. 2019. "Geographical discrimination in curcuminoids content of turmeric assessed by rapid UPLC-DAD validated analytical method." *Molecules* 24 (9). <https://doi.org/10.3390/molecules24091805>.
- Praditya, D., L. Kirchhoff, J. Brüning, H. Rachmawati, J. Steinmann et E. Steinmann. 2019. "Anti-infective properties of the golden spice curcumin." *Frontiers in Microbiology* 10 (MAY). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00912>.
- Prasad, S., A. K. Tyagi et B. B. Aggarwal. 2014. "Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: The golden pigment from golden spice." *Cancer Research and Treatment* 46 (1): 2-18. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.46.1.2>.
- Priyadarsini, K. I. 2014. "The chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent." *Molecules* 19 (12): 20091-20112. <https://doi.org/10.3390/molecules191220091>.
- Pulido-Moran, M., J. Moreno-Fernandez, C. Ramirez-Tortosa et M. Ramirez-Tortosa. 2016. "Curcumin and Health." *Molecules* 21 (3): 264. <https://doi.org/10.3390/molecules21030264>.
- Purkayastha, J., S. C. Nath et N. Klinkby. 2006. "Essential oil of the rhizome of curcuma zedoaria (christm.) rose. native to northeast India." *Journal of Essential Oil Research* 18 (2): 154-155. <https://doi.org/10.1080/10412905.2006.9699050>.
- Purpura, M., R. P. Lowery, J. M. Wilson, H. Mannan, G. Münch et V. Razmovski-Naumovski. 2018. "Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects." *European Journal of Nutrition* 57 (3): 929-938. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1376-9>.
- Qiu, P., S. Man, J. Li, J. Liu, L. Zhang, P. Yu et W. Gao. 2016. "Overdose Intake of Curcumin Initiates the Unbalanced State of Bodies." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 64 (13): 2765-2771. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b00053>.
- Qureshi, S., A. H. Shah et A. M. Ageel. 1992. "Toxicity studies on *Alpinia galanga* and *Curcuma longa*." *Planta Med* 58 (2): 124-7. <https://doi.org/10.1055/s-2006-961412>.
- Raghuveer Gupta, P.S., A. Majed, D. Eranna et S. Ramachandra Setty. 2004. "Evaluation of anti-ulcer effect of root of *Curcuma zedoaria* in rats." *Indian J Traditional Knowledge* (2): 375-377.
- Rahmani, S., S. Asgary, G. Askari, M. Keshvari, M. Hatamipour, A. Feizi et A. Sahebkar. 2016. "Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: A Randomized Placebo-controlled Trial." *Phytotherapy Research*: 1540-1548. <https://doi.org/10.1002/ptr.5659>.
- Ramírez-Tortosa, M. C., M. D. Mesa, M. C. Aguilera, J. L. Quiles, L. Baró, C. L. Ramirez-Tortosa, E. Martinez-Victoria et A. Gil. 1999. "Oral administration of a turmeric extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis." *Atherosclerosis* 147 (2): 371-378. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00207-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00207-5).
- Riva, A., S. Togni, L. Giacomelli, F. Franceschi, R. Eggenhoffner, B. Feragalli, G. Belcaro, M. Cacchio, H. Shu et M. Dugall. 2017. "Effects of a curcumin-based supplementation in asymptomatic subjects with low bone density: a preliminary 24-week supplement study." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 21 (7): 1684-1689.

- Roghani, M., H. Kalantari, M. J. Khodayar, L. Khorsandi, M. Kalantar, M. Goudarzi et H. Kalantar. 2020. "Alleviation of liver dysfunction, oxidative stress and inflammation underlies the protective effect of ferulic acid in methotrexate-induced hepatotoxicity." *Drug Design, Development and Therapy* 14: 1933-1941. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S237107>.
- Sahebkar, A., M. C. Serban, S. Ursoniu et M. Banach. 2015. "Effect of curcuminoids on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Journal of Functional Foods* 18: 898-909. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.01.005>.
- Salama, S. M., M. A. Abdulla, A. S. AlRashdi, S. Ismail, S. S. Alkiyumi et S. Golbabapour. 2013. "Hepatoprotective effect of ethanolic extract of Curcuma longa on thioacetamide induced liver cirrhosis in rats." *BMC Complementary and Alternative Medicine* 13. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-56>.
- Santos-Parker, J. R., K. L. Lubieniecki, M. J. Rossman, H. J. Van Ark, C. J. Bassett, T. R. Strahler, M. B. Chonchol, J. N. Justice et D. R. Seals. 2018. "Curcumin supplementation and motor-cognitive function in healthy middle-aged and older adults." *Nutrition and Healthy Aging* 4 (4): 323-333. <https://doi.org/10.3233/NHA-170029>.
- Santos-Parker, J. R., T. R. Strahler, C. J. Bassett, N. Z. Bispham, M. B. Chonchol et D. R. Seals. 2017. "Curcumin supplementation improves vascular endothelial function in healthy middle-aged and older adults by increasing nitric oxide bioavailability and reducing oxidative stress." *Aging (Albany NY)* 9 (1): 187-208. <https://doi.org/10.18632/aging.101149>.
- Sarker, S.D. et L. Nahar. 2007. "Bioactivity of turmeric " Dans *Turmeric, the genus Curcuma* édité par P.N Ravindran, K.N. Babu, et K. Sivaraman, 258-295. : CRC Press, Taylor & Francis group.
- Sasaki, H., Y. Sunagawa, K. Takahashi, A. Imaizumi, H. Fukuda, T. Hashimoto, H. Wada, Y. Katanasaka, H. Kakeya, M. Fujita, K. Hasegawa et T. Morimoto. 2011. "Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability." *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 34 (5): 660-665. <https://doi.org/10.1248/bpb.34.660>.
- Schiborr, C., A. Kocher, D. Behnam, J. Jandasek, S. Toelstede et J. Frank. 2014. "The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes." *Molecular Nutrition and Food Research* 58 (3): 516-527. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300724>.
- Schneider, C., O. N. Gordon, R. L. Edwards et P. B. Luis. 2015. "Degradation of Curcumin: From Mechanism to Biological Implications." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 63 (35): 7606-7614. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00244>.
- Sebastià, N., J. M. Soriano, J. F. Barquinero, J. I. Villaescusa, M. Almonacid, J. Cervera, E. Such, M. A. Silla et A. Montoro. 2012. "In vitro cytogenetic and genotoxic effects of curcumin on human peripheral blood lymphocytes." *Food and Chemical Toxicology* 50 (9): 3229-3233. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.06.012>.
- Shah, B. H., Z. Nawaz, S. A. Pertani, A. Roomi, H. Mahmood, S. A. Saeed et A. H. Gilani. 1999. "Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and Ca<sup>2+</sup> signaling." *Biochemical Pharmacology* 58 (7): 1167-1172. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(99\)00206-3](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00206-3).
- Shamsi, S., H. Tran, R. S. J. Tan, Z. J. Tan et L. Y. Lim. 2017. "Curcumin, piperine, and capsaicin: A comparative study of spice-mediated inhibition of human cytochrome P450 isozyme activities." *Drug Metabolism and Disposition* 45 (1): 49-55. <https://doi.org/10.1124/dmd.116.073213>.
- Sharma, R. A., S. A. Euden, S. L. Platton, D. N. Cooke, A. Shafayat, H. R. Hewitt, T. H. Marczylo, B. Morgan, D. Hemingway, S. M. Plummer, M. Pirmohamed, A. J. Gescher et W. P. Steward. 2004. "Phase I clinical trial of oral curcumin: Biomarkers of systemic activity and compliance." *Clinical Cancer Research* 10 (20): 6847-6854. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0744>.
- Sharma, R. A., A. J. Gescher et W. P. Steward. 2005. "Curcumin: The story so far." *European Journal of Cancer* 41 (13): 1955-1968. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.05.009>.

- Shoba, G., D. Joy, T. Joseph, M. Majeed, R. Rajendran et P. S. S. R. Srinivas. 1998. "Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers." *Planta Medica* 64 (4): 353-356. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957450>.
- Shukla, S., H. Zaher, A. Hartz, B. Bauer, J. A. Ware et S. V. Ambudkar. 2009. "Curcumin inhibits the activity of ABCG2/BCRP1, a multidrug resistance-linked ABC drug transporter in mice." *Pharmaceutical Research* 26 (2): 480-487. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9735-8>.
- Siegers, C. P., M. Deters, O. Strubelt et W. Hansel. 1997. "Choleretic properties of different curcuminoids in the rat bile-fistula model." *Pharmaceutical and Pharmacological Letters* 7 (2-3): 87-89.
- Singhal, S., N. Hasan, K. Nirmal, R. Chawla, S. Chawla, B. S. Kalra et A. Dhal. 2021. "Bioavailable turmeric extract for knee osteoarthritis: a randomized, non-inferiority trial versus paracetamol." *Trials* 22 (1). <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05053-7>.
- Siviero, A., E. Gallo, V. Maggini, L. Gori, A. Mugelli, F. Firenzuoli et A. Vannacci. 2015. "Curcumin, a golden spice with a low bioavailability." *Journal of Herbal Medicine* 5 (2): 57-70. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2015.03.001>.
- Skiba, M. B., P. B. Luis, C. Alfafara, D. Billheimer, C. Schneider et J. L. Funk. 2018. "Curcuminoid Content and Safety-Related Markers of Quality of Turmeric Dietary Supplements Sold in an Urban Retail Marketplace in the United States." *Molecular Nutrition and Food Research* 62 (14). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800143>.
- Slika, L. et D. Patra. 2020. "A short review on chemical properties, stability and nano-technological advances for curcumin delivery." *Expert Opinion on Drug Delivery* 17 (1): 61-75. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1702644>.
- Soleimani, V., A. Sahebkar et H. Hosseinzadeh. 2018. "Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review." *Phytother Res* 32 (6): 985-995. <https://doi.org/10.1002/ptr.6054>.
- Srihari Rao, T., N. Basu et H. H. Siddiqui. 1982. "Anti-inflammatory activity of curcumin analogues." *Indian Journal of Medical Research* 75 (4): 574-578.
- Srimal, R. C. et B. N. Dhawan. 1973. "Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent." *J Pharm Pharmacol* 25 (6): 447-52. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1973.tb09131.x>.
- Srimal, R.C. et B.N. Dhawan. 1985. *Development of Unani drugs from ferbal sources and the role of elements in their mechanism of action*. Edité par B.B Arora. New Dehli, India: Hamdard National Foundation Monograph.
- Srivastava, K. C., A. Bordia et S. K. Verma. 1995. "Curcumin, a major component of food spice turmeric (*Curcuma longa*) inhibits aggregation and alters eicosanoid metabolism in human blood platelets." *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 52 (4): 223-227. [https://doi.org/10.1016/0952-3278\(95\)90040-3](https://doi.org/10.1016/0952-3278(95)90040-3).
- Storka, A., B. Vcelar, U. Klickovic, G. Gouya, S. Weisshaar, S. Aschauer, G. Bolger, L. Helson et M. Wolzt. 2015. "Safety, tolerability and pharmacokinetics of liposomal curcumin in healthy humans." *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 53 (1): 54-65. <https://doi.org/10.5414/CP202076>.
- Suhail, F. K., U. Masood, A. Sharma, S. John et A. Dhmoon. 2020. "Turmeric supplement induced hepatotoxicity: a rare complication of a poorly regulated substance." *Clinical Toxicology* 58 (3): 216-217. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1632882>.
- Sun, X., J. Li, C. Guo, H. Xing, J. Xu, Y. Wen, Z. Qiu, Q. Zhang, Y. Zheng, X. Chen et D. Zhao. 2016. "Pharmacokinetic effects of curcumin on docetaxel mediated by OATP1B1, OATP1B3 and CYP450s." *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 31 (4): 269-275. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2016.02.005>.
- Sunagawa, Y., S. Hirano, Y. Katanasaka, Y. Miyazaki, M. Funamoto, N. Okamura, Y. Hojo, H. Suzuki, O. Doi, T. Yokoji, E. Morimoto, T. Takahashi, H. Ozawa, A. Imaizumi, M. Ueno, H. Kakeya, A. Shimatsu, H. Wada, K. Hasegawa et T. Morimoto. 2015. "Colloidal submicron-particle curcumin exhibits high absorption efficiency—a double-blind, 3-way crossover



- study." *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 61 (1): 37-44. <https://doi.org/10.3177/jnsv.61.37>.
- Swarnakar, S., K. Ganguly, P. Kundu, A. Banerjee, P. Maity et A. V. Sharma. 2005. "Curcumin regulates expression and activity of matrix metalloproteinases 9 and 2 during prevention and healing of indomethacin-induced gastric ulcer." *Journal of Biological Chemistry* 280 (10): 9409-9415. <https://doi.org/10.1074/jbc.M413398200>.
- Tada, Y., K. Tayama et N. Aoki. 2000. "Acute oral toxicity of ferulic acid, natural food additives, in rats." *Kenkyu Nenpo* 50: 311-313.
- Takahashi, M., S. Uechi, K. Takara, Y. Asikin et K. Wada. 2009. "Evaluation of an oral carrier system in rats: Bioavailability and antioxidant properties of liposome-encapsulated curcumin." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 57 (19): 9141-9146. <https://doi.org/10.1021/jf9013923>.
- Taylor, J. M., P. M. Jenner et W. I. Jones. 1964. "A comparison of the toxicity of some allyl, propenyl, and propyl compounds in the rat." *Toxicology and Applied Pharmacology* 6 (4): 378-387. [https://doi.org/10.1016/S0041-008X\(64\)80002-8](https://doi.org/10.1016/S0041-008X(64)80002-8).
- Thomas, J.A., S.M. Tarka et M.G. Soni. 2013. *Expert panel statement: Determination of the general recognized as safe (GRAS) statut of curcumin (curcumin C3 complex) as a food ingredient*. FDA.
- Tisserand, R. et R. Young. 2014. *Essential Oil Safety: A Guide for Health Care Professionals: Second Edition*. Book. Elsevier Inc.
- Tomeh, M. A., R. Hadianamrei et X. Zhao. 2019. "A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents." *International Journal of Molecular Sciences* 20 (5). <https://doi.org/10.3390/ijms20051033>.
- Tuorkey, M. et K. Karolin. 2009. "Anti-ulcer activity of curcumin on experimental gastric ulcer in rats and its effect on oxidative Stress/Antioxidant, IL-6 and enzyme activities." *Biomedical and Environmental Sciences* 22 (6): 488-495. [https://doi.org/10.1016/S0895-3988\(10\)60006-2](https://doi.org/10.1016/S0895-3988(10)60006-2).
- Vijayalaxmi. 1980. "Genetic effects of turmeric and curcumin in mice and rats." *Mutation Research - Genetic Toxicology* 79 (2): 125-132. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(80\)90080-4](https://doi.org/10.1016/0165-1218(80)90080-4).
- Volak, L. P., M. J. Hanley, G. Masse, S. Hazarika, J. S. Harmatz, V. Badmaev, M. Majeed, D. J. Greenblatt et M. H. Court. 2013. "Effect of a herbal extract containing curcumin and piperine on midazolam, flurbiprofen and paracetamol (acetaminophen) pharmacokinetics in healthy volunteers." *Br J Clin Pharmacol* 75 (2): 450-62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04364.x>.
- Voulgaropoulou, S. D., T. A. M. J. van Amelsvoort, J. Prickaerts et C. Vingerhoets. 2019. "The effect of curcumin on cognition in Alzheimer's disease and healthy aging: A systematic review of pre-clinical and clinical studies." *Brain Research* 1725. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146476>.
- Wahlström, B. et G. Blennow. 1978. "A Study on the Fate of Curcumin in the Rat." *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 43 (2): 86-92. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1978.tb02240.x>.
- Wang, Y. J., M. H. Pan, A. L. Cheng, L. I. Lin, Y. S. Ho, C. Y. Hsieh et J. K. Lin. 1997. "Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products." *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 15 (12): 1867-1876. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(96\)02024-9](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(96)02024-9).
- White, C. M., V. Pasupuleti, Y. M. Roman, Y. Li et A. V. Hernandez. 2019. "Oral turmeric/curcumin effects on inflammatory markers in chronic inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Pharmacological Research* 146. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104280>.
- WHO. 1999. *Rhizoma Curcumae Longae, WHO monographs on selected medicinal plants Vol 1*. World Health Organisation
- Wichtl, M. et R. Anton. 2003. *Plantes thérapeutiques. Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. Edité par TEC et DOC et EM Inter. 2ème ed.

- Wu, J. Y., C. Y. Lin, T. W. Lin, C. F. Ken et Y. D. Wen. 2007. "Curcumin affects development of zebrafish embryo." *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 30 (7): 1336-1339. <https://doi.org/10.1248/bpb.30.1336>.
- Yamazaki, M., Y. Maebayashi, N. Iwase et T. Kaneko. 1988a. "Studies on Pharmacologically Active Principles from Indonesian Crude Drugs. I. Principle Prolonging Pentobarbital-Induced Sleeping Time from *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. 1)." *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 36 (6): 2070-2074. <https://doi.org/10.1248/cpb.36.2070>.
- Yamazaki, M., Y. Maebayashi, N. Iwase et T. Kaneko. 1988b. "Studies on Pharmacologically Active Principles from Indonesian Crude Drugs: II: Hypothermic Principle from *Curcuma xanthorrhiza* ROXB." *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 36 (6): 2075-2078. <https://doi.org/10.1248/cpb.36.2075>.
- Yan, Y. D., D. H. Kim, J. H. Sung, C. S. Yong et H. G. Choi. 2010. "Enhanced oral bioavailability of docetaxel in rats by four consecutive days of pre-treatment with curcumin." *International Journal of Pharmaceutics* 399 (1-2): 116-120. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.08.015>.
- Yang, M., U. Akbar et C. Mohan. 2019. "Curcumin in autoimmune and rheumatic diseases." *Nutrients* 11 (5). <https://doi.org/10.3390/nu11051004>.
- Yasni, S., K. Imaizumi, M. Nakamura, J. Aimoto et M. Sugano. 1993. "Effects of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. and curcuminoids on the level of serum and liver lipids, serum apolipoprotein A-I and lipogenic enzymes in rats." *Food Chem Toxicol* 31 (3): 213-8. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(93\)90096-h](https://doi.org/10.1016/0278-6915(93)90096-h).
- Yasni, S., K. Imaizumi et M. Sugano. 1991. "Effects of an Indonesian Medicinal Plant, *Curcuma xanthorrhiza* Roxb., on the Levels of Serum Glucose and Triglyceride, Fatty Acid Desaturation, and Bile Acid Excretion in Streptozotocin-induced Diabetic Rats." *Agricultural and Biological Chemistry* 55 (12): 3005-3010. <https://doi.org/10.1271/abb1961.55.3005>.
- Yegnannarayan, R., A. P. Saraf et J. H. Balwani. 1976. "Comparison of anti-inflammatory activity of various extracts of *Curcuma longa* (Linn)." *Indian J Med Res* 64 (4): 601-8.
- Zhang, D. W., M. Fu, S. H. Gao et J. L. Liu. 2013. "Curcumin and diabetes: A systematic review." *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/636053>.
- Zhang, W., T. M. C. Tan et L. Y. Lim. 2007. "Impact of curcumin-induced changes in P-glycoprotein and CYP3A expression on the pharmacokinetics of peroral celioprolol and midazolam in rats." *Drug Metabolism and Disposition* 35 (1): 110-115. <https://doi.org/10.1124/dmd.106.011072>.
- Zhou, H., C. S. Beevers et S. Huang. 2011. "The targets of curcumin." *Curr Drug Targets* 12 (3): 332-47. <https://doi.org/10.2174/138945011794815356>.
- Zhou, L., K. Zhang, J. Li, X. Cui, A. Wang, S. Huang, S. Zheng, Y. Lu et W. Chen. 2013. "Inhibition of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis involved in reproductive toxicity induced by sesquiterpenoids of *Curcuma zedoaria* in rats." *Reproductive Toxicology* 37: 62-69. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.02.001>.
- Zhou, X., F. Zhang, C. Chen, Z. Guo, J. Liu, J. Yu, Y. Xu, D. Zhong et H. Jiang. 2017. "Impact of curcumin on the pharmacokinetics of rosuvastatin in rats and dogs based on the conjugated metabolites." *Xenobiotica* 47 (3): 267-275. <https://doi.org/10.1080/00498254.2016.1183060>.
- Zorofchian Moghadamtousi, S., H. Abdul Kadir, P. Hassandarvish, H. Tajik, S. Abubakar et K. Zandi. 2014. "A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin." *BioMed Research International* 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/186864>.

## ANNEXE 1

### Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE** : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

#### GRUPE DE TRAVAIL « PLANTES » (2019-2022)

---

##### Président

M. Fabrice NESSLANY – DR (Institut Pasteur de Lille) – Spécialité : toxicologie

##### Membres

Mme Sabrina BOUTEFNOUCHET – MCU (Université Paris-Descartes) – Spécialité : pharmacognosie

M. Pierre CHAMPY – PU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Hanh DUFAT – MCU (Université Paris-Descartes) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Marion GIRARDOT – MCU (Université de Poitiers) – Spécialité : pharmacognosie

M. Thierry HENNEBELLE – PU (Université de Lille) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Marie-Aleth LACAILLE-DUBOIS – PU Emérite (Université de Bourgogne Franche-Comté) – Spécialité : pharmacognosie

M. Serge MICHALET – MCU (Université Claude Bernard, Lyon I) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Céline RIVIERE – MCU (Université de Lille) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Florence SOUARD – MCU (Université de Grenoble Alpes) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Dominique-Angèle VUITTON – PU-PH (Université Bourgogne Franche-Comté) – Spécialité : médecine interne

M. Bernard WENIGER – MCU, Retraité (Université de Strasbourg) – Spécialité : pharmacognosie

#### RAPPORTEURS DU GT « PLANTES »

---

M. Pierre CHAMPY – PU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Marie-Aleth LACAILLE-DUBOIS – PU Emérite (Université de Bourgogne Franche-Comté) – Spécialité : pharmacognosie

**COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « NUTRITION HUMAINE » (2018-2021)**

---

**Président**

M. François MARIOTTI – PR (AgroParisTech, Inrae, Université Paris-Saclay) – Spécialités : métabolisme des protéines, acides aminés, besoins et recommandations nutritionnels, métabolisme postprandial, risque cardio-métabolique.

**Membres**

M. Frédéric BARREAU – CR (IRSD, Université de Toulouse, Inserm, ENVT, UPS) – Spécialités : maladies inflammatoire chronique de l'intestin, microbiote, relation hôte-microbe, fonction de barrière de la muqueuse intestinale

Mme Charlotte BEAUDART – CR (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, méta-analyses, sarcopénie

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – PR (Université de Bordeaux, Bordeaux Sciences Agro, Unité ARNA, UMR 1212 Inserm, 5320 CNRS, UB, Equipe TAMS) – Spécialités : phytoestrogènes, isoflavones, perturbateurs endocriniens, santé osseuse, compléments alimentaires

Mme Clara BENZI-SCHMID – Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) – Spécialités : révision et actualisation des bases légales des denrées alimentaires

Mme Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – DR (CESP Inserm) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle et des cancers, appareil digestif

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – DR (Inra, CRESS) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

Mme Amandine DIVARET-CHAUVEAU – PHU (CHRU de Nancy) – Spécialités : allergologie, épidémiologie, diversification alimentaire, allaitement maternel

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (Université de Montpellier, Inrae, UMR 866 DMEM Dynamique Musculaire et Métabolisme, Equipe Endocrinologie Mitochondriale et Nutrition) – Spécialités : métabolisme des minéraux, stress oxydant

Mme Amandine GAUTIER-STEIN – CR (Inra, Inserm Nutrition Diabète et Cerveau) – Spécialités : métabolisme énergétique, neuroendocrinologie, axe intestin-cerveau

M. Jacques GROBER – MCU (Institut Agro Dijon, Inserm U1231) – Spécialités : nutrition, lipides, métabolisme des lipoprotéines

M. Jean-François HUNEAU – PR (AgroParisTech) – Spécialité : nutrition humaine

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Université Sorbonne Paris Nord, Inrae, UMR Inserm U1153, Inrae U1125, Cnam) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, durabilité alimentaire

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PU (Université Clermont Auvergne) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (Inra Clermont-Ferrand) – Spécialités : prévention des dysfonctionnements vasculaires et pathologies associées, micro-constituants végétaux

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (Inra Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme lipidique et énergétique

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Côte d'Azur, iBV, UMR 7277 CNRS, UMR 1091 Inserm) – Spécialités : nutrition et activité physique, stress oxydant, immunométabolisme

M. Stéphane WALRAND – PU-PH (Université Clermont Auvergne et CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique, vitamine D, acides aminés

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme Fanny HURET – Coordinatrice scientifique – Direction de l'évaluation des risques

### **Contribution scientifique**

M. Youssef EL OUADRHIRI – Coordinateur scientifique – Direction de l'évaluation des risques

M. Aymeric DOPTER – Adjoint au chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques

Mme Irène MARGARITIS – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – PU détachée (Université Nice Sophia Antipolis) – Direction de l'évaluation des risques

Mme Morgane CHAMPION – Chargée de projet scientifique – Unité Méthodes et Etudes – Direction de l'évaluation des risques

Mme Carine DUBUISSON – Adjointe au chef d'unité – Unité Méthodes et Etudes – Direction de l'évaluation des risques

Mme Aurore COUDRAY – Chargée de projet scientifique – Unité Observatoire des Aliments – Direction de l'évaluation des risques

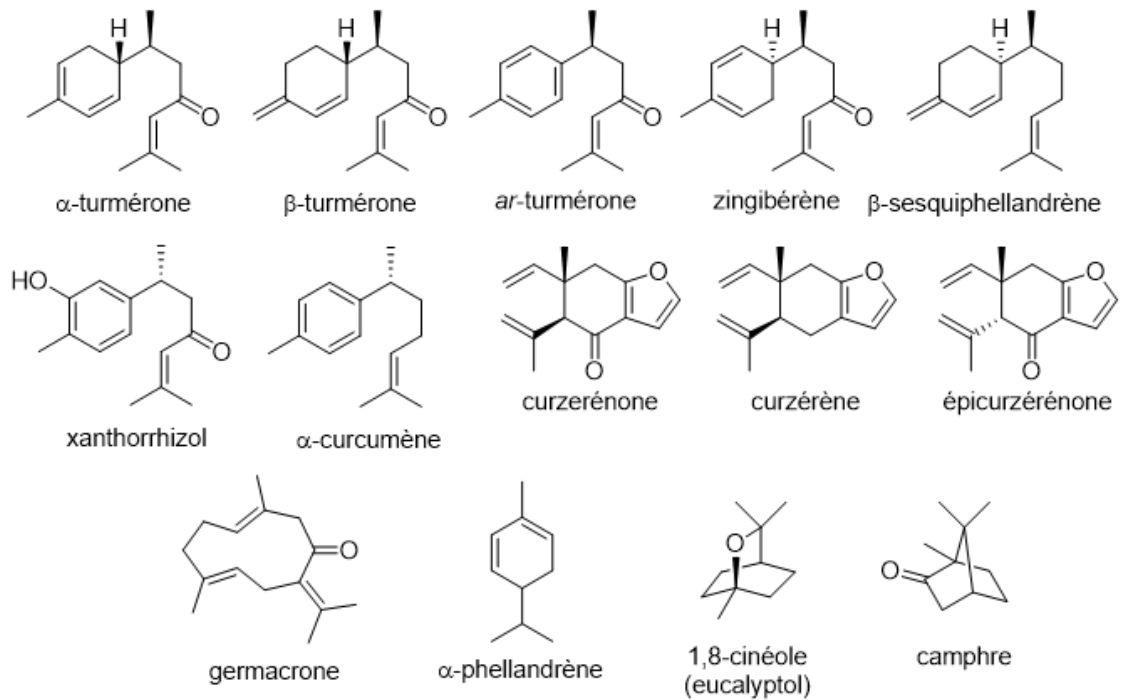
Mme Julie GAUVREAU BEZIAT – Chef de l'unité Observatoire des Aliments – Direction de l'évaluation des risques

### **Secrétariat administratif**

Mme Virginie SADE – Direction de l'évaluation des risques

ANNEXE 2

Structures des constituants majoritaires et identifiés comme à risque des huiles essentielles de *Curcuma longa*



## ANNEXE 3

**Détail des cas d'atteintes hépatiques analysés par la nutrivigilance dont l'imputabilité des compléments alimentaires consommés est très vraisemblable, vraisemblable ou possible.**

### ■ Cas 2012-015

Il s'agit d'un homme de 65 ans, sans antécédent particulier ni traitement médicamenteux, qui consomme depuis environ deux mois le complément alimentaire à visée articulaire GCA 2700. Il présente le 21 novembre 2011, après le repas, des douleurs abdominales épigastriques en barre, non transfixiantes puis le 23 novembre un ictère avec des urines foncées.

Il consulte son médecin le 24 novembre. Le bilan biologique réalisé montre une cytolysé hépatique avec des concentrations en ASAT de 2300 UI/L et ALAT de 4460 UI/L, un taux de prothrombine (TP) à 80 % et bilirubine totale à 30 µmol/L.

Il est hospitalisé le 25 novembre 2011. L'examen clinique à l'entrée montre des paramètres hémodynamiques stables chez un patient apyrétique. Un ictère est observé mais il n'y a pas d'astérisis<sup>98</sup>, d'œdème des membres inférieurs, ni d'ascite. L'échographie abdominale ne montre pas de dilatation de la voie biliaire principale. Le pancréas est normal, la vésicule biliaire alithiasique, il n'y a pas de thrombose de la veine porte ou des veines sus-hépatiques. Les examens biologiques montrent une cytolysé hépatique (ALAT à 4 000 UI/L et ASAT à 2 000 UI/L). La bilirubine est augmentée jusqu'à 260 µmol/L et le TP au minimum à 52 %. Il n'y a pas de syndrome inflammatoire biologique et la créatininémie est normale. Bien que le patient déclare n'avoir pris aucun médicament, notamment du paracétamol, depuis plusieurs semaines, la concentration de paracétamol dans le sang est à la limite du seuil de détection. Par précaution, il est mis sous N-acétylcystéine, sans amélioration biologique.

Le dosage du peptide natriurétique de type B est normal. Les sérologies VHA, VHB et VHC sont négatives mais les résultats des sérologies VHE, VIH, toxoplasmose et HSV ne sont pas disponibles. La biopsie hépatique est normale. Le tableau clinique s'est normalisé à l'arrêt des prises (à une date non précisée).

L'hépatite a récidivé en février 2012 après reprise du produit par le patient pendant trois semaines. À l'échographie, le foie est homogène sans lésion, ni thrombose porte, ni dilatation des voies biliaires. Tous les résultats des diagnostics différentiels sont négatifs. Les symptômes ont évolué favorablement avec normalisation complète de l'hépatite après l'arrêt du produit.

### ■ Cas 2013-140

Il s'agit d'une femme de 74 ans traitée par propranolol, Atarax, Utrogestan notamment et consommant de temps à autre une tisane Detox de la marque Yogi Tea depuis juillet 2012 et quotidiennement depuis le mois de janvier 2013.

Fin mai 2013, elle présente une aggravation d'une cirrhose biliaire primitive connue depuis 1990 et un ictère. Le bilan hépatique montre une hépatite cholestatique.

La tisane est arrêtée le 17 juin 2013.

Le bilan étiologique, notamment viral, est négatif. Il n'y a pas eu de ponction-biopsie hépatique ni de bilan auto-immun.

---

<sup>98</sup> Astérisis : trouble neurologique caractérisé par des secousses musculaires brusques et brèves, provoqué par l'examen clinique ou spontané, signe d'une atteinte hépatique grave et caractéristique de l'encéphalopathie hépatique.

### ■ Cas 2013-213

Il s'agit d'une femme de 60 ans, obèse (113 kg), ayant pour antécédents une embolie pulmonaire en 1977, une hypothyroïdie traitée par lévothyroxine, une appendicectomie, une occlusion intestinale, une ligamentoplastie du genou, une cholécystectomie, une amygdalectomie, une ostéotomie de valgisation et une hystérectomie. Elle a consommé de mars/avril 2013 à fin août 2013 deux comprimés par jour de GCA 2700.

La patiente a également consommé de début juillet à fin août deux compléments alimentaires à visée minceur. Elle a consommé pendant cette période de la lévothyroxine au long cours et du paracétamol très ponctuellement (quelques périodes de trois jours de traitement à 2 g/jour pour soulager des douleurs articulaires).

Le 17 septembre 2013, à l'occasion d'un bilan d'asthénie (sans autres symptômes) prescrit par son médecin traitant, une hépatite cytolytique (ASAT à 307 UI/L et ALAT à 812 UI/L) est découverte. Le TP est à 100 %, la bilirubine totale à 10 mg/L, les PAL à 89 UI/L et les GGT à 131 UI/L.

La patiente n'a pas été hospitalisée et des bilans hépatiques réguliers ont été réalisés par le médecin traitant. Le pic d'élévation des transaminases a eu lieu le 20 septembre 2013 (463/988 UI/L). Le bilan hépatique se normalise début novembre 2013. Le bilan étiologique comporte des sérologies virales (VHA, VHB et VHC) négatives.

Le 4 mai 2020, une ponction biopsie hépatique retrouve un foie non fibreux en faveur d'une cause toxique (absence d'hépatite auto-immune et absence de cause virale). Les ASAT sont à 940 UI/L, les ALAT à 2613 UI/L, les PAL à 162 UI/L et les GGT à 100 UI/L, la bilirubine totale est à 296 µmol/L.

Au cours de l'hospitalisation, le bilan s'améliore progressivement.

Devant l'amélioration du bilan biologique (ASAT à 550 UI/L, ALAT à 1 372 UI/L, GGT à 88 UI/L, TP remonté progressivement jusqu'à 76 %, bilirubine à 250 µmol/L dont 185 µmol/L de bilirubine conjuguée) et des critères de résolution de l'hépatite sur la biopsie, le patient rentre à domicile début juin 2020.

### ■ Cas 2016-052

Il s'agit d'une femme de 54 ans, souffrant d'hypothyroïdie et de dépression, traitée au long cours par Lévothyrox, Transilane et Titanoréïne, depuis plus d'un an par Lanzor, depuis plus de 2 ans par Météospasmyl en cures discontinues régulières et depuis plus de 10 ans par fluoxétine.

Depuis deux mois, elle consomme les compléments alimentaires Dolupérine, Harpagophytum articulation (non identifié) et Prêle articulation (non identifié) dans un contexte de sciatalgies. La notion de prise ponctuelle de kétoprofène depuis plus de deux semaines est retrouvée.

Le 28 février 2016, elle est hospitalisée pour un ictère cutanéomuqueux, des urines foncées et des douleurs abdominales mais ne présente pas de fièvre ni d'éruption. Le bilan biologique retrouve une hépatite cytolytique (ASAT à 45 N, ALAT à 52 N, GGT à 10 N, PAL à 2 N, bilirubine totale à 6N et bilirubine conjuguée à 10 N). Il n'y a pas d'insuffisance hépatocellulaire (TP à 82 % et facteur V à 110 %).

Les bilans étiologiques infectieux et auto-immun sont négatifs (sérologies VHB, VHC, HIV, CMV et EBV négatives ; IgM positive à herpès virus mais PCR négative). L'échographie n'a pas montré de dilatation des voies biliaires intra- et extra-hépatiques.

La patiente arrête la prise des compléments alimentaires, de Lanzor, de Météospasmyl et de la fluoxétine le 28 février 2016 mais poursuit la prise de Lévothyrox, de Transilane et de Titanoréïne.

L'évolution est lentement favorable depuis l'admission, à l'exception de l'hyperbilirubinémie qui se majore pendant une semaine (intensité maximale bilirubine totale à 13 N et conjuguée à 23 N le 7 mars) avant de commencer à régresser sur le dernier bilan disponible du 9 mars



(ASAT à 40 N, ALAT à 33 N, GGT à 10 N, PAL à 1,7 N, bilirubine totale à 12 N et bilirubine conjuguée à 21 N).

#### ■ Cas 2017-185

Il s'agit d'une femme de 55 ans, présentant un syndrome de Lynch avec un adénocarcinome colique opéré en 2005. Elle a présenté en 2012 un adénocarcinome pancréatique traité par duodéno pancréatectomie céphalique suivi d'une récurrence en 2013 (traitement par Abraxane et Gemzar) et d'avril à septembre 2016 (protocole FOLFIRI). A la suite d'une réponse partielle et à la demande de la patiente, une pause thérapeutique est appliquée depuis septembre 2016. Le 1<sup>er</sup> septembre 2016, elle débute le complément alimentaire Curcumactif 2 et le 1<sup>er</sup> octobre 2016 le complément alimentaire Lapacho Bromélaïne.

Elle déclare ne pas consommer d'alcool et ne pas avoir voyagé récemment.

Une consultation de suivi début avril 2017 montre une stabilité du ganglion et une biologie normale.

Début mai 2017, elle note l'apparition de douleurs abdominales qui la conduisent à utiliser du paracétamol (maximum 3 g/j). Ses urines sont plus foncées mais les selles ne sont pas décolorées.

Du 19 au 21 mai, elle présente de la fièvre (39°C). Aucun traitement antibiotique probabiliste n'est prescrit.

	ASAT	ALAT	PAL	GGT	Bilirubine totale	CRP
16/07/2015	30	34	171	23	6	
29/12/2015	38	31	202	48	4,5	
06/03/2016	38	61	149	63	2,4	
11/07/2016	31	34	234	29	2,8	
01/09/2016	Début de la consommation de Curcumactif 2					
01/10/2016	Début de la consommation de Lapacho-bromélaïne					
13/10/2016	47	188	264	337	2,7	
24/01/2017	27	33	24	33	6,3	
04/04/2017	32	34	211	21	8,2	normale
12/05/2017	153	455				
15/05/2017	53	196			11	
20/05/2017	Début de la consommation de DPR					
	297	373	530	507	36	150
23/05/2017	245	367	646	592	25,4	57,7
Fin mai début juin : Arrêt des trois compléments alimentaire (date précise inconnue)						
01/06/2017	245	301	995	918	11,8	
07/06/2017	168	173	782	707	6,3	
28/06/2017	57	69	412	371	4,7	
06/07/2017	48	57	320	251	5,6	

Le 20 mai, un scanner montre une hépatomégalie sans dysmorphie. Il n'y a pas de signe de reprise évolutive. L'adénopathie sus clavulaire gauche est stable. Le diagnostic de cytolysse hépatique avec ictère cholestatique sans dilatation des voies biliaires est posé. Elle débute la consommation du complément alimentaire DPR.

Elle est hospitalisée du 23 au 25 mai. L'examen clinique (abdominal, cardio-vasculaire, pulmonaire et neurologique) à l'arrivée dans le service est normal. La NFS est normale et le TP à 107 %.

Le 25 mai, l'ensemble du bilan viral (EBV, HSV, VZV, CMV, VHB, VHC, VHA, VHE) et auto-immun est négatif. Une angiocholite de reflux récente sur l'anastomose bilio-digestive est évoquée.

Fin mai - début juin (date inconnue) elle arrête les trois compléments alimentaires.

La ponction biopsie hépatique réalisée le 21 juin retrouve une architecture hépatique conservée et une inflammation portale avec stéatose modérée sans atteinte hépatique associée. Il n'y a pas d'obstacle visualisé sur les voies biliaires.

Le 10 juillet l'examen clinique montre que le poids est stable, l'abdomen souple et indolore. Il n'y a plus d'ictère cutanéomuqueux.

#### ■ Cas 2018-068

Il s'agit d'une femme de 56 ans, aux antécédents et traitements inconnus.

En janvier 2018, elle débute la consommation du complément alimentaire Curcuma LC.

Le 20 mars 2018, elle est hospitalisée pour une hépatite mixte, qui aurait débuté vers la 2<sup>e</sup> semaine de mars, avec une cytolysse en ALAT à près de 2000 UI/L et une cholestase avec une bilirubine très élevée (valeur non précisée). Le produit est arrêté le 20 mars.

L'enquête reste négative.

Au jour de la déclaration, mi-avril 2018, l'hépatite a régressé spontanément.

#### ■ Cas 2018-703

Il s'agit d'un homme de 55 ans, souffrant de spondylarthrite ankylosante diagnostiquée en décembre 2016, traitée par anti-inflammatoires et Topalgic. Ces médicaments sont arrêtés en décembre 2017.

Il est traité à partir de janvier 2018 en automédication par paracétamol (1 à 2 g/j) pour des douleurs articulaires. Il consomme également à partir de janvier 2018 le complément alimentaire Curcumine pure 99 % de Lex Natura (trois gélules par jour).

En mars 2018, il présente une asthénie et une anorexie avec un ictère cutanéomuqueux et un prurit.

Le 25 avril 2018, il est hospitalisé et le bilan biologique montre une hépatite mixte avec cholestase ictérique (bilirubine totale à 184 µmol/L, bilirubine conjuguée à 168 µmol/L, GGT à 177 UI/L, PAL à 195 UI/L, ASAT à 976 UI/L et ALAT à 1928 UI/L). Il n'y a pas de syndrome inflammatoire (CRP normale).

Le complément alimentaire et le paracétamol sont arrêtés.

Les sérologies virales (VHA, VHB, VHC et VHE) sont négatives.

L'échographie abdominale retrouve un foie normal sans dilatation des voies biliaires. Le scanner abdominopelvien confirme un foie de taille normale avec une densité homogène, une absence de dilatation des canaux biliaires intra- et extra-hépatiques et une vésicule biliaire alithiasique normale avec paroi fine.

Le bilan immunologique (anticorps antinucléaires, anticorps anti-mitochondries, anticorps anti-muscles lisses, anticorps anti LKM1 et anticorps anti ribosome) est négatif. La recherche d'alpha-1-antitrypsine est négative.

Le 16 mai 2018, l'évolution est favorable avec ASAT à 41 UI/L, ALAT à 153 UI/L, bilirubine conjuguée à 27,8 µmol/L, GGT à 103 UI/L et TP à 100 %. L'ictère cutanéomuqueux et le prurit cutané ont disparu.

#### ■ Cas 2019-022

Il s'agit d'une femme de 38 ans, présentant des antécédents de migraines et de cervicalgies. Elle ne consomme pas d'alcool, il n'y a pas de prise de toxiques et pas de notion de voyage.

Aux alentours du 7 janvier, elle consomme du paracétamol (2 g/j) pour des migraines.

Le 14 janvier 2019, elle débute la consommation des compléments alimentaires Curcuméga et Oléocaps 2.

Le 18 janvier, elle présente un prurit au niveau des mains et des pieds puis un ictère avec des selles décolorées et des urines foncées, associés à une asthénie physique et une anorexie. Après le début des symptômes, elle prend un Xanax et du Primpéran (trois prises).

Le 24 janvier, elle arrête les deux compléments alimentaires.

Le 25 janvier, elle consomme le complément alimentaire Ristabil.

Le 28 janvier, elle est hospitalisée. Une hépatite mixte (ASAT à 984 UI/L, ALAT à 2337 UI/L, GGT à 356 UI/L et PAL à 184 UI/L) sans critère de gravité (TP 100 %, créatininémie normale) est mise en évidence. La bilirubine totale est à 117 µmol/L et la conjuguée à 105 µmol/L. Les sérologies virales VHA, VHB, VHC, VHE, CMV, VIH et EBV sont négatives. Le bilan auto-immun est négatif. L'échographie abdominale conclut à une hépatomégalie gauche homogène. Il n'y a pas d'épanchement péritonéal. Elle ne présente pas de signe d'encéphalopathie hépatique.

Le 2 février, elle sort de l'hôpital.

Le 4 mars, elle réalise un bilan sanguin. La bilirubine est normale, les ASAT sont à 35 UI/L, les ALAT à 72 UI/L, les GGT à 59 UI/L et la PAL à 60 UI/L.

#### ■ Cas 2019-413

Il s'agit d'une femme de 22 ans, présentant une acné sévère du visage traitée par Curacné (20 mg/j) depuis le 15 novembre 2018. Elle a déjà été traitée par Curacné en 2015 sans incident.

Elle bénéficie d'un contrôle biologique hépatique tous les trois mois.

Aux alentours du 17 juin 2019, elle débute la consommation du complément alimentaire 33 Burn.

Le 24 juin 2019, au dernier contrôle biologique, une augmentation des transaminases est découverte avec ASAT à 3 N et ALAT à 1,2 N. Le reste de la biologie est normal par ailleurs.

Il n'y a pas notion de prise d'autres médicaments ni d'alcool.

Le complément alimentaire est arrêté et Curacné est poursuivi pour l'instant.

#### ■ Cas 2019-645

Il s'agit d'une femme de 62 ans, obèse (IMC à 32), avec des antécédents de migraines. Elle ne prend habituellement ni médicaments, ni plantes, ni champignons. Elle a une consommation d'alcool occasionnelle.

En mai 2017, un bilan hépatique demandé par le médecin du travail montre une cytolysse et une cholestase modérée, avec des GGT augmentées.

Entre juillet et octobre 2017, elle consomme le complément alimentaire Colonrenove à visée amaigrissante.

Le 10 novembre, une asthénie, des nausées, des diarrhées avec des selles décolorées, des urines foncées, un ictère sans prurit apparaissent. Elle présente une douleur à l'hypocondre droit et une lombalgie droite. Elle présente également une altération de l'état général avec perte de 5 kg en un mois et une anorexie.

Elle consulte son médecin généraliste à trois reprises qui lui prescrit un traitement symptomatique et un bilan biologique. Il montre une cytolysse hépatique prédominant en ALAT à 291 UI/L et des ASAT à 156 UI/L, une cholestase avec PAL à 159 UI/L, GGT à 552 UI/L et bilirubine à 84 µM et un syndrome inflammatoire avec une CRP à 47 mg/L. La lipase est normale.

Le 20 novembre 2017, elle est admise aux urgences. La biologie montre une anémie à 11,8 g/dL, une macrocytose à 103, une thrombopénie à 143 G/L et des leucocytes à 7770/mm<sup>3</sup>. Il n'y a pas de troubles hydro-électrolytiques, la fonction rénale est normale. Le TP est à 19 %, les ASAT à 117 UI/L, ALAT à 145 UI/L, les GGT sont à 470 UI/L, le facteur V à 31 %, la bilirubine à 127 µM. L'albuminémie est à 23 g/L.

La TDM abdominopelvienne révèle une cirrhose constituée de type micronodulaire, sans lésion focalisée individualisable patente et sans thrombose portale. Il n'y a pas de lithiase vésiculaire, pas d'argument évident en faveur d'une angiocholite. Le pancréas est homogène. Il y a un épanchement péri et sous-hépatique et une splénomégalie à 131 mm.

Il n'y a pas de notion de contagé ni de voyage récent, pas d'intoxication alcoolotabagique, pas de prise d'autres toxiques, pas de rapport sexuel à risque, pas de consommation de champignons.

Sur le plan cardiovasculaire, elle ne présente pas de signe d'insuffisance cardiaque en dehors d'œdèmes des membres inférieurs modérés.

Sur le plan étiologique :

- Perturbation du bilan martial : fer à 15,5 µM, Tf à 0,6 g/L, CST à 103,3% et ferritine à 4067 ng/mL ;

- Vitamine B12 > 2 000 µg/L, vitamine B9 normale ;

- Electrophorèse : bloc β2-gamma globulines et hypergammaglobulinémie, compatible avec un syndrome inflammatoire modéré associé avec une hypoalbuminémie importante ;

- Sérologies VHA, VHB, VHC, VHE, syphilis, VIH négatives ;

- Anticorps des hépatites auto-immunes négatifs également ;

- CMV : IgG à 105,2 et IgM à 1,3 ;

- EBV : VCA IgM à 0, VCA IgG à 6,34, EBNA IgG à 3,06 ;

- Anticorps anti-muscle lisse, anti-mitochondries, anti-LKM1, Anti-LC1, anti-cell pariétales et anti-endomysium négatifs.

Le 24 novembre, elle présente une petite thrombopénie à 137 G/L et une anémie avec hémoglobine à 10,9 g/dL. La cytolyse est en amélioration avec ASAT à 105 UI/L et ALAT à 34 UI/L, PAL à 342 UI/L, GGT à 59 UI/L, bilirubine en augmentation à 296 à prédominance conjuguée. Le TP est à 19 %.

Le 27 novembre, elle présente une encéphalopathie sans signe de flapping, une dégradation de la fonction rénale, le TP est à 15 % et le facteur V à 21 %. Un bilan pré greffe est lancé.

Une ponction biopsie hépatique est réalisée, il retrouve un aspect de cirrhose micronodulaire constitué sans élément évocateur d'une hépatite auto-immune. Il existe une stéatose avec quelques lésions de clarification hépatocellulaire associée à de rares corps de Mallory. Il existe une hépatosidérose probablement secondaire dans ce contexte.

Le 28 novembre, elle présente une dyspnée avec une désaturation à 90 % nécessitant la mise sous oxygène. Il existe un souffle pleural à droite. Le gaz du sang retrouve un pH à 7,36, une pO<sub>2</sub> à 64 mmHg, une pCO<sub>2</sub> à 28 mmHg, une saturation à 92 %. La radiographie thoracique retrouve un épanchement pleural bilatéral. Une ponction d'ascite de 3 L est réalisée. De la Rocéphine est introduite. Il n'est pas retrouvé d'argument pour une étiologie infectieuse. Le tableau est plutôt compatible avec une insuffisance respiratoire aiguë sur décompensation œdémato-ascitique globales avec des épanchements pleuraux bilatéraux.

Sur le plan hépatique, la cholestase se majore avec bilirubine totale à 760 µmol/L avec un TP à 16 %. Le syndrome hépatorénal est d'évolution favorable sous Glypressine. La créatinine passe de 196 à 126 µmol/L avec une diurèse conservée.

Le 2 décembre 2017, une transplantation hépatique est réalisée.

Le 4 décembre, une reprise de fonction du greffon est observée avec un facteur V à 135 %, un TP à 82 %, une bilirubine en baisse à 178 µmol/L. Une amélioration des signes d'encéphalopathie est constatée après la levée de la sédation.

Le diagnostic posé est celui d'une aggravation brutale d'une cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire et défaillance multiviscérale.

#### ■ Cas 2020-058

Il s'agit d'une femme de 60 ans ayant des antécédents d'hépatite sans précision dans l'enfance, de polyarthrite rhumatoïde, d'hypertension artérielle, d'œsophagite, de cholécystectomie pour colique hépatique (en 2010), de nodule thoracique latérobasal inférieur

gauche et de kystes rénaux. Elle n'a pas d'antécédents personnels de cholestase gravidique ni d'antécédents familiaux de troubles hépatiques. Elle a un antécédent familial de cancer colorectal (dernière exploration endoscopique en 2015).

Elle est traitée par Nebivolol 5 mg, Acupan si besoin, cimétidine, Gaviscon et Ogast. Elle prend un traitement de phytothérapie depuis 2 ans : *curcuma longa*, *pinu montana* et préparation magistrale (*allium cepa*, *aurum metallicum*, *betula alba*, *cartilago*, *formica*, *stannum metallicum*). En juin 2019, elle a fait une cure d'AINS par Ketoprofen deux comprimés par jour sur trois jours. Il n'y a pas de contexte éthylique chronique ni toxique.

Elle a plusieurs animaux (chat, chien, perruche, canard, pigeon). Il n'y a pas de voyage récent ni de notion de contage.

En janvier 2020, elle débute la consommation du complément alimentaire GCA 2700.

Début février 2020, elle présente un épisode d'alternance de diarrhée-constipation avec de selles décolorées et des vomissements suivis une semaine plus tard d'un ictère. Les bilans biologiques montrent une bilirubine allant jusqu'à un maximum de 200 µmol/L (prédominance conjuguée); ASAT à 32 N, ALAT à 42 N, GGT à 7 N, PAL à 2 N, TP > 100 %, CRP à 14 mg/L sans jamais de fièvre ni frisson. Il n'y a pas d'altération de l'état général.

Le 13 février, elle est hospitalisée et le complément alimentaire, l'Ogast et la phytothérapie sont arrêtés.

Les sérologies VHA, VHE, VHB, VHC, EBV, CMV, parvovirus B19, HTLV sont négatives. Les PCR HSV et EBV sont négatives.

L'EPP ne montre pas de bloc bêta-gamma. Il n'y a pas de déficit en alpha-1-globuline. Le bilan auto-immun est négatif pour AAN, anti-LKM1 et anti-mitochondries. Les anticorps anti-muscle lisse sont positif (1/160), Anti SP100 et GP210 positifs.

Il y a une discrète augmentation des IgA 2,93 g/L (N>2,62), IgG N, IgM bas 0,53 g/L.

L'échographie doppler hépatique puis la tomodensitométrie abdomino-pelvienne montrent un foie homogène, de taille normale aux contours réguliers, sans lésion focale suspecte ; adénopathie hilare hépatique de 12 mm ; perméabilité du tronc porte et des veines sus-hépatiques ; pas d'épanchement intrapéritonéal ; pas de lithiase des voies biliaires ni dilatation canalaire ; pas d'anomalie pancréatique ; reins multikystiques bosniak 1 ; un nodule de 4mm sous pleural du lobe inférieur droit et quelques ganglions scissuraux et intrapulmonaires.

Le 25 février 2020, la ponction biopsie hépatique montre une hépatite aiguë cholestatique majeure prédominant en péricentrolobulaire, sans fibrose. Infiltrat inflammatoire des lobules et des espaces portes par des lymphocytes, de rares plasmocytes et quelques polynucléaires éosinophiles. Pas de ductopénie, ni de métaplasie biliaire des hépatocytes périportaux. Discrètes lésions de cholangite.

Le 3 mars 2020, le bilan montre un TP à 100 %, bilirubine à 48 µmol/L, ASAT à 165 UI/L, ALAT à 459 UI/L, GGT à 90 UI/L, PAL à 169 UI/L.

Le 19 mars, elle présente un bon état général avec une disparition de l'ictère cutané, ne persistant que discrètement au niveau des conjonctives. Elle n'a pas de prurit. Elle présente des épigastralgies et des reflux intermittents depuis l'arrêt de l'IPP. Son appétit est conservé. Son transit est toujours un peu perturbé avec des selles molles quotidiennes. Il n'y a pas de trace de saignement digestif extériorisé.

Un traitement par Cholurso est débuté progressivement.

### ■ Cas 2020-093

Il s'agit d'une femme de 29 ans (IMC à 21), sans antécédent et sous implant contraceptif (Nexplanon) depuis 2018.

Le 1<sup>er</sup> avril 2018, elle débute la consommation du complément alimentaire Anaca 3 (quatre gélules par jour), relayé par Anaca 3+ Perte de poids (quatre gélules par jour) depuis début 2019.

Le 10 avril 2020, elle arrête le complément alimentaire.

Le 12 avril, elle présente une douleur abdominale aiguë initialement diffuse puis localisée à l'épigastre et à l'ombilic associée à un trouble digestif s'accompagnant de vomissements.

Le 13 avril, en l'absence d'amélioration, elle consulte un médecin. Elle ne présente pas de trouble du transit, pas de fièvre, les conjonctives sont non ictériques, il n'y a pas de signe d'encéphalopathie hépatique ni d'ascite. Un traitement par paracétamol, Spasfon et Vogalène est prescrit. Elle prend 1 g de Dafalgan l'après-midi et 1 g pendant la nuit.

Le bilan biologique, réalisé en ville, retrouve un bilan hépatique perturbé avec une cytolyse. Elle est alors adressée aux urgences. Le bilan biologique de contrôle retrouve une hypokaliémie, des ASAT à 700 UI/L, ALAT à 6798 UI/L, bilirubine totale à 28 µmol/L, TP à 56 % et facteur V à 39 %.

Le 14 avril, une échographie abdominale est réalisée. Elle ne retrouve pas d'anomalie notable. Il n'y a pas de dilatation des voies biliaires. Les veines sus-hépatiques et tronc porte sont perméables.

Le 15 avril, elle est adressée au service d'hépatologie. L'examen clinique initiale montre une douleur de l'hypochondre droit à la palpation abdominale, il n'y a pas d'encéphalopathie hépatique. On note un subictère conjonctival. Il n'y a pas d'anomalie au niveau cardiovasculaire ni pulmonaire. Le bilan biologique retrouve un TP à 44 %, facteur V à 23 %, ASAT à 4062 UI/L, ALAT à 3559 UI/L, bilirubine totale à 23 µmol/L. La recherche de SARS-CoV2 est négative.

Les sérologies virales VHA, VHB, VHC et VHE sont négatives, de même que les PCR. La recherche d'auto-anticorps est négative, il n'y a pas d'élévation des immunoglobulines G. Une ponction biopsie hépatique par voie transjugulaire est réalisée. L'histologie retrouve une hépatite aiguë sus-massive avec 40 % de nécrose hépatocytaire. Un caractère très systématisé centrolobulaire des lésions est observé. Il n'y a pas d'argument pour une cause auto-immune. L'histologie est en faveur d'une cause toxique.

Une amélioration spontanée de la cytolyse est observée avec une récupération du TP à 68 % le 17 avril et à 82 % le 18 avril.

Le 20 avril, la patiente regagne son domicile.

Devant l'amélioration spontanée, sans argument pour une origine virale, et des caractéristiques histologiques, l'hypothèse principale retenue par les médecins reste celle d'une atteinte toxique.

Le 20 mai, elle est revue en consultation. Il n'y a pas de plainte fonctionnelle. Elle a présenté une asthénie prolongée mais commence à récupérer un peu. Sur le plan biologique, on note une normalisation progressive du bilan hépatique avec des ALAT à 58 UI/L, ASAT à 54 UI/L, GGT à 49 UI/L, PAL à 49 UI/L et TP à 88 %.

#### ■ Cas 2020-105

Il s'agit d'un homme de 43 ans (IMC de 23,8), ayant pour antécédents un psoriasis, une hémophilie A mineure (Facteur VIII à 22% en 2019), une appendicectomie (1987). Il n'a pas de traitement médicamenteux et consomme de l'alcool occasionnellement.

Du 15 mai au 15 août 2019, il consomme les compléments alimentaires Curminal (trois comprimés par jour), Xénosulf (deux comprimés par jour) et Tricatione, sans effet indésirable. Le 15 février 2020, il reprend la consommation de ces compléments alimentaires dans un contexte de rupture des ligaments croisés (début 2020).

Le 17 avril 2020, un ictère cutanéomuqueux cholestatique apparaît associé à des ballonnements abdominaux motivant une consultation chez son médecin traitant. Les compléments alimentaires sont arrêtés le jour même.

Devant une cytolyse hépatique (ASAT > 1000 UI/L, ALAT à 2700 UI/L et bilirubine totale à 127 µmol/L), le médecin oriente le patient vers les urgences où un traitement par Fluimucil et par supplémentation vitamine K est instauré. A l'entrée, l'examen clinique est sans particularité en dehors de l'ictère cutanéomuqueux et d'une asthénie. Le TP initialement à 72 % chute à 55 %.

Un scanner thoraco-abdominopelvien est réalisé et ne retrouve pas d'anomalie à l'étage thoracique. Le foie est homogène sans lésion focale. La veine porte est légèrement dilatée mais bien opacifiée.

Des recherches de sérologies virales sont effectuées et ne retrouvent aucune étiologie d'infection (VIH, VHC, CMV, toxoplasmose, HSV2, négatives, vaccination VHB, immunisation ancienne pour EBV, HSV1 et VZV). Les ACAN sont à 80 (titre non significatif), les autres auto-anticorps (anti-muscles lisses, mitochondries, LKM, cytosol) sont négatifs. Les dosages des IgA et des IgG sont normaux. Le cuivre sérique est normal.

Le 30 avril, il est hospitalisé. Il n'y a pas de sepsis, ni d'hépatomégalie palpée. Il n'y a ni ascite ni encéphalopathie hépatique. Il n'y a pas d'hémorragie digestive. On retrouve un ictère marqué. L'examen biologique montre des ASAT 1433 UI/L, ALAT 3794 UI/L, bilirubine conjuguée 242 µmol/L (bilirubine totale à 334 µmol/L), GGT à 154 UI/L, PAL à 191 UI/L. L'albuminémie est à 44 g/L. Le facteur V est à 121 %. L'ionogramme sanguin et la fonction rénale sont normales, il n'y a pas de syndrome inflammatoire. Le dosage de la céruléoplasmine n'est pas abaissé.

Un doppler confirme la perméabilité du tronc porte et des branches, sans ralentissement du flux. Les veines sus-hépatiques sont également bien perméables avec un flux triphasique. Il n'y a pas d'anomalie biliaire. Le foie est de taille normale avec des contours réguliers.

La sérologie hépatite A retrouve des anticorps totaux et des IgM négatifs. Il n'y a pas d'IgM anti-VHE, la recherche d'ARN est également négative. La sérologie en faveur d'une immunisation pour l'HHV6, la PCR est négative. La PCR HHV8 est négative (sérologie non disponible), de même que pour le parvovirus B19 et le SARS-COV-2 de la Covid19. Les charges virales VHC, CMV, HSV et VZV sont négatives. La charge EBV est détectable mais non quantifiable.

Les hémocultures mycologiques sont négatives, les hémocultures bactériologiques sont stériles à cinq jours. L'ECBU est stérile.

Le dosage de l'alpha1-antitrypsine est effectué (résultats non disponibles). L'AFP est à 6,8 µg/L et l'ACE à 0,9 µg/L. Le dosage des immunoglobulines est très légèrement augmenté avec des IgG à 16 g/L.

## ANNEXE 4

### **Note d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une demande d'analyse des listes d'ingrédients des produits transformés contenant du curcuma dans le cadre de l'autosaisine 2019-SA-0111 sur les risques relatifs à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma.**

#### **1. Contexte et objet de la demande**

Dans le cadre de l'autosaisine 2019-SA-0111 concernant les risques relatifs à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma, l'Unité « Evaluation des Risques liés à la Nutrition » (UERN) a sollicité l'Unité « Observatoire des aliments » (UOA), via l'AST interne 2021-ASTDER-25 pour fournir des données concernant la présence de certains ingrédients au sein des produits transformés disponibles sur le marché français. Il a été également demandé d'y adjoindre les données quantitatives étiquetées de ces éléments, lorsque celles-ci sont disponibles.

#### **2. Organisation des travaux**

##### **■ Sources des données utilisées**

Les données utilisées proviennent de la base de données de l'Oqali.

Ce projet, mené conjointement par l'Anses et INRAE, a pour objectif de suivre, au cours du temps, la qualité nutritionnelle de l'offre alimentaire de produits transformés disponibles sur le marché français. Ce suivi est réalisé au niveau des références produit (produit de marque). Cette base de données, intégrant notamment les listes des ingrédients des produits, permet de réaliser un état des lieux des ingrédients utilisés dans les produits transformés disponibles sur le marché français.

La recherche a été effectuée sur 34 812 produits étiquetant une liste d'ingrédients<sup>99</sup> répartis en 31 secteurs alimentaires récoltés entre 2009 et 2018. L'ensemble des données présentées sont issues des emballages des produits.

Il est important de noter que la base de données de l'Oqali ne comprend qu'un seul conditionnement par recette dès lors que l'ensemble des informations disponibles sur les emballages, à l'exception du code barre et du poids, sont identiques. Ainsi par exemple, si la recette de yaourt de la marque X existe sous format 4\*100g et 8\*100g (les informations présentes étant strictement identiques), la base de données Oqali ne comprendra qu'un seul enregistrement, pour l'un d'entre eux. En revanche, la part de marché calculée selon les données Kantar-Panel Worlpanel est calculée en intégrant tous les conditionnements possibles pour ce yaourt de la marque X.

Il faut également noter que seuls les produits considérés dans les derniers suivis sectoriels sont présentés par la suite. Ainsi, si certains produits, pris en compte lors des premiers suivis sectoriels ne sont plus disponibles sur le marché, ceux-ci ne sont pas intégrés dans le présent état des lieux.

---

<sup>99</sup> Dans le cas particulier des fromages tous les produits du secteur ont été considérés car il est possible de ne pas afficher de listes d'ingrédients dès lors que ceux-ci ne comportent que des produits lactés, des enzymes alimentaires et des micro-organismes.



**Tableau 1 : Liste des 31 secteurs actuellement suivis par l'Oqali et effectifs de produits associés (données les plus récentes disponibles par secteur).**

Secteur Oqali	Année(s) de recueil des données	Nombre total de produits considérés	Couverture estimative en pourcentage <sup>1</sup>
Aliments infantiles de diversification	2012	976	88
Aperitifs a croquer	2013	1082	59
Barres cerealieres	2016	181	82
Biscuits et gateaux industriels	2011	2300	65
Boissons Rafrachissantes Sans Alcool	2013	1421	86
Bouillons et potages	2017	788	66
Cereales pour le petit dejeuner	2018	659	87
Charcuterie	2013	1722	64
Chocolat et produits chocolates	2012	1041	74
Compotes	2017	972	90
Confiseries	2017	1255	78
Confitures	2017	781	81
Conserves de fruits	2017	245	76
Fromages	2015	2004	74
Glaces et sorbets	2015	1953	87
Jus et nectars	2013	1637	83
Laits infantiles	2012	129	89
Margarines	2016	109	86
Panification croustillante et moelleuse	2012	1023	76
Plats cuisines appertises	2016	1210	64
Plats cuisines frais	2016	1416	36
Plats cuisines surgeles	2016	2164	65
Preparations pour desserts	2013-2014	329	76
Produits laitiers et desserts frais	2017	3115	87
Produits traiteurs frais	2015	2293	58
Produits transformes a base de pomme de terre	2017	791	85
Sauces chaudes	2017	609	78
Sauces condimentaires	2016	623	80
Sirops et boissons concentrees a diluer	2009-2010	304	69
Snacking surgele	2015	1109	80
Viennoiseries et desserts surgeles	2015	571	72

<sup>1</sup>Couverture estimative en volume, d'après les données Kantar - Panel Worldpanel

## ■ Méthodologie

Les listes d'ingrédients des produits étudiés sont saisies et structurées dans la base de données de l'Oqali. Afin de pouvoir les traiter (puisque un même ingrédient peut être nommé de différentes manières), une nomenclature standard a été développée.

A partir des listes d'ingrédients ainsi codifiées et de la liste des ingrédients demandés, les termes suivants ont été recherchés dans les ingrédients : Curcuma, Curcumine, Curry, Ras el hanout, Tandoori, Massala, Colombo, Moutarde, Moutarde en poudre.

Les produits présentant une quantité chiffrée et exploitable pour au moins un des ingrédients listés ci-dessus ont été identifiés afin de fournir, pour chacun des ingrédients recherchés, et lorsque cela est possible, une moyenne par famille accompagnée des valeurs minimale et maximale.

Pour les références de produits ne contenant aucun des ingrédients précités, un travail supplémentaire de recherche de la liste des termes ci-dessus a également été effectué au sein des noms commerciaux et des dénominations de vente : Indien, Tandoori, Tikka massala, Korma, Dhal, Makhani, Biryani, Pakora, Bhajjis, Thai, Colombo, Chorba, Harira, Samoussa, Couscous, Cari, Carry, Rougail, Rougaille.

### 3. Analyse et conclusions

Les ingrédients correspondant à un étiquetage de précaution pour les allergènes (« peut éventuellement contenir de la moutarde » par exemple) n'ont pas été considérés dans le présent AST. A l'inverse, les ingrédients mentionnés en fin de liste comme contenus dans le produit sont considérés (exemple : « contient : moutarde »).

Parmi les 34 812 produits inclus, répartis en 31 secteurs, 2 487 présentent l'ingrédient curcumine, curcuma ou l'association curcumine et curcuma, classés dans 250 familles Oqali (sur un total de 690 familles). La curcumine est retrouvée dans plus de 75% des produits des familles Bonbons dragéifiés (92,9%) et Assortiments de confiseries (75,5%) du secteur de la Confiserie ainsi que de la famille Choux (83,3%) du secteur des Apéritifs à croquer. Le curcuma est retrouvé dans au moins 60% des produits des familles Hachis parmentier surgelé (66,7%) du secteur des Plats cuisinés surgelés, Soupes avec pâtes et viande ou poisson (63,4%) du secteur des Bouillons et potages, Gnocchis (62,9%) et Couscous (61,1%) du secteur des Plats cuisinés frais ainsi que Hachis parmentier appertisés (60%) du secteur des Plats cuisinés appertisés. L'association curcumine et curcuma est retrouvée dans plus de 20% des produits des familles Paëllas (37,5%) et Hachis parmentier (22,2%) du secteur des Plats cuisinés frais ainsi que Paëllas surgelées (32,1%) du secteur des Plats cuisinés surgelés.

Parmi les produits ne mentionnant pas contenir du curcuma et/ou de la curcumine, 1 421 produits indiquent curry, ras el hanout, tandoori, colombo, massala, moutarde et/ou moutarde en poudre dans leur liste d'ingrédients, répartis dans 150 familles (sur un total de 690 familles Oqali). Il s'agit essentiellement de la moutarde, indiquée dans plus de 90% des produits des familles Autres salades, Autres sandwiches et Salades de carottes du secteur des Produits traiteurs frais (totalité des produits de ces 3 familles), des Mayonnaises allégées en matières grasses du secteur des Sauces condimentaires (totalité des produits de la famille), ainsi que pour 3 familles du secteur des Produits traiteurs frais (Salade de pommes de terre, 95,7% des produits ; Salades de céleri, 92,9% des produits et Sandwiches poissons crudités, 91,1%).

Des quantités relatives aux éléments curcuma, curcumine, curry, ras el hanout, tandoori, colombo, massala, moutarde et/ou moutarde en poudre sont retrouvées dans 72 familles (sur un total de 690 familles Oqali). La plupart des quantités chiffrées étiquetées concernent la moutarde. Pour un grand nombre de ces familles, un seul produit étiquette l'information recherchée, ce qui implique que la valeur de la moyenne n'est pas interprétable et que les données fournies ne correspondent pas forcément à la réalité de la famille considérée (le produit en question pouvant être atypique par rapport aux autres produits).

Enfin, parmi les produits ne mentionnant pas les termes ci-dessus dans leur liste d'ingrédients, 68 produits, répartis dans 20 familles, présentent un des termes recherchés dans leur nom commercial et/ou leur dénomination de vente, sans que les épices et/ou les aromates utilisées ne soient décrites dans leur liste d'ingrédients. Les termes les plus souvent retrouvés, parmi ceux recherchés, sont « couscous » ou « thaï ». Ainsi le terme « couscous » est retrouvé dans le nom et/ou la dénomination de vente de 69% des produits de la famille Couscous ou tajines appertisés du secteur des Plats cuisinés appertisés, sans expliciter les épices et/ou aromates mis en œuvre et sans indiquer les éléments curcuma, curcumine, curry, ras el hanout, tandoori, colombo, massala, moutarde et/ou moutarde en poudre dans leur liste d'ingrédients (en sachant que 7,1% des produits de cette famille présentent l'ingrédient curcumine et/ou curcuma, 11,9% des produits présentent le terme ras el hanout sans indiquer curcumine et/ou curcuma dans leur liste d'ingrédients et que 2,4% des produits précisent contenir de la moutarde en poudre sans indiquer curcumine et/ou curcuma dans leur liste d'ingrédients).

## ANNEXE 5

### **Note d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « l'évaluation de l'exposition de la population française à la curcumine ».**

L'Unité Méthodologie et Etudes (UME) de la Direction de l'Evaluation des Risques (DER) a été sollicitée le 04 décembre 2020 par l'Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition (UERN) pour évaluer l'exposition de la population vivant en France à la curcumine, à partir des données de l'étude INCA3 (2020-ASTDER-27).

#### **1. Contexte et objet de la demande**

Dans le cadre de la saisine 2019-SA-0111 sur l'évaluation des risques relatifs à la consommation de compléments alimentaires contenant du curcuma, l'UERN souhaite disposer de données relatives aux consommations d'aliments contenant de la curcumine et aux expositions de la population à cette substance, à partir des données de l'étude INCA3. La demande d'exploitation de l'étude INCA3 porte plus précisément sur :

1. Identifier les aliments et des compléments alimentaires contenant du curcuma (curcuma brut, curcuma épice seul, curcuma dans mélange d'épices) ou de la curcumine (colorant E100, curcumine utilisée comme ingrédient autre que colorant), consommés dans l'étude INCA3. Au sein de la base INCA3 et des recettes fait-maison, en plus de l'aliment « curcuma », la recherche s'est élargie sur les aliments bruts suivants pouvant en contenir :
  - épice n.s (non spécifié) ;
  - mélange d'épices pour paella ;
  - moutarde aux condiments et aux épices de type savora ;
  - moutarde n.s (non spécifiée).
2. Calculer l'exposition à la curcumine de la population, séparément chez les enfants et les adultes selon les deux approches suivantes :
  - Approche « réglementaire » utilisant la teneur maximale en curcumine fixée par la réglementation pour les produits alimentaires concernés ;
  - Approche « réaliste » utilisant la teneur réelle en curcumine.
3. Identifier les aliments contributeurs pour les deux approches
4. Comparer les expositions observées aux valeurs de référence
5. Décrire les individus exposés, en fonction de leur âge, sexe et région d'habitation.

La valeur de référence retenue est la Dose journalière tolérable (DJT) définie par l'Efsa pour les enfants et les adultes : 3 mg/kg pc/j

#### **2. Organisation des travaux**

L'AST interne a été réalisé par l'UME de la DER selon la méthodologie présentée ci-après.

##### **2.1. Données utilisées : Etude INCA3 (2014-2015)**

La 3<sup>ème</sup> étude Individuelle nationale des Consommations Alimentaires (INCA3) est une enquête transversale visant à estimer les consommations alimentaires et les comportements en matière d'alimentation des individus vivant en France. L'étude a été menée entre février 2014 et septembre 2015 auprès d'un échantillon représentatif d'individus vivant en France métropolitaine (hors Corse).

Les individus ont été sélectionnés selon un plan de sondage aléatoire à trois degrés (unités géographiques, logements puis individus), à partir du recensement annuel de la population de 2011, en respectant une stratification géographique (région, taille d'agglomération) afin d'assurer la représentativité sur l'ensemble du territoire. Deux échantillons indépendants ont été constitués : un échantillon « Enfants » (0-17 ans) et un échantillon « Adultes » (18-79 ans). Les données recueillies dans l'étude portent sur diverses thématiques en lien avec l'évaluation des risques nutritionnels ou sanitaires liés à l'alimentation : consommations d'aliments, de boissons et de compléments alimentaires, habitudes alimentaires, pratiques potentiellement à risque au niveau sanitaire, connaissances et comportements en matière d'alimentation. Afin d'assurer la représentativité nationale des résultats présentés, les individus participants ont fait l'objet d'un redressement. Ce redressement a été réalisé séparément chez les enfants et chez les adultes en tenant compte de variables géographiques et socio-économiques.

### **2.1.1. Données sur les consommations alimentaires détaillées et les ingrédients**

#### **■ Méthode de recueil des consommations alimentaires**

Les consommations alimentaires des individus ont été recueillies sur 3 jours non consécutifs (2 jours de semaine et 1 jour de week-end) répartis sur environ 3 semaines, par la méthode des rappels de 24 heures (R24) pour les individus âgés de 15 à 79 ans et par la méthode des enregistrements de 24h (via un carnet alimentaire) pour les individus âgés de 0 à 14 ans. Pour les 3 jours sélectionnés, les individus devaient décrire leurs consommations alimentaires en identifiant tous les aliments et boissons consommés dans la journée et la nuit précédentes. Ils devaient les décrire de façon aussi détaillée que possible et les quantifier à l'aide notamment d'un cahier de photographies de portions alimentaires et de mesures ménagères. Quel que soit l'âge, les interviews étaient conduites par téléphone, à l'aide du logiciel standardisé GloboDiet, par des enquêteurs professionnels spécifiquement formés aux méthodes mises en œuvre et à l'utilisation du logiciel.

Lors du recueil des consommations alimentaires, certains plats étaient considérés comme des recettes et une décomposition en ingrédients était proposée à l'individu, avec possibilité de modifier la nature et la quantité des ingrédients de la recette (ajout, substitution, suppression). Les autres aliments n'ont pas été détaillés en ingrédients au moment du recueil pour ne pas alourdir la charge de réponse à l'étude. Ces aliments ont donc été décomposés en ingrédients *a posteriori*.

#### **■ Base de recettes décomposées en ingrédients**

Parallèlement à l'étude INCA3, une base de recettes a donc été constituée dans le cadre d'une Convention de recherche et développement (CRD) avec le CREDOC. Cette base des recettes comprend :

1. les recettes standard proposées au moment du recueil,
2. les aliments complexes déclarés faits maison les plus cités dans l'étude INCA3 (ex : tarte aux pommes = pâte à tarte, crème pâtissière, pommes), décomposés à l'issue du recueil.

Pour ces derniers, la recette correspond à une recette générique moyenne résultant de la combinaison des 5 recettes les plus consultées sur internet. Le choix des ingrédients et leur quantification dans la recette générique a fait l'objet d'une méthodologie précise définie par l'Anses, afin de standardiser la décomposition des recettes et de s'assurer d'obtenir des recettes génériques représentatives de ce que pourraient être les recettes maison de ces aliments.

Ces recettes fait-maison génériques ont été affectés à tous les aliments complexes correspondants, quelle que soit l'origine déclarée (fait-maison, industrielle ou artisanale...), de façon à permettre l'identification des ingrédients d'intérêt dans l'ensemble de l'alimentation.

#### **■ Base sur l'étiquetage Oqali (cf. notes AST détaillées de l'UOA)**

L'UOA a été sollicité pour fournir la liste des familles de produits industriels incluant, parmi, leurs ingrédients, les termes suivants : Curcuma, Curcumine, Curry, Ras el hanout, Tandoori, Massala, Colombo, Moutarde.

Pour les références produits ne contenant aucun des ingrédients précités, un travail supplémentaire de recherche de la liste des termes ci-dessous a également été effectué au sein des noms commerciaux et des dénominations de vente : Indien, Tandoori, Tikka massala, Korma, Dhal, Makhani, Biryani, Pakora, Bhajjis, Thai, Colombo, Chorba, Harira, Samoussa, Couscous, Cari /Carry, Rougail / Rouguaille.

### 2.1.2. Compléments alimentaires

#### ■ Données de consommation de compléments alimentaires

Dans l'étude INCA3, la définition de « complément alimentaire » (CA) ne correspond pas strictement à la définition réglementaire, mais comprend également les médicaments pouvant apporter des nutriments ou extraits de plantes. La définition fournie aux participants était la suivante : « *Les compléments alimentaires sont des produits ayant pour but de compléter l'alimentation et constituant une source concentrée de micronutriments ou d'autres substances comme des vitamines, des minéraux, des acides aminés, des protéines, des acides gras essentiels, des phyto-œstrogènes... Certains médicaments, prescrits ou non par un médecin, remboursés ou non, peuvent aussi contenir ces substances nutritionnelles. Dans notre étude, ils seront considérés au même titre que les compléments alimentaires. Ces produits sont destinés à être pris par voie orale et sont conditionnés sous forme de pilules, comprimés à avaler, comprimés effervescents, gélules, capsules, sachets de poudre, sirops, ampoules, gommes...* ». La consommation de ces produits a été évaluée sur une longue période à l'aide d'un questionnaire administré en face-à-face par l'enquêteur au moment de la visite à domicile. Le questionnaire portait sur les 5 produits les plus consommés au cours de la période de référence du questionnaire (1 mois pour les enfants de 0 à 15 mois et moins, 3 mois pour les enfants de 16 à 24 mois, 6 mois pour les enfants de 25 à 35 mois et 12 mois pour les individus de 3 à 79 ans). Pour chaque produit cité ont été recueillis : le nom, la marque, la forme de présentation, le lieu d'achat, la fréquence de consommation et la quantité consommée.

#### ■ Données de composition des compléments alimentaires

Les emballages des compléments alimentaires consommés ont été recueillis par les enquêteurs lorsqu'ils en avaient la possibilité. Les informations disponibles sur les emballages (nom, marque, industriel, forme de présentation, posologie, liste d'ingrédients, liste de constituants, etc.) ont été saisies dans une base de données Access par un prestataire externe. Les informations relatives aux produits dont les emballages n'avaient pu être récupérés ont été complétées *a posteriori* par des recherches sur internet ou auprès des fabricants. Une base content 692 produits différents a été constituée.

### 2.1.3. Effectif et données relatives aux individus

Au total, 5 855 individus, répartis en 2 698 enfants de la naissance à 17 ans et 3 157 adultes âgés de 18 à 79 ans, ont participé à l'étude. Parmi ces 5 855 individus, **4 114** (2 121 adultes et 1 993 enfants) ont validé le volet consommation en répondant à au moins 2 interviews alimentaires et **1 544** (949 adultes et 595 enfants) ont déclaré consommer des compléments alimentaires au sens large. C'est sur cette base que sont établis les résultats de cette note.

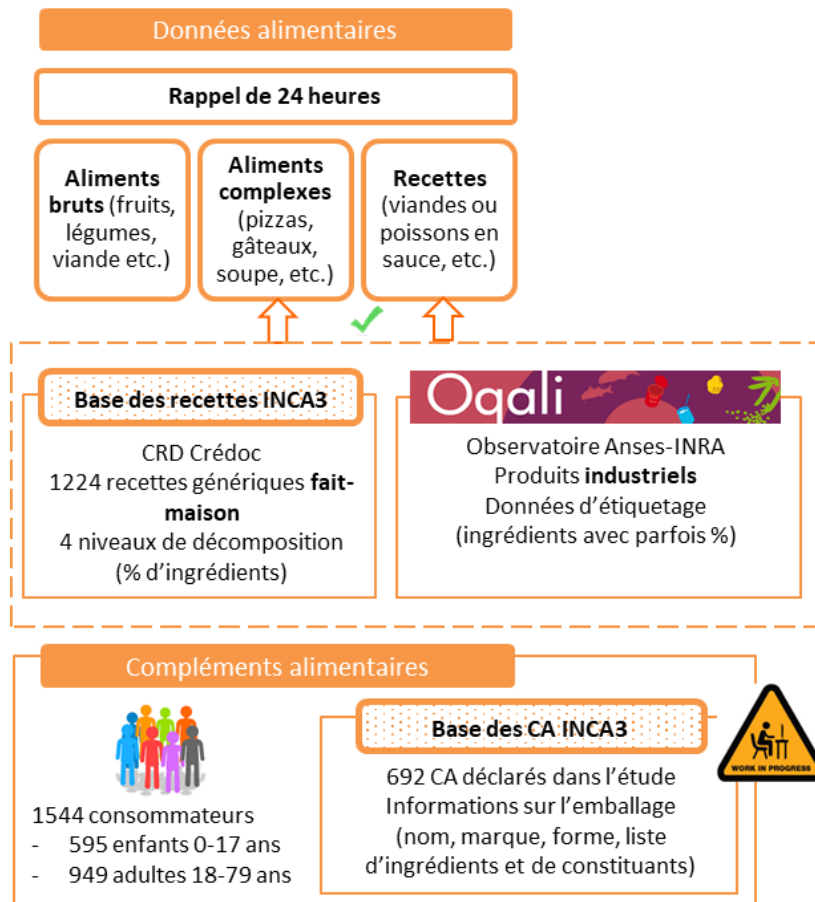
## 2.2. Méthodologie

### 2.2.1. Identification des aliments et ingrédients considérés comme pouvant contenir de la curcumine

Les aliments « curcuma », « épice n.s », « mélange d'épices pour paella », « moutarde aux condiments et aux épices de type savora » et « moutarde n.s » ont été confrontés :

- aux listes d'aliments cités dans l'étude INCA3 et à leurs ingrédients caractéristiques déclarés,
- aux ingrédients utilisés pour décomposer les recettes dans la base des recettes.

Les ingrédients « curcumine / E100 », « curcuma », « curry », « ras el hanout », « tandoori », « massala », « colombo », « moutarde » ont été confrontés aux ingrédients étiquetés dans la base des produits industriels Oqali (cf. notes d'AST UOA) et les ingrédients « curcuma » et « curcumine / E100 » aux listes de constituants et ingrédients des compléments alimentaires disponibles à l'heure actuelle.



### 2.2.2. Affectation des informations issues de l'Oqali pour les produits industriels

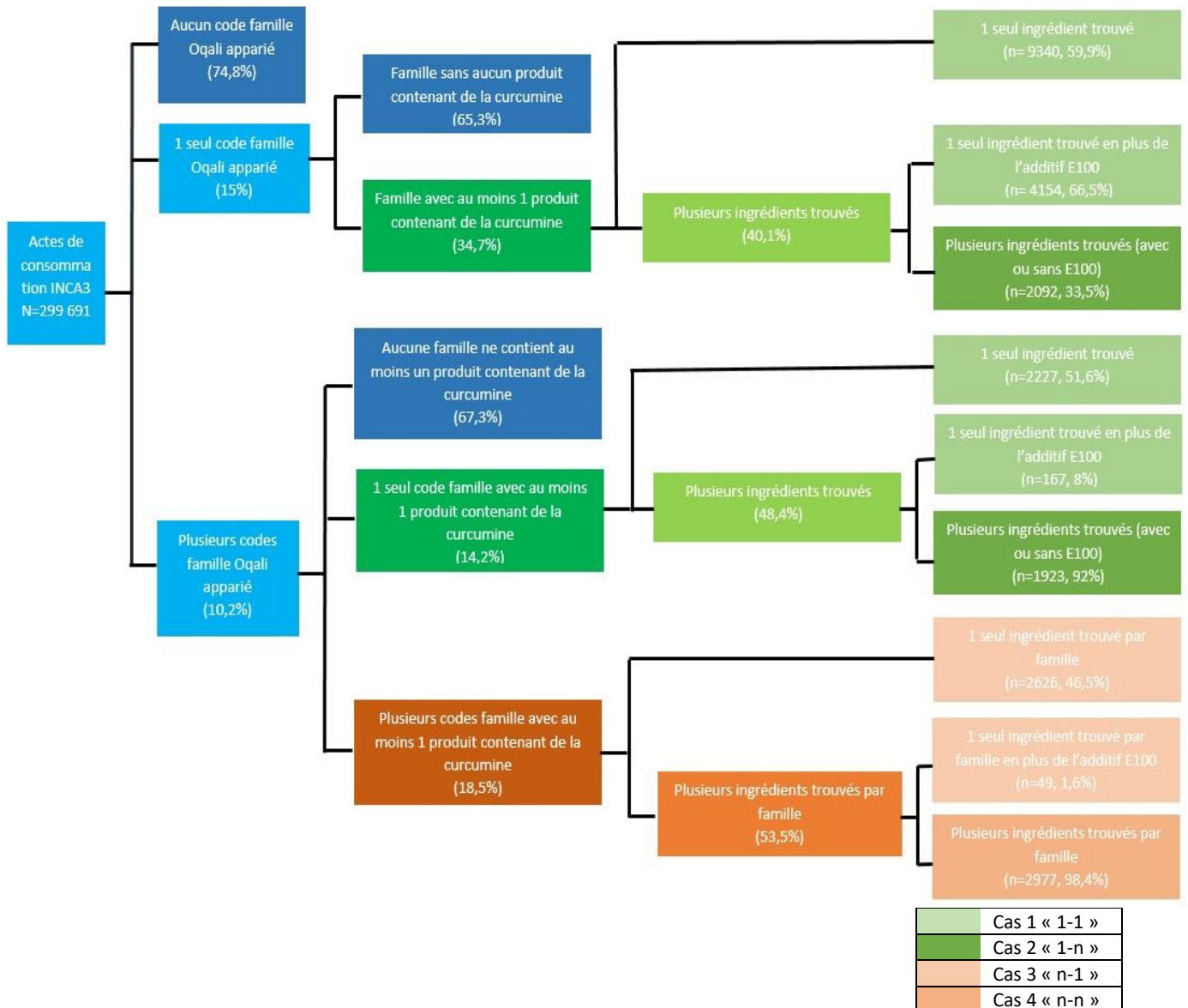
Parmi les 34 812 produits inclus, répartis en 31 secteurs, 2 487 présentent l'ingrédient curcumine, curcuma ou l'association curcumine et curcuma, classés dans 250 familles Oqali (sur un total de 690 familles) :

- La **curcumine** est retrouvée dans plus de 75% des produits des familles Bonbons dragéifiés (92,9%) et Assortiments de confiseries (75,5%) du secteur de la Confiserie ainsi que de la famille Choux (83,3%) du secteur des Apéritifs à croquer.
- Le **curcuma** est retrouvé dans au moins 60% des produits des familles Hachis Parmentier surgelé (66,7%) du secteur des Plats cuisinés surgelés, Soupes avec pâtes et viande ou poisson (63,4%) du secteur des Bouillons et potages, Gnocchis (62,9%) et Couscous (61,1%) du secteur des Plats cuisinés frais ainsi que Hachis Parmentier appertisés (60%) du secteur des Plats cuisinés appertisés.
- **L'association curcumine et curcuma** est retrouvée dans plus de 20% des produits des familles Paëllas (37,5%) et Hachis Parmentier (22,2%) du secteur des Plats cuisinés frais ainsi que Paëllas surgelées (32,1%) du secteur des Plats cuisinés surgelés.

Parmi les produits ne mentionnant pas contenir du curcuma et/ou de la curcumine, 1 421 produits indiquent curry, ras el hanout, tandoori, colombo, massala, moutarde et/ou moutarde en poudre dans leur liste d'ingrédients, répartis dans 150 familles (sur un total de 690 familles Oqali). Il s'agit essentiellement de la moutarde, indiquée dans plus de 90% des produits des familles Autres salades, Autres sandwiches et Salades de carottes du secteur des Produits traiteurs frais (totalité des produits de ces 3 familles), des Mayonnaises allégées en matières grasses du secteur des Sauces condimentaires (totalité des produits de la famille), ainsi que pour 3 familles du secteur des Produits traiteurs frais (Salade de pommes de terre, 95,7% des produits ; Salades de céleri, 92,9% des produits et Sandwiches poissons crudités, 91,1%).

Enfin, parmi les produits ne mentionnant pas les termes ci-dessus dans leur liste d'ingrédients, 68 produits, répartis dans 20 familles, présentent un des termes recherchés dans leur nom commercial et/ou leur dénomination de vente, sans que les épices et/ou les aromates utilisées ne soient décrites dans leur liste d'ingrédients. Les termes les plus souvent retrouvés, parmi ceux recherchés, sont « couscous » ou « thaï ». Ainsi le terme « couscous » est retrouvé dans le nom et/ou la dénomination de vente de 69% des produits de la famille Couscous ou tajines appertisés du secteur des Plats cuisinés appertisés, sans expliciter les épices et/ou aromates mis en œuvre et sans indiquer les éléments curcuma, curcumine, curry, ras el hanout, tandoori, colombo, massala, moutarde et/ou moutarde en poudre dans leur liste d'ingrédients (en sachant que 7,1% des produits de cette famille présentent l'ingrédient curcumine et/ou curcuma, 11,9% des produits présentent le terme ras el hanout sans indiquer curcumine et/curcuma dans leur liste d'ingrédients et que 2,4% des produits précisent contenir de la moutarde en poudre sans indiquer curcumine et/curcuma dans leur liste d'ingrédients).

Après appariement des données de consommation INCA3 aux familles Oqali, 8,5% des actes de consommations correspondent à des familles de produits industriels pouvant contenir de la curcumine (n= 25 555). Cet appariement renvoie vers une ou plusieurs familles et un ou plusieurs ingrédients contenant de la curcumine, comme schématisés dans la figure ci-dessous.



### ■ Comblement des quantités manquantes

Des quantités relatives aux éléments curcuma, curry, ras el hanout, tandoori, colombo, massala et moutarde sont retrouvées dans 98 couples famille - ingrédient, au sein de 72 familles (sur les 310 familles Oqali pouvant contenir de la curcumine). Les chiffres étiquetés concernent majoritairement la moutarde (64%), puis le curry (28%) et enfin le curcuma (5%). La quantité moyenne d'ingrédient dans le produit varie selon les familles entre 0,1 et 24% pour la moutarde (48 familles), entre 0,01 et 3,4% pour le curry (30 familles), entre 0,002 et 1% pour le curcuma (13 familles), entre 0,2 et 1% pour le tandoori (3 familles), entre 0,4 et 4% pour le massala (2 familles) et 2,7% pour le colombo (1 famille) et 0,09% pour ras-el-hanout (1 famille).

Ainsi, tous les produits ne fournissent pas une quantité sur leur étiquetage dans la base Oqali. Pour les couples famille – ingrédient pour lesquels la quantité n'est pas disponible, un premier comblement a été réalisé en suivant les règles suivantes :

1. Extension à certains couples famille – ingrédient des données existantes dans d'autres couples, lorsque ceux-ci sont proches en terme de recette (cf. Annexe 1). Afin de



maximiser l'exposition, les quantités d'ingrédient retenues correspondent aux quantités maximales relevées pour le couple ;

2. Affectation des quantités d'ingrédients disponibles pour des recettes similaires dans la base des recettes faites-maison ;
3. Affectation de la quantité médiane observée dans le secteur Oqali pour l'ingrédient.

#### ■ **Choix des familles Oqali à conserver**

Lorsqu'il n'y a qu'un couple famille – ingrédient pour un acte de consommation donné, il a été conservé (cas 1). Pour les cas 2 à 4, comprenant des choix multiples de familles et/ou d'ingrédients pour un même acte de consommation, des règles de sélection ont été appliquées de façon à ne retenir qu'un seul couple famille – ingrédient :

1. Priorisation des ingrédients de type curcuma ou épices complexes (curry, ras-el-hanout, etc.) pour lesquels la quantité est étiquetée et maximale → maximisation de l'exposition
2. *S'il n'y a aucune quantité étiquetée en curcuma ou autres épices complexes* : Priorisation des ingrédients de type curcuma ou épices complexes (curry, ras-el-hanout, etc.) pour lesquels la quantité est comblée et maximale → maximisation de l'exposition
3. *S'il n'y a aucune quantité comblée en curcuma ou autres épices complexes* : priorisation des ingrédients pour lesquels la quantité de moutarde est étiquetée et maximale → maximisation de l'exposition
4. *S'il n'y a aucune quantité étiquetée en moutarde* : priorisation des ingrédients pour lesquels la quantité de moutarde est comblée et maximale → maximisation de l'exposition
5. *Parmi les lignes restantes* : sélection des familles présentant la part la plus élevée de produits avec de la curcumine (tout ingrédient confondu) → représentativité
6. *Parmi les lignes restantes* : sélection des couples famille – ingrédient présentant la part relative la plus élevée de produits → représentativité
7. *Parmi les lignes restantes* : sélection des familles ou ingrédients représentant le plus grand nombre de produits (effectif absolu) → représentativité

Cette sélection a permis d'attribuer une seule combinaison de famille – ingrédient à chacun des 25 555 actes de consommation correspondant à au moins une famille de produits pouvant contenir de la curcumine (tout ingrédient confondu).

#### ■ **Sélection finale des actes de consommation**

Afin de ne pas artificiellement surestimer l'exposition, compte tenu de la faible proportion de produits pouvant contenir de la curcumine (tout ingrédient confondu) au sein de certaines familles Oqali identifiées, une deuxième sélection a été ensuite opérée pour retenir les actes de consommation finalement comptabilisée comme une consommation d'un produit contenant de la curcumine (tout ingrédient confondu). Cette sélection a été réalisée selon deux méthodes (méthode A et B) :

La méthode A comprend plusieurs étapes :

1. Sélection de tous les actes de consommation appariés à des familles dont 100% des produits contiennent au moins un ingrédient recherché : « Paellas » et « Paellas surgelées » (curcuma, curcumine), « Sauces curry » (curry), « Mayonnaises allégées en matières grasses » ; « Salades de carottes » ; « Salades de betteraves » et

- « Autres salades » (moutarde). Les actes de consommations de produits de type M&M's ont également tous été sélectionnés → *440 actes de consommation* ;
2. Pour les actes de consommations appariés aux secteur des Plats cuisinés appertisés, surgelés ou frais, Produits traiteurs frais, Produits transformés à base de pomme de terre, Snacking surgelé, Charcuterie, Bouillons et potages, Sauces chaudes et Sauces condimentaires :
    - a. sélection de tous les actes de consommation dont la facette 06 (description des ingrédient / arôme de l'acte) ou le nom de l'aliment indique un des termes suivants : «curcuma », « curry », « moutarde » → *112 actes de consommation* ;
    - b. lorsque la facette 06 n'est pas disponible ou renseignée comme « ne sait pas » : des actes de consommation de chaque aliment INCA3 sont retenus aléatoirement à proportion de ce que représentent les produits contenant du curcuma (tout ingrédient confondu) pour cet aliment. Cette proportion est calculée en faisant la somme des effectifs de chaque ingrédient (hors additif E100) de toutes les familles appariées à cet aliment → *1416 actes de consommation* ;
  3. Pour les actes de consommations appariés à des familles contenant de la curcumine en tant qu'additif E100 : des actes de consommation de chaque aliment INCA3 sont retenus aléatoirement à proportion de ce que représentent les produits contenant l'additif curcumine - E100 pour cet aliment. Cette proportion est calculée en faisant la somme des effectifs de produit étiquetant l'additif de toutes les familles appariées à cet aliment → *1564 actes de consommation* ;

La méthode B ne prend pas en compte l'information contenue dans la facette 06 et comprend une seule étape de sélection aléatoire des actes de consommation à proportion de ce que représentent les produits contenant de la curcumine (tout ingrédient confondu) pour cet aliment. Cette proportion est calculée en faisant la somme des effectifs de tous les ingrédients de toutes les familles appariées à cet aliment → *4034 actes de consommation*.

Ainsi sur les 25 555 lignes appariées à une famille Oqali avec des produits contenant au moins un ingrédient recherché, seules 3456 dans la méthode A et 4034 dans la méthode B sont comptabilisées comme une consommation de produits contenant de la curcumine. Cela représente respectivement environ 14,4% et 16,8% de produits contenant de la curcumine (tout ingrédient confondu). Pour rappel, les données Oqali fournissent un état de l'offre, sans pondération par les consommations réelles. Il est donc possible que les taux observés entre l'offre et la consommation diffèrent.

### 2.2.3. Comblement des quantités d'ingrédient manquantes

Afin de calculer l'exposition à la curcumine, il est nécessaire de disposer d'une quantité d'ingrédients pour tous les actes de consommation identifiés comme correspondant à des produits contenant de la curcumine. Les quantités sont calculées de la manière suivante :

- Ingrédients consommés tels quels => quantité de l'ingrédient consommé ;
- Ingrédient d'une recette faite-maison => quantité de la recette consommée \* pourcentage d'ingrédient dans la recette disponible dans la base recette;
- Ingrédient d'un produit industriel => quantité de produit industriel consommé \* pourcentage d'ingrédient dans le produit (étiqueté ou comblé, cf. la méthode présentée en 2.2.2).

Il reste des pourcentages à compléter pour :

- les aliments identifiés comme contenant du curcuma au travers de la facette 06 ;
- les produits industriels Oqali pour lesquels l'information reste manquante après le premier comblement.

Les pourcentages manquants ont été comblés en suivant les règles ci-après :

1. Affectation du pourcentage d'une recette faite-maison similaire pour l'aliment INCA3 et l'ingrédient concerné ;
2. Affectation du pourcentage médian observé pour l'aliment INCA3 et l'ingrédient concerné ;
3. Affectation du pourcentage médian observé pour le groupe INCA3 pour l'ingrédient concerné ;
4. En l'absence totale d'information, dans le cas d'actes de consommations de « pain blanc » dont les facettes 06 indiquent la présence de « curcuma » : une pincée de 1g de curcuma a été attribuée.

Pour obtenir la quantité en curcuma des ingrédients complexes comme les mélanges d'épices (curry, ras-el-hanout, tandoori) et la moutarde, les pourcentages en curcuma des recettes équivalentes faites-maison de la base recette ont été utilisés. Pour les ingrédients « épice n.s » et « mélange d'épices pour paella », les pourcentages en curcuma utilisés sont respectivement de 15% et 24%.

#### 2.2.4. Calcul des expositions individuelles à la curcumine

Pour calculer les expositions, une teneur en curcumine de 50 mg/g de curcuma a été affectée à tous les aliments pouvant contenir du curcuma. En ce qui concerne les quantités de l'additif curcumine (E100) au sein des produits industriels, deux scénarii d'exposition ont été définis :

- **SCENARIO 1 : Approche maximaliste** : les aliments correspondant à une catégorie réglementaire contiennent la teneur maximale autorisée en curcumine définie par l'Annexe II du règlement (CE) n°1333/2008 (cf. Annexe 2). Comme l'additif E100 fait partie du groupe III incluant les colorants alimentaires avec limite maximale combinée, les catégories réglementaires pour lesquelles l'adjonction d'un additif du groupe III est autorisée ont également été considérées. Dans le cas des catégories pour lesquelles aucune limite maximale n'est établie (*quantum satis*), les quantités d'usage maximales utilisées par l'European Food Safety Agency (Efsa) dans son étude de l'exposition en curcumine des produits industriels réalisée en 2014 ont été utilisées (les quantités sont résumées dans l'appendix C du rapport<sup>100</sup>). Ces données sont issues d'un appel à données réalisé par l'Efsa en mai 2013 auprès des professionnels de l'industrie agro-alimentaire.
- **SCENARIO 2 : Approche réaliste** : En l'absence d'information sur les quantités réelles en l'additif E100 au sein des données Oqali, ce sont les quantités d'usage moyennes utilisées par l'Efsa dans son étude de l'exposition en curcumine des produits industriels qui ont été utilisées dans ce scénario (les quantités sont résumées dans

<sup>100</sup> Efsa, <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/3876>

l'appendix C du rapport<sup>101</sup>). Les quantités « réelles » en curcumine au sein des catégories alimentaires qui n'ont pas été prises en compte par l'Efsa dans son calcul de l'exposition par manque de données sont considérées comme nulles.

Le cas échéant, les produits industriels ont été classés dans les catégories alimentaires définies par le règlement (CE) n°1333/2008. Certaines catégories ne sont pas prises en compte dans le calcul de l'exposition à la curcumine pour les raisons suivantes :

- aucun produit correspondant n'a été recueilli par l'enquête INCA3 (01.6.3, 01.7.3, 01.7.6, 02.1, 04.2.4.1, 05.4, 08.2.1, 08.2.3, 08.2.3, 08.2.3, 13.2, 14.2.7.2) ;
- aucune donnée n'est disponible dans la base de données Oqali (05.4, 13.3 et 14) ;
- aucun produit correspondant n'a été identifié par l'Oqali comme contenant de la curcumine (01.7.5, 02.2.2, 04.2.5.2, 04.2.5.3, 09.3).

Le Tableau 1 résume les teneurs en curcumine utilisées par scénario pour chaque catégorie prise en compte dans le calcul des expositions à la curcumine.

**Tableau 1 : Teneurs en curcumine des catégories alimentaires prises en compte dans l'étude selon le scénario maximaliste et le scénario « réaliste »**

Catégorie alimentaire	Scénario maximaliste (en mg/l ou mg/kg)	Scénario « réaliste » (en mg/l ou mg/kg)
Produits laitiers fermentés aromatisés	150	19
Fromages non affinés aromatisés	150	30
Glaces de consommation	150	27
Granules et flocons de pommes de terre séchés	200	100
Confiseries	300	80
Fruits et légumes confits	200	97
Chewing-gum	300	16,6
Produits de boulangerie fine	200	52
Charcuterie	20	18
Pâtes de poisson et de crustacés	100	40
Surimis	500	50
Poisson fumé	100	20
Assaisonnements	500	249
Moutarde	300	73
Soupes, potages et bouillons	50	21
Sauces	500	131
Succédanés de viande	100	30
Boissons sans alcool aromatisées	100	15
Amuse-gueules non extrudés ou non soufflés	100	72
Amuse-gueules salés extrudés ou soufflés	200	72
Fruits à coque enrobés salés	100	40
Desserts	150	18
Pâtes à frire	500	0

Certaines catégories alimentaires concernent des sous-produits de produits industriels, comme par exemple les flocons de pommes de terres dans des plats à base de purée reconstituée ou les pâtes à frire dans les produits de type beignet. Afin d'obtenir la quantité de

<sup>101</sup> Efsa, <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/3876>

l'additif curcumine (E100) au sein des produits finis, les quantités en curcumine ci-dessus ont été attribuées aux pourcentages suivants pour les types de produits considérés :

- Flocons de pommes de terre dans :
  - o Gnocchi : 15% ;
  - o Parmentier / brandade : 8% ;
  - o Pomme de terre transformée (frites, pomme duchesse, etc.) : 19% ;
  - o Purée reconstituée : 15% ;
  - o Galette de pomme de terre : 5% ;
  - o Aligot : 9% ;
- Assaisonnement dans Paella : 2,5% ;
- Pâtes à frire dans produits frits / viandes ou poissons panées : 30%.

Ces pourcentages sont issus d'hypothèses basées sur les données Oqali, les recettes équivalentes dans la base recette et/ou de recherche sur le site [Openfoodfact.org](https://openfoodfact.org).

Pour chaque scénario, l'exposition à la curcumine est estimée séparément chez les enfants (0-17 ans) et les adultes (18-79 ans). Le taux d'individus exposé est également fourni.

***A noter : Suite au faible nombre de compléments alimentaires contenant de la curcumine relevés dans l'étude INCA3 (n=10), les apports liés aux CA n'ont finalement pas été pris en compte pour l'estimation de l'exposition journalière moyenne en curcumine. Il semble en effet plus pertinent de considérer l'exposition « bruit de fond » liée à l'alimentation estimée ci-après et d'appliquer des hypothèses de consommation de CA contenant de la curcumine à ajouter à ce bruit de fond.***

#### 2.2.5. Identification des aliments vecteurs

Pour chaque scénario, les principaux aliments vecteurs ont été identifiés en utilisant la nomenclature de l'étude INCA3 en 44 groupes. La contribution moyenne de chaque groupe d'aliment à l'exposition totale a été estimée.

### 3. Analyse et conclusions

#### 3.1. Identification des aliments, recettes, produits industriels et compléments alimentaires consommés dans l'étude INCA3 pouvant contenir de la curcumine

Les actes de consommation identifiés comme correspondant à des aliments pouvant contenir de la curcumine (tout ingrédient confondu) dans l'ensemble de la base de consommation INCA3 sont au nombre de 6837 pour la méthode A et de 7430 pour la méthode B et répartis comme suit :

- aliments « bruts » : 411 quelle que soit la méthode,
- recettes composées de curcuma ou un autre ingrédient pouvant contenir du curcuma : 2995 quelle que soit la méthode,
- produits industriels composés de curcuma, de curcumine (E100) et/ ou ingrédient pouvant contenir du curcuma : 3431 pour la méthode A et 4024 pour la méthode B.

En terme de catégories alimentaires, les actes de consommations identifiés se répartissent comme suit :

**Tableau 2: Répartition des actes de consommation par catégorie alimentaire selon les deux méthodes de sélection chez les enfants et chez les adultes**

Catégories alimentaires	Enfants				Adultes			
	Méthode A		Méthode B		Méthode A		Méthode B	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Produits laitiers fermentés aromatisés	109	3%	117	3%	32	1%	40	1%
Fromages non affinés aromatisés	0	-	1	0%	0	-	1	0%
Glaces de consommation	111	3%	121	4%	77	2%	75	2%
Granules et flocons de pommes de terre séchés	208	6%	224	7%	128	4%	142	4%
Confiseries	539	17%	546	16%	263	7%	267	7%
Fruits et légumes confits	9	0%	7	0%	7	0%	11	0%
Chewing-gum	66	2%	57	2%	89	2%	98	2%
Produits de boulangerie fine	54	2%	27	1%	21	1%	16	0%
Charcuterie	9	0%	6	0%	14	0%	16	0%
Pâtes de poisson et de crustacés	0	-	1	0%	0	-	4	0%
Surimis	13	0%	9	0%	8	0%	9	0%
Poisson fumé	2	0%	1	0%	1	0%	2	0%
Assaisonnements	16	0%	12	0%	8	0%	10	0%
Moutarde	6	0%	3	0%	6	0%	3	0%
Soupes, potages et bouillons	6	0%	19	1%	11	0%	46	1%
Sauces	329	10%	482	14%	372	10%	662	17%
Succédanés de viande	0	-	1	0%	2	0%	0	-
Boissons sans alcool aromatisées	2	0%	2	0%	1	0%	0	-
Amuse-gueules non extrudés ou non soufflés	58	2%	52	2%	34	1%	31	1%
Amuse-gueules salés extrudés ou soufflés	11	0%	23	1%	8	0%	10	0%
Fruits à coque enrobés salés	5	0%	2	0%	8	0%	3	0%
Desserts	29	1%	23	1%	16	0%	17	0%
Pâtes à frire	91	3%	100	3%	26	1%	37	1%
Hors catégorie	1553	48%	1607	47%	2504	69%	2497	62%
<b>Total</b>	<b>3226</b>	<b>100%</b>	<b>3443</b>	<b>100%</b>	<b>3636</b>	<b>100%</b>	<b>3997</b>	<b>100%</b>

Hormis les produits hors catégorie, les catégories alimentaires représentant plus de 5% des actes de consommation sont les « sauces » (10% selon la méthode A et 14% selon la méthode B chez les enfants et respectivement 10% et 17% chez les adultes), les « confiseries », notamment chez les enfants (17% selon la méthode A et 16% selon la méthode B) et dans une moindre mesure chez les adultes (7% quelle que soit la méthode) et les « granules et flocons de pomme de terre » uniquement chez les enfants (6% selon la méthode A et 7% selon la méthode B).

### 3.1.1. Aliments bruts

Le Tableau 3 ci-dessous synthétise les occurrences au sein de l'étude INCA3 des aliments « curcuma », « épice n.s », « mélange d'épices pour paella », « moutarde aux condiments et aux épices de type savora » et « moutarde n.s » ainsi que les aliments (hors industriels et hors recettes faites-maison) dont la facette 06 (description des ingrédients par l'individu) contient

les termes « curcuma », « curry » et « moutarde ». L'Annexe 3 décrit en détail les aliments considérés.

**Tableau 3 : Répartition des actes de consommations des aliments bruts pouvant contenir du curcuma**

Nom de l'aliment recherché	Fréquence	Proportion
moutarde	38%	157
épices n.s	24%	97
curcuma	17%	71
mélange d'épices pour paella	17%	69
curry	4%	17
Total général	100%	411

### 3.1.2. Ingrédients de denrées alimentaires (base des recettes faites-maison)

Le tableau 4 liste tous les ingrédients directs des recettes dans la base des recettes faites-maison. Ces ingrédients interviennent à ce titre dans l'ensemble des recettes listées dans l'Annexe 4.

**Tableau 4 : Liste des recettes contenant ou pouvant contenir du curcuma d'après la base des recettes de l'étude INCA3**

INGREDIENT	RECETTE DIRECTE
curcuma	BEIGNET DE POISSON
curcuma	CAKE SANS GLUTEN
curcuma	CURRY
curcuma	MELANGE D'EPICES POUR TANDOORI
curcuma	MOUTARDE A L'ANCIENNE
curcuma	PASTILLA AU POULET
curcuma	RAS-EL-HANOUT (MELANGES D'EPICES)
curcuma	RAVIOLE AU FROMAGE
curcuma	SAUCE AU CURRY A BASE DE LAIT DE COCO
curcuma	SOUPE A LA CAROTTE, POMME DE TERRE, POIREAU ET POTIRON
curcuma	SOUPE AUX LENTILLES
curcuma	SOUPE CHORBA MAROCAINE
curcuma	SOUPE DE CHOU-FLEUR
curcuma ; épice n.s.	SAUCE TIKKA MASSALA
curcuma ; épice n.s.	SOUPE HARIRA MAROCAINE
curcuma ; mélange d'épices pour paella	MOUTARDE ORDINAIRE
épice n.s.	BOUDIN ANTILLAIS
épice n.s.	CANARD ENTIER LAQUE
épice n.s.	CHAIR A SAUCISSE
épice n.s.	COLOMBO DE PORC
épice n.s.	COLOMBO DE POULET
épice n.s.	COLOMBO DE VEAU
épice n.s.	CURRY D'AGNEAU

INGREDIENT	RECETTE DIRECTE
épice n.s.	DAUBE DE BOEUF
épice n.s.	DAUBE DE SANGLIER
épice n.s.	HARISSA
épice n.s.	MELANGE 5 EPICES
épice n.s.	SAUCISSE (POULET)
épice n.s.	SAUCISSE DE FOIE
épice n.s.	SOUPE A LA CAROTTE, POMME DE TERRE, COURGETTE, NAVET ET POIREAU
épice n.s.	SOUPE THAI
épice n.s.	TERRINE DE PORC
épice n.s.	TERRINE DE VOLAILLE
épice n.s.	TRIBE A LA MODE DE CAEN
mélange d'épices pour paella	PAELLA FRUIT DE MER SAUMON COLIN
mélange d'épices pour paella	PAELLA POULET FRUIT DE MER CHORIZO COLIN
moutarde n.s.	MAYONNAISE (1 HUILE)
moutarde n.s.	MAYONNAISE (2 HUILES)
moutarde n.s.	QUICHE A LA TOMATE ET AU THON (AVEC OEUF)
moutarde n.s.	SAUCE BARBECUE
moutarde n.s.	SAUCE GRIBICHE
moutarde n.s.	SAUCE MOUTARDE
moutarde n.s.	SAUCE WORCESTERSHIRE
moutarde n.s.	SAUCES AUX HERBES
moutarde n.s.	SAUCISSE BLANCHE
moutarde n.s.	VINAIGRETTE (VINAIGRE, 1 HUILE)
moutarde n.s.	VINAIGRETTE (VINAIGRE, 2 HUILES)
moutarde n.s.	VINAIGRETTE (VINAIGRE, HUILE DE TOURNESOL, CREME FRAICHE)
moutarde n.s.	VINAIGRETTE (VINAIGRE, SANS MG)

**Remarque** : la base de recettes n'étant constituée que de recettes déclarées faites maison, elle ne permet pas d'identifier les aliments industriels qui contiendraient les ingrédients recherchés. Ceux-ci seront identifiés à partir de la base OQALI. Toutefois, par défaut, les recettes fait-maison sont aussi appliquées aux recettes industrielles pour s'assurer de bien couvrir toutes les sources possibles de curcumine.

### 3.1.3. Ingrédients de denrées alimentaires industrielles (Oqali)

Dans la base des produits industriels Oqali, les ingrédients suivants ont été identifiés comme utilisées en tant qu'ingrédients : curcumine (E100), curcuma (en tant qu'épice, extrait ou arôme), curry, moutarde, ras el hanout, colombo, massala, tandoori et épice n.s, seuls ou combinés. La liste des familles de produits industriels contenant ces ingrédients consommés dans l'étude INCA3 est détaillée en Annexe 5.



### 3.1.4. Ingrédient de compléments alimentaires (base des compléments alimentaires)

Enfin, à partir des données disponibles dans la base de composition des compléments alimentaires, les ingrédients « extraits de curcuma » et l'additif curcumine ont été retrouvés dans la liste des ingrédients de 10 compléments alimentaires, présentés dans le Tableau .

**Tableau 5 : Compléments alimentaires consommés dans l'étude INCA3 composés de curcuma ou de curcumine**

Nom du produit	Nom de l'industriel	Ingrédients entrant dans la composition du produit	Fréquence
ANTI OXIDANT FORT	BREX COMPAGNY	extrait de curcuma	1
HEPACLEM PHYTO	CLEMENT	extrait de <i>Curcuma xanthorrhiza</i>	1
VITALITE 4 G	FORTE PHARMA	colorant curcumine (E100)	4
PEDIAKID APPETIT TONUS	INELDEA	extrait de curcuma	1
CLEDIST	LABORATOIRE JALDES	extrait de curcuma	1
CURMINAL	LABORATOIRE LE STUM	extrait de <i>Curcuma longa</i>	1
ANIMAL PARADE	NATURE'S PLUS	colorant curcumine (E100)	1
ARTIXINE CONFORT ARTICULAIRE	NHCO	extrait de <i>Curcuma longa</i>	1
MAGNESIUM VITAMINE C	NUTRISANTE	extrait de <i>Curcuma longa</i>	1
VITAMINE C + MAGNESIUM	VITARMONYL	extrait de <i>Curcuma longa</i>	1

**Compte tenu du faible nombre d'acte de consommation (13 actes de consommation), les apports en curcumine issus des CA ne seront pas pris en compte pour l'estimation de l'exposition de la population.**

### 3.2. Estimation de l'exposition à la curcumine de la population française (hors CA)

A partir de l'ensemble des données préalablement décrites, l'exposition a été estimée chez les enfants d'une part et les adultes d'autres part, selon deux méthodes de sélection de actes des aliments industriels (A ou B) et les deux scénarii d'exposition (1 et 2).

#### 3.2.1. Distribution de l'exposition à la curcumine

Le Tableau indique les moyennes et les distributions de l'exposition pour la population totale et le Tableau 7 chez les seuls exposés uniquement.

- Dans la population totale :

**Tableau 6 : Description de l'exposition à la curcumine (en mg/kg pc/j) de la population française totale, estimée à partir des données de consommation de l'étude INCA3, selon deux scénarii d'exposition et deux méthodes de sélection des actes de consommations**

	Effectif	Méthode	Scénario	Moyenne	Médiane	P75	P95
Adultes	2121	A	1	0,08 [0,07-0,10]	0,02	0,07	0,31
			2	0,07 [0,05-0,08]	0,01	0,04	0,27
		B	1	0,10 [0,09-0,11]	0,03	0,09	0,37

	Effectif	Méthode	Scénario	Moyenne	Médiane	P75	P95
			2	0,07 [0,06-0,09]	0,02	0,05	0,27
Enfants	1993	A	1	0,15 [0,13-0,17]	0,04	0,15	0,57
			2	0,09 [0,07-0,11]	0,02	0,06	0,32
		B	1	0,17 [0,15-0,19]	0,05	0,19	0,67
			2	0,10 [0,08-0,12]	0,02	0,07	0,35

Chez les adultes, l'estimation de l'exposition est supérieure avec le scénario 1, dit « maximaliste », qu'avec le scénario 2, dit « réaliste ». La méthode de sélection des actes de consommation n'a, quant à elle, pas d'impact sur l'estimation de l'exposition journalière. Ainsi, l'estimation de l'exposition journalière moyenne à la curcumine chez les adultes au sein de la population française totale varie entre 0,07 mg/kg pc/j (scénario 2) et 0,10 mg/kg pc/j (scénario 1).

De même, chez les enfants, l'estimation de l'exposition est supérieure avec le scénario 1, dit « maximaliste », qu'avec le scénario 2, dit « réaliste ». La méthode de sélection des actes de consommation n'a, quant à elle, pas d'impact sur l'estimation de l'exposition journalière. Ainsi, l'estimation de l'exposition journalière moyenne à la curcumine chez les enfants au sein de la population française totale varie entre 0,09 mg/kg pc/j (scénario 2) et 0,17 mg/kg pc/j (scénario 1). De plus, selon le scénario 1, l'estimation de l'exposition chez les enfants est supérieure à celle des adultes.

- **Chez les seuls exposés :**

**Tableau 7 : Description de l'exposition à la curcumine (en mg/kg pc/j) des seuls exposés, estimée à partir des données de consommation de l'étude INCA3, selon deux scénarii d'exposition et deux méthodes de sélection des actes de consommations**

	Effectif	Méthode	Scénario	Moyenne	Médiane	P75	P95
Adultes	1556	A	1	0,11 [0,10-0,13]	0,04	0,09	0,39
			2	0,09 [0,07-0,11]	0,02	0,06	0,35
	1634	B	1	0,13 [0,11-0,15]	0,05	0,13	0,45
			2	0,09 [0,08-0,11]	0,03	0,07	0,32
Enfants	1454	A	1	0,21 [0,18-0,24]	0,09	0,22	0,68
			2	0,13 [0,10-0,15]	0,04	0,09	0,43
	1497	B	1	0,23 [0,20-0,26]	0,11	0,25	0,77
			2	0,14 [0,11-0,16]	0,04	0,10	0,43

Chez les adultes, l'estimation de l'exposition est supérieure avec le scénario 1, dit « maximaliste », qu'avec le scénario 2, dit « réaliste ». La méthode de sélection des actes de consommation n'a, quant à elle, pas d'impact sur l'estimation de l'exposition journalière. Ainsi, l'estimation de l'exposition journalière moyenne à la curcumine chez les adultes au sein de la population française totale varie entre 0,09 mg/kg pc/j (scénario 2) et 0,13 mg/kg pc/j (scénario 1).

De même, chez les enfants, l'estimation de l'exposition est supérieure avec le scénario 1, dit « maximaliste » qu'avec le scénario 2, dit « réaliste ». La méthode de sélection des actes de consommation n'a quant à elle pas d'impact sur l'estimation de l'exposition journalière. Ainsi, l'estimation de l'exposition journalière moyenne à la curcumine chez les enfants chez les seuls exposés varie entre 0,13 mg/kg pc/j (scénario 2) et 0,23 mg/kg pc/j (scénario 1). De plus, selon le scénario 1, l'estimation de l'exposition chez les enfants est supérieure à celle des adultes.

Par ailleurs, les estimations de l'exposition moyenne sont proches, voire supérieures aux 75<sup>ème</sup> percentiles et assez éloignées des médianes indiquant une asymétrie de la distribution de l'exposition à la curcumine au sein de la population française chez les seuls exposés.

### 3.2.2. Estimation des taux de dépassement de la dose journalière tolérée

Chez les adultes, il y a sensiblement plus de personnes exposées *via* leur alimentation selon la méthode de sélection B que selon la méthode A (78% vs. 72%). Chez les enfants, la méthode de sélection n'a pas d'impact sur le taux d'exposition (73%). A noter, les taux d'exposition peuvent être surestimés par la prise en compte de la consommation de toutes les moutardes. En revanche, moins de 0,5% des individus atteignent le seuil fixé (3 mg/kg pc/j) (Tableau 8) quels que soient la méthode de sélection ou le scénario d'exposition.

**Tableau 8 : Taux d'individus exposés et taux de dépassement du seuil défini au sein de la population française, à partir des données de consommation de l'étude INCA3 et selon eux scénarii**

	N	Méthode	Taux d'individus exposés	Taux de dépassement du seuil (3 mg/kg pc/j)	
				Scénario 1	Scénario 2
Adultes	2121	A	73% [69-75]	0,2% [0,05-0,5] (n=5)	0,2% [0,05-0,5] (n=5)
		B	78% [75-81]	0,3% [0,1-0,6] (n=7)	0,3% [0,1-0,6] (n=7)
Enfants	1993	A	72% [69-75]	0,5% [0,2-0,9] (n=13)	0,5% [0,2-0,9] (n=13)
		B	73% [70 -76]	0,5% [0,2-0,9] (n=12)	0,5% [0,2-0,9] (n=12)

### 3.2.3. Identification des aliments contribuant à l'exposition à la curcumine

Les principaux groupes d'aliments contribuant à plus de 5% aux apports en curcumine sont par ordre décroissant :

- Chez les adultes :
  - o Les **condiments, herbes, épices et sauces**, à hauteur de 50% (méthode A) à 53% (méthode B) ;
  - o Les **plats à base de pommes de terre, de céréales ou de légumineuses**, à hauteur de 14% (scénario 1) à 18% (scénario 2) ;
  - o Les **soupes et bouillons**, à hauteur de 10% (scénario 1) à 12% (scénario 2);
  - o Les **Sandwich, pizzas, tartes, pâtisseries et biscuits salés**, à hauteur de 8% (méthode B - scénario 1) à 12% (méthode A - scénario 2);
- Chez les enfants :
  - o Les **condiments, herbes, épices et sauces**, à hauteur de 37% (méthode A - scénario 1) à 45% (méthode B - scénario 2) ;
  - o Les **plats à base de pommes de terre, de céréales ou de légumineuses**, à hauteur de 12% (méthode B – scénario 1) à 21% (méthode A – scénario 2) ;
  - o Les **Sandwich, pizzas, tartes, pâtisseries et biscuits salés**, à hauteur de 7% (scénario 1) à 11% (scénario 2);
  - o Les **confiseries et chocolats**, à hauteur de 11%, uniquement pour le scénario 1 ;
  - o Les **Yaourts et fromages blancs**, à hauteur de 8% (méthode A) à 11% (méthode B), uniquement pour le scénario 1 ;
  - o Les **soupes et bouillons**, à hauteur de 7% (méthode B - scénario 1) à 8% (méthode B - scénario 2).

Les expositions moyennes et contributions associés à chaque groupe d'aliments sont détaillées dans les Annexe 6 (adultes) et Annexe 7 (enfants).

### 3.2.4. Description des individus exposés

Les caractéristiques des individus exposés selon les deux méthodes de sélection des actes de consommation (A et B) et les deux scénarii d'exposition (1 et 2) sont décrites dans le Tableau 9 pour les adultes et dans le Tableau 10 pour les enfants.

*A noter que les individus exposés sont les mêmes quel que soit le scénario d'exposition. Ils diffèrent uniquement selon la méthode de sélection des actes de consommation.*

Les résultats montrent que seul l'âge est associé au fait d'être exposé à la curcumine :

- Chez les adultes : une part plus élevée d'individus âgés de 18 à 44 ans et une moindre part des individus âgés de 45 à 64 ans ou de 65 à 79 ans figurent parmi les exposés, quelle que soit la méthode utilisée ;
- Chez les enfants : une part plus élevée d'individus âgés de 7 à 10 ans figure parmi les exposés pour la méthode A et une part plus élevée d'individus âgés de 11 à 14 ans pour la méthode B.

**Tableau 9 : Caractéristiques des adultes exposés à la curcumine dans la population vivant en France, à partir des données de consommation de l'étude INCA3 et selon 2 méthodes de sélection**

Variable	Modalités	n	Méthode A (scénario 1 ou 2)			Méthode B (scénario 1 ou 2)		
			Pop. exposée	Pop non-exposée	Test	Pop. exposée	Pop non-exposée	Test
Age	18-44 ans	783	48,8% [45,1-52,6]	38,3% [32,3-44,5]	***	48,6% [44,9-52,2]	36,5% [29,9-43,4]	***
	45-64 ans	827	36,4% [32,4-40,6]	36,8% [31,3-42,5]		36,8% [32,9-40,8]	35,6% [29,4-42,1]	
	65-79 ans	511	14,8% [13,1-16,6]	24,9% [20,8-29,5]		14,6% [12,9-16,5]	27,9% [23,2-33,0]	
Sexe	Homme	887	48,9% [45,7-52,1]	47,4% [42,0-52,7]	ns	48,4% [45,3-51,6]	48,7% [42,9-54,6]	ns
	Femme	1234	51,1% [47,9-54,3]	52,6% [47,3-58,0]		51,6% [48,4-54,7]	51,3% [45,4-57,1]	
Région	Sud-Est	473	16,9% [12,9-21,6]	23,1% [16,3-30,9]	ns	17,1% [12,9-22,0]	24,0% [16,9-32,1]	ns
	Sud-Ouest	403	17,1% [12,7-22,1]	19,5% [13,7-26,2]		17,4% [12,6-23,0]	18,9% [13,6-25,2]	
	Nord-Ouest	466	20,7% [15,4-26,8]	17,3% [12,4-23,1]		19,7% [14,6-25,5]	20,3% [14,5-27,0]	
	Nord-Est	517	28,1% [23,0-33,7]	25,6% [18,6-33,6]		29,0% [23,8-34,7]	21,8% [15,4-29,2]	
	Ile-de-France	262	17,1% [14,1-20,5]	14,5% [10,7-19,0]		16,8% [14,0-19,8]	15,0% [10,7-20,2]	

**Tableau 10 : Caractéristiques des enfants exposés à la curcumine dans la population vivant en France, à partir des données de consommation de l'étude INCA3 et selon 2 méthodes de sélection**

Variable	Modalités	n	Méthode A (scénario 1 ou 2)			Méthode B (scénario 1 ou 2)		
			Pop. exposée	Pop non-exposée	Test	Pop. exposée	Pop non-exposée	Test
Age	0-11 mois	59	1,4% [0,5-3,1]	13,2% [9,0-18,3]	***	1,3% [0,4-2,9]	14,0% [9,7-19,2]	***
	1-3 ans	159	14,3% [11,2-18,0]	21,0% [15,5-27,2]		13,4% [10,3-17,0]	23,9% [17,9-30,6]	
	4-6 ans	345	19,2% [16,6-22,1]	13,0% [9,2-17,5]		19,4% [16,8-22,2]	12,2% [9,0-16,1]	
	7-10 ans	481	24,5% [21,3-28,0]	17,7% [14,1-21,8]		24,3% [21,2-27,6]	17,9% [13,9-22,6]	
	11-14 ans	543	23,9% [21,1-26,8]	20,3% [15,9-25,2]		25,5% [22,8-28,4]	15,7% [11,7-20,3]	
	15-17 ans	406	16,6% [13,8-19,7]	14,9% [11,3-18,9]		16,0% [13,4-18,9]	16,2% [12,5-20,5]	
Sexe	Garçon	1020	51,3% [47,2-55,3]	50,8% [44,7-56,9]	ns	50,1% [46,1-54,1]	54,0% [47,4-60,5]	ns
	Fille	973	48,7% [44,6-52,8]	49,2% [43,1-55,3]		49,9% [45,9-53,9]	46,0% [39,5-52,6]	
Région	Sud-Est	416	19,7% [15,0-25,0]	19,4% [13,7-26,2]	ns	18,9% [14,6-23,8]	21,5% [15,2-28,9]	ns
	Sud-Ouest	304	15,4% [11,4-20,0]	16,7% [11,6-22,7]		15,8% [12,0-20,3]	15,4% [10,6-21,3]	
	Nord-Ouest	455	19,7% [14,4-25,9]	20,6% [15,0-27,1]		19,2% [14,1-25,2]	22,0% [16,1-28,7]	
	Nord-Est	516	28,1% [22,7-34,0]	25,9% [18,5-34,4]		28,8% [23,5-34,6]	23,9% [16,7-32,2]	
	Ile-de-France	302	17,1% [13,2-21,6]	17,4% [13,7-21,6]		17,2% [13,4-21,5]	17,2% [12,6-22,6]	

### 3.3. Limites des résultats

Les résultats basés sur les aliments identifiés dans cette étude sont probablement surestimés. En effet, la consommation de moutarde a été considérée dans l'étude de l'exposition. Malgré le faible pourcentage de curcuma attribué à cet aliment (environ 2%), la prise en compte systématique de la consommation de moutarde entraîne une surestimation de l'exposition, et en conséquence, du taux de personnes exposées. De même, la prise en compte systématique que l'aliment « épice n.s » contient 15 % curcuma alors qu'il peut ne pas en contenir participe probablement à cette surestimation. De plus, pour les produits industriels, la quantité maximale en curcuma observée au sein de chaque famille Oqali (tout ingrédient confondu) a été utilisée pour combler les données manquantes et pour calculer l'exposition moyenne. Ainsi, il est possible que la quantité utilisée corresponde à celle d'un seul produit extrême non représentatif de l'ensemble des autres produits de la famille. Enfin, lorsqu'un aliment industriel est apparié à une famille contenant de la curcumine et un autre ingrédient, la quantité (étiquetée ou comblée) en curcuma et la quantité en curcumine (*via* le scénario 1 ou 2) ont été considérées en tant que co-occurrence alors que le produit peut contenir seulement un des deux ingrédients.

A noter, certains produits industriels contiennent des extraits de curcuma, susceptibles d'être plus concentrés en curcumine. Cependant, la même teneur en curcumine a été attribuée aux extraits de curcuma qu'au curcuma simple (soit 50 mg/g de curcuma), ce qui peut, à l'inverse, sous-estimer la teneur en curcumine réelle de ces produits. De plus, la contribution des aliments industriels composés de « pâtes à frire » a été sous-estimée dans le scénario 2 dit « réaliste », car en absence de donnée sur la teneur en curcumine pour cette catégorie, la teneur en curcumine a été considérée comme nulle.

Pour finir, les données utilisées pour les calculs d'exposition sont les données observées à partir d'enquêtes de consommation alimentaire réalisées sur 3 jours (non consécutifs). De plus, l'estimation de l'exposition se fonde sur un nombre limité d'observations (6862 pour la méthode A et 7440 pour la méthode B). Il est donc possible qu'elle ne reflète pas exactement la consommation usuelle de la population française sur une longue période et son niveau d'exposition chronique. Si la valeur d'exposition moyenne et médiane calculée est a priori robuste, il est fort probable que les percentiles élevés sont surestimés. De la même manière, compte tenu du faible nombre d'actes de consommation (6862 pour la méthode A et 7440 pour la méthode B) les résultats sur les aliments vecteurs sont également susceptibles d'être très sensibles à certaines quantités très élevées relevées chez certains individus.

## **MOTS-CLÉS**

Curcumine, exposition, alimentation, INCA3

## **BIBLIOGRAPHIE**

European Food Safety Authority (Efsa) (2014). Refined exposure assessment for curcumin (E 100) (Efsa Journal 2014;12(10):3876). Parme, Italie. 43p.

Règlement (CE) n°1333/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires

Règlement (UE) n°1129/2011 de la Commission du 11 novembre 2011 modifiant l'annexe II du règlement (CE) n°1333/2008 du Parlement européen et du Conseil en vue d'y inclure une liste de l'Union des additifs alimentaire

**ANNEXE 1 : EXTENSION A CERTAINS COUPLES FAMILLES X INGREDIENT DES DONNEES EXISTANTES  
DANS D'AUTRES COUPLES**

Liste des familles Oqali pour lesquelles une quantité d'ingrédient (en %) est disponible (en gras) et pour lesquelles une extension a été opérée (en italique) avec regroupement

Secteur Oqali	Famille Oqali	Ingrédient	Regroupement famille	Quantité maximale
Produits transformés à base de pomme de terre	Chips a l_ancienne	moutarde	Chips	<b>0.6</b>
Produits transformés à base de pomme de terre	Chips classiques et ondulées	moutarde	Chips	<i>0.6</i>
Snacking surgelé	Feuilletés avec viande ou poisson et viandes en croute	moutarde	Feuilletés	<b>5.3</b>
Produits traiteurs frais	Feuilletés_brioche	moutarde	Feuilletés	<i>5.3</i>
Plats cuisines surgelés	Légumes	curcuma	Légumes cuisinés	<b>0.1</b>
Plats cuisines surgelés	Galette/gratin/flan de légumes	curcuma	Légumes cuisinés	<i>0.1</i>
Plats cuisines appertises	Légumes féculents appertises	curcuma	Légumes féculents cuisinés	<b>0.9</b>
Plats cuisines frais	Plats de légumes ou féculents cuisines	curcuma	Légumes féculents cuisinés	<i>0.9</i>
Plats cuisines surgelés	Légumes féculents	moutarde	Légumes féculents cuisinés	<b>1.9</b>
Plats cuisines frais	Légumes farcis_riz	moutarde	Légumes féculents cuisinés	<i>1.9</i>
Plats cuisines surgelés	Légumes féculents	curcuma	Légumes / féculents cuisinés	<b>0.4</b>
Plats cuisines frais	Féculents cuisines	curcuma	Légumes / féculents cuisinés	<i>0.4</i>
Plats cuisines surgelés	Riz cantonais	curcuma	Légumes / féculents cuisinés	<i>0.4</i>
Plats cuisines surgelés	Risotto	curcuma	Légumes / féculents cuisinés	<i>0.4</i>
Plats cuisines frais	Riz a la cantonaise	curcuma	Légumes / féculents cuisinés	<i>0.4</i>
Plats cuisines frais	Plats de légumes ou féculents cuisines	curcuma	Légumes / féculents cuisinés	<i>0.4</i>
Plats cuisines surgelés	Légumes féculents	moutarde	Légumes / féculents cuisinés	<b>1.9</b>
Plats cuisines surgelés	Poêlée de pomme de terre complète	moutarde	Légumes / féculents cuisinés	<i>1.9</i>
Plats cuisines surgelés	Légumes farcis	moutarde	Légumes / féculents cuisinés	<i>1.9</i>
Plats cuisines frais	Légumes farcis_riz	moutarde	Légumes / féculents cuisinés	<i>1.9</i>
Plats cuisines surgelés	Parmentier de poisson/brandade	curcuma	Parmentier	<b>0.003</b>
Plats cuisines frais	Parmentier	curcuma	Parmentier	<i>0.003</i>
Plats cuisines appertises	Hachis Parmentier appertises	curcuma	Parmentier	<i>0.003</i>
Plats cuisines frais	Hachis Parmentier	curcuma	Parmentier	<i>0.003</i>
Plats cuisines surgelés	Hachis Parmentier surgelé	curcuma	Parmentier	<i>0.003</i>
Plats cuisines surgelés	Autres pates avec viande/poisson	curcuma	Plat de pâtes	<b>0.03</b>
Plats cuisines frais	Pates à la bolognaise	curcuma	Plat de pâtes	<i>0.03</i>



Plats cuisines frais	Pates à la carbonara	curcuma	Plat de pâtes	0.03
Plats cuisines frais	Pâtes fraîches farcies	curcuma	Plat de pâtes	0.03
Plats cuisines appertises	Lasagnes appertisées	curcuma	Plat de pâtes	0.03
Plats cuisines surgelés	Pâtes bolognaise	curcuma	Plat de pâtes	0.03
Plats cuisines appertises	Ravioli appertises	curcuma	Plat de pâtes	0.03
Plats cuisines surgelés	Pates carbonara	curcuma	Plat de pâtes	0.03
Plats cuisines frais	Ravioli	curcuma	Plat de pâtes	0.03
Plats cuisines surgelés	Autres pates sans viande/poisson	curcuma	Plat de pâtes	0.03
Plats cuisines surgelés	Autres pates avec viande/poisson	curry	Plat de pâtes	<b>0.8</b>
Plats cuisines frais	Lasagnes au saumon	curry	Plat de pâtes	0.8
Plats cuisines appertises	Ravioli appertises	curry	Plat de pâtes	0.8
Plats cuisines surgelés	Autres pates avec viande/poisson	moutarde	Plat de pâtes	<b>3.7</b>
Plats cuisines frais	Lasagnes à la bolognaise	moutarde	Plat de pâtes	3.7
Plats cuisines frais	Crustacés_féculeux	curcuma	Poisson Féculent	<b>0.002</b>
Plats cuisines appertises	Poissons féculents appertises	curcuma	Poisson Féculent	0.002
Plats cuisines frais	Poissons_féculeux	curcuma	Poisson Féculent	0.002
Plats cuisines surgelés	Poisson féculents	curry	Poisson Féculent	<b>0.9</b>
Plats cuisines frais	Poissons_féculeux	curry	Poisson Féculent	0.9
Plats cuisines surgelés	Poisson légumes féculents	curcuma	Poisson Légumes / féculents	<b>0.1</b>
Plats cuisines frais	Poissons ou crustacés_légumes	curcuma	Poisson Légumes / féculents	0.1
Plats cuisines surgelés	Poisson légumes	curcuma	Poisson Légumes / féculents	0.1
Plats cuisines appertises	Poissons légumes féculents appertises	curcuma	Poisson Légumes / féculents	0.1
Plats cuisines appertises	Saumons a l'oseille appertises	curcuma	Poisson Légumes / féculents	0.1
Plats cuisines frais	Produits exotiques frits	curry	Produits exotiques	<b>0.5</b>
Plats cuisines surgelés	Produits frits ethniques	curry	Produits exotiques	0.5
Plats cuisines frais	Nems avec sauce nuoc mam	curry	Produits exotiques	0.5
Produits traiteurs frais	Salades de carottes	moutarde	Salade de crudités	<b>3.02</b>
Produits traiteurs frais	Salades de concombres	moutarde	Salade de crudités	3.02
Plats cuisines appertises	Salades composées appertisées	curry	Salades composées	<b>0.6</b>
Produits traiteurs frais	Autres salades de féculents	curry	Salades composées	0.6
Produits traiteurs frais	Salades de pates	curry	Salades composées	0.6
Produits traiteurs frais	Salades composées	curry	Salades composées	0.6
Plats cuisines appertises	Salades composées appertisées	moutarde	Salades composées	<b>3.7</b>
Produits traiteurs frais	Salades de pommes de terre	moutarde	Salades composées	3.7
Produits traiteurs frais	Autres salades	moutarde	Salades composées	3.7
Produits traiteurs frais	Salades de museau_cervelas	moutarde	Salades composées	3.7
Plats cuisines appertises	Salades mexicaines appertisées	moutarde	Salades composées	3.7

Produits traiteurs frais	Salades de betteraves	moutarde	Salades de crudités	<b>1</b>
Produits traiteurs frais	Autres salades de cupidités	moutarde	Salades de crudités	1
Produits traiteurs frais	Sandwiches charcuterie	moutarde	Sandwiches charcuterie	<b>0.6</b>
Produits traiteurs frais	Sandwiches jambon	moutarde	Sandwiches charcuterie	0.6
Produits traiteurs frais	Sandwiches jambon crudités	moutarde	Sandwiches charcuterie	0.6
Produits traiteurs frais	Sandwiches jambon fromage	moutarde	Sandwiches charcuterie	0.6
Produits traiteurs frais	Sandwiches poulet	tandoori	Sandwiches poulet	<b>0.3</b>
Produits traiteurs frais	Sandwiches poulet crudités	tandoori	Sandwiches poulet	0.3
Produits traiteurs frais	Sandwiches poulet	moutarde	Autres sandwiches	<b>3</b>
Produits traiteurs frais	Sandwiches poulet crudités	moutarde	Autres sandwiches	3
Produits traiteurs frais	Autres sandwiches	moutarde	Autres sandwiches	3
Produits traiteurs frais	Sandwiches végétariens	moutarde	Autres Sandwiches	3
Produits traiteurs frais	Sandwiches poisson	moutarde	Autres Sandwiches	3
Snacking surgelé	Baguettes et tartines garnies	moutarde	Autres Sandwiches	3
Sauces condimentaires	Sauces vinaigrettes	curcuma	Sauce salade	<b>1</b>
Sauces condimentaires	Sauces crudités et salades	curcuma	Sauce salade	1
Bouillons et potages	Soupes de champignons	curcuma	Soupes	<b>0.1</b>
Bouillons et potages	Soupes froides	curcuma	Soupes	0.1
Bouillons et potages	Soupes à base de viande	curcuma	Soupes	0.1
Bouillons et potages	Soupes avec pâtes et légumes	curcuma	Soupes	0.1
Bouillons et potages	Soupes d'asperges	curcuma	Soupes	0.1
Bouillons et potages	Soupes de légumes variés	curcuma	Soupes	0.1
Bouillons et potages	Soupes de légumes verts ou choux	curcuma	Soupes	0.1
Bouillons et potages	Soupes de poireaux	curcuma	Soupes	0.1
Bouillons et potages	Soupes de poissons_crustacés_mollusques	curcuma	Soupes	0.1
Bouillons et potages	Soupes de tomates	curcuma	Soupes	0.1
Bouillons et potages	Soupes avec pâtes et viande ou poisson	curcuma	Soupes	0.1
Bouillons et potages	Soupes exotiques	curry	Soupes	<b>3.4</b>
Bouillons et potages	Soupes de poissons_crustacés_mollusques	curry	Soupes	3.4
Snacking surgelé	Tartes avec viande ou poisson	moutarde	Tartes / quiches salées	<b>3.5</b>
Produits traiteurs frais	Autres tartes salées	moutarde	Tartes / quiches salées	3.5
Snacking surgelé	Tartes aux légumes	moutarde	Tartes / quiches salées	3.5
Produits traiteurs frais	Quiches lorraine	moutarde	Tartes / quiches salées	3.5
Plats cuisines surgelés	Viande féculents	curcuma	Viande légumes / féculents	<b>0.2</b>
Plats cuisines frais	Viandes_légumes	curcuma	Viande légumes / féculents	0.2
Plats cuisines appertisées	Viandes féculents appertisées	curcuma	Viande légumes / féculents	0.2

Plats cuisines appertises	Viandes légumes féculents appertisés	curcuma	Viande légumes / féculents	0.2
Plats cuisines surgelés	Moussaka	curcuma	Viande légumes / féculents	0.2
Plats cuisines surgelés	Viande féculents	curry	Viande légumes / féculents	<b>2</b>
Plats cuisines appertises	Viandes féculents appertisés	curry	Viande légumes / féculents	2
Plats cuisines appertises	Viandes cuisinées appertisés	curry	Viandes cuisinées	<b>0.6</b>
Plats cuisines frais	Viandes cuisinées	curry	Viandes cuisinées	0.6

**ANNEXE 2 :LISTE DES CATEGORIES DE PRODUIT DANS LESQUELLES L'ADJONCTION DE L'ADDITIF CURCUMINE (E100) EST AUTORISEE D'APRES LE REGLEMENT (CE) N °1333/2008**

**Liste des catégories de produit dans lesquelles l'adjonction de l'additif curcumine (E100) est autorisée d'après le règlement (CE) n°1333/2008 et les quantités maximales autorisées**

N° Catégorie réglementaire	Catégories réglementaires	Restrictions/exceptions	Curcumine ou Groupe III	Quantité maximale autorisée (en mg/l ou mg/kg selon le cas)	Catégories alimentaires prises en compte dans l'étude
01.4	Produits laitiers fermentés aromatisés, y compris traités thermiquement		Groupe III	150	<b>Produits laitiers fermentés aromatisés</b>
01.6.3	Autres crèmes		Groupe III	150	Non prise en compte
01.7.1	Fromages non affinés, à l'exclusion des produits relevant de la catégorie 16	Uniquement fromages non affinés aromatisés	Groupe III	150	<b>Fromages non affinés aromatisés</b>
01.7.3	Croûtes de fromage comestibles		Groupe III	<i>quantum satis</i>	Non prise en compte
01.7.5	Fromages fondus	Uniquement fromages fondus aromatisés	Curcumine	100	Non prise en compte
01.7.6	Produits fromagers (à l'exclusion des produits relevant de la catégorie 16)	Uniquement produits non affinés aromatisés	Groupe III	100	Non prise en compte
02.1	Matières grasses et huiles pratiquement anhydres (à l'exclusion des matières	Uniquement matières grasses	Curcumine	<i>quantum satis</i>	Non prise en compte
02.2.2	Autres émulsions de matières grasses et d'huiles, y compris les matières grasses tartinables au sens du règlement (CE) no 1234/2007 du Conseil, et émulsions liquides	À l'exclusion du beurre à teneur lipidique réduite	Curcumine	<i>quantum satis</i>	Non prise en compte
03.0	Glaces de consommation		Groupe III	150	<b>Glaces de consommation</b>
04.2.4.1	Préparations de fruits et de légumes, à l'exclusion des compotes	Uniquement mostarda di frutta	Groupe III	200	Non prise en compte

04.2.5.2	Confitures, gelées, marmelades et crème de marrons au sens de la directive 2001/113/CE	À l'exception de la crème de marrons	Curcumine	<i>quantum satis</i>	Non prise en compte
04.2.5.3	Autres pâtes à tartiner similaires à base de fruits ou de légumes	À l'exception de la crème de pruneaux	Curcumine	<i>quantum satis</i>	Non prise en compte
04.2.6	Produits de pommes de terre transformés	Uniquement granules et flocons de pommes de terre séchés	Curcumine	<i>quantum satis</i>	<b>Granules et flocons de pommes de terre séchés</b>
05.2	Autres confiseries, y compris les microconfiseries destinées à rafraîchir l'haleine	À l'exception des fruits et légumes confits	Groupe III	300	<b>Confiseries</b>
		Uniquement fruits et légumes confits	Groupe III	200	<b>Fruits et légumes confits</b>
05.3	Chewing-gum		Groupe III	300	<b>Chewing-gum</b>
05.4	Décorations, enrobages et fourrages, à l'exclusion des fourrages à base de fruits relevant de la catégorie 4.2.4	Uniquement décorations, enrobages et sauces, à l'exception des fourrages	Groupe III	500	Non prise en compte
		Uniquement fourrages	Groupe III	300	Non prise en compte
06.6	Pâte à frire	Uniquement pâtes à frire pour enrobage	Groupe III	500	<b>Pâte à frire</b>
07.2	Produits de boulangerie fine		Groupe III	200	Non prise en compte
08.2.1	Viandes transformées non traitées thermiquement	Uniquement saucisses	Curcumine	20	<b>Charcuterie</b>
		Uniquement pasturmas	Curcumine	<i>quantum satis</i>	Non prise en compte
08.2.2	Viandes transformées traitées thermiquement	Uniquement saucisses et saucissons, pâtés, pains de viande, terrines	Curcumine	20	<b>Charcuterie</b>
08.2.3	Boyaux, enrobages et décorations pour viande	Uniquement partie externe comestible des pasturmas	Curcumine	<i>quantum satis</i>	Non prise en compte
		Uniquement décorations et enrobages, à l'exception de la partie externe comestible des pasturmas	Groupe III	500	Non prise en compte

08.2.3	Boyaux, enrobages et décorations pour viande	Uniquement boyaux comestibles	Groupe III	<i>quantum satis</i>	Non prise en compte
09.2	Poisson et produits de la pêche transformés, y compris mollusques et crustacés	Uniquement pâtes de poisson et de crustacés	Curcumine	100	<b>Pâtes de poisson et de crustacés</b>
		Uniquement crustacés précuits	Curcumine	250	Non prise en compte
		Uniquement surimi et produits similaires et substituts de saumon	Groupe III	500	<b>Surimi</b>
		Uniquement poisson fumé	Curcumine	100	<b>Poisson fumé</b>
09.3	Œufs de poisson	À l'exception des œufs d'esturgeon (caviar)	Groupe III	300	Non prise en compte
12.2.2	Assaisonnements et condiments	Uniquement assaisonnements, par exemple poudre de curry, tandoori	Groupe III	500	<b>Assaisonnements</b>
12.4	Moutarde		Groupe III	300	<b>Moutarde</b>
12.5	Soupes, potages et bouillons		Groupe III	50	<b>Soupes, potages et bouillons</b>
12.6	Sauces	Y compris pickles, condiments, chutney et piccalilli; à l'exclusion des sauces à base de tomates	Groupe III	500	<b>Sauces</b>
12.9	Produits protéiques, à l'exclusion des produits relevant de la catégorie 1.8	Uniquement succédanés de viande et de poisson à base de protéines végétales	Groupe III	100	<b>Succédanés de viande</b>
13.2	Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales au sens de la directive 1999/21/CE (à l'exclusion des produits relevant de la catégorie 13.1.5)		Groupe III	50	Non prise en compte
13.3	Aliments diététiques de régime pour contrôle du poids destinés à remplacer un repas ou l'apport alimentaire d'une journée (en tout ou en partie)		Groupe III	50	Non prise en compte
14.1.4	Boissons aromatisées	À l'exclusion du lait chocolaté et des produits maltés	Groupe III	100	<b>BSA aromatisées</b>

14.2.3	Cidre et poiré	À l'exclusion du cidre bouché	Groupe III	200	Non prise en compte
14.2.4	Vins de fruits et made wine		Groupe III	200	Non prise en compte
14.2.6	Boissons spiritueuses au sens du règlement (CE) no 110/2008	Sauf boissons spiritueuses au sens de l'article 5, paragraphe 1, et dénominations de vente énumérées à l'annexe II, points 1 à 14, du règlement (CE) no 110/2008, eaux-de-vie (suivies du nom du fruit) obtenues par macération et distillation, et London gin, sambuca, maraschino, marrasquino ou maraskino et mistrà	Groupe III	200	Non prise en compte
14.2.7.1	Vins aromatisés	Sauf americano, bitter vino	Groupe III	200	Non prise en compte
		Uniquement americano, bitter vino	Curcumine	100	Non prise en compte
14.2.7.2	Boissons aromatisées à base de vin	Sauf bitter soda, sangria, claría, zurra	Groupe III	200	Non prise en compte
		Uniquement bitter soda	Curcumine	100	Non prise en compte
14.2.7.3	Cocktails aromatisés de produits viti-vinicoles		Groupe III	200	Non prise en compte
14.2.8	Autres boissons alcoolisées, y compris les mélanges de boissons alcoolisées et de boissons non alcoolisées et les spiritueux ayant un titre alcoométrique inférieur à 15 % vol	Uniquement boissons alcoolisées ayant un titre alcoométrique inférieur à 15 % vol	Groupe III	200	Non prise en compte
15.1	Amuse-gueules à base de pommes de terre, de céréales, de farine, d'amidon ou de féculé	À l'exclusion des amuse-gueules salés extrudés ou soufflés	Groupe III	100	<b>Amuse-gueules non extrudés ou non soufflés</b>
		Uniquement amuse-gueules salés extrudés ou soufflés	Groupe III	200	<b>Amuse-gueules salés extrudés ou soufflés</b>
15.2	Fruits à coque transformés	Uniquement fruits à coque enrobés salés	Groupe III	100	<b>Fruits à coque enrobés salés</b>
16	Desserts, à l'exclusion des produits relevant des catégories 1, 3 et 4		Groupe III	150	<b>Desserts</b>

17.1	Compléments alimentaires sous la forme solide, y compris sous forme de gélules et de comprimés et sous d'autres formes similaires, à l'exclusion des formes à mâcher		Groupe III	300	Non prise en compte
17.2	Compléments alimentaires sous la forme liquide		Groupe III	100	Non prise en compte
17.3	Compléments alimentaires sous forme de sirop ou sous une forme à mâcher	Uniquement compléments alimentaires solides	Groupe III	300	Non prise en compte
		Uniquement compléments alimentaires liquides	Groupe III	100	Non prise en compte



**ANNEXE 3 : ALIMENTS CITES DANS L'ETUDE INCA3 CONTENANT OU POUVANT CONTENIR DU CURCUMA**

Code Aliment INCA3	Libelle Aliment INCA3	Ingrédient caractéristique (Facette 06)	Code recette standard	Libellé recette standard	Nb citations
3080	épice n.s.				54
3382	mélange d'épices pour paella		9479	paëlla poulet fruit de mer chorizo colin	53
2293	moutarde aux condiments et épices type savora	épices sans précision ; condiment sans précision			41
3429	moutarde n.s.				40
3045	curcuma				28
3382	mélange d'épices pour paella		9478	paëlla fruit de mer saumon colin	15
3080	épice n.s.		9065	tripe à la mode de Caen	6
3045	curcuma		9519	salade de crudités	5
3080	épice n.s.		9005	daube de bœuf	5
3080	épice n.s.		9050	colombo de poulet	4
3429	moutarde n.s.		9519	salade de crudités	4
3790	sauce froide n.s.	ail ; cumin ; curcuma			3
3080	épice n.s.		9036	colombo de porc	3
3813	sauce moutarde (pour poisson en conserve)	moutarde			3
3790	sauce froide n.s.	moutarde ; sauce soja			3
520	pain blanc	noisette ; curcuma			2
3045	curcuma		9018	blanquette de veau	2
3045	curcuma		9122	calamar à l'andalouse	2
3045	curcuma		9333	gratin de pommes de terre et légumes à la crème	2
3045	curcuma		9121	moule à l'escabèche	2
3045	curcuma		9383	salade composée au fromage	2
3045	curcuma		9524	tajine aux légumes	2

3045	curcuma		9033	tajine d'agneau aux légumes	2
3045	curcuma		9049	tajine de poulet	2
3080	épice n.s.		9457	fajita	2
3080	épice n.s.		9052	poulet au coco et curry	2
3080	épice n.s.		9028	sauté d'agneau	2
3080	épice n.s.		6079	sauté de volaille à la crème	2
3080	épice n.s.		9146	taboulé tomate oignon citron poivron menthe	2
1676	sauce chaude n.s.	ail ; oignon ; moutarde			2
3790	sauce froide n.s.	moutarde			2
4356	quiche salée (sans œuf)	tomate ; gruyère ; moutarde			2
102	mélange de légumes n.s.	carotte ; courgette ; oignon ; ail ; gingembre ; curcuma			1
3878	soupe (de légumes)	carotte ; pomme de terre ; poireau ; céleri branche ; curcuma			1
3722	ratatouille	courgette ; tomate ; aubergine ; poivron jaune ; oignon ; ail ; curcuma			1
1676	sauce chaude n.s.	curcuma			1
3878	soupe (de légumes)	pomme de terre ; oignon ; potiron ; ail ; curcuma			1
3045	curcuma		9013	chili con carne	1
3045	curcuma		9050	colombo de poulet	1
3045	curcuma		6021	couscous végétarien (semoule légumes)	1
3045	curcuma		9325	gratin de potiron à la béchamel	1
3045	curcuma		9479	paëlla poulet fruit de mer chorizo colin	1
3045	curcuma		6074	salade de pois chiche et crudités	1
3045	curcuma		9086	salade de poisson	1
3045	curcuma		5204	samoussa à la viande et aux légumes	1
3045	curcuma		9004	sauté de bœuf aux oignons	1

5204	samossa à la viande et aux légumes	bœuf/viande hachée ; gingembre ; persil ; curcuma ; ail	5204	samossa à la viande et aux légumes	1
3045	curcuma		9032	tajine d'agneau aux pruneaux	1
3045	curcuma		6060	tomate farcie à la viande hachée	1
1676	sauce chaude n.s.	ail ; échalote ; citronnelle ; curry			1
1676	sauce chaude n.s.	ail ; oignon ; curry			1
3751	riz cuisiné	carotte ; porc ; pomme de terre ; curry			1
3554	nouille sautée asiatique cuisinée	curry			1
1676	sauce chaude n.s.	curry ; pomme ; raisin			1
4349	pizza	fromage sans précision ; crème fraîche ; poulet ; curry ; olive noire ; ananas			1
4356	quiche salée (sans œuf)	fromage sans précision ; oignon ; bacon ou lardon ; curry			1
4349	pizza	fromage sans précision ; pomme de terre ; poulet ; poivron vert ; poivron rouge ; curry ; maïs			1
1676	sauce chaude n.s.	oignon ; curry ; farine			1
1676	sauce chaude n.s.	persil ; paprika ; curry ; olive verte			1
3878	soupe (de légumes)	pomme de terre ; oignon ; courgette ; ail ; curry			1
4349	pizza	poulet ; curry			1
1674	sauce n.s.	tomate ; ail ; oignon ; thym ; curry			1
1676	sauce chaude n.s.	tomate ; curry			1
1676	sauce chaude n.s.	concentré de tomates ; curry	6021	couscous végétarien (semoule légumes)	1
3386	mélange d'épices pour curry indien		9030	curry d'agneau	1
3751	riz cuisiné	Courgette ; curry	3751	riz cuisiné	1
3080	épice n.s.		9458	burrito	1
3080	épice n.s.		6019	couscous	1
3080	épice n.s.		6021	couscous végétarien (semoule légumes)	1
3080	épice n.s.		9030	curry d'agneau	1

3080	épice n.s.		9073	daube de sanglier	1
3080	épice n.s.		9501	joue de porc à la bière	1
3080	épice n.s.		9519	salade de crudités	1
3080	épice n.s.		6073	salade de crudités et viande	1
3080	épice n.s.		9537	salade de quinoa	1
3080	épice n.s.		9191	salade de riz	1
3080	épice n.s.		9529	sauté de porc	1
3080	épice n.s.		9016	sauté de veau	1
3080	épice n.s.		9147	taboulé tomate oignon citron poulet	1
3080	épice n.s.		9530	tajine de porc	1
3080	épice n.s.		9342	tomate farcie à la chair à saucisse	1
3382	mélange d'épices pour paella		9157	gratin de pâte au poisson	1
1676	sauce chaude n.s.	ail ; herbe de Provence ; moutarde ; piment ; vinaigre			1
4355	quiche salée (avec œuf)	bacon ou lardon ; poireau ; moutarde			1
4357	quiche salée (n.s.)	bacon ou lardon ; thon ; poireau ; moutarde			1
2231	chutney	cornichon ; moutarde ; chou-fleur ; oignon			1
4355	quiche salée (avec œuf)	crème fraîche ; jambon ; gruyère ; moutarde			1
1676	sauce chaude n.s.	crème fraîche ; moutarde ; miel			1
4355	quiche salée (avec œuf)	crème fraîche ; thon ; gruyère ; moutarde			1
1674	sauce n.s.	fromage de chèvre ; moutarde			1
4356	quiche salée (sans œuf)	fromage sans précision ; bacon ou lardon ; moutarde			1
4356	quiche salée (sans œuf)	fromage sans précision ; tomate ; moutarde			1
3790	sauce froide n.s.	herbe sans précision ; moutarde ; vinaigre			1
1674	sauce n.s.	moutarde			1
1674	sauce n.s.	moutarde ; œuf ; citron			1
1676	sauce chaude n.s.	moutarde ; assaisonnement végétal			1

1676	sauce chaude n.s.	moutarde ; jus de cuisson de viande			1
3790	sauce froide n.s.	moutarde ; miel			1
4357	quiche salée (n.s.)	moutarde ; pomme			1
1676	sauce chaude n.s.	oignon ; moutarde ; alcool sans précision ; pain d'épices			1
1676	sauce chaude n.s.	oignon ; moutarde ; poivron rouge			1
4356	quiche salée (sans œuf)	thon ; moutarde			1
1676	sauce chaude n.s.	tomate ; ail ; oignon ; moutarde			1
4356	quiche salée (sans œuf)	tomate ; comté ; herbe de Provence ; moutarde			1
4356	quiche salée (sans œuf)	tomate ; crème fraîche ; gruyère ; herbe de Provence ; persil ; moutarde			1
4356	quiche salée (sans œuf)	tomate ; crème fraîche ; thon ; moutarde			1
4356	quiche salée (sans œuf)	tomate ; emmental ; moutarde			1
4356	quiche salée (sans œuf)	tomate ; jambon ; emmental ; moutarde			1
4356	quiche salée (sans œuf)	tomate ; mozzarella ; origan ; moutarde			1
1676	sauce chaude n.s.	tomate ; oignon ; épices sans précision ; moutarde			1
4356	quiche salée (sans œuf)	tomate ; oignon ; moutarde			1
4356	quiche salée (sans œuf)	tomate ; origan ; moutarde			1
4349	pizza	tomate ; poivron rouge ; saucisse ; moutarde			1
4356	quiche salée (sans œuf)	tomate ; thon ; gruyère ; herbe de Provence ; moutarde			1
4356	quiche salée (sans œuf)	tomate ; thon ; moutarde			1
3429	moutarde n.s.		9006	bœuf bourguignon	1
2293	moutarde aux condiments et épices type savora	épices sans précision ; condiment sans précision	6013	choucroute	1
3790	sauce froide n.s.	moutarde	9241	double cheese	1
3429	moutarde n.s.		9037	filet mignon de porc en croûte	1
3429	moutarde n.s.		9243	hamburger	1
2293	moutarde aux condiments et épices type savora	épices sans précision ; condiment sans précision	9501	joue de porc à la bière	1

3429	moutarde n.s.		6078	lapin à la moutarde	1
3429	moutarde n.s.		9550	panini à la volaille	1
1676	sauce chaude n.s.	crème fraîche ; moutarde ; bacon ou lardon	6031	pate alimentaire à la carbonara	1
1676	sauce chaude n.s.	oignon ; moutarde ; poivron vert	6037	pate alimentaire autre sauce	1
3429	moutarde n.s.		6039	petit salé aux lentilles	1
1676	sauce chaude n.s.	oignon ; moutarde ; bœuf ou viande hachée ; poivron sans précision	6051	riz autre sauce	1
2293	moutarde aux condiments et épices type savora	épices sans précision ; condiment sans précision	9386	salade aux lardons	1
3429	moutarde n.s.		9383	salade composée au fromage	1
3790	sauce froide n.s.	moutarde ; citron	9519	salade de crudités	1
3790	sauce froide n.s.	moutarde ; sauce soja	9519	salade de crudités	1
3429	moutarde n.s.		6073	salade de crudités et viande	1
3429	moutarde n.s.		9387	salade de haricot rouge	1
3429	moutarde n.s.		9181	salade de pâte au surimi	1
3429	moutarde n.s.		9390	salade de pomme de terre aux anchois	1
3429	moutarde n.s.		9394	salade de pomme de terre aux haricots verts	1
3790	sauce froide n.s.	moutarde	6061	salade de tomate mozzarella	1
3429	moutarde n.s.		9551	sandwich à la saucisse	1
3429	moutarde n.s.		9212	sandwich jambon beurre	1
3429	moutarde n.s.		9213	sandwich jambon emmental	1
3429	moutarde n.s.		9214	sandwich jambon emmental crudité	1
3429	moutarde n.s.		9148	taboulé carotte mais tomate oignon pois chiche	1

**ANNEXE 4 : LISTE DES RECETTES MAISON CONSOMMEES DANS L'ETUDE INCA3, ET INTEGRANT COMME INGREDIENT DIRECT OU INDIRECT DU CURCUMA OU UN INGREDIENT POUVANT CONTENIR DU CURCUMA (MOUTARDE, EPICE N.S ET MELANGE D'EPICE POUR PAELLA) D'APRES LA BASE DES RECETTES**

Code aliment INCA3	Libellé Aliment INCA3	Code Recette	Libellé Recette	Ingrédient recherché	Nb citations
3796	vinaigrette à base de vinaigre n.s.	MB00593	VINAIGRETTE (VINAIGRE, 1 HUILE)	curcuma	750
1778	moutarde ordinaire	JG00552	MOUTARDE ORDINAIRE	curcuma	590
1750	mayonnaise	AF00523	MAYONNAISE (1 HUILE)	curcuma	451
899	chair à saucisse	ES00580	CHAIR A SAUCISSE	curcuma	155
2467	curry	ES00556	CURRY	curcuma	105
103	macédoine de légumes	CL00500	MACEDOINE DE LEGUMES (CAROTTE,HARICOTS VERTS,POIS)	curcuma	103
3430	moutarde à l'ancienne	MB00509	MOUTARDE A L'ANCIENNE	curcuma	87
4355	quiche salée (avec œuf)	CL00577	QUICHE A LA TOMATE ET AU THON (AVEC OEUF)	curcuma	43
3822	sauce à la crème aux champignons	MB00651	SAUCE A LA CREME AUX CHAMPIGNONS	curcuma	42
3824	sauce à la crème au curry	MB00573	SAUCE A LA CREME AU CURRY	curcuma	38
3809	sauce blanche pour kebab	MVB00526	SAUCE BLANCHE POUR KEBAB	curcuma	36
3878	soupe (de légumes)	ME00644	SOUPE A LA CAROTTE, POMME DE TERRE, COURGETTE, NAVET ET POIREAU	curcuma	30
1758	sauce moutarde (farine, bouillon, moutarde, matière grasse)	MB00585	SAUCE MOUTARDE	curcuma	29
3695	purée (légumes)	MVB00522	PUREE DE POMME DE TERRE ET PANAIS	curcuma	27
1747	sauce au yaourt	MB00584	SAUCE AU YAOURT	curcuma	27
3796	vinaigrette à base de vinaigre n.s.	MB00595	VINAIGRETTE (VINAIGRE, 2 HUILES)	curcuma	23
3878	soupe (de légumes)	JR00530	SOUPE A LA CAROTTE, POMME DE TERRE, POIREAU ET POTIRON	curcuma	22
3878	soupe (de légumes)	ME00710	SOUPE A LA CITROUILLE/COURGE	curcuma	22
3385	mélange d'épices pour couscous	ME00772	RAS-EL-HANOUT (MELANGES D'EPICES)	curcuma	20
1706	sauce au curry à base de lait de coco	MB00572	SAUCE AU CURRY A BASE DE LAIT DE COCO	curcuma	19
3461	œuf mimosa	MB00547	OEUF MIMOSA NATURE	curcuma	18

3878	soupe (de légumes)	CL00557	SOUPE A LA TOMATE	curcuma	18
1776	harissa	ME00664	HARISSA	curcuma	17
2174	sauce chinoise	JG00558	SAUCE CHINOISE	curcuma	16
3723	raviole	DM00506	RAVIOLE AU FROMAGE	curcuma	14
3783	samousssa au bœuf	ME00570	SAMOUSSA AU BOEUF	curcuma	14
3878	soupe (de légumes)	JR00534	SOUPE A L'OIGNON ET A LA TOMATE	curcuma	14
3695	purée (légumes)	MB00518	PUREE DE BROCOLI	curcuma	13
2363	sauce barbecue	MVB00506	SAUCE BARBECUE	curcuma	13
4122	sauce aux herbes	ES00501	SAUCES AUX HERBES	curcuma	13
3878	soupe (de légumes)	ME00646	SOUPE A LA CAROTTE ET AU POIREAU	curcuma	13
3878	soupe (de légumes)	ME00642	SOUPE A LA CAROTTE, POIREAU, POTIRON ET OIGNON	curcuma	13
938	terriner de viande	ME00567	TERRINE DE PORC	curcuma	13
3878	soupe (de légumes)	DM00524	SOUPE A LA CAROTTE, POMME DE TERRE, POIREAU ET CELERI-RAVE	curcuma	12
3830	sauce worcestershire	JG00543	SAUCE WORCESTERSHIRE	curcuma	11
3878	soupe (de légumes)	DM00523	SOUPE A LA CAROTTE, POMME DE TERRE, NAVET, POIREAU ET CELERI-RAVE	curcuma	11
3928	soupe chorba marocaine	CL00564	SOUPE CHORBA MAROCAINE	curcuma	11
898	saucisse n.s.	ME00768	SAUCISSE (POULET)	curcuma	10
1906	boulette de viande	ME00510	BOULETTE DE PORC	curcuma	9
3807	sauce cocktail (mayonnaise ketchup)	MB00577	SAUCE COCKTAIL	curcuma	8
1059	beignet salé de poisson	ME00647	BEIGNET DE POISSON	curcuma	7
103	macédoine de légumes	CL00501	MACEDOINE DE LEGUMES (CAROTTE,HARICOTS VERTS,POMME DE TERRE,POIS)	curcuma	7
2372	sauce saté	ES00515	SAUCE SATE	curcuma	7
5091	saucisse de foie	ME00671	SAUCISSE DE FOIE	curcuma	7
1906	boulette de viande	ME00509	BOULETTE DE PORC ET DE BOEUF	curcuma	6
4355	quiche salée (avec œuf)	CL00576	QUICHE AU THON (AVEC OEUF)	curcuma	6
4356	quiche salée (sans œuf)	DM00531	QUICHE AUX POIREAUX (SANS OEUF)	curcuma	6
1867	samousssa au poulet	ME00572	SAMOUSSA AU POULET	curcuma	6



2781	boudin antillais	ME00648	BOUDIN ANTILLAIS	curcuma	5
4357	quiche salée (n.s.)	DM00531	QUICHE AUX POIREAUX (SANS OEUF)	curcuma	5
3878	soupe (de légumes)	ME00637	SOUPE DE CHOU-FLEUR	curcuma	5
2839	canard entier laqué	ME00551	CANARD ENTIER LAQUE	curcuma	4
3390	mélange 5 épices	JRETY00499	MELANGE 5 EPICES	curcuma	4
3383	mélange d'épices pour tandoori	ES00554	MELANGE D'EPICES POUR TANDOORI	curcuma	4
3823	sauce à la crème aux oignons	MB00651	SAUCE A LA CREME AUX CHAMPIGNONS	curcuma	4
3878	soupe (de légumes)	ME00705	SOUPE AUX LENTILLES	curcuma	4
3912	soupe thaï	DM00513	SOUPE THAI	curcuma	4
938	terriner de viande	ME00568	TERRINE DE VOLAILLE	curcuma	4
1750	mayonnaise	ME00740	MAYONNAISE (2 HUILES)	curcuma	3
3918	soupe harira marocaine	ME00621	SOUPE HARIRA MAROCAINE	curcuma	3
3083	farce aux marrons	ME00650	FARCE AUX MARRONS	curcuma	2
2414	ravioli	DM00507	RAVIOLI AU FROMAGE	curcuma	2
1710	sauce poulet (bouillon volaille, crème, champignon)	MVB00531	SAUCE POULETTE (BEURRE)	curcuma	2
5189	briouat à l'agneau	JR00502	BRIOUAT A L'AGNEAU	curcuma	1
5120	cake sans gluten	JG00528	CAKE SANS GLUTEN	curcuma	1
5205	samousa au thon	JR00513	SAMOUSA AU THON	curcuma	1
3785	samousa aux légumes	ME00573	SAMOUSA AUX LEGUMES	curcuma	1
5206	samousa aux pommes de terre, œuf, fromage, thon	JR00538	SAMOUSA AUX POMMES DE TERRE, OEUF, FROMAGE, THON	curcuma	1
1761	sauce gribiche	MVB00507	SAUCE GRIBICHE	curcuma	1
5089	saucisse blanche	ES00541	SAUCISSE BLANCHE	curcuma	1
5063	steak de céréales	DM00502	STEAK DE CEREALES	curcuma	1

**ANNEXE 5 : LISTE DES PRODUITS INDUSTRIELS CONSOMMES DANS L'ETUDE INCA3, ET INTEGRANT UN INGREDIENT POUVANT CONTENIR DE LA CURCUMINE D'APRES LA BASE OQALI**

Cat.	Code aliment INCA3	Libellé Aliment INCA3	Code famille Oqali	Nom de famille Oqali	Ingrédients recherchés	Nb citations A	Nb citations B
1	213	yaourt nature	463	Yaourts et laits fermentes sucres classiques	curcumine	5	4
1	213	yaourt nature	464	Yaourts et laits fermentes sucres gourmands	curcumine	4	6
1	217	yaourt à boire type yop	463	Yaourts et laits fermentes sucres classiques	curcumine	12	13
1	217	yaourt à boire type yop	464	Yaourts et laits fermentes sucres gourmands	curcumine	1	1
1	221	fromage blanc n.s.	923	Salades de concombres	moutarde	1	1
1	2401	lait fermenté à boire type actimel	463	Yaourts et laits fermentes sucres classiques	curcumine	1	1
1	3117	fromage blanc nature	1070	Fromages frais sucres classiques	curcumine	1	1
1	3117	fromage blanc nature	469	Fromages frais sucres gourmands	curcumine	1	1
1	3117	fromage blanc nature	923	Salades de concombres	moutarde	1	3
1	4158	yaourt aromatisé	463	Yaourts et laits fermentes sucres classiques	curcumine	9	9
1	4158	yaourt aromatisé	464	Yaourts et laits fermentes sucres gourmands	curcumine	10	15
1	4158	yaourt aromatisé	465	Yaourts et laits fermentes edulcores	curcumine	4	4
1	4159	yaourt avec fruits	463	Yaourts et laits fermentes sucres classiques	curcumine	3	3
1	4159	yaourt avec fruits	464	Yaourts et laits fermentes sucres gourmands	curcumine	5	8
1	4159	yaourt avec fruits	465	Yaourts et laits fermentes edulcores	curcumine	8	7
1	4160	yaourt aromatisé brassé	464	Yaourts et laits fermentes sucres gourmands	curcumine	1	1
1	4161	yaourt avec fruits brassé type velouté fruix	464	Yaourts et laits fermentes sucres gourmands	curcumine	4	6
1	4164	yaourt aromatisé à la crème type fjord aromatisé	464	Yaourts et laits fermentes sucres gourmands	curcumine	0	1
1	4165	yaourt avec fruits à la crème	463	Yaourts et laits fermentes sucres classiques	curcumine	1	1
1	4165	yaourt avec fruits à la crème	464	Yaourts et laits fermentes sucres gourmands	curcumine	2	4
1	4166	yaourt aromatisé au bifidus type activia saveur	464	Yaourts et laits fermentes sucres gourmands	curcumine	2	3

1	4166	yaourt aromatisé au bifidus type activia saveur	465	Yaourts et laits fermentes edulcores	curcumine	1	1
1	4167	yaourt avec fruits au bifidus type activia aux fruits	464	Yaourts et laits fermentes sucres gourmands	curcumine	1	2
1	4173	fromage blanc aromatisé	1070	Fromages frais sucres classiques	curcumine	3	4
1	4173	fromage blanc aromatisé	469	Fromages frais sucres gourmands	curcumine	12	11
1	4182	petit suisse aromatisé type gervais aromatisé	1070	Fromages frais sucres classiques	curcumine	8	7
1	4182	petit suisse aromatisé type gervais aromatisé	469	Fromages frais sucres gourmands	curcumine	33	31
1	4183	petit suisse avec fruits type gervais avec fruits	469	Fromages frais sucres gourmands	curcumine	1	2
1	4186	fromage blanc avec fruits à boire type petit filou tub	1070	Fromages frais sucres classiques	curcumine	3	3
1	4186	fromage blanc avec fruits à boire type petit filou tub	469	Fromages frais sucres gourmands	curcumine	3	3
2	2406	fromage frais type boursin	907	Fromage ou specialite fromagere non affine, aromatise	moutarde	0	2
3	1229	glace (crème glacée) n.s.	493	Glace batonnet > ou = 80ml	curcumine	5	5
3	1237	glace type esquimau enrobage chocolat noir	493	Glace batonnet > ou = 80ml	curcumine	4	4
3	1238	glace en cornet type cornetto	494	Glace cone > ou = 80ml	curcumine	38	45
3	1254	glace (sorbet)	491	Vrac sorbet	curcumine	8	7
3	1256	glace à l'eau en bâtonnet	498	Glace a l_eau ou aux fruits	curcumine	12	16
3	1257	glace à l'eau en sachet type mister freeze	498	Glace a l_eau ou aux fruits	curcumine	14	17
3	2140	glace (crème glacée) type buche	497	Specialite glacee a partager	curcumine	3	3
3	2564	barre glacée type mars	481	Glace barre et mini barre	curcumine	1	1
3	3004	glace (crème glacée) en bac ou pot	484	Vrac glace gourmand	curcumine	8	7
3	3004	glace (crème glacée) en bac ou pot	492	Vrac glace	curcumine	47	42
3	3005	glace type esquimau n.s.	493	Glace batonnet > ou = 80ml	curcumine	4	4
3	3006	glace type esquimau enrobage chocolat lait	493	Glace batonnet > ou = 80ml	curcumine	6	6
3	3008	glace type magnum n.s.	493	Glace batonnet > ou = 80ml	curcumine	2	2
3	3009	glace type magnum enrobage chocolat noir	493	Glace batonnet > ou = 80ml	curcumine	8	8
3	3010	glace type magnum enrobage chocolat lait	493	Glace batonnet > ou = 80ml	curcumine	14	14

3	3011	glace type magnum enrobage chocolat blanc	493	Glace batonnet > ou = 80ml	curcumine	6	6
3	3012	glace type magnum enrobage double chocolat	493	Glace batonnet > ou = 80ml	curcumine	1	1
3	3013	glace type magnum enrobage double caramel	493	Glace batonnet > ou = 80ml	curcumine	2	2
3	3053	glace avec biscuit type viennetta	497	Specialite glacee a partager	curcumine	3	3
3	3356	margarine doux (non salé) enrichie en oméga 3 type primevère	351	Plats de legumes ou feculents cuisines	curcuma ; curcumine	0	1
3	3862	glace à l'eau, sorbet n.s.	498	Glace a l'eau ou aux fruits	curcumine	2	2
4	6	frite (de pommes de terre) n.s.	655	Frites pour le four	curcuma ; curcumine	8	4
4	7	galette de pommes de terre	842	Gratin de pomme de terre	curcuma ; curcumine	2	2
4	489	gnocchi	966	Gnocchis	curcuma ; curcumine	48	49
4	3638	pomme de terre en quartiers	657	Potatoes, pommes sautees et rissolees	curcuma ; curcumine	1	1
4	3639	pomme de terre sautée	657	Potatoes, pommes sautees et rissolees	curcuma ; curcumine	5	6
4	3678	purée (pommes de terre)	664	Purees en flocons	curcuma ; curcumine	182	203
4	3678	purée (pommes de terre)	665	Purees pretes a consommer	curcuma	1	1
4	3695	purée (légumes)	1026	Legumes feculents appertises	curcuma ; curcumine	0	3
4	4128	frite (de pommes de terre) au four	655	Frites pour le four	curcuma ; curcumine	67	72
4	9079	brandade de morue	352	Parmentier	curcuma ; curcumine	3	4
4	9079	brandade de morue	568	Poissons feculents appertises	curcuma ; curcumine	0	1
4	9079	brandade de morue	829	Parmentier de poisson/brandade	curcuma ; curcumine	3	3
4	9373	hachis parmentier de bœuf	564	Hachis parmentier appertises	curcuma	1	1
4	9373	hachis parmentier de bœuf	574	Hachis parmentier	curcuma ; curcumine	4	3
4	9373	hachis parmentier de bœuf	770	Hachis parmentier surgele	curcuma ; curcumine	10	11
4	9374	parmentier de canard	352	Parmentier	curcuma ; curcumine	0	1
4	9376	aligot	351	Plats de legumes ou feculents cuisines	curcuma ; curcumine	1	1
5	1181	cacahuète enrobée de chocolat type m&m's cacahuètes	201	Bonbons/rochers/bouchees de chocolat/articles enrobes	curcumine	69	69
5	1193	bonbon sucré n.s.	975	Assortiments de confiseries	curcumine	2	2
5	1193	bonbon sucré n.s.	976	Bonbons gelifies	curcumine	48	49

5	1194	bonbon mou aux fruits type régal'ad de krema	985	Pates a macher	curcumine	104	106
5	1195	bonbon acidulé aux fruits type berlingot	977	Bonbons de sucre cuit	curcumine	33	34
5	1195	bonbon acidulé aux fruits type berlingot	993	Bonbons de type sucre cuit sans sucres	curcumine	2	2
5	1202	dragée aux amandes	973	Autres confiseries	curcumine	1	1
5	1205	nougat blanc	1086	Nougats et pralines	curcumine	2	2
5	1208	pastille à la menthe type pastille vichy	984	Pastilles	curcumine	11	10
5	1209	bonbon aux plantes type ricola	977	Bonbons de sucre cuit	curcumine	15	15
5	1209	bonbon aux plantes type ricola	993	Bonbons de type sucre cuit sans sucres	curcumine	21	21
5	1212	réglisse (rouleau ou réglisse fourré)	989	Reglisses	curcumine	3	3
5	1214	bonbon dragéifié type tic tac	984	Pastilles	curcumine	22	22
5	2101	chamallow	983	Guimauves	curcumine	12	13
5	2442	bonbon à la menthe	975	Assortiments de confiseries	curcumine	19	17
5	2442	bonbon à la menthe	976	Bonbons gelifiés	curcumine	36	37
5	2763	bonbon au chocolat n.s.	201	Bonbons/rochers/bouchees de chocolat/articles enrobes	curcumine	3	3
5	2766	bonbon à la réglisse type cachou	989	Reglisses	curcumine	8	8
5	2767	bonbon dur à la réglisse type stoptou	989	Reglisses	curcumine	7	7
5	2768	bonbon à la réglisse type carensac	989	Reglisses	curcumine	1	1
5	2769	bonbon dragéifié type mentos	985	Pates a macher	curcumine	9	9
5	2769	bonbon dragéifié type mentos	990	Autres confiseries sans sucres	curcumine	1	0
5	2771	bonbon mou à la réglisse type krema	989	Reglisses	curcumine	3	3
5	2772	bonbon géliifié type fraise tagada	976	Bonbons gelifiés	curcumine	295	299
5	2774	bonbon au miel	976	Bonbons gelifiés	curcumine	9	9
5	2848	caramel mou type carambar	985	Pates a macher	curcumine	27	28
5	3534	pastille à la menthe type frisk	984	Pastilles	curcumine	2	1
5	3753	riz soufflé enrobé de chocolat type m&m's crispy	201	Bonbons/rochers/bouchees de chocolat/articles enrobes	curcumine	4	4
5	3992	sucette acidulée type chupa chups	977	Bonbons de sucre cuit	curcumine	32	37

5	3992	sucette acidulée type chupa chups	993	Bonbons de type sucre cuit sans sucres	curcumine	1	1
6	1203	fruit confit	1084	Fruits confits et pates de fruits	curcumine	3	3
6	1211	pâte de fruits	1084	Fruits confits et pates de fruits	curcumine	13	15
7	1371	chewing gum	980	Chewing gums	curcumine	23	23
7	1371	chewing gum	994	Chewing gums sans sucres	curcumine	132	132
8	1270	gâteau marbré	49	Gateaux marbres	curcumine	3	3
8	1272	madeleine	859	Gateaux moelleux_cakes autres	curcumine	20	3
8	1279	éclair	857	Eclairs	curcumine	2	2
8	1292	tarte aux fruits (fruits seuls sans crème)	340	Desserts	curcumine	3	3
8	1343	biscuit n.s.	409	Biscuits sables autres parfums	curcumine	1	0
8	1357	biscuit au chocolat n.s.	186	Biscuits chocolates nappes type galette	curcumine	1	0
8	1366	madeleine fourrée	28	Gateaux moelleux fourres aux fruits	curcumine	1	1
8	1382	macaron fourré	854	Macarons surgelés	curcumine	5	4
8	1585	fondant au chocolat	340	Desserts	curcumine	3	1
8	1953	cake sucré n.s.	21	Cakes aux fruits confits	curcumine	1	1
8	1990	petit four apéritif	952	Pains surprises et canapes apertifs	massala ; curcumine	6	4
8	2672	biscuit tartelette aux fruits	722	Biscuits fruites nappes type tartelette	curcumine	2	2
8	2686	biscuit sec nappé de chocolat type granola	186	Biscuits chocolates nappes type galette	curcumine	2	2
8	3156	gâteau moelleux	340	Desserts	curcumine	18	11
8	3160	gâteau tout chocolat	725	Gateaux moelleux aux pepites de chocolat	curcumine	2	1
8	4247	gâteau fourré type ourson de lu	27	Gateaux moelleux fourres au chocolat	curcumine	3	3
8	4247	gâteau fourré type ourson de lu	28	Gateaux moelleux fourres aux fruits	curcumine	2	2
9	897	saucisson de lyon	410	Saucisses et saucissons cuits	moutarde	1	1
9	898	saucisse n.s.	362	Viandes_feculents	curry ; curcumine	1	0
9	898	saucisse n.s.	435	Saucisses a pate fine de porc	moutarde	1	1
9	903	saucisse de strasbourg	435	Saucisses a pate fine de porc	moutarde	2	2
9	915	cervelas	410	Saucisses et saucissons cuits	moutarde	3	3

9	922	mortadelle	410	Saucisses et saucissons cuits	moutarde	1	2
9	937	pâté n.s.	524	Pate_terrine de gibier, porc, volaille et lapin	curry	1	0
9	940	pâté de campagne	547	Pate de campagne	moutarde	7	7
9	941	pâté de foie	549	Pate_mousse de foie de porc	moutarde	1	1
9	943	pâté en croûte	917	Pates en croute	moutarde	1	1
9	950	saucisson à l'ail	410	Saucisses et saucissons cuits	moutarde	3	3
9	2297	saucisson de jambon	410	Saucisses et saucissons cuits	moutarde	1	1
10	2441	rillettes de thon	932	Rillettes de la mer	curry	0	3
10	3729	rillettes de saumon	932	Rillettes de la mer	curry	0	2
11	1060	bâtonnet de surimi	608	Surimi nature	moutarde	21	18
12	4228	saumon fumé	818	Saumons_truites fumes	moutarde	3	3
13	2467	curry	605	Viandes cuisinees	curry	1	0
13	3392	mélange 5 baies	923	Salades de concombres	moutarde	1	1
13	9478	paëlla fruit de mer saumon colin	776	Paella surgelee	curcuma ; curcumine	4	3
13	9479	paëlla poulet fruit de mer chorizo colin	357	Paellas	curcuma ; curcumine	1	1
13	9479	paëlla poulet fruit de mer chorizo colin	566	Paellas appertisees	curcuma ; curcumine	3	4
13	9479	paëlla poulet fruit de mer chorizo colin	776	Paella surgelee	curcuma ; curcumine	14	13
14	1758	sauce moutarde (farine, bouillon, moutarde, matière grasse)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	4	2
14	1778	moutarde ordinaire	362	Viandes_feculents	curry ; curcumine	1	1
14	1778	moutarde ordinaire	605	Viandes cuisinees	curry	1	0
14	1778	moutarde ordinaire	758	Viande feculents	massala ; curcumine	1	0
14	1778	moutarde ordinaire	920	Salades de carottes	moutarde	2	2
14	3429	moutarde n.s.	920	Salades de carottes	moutarde	1	1
14	3430	moutarde à l'ancienne	760	Viande legumes	curry	1	0
14	3813	sauce moutarde (pour poisson en conserve)	666	Autres pates avec viande/poisson	curry ; curcumine	1	0
15	3878	soupe (de légumes)	1040	Soupes avec pates et viande ou poisson	curcuma	0	1

15	3878	soupe (de légumes)	623	Soupes avec pates et legumes	curcuma	0	4
15	3878	soupe (de légumes)	625	Soupes d_asperges	curcuma	0	1
15	3878	soupe (de légumes)	629	Soupes de carottes	curry	0	1
15	3878	soupe (de légumes)	631	Soupes de champignons	curcuma	0	4
15	3878	soupe (de légumes)	633	Soupes de féculents	curry	0	10
15	3878	soupe (de légumes)	635	Soupes de legumes varies	curcuma	2	20
15	3878	soupe (de légumes)	637	Soupes de legumes verts ou choux	curcuma	0	1
15	3878	soupe (de légumes)	639	Soupes de poireaux	curcuma	0	2
15	3878	soupe (de légumes)	643	Soupes de potirons	curry	0	4
15	3878	soupe (de légumes)	645	Soupes de tomates	curcuma	0	1
15	3879	soupe de poisson	641	Soupes de poissons_crustaces_mollusques	curry	0	1
15	3881	soupe de crustacés	641	Soupes de poissons_crustaces_mollusques	curry	0	2
15	3882	soupe miso	647	Soupes exotiques	curry	1	1
15	3883	soupe minestrone	633	Soupes de féculents	curry	1	1
15	3885	soupe chinoise	647	Soupes exotiques	curry	11	9
15	3912	soupe thaï	647	Soupes exotiques	curry	2	1
15	3962	soupe au pistou	647	Soupes exotiques	curry	0	1
16	1674	sauce n.s.	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	7	5
16	1674	sauce n.s.	969	Produits exotiques frits	curry ; curcumine	1	0
16	1676	sauce chaude n.s.	586	Sauces curry	curry	16	0
16	1678	béchamel (farine, lait, matière grasse)	1053	Sauces bechamel et assimilés	curcuma	0	13
16	1692	sauce au poivre (farine, matière grasse, eau, poivre)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	0	9
16	1692	sauce au poivre (farine, matière grasse, eau, poivre)	758	Viande féculents	massala ; curcumine	2	0
16	1698	sauce bourguignonne (bouillon, vin rouge)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	0	3
16	1706	sauce au curry à base de lait de coco	586	Sauces curry	curry	3	1



16	1708	sauce blanche (farine, bouillon, matière grasse)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	0	3
16	1711	sauce à la crème fraîche	1055	Sauces pour viande	moutarde ; curcumine	0	1
16	1711	sauce à la crème fraîche	371	Sauces	moutarde	0	2
16	1713	sauce béarnaise (œuf, eau, beurre, vin, estragon, échalote)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	0	4
16	1714	sauce hollandaise (oeuf, eau, beurre)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	0	2
16	1715	sauce au beurre blanc	371	Sauces	moutarde	0	1
16	1744	sauce crudités	668	Sauces crudites et salades	curcuma	36	35
16	1744	sauce crudités	669	Sauces crudites et salades allegees en matieres grasses	moutarde	18	18
16	1744	sauce crudités	920	Salades de carottes	moutarde	1	1
16	1744	sauce crudités	923	Salades de concombres	moutarde	1	1
16	1744	sauce crudités	924	Salades de betteraves	moutarde	1	1
16	1747	sauce au yaourt	923	Salades de concombres	moutarde	1	1
16	1750	mayonnaise	614	Mayonnaises	curcuma	480	456
16	1750	mayonnaise	653	Mayonnaises allegees en matieres grasses	moutarde	40	40
16	1750	mayonnaise	920	Salades de carottes	moutarde	1	1
16	1755	aïoli (mayonnaise, ail)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	0	3
16	1756	sauce tartare (mayonnaise, herbes, câpres)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	0	5
16	1759	sauce andalouse (mayonnaise, tomates, poivrons)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	0	1
16	1762	sauce rémoulade	920	Salades de carottes	moutarde	1	1
16	1763	sauce rouille	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	2	1
16	2219	sauce carbonara (crème, lardon)	371	Sauces	moutarde	0	3
16	2343	sauce au fromage	371	Sauces	moutarde	0	1
16	2363	sauce barbecue	619	Sauces d_accompagnement non emulsionnees	moutarde	3	3
16	2459	pesto vert	351	Plats de legumes ou féculets cuisines	curcuma ; curcumine	1	1

16	3790	sauce froide n.s.	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	4	4
16	3790	sauce froide n.s.	617	Ketchups	curry	7	8
16	3790	sauce froide n.s.	920	Salades de carottes	moutarde	2	2
16	3793	sauce mexicaine (pour biscuits apéritif)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	2	2
16	3796	vinaigrette à base de vinaigre n.s.	615	Vinaigrettes allegees en matieres grasses	moutarde	0	49
16	3796	vinaigrette à base de vinaigre n.s.	667	Sauces vinaigrettes	curcuma	1	153
16	3796	vinaigrette à base de vinaigre n.s.	920	Salades de carottes	moutarde	18	18
16	3796	vinaigrette à base de vinaigre n.s.	923	Salades de concombres	moutarde	1	1
16	3798	vinaigrette à base de vinaigre de vin blanc	615	Vinaigrettes allegees en matieres grasses	moutarde	0	25
16	3798	vinaigrette à base de vinaigre de vin blanc	667	Sauces vinaigrettes	curcuma	0	26
16	3798	vinaigrette à base de vinaigre de vin blanc	920	Salades de carottes	moutarde	1	1
16	3799	vinaigrette à base de vinaigre balsamique	615	Vinaigrettes allegees en matieres grasses	moutarde	0	14
16	3799	vinaigrette à base de vinaigre balsamique	667	Sauces vinaigrettes	curcuma	0	81
16	3799	vinaigrette à base de vinaigre balsamique	920	Salades de carottes	moutarde	3	3
16	3800	vinaigrette à base de vinaigre de vin rouge	615	Vinaigrettes allegees en matieres grasses	moutarde	0	12
16	3800	vinaigrette à base de vinaigre de vin rouge	667	Sauces vinaigrettes	curcuma	0	50
16	3800	vinaigrette à base de vinaigre de vin rouge	924	Salades de betteraves	moutarde	1	1
16	3801	vinaigrette à base de vinaigre de cidre	615	Vinaigrettes allegees en matieres grasses	moutarde	0	2
16	3801	vinaigrette à base de vinaigre de cidre	667	Sauces vinaigrettes	curcuma	0	19
16	3801	vinaigrette à base de vinaigre de cidre	923	Salades de concombres	moutarde	1	1
16	3805	sauce burger	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	14	11
16	3806	sauce frite	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	5	4
16	3807	sauce cocktail (mayonnaise ketchup)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	0	5
16	3807	sauce cocktail (mayonnaise ketchup)	920	Salades de carottes	moutarde	1	0
16	3809	sauce blanche pour kebab	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	8	8
16	3811	sauce pour steak tartare	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	1	1
16	3822	sauce à la crème aux champignons	1055	Sauces pour viande	moutarde ; curcumine	0	1

16	3824	sauce à la crème au curry	567	Plats exotiques appertises	curry ; curcumine	1	0
16	3824	sauce à la crème au curry	586	Sauces curry	curry	9	5
16	3824	sauce à la crème au curry	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	3	1
16	3824	sauce à la crème au curry	758	Viande feculents	massala ; curcumine	1	0
16	3829	sauce aux champignons (bouillon veau, champignon)	371	Sauces	moutarde	0	1
16	4119	sauce au citron (pour poisson en conserve)	765	Poisson en sauce	curry ; curcumine	1	0
16	4119	sauce au citron (pour poisson en conserve)	920	Salades de carottes	moutarde	1	1
16	4322	sauce salade sans vinaigre (huile, eau)	669	Sauces crudites et salades allegees en matieres grasses	moutarde	0	1
16	4324	sauce samourai (mayonnaise ketchup pâte de piment)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	0	8
16	4329	sauce pimentée	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	curry ; curcumine	0	1
16	5163	vinaigrette à base de vinaigre de melfort	667	Sauces vinaigrettes	curcuma	0	7
17	2118	tofu	914	Autres plats cuisines frais	curry	1	1
17	4040	tofu à la provençale	914	Autres plats cuisines frais	curry	1	0
18	1468	boisson plate aux fruits type oasis	328	Boissons aux fruits plates a teneur en sucres > 2,5g/100ml	curcumine	2	2
18	3260	jus à diluer type pulco	329	Boissons concentrees a diluer sans sucres ajoutes	curcumine	1	0
19	626	biscuit apéritif n.s.	312	Souffles	curcuma ; curcumine	10	15
19	651	cracker apéritif type tuc	202	Crackers aperitif	curcumine	4	4
19	678	chips de pommes de terre (classique)	662	Chips classiques et ondulees	moutarde ; curcumine	60	44
19	678	chips de pommes de terre (classique)	663	Chips et assimilés allégés en matières grasses	curcuma	7	7
19	680	pétale de pommes de terre soufflée type chipster	312	Souffles	curcuma ; curcumine	1	3
19	692	tuile de pommes de terre salée type pringles	314	Tuiles	curcumine	1	1
19	2487	chips n.s.	662	Chips classiques et ondulees	moutarde ; curcumine	1	1
19	2994	cracker apéritif croustillant	202	Crackers aperitif	curcumine	7	7
19	2995	cracker apéritif japonais	253	Melanges asiatiques	curcumine	1	1

20	652	soufflé apéritif n.s.	871	Assortiments et autres aperitifs	curry ; curcumine	2	3
20	664	soufflé apéritif à base de maïs type curly	312	Souffles	curcuma ; curcumine	8	14
20	3865	soufflé apéritif à base de maïs et pommes de terre type fritelles	312	Souffles	curcuma ; curcumine	1	1
20	3866	soufflé apéritif à base de maïs type croustilles	312	Souffles	curcuma ; curcumine	2	3
20	3867	soufflé apéritif à base de maïs type 3d	312	Souffles	curcuma ; curcumine	2	4
20	3868	soufflé apéritif à base de pommes de terre type monster munch	312	Souffles	curcuma ; curcumine	4	8
21	2820	cacahuète n.s.	250	Cacahuètes enrobées	curcuma ; curcumine	10	1
21	2821	cacahuète salée enrobée type twinuts	250	Cacahuètes enrobées	curcuma ; curcumine	3	4
22	416	crème dessert type danette	1060	Crèmes dessert et laits gelifiés	curcumine	7	7
22	416	crème dessert type danette	458	Desserts frais allégés et/ou édulcorés	curcumine	2	2
22	423	café liégeois (crème dessert)	1061	Liégeois et assimilés	curcumine	1	1
22	427	crème aux œufs	457	Desserts frais aux œufs	curcumine	1	1
22	431	œuf à la neige	457	Desserts frais aux œufs	curcumine	1	1
22	436	flan gélifié nappé de sauce	1060	Crèmes dessert et laits gelifiés	curcumine	1	1
22	438	mousse dessert	340	Desserts	curcumine	27	22
22	443	gâteau de riz	454	Desserts frais à base de céréales	curcumine	2	2
22	2922	chocolat liégeois (crème dessert)	1061	Liégeois et assimilés	curcumine	3	3
23	850	nugget de poulet	546	Viandes panées	curcuma ; curcumine	9	9
23	850	nugget de poulet	761	Viande panée	curry ; curcumine	9	12
23	1062	beignet salé de crevette	969	Produits exotiques frits	curry ; curcumine	1	4
23	1063	poisson pané	545	Poissons panés	curcuma ; curcumine	8	9
23	1063	poisson pané	773	Poisson pané	curcuma ; curcumine	57	59
23	1866	nem au porc	969	Produits exotiques frits	curry ; curcumine	1	0
23	1867	samosa au poulet	969	Produits exotiques frits	curry ; curcumine	0	1
23	1872	accra de morue	969	Produits exotiques frits	curry ; curcumine	0	4
23	2124	cordons bleus	761	Viande panée	curry ; curcumine	18	19

23	2124	cordons bleu	972	Cordons bleus	curcuma	13	13
23	3041	croquette de poisson	545	Poissons panes	curcuma ; curcumine	0	1
23	3041	croquette de poisson	773	Poisson pane	curcuma ; curcumine	0	3
23	3056	escalope panée de dinde	546	Viandes panees	curcuma ; curcumine	1	1
23	3785	samossa aux légumes	969	Produits exotiques frits	curry ; curcumine	0	2

**ANNEXE 6 : CONTRIBUTION DES GROUPES D'ALIMENTS DE LA NOMENCLATURE INCA3 A L'EXPOSITION A LA CURCUMINE (EN MG/J/KG PC ET EN %) EN FONCTION DE LA METHODE DE SELECTION ET DU SCENARIO CHEZ LES ADULTES DE L'ETUDE INCA3**

Groupes INCA3		Méthode A				Méthode B			
		Scénario 1		Scénario 2		Scénario 1		Scénario 2	
		Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo
1	Pain et panification sèche raffinés	0,0001	0%	0,0001	0%	0,0001	0%	0,0001	0%
2	Pain et panification sèche complets ou semi-complets	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Céréales pour petit déjeuner et barres céréalières	-	-	-	-	-	-	-	-
4	Pâtes, riz, blé et autres céréales raffinées	0,0005	1%	0,0004	1%	0,0006	1%	0,0005	1%
5	Pâtes, riz, blé et autres céréales complètes et semi-complètes	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Viennoiseries, pâtisseries, gâteaux et biscuits sucrés	0,0002	0%	0,0001	0%	0,0002	0%	0,0000	0%
7	Laits	-	-	-	-	-	-	-	-
8	Yaourts et fromages blancs	0,0011	1%	0,0001	0%	0,0024	2%	0,0003	0%
9	Fromages	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%
10	Entremets et crèmes desserts	0,0006	1%	0,0001	0%	0,0003	0%	0,0000	0%
11	Glaces, desserts glacés et sorbets	0,0013	2%	0,0002	0%	0,0013	1%	0,0002	0%
12	Matières grasses animales	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%
13	Matières grasses végétales	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%
14	Œufs et plats à base d'œufs	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%
15	Viandes (hors volailles)	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%
16	Volailles	0,0002	0%	0,0002	0%	0,0000	0%	0,0000	0%
17	Charcuterie	0,0007	1%	0,0006	1%	0,0006	1%	0,0006	1%
18	Poissons	0,0006	1%	0,0002	0%	0,0011	1%	0,0005	1%
19	Crustacés et mollusques	-	-	-	-	-	-	-	-
20	Abats	-	-	-	-	-	-	-	-
21	Légumes	0,0006	1%	0,0006	1%	0,0007	1%	0,0007	1%
22	Légumineuses	0,0001	0%	0,0001	0%	0,0004	0%	0,0004	1%
23	Pommes de terre et autres tubercules	0,0010	1%	0,0008	1%	0,0011	1%	0,0009	1%
24	Fruits frais et secs	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%
25	Compotes et fruits au sirop	-	-	-	-	-	-	-	-
26	Noix, graines et fruits oléagineux	0,0005	1%	0,0003	0%	0,0000	0%	0,0000	0%
27	Confiserie et chocolat	0,0035	4%	0,0009	1%	0,0033	3%	0,0009	1%
28	Sucre et matières sucrantes	-	-	-	-	-	-	-	-
29	Eaux embouteillées	-	-	-	-	-	-	-	-
30	Eau du robinet	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%

Groupes INCA3		Méthode A				Méthode B			
		Scénario 1		Scénario 2		Scénario 1		Scénario 2	
		Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo
31	Boissons rafraîchissantes sans alcool (BRSA)	0,0000	0%	0,0000	0%	-	-	-	-
32	Jus de fruits et de légumes	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%
33	Boissons alcoolisées	-	-	-	-	-	-	-	-
34	Boissons chaudes	-	-	-	-	-	-	-	-
35	Soupes et bouillons	<b>0,0083</b>	<b>10%</b>	<b>0,0079</b>	<b>12%</b>	<b>0,0102</b>	<b>10%</b>	<b>0,0084</b>	<b>12%</b>
36	Plats à base de viandes	0,0011	1%	0,0010	2%	0,0006	1%	0,0004	1%
37	Plats à base de poissons	0,0005	1%	0,0001	0%	0,0027	3%	0,0004	1%
38	Plats à base de légumes	0,0004	0%	0,0004	1%	0,0005	0%	0,0005	1%
39	Plats à base de pommes de terre, de céréales ou de légumineuses	<b>0,0122</b>	<b>15%</b>	<b>0,0116</b>	<b>17%</b>	<b>0,0140</b>	<b>14%</b>	<b>0,0134</b>	<b>18%</b>
40	Sandwich, pizzas, tartes, pâtisseries et biscuits salés	<b>0,0081</b>	<b>10%</b>	<b>0,0079</b>	<b>12%</b>	<b>0,0081</b>	<b>8%</b>	<b>0,0078</b>	<b>11%</b>
41	Condiments, herbes, épices et sauces	<b>0,0405</b>	<b>49%</b>	<b>0,0324</b>	<b>49%</b>	<b>0,0524</b>	<b>52%</b>	<b>0,0372</b>	<b>51%</b>
42	Substituts de produits animaux à base de soja et autres végétaux	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%
43	Plats préparés et desserts infantiles	-	-	-	-	-	-	-	-
44	Laits et boissons infantiles	-	-	-	-	-	-	-	-
Total		0,08	100%	0,07	100%	0,10	100%	0,07	100%

**ANNEXE 7 : CONTRIBUTION DES GROUPES D'ALIMENTS DE LA NOMENCLATURE INCA3 A L'EXPOSITION A LA CURCUMINE (EN MG/J/KG PC ET EN %) EN FONCTION DE LA METHODE DE SELECTION ET DU SCENARIO CHEZ LES ENFANTS DE L'ETUDE INCA3**

Groupes INCA3		Méthode A				Méthode B			
		Scénario 1		Scénario 2		Scénario 1		Scénario 2	
		Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo
1	Pain et panification sèche raffinés	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Pain et panification sèche complets ou semi-complets	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Céréales pour petit déjeuner et barres céréalières	-	-	-	-	-	-	-	-
4	Pâtes, riz, blé et autres céréales raffinées	0,0013	1%	0,0010	1%	0,0018	1%	0,0012	1%
5	Pâtes, riz, blé et autres céréales complètes et semi-complètes	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Viennoiseries, pâtisseries, gâteaux et biscuits sucrés	0,0038	3%	0,0013	1%	0,0020	1%	0,0009	1%
7	Laits	-	-	-	-	-	-	-	-
8	Yaourts et fromages blancs	0,0124	8%	0,0016	2%	0,0172	10%	0,0022	2%
9	Fromages	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%
10	Entremets et crèmes desserts	0,0020	1%	0,0002	0%	0,0024	1%	0,0003	0%
11	Glaces, desserts glacés et sorbets	0,0051	3%	0,0009	1%	0,0058	3%	0,0010	1%
12	Matières grasses animales	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%
13	Matières grasses végétales	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%
14	Œufs et plats à base d'œufs	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%
15	Viandes (hors volailles)	-	-	-	-	-	-	-	-
16	Volailles	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%
17	Charcuterie	0,0008	1%	0,0008	1%	0,0008	0%	0,0008	1%
18	Poissons	0,0043	3%	0,0022	2%	0,0042	3%	0,0022	2%
19	Crustacés et mollusques	-	-	-	-	-	-	-	-
20	Abats	-	-	-	-	-	-	-	-
21	Légumes	0,0007	0%	0,0007	1%	0,0007	0%	0,0007	1%
22	Légumineuses	0,0003	0%	0,0003	0%	0,0005	0%	0,0005	0%
23	Pommes de terre et autres tubercules	0,0023	2%	0,0018	2%	0,0024	1%	0,0019	2%
24	Fruits frais et secs	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%	0,0000	0%
25	Compotes et fruits au sirop	-	-	-	-	-	-	-	-
26	Noix, graines et fruits oléagineux	0,0000	0%	0,0000	0%	-	-	-	-
27	Confiserie et chocolat	<b>0,0165</b>	<b>11%</b>	<b>0,0044</b>	<b>5%</b>	<b>0,0179</b>	<b>11%</b>	<b>0,0048</b>	<b>5%</b>
28	Sucre et matières sucrantes	-	-	-	-	-	-	-	-
29	Eaux embouteillées	-	-	-	-	-	-	-	-
30	Eau du robinet	-	-	-	-	-	-	-	-
31	Boissons rafraîchissantes sans alcool (BRSA)	0,0001	0%	0,0000	0%	0,0001	0%	0,0000	0%
32	Jus de fruits et de légumes	-	-	-	-	-	-	-	-



Groupes INCA3		Méthode A				Méthode B			
		Scénario 1		Scénario 2		Scénario 1		Scénario 2	
		Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo
33	Boissons alcoolisées	-	-	-	-	-	-	-	-
34	Boissons chaudes	-	-	-	-	-	-	-	-
35	Soupes et bouillons	0,0063	4%	0,0057	6%	<b>0,0089</b>	<b>5%</b>	<b>0,0072</b>	<b>7%</b>
36	Plats à base de viandes	0,0027	2%	0,0013	1%	0,0020	1%	0,0010	1%
37	Plats à base de poissons	0,0019	1%	0,0004	0%	0,0023	1%	0,0007	1%
38	Plats à base de légumes	0,0008	1%	0,0008	1%	0,0008	0%	0,0008	1%
39	Plats à base de pommes de terre, de céréales ou de légumineuses	<b>0,0241</b>	<b>16%</b>	<b>0,0211</b>	<b>23%</b>	<b>0,0232</b>	<b>14%</b>	<b>0,0200</b>	<b>20%</b>
40	Sandwich, pizzas, tartes, pâtisseries et biscuits salés	<b>0,0107</b>	<b>7%</b>	<b>0,0102</b>	<b>11%</b>	<b>0,0112</b>	<b>7%</b>	<b>0,0104</b>	<b>11%</b>
41	Condiments, herbes, épices et sauces	<b>0,0543</b>	<b>36%</b>	<b>0,0379</b>	<b>41%</b>	<b>0,0624</b>	<b>37%</b>	<b>0,0419</b>	<b>43%</b>
42	Substituts de produits animaux à base de soja et autres végétaux	-	-	-	-	0,0000	0%	0,0000	0%
43	Plats préparés et desserts infantiles	-	-	-	-	-	-	-	-
44	Laits et boissons infantiles	-	-	-	-	-	-	-	-
Total		0,15	100%	0,09	100%	0,17	100%	0,10	100%

**ANNEXE 6**

**Suivi des modifications de l'avis**

<b>Numéro de page</b>	<b>Description de la modification</b>
88	Dans les conclusions et recommandations de l'Agence, au quatrième paragraphe, la phrase « A ce titre, une inscription de la curcumine au thésaurus des incompatibilités serait souhaitable. » est modifiée ainsi « A ce titre, une inscription de la curcumine au thésaurus des interactions médicamenteuses serait souhaitable. »