

PHYTOTHÉRAPIE - PHYTOTOXICITÉ

LA SAGESSE DES PLANTES



Onagre bisannuelle
Alsace - J. Ducret



Lythrum Salicaire
Alsace - J. Ducret



Berce Sphondyle
Alsace - J. Ducret

André PICOT

Toxicochimiste

Président de l'ATC-Paris

Directeur de recherches honoraire du CNRS

Expert français honoraire auprès de l'Union européenne pour les produits chimiques en milieu de travail (SCOEL, Luxembourg).

Jean DUCRET

Physicochimiste

Ingénieur de recherche honoraire du CNRS

Ancien chargé de mission aux risques chimiques de la Délégation Alsace du CNRS

Junko VAN PETEGHEM

Licenciée ès-lettres de la langue française, Kyoto University of Foreign Studies. Japon

Ancienne élève de l'École lyonnaise des plantes médicinales

Conférencière Kudzu, formation Tengyokudo à Nara, Japon

123 pages.





Cher André,

En cette soirée du 5 janvier 2023, comme à l'habitude, aux environs de 21 heures, nous nous téléphonions pour faire le point sur « LA publi », mais pas que ! et la satisfaction était de mise ce soir-là, car tu m'annonçais que tu venais d'en terminer les derniers paragraphes... il ne « restait plus qu'à... » relire le texte dans sa globalité un certain nombre de fois, et à positionner dans le texte, les renvois d'environ la moitié des références bibliographiques... Hélas deux jours après tu nous quittais, d'abord avec l'espoir pour nous de te retrouver au plus vite, mais malheureusement le 18 janvier ton départ était définitif.

Tu laisses un vide affectif immense, nous ne pourrons pas t'oublier et l'œuvre que tu laisses en héritage, réalisée entre autres avec tes collègues et amis de l'ATC, est, elle aussi immense ! Un travail bibliographique et scientifique extrêmement rigoureux, souvent à but humaniste, pour aider notamment des personnes victimes, souvent très désorientées, d'intoxications chimiques (dioxines, sels de cuivre, produits phytosanitaires...) à obtenir leurs victoires judiciaires. Travail que tu diffusais largement dans les multiples formations organisées tant au sein de l'ATC, que dans de nombreux organismes publics (CNRS, INSERM, INRA, ORSTOM [devenu IRD en 1998], CEA...) ou du milieu industriel (Chimie, Pharmacie et Parapharmacie, Électronique, Métallurgie...).

La publication sur le Kudzu est née d'une discussion avec tes amis Junko et Bruno Van Peteghem, Junko étant japonaise connaît bien cette plante, utilisée couramment en cuisine dans son pays d'origine. Publier les bienfaits que peuvent apporter les extraits de cette liane, surtout de ses racines, consommés depuis plus de 2000 ans en Chine puis au Japon, devenait évident.

Pour la première édition, rédigée en 2017, les études et les publications scientifiques étaient encore en nombre limité, mais de nombreuses recherches se sont développées depuis une dizaine d'années en vue de préciser les mécanismes d'action des isoflavones du Kudzu. Ces recherches ont porté non seulement sur les bienfaits historiques et ancestraux, mais aussi, à la suite de nouvelles découvertes, le plus souvent par expérimentation animale, sur de nouvelles actions potentielles contre d'autres maladies, tel le diabète par exemple.

Durant nos échanges, toujours émaillés de bonne humeur, de jeux de mots et autres calembours à quatre sous, nous faisons le point sur les travaux en cours, mais aussi sur les projets que tu avais en tête.

Cher André, je suis très heureux d'avoir partagé ton amitié, ta joie de vivre et ton grand savoir, tout au long de 25 ans de collaboration et de grande complicité, je garde de toi une très grande admiration pour tes compétences scientifiques, ta grande gentillesse et ton humanisme que tu savais si bien partager.





LA SAGESSE DES PLANTES

Pourquoi parler de Plantes ?

En toute logique, ce sont nos alliées sur terre et, par ailleurs, elles nous apportent la vie, grâce en partie au dioxygène que nous respirons en permanence. Mais ce sont aussi nos amies. En effet, elles nous fournissent une partie de notre nourriture, dont les éléments essentiels et cela, depuis la nuit des temps. Enfin, lorsque notre santé est défaillante, elles nous réconfortent et même peuvent nous guérir !

Bien entendu, sur terre, tout n'est pas idéal. Pour se défendre, certaines plantes élaborent des systèmes sophistiqués qui peuvent entraîner des accidents gravissimes en cas de consommation inappropriée. Il est donc essentiel, de sélectionner celles qui nous sont bénéfiques. D'où le titre « La Sagesse des Plantes », que nous aurions pu aussi intituler « Notre Sagesse, vis-à-vis des Plantes ».

Sur le site de l'ATC-Paris, initialement voué pour l'essentiel aux effets néfastes des produits chimiques, vous trouverez peut-être que cette nouvelle rubrique peut paraître étrange. En fait, il n'en est rien !

On verra que certaines plantes contenant de redoutables principes toxiques renferment, à petites doses, de précieux médicaments, que ce soit sous forme d'extraits totaux ou de principes actifs, ce qui laisse généralement perplexé le chimiste.

L'Ethnopharmacologue, lui, comprend beaucoup mieux ces subtilités de la nature. En fait, beaucoup de mélanges, bien connus de nos campagnes profondes, sont des cocktails de plantes, parfois très efficaces, alors que chacun de leurs principes actifs, pris isolément, peut n'avoir aucun effet.

Exceptés, les continents glacés et certains déserts, les plantes poussent en général à foison, mais le tout est de pouvoir bien les sélectionner, voire de bien les cultiver pour éventuellement en extraire les principes actifs.

Notre espoir : aller dans tous les continents, y rechercher les merveilles tant alimentaires que cosmétiques, voire médicinales. Pour débiter cette nouvelle rubrique, j'ai demandé à Junko Van Peteghem, une charmante Japonaise, de nous parler d'une liane envahissante : le **Kudzu**.

Durant mes séjours dans le Pacifique, j'ai eu l'occasion de côtoyer cette liane... mais sans en connaître toutes ses richesses. C'était dans une île magnifique du Pacifique, Santo, un paradis botanique du Vanuatu, un groupe d'îles accueillantes entre la Nouvelle-Calédonie et la Nouvelle-Guinée, cette île autrefois si difficile d'accès. Cette liane originaire de Chine puis du Japon a, plus tard, envahi tout le Pacifique. À l'époque de ma découverte de ces belles fleurs violettes, j'ignorais totalement qu'en particulier, la racine de cette liane



renfermait un trésor pharmacologique ; en fait, trois principes actifs, aux effets semble-t-il sélectifs, un rêve pour les pharmacologues ! Ainsi, parmi les constituants, qui se regroupent dans une même famille chimique, les isoflavones, bien connues pour leurs activités antioxydantes, on retrouve trois molécules exceptionnelles que vous allez découvrir si, bien entendu, vous êtes intéressés par cette merveille.

Le premier principe actif, permet de réguler le rythme de votre cœur, bienvenu, donc, en cas de tachycardie, voire d'hypertension.

Le second constituant, surtout recherché par les femmes en période de ménopause, permet de lutter efficacement de manière naturelle contre les bouffées de chaleur et autres désagréments de cette période de leur vie.

Enfin le troisième principe actif est surtout utile pour les lendemains de fêtes bien arrosées. Il permet, semble-t-il, de lutter très efficacement contre les abus d'alcool.

Par extension, certains pensent même que cela serait aussi utile pour cesser de fumer... À vérifier, car il n'y a que les Français qui pensent cela ! Beaucoup d'autres propriétés bénéfiques sont attribuées au Kudzu. À vous de nous signaler vos découvertes culinaires ou autres.

Deux grands amis de l'ATC, malheureusement trop rapidement disparus, auraient beaucoup apprécié de préfacer « La Sagesse des Plantes ».

Le premier qui nous a quitté est Pierre POTIER¹, le père de deux médicaments anticancéreux majeurs, la Navelbine, développée à partir des principes actifs de la pervenche de Madagascar et le Taxotère en provenance des feuilles de l'if.

Plus récemment, Jean-Marie PELT², nous a également abandonnés, lui qui a consacré toute sa vie à raconter cette fabuleuse aventure des plantes.

Nos souhaits : que cette nouvelle rubrique vous intéresse et que vous nous ferez part de vos propositions.

Bonne lecture et à bientôt pour cette nouvelle aventure !

André PICOT

Toxicochimiste
Président de l'ATC-Paris

¹ Pierre POTIER et François CHAST « LE MAGASIN DU BON DIEU », Éd. J.-C. Lattès, Paris 2001.

² André PICOT Hommage à Jean-Marie PELT, sur notre site : <http://www.atctoxicologie.fr>



LA SAGESSE DES PLANTES

MONOGRAPHIE N°1

LE KUDZU

Pueraria lobata (willd.)³ (ohwi)⁴

LA PLANTE AUX TROIS VERTUS



André PICOT

Jean DUCRET

Junko VAN PETEGHEM

³ Carl Ludwig Willdenow est un botaniste et pharmacien allemand (1765-1812).

⁴ Jisaburo Ohwi, botaniste japonais, membre de la Faculté des sciences de l'Université impériale de Kyoto, (1905-1977).





PLAN

AVANT-PROPOS

PROCESSUS DE FABRICATION ARTISANALE DE L'AMIDON DE KUDZU.

QU'EST-CE QUE LE KUDZU ? UN PEU D'HISTOIRE

LE KUDZU, LA PLANTE AUX TROIS VERTUS

ANNEXE

QUELQUES RECETTES UTILISANT L'AMIDON DE KUDZU

FICHES RÉSUMÉES TOXICO-ÉCOTOXICO-CHIMIQUES

PUÉRARINE

DAIDZINE

DAIDZÉINE





Table des matières

| | |
|--|----|
| 1. LES PRINCIPES ACTIFS ESSENTIELS DU KUDZU..... | 25 |
| 1.1. Les composés osidiques..... | 25 |
| 1.2. Les polyholosides..... | 25 |
| 1.3. Les isoflavonoïdes | 25 |
| 1.3.1. Quelles sont les principales isoflavones des racines de Kudzu ?..... | 26 |
| 1.3.2. Quelles sont les principales propriétés des trois isoflavones essentielles du Kudzu ? | 30 |
| 1.4. Les terpènes | 30 |
| 1.5. Les phytostérols..... | 31 |
| 1.6. L'huile essentielle..... | 31 |
| 2. QUELLES SONT LES DESTINÉES DE LA PUÉRARINE, DE LA DAIDZINE ET DE LA DAIDZÉINE DANS L'ORGANISME HUMAIN ?..... | 31 |
| 3. LE KUDZU, UNE PLANTE AUX MULTIPLES ACTIONS PLUS OU MOINS BIEN PROUVÉES CHEZ L'HOMME | 36 |
| 3.1. Propriétés cardiovasculaires..... | 37 |
| 3.1.1. La puérarine et l'hypertension artérielle | 37 |
| 3.1.2. La puérarine et les troubles du rythme cardiaque..... | 38 |
| 3.1.3. La puérarine et les divers autres troubles cardiovasculaires | 38 |
| 3.2. Réduction de la consommation d'alcool | 39 |
| 3.2.1. Études expérimentales..... | 39 |
| 3.2.2. Effets sur l'homme..... | 40 |
| 3.2.3. Action du Kudzu sur les troubles du sommeil chez les consommateurs d'alcool [42]..... | 41 |
| 3.2.4. Que conclure ? | 41 |
| 3.3. Le kudzu perturbateur endocrinien | 41 |
| 4. AUTRES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DU KUDZU | 43 |
| 4.1. Le Kudzu et le système nerveux..... | 43 |
| 4.2. Le Kudzu et le foie : rôle hépatoprotecteur..... | 44 |
| 4.3. Le Kudzu et le tractus gastro-intestinal..... | 45 |
| 4.4. Le Kudzu et l'appareil osseux..... | 45 |
| 4.4.1. L'appareil osseux, l'os et le cartilage | 45 |
| 4.4.2. Quelques précisions sur le cartilage | 46 |
| 4.4.3. Quelques généralités sur l'ostéoporose..... | 47 |
| 4.5. Le Kudzu pour traiter les rongeurs, ovariectomisés ou castrés, contre les effets néfastes de la ménopause | 48 |
| 4.6. Le Kudzu et le diabète | 49 |
| 4.7. Le Kudzu et le cancer | 50 |
| 4.7.1. Études de mutagénicité sur les composants du Kudzu | 51 |
| 4.7.2. Activité anticancéreuse du Kudzu et de ses principes actifs | 51 |
| 4.8. Le Kudzu et les toxiques..... | 51 |
| 4.8.1. Protection par la puérarine contre l'hépatotoxicité du tétrachlorure de carbone | 52 |
| 4.8.2. Les bienfaits de la puérarine sur les effets néfastes de deux éléments traces métalliques, le plomb et le cadmium | 52 |
| 4.8.3. La puérarine et les intoxications par le nickel | 54 |
| 4.8.4. La puérarine et les intoxications par le cis-platine | 54 |
| 4.9. La puérarine est-elle hépatotoxique ?..... | 55 |
| 5. COMMENT AGISSENT LES PRINCIPES ACTIFS DE LA RACINE DE KUDZU ?..... | 55 |
| 5.1. Mécanisme de l'activité œstrogénique des constituants du Kudzu | 56 |
| 5.2. Mécanismes impliqués dans la réduction de la consommation d'alcool | 58 |



| | |
|--|-----|
| 5.2.1. Biotransformation de l'éthanol chez l'homme | 59 |
| 5.2.2. Comment la daidzéine agit lors de l'action inhibitrice du Kudzu sur la consommation d'alcool | 60 |
| 5.3. Les mécanismes intervenant dans l'action du Kudzu sur les atteintes cardiovasculaires | 62 |
| 5.4. Principaux mécanismes intervenants dans l'action du Kudzu sur les atteintes du système nerveux central et sur ses annexes | 64 |
| 5.4.1. Mécanismes neuroprotecteurs de la puérarine dans l'ischémie cérébrale | 65 |
| 5.4.2. Le mécanisme moléculaire de protection de la puérarine dans la maladie neurodégénérative de Parkinson..... | 65 |
| 5.4.3. La puérarine et les mécanismes de protection moléculaires contre la maladie d'Alzheimer | 67 |
| 5.4.4. Mécanismes moléculaires intervenant dans la protection par la puérarine contre les agressions au niveau de l'appareil oculaire | 68 |
| 5.4.5. Mécanismes moléculaires intervenant dans la protection par la puérarine contre les agressions au niveau de l'appareil auditif..... | 69 |
| 5.4.6. Impact bénéfique de la puérarine sur les troubles de la mémoire | 69 |
| 5.5. Mécanismes moléculaires relatifs à l'intervention des principes actifs du Kudzu sur le foie | 69 |
| 5.6. Mécanismes moléculaires intervenant dans la protection de la puérarine contre les atteintes du tractus gastro-intestinal..... | 71 |
| 5.7. Mécanisme moléculaire intervenant dans la protection d'un extrait de Kudzu, et en particulier de la puérarine, contre les atteintes de l'appareil osseux..... | 72 |
| 5.8. Mécanismes moléculaires intervenant dans l'action du Kudzu sur le diabète..... | 73 |
| 5.8.1. Mécanismes moléculaires impliqués dans l'action du Kudzu sur le diabète | 73 |
| 5.8.2. Mécanismes de protection de la puérarine contre les complications du diabète..... | 74 |
| 5.9. Mécanismes moléculaires intervenant dans l'action du Kudzu sur le cancer..... | 75 |
| 5.10. Principaux mécanismes intervenant dans l'action du Kudzu au niveau des processus oxydatifs. | 75 |
| 5.11. Principaux mécanismes intervenant dans l'action du Kudzu sur les processus impliquant le système immunitaire..... | 82 |
| 6. LES TROIS PRINCIPALES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DU KUDZU | 83 |
| 7. LES UTILISATIONS DU KUDZU..... | 83 |
| 7.1. Les fleurs..... | 83 |
| 7.2. Les feuilles | 83 |
| 7.3. Les racines..... | 84 |
| 7.4. Les lianes | 84 |
| 8. LES UTILISATION DU KUDZU | 85 |
| 8.1. UTILISATION EN CUISINE : L'AMIDON DE KUDZU | 85 |
| 8.2. UTILISATION DANS LES PRODUITS DE BEAUTÉ..... | 85 |
| 8.3. UTILISATION en tant que MÉDICAMENT..... | 85 |
| QUE CONCLURE ?..... | 87 |
| QUELQUES CONSEILS PRATIQUES..... | 91 |
| WEBOGRAPHIE SOMMAIRE..... | 93 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 95 |
| BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE..... | 105 |
| ANNEXE | 109 |
| Quelques recettes utilisant l'amidon de Kudzu | 109 |
| FICHES TOXICO-ÉCOTOXICO-CHIMIQUES | 115 |



Table des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1. Hétérocycle pyrane, noyau chromène et squelette isoflavone. | 26 |
| Figure 2. Structure de la puéarine, un 8-C-glucoside de la daidzéine. | 26 |
| Figure 3. Daidzéine (4',7-dihydroxyisoflavone). | 26 |
| Figure 4. Daidzine (7-O-glucoside de la daidzéine). | 27 |
| Figure 5. Génistéine (4,5,7-trihydroxyisoflavone) et génistine (7-O-glucoside de la génistéine). | 28 |
| Figure 6. 3'-Hydroxypuéarine. | 28 |
| Figure 7. Analyse par chromatographie HPLC/MS d'un extrait de racine de Kudzu [9]. | 29 |
| Figure 8. Malonyldaidzine. | 30 |
| Figure 9. Squelette oléanane [11]. | 30 |
| Figure 10. β -Sitostérol. | 31 |
| Figure 11. 2-Méthoxy-4-vinylphénol. | 31 |
| Figure 12. Hydrolyse de la daidzine en daidzéine et glucose. | 32 |
| Figure 13. En présence de la flore microbienne, biotransformation de la daidzéine en 2,3-dihydrodaidzéine, puis en (S)-(-)-équil. | 32 |
| Figure 14. Destinées dans l'organisme humain et activités pharmacologiques de la puéarine, de la daidzine et de la daidzéine. | 33 |
| Figure 15. Métabolisation de la puéarine chez le rat [16]. | 33 |
| Figure 16. Métabolisation de la puéarine en daidzéine chez l'homme. | 34 |
| Figure 17. Isomérisation d'une fonction phénol en cétone. | 35 |
| Figure 18. Transformation de la 3'-oxopuéarine en daidzéine. | 35 |
| Figure 19. 5-Hydroxypuéarine. | 36 |
| Figure 20. Disulfiram. Figure 21. Naltrexone. | 39 |
| Figure 22. Étude de l'effet du Kudzu sur la consommation de bière [41]. | 40 |
| Figure 23. Transformation de la testostérone en 17- β -œstradiol, en présence d'aromatase. | 43 |
| Figure 24. Tectorigénine. | 43 |
| Figure 25. Structure d'une part de la lysine et de la lysylpyridoline et, d'autre part, de la 2-hydroxylysine et de l'hydroxylsilylpyridoline. | 47 |
| Figure 26. Alloxane (2,4,5,6-tetraoxypyrimidine). | 49 |
| Figure 27. Streptozocine. | 50 |
| Figure 28. Metformine. | 50 |
| Figure 29. Cis-platine. | 55 |
| Figure 30. Daidzéine (7,4'-dihydroxyisoflavone). | 57 |
| Figure 31. Relation possible structure/activité œstrogénique, | 58 |
| Figure 32. Squelette d'isoflavone, dont l'hydrogène en position 7 est substitué par un atome d'oxygène. | 59 |
| Figure 33. Biotransformation de l'éthanol par la voie de l'alcool-déshydrogénase. | 60 |
| Figure 34. Oxydation d'une amine aliphatique primaire en aldéhyde en présence de MAO. | 60 |
| Figure 35. Disulfiram. | 61 |



| | |
|--|----|
| Figure 36. Dopamine et sérotonine. | 61 |
| Figure 37. Métabolisation de la sérotonine et action inhibitrice de la daidzine sur l'aldéhyde déshydrogénase-2 (ALDH-2)..... | 61 |
| Figure 38. Effet de la substitution d'un hydrogène au niveau du squelette isoflavone, sur l'inhibition de l'ALDH-2. | 62 |
| Figure 39. Comment la daidzine mime l'action de l'éthanol sur le métabolisme des monoamines biogènes [36]. | 63 |
| Figure 40. Métabolisation du MPTP en MPP ⁺ , intermédiaire réactif du blocage du complexe I dans la chaîne respiratoire mitochondriale. | 66 |
| Figure 41. Anion glutamate. | 68 |
| Figure 42. Tectorigénine. | 73 |
| Figure 43. Kaikasaponine III. | 74 |
| Figure 44. 3-Hydroxypuérarine. | 76 |
| Figure 45. But-2-énolide disubstitué. | 76 |
| Figure 46. Les étapes, allant des entités réactives oxydantes (ROS et RNS) jusqu'aux processus inflammatoires, sur lesquelles peuvent intervenir certains constituants de la racine de <i>Pueraria lobata</i> | 77 |
| Figure 47. Mécanismes de rupture de la liaison oxygène-hydrogène de la fonction hydroxyle d'un phénol. | 78 |
| Figure 48. Action antioxydante d'un phénol sur un radical carboné. | 79 |
| Figure 49. Réduction monoélectronique du dioxygène en anion superoxyde en présence d'un phénol. | 79 |
| Figure 50. Réduction, dans les mitochondries, du dioxygène en eau avec libération d'énergie. | 79 |
| Figure 51. Réduction par étapes, dans les mitochondries, du dioxygène en anion hydroxyde. | 80 |
| Figure 52. α -Tocophérol (vitamine E). | 80 |
| Figure 53. Malonaldéhyde et 4-hydroxy-2-nonéanal. | 81 |
| Figure 54. Streptozocine. | 81 |
| Figure 55. Enchaînement structural d'un glucane. | 82 |
| Figure 56. Principales activités pharmacologiques des isoflavones, présentes dans la racine de Kudzu. ... | 88 |

TABLE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau 1. Concentration de diverses isoflavones dans les racines de Kudzu [9]. | 29 |
|--|----|



AVANT-PROPOS

Au Japon, il y a un mot « 医食同源 - **ISHOKU DOGEN** ». Cela veut dire que « la nourriture est la source du médicament ».

Si vous mangez équilibré tous les jours, cela vous aidera pour la prévention des maladies et, éventuellement, vous soignera.

Je m'appelle Junko et je suis japonaise. J'aime faire la cuisine et manger sainement.

Il y a beaucoup de « remèdes de grand-mère » en France comme au Japon. Ils ne sont pas du tout négligeables car ils sont issus de l'expérience ancestrale, le plus souvent efficaces et, ceci, depuis la nuit des temps.

Dans cette rubrique, je vous présenterai, dans ce premier exemple, une des plantes médicinales que les Japonais utilisent quotidiennement.

Junko VAN PETEGHEM



TENPU-SENJI

Temple Shinto, classé au patrimoine mondial de l'Unesco, dans le village de Yoshino, très réputé pour la qualité de son Kudzu.

Préfecture de Nara – Japon.

<http://www.fukei-kabegami.com/cgi-bin/kabegami/5333.html>





PROCESSUS DE FABRICATION ARTISANALE DE L'AMIDON DE KUDZU.

Source : <http://kudzujiten.blog40.fc2.com/blog-category-7.html>



1. Racine de Kudzu.



2. Broyage - écrasement des racines pour obtenir les fibres.



3. Racines de Kudzu broyées, avec exsudats contenant l'amidon.





4. Dans un sac en toile imbibé d'eau, les racines de Kudzu écrasées sont brassées énergiquement, afin de séparer l'amidon.



5. Par repos la poudre d'amidon décante, l'eau de surface est éliminée.



6. On obtient le « Sokudzu » (Kudzu brut) sous forme de blocs



7. Remise du Sokudzu en suspension dans l'eau, puis brassage, sédimentation et remise en suspension dans l'eau. Cette opération est renouvelée 15 fois (selon la méthode « Yoshino Zarashi »).





8. En fin de préparation, on sépare la poudre d'amidon du dépôt contenant les impuretés.



9. Durant 3 mois de ventilation naturelle (ou 1 à 2 semaines en séchoir), séchage de la poudre d'amidon, jusqu'à obtenir 16 % d'humidité relative.

Après toutes ces opérations manuelles on obtient l'amidon de Kudzu pur, pour la commercialisation :

- le « **Yoshino Kudzu** » : il contient au minimum 50% de Kudzu de Yoshino (région de Nara connue pour l'excellente qualité de son Kudzu) souvent mélangé avec de la farine de patate douce,
- le « **Yoshino hon Kudzu** » (« hon » signifie véritable) qui contient 100% de Kudzu de Yoshino.



Province de Yoshino – Japon.





QU'EST-CE QUE LE KUDZU ? UN PEU D'HISTOIRE

Le Kudzu - *Pueraria Lobata*⁵ - correspond à une espèce végétale une légumineuse qui, comme le soja, rentre dans le groupe des plantes vivaces, de la famille des fabacées [1]. Elle est originaire des pays d'Asie du Sud-est, Chine, Japon, Corée, mais aussi de l'Inde, des îles du Pacifique, etc. Elle est très peu connue en Europe, sauf en Italie du sud.

La vitalité du Kudzu à croître est étonnante. Il se développe sous les climats tropicaux, donc chauds et humides, mais peut tout aussi bien résister au froid.

À partir de ses racines, longues et épaisses, se développent de nombreuses lianes qui recouvrent rapidement le sol et qui sont capables de grimper sur tous supports, jusqu'à étouffer les grands arbres, comme le font certaines lianes. Il peut s'élever jusqu'à 20 mètres ou plus en une saison !



Hiver



Printemps



Mi-Été



Début Automne

Robbie Gonzalez

Illustration des capacités envahissantes du Kudzu.

<http://io9.gizmodo.com/5833022/10-of-the-worlds-worst-invasive-species>

⁵ C'est en 1825 que le nom de genre *Pueraria* fut donné à cette plante grimpante par Augustin Pyramus de Candolle en l'honneur de son compatriote et ami, le botaniste suisse Marc Nicolas Puerari (1766-1845) qui fut son professeur à l'Université de Copenhague.



Le Kudzu donne des fleurs odorantes, vingt à cinquante par grappe de 10 à 20 cm de long et de couleur proche de celles des violettes.

Les gousses plates et pubescentes sont de couleur brune et mesurent entre 4 et 10 cm de long, contenant jusqu'à dix graines en forme de haricot.

Les racines du Kudzu en forme de tubercule sont grosses, pesant jusqu'à 10 kg. Elles vivent en symbiose avec des bactéries qui produisent des composés azotés, ainsi, elles fertilisent la terre. Cela favorise la croissance des autres plantes environnantes.

Originaire de l'Asie du Sud-est, le Kudzu est une plante courante en Chine dénommée Gengen ou Yege et, au Japon, recherchée depuis fort longtemps pour ses propriétés thérapeutiques [2]. Il a été présenté lors de l'exposition universelle de Philadelphie en 1876, aux États-Unis, ensuite il a été utilisé dans les états du sud pour lutter contre l'érosion des sols dévastés par la surproduction du coton, mais aussi pour l'alimentation des animaux.

Cependant, à cause de sa prolifération massive, le Kudzu est maintenant considéré comme une espèce envahissante d'origine étrangère, notamment aux USA (voir : <https://www.iucn.org/>, USDA), donc à combattre **ou à cultiver intelligemment**. Ainsi, actuellement aux États-Unis, il est surtout cultivé pour préparer des compléments alimentaires.

Par contre, en Europe, le Kudzu est encore peu utilisé, soit comme complément alimentaire, soit comme plante médicinale [3].

Sous le nom de Gegen, le Kudzu (*Pueraria lobata*) est parmi les plantes médicinales les plus utilisées en Chine [1], [2], [4].

Durant la dynastie des Han de l'Ouest (206 avant J.-C.), un des premiers ouvrages sur les plantes dénommé « Shennong bencao jing » [4] y décrit le Kudzu comme remède pour traiter la fièvre. Le renommé médecin taoïste Sūn Sīmiào (581-682) propose d'utiliser *Pueraria lobata* pour lutter contre l'abus d'alcool [5]. Cet usage est confirmé par Li Shizhen (1518-1593) dans son ouvrage « Bencao gangmu » (Compendium de la matière médicale).

Les premières descriptions botaniques du Kudzu sont faites par des missionnaires et des naturalistes européens voyageant en Chine.

C'est en 2005 que le Kudzu (*Pueraria lobata*) est reconnu dans la pharmacopée de la République populaire de Chine (PPRC), pour traiter la fièvre, les diarrhées, le diabète et l'hypertension.

Au Japon, le Kudzu a tout d'abord été utilisé comme textile et ceci, dès l'époque Yayoi (500 avant J.-C.), puis comme matériau de construction et, plus récemment, pour la cuisine. L'amidon extrait de la racine du Kudzu est utilisé au Japon pour la cuisine et la pâtisserie japonaises raffinées [3] et comme plante médicinale [5].

Sagen Ishizuka, médecin et pharmacien japonais, a popularisé le Kudzu en le proposant, à la fin du XIX^e siècle, comme « alimentation de la santé », dénomination plus connue de nos jours sous le nom de « macrobiotique » par Yukikazu Sakurazawa.



Pour les Japonais, la racine de Kudzu est une plante médicinale excellente, en particulier contre certaines maladies cardiovasculaires (hypertension, tachycardie...), la fièvre, le vulgaire rhume, le diabète, l'ostéoporose liée au diabète et, chez les femmes, les désagréments liés à la ménopause... Lorsqu'elle est utilisée comme médicament naturel, la racine est coupée soit en petits dés ou en fines lamelles, soit en poudre, puis elle est déshydratée.

Selon Junko Van Peteghem le Kudzu peut être cultivé, mais le « bon » Kudzu est sauvage. Selon le climat, l'ensoleillement, la pureté des eaux naturelles et la qualité du sol, le Kudzu sera de meilleure qualité ou pas. Au Japon, le Kudzu de Yoshino (préfecture de Nara, proche d'Osaka) est considéré comme le meilleur.

Depuis 400 ans les paysans japonais parcourent les montagnes et déterrent manuellement les racines de Kudzu, sans les abîmer, pour en extraire l'amidon. Cela peut prendre deux mois de labeur pour obtenir finalement la poudre de Kudzu, qui sera un ingrédient de base de la cuisine et de la pâtisserie japonaises de qualité.

Pour 1 kg de racines de Kudzu, on n'obtient que 100 g de poudre⁶. Le Kudzu naturel coûte cher, car il demande un travail laborieux qui doit se payer à son juste prix.

⁶ Voir ci-dessus le processus de fabrication de la poudre de Kudzu : <https://www.youtube.com/watch?v=EW5YQHmj0tQ>.





LE KUDZU, LA PLANTE AUX TROIS VERTUS

1. LES PRINCIPES ACTIFS ESSENTIELS DU KUDZU

Daidzine, daidzéine, puéararine et autres isoflavones telle la génistéine... glucides, stérols, saponines, minéraux (calcium, phosphore, sodium, fer...) et nous en oublions certainement, sont des constituants que l'on rencontre le plus couramment dans les extraits de cette plante asiatique.

Les principes actifs organiques du Kudzu peuvent être classés en six groupes principaux :

- les composés osidiques,
- les polyholosides,
- les isoflavonoïdes,
- les terpènes,
- les phytostérols,
- l'huile essentielle.

1.1. LES COMPOSÉS OSIDIQUES

Comme dans toutes les plantes, les constituants organiques majoritaires sont des glucides polymérisés, surtout la cellulose, mais aussi l'amidon (54 à 74 % de la matière sèche). On isole aussi, en quantité moindre, des sucres simples comme le saccharose (20 à 39 %), le glucose (3 à 7 %) et un peu de fructose (< 1 %) [5].

1.2. LES POLYHOLOSIDES

Les polyosides, que l'on appelle aussi polyholosides, ou encore polysaccharides (du vieux français, tout comme l'expression « glucides complexes »), ou encore glycanes, sont, comme nous l'avons précisé précédemment (§ 1.1) les constituants majoritaires de la racine de Kudzu. Il en est ainsi de la cellulose, mais surtout de l'amidon (environ 50 %) le produit de base dans l'utilisation alimentaire du Kudzu [11].

Parmi les composants majoritaires des racines de Kudzu, certains polysaccharides présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes, par exemple contre le diabète [6] ou comme immunostimulants [7].

1.3. LES ISOFLAVONOÏDES

Les isoflavonoïdes, qui rentrent dans le groupe des phytoalexines, sont les métabolites secondaires les plus abondants, surtout dans les racines, dont le rôle est de lutter contre les attaques microbiologiques (bactéries, virus, champignons...). Dès les années 1980 ils se sont révélés avoir des propriétés pharmacologiques intéressantes [5].



1.3.1. Quelles sont les principales isoflavones des racines de Kudzu ?

Dans les années 1970, des flavonoïdes sont isolés des *pueraria* [8], ainsi que leurs glucosides [9]. Le principal constituant isoflavonoïde de la racine de Kudzu est la puérarine qui, par ailleurs, avait été isolée dès 1959 par l'équipe japonaise de S. Shibata [10].

Le squelette isoflavone possède un noyau chromène qui est un benzopyrane, le pyrane étant lui-même un hétérocycle oxygéné (Figure 1).

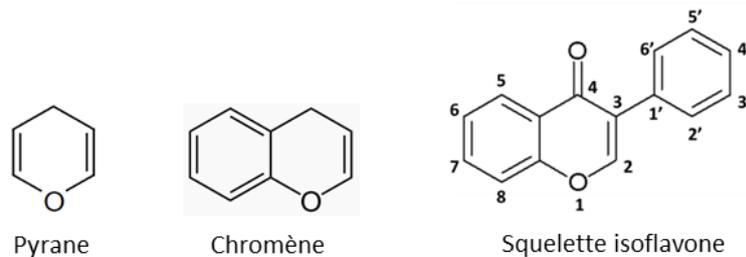


Figure 1. Hétérocycle pyrane, noyau chromène et squelette isoflavone.

Fait assez rare, la puérarine (Figure 2) est un C-glucoside, c'est-à-dire que le sucre, le glucose, est relié au noyau isoflavone par une liaison C-C... ce qui va sérieusement compliquer sa métabolisation vers une isoflavone non substituée.

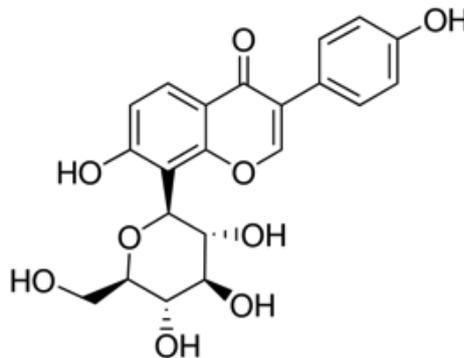


Figure 2. Structure de la puérarine, un 8-C-glucoside de la daidzéine.

Deux autres isoflavones, la daidzéine (Figure 3) et la daidzine (Figure 4) se retrouvent dans le Kudzu, mais à des concentrations plus faibles que la puérarine.

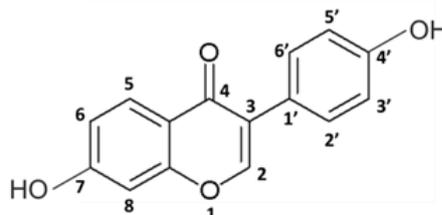


Figure 3. Daidzéine (4',7-dihydroxyisoflavone).



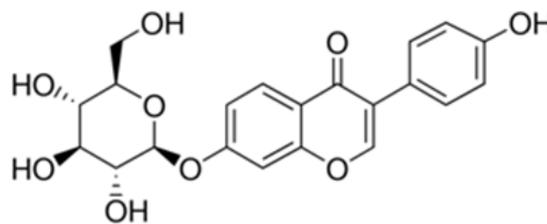
De ces deux isoflavones, la plus abondante est la daidzéine, laquelle possède le squelette de base de ces trois isoflavones, une 4,7-dihydroisoflavone. Elle avait été isolée dès 1931 des graines de soja par A. Walz et coll. [12].

Par ailleurs, on rencontre la puéararine dans beaucoup d'autres espèces de la Famille des fabacées (soja, luzerne, trèfle des prés...).



Luzerne – *Medicago sativa* L.

La daidzine (Figure 4) très minoritaire, correspond au 7-O-glucoside de la daidzéine, elle aussi isolée du soja [12]



Daidzine

Figure 4. Daidzine (7-O-glucoside de la daidzéine).

D'autres isoflavones, souvent en très faibles concentrations ont été isolées des racines de Kudzu, mais ne semblent pas présenter de fortes activités pharmacologiques.

Parmi ces dernières, la plus connue est la génistéine, une 4,5,7-trihydroxyisoflavone (Figure 5) que l'on retrouve en abondance dans le soja et son 7-glucoside, la génistine.

En 2012 dans une étude coréenne de l'équipe de S. F. Jin [11] sur l'activité antioxydante et antiinflammatoire des racines de Kudzu (§ 5.10), une isoflavone isolée en très faible concentration, la 3'-hydroxypuérarine (Figure 6) est particulièrement active pour contrer les entités réactives de l'azote (RNS), qui sont fortement impliquées dans l'agression oxydante. Selon ces auteurs, c'est la présence de l'hydroxyle en position 3' sur le noyau aromatique, qui serait responsable de cette activité antioxydante et antiinflammatoire.



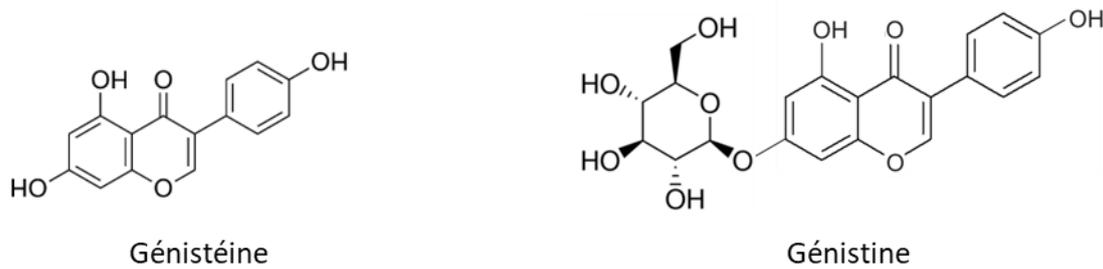


Figure 5. Génistéine (4,5,7-trihydroxyisoflavone) et génistine (7-O-glucoside de la génistéine).

Historiquement c'est en 1931 que E. Walz, un chercheur allemand, isole du soja des isoflavones et des saponines [12]. Grâce aux progrès des méthodes de séparation par chromatographie liquide, couplée avec la spectrométrie de masse dans les années 2000, l'équipe de J. K. Prasain [13], [14], [15], [16] va isoler et caractériser les principales isoflavones des racines de Kudzu.

Comme pour beaucoup de végétaux, selon la saison et l'âge des *Pueraria*, leur concentration en isoflavones sera assez variable [19]. Plusieurs études [11], [18] sur la composition centésimale des principaux constituants, en particulier dans les racines, du Kudzu, montrent que parmi les isoflavones, c'est toujours la puérarine qui est la plus abondante. Sa concentration varie d'une dizaine de mg/g à une trentaine de mg/g. Par contre, la concentration des autres isoflavones (daidzéine, daidzine, génistéine, génistine) se situe en général entre 1 et 5 mg/g.

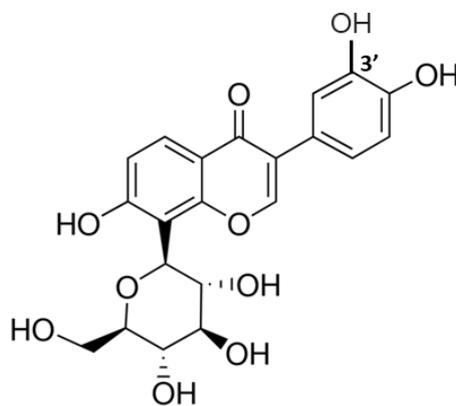


Figure 6. 3'-Hydroxypterarine.

Si la composition de la racine de *Pueraria lobata* a été la plus étudiée, d'autres *Pueraria* en Extrême-Orient ou dans d'autres régions (Thaïlande, Iran...) ont été analysées et parfois comparées avec celle de *Pueraria lobata* [18]. À titre d'exemple, l'équipe taïwanaise de T. R. Chen [9], par analyse chromatographique HPLC couplée à la spectrométrie de masse, confirme les données antérieures résumées dans le Tableau 1 ci-après.



Tableau 1. Concentration de diverses isoflavones dans les racines de Kudzu [9].

| Isoflavone | Concentration en isoflavone (mg/g) |
|------------|------------------------------------|
| Puérarine | 15,81 |
| Daidzéine | 5,21 |
| Daidzine | 2,46 |
| Génistéine | 0,02 |

Le chromatogramme de la Figure 7 montre bien que la puérarine est très majoritaire, ce qui explique son rôle essentiel dans les propriétés antioxydantes mises en avant dans les préparations de Kudzu.

L'utilisation de molécules marquées [10] a montré que dans des extraits de racines de Kudzu, le taux de puérarine de 33,6 mg/g était majoritaire, mais avec 33,2 mg/g, la daidzine et la malonyldaidzine (Figure 8) sont aussi des constituants abondants.

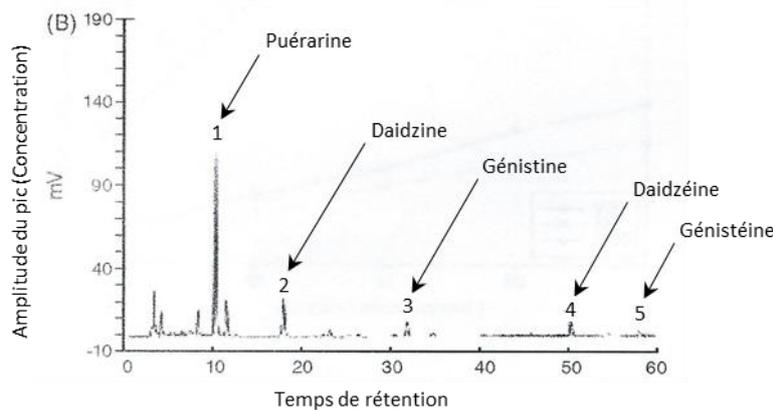


Figure 7. Analyse par chromatographie HPLC/MS⁷ d'un extrait de racine de Kudzu [9].

En 2007, l'équipe de J. K. Prasain [15] avait mis en évidence que des cultures de cellules de racines de Kudzu, donnaient de meilleurs rendements en isoflavones qu'à partir des racines elles-mêmes. Puis en 2008, l'équipe associée de A. Reppert [21] confirme, à partir d'un milieu de culture identique enrichi en sucrose radioactif (¹⁴C*), que les constituants isoflavoniques les plus abondants sont la puérarine, Figure 1, à la concentration de 33,2 mg/g, suivie par la daidzine, Figure 4 et la malonyldaidzine, Figure 8.

⁷ HPLC/MS : la technique HPLC/MS consiste à coupler la chromatographie en phase liquide à haute performance et la spectrométrie de masse.



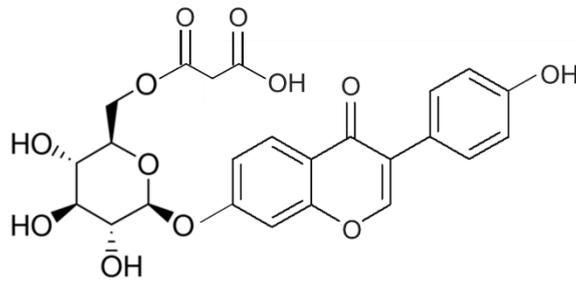


Figure 8. Malonyldaidzine.

1.3.2. Quelles sont les principales propriétés des trois isoflavones essentielles du Kudzu ?

On peut considérer la daidzéine (Figure 3, p 26) comme le squelette commun (structure totalement plane) de ces isoflavones : la daidzine étant un O-glucoside substitué sur la fonction phénol en position 7 (Figure 4). La puéararine, elle, est un C-glucoside en position 8 (Figure 2), ce qui modifie la structure spatiale de l'isoflavone et va expliquer, entre autres, que certaines de ses cibles biologiques sont différentes, comme son activité cardioprotectrice (Cf. § 3.1.1, p. 37) [22].

Du point de vue pharmacologique la daidzine (Figure 4), un inhibiteur sélectif de l'aldéhyde déshydrogénase-2 (ALDH-2) d'origine mitochondriale, est très utilisée dans la médecine traditionnelle orientale pour le traitement chez l'homme de l'alcoolisme chronique.

Pour sa part, la daidzéine (Figure 3) est très appréciée grâce à ses faibles propriétés œstrogéniques, pour lutter contre certains symptômes de la ménopause, en particulier les bouffées de chaleur.

Ces trois propriétés caractéristiques des isoflavones du Kudzu [4,11] seront développées ultérieurement.

1.4. LES TERPÈNES

Les composés triterpéniques les plus abondants sont des saponosides dont le squelette possède une génine (la partie structurale), à squelette triterpénique possédant un noyau oléanane, substitué par des O-glucosides, c'est-à-dire des composés dérivés de sucres simples (Figure 9) [4], [36].

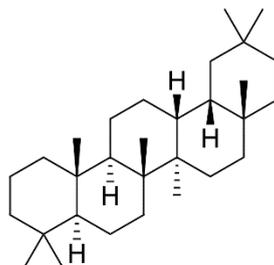


Figure 9. Squelette oléanane [11].



Les saponosides sont considérés comme des systèmes de défense contre divers insectes et agents microbiologiques (bactéries, champignons...).

Les saponosides triterpéniques seraient responsables des propriétés hépatoprotectrices du Kudzu et, ceci, en inhibant l'activité de l'alanine-aminotransférase (ALAT), (§ 4.2, p. 44) [46].

1.5. LES PHYTOSTÉROLS

Dans les racines du Kudzu, en faible concentration, a été isolé du β -Sitostérol, un phytostérol doué de propriétés œstrogéniques (Figure 10) [24].

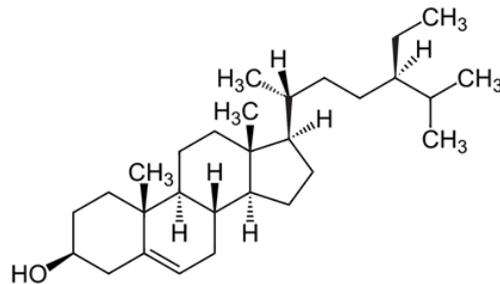


Figure 10. β -Sitostérol.

1.6. L'HUILE ESSENTIELLE

Par distillation de feuilles de *Pueraria lobata* on obtient, avec un rendement de 0,012 %, une huile essentielle odorante (odeur florale) dont le principal constituant est le 2-méthoxy-4-vinylphénol (Figure 11) [24].

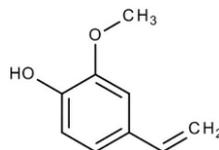


Figure 11. 2-Méthoxy-4-vinylphénol.

2. QUELLES SONT LES DESTINÉES DE LA PUÉRARINE, DE LA DAIDZINE ET DE LA DAIDZÉINE DANS L'ORGANISME HUMAIN ?

Dans les plantes en général, les isoflavones, comme beaucoup d'autres polyphénols, ne sont pas présents sous forme active et doivent être biotransformés pour devenir actifs. Il y a un certain nombre d'exceptions, comme dans le Kudzu ou la puérarine (Figure 2) et la daidzéine sont absorbées telles quelles. En fait dans l'intestin, le microbiote (la flore intestinale) et les enzymes entérocytaires jouent un rôle primordial dans la métabolisation de ces composés.

Ainsi, la daidzine qui est le 7-O-glucoside de la daidzine (Figure 4) est rapidement hydrolysée dans l'intestin en daidzéine (Figure 3) en présence d'une β -glucosidase soit localisée dans les cellules de la bordure en brosse, soit qui est apportée par la flore intestinale [26], [27], comme l'indique le schéma de la Figure 12.



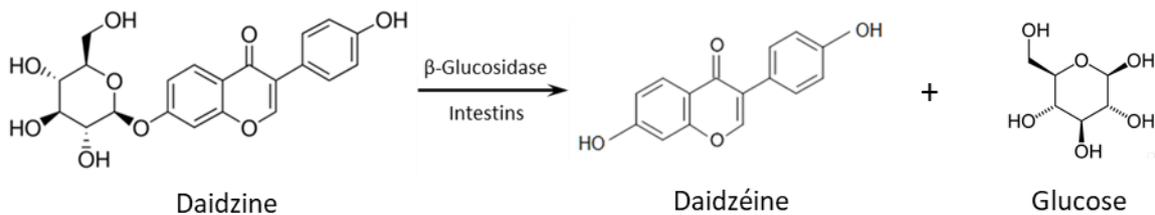
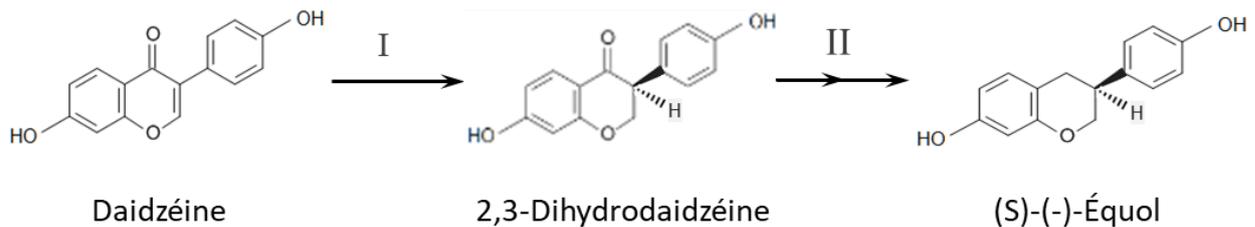


Figure 12. Hydrolyse de la daidzine en daidzéine et glucose.

La daidzéine (Figure 3), au contraire de la daidzine (Figure 4), est donc la seule à pouvoir être assimilée telle quelle au niveau intestinal. Elle est ensuite prise en charge par diverses enzymes réductrices de la flore intestinale. Dans une première étape, la réduction de la double liaison en position 2,3 forme la 2,3-dihydrodaidzéine puis, dans un second temps, la fonction cétonique est totalement réduite et conduit au (S)-(-)-équilol. Le (S)-(-)-équilol, qui est un bon ligand pour le récepteur β -œstrogénique (ER- β), est ensuite éliminé par voie urinaire. Le temps de demi-vie de la daidzéine chez l'homme est de 9 h 30 [27].

La Figure 13 ci-après, résume la transformation de la daidzéine en 2,3-dihydrodaidzéine puis en (S)-(-)-équilol :



I et II : Réductases de la flore intestinale.

Figure 13. En présence de la flore microbienne, biotransformation de la daidzéine en 2,3-dihydrodaidzéine, puis en (S)-(-)-équilol.

La destinée de la daidzine (Figure 4) dans l'organisme humain est originale. Non absorbée par la voie intestinale, la daidzine, pour atteindre la circulation sanguine, doit s'hydrolyser en daidzéine dans l'intestin (Figure 3), ceci en présence d'une β -glucosidase (Figure 12). Arrivée dans le foie, la daidzéine peut être de nouveau O-glucosylée en position 7 et redonner de la daidzine, qui va alors pouvoir exercer sa propre activité pharmacologique comme l'indique la Figure 14.

La puérarine introduite par voie orale et très peu soluble dans l'eau et les lipides [28], peut, selon le schéma de la Figure 14, être absorbée telle quelle au niveau de l'intestin par la circulation sanguine. Elle se répartit ensuite dans l'organisme et se concentre principalement dans les poumons, les reins, le pancréas... [28]. Une petite quantité de puérarine peut traverser la barrière hématoencéphalique, ainsi que le placenta chez la femme gestante.



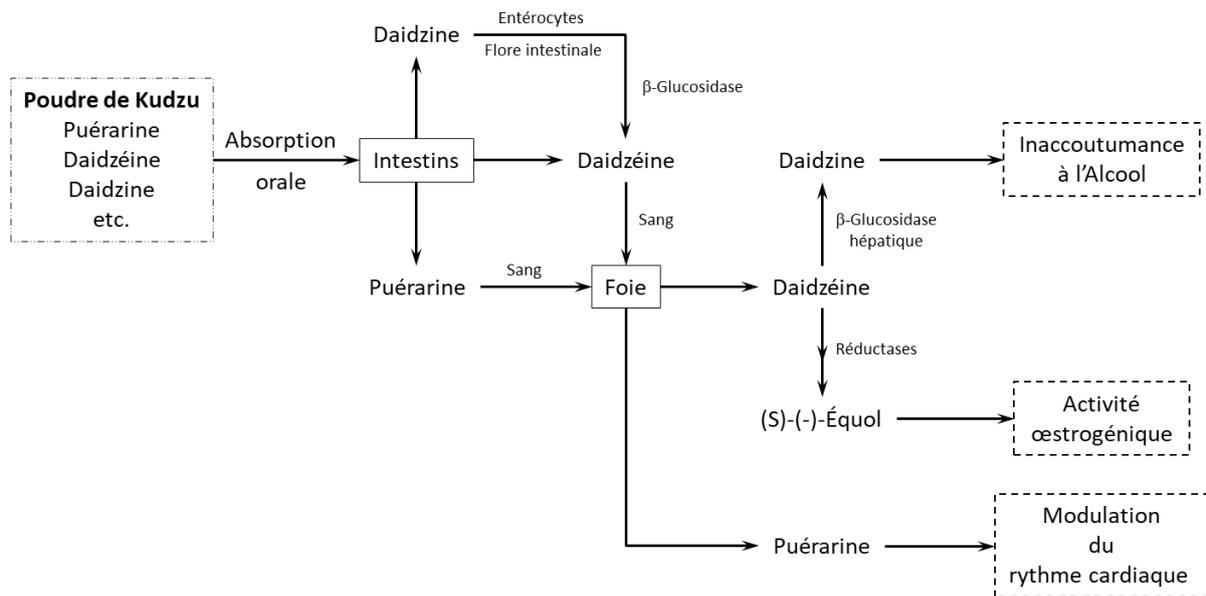


Figure 14. Destinées dans l'organisme humain et activités pharmacologiques de la puéarine, de la daidzine et de la daidzéine.

En expérimentation animale, pour faciliter son absorption intestinale, la puéarine peut être incorporée dans des liposomes à base de nanoparticules et introduite par la voie gastrique [16]. Tant dans l'intestin que dans le foie, la puéarine qui possède deux fonctions phénoliques (Figure 2), va rapidement être O-glycosylée [26] en présence principalement d'une O-glycosylase, l'UDP-glucosyltransférase1A1 [14]. Ainsi, chez le rat il se forme principalement le O-7-glucuronide [26] avec, secondairement, un O-4-glucuronide comme le montre la Figure 15.

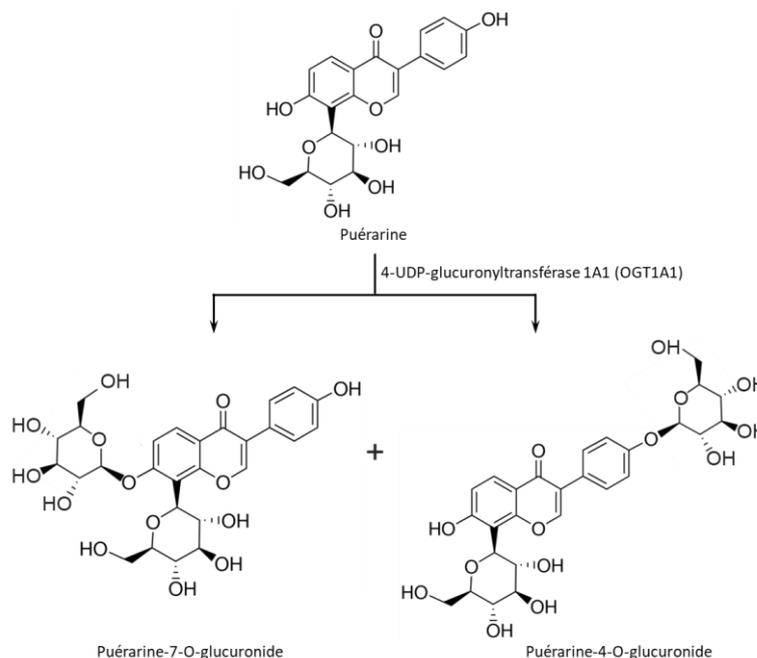


Figure 15. Métabolisation de la puéarine chez le rat [16].



Dès 2004 [14] il avait été montré chez le rat que, dans l'intestin et le foie, la puéarine (Figure 2) pouvait être métabolisée en daidzéine (Figure 3), par rupture de la liaison C–C glycosylée. À l'époque, une telle réaction de C–déglycosylation paraissait assez inhabituelle. En effet, si au niveau des atomes assurant la liaison dans les O–glucosides et les N–glucosides, voire parfois les S–glucosides, cela permet facilement leur hydrolyse en présence d'une glucosidase en libérant la fonction phénol. Par contre, la scission d'une liaison C–C dans les C–glucosides paraissait plus difficile à expliquer.

Ce mystère a été levé en 2020 grâce aux travaux remarquables de l'équipe japonaise de K. Nakamura [29]. Travaillant chez l'homme avec deux souches bactériennes mutantes de l'intestin, ces chercheurs ont mis en évidence qu'au départ il était indispensable, grâce à une oxydoréductase (de la famille « Gfo/Ildh/Moc »), d'oxyder l'hydroxyle en position 3 du glucose, entraînant la formation de 3'-oxopuéarine, comme le montre la Figure 16.

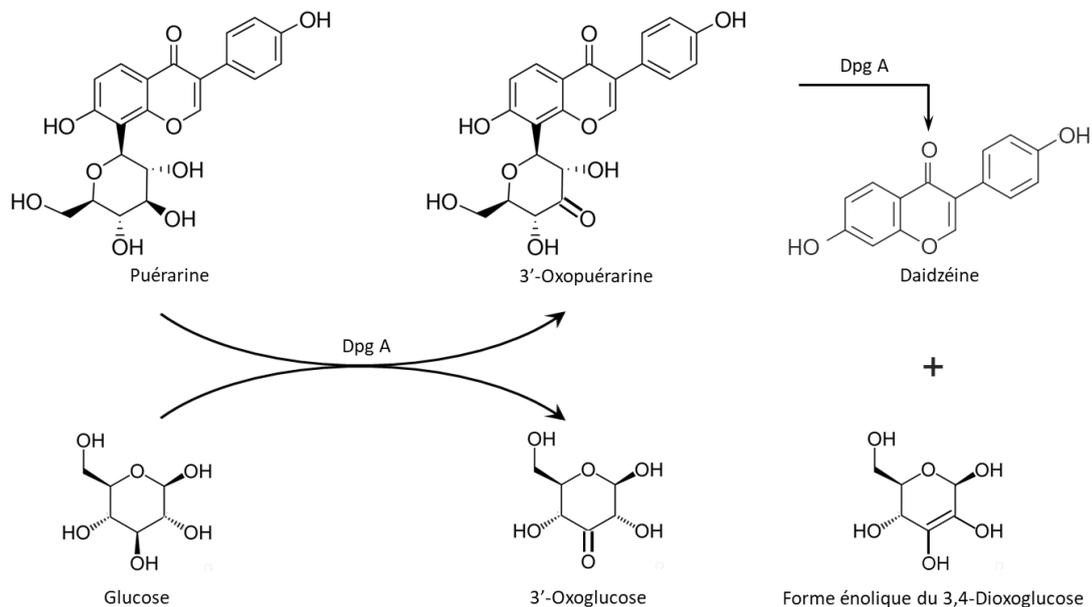


Figure 16. Métabolisation de la puéarine en daidzéine chez l'homme.

Cette oxydation d'une fonction hydroxyle $\begin{matrix} \text{O-H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$ en fonction cétone $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{C} \end{matrix}$ sur la partie glycosylée de la puéarine, nécessite la présence de 3'-oxoglucose, comme accepteur d'hydrure (H^-) et ceci, catalysée par la protéine Dpg A. Expérimentalement, le rendement de l'oxydation de la puéarine en 3'-oxopuéarine est de 80 %.

Il reste à expliquer le clivage d'une liaison C–C au niveau de la puéarine, avec formation de daidzéine (Figure 16), réaction catalysée par un complexe protéique Dpg BC.

Sans entrer dans les détails, il faut imaginer qu'au niveau du noyau aromatique de la puéarine, la fonction hydroxyle phénolique du noyau A s'isomérise en cétone, comme l'indique la Figure 17.



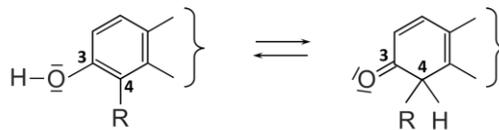


Figure 17. Isomérisation d'une fonction phénol en cétone.

Au niveau du carbone en position 4 apparaît un atome d'hydrogène très réactif, car en position α d'une cétone, ce qui fragilise la liaison C–C du groupement C–glycosylé. Cela va permettre une β -élimination, libérant d'une part la daidzéine et, d'autre part, la forme énolique du 3',4'-dioxoglucose, comme schématisé dans la Figure 18.

En tant que chimiste, la transformation de la 3'-oxopuérarine en daidzéine, par rupture d'une liaison C–C glycosylée, ne semble pas très évidente. Et pourtant, ce type de réaction existe dans le monde végétal, ce qui a permis aux chercheurs japonais [29] de proposer ce mécanisme cohérent.

Finalement, le clivage de la liaison C-glycosylée, va correspondre à une classique β -élimination que l'on connaît dans la chimie des oxoglucides (Figure 18).

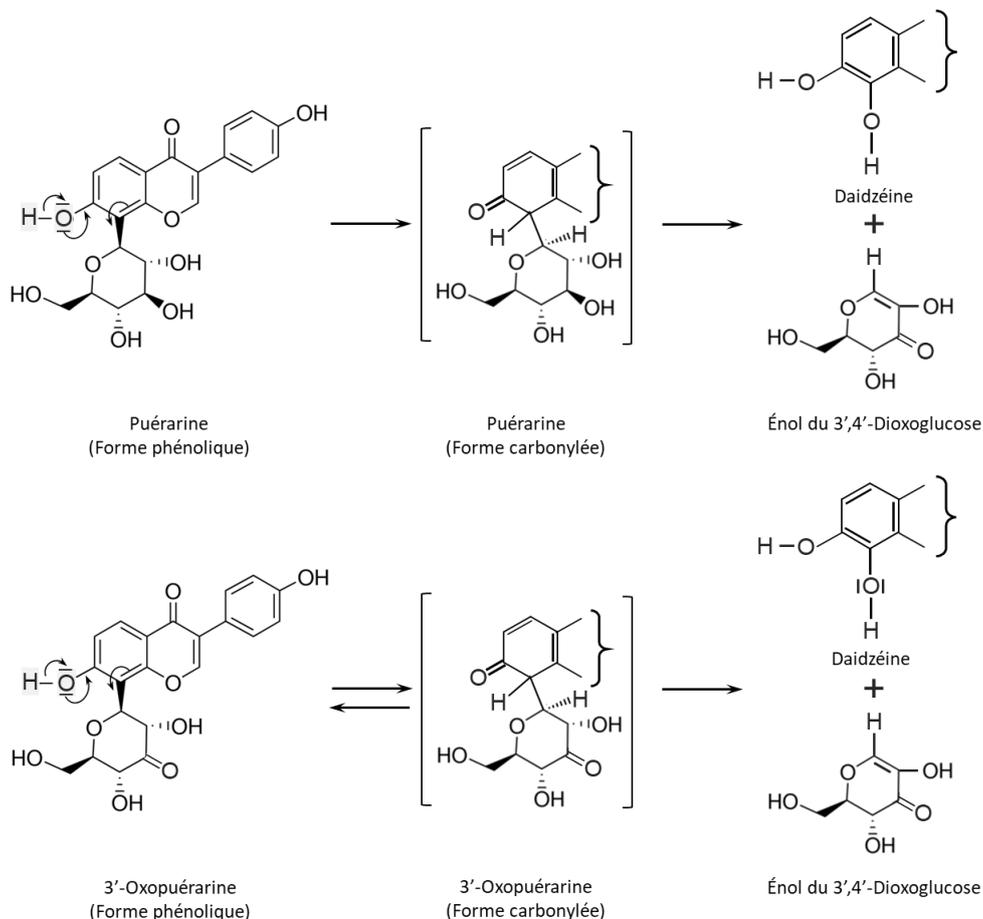


Figure 18. Transformation de la 3'-oxopuérarine en daidzéine.

Dans le foie, en présence de monooxygénases à cytochrome P-450, la puérarine par oxydation, forme de faibles quantités de métabolites mono- et dihydroxylés [14], dont



principalement la 5-hydroxypuéararine. Il faut remarquer que la 5-hydroxypuéararine (Figure 19), qui est douée de propriétés antimutagènes (§ 4.7.1, p 51), est un constituant important des racines de Kudzu.

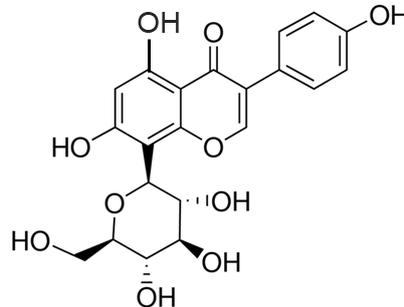


Figure 19. 5-Hydroxypuéararine.

3. LE KUDZU, UNE PLANTE AUX MULTIPLES ACTIONS PLUS OU MOINS BIEN PROUVÉES CHEZ L'HOMME

Comme précisé précédemment c'est en Chine, il y a quelques millénaires, que le Kudzu aurait été proposé dans sa médecine traditionnelle, cette liane sauvage qui, en ces époques lointaines, servait aussi à se nourrir et même à se vêtir [1], [2], [3].

En association avec d'autres plantes médicinales, le Kudzu était fréquemment utilisé pour traiter divers états fébriles (fièvre, grippe...), mais aussi certains troubles cardiovasculaires (hypertension, tachycardie...), gastro-intestinaux (diarrhées, constipation, colites...), sans oublier les maux de tête (céphalées...) et de nombreuses pathologies de la vie courante [4].

Arrivé il y a au moins 1200 ans au Japon, le Kudzu y connu un grand succès jusqu'au milieu du XIX^e siècle [10], puis tomba dans l'oubli. Il réapparut à la fin de la seconde guerre mondiale, tant le pays était traumatisé et souffrait de maux divers. Le Kudzu y était très apprécié pour ses propriétés alcalinisantes régulant l'hémostasie sanguine, les troubles intestinaux, etc.

Comme cela sera développé ultérieurement (dans le paragraphe 5, concernant les mécanismes d'action de la puéararine), du point de vue biochimique ce sont les propriétés antioxydantes, liées aux fonctions phénoliques des isoflavones, qui vont agir pour contrer divers processus agressifs, comme l'inflammation qui va intervenir au niveau de nombreuses cibles.

En effet, il est assez inhabituel, en phytothérapie, que les cibles de plusieurs principes actifs issus d'une même plante soient très différentes. Or c'est le cas pour les trois principales isoflavones de la racine de Kudzu, dont les structures sont très proches, mais dont les activités pharmacologiques sont, par contre, très différentes.

Ainsi vont être successivement pris en considération, dans un premier temps, les trois principales utilisations du Kudzu :

- son impact sur les atteintes cardiovasculaires,



- l'aide au sevrage de l'addiction à l'alcool,
- chez les femmes, le rôle bénéfique pour lutter contre divers désagréments de la ménopause.

Ensuite seront développées les actions du Kudzu sur le système nerveux central, le tractus gastro-intestinal, le foie, le tissu osseux... sans oublier certaines pathologies comme le diabète et le cancer et, pour terminer, l'interaction de la puéarine avec certains toxiques (CCl₄, Pb, Cd, cis-platine).

Il faut remarquer que parmi les principes actifs du Kudzu, c'est la puéarine qui fait l'objet de la majorité des recherches entreprises surtout par des chercheurs chinois (en Chine, à Taïwan, aux États-Unis...) mais il ne faut pas négliger d'autres recherches dans le monde, en particulier au Japon, en Corée... Ces travaux, souvent d'une très grande qualité scientifique, font progresser les connaissances, en particulier sur les mécanismes impliqués dans les diverses pathologies soignées par ces isoflavones.

À titre d'exemple, une étude expérimentale récente sur le rat [30], a montré que la puéarine agit sur une enzyme très importante du métabolisme protéique, la glutamine-synthase (GS). Parmi ses nombreuses implications biochimiques, la GS régule le système cardiovasculaire. Ainsi, la glutamine-synthase peut diminuer l'hypertension au niveau oculaire, protégeant de ce fait le nerf optique. Selon les auteurs de cette étude [30] la puéarine devrait permettre d'améliorer la vision de patients souffrant d'un glaucome. Encore un bienfait du futur !

3.1. PROPRIÉTÉS CARDIOVASCULAIRES

De par ses puissantes propriétés antioxydantes, la puéarine [22] va être le principe actif majeur du Kudzu pour protéger de divers troubles cardiovasculaires, allant des atteintes uniquement cardiovasculaires à celles cérébro-cardiovasculaires (infarctus...), mais aussi à celles impliquées dans le diabète [31].

Par ailleurs, il est bien démontré que le risque cardiovasculaire majeur est l'hypertension qui est, entre autres, liée à une atteinte des coronaires.

3.1.1. La puéarine et l'hypertension artérielle

Dans l'hypertension, la cible principale est l'endothélium vasculaire dont le rôle est primordial dans la circulation sanguine, comme nous le verrons ultérieurement (§ n° 5 concernant les mécanismes d'action de la puéarine). L'origine de ce dysfonctionnement endothélial correspond à une agression oxydante (stress oxydatif) due à la libération excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'azote (RNS)⁸ formées lors du métabolisme cellulaire.

⁸ Espèces réactives de l'oxygène : ROS = Reactive oxygen species ; Espèces réactives de l'azote (RNS = Reactive nitrogen species).



– Études expérimentales

Dès les années 1970, dans les expérimentations animales menées en Chine, l'administration d'extraits de racines de Kudzu ou de la puérarine, ont montré chez le chien et le rat hypertendus, une rapide diminution de leur pression artérielle due à une amélioration de la circulation coronaire et à une meilleure oxygénation du myocarde [31], [32], [33]. De nombreuses études ultérieures ont confirmé ce premier résultat expérimental.

– Études chez l'homme

En Chine, la puérarine est couramment utilisée pour protéger contre les atteintes cardiovasculaires, dont l'hypertension très fréquente dans ce pays. La puérarine est utilisée seule ou sous différentes formes galéniques dont la forme liposomale et parfois, en association avec des traitements classiques (nifédipine, captopril...) [4].

3.1.2. La puérarine et les troubles du rythme cardiaque

Plusieurs études entreprises chez l'animal, ont montré que l'administration d'extraits de racines de Kudzu, tout comme celle de puérarine chez l'homme, ont mis en évidence une amélioration de la circulation coronaire liée à l'oxygénation du muscle cardiaque [42], [31].

En particulier, depuis plusieurs décennies, il avait été observé que la poudre de racines de Kudzu, en particulier son principe actif primordial la puérarine, améliorait l'arythmie cardiaque. Plus récemment de nombreuses publications, surtout faites par des chercheurs chinois, ont confirmé le grand intérêt d'une telle thérapeutique naturelle [4], [24], [25], [33].

3.1.3. La puérarine et les divers autres troubles cardiovasculaires

Actuellement, surtout en Chine, la puérarine est couramment utilisée pour protéger contre les ischémies touchant le myocarde, surtout lors de traitements ischémie/reperfusion [22], [31], [33]. Cette protection contre l'ischémie par la puérarine peut être due, selon l'équipe de H. Tang [34], à une inhibition de la perméabilité mitochondriale par l'activation de l'ATP (notre réserve énergétique) et de la protéine kinase C (PKC).

Durant ce processus, on observe une élévation de l'agression oxydante, une perturbation du métabolisme calcique et une production excessive d'ATP [34].

L'équipe de H. Tang [34] a, par ailleurs, mis en évidence que la puérarine agissait sur l'autophagie au niveau des cellules du myocarde. En fait, l'autophagie correspond au processus de dégradation, puis ensuite du recyclage, des macromolécules biologiques, mais aussi des organites cellulaires (mitochondries). Durant une ischémie, un traitement immédiat par la puérarine va inhiber l'autophagie et, ainsi, permettre une protection du myocarde.

Durant ces dernières décennies, surtout dans les pays de l'Asie de l'Est [26], [35], les traitements à base de poudre de racines de Kudzu, ou de puérarine, ont permis d'améliorer la santé de nombreux patients souffrant de pathologies cardiaques (arythmie, angine de poitrine, insuffisance coronaire, infarctus du myocarde, hypertension...). Il nous semble



important que tous ces effets bénéfiques soient confirmés et, ainsi, en faire profiter le reste du monde, souvent sceptique sur les réels résultats des médecines ancestrales.

3.2. RÉDUCTION DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL

En général les traitements classiques, par exemple avec du disulfiram (Figure 20) ou de la naltrexone (Figure 21) pour diminuer l'envie de consommer des boissons alcoolisées chez des personnes addictes à l'alcool donnent des résultats inconstants avec souvent des effets secondaires (nausées, vomissement, malaises, troubles hépatiques...) [36].

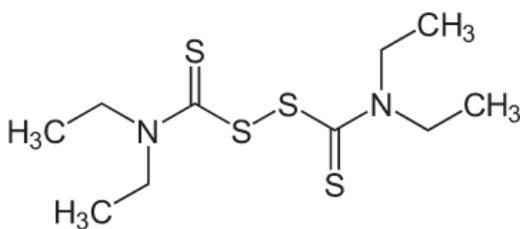


Figure 20. Disulfiram.

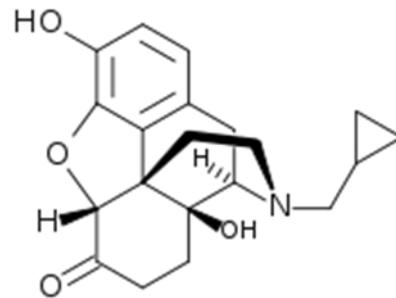


Figure 21. Naltrexone.

Depuis la nuit des temps, les Chinois utilisent les extraits de racines de Kudzu pour traiter l'alcoolisme, une calamité nationale [5] !

Cela paraît hors du temps, mais en l'an 600 avant J.-C., Sun Simcao propose 16 formules pour arrêter de consommer de l'alcool en excès [5], formules surtout basées sur une approche psychologique qui, au cours du temps, fût progressivement abandonnée au profit de la phytothérapie. Or parmi les très nombreuses plantes « anti-alcool » seule la *Pueraria lobata* (racines et fleurs), connue en Europe sous le nom de Kudzu [5], reste sélectionnée pour combattre la consommation excessive de boissons alcoolisées.

3.2.1. Études expérimentales

S'appuyant sur ce savoir ancestral, en 1993 l'équipe du professeur Wing Ming Keung (Harvard Medical School, Cambridge, Massachusetts) [37] utilise, en expérimentation animale, le hamster doré de Syrie, renommé pour son goût prononcé pour l'alcool. Elle démontre qu'un extrait de Kudzu à la dose de 1,5 g/kg/jour, réduit de 50 % la consommation d'alcool chez le hamster doré.

Ces chercheurs suspectent la daidzine et la daidzéine [37] d'être les agents actifs.

En Chine à la même période, R. C. Lin et ses collaborateurs [38] établissent que chez le rat, à la dose journalière de 100 mg/kg, les trois isoflavones majoritaires de *Pueraria lobata* diminuent leur consommation volontaire d'alcool. Cet effet « antidipsotrope », c'est-à-dire dissuasif vis-à-vis de la consommation de boissons alcoolisées, est net surtout avec la daidzéine (75 % d'efficacité), il diminue ensuite avec la daidzine (50 %) et la puéarine (40 %). En parallèle, il a aussi été observé une diminution de la consommation d'eau.



La diminution de la consommation d'alcool est déjà observée après un jour de traitement, et maximale au bout de deux jours. Cet effet est réversible, car l'envie de boire de l'alcool est revenu après l'arrêt du traitement.

En conclusion, ces auteurs soulignent que les principes actifs isolés de *Pueraria lobata* sont efficaces chez les rongeurs pour supprimer l'envie de consommer de l'alcool, mais le traitement ne doit pas être arrêté.

3.2.2. Effets sur l'homme

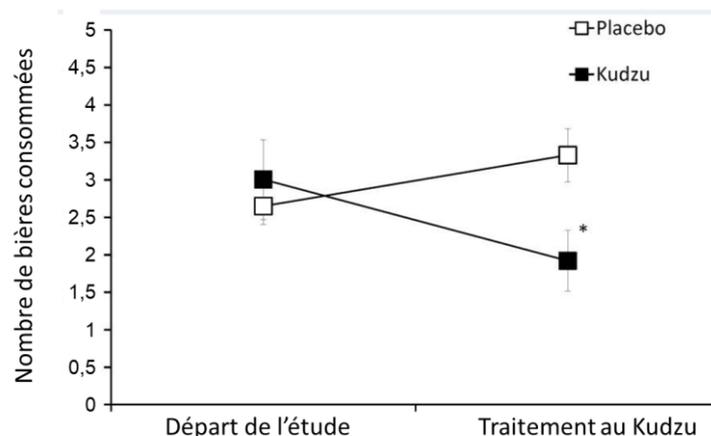
Dès 2005, les recherches sur des volontaires, forts consommateurs de boissons alcoolisées et traités au préalable par un extrait de racines de Kudzu, sont entreprises.

Ainsi Lukas et coll. [39] mettent en évidence que ces personnes recevant l'extrait montrent une diminution significative de leur consommation de boissons alcoolisées.

Une seconde étude randomisée en double aveugle portant sur 21 hommes (entre 21 et 33 ans) [40] confirme cette diminution.

En 2015, D. Penetar et coll. (Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston) [41] soumettent 20 hommes à une étude en double aveugle avec placebo. Ils administrent une seule dose d'extrait de Kudzu (2 g renfermant 520 mg d'isoflavones) 2 heures et demie avant la consommation, au choix, entre de la bière, de l'eau ou du jus de fruit. Ils constatent que le groupe Kudzu consomme significativement moins de boissons alcoolisées que le groupe placebo. C'est la première fois qu'il est mis en évidence que la prise d'une seule dose de Kudzu permet une réduction rapide de la consommation d'alcool.

L'extrait de Kudzu est un extrait standardisé de racine (Alkontrol-Herbal™ ; **NPI-031**), qui renferme 26 % d'isoflavones (130 mg), dont 20 % de puérarine, 4 % de daidzine et 2 % de daidzéine. Le graphique ci-après (Figure 22), emprunté à ces auteurs et traduit en français, est particulièrement explicite, il montre clairement l'activité d'un extrait de Kudzu unique sur la consommation de boissons alcoolisées chez des volontaires sains.



* Comparaison entre la consommation du groupe placebo et celle du groupe traité à l'extrait de Kudzu.

Figure 22. Étude de l'effet du Kudzu sur la consommation de bière [41].



3.2.3. Action du Kudzu sur les troubles du sommeil chez les consommateurs d'alcool [42].

Comme cité précédemment, la plupart des traitements, en particulier le Disulfiram, perturbe le sommeil chez les buveurs alcooliques.

L'équipe américaine de B. K. Bracken et coll. [43] ont, durant 9 jours, traité des patients avec de l'extrait de racine de Kudzu, à raison de 500 mg d'extrait brut renfermant 125 mg d'isoflavones (15 % de puéararine, 4 % de daidzine et 2 % de daidzéine). Ils n'ont observé aucun trouble du sommeil.

3.2.4. Que conclure ?

En 2009, plusieurs équipes américaines ont tenté d'apporter quelques solides arguments scientifiques sur les effets de la daidzéine sur la réduction de la consommation d'alcool [44]. Ces équipes, à partir d'une étude aux rayons X du complexe entre l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH-2) et la daidzéine (Figure 4), montrent sans ambiguïté que cette isoflavone a effectivement une réelle interaction durant la métabolisation de l'éthanol. Ceci pourrait peut-être expliquer l'effet anti-addiction de Kudzu, or peu à peu les preuves scientifiques s'accumulent... et on espère que ce type d'études, ainsi que les recherches épidémiologiques en cours, vont permettre de conforter ces premiers signes réellement encourageants, ce qui pourrait apporter un peu d'espoir à toutes les personnes dépendantes de ce poison pervers qu'est l'alcool.

3.3. LE KUDZU PERTURBATEUR ENDOCRINIEN

Dès la plus haute antiquité, de nombreuses plantes ont été sélectionnées pour leur effet œstrogénique. Ainsi en Égypte, du temps des pharaons, des femmes en âge de procréer scrutaient le développement de certaines plantes, dont la croissance s'accélérait en présence de leur urine enrichie en œstrogènes en cas de gestation.

Actuellement plus de 600 plantes ont été reconnues comme ayant des activités œstrogéniques, certaines apportées par l'alimentation tant chez l'homme (soja...) que chez les animaux (trèfle, luzerne...) [44]. Parmi ces plantes, on peut citer :

- le soja (les graines),
- le trèfle (les feuilles),
- la luzerne (les feuilles),
- le houblon (les cônes),
- le kudzu (les racines, les fleurs),
- la réglisse (les racines),
- le lin (les graines),
- le fenouil (les fruits, les racines), etc.



Il faut remarquer que la consommation de Kudzu, comme celle de soja, est surtout l'apanage des populations asiatiques, avec des apports journaliers allant de 9 à 45 mg en principes œstrogéniques, alors que dans les pays occidentaux, comme en France, elle n'atteint qu'environ 1 mg/jour.

La génistéine (Figure 5) constituant isoflavonoïde majoritaire du soja et la daidzéine (Figure 3), sont les isoflavones les plus souvent retrouvées dans l'alimentation et les compléments alimentaires. Elles présentent une activité œstrogénique toujours plus faible (de 10 à 100 fois) que celle du 17- β -œstradiol (l'hormone œstrogénique des mammifères).

Après absorption orale, la puéararine (Figure 2) et la daidzéine (Figure 3) traversent facilement la barrière intestinale et se répartissent par le sang dans l'organisme. Par contre, comme énoncé précédemment la daidzine, le 7-O-glucoside de la daidzéine (Figure 3), est hydrolysée dans l'intestin en daidzéine, en présence de la flore intestinale (Figure 12), la daidzéine étant elle-même transformée en (S)-(-)-équol, réaction catalysée par des réductases, comme l'indique la Figure 13. L'équol est ensuite éliminé par voie urinaire (Chapitre 0, Figure 13, p. 32).

De par ses faibles activités œstrogéniques, le Kudzu a été retenu de longue date dans les pays de l'Est et du Sud-Est asiatique pour améliorer, chez les femmes, les effets secondaires de la ménopause [1-5], [45], [46].

En fait la ménopause, qui correspond à un désordre œstrogénique, entraîne une atrophie vaginale accompagnée d'une sécheresse très désagréable, ainsi qu'une fragilisation osseuse (ostéoporose) et divers autres troubles. Parmi ces désagréments on observe très souvent des bouffées de chaleur, mais aussi des troubles du sommeil, une fatigue persistante et de nombreux troubles psychosomatiques : anxiété, difficultés de concentration, dépression... [44]. Bien entendu, tous ces désagréments affectent plus ou moins la vie sexuelle des femmes ménopausées.

Classiquement, en particulier pour l'atrophie vaginale, on instaure un traitement œstrogénique mais avec, malheureusement, des risques à long terme de cancer du sein ou de l'endomètre [44]. Une récente étude coréenne a mis en évidence que des extraits de puéararine améliorent les troubles affectant le vagin et les organes sexuels extérieurs [48].

En 2007 l'équipe de D. Rachon [49] met en évidence que la daidzéine et la puéararine apportées par l'alimentation présentent, chez la ratte ovariectomisée, une activité utéro-trophique (qui correspond à un impact sur la croissance de la muqueuse utérine), travaux confirmés en 2012 par l'équipe de X. L. Tang [50].

En 2011, l'équipe de L. Chen [52], montre que la puéararine bloque la surexpression de l'aromatase qui catalyse la transformation de la testostérone en 17- β -œstradiol (Figure 23). L'aromatase appartient à la famille des cytochromes P-450.



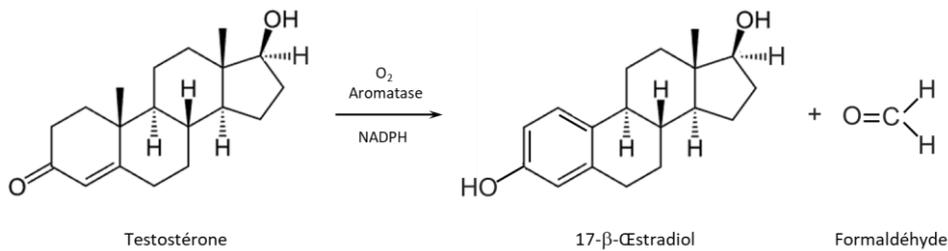


Figure 23. Transformation de la testostérone en 17-β-œstradiol, en présence d'aromatase.

Cette inhibition de l'aromatase bloque ainsi le développement de l'endométriose.

Par ailleurs en 2017, l'équipe coréenne de J. H. Kim [51] a mis en évidence qu'à partir d'une culture de « cellules immortelles endométriosiques » humaines, un traitement par un extrait aqueux de fleurs de Kudzu bloque la migration et l'adhésion de ces cellules envahissantes. Ces chercheurs ont constaté que dans l'extrait de fleurs de Kudzu, c'est l'un des principaux principes actifs [5], la tectorigénine (Figure 24) qui serait responsable de cette action.

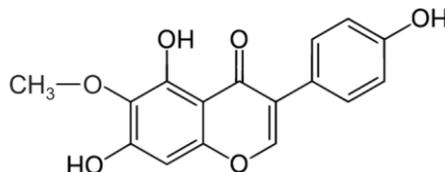


Figure 24. Tectorigénine.

Il est évident que de nouvelles études, tant expérimentales qu'épidémiologiques, sont indispensables pour conforter ces données préliminaires.

4. AUTRES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DU KUDZU

En plus des trois principales propriétés décrites précédemment, le Kudzu a acquis, parmi les populations du Sud-Est asiatique, une solide réputation comme apport naturel tant alimentaire, que comme remède traditionnel pour soulager de nombreux maux qui peuvent quotidiennement vous gâcher la vie [5]. Cela va de symptômes généraux comme la fièvre, les courbatures, la fatigue... jusqu'à des pathologies plus ou moins graves touchant le système nerveux central et ses annexes, le tractus gastro-intestinal, le squelette, le foie, les reins, l'appareil reproducteur tant féminin que masculin, les glandes endocrines... Seul le tractus respiratoire semble peu sensible aux bienfaits du Kudzu !

Des études récentes ont mis en avant l'intérêt du Kudzu pour traiter le diabète de type 2, ainsi que certains cancers. Bien entendu, des études complémentaires plus approfondies sont nécessaires pour confirmer ces promesses riches d'espoir.

4.1. LE KUDZU ET LE SYSTÈME NERVEUX

– Expérimentation animale et cultures cellulaires

Il avait été mis en évidence dès 1995, que chez le chien, la puéarine augmentait le flux sanguin cérébral [52]. De plus, la puéarine diminue les effets néfastes de l'ischémie



(insuffisance d'oxygénation cellulaire) chez le rat et le lapin. En effet, l'ischémie au niveau du cerveau entraîne rapidement, chez le rat, des effets pathologiques irréversibles que l'administration de puérarine peut combattre [53].

Suite à ces observations, la puérarine a été particulièrement étudiée pour confirmer ses effets bénéfiques sur le système nerveux central, en particulier sur son vieillissement, lié à des maladies neurodégénératives [54], [57].

Ainsi dans la maladie de Parkinson la puérarine diminue, sur des cultures cellulaires de l'hippocampe, la perte de neurones dopaminergiques [54]. Comme on le verra ultérieurement (§ 0, p. 65), en bloquant l'apoptose (mort cellulaire programmée) la puérarine pourrait être une future thérapie pour combattre toutes ces maladies neurodégénératives de plus en plus présentes dans nos sociétés. Il reste à le confirmer par des études cliniques humaines [55], [56].

En ce qui concerne la maladie d'Alzheimer, au niveau extracellulaire neuronal se déposent des plaques amyloïdes de β -peptides ($A\beta$). Cette accumulation de protéines structurellement modifiées (comme dans le cas des prions) entraîne une accélération du vieillissement cérébral, souvent caractérisé par une perte de mémoire importante et un déclin cognitif.

Plusieurs études, chez le rat et la souris, ou in vitro à partir de cultures cellulaires, montrent que la puérarine peut bloquer la formation de plaques amyloïdes, entraînant chez la souris par exemple, une amélioration de la mémoire [57]. Les mécanismes mis en jeu dans cette neurodégénérescence sont très complexes et seront développés ultérieurement (§ 5.4.3, p. 67).

Comme dit précédemment, les études cliniques humaines qui ne vont pas manquer d'être réalisées, devraient apporter des réponses à ces essais expérimentaux.

4.2. LE KUDZU ET LE FOIE : RÔLE HÉPATOPROTECTEUR

L'action du Kudzu sur le foie est reconnue protectrice tant en expérimentation animale, qu'en considérant l'opinion des populations du Sud-Est asiatique qui apprécient son impact bénéfique sur cet organe. Par contre, une publication chinoise de 2015 [61] affirme que la puérarine serait hépatotoxique ! qui croire ?

Les trois principaux principes actifs de la racine de Kudzu, en particulier la puérarine, ont montré des effets hépatoprotecteurs. Étudiant chez le rat l'effet de l'alcool (éthanol) sur la fibrose observée au niveau des cellules hépatiques, G. Y. Xu et coll. en 2003 [58] montrent que la puérarine réduit les lésions hépatocellulaires induites par ce toxique.

En 2013, R. Li et son équipe [59] ont confirmé sur le rat les observations précédentes ainsi que par ailleurs, la puérarine jouait un rôle cytoprotecteur en agissant sur les processus inflammatoires déclenchés par l'alcool, comme cela sera présenté ultérieurement.

Une autre étude [60] suggère que le rôle hépatoprotecteur du Kudzu serait plutôt lié aux saponosides (§ 1.4, Les terpènes).



Cependant, comme cité précédemment, certains constituants du Kudzu seraient hépatotoxiques.

4.3. LE KUDZU ET LE TRACTUS GASTRO-INTESTINAL

En France, quelques naturopathes proposent le Kudzu pour lutter contre diverses inflammations du tractus gastro-intestinal (gastrite, colite...), mais aussi pour combattre les diarrhées. Jusqu'à une date récente il ne semblait pas y avoir de recherche en ce sens, mais, en janvier 2021, une équipe de chercheurs de Tiangin (Chine) ont, en expérimentation animale chez le rat, étudié l'effet de la puérarine sur le syndrome de l'intestin irritable⁹ et ceci, avec des résultats encourageants [62].

Dans cette pathologie, par ailleurs assez fréquente chez l'homme, on observe des douleurs abdominales, des défécations anormales, mais aussi des troubles neurologiques (anxiété, dépression...). Le traitement des rats par la puérarine montre une nette diminution des diarrhées et une amélioration de leur état général. En ce qui concerne leur microbiote, on observe une reconstitution de la flore microbienne, en particulier celle des lactobacilles... Il a aussi été mis en évidence que la puérarine permettait la récupération partielle de la perméabilité de la paroi intestinale.

En ce qui concerne l'impact de la puérarine sur l'inflammation intestinale, le mécanisme semble faire intervenir des facteurs inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-6, ce qui sera développé plus loin (§ n°5).

En conclusion, on peut imaginer que le Kudzu pourrait améliorer les troubles très handicapants liés à la pathologie de l'intestin irritable... espérons que cet espoir ne soit pas déçu !

4.4. LE KUDZU ET L'APPAREIL OSSEUX

4.4.1. L'appareil osseux, l'os et le cartilage

Les os sont les éléments du squelette des vertébrés. Un os correspond à un édifice tissulaire complexe qui, en plus du tissu osseux proprement dit, forme très spécialisée du tissu conjonctif, possède, en son centre, la moelle osseuse également de nature conjonctive et surtout impliquée dans la formation des constituants sanguins [63]. En plus, situé à la surface de l'os, le périoste¹⁰ joue un rôle primordial dans le développement initial de l'os.

Trois types de cellules constituent le tissu osseux : les ostéoblastes, les ostéocytes, les ostéoclastes.

⁹ Syndrome de l'intestin irritable : « Irritable bowel syndrome, IBS », autrefois appelé syndrome du côlon irritable.

¹⁰ Le périoste désigne la membrane qui enveloppe les os longs et les os plats du corps, il assure leur croissance en épaisseur.



- Les ostéoblastes, qui sont les jeunes cellules de l'os, proviennent de la prolifération des cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse. Globalement les ostéoblastes seront en charge de la formation du tissu osseux.
- Les ostéocytes sont des ostéoblastes matures qui, se trouvant emprisonnés dans la structure osseuse, se dotent de prolongements cytoplasmiques très fins, qui vont leur permettre de se relier entre eux et qui auront un rôle nourricier.
- Quant aux ostéoclastes, ce sont des cellules géantes très mobiles et possédant, le plus souvent, de nombreux noyaux. Leur rôle consiste à phagocyter la matrice osseuse défailante.

Du point de vue chimique, la structure fondamentale des os comprend une partie organique, sous forme de fibrilles, surtout constituée de collagène (la protéine la plus abondante de l'organisme).

Sur ces fibrilles, sous l'action d'une phosphatase alcaline, se déposent des microcristaux constitués :

- d'hydroxyapatite, un phosphate calcique de formule brute $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$,
- de carbonate de calcium (CaCO_3).

4.4.2. Quelques précisions sur le cartilage

Le cartilage est un tissu conjonctif souple qui se retrouve par exemple à la surface des articulations osseuses. Le cartilage est formé de chondrocytes, situés dans des logettes nommées chondroplastes et constituées de collagène et de glycosaminoglycanes.

Les cellules souches mésenchymateuses squelettogènes, selon les circonstances, peuvent évoluer soit vers des ostéocytes, soit vers des chondrocytes. Il faut remarquer que, contrairement aux autres tissus conjonctifs et notamment ceux de l'os, le cartilage ne contient pas de vaisseaux sanguins.

Que ce soit dans l'os ou dans le cartilage, les molécules de collagène peuvent s'associer et conduire à un réseau de fibrilles, grâce à la formation de ponts intermoléculaires dénommés les pyridinolines [64]. À l'origine de ces pontages, deux acides aminés abondants dans le collagène, la lysine (Lys) et la 2-hydroxylysine (Hyl).

Ces deux acides aminés conduisent respectivement à la lysylpyridoline (LP) ou désoxypyridoline (Dpd), et à l'hydroxylysylpyridoline (Hp, Pyr, Pyd), cf. ci-dessous la Figure 25.

Ces deux molécules qui possèdent un noyau original, un sel de 3-hydroxypyridinium, ont pour rôle de stabiliser les molécules de collagène au sein de la matière extracellulaire.

Durant la dégradation du collagène (liée à l'usure des cartilages par exemple), au cours de la résorption osseuse il va se libérer deux molécules de pyridinolines : la lysylpyridoline ou désoxypyridoline (Ddp) et l'hydroxylysylpyridoline ou pyridoline (Pyr), que l'on retrouvera dans le sang puis, après excrétion rénale, dans les urines.



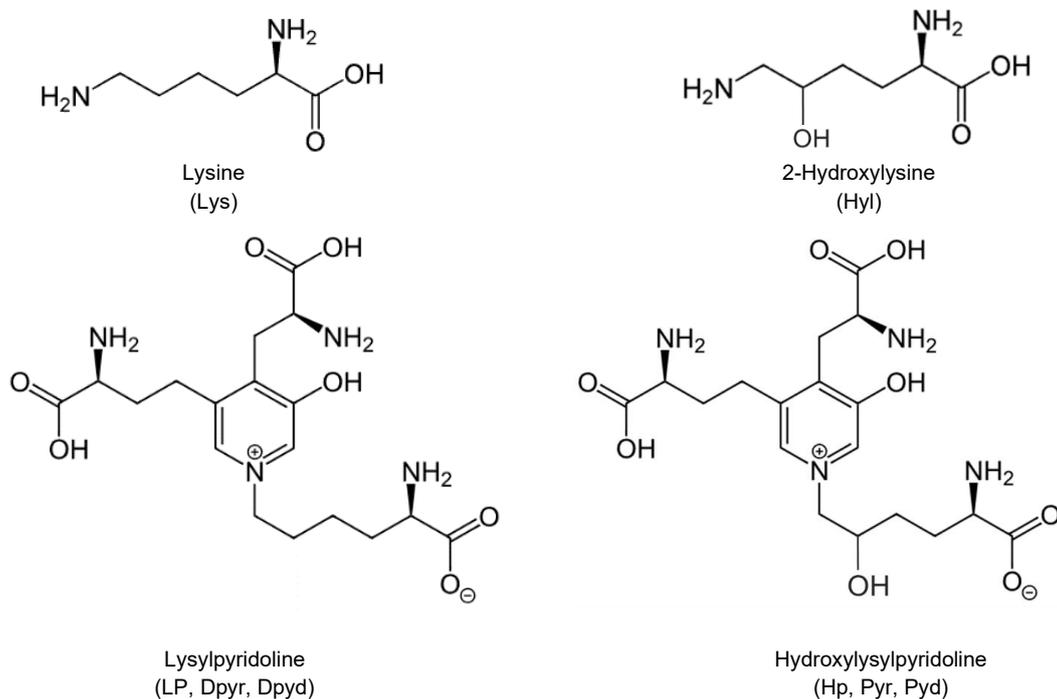


Figure 25. Structure d'une part de la lysine et de la lysylpyridoline et, d'autre part, de la 2-hydroxylysine et de l'hydroxylysylpyridoline.

Durant la dégradation du collagène (liée à l'usure des cartilages par exemple), au cours de la résorption osseuse il va se libérer deux molécules de pyridinoline : la lysylpyridoline ou désoxypyridinoline (Ddp) et l'hydroxylysylpyridinoline ou pyridinoline (Pyr), que l'on retrouvera dans le sang puis, après excrétion rénale, dans les urines. Ces deux métabolites, qui ne sont pas apportés par l'alimentation, seront d'excellents marqueurs biologiques, tout particulièrement la désoxypyridinoline (Ddp) plus spécifique de la dégradation osseuse, par exemple durant l'ostéoporose [63], [64].

4.4.3. Quelques généralités sur l'ostéoporose

Parmi les pathologies touchant l'appareil osseux, l'ostéoporose est importante. Cette pathologie est caractérisée par une désorganisation systémique de la masse osseuse et de sa microarchitecture. Ceci peut entraîner une fragilisation de l'os qui peut aboutir à une fracture. Il est bien connu que chez l'homme par exemple, le développement de son squelette est, entre autres, sous la dépendance du 17- β -œstradiol l'hormone sexuelle féminisante (Figure 31, p. 58).

Ainsi chez la femme, au moment de la pré-ménopause puis de la ménopause, la chute de son taux sanguin de 17- β -œstradiol peut entraîner une ostéoporose. En effet la diminution du taux d'œstrogènes dans l'organisme conduit à un abaissement de la synthèse osseuse, avec une augmentation de la résorption osseuse par les ostéoclastes.

Beaucoup moins important, l'ostéoporose peut aussi toucher les hommes. Dans le monde on estime que l'ostéoporose touche 50 % des femmes ménopausées, dont 40 % parmi les populations indo-européennes.



Pour combattre l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, on peut utiliser la substitution hormonale (HRT), mais celle-ci entraîne souvent des effets secondaires non négligeables (troubles cardiovasculaires, cancers...). D'où la recherche de thérapies moins contraignantes comme par exemple la phytothérapie, qui a permis de sélectionner à travers le monde, de nombreuses plantes à activité œstrogénique [46], [65], [67].

Ainsi, surtout en Asie de l'Est (Chine, Japon...), parmi les plantes riches en phytoœstrogènes, diverses espèces de *Pueraria* ont été sélectionnées, dont la *Pueraria lobata*, qui est comme nous l'avons vu (Paragraphe 1.3) riche en isoflavones dont, en particulier la puéarine (Figure 2, p. 26).

Chez les animaux et l'homme, d'une manière générale les phytoœstrogènes interagissent avec la production, la métabolisation et le mécanisme d'action du 17- β -œstradiol (§ 3.3).

Dans d'autres régions du monde, comme aux Indes par exemple, on a sélectionné la *Pueraria tuberosa*, très appréciée en Ayurvêda (médecine ayurvédique) pour traiter l'ostéoporose chez les femmes ménopausées [66]. Cette variété de *Pueraria* renferme en majorité deux isoflavones œstrogéniques, la daidzéine (Figure 3, p. 26) et la génistéine (Figure 5, p. 28).

4.5. LE KUDZU POUR TRAITER LES RONGEURS, OVARIECTOMISÉS OU CASTRÉS, CONTRE LES EFFETS NÉFASTES DE LA MÉNOPAUSE

Dès 2003, J. Woo et coll. [67] avaient comparé l'action d'un extrait de *Pueraria lobata* avec des thérapies de substitutions hormonales, pour lutter contre les effets de la ménopause. Contrairement à des études antérieures, selon ces chercheurs chinois, le traitement de femmes ménopausées par de la poudre de racine de Kudzu, n'apporte aucun bénéfice pour lutter contre les troubles liés à la ménopause... ce qui contredit l'opinion publique chinoise !

Récemment en 2021, l'équipe danoise de A. R. Bihlet [68] reprenait ces travaux, mettant en évidence que la concentration en isoflavones utilisée dans leur traitement était trop faible pour voir un quelconque effet thérapeutique ! Ces chercheurs font remarquer, par exemple, que le taux de puéarine dans les racines de Kudzu peut varier, selon les échantillons, de 19 à 80 % d'où la nécessité de disposer d'un dosage précis des isoflavones. De plus, il est important de tenir compte de sa demi-vie chez l'homme, qui est de l'ordre de 4 à 5 heures.

Pour l'équipe danoise de A. R. Bihlet [68] il ne fait aucun doute que le traitement, chez la femme ménopausée, par de la poudre de racine de kudzu améliore les troubles liés la ménopause, en jouant un rôle protecteur pour les chondrocytes, en particulier en limitant la dégradation du cartilage.

Récemment deux publications [68], [69], ont fait le bilan des effets qu'ils jugent positifs, de l'intervention de certaines isoflavones, dont en particulier de la puéarine, sur diverses pathologies impactant le système osseux.



En 2021, une équipe de nutritionnistes polonais, sous la direction du professeur B. Kulczinski [69], apporte des données intéressantes sur la réalité de ces pathologies souvent sous-estimées. Dans le monde on estime à plus de 8,9 millions le nombre de fractures par an. En ce qui concerne l'Union européenne, en 2010 les fractures liées à l'ostéoporose ont entraîné 43 000 décès... sombre bilan en effet !

En conclusion ces chercheurs, comme de nombreux autres qui l'ont fait avant eux, insistent sur l'impérieuse nécessité de multiplier les études épidémiologiques, afin de permettre d'accélérer une politique de prévention plus efficace... qui s'appuie, ou non, sur une médecine naturelle qui, de toute façon, ne peut être que complémentaire.

4.6. LE KUDZU ET LE DIABÈTE

Après les maladies cardiovasculaires et le cancer, le diabète est dans le monde la troisième cause de mortalité. Aux États-Unis on recense plus de cinquante millions d'adultes diabétiques [70].

Parmi les pathologies soulagées par le Kudzu, en plus des classiques troubles cardiovasculaires et de ceux liés au sevrage alcoolique, le diabète occupe une place non négligeable. Avec l'obésité à laquelle il est souvent associé, il frappe durement les populations du Sud-Est asiatique, ainsi que celles des États-Unis. Cet intérêt ne date pas d'aujourd'hui car Li Shi Zhen, en Chine en 1596 de notre ère, signale dans l'ouvrage de Bencao Gang Mu, que le Kudzu est utilisé pour soigner le diabète [70]. Il faut savoir qu'actuellement il y a dans le monde approximativement 371 millions de personnes diabétiques, dont 90 % de diabète de type 2 (non insulino-dépendant) [70].

– Expérimentation animale

Des souris sont rendues diabétiques par traitement à l'alloxane (Figure 26), qui provoque par nécrose sélective des cellules endocrines du pancréas, les îlots de Langherans, l'apparition d'un diabète caractéristique.

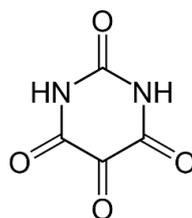


Figure 26. Alloxane (2,4,5,6-tetraoxypyrimidine).

En 1985, Z. F. Shen et M. Z. Xie [71] par administration per-os à ces souris de puéarine (500 mg/kg), observent une diminution du glucose sanguin, effet hypoglycémiant augmenté par l'aspirine.

Dès les années 1990 en Chine, la puéarine, principal composant du Kudzu, a été proposée pour lutter contre le diabète. En 2003, H. L. Hsu et son équipe [78] confirment l'action hypoglycémiante de la puéarine (à raison de 15 mg/kg, iv) chez des rats ayant reçu



une injection intraveineuse (iv) de streptozocine (Figure 27), une nitrosourée isolée d'un *Streptomyces achromogenes*, douée entre autres d'activité diabétogène.

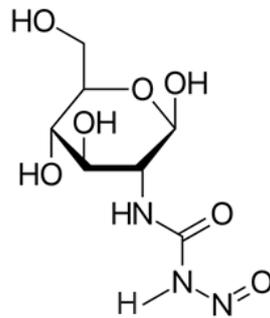


Figure 27. Streptozocine.

K. Wu et coll. [73] ont montré que chez la souris la puéararine a une forte activité antidiabétique, comparable à celle de la Metformine (Figure 28), la substance de référence dans ce domaine.

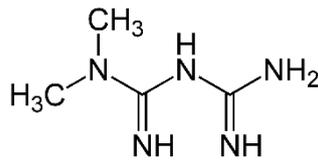


Figure 28. Metformine.

- Résultats cliniques

Plusieurs études récentes ont montré que la puéararine pouvait lutter contre certaines complications du diabète, comme les atteintes de la rétine ou la cataracte, mais aussi contre les stéatoses hépatiques, les insuffisances rénales et diverses atteintes cardiovasculaires [54], [72].

Un autre facteur, souvent associé à l'obésité, est lié à certaines atteintes génétiques, mais aussi semble-t-il à des facteurs environnementaux (alimentation déséquilibrée, ingestion de toxiques, stress...). Les traitements s'appuient sur une alimentation très encadrée et diverses thérapies plus ou moins efficaces !

Dans le cas du Kudzu, il a été montré que la puéararine avait un impact « significatif » sur l'abaissement du taux des triglycérides et du cholestérol, dont on connaît l'influence néfaste sur l'obésité tant animale qu'humaine [54], [70].

4.7. LE KUDZU ET LE CANCER

Est-ce par crainte d'une utilisation excessive du Kudzu que certains chercheurs, il y a quelques années, ont lancé un cri d'alarme suite à la présence dans la poudre de racines de Kudzu, de quelques principes actifs (daidzéine, puéararine, génistéine...) doués d'une faible activité œstrogénique. Devant une telle éventualité, il était raisonnable de prévenir les personnes à risque : cancer du sein, cancer de l'endomètre...



En réalité, seules quelques études avaient mis en évidence chez les rongeurs, un léger effet perturbateur endocrinien œstrogéno-dépendant, concernant plusieurs isoflavones présentes dans le Kudzu : la génistéine (Figure 5), la daidzéine (Figure 3), la puéararine (Figure 2)...

Mais en 2013, une grande étude épidémiologique par méta-analyse, réalisée par la revue Cochrane [75], n'a pu confirmer ces résultats et a considéré que la prise sans excès de ces isoflavones était sans conséquence pour les personnes à risque, par exemple les femmes ménopausées ayant eu un cancer du sein...

4.7.1. Études de mutagénicité sur les composants du Kudzu

À partir d'extraits de racines de Kudzu, ainsi qu'avec ses principaux constituants, divers tests de mutagénèse, dont ceux de Bruce Ames, sont négatifs. De plus des propriétés antimutagènes ont été mises en évidence, avec des composants des fleurs de Kudzu, la kudzusaponine III et la tectogénine [5].

De par leurs propriétés antioxydantes, il est raisonnable de penser que le Kudzu et ses composants ne soient pas mutagènes ni, semble-t-il, génotoxiques.

4.7.2. Activité anticancéreuse du Kudzu et de ses principes actifs

Comme signalé précédemment (p 36) la 5-hydroxypuéararine (Figure 19), l'un des principes actifs de *Pueraria Lobata*, mais également formée durant le métabolisme oxydatif de la puéararine, est douée de propriétés antimutagènes (Cf. § 4.7.1, p 51).

Quelques expérimentations animales chez les rongeurs, ont permis de montrer l'intérêt de traitements à base d'extraits de racine de Kudzu pour accompagner les thérapies anticancéreuses. Le principe actif le plus utilisé est la puéararine réputée, en particulier en Chine, pour le traitement de certains cancers. Qu'en est-il réellement ?

- Tout d'abord des résultats encourageants, tant *in vitro* qu'*in vivo* :

ainsi chez le rat la puéararine améliore l'évolution vers la guérison d'un cancer bronchique induit par la cigarette [54]. De plus, sur des cultures cellulaires d'adénocarcinomes mammaires traités par des extraits de *Pueraria lobata*, on observe le blocage des proliférations cellulaires [76].

- En clinique humaine : de premiers pas pleins d'espoir.

d'après quelques mises au point récentes [77], [78], [79] les espoirs sont grands de pouvoir utiliser en particulier la puéararine pour aider à traiter certains cancers humains comme ceux du colon, du sein, de l'endomètre...

Espérons qu'il en soit ainsi, mais seul l'avenir et des études complémentaires nous le diront !

4.8. LE KUDZU ET LES TOXIQUES

De par ses propriétés antioxydantes, la puéararine a été reconnue protéger contre la toxicité de quelques composés chimiques, pour la plupart minéraux. Parmi ces composés



nous avons retenu : le tétrachlorure de carbone (CCl_4), les composés du plomb (Pb^{2+}) et ceux du cadmium (Cd^{2+}).

4.8.1. Protection par la puérrarine contre l'hépatotoxicité du tétrachlorure de carbone

En expérimentation animale chez le rat, l'exposition au tétrachlorure de carbone (CCl_4) entraîne rapidement une atteinte des cellules hépatiques, les hépatocytes, caractérisée par l'apparition d'une inflammation, une hépatite, suivie d'une fibrose nécosante qui, ultérieurement, aboutit à une cirrhose. Celle-ci est très proche de la cirrhose observée chez l'homme [80].

En 2007, l'équipe de Y. P. Hwang [81] montre qu'en expérimentation animale, la puérrarine protège contre l'hépatotoxicité du tétrachlorure de carbone (CCl_4).

Cet effet hépatoprotecteur de la puérrarine est confirmé en 2012 par l'équipe de R. Li (de l'Université de Guilin en Chine), qui indique que des rats intoxiqués par CCl_4 , sont protégés de la fibrose hépatique par traitement à la puérrarine [82]. Concernant le mécanisme qui est développé plus loin (§ 5.5, p. 69), la puérrarine neutralise la cytotoxicité liée au tétrachlorure de carbone en améliorant le métabolisme hépatique.

4.8.2. Les bienfaits de la puérrarine sur les effets néfastes de deux éléments traces métalliques, le plomb et le cadmium

Plusieurs études récentes, essentiellement chinoises, ont mis en évidence que la puérrarine peut diminuer la toxicité du plomb et du cadmium, deux éléments traces métalliques (ETM), couramment dénommés incorrectement « métaux lourds ».

Les principales caractéristiques des métaux traces toxiques (Hg, Pb, Cd, Tl, Bi, Ag...) sont d'une part de s'accumuler dans les organismes vivants et, d'autre part, d'être uniquement toxiques, au contraire des oligoéléments essentiels (Fe, Cu, Mn, Co, Zn...) qui eux, ne sont toxiques que dans certaines conditions ou concentrations.

4.8.2.1. La puérrarine et l'intoxication hépatique due au plomb

Tant en expérimentation animale que chez l'homme, le plomb impacte peu le foie, ses cibles privilégiées étant le système hématopoïétique, le système nerveux (surtout en développement), les reins, mais aussi l'appareil reproducteur et le système endocrinien [80]. Quelques études ont mis en évidence que le plomb pouvait déclencher des hépatites cytolytiques.

Malgré tout, actuellement il semble difficile de déterminer au niveau des hépatocytes, le réel impact du plomb. Néanmoins en cas d'intoxication au plomb, l'analyse des paramètres biologiques montre en général une hypercholestérolémie (élévation du cholestérol sanguin), ainsi qu'une élévation des transaminases (ALT et AST) des marqueurs d'une souffrance hépatique.

En 2011 l'étude de l'équipe de C. M. Liu [83] compare l'exposition de rats Wistar mâles d'une part à une solution d'acétate de plomb $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb}$ et, d'autre part, à un mélange d'acétate de plomb et de puérrarine dosé à 200 mg/kg/jour.



Avec ce dernier mélange, ils observent une nette diminution du taux de transaminases (50 % pour ALT, 32 % pour AST), ainsi qu'une amélioration des atteintes cellulaires (nécrose...). De plus, les taux sanguins de cholestérol, des triglycérides et des apolipoprotéines LDL, sont significativement abaissés.

Selon les auteurs de cette étude, on peut penser que la puérarine pourrait être intéressante pour traiter les intoxications par des métaux traces toxiques comme le plomb et ses composés.

4.8.2.2. La puérarine et les intoxications par le cadmium

Classiquement, le cadmium (Cd^0) et ses composés (Cd^{2+}) sont considérés comme toxiques. Classé cancérigène chez l'homme (groupe 1) par le CIRC¹¹ sous sa forme ionisée (Cd^{2+}), il agit à faible dose et il a la capacité de se stocker très longtemps dans l'organisme, de 20 à 35 ans selon les auteurs [80].

Les principales sources de contamination par le cadmium sont l'alimentation (les produits marins, les champignons, les rognons, les céréales, le riz, les pommes de terre...), la pollution industrielle, sans oublier la cigarette.

Une fois absorbé, surtout par voie orale, le cadmium se lie avec divers transporteurs (méthallothionéines...) et se répartit dans tout l'organisme. En priorité, il s'accumule à 30 % dans les reins (les rognons sur le plan alimentaire !) mais aussi dans le foie et, ensuite, dans de nombreux organes : os, muscles, rate, cerveau, testicules, prostate... [86].

L'inflammation du foie conduit à des hépatites et l'accumulation de cadmium dans les os provoque une ostéomalacie¹². Le cadmium ayant la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique, il atteint le cerveau et s'accumule dans la zone corticale.

Chez l'homme, les testicules touchés peuvent entraîner une infertilité avec, parfois, une évolution vers un cancer. L'atteinte de la prostate peut aussi conduire à un cancer.

Dans les reins, le cadmium se concentre dans le cortex et va sélectivement attaquer les cellules du tubule proximal, entraînant des tubulonéphrites redoutables.

Le passage transplacentaire du cadmium est modéré, mais des effets fœtotoxiques sont possibles pour la descendance.

Par ailleurs, le cadmium peut traverser la barrière hématoencéphalique, s'accumuler dans la zone corticale et agresser le cerveau, ce qui peut expliquer les troubles neurologiques [80].

¹¹ CIRC : Centre international de recherche sur le cancer (« IARC » en anglais, « International Agency for Research on Cancer »).

¹² Ostéomalacie : pathologie osseuse résultant d'une minéralisation primaire déficiente de la matrice osseuse rendant l'os « mou » et pouvant engendrer sa déformation. Elle se différencie de l'ostéoporose pour laquelle c'est la masse osseuse qui est déficiente, avec une minéralisation osseuse normale.



Comme il est aussi décrit que la puérarine accélère l'élimination du cadmium, des travaux récents ont été consacrés à démontrer l'effet protecteur de la puérarine contre la toxicité du cadmium, au niveau du foie [85], des reins [86], mais aussi du système nerveux central [87].

Très peu d'études s'appuient sur l'expérimentation animale [88], préférant l'approche cellulaire [85], [86], [87].

À titre d'exemple en 2021, une équipe chinoise de l'Université de Chengdu dirigée par X. M. Wan [88], traitant 40 souris avec une alimentation contaminée avec du cadmium constate, comme prévu, une atteinte du foie avec accumulation de lipides (cirrhose). L'adjonction de puérarine à l'alimentation fait disparaître ces atteintes hépatiques. Comme nous le verrons plus loin (§ **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** p **Erreur ! Signet non défini.**) le mécanisme d'action en cause implique l'inhibition de nombreuses enzymes (par blocage de la fonction thiol de la cystéine des protéines), dont plusieurs impliquées dans le métabolisme lipidique, ainsi que dans l'activité antioxydante.

4.8.3. La puérarine et les intoxications par le nickel

L'activité toxique des métaux traces toxiques (MTT) comme le plomb et le cadmium, est principalement de nature ionique, c'est-à-dire mettant en jeu des entités chimiques chargées, qui s'appuie sur le blocage d'enzymes essentielles par interaction avec certaines de leurs fonctions thiol (Pr-S-H) apportées par la cystéine (Cys). Par contre les métaux de transition, comme le nickel, interviennent surtout par des mécanismes mono-électroniques radicalaires, lesquels font intervenir des entités réactives possédant un seul électron (les radicaux).

Selon un mécanisme radicalaire, le cation divalent nickel (Ni^{++}) initie un processus oxydo-réducteur qui va aboutir à la réduction monoélectronique du dioxygène en plusieurs entités réactives (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyle...), comme décrit précédemment.

L'équipe chinoise de Chan Min Liu [89], en 2016, par injection péritonéale à des souris, de sulfate de nickel ($NiSO_4$) à raison de 20 mg/kg de poids corporel, pendant 20 jours, suivie de celle de puérarine (200 et 400 mg/kg), montre que cette isoflavone protège contre l'hépatotoxicité du nickel. Cette dernière est bloquée au niveau du processus d'agression oxydante. Ces auteurs observent aussi une diminution de la concentration hépatique des facteurs pro-inflammatoires TNF- α et IL-6, protégeant ainsi les hépatocytes.

4.8.4. La puérarine et les intoxications par le cis-platine

Le cis-platine, ou cis-diaminedichloroplatine (II), est un traitement classique en chimiothérapie, en particulier contre des cancers difficiles à soigner (cancer de l'ovaire, des testicules...). Néanmoins sa forte néphrotoxicité nécessite des protocoles adaptés (forte dilution, traitement de nuit...).



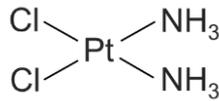


Figure 29. Cis-platine.

Dans l'étude de X. Ma et coll. [90], l'injection de cis-platine par voie intra-péritonéale à des rats mâles *SPRAGUE DAWLEY*® (7 mg/kg en solution saline) entraîne une atteinte rénale grave ; l'injection intra-veineuse ultérieure de puérarine (10 mg/kg/jour) faisant nettement diminuer la néphrotoxicité du cis-platine. De plus, la puérarine augmente l'activité antitumorale du cis-platine.

À partir de ces données prometteuses, les auteurs [90] suggèrent d'utiliser la puérarine comme soutien aux traitements antitumoraux à base de cis-platine.

4.9. LA PUÉRARINE EST-ELLE HÉPATOTOXIQUE ?

À partir de la dose active recommandée chez l'homme (20 à 40 mg/100 g), D. Wang et ses collaborateurs [61] ont montré que par voie orale chez la souris (50 mg/100 g), on observe au bout de quatre semaines, une élévation des transaminases sériques (AST et ACT) accompagnée d'une nécrose hépatique... rien de rassurant, mais cela reste à confirmer.

Ce qui est certain, c'est que la puérarine, par exemple lors de son transport dans l'organisme, transite par le foie où elle peut être métabolisée, en faible quantité, en présence de monooxygénases à cytochrome P-450 (cf. paragraphe 2).

Dès 2010, Santosh et coll. [91] décrivent des effets hépatotoxiques chez des souris consommant de la poudre de Kudzu dosée entre 100 et 400 mg pour 100 g de poids corporel.

Ces travaux sont repris en 2015 par D. Wang et son équipe [61] qui mesurent plusieurs indicateurs biologiques, montrant une souffrance hépatique, tant avec la poudre de racines de Kudzu qu'avec la puérarine. Ces chercheurs chinois observent une augmentation notable de deux transaminases (ALT et AST) et, au niveau histologique, une nécrose des hépatocytes.

En conclusion, cette étude démontre que c'est surtout la puérarine qui est impliquée dans les effets hépatotoxiques de la poudre de racines de Kudzu.

Par ailleurs il n'a pas été observé d'atteinte rénale.

5. COMMENT AGISSENT LES PRINCIPES ACTIFS DE LA RACINE DE KUDZU ?

Généralement, surtout en Extrême-Orient, le Kudzu est recherché pour les trois principales propriétés pharmacologiques que nous avons développées précédemment (§ 3, p. 36).



De la part de nombreux chercheurs, surtout chinois, cela a entraîné divers travaux pour tenter de comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans les nombreuses activités pharmacologiques des trois principes actifs primordiaux isolés du Kudzu, certains également présents dans le soja (daidzine, génistéine...)

Pour la prise en compte des trois principales activités du Kudzu, nous commencerons par les propriétés féminisantes dites « œstrogènes », qui se retrouvent dans les perturbateurs endocriniens. Au contraire du soja, dans le Kudzu elles sont en faibles concentrations. Néanmoins, au niveau mondial, la compréhension de cette activité hormonale fait l'objet de très nombreuses recherches, en particulier en relation avec son implication chez la femme, dans plusieurs cancers hormonaux dépendants (sein, endomètre...)

Ensuite nous aborderons les principaux mécanismes mis en avant pour comprendre l'action inhibitrice du Kudzu sur la consommation excessive d'alcool.

Enfin nous examinerons les travaux sur les effets, surtout de la puéararine, dans le traitement de divers troubles cardiovasculaires, dont certains accompagnent des pathologies comme le diabète de type 2.

Cette triple approche serait incomplète, si nous ne prenions pas en compte les trois grands processus mis en jeu par les principaux constituants du Kudzu pour intervenir, souvent avec succès, dans diverses pathologies :

- une forte intervention antioxydante au niveau cellulaire ; en effet, l'agression oxydante (ou stress oxydatif) est omniprésente dans la majorité des pathologies traitées par le Kudzu ;
- une activité antiinflammatoire constante ; les processus inflammatoires accompagnent régulièrement l'agression oxydante et, de ce fait, le Kudzu est recherché pour combattre la fièvre, les courbatures, les gastrites, les colites, les troubles gynécologiques etc.
- un soutien du système immunitaire, lui aussi très impliqué dans de nombreuses pathologies très souvent peu prises en compte par rapport à la réalité !

Divers autres mécanismes moléculaires biologiques peuvent être impliqués dans les pathologies que le Kudzu peut cibler (les facteurs génétiques par exemple), mais ils ne seront pas abordés dans ce document.

5.1. MÉCANISME DE L'ACTIVITÉ ŒSTROGÉNIQUE DES CONSTITUANTS DU KUDZU

La notion de plante à activité œstrogénique a été décrite en Australie, dans les années 1940, description qui rapportaient des troubles de la reproduction chez les ovins s'alimentant avec du trèfle [5]. Ultérieurement ce sont certaines isoflavones, constituants de plantes dites œstrogéniques, qui ont été mises en accusation.



Parmi les isoflavones, celles possédant un ou plusieurs glucosides (daidzine, génistine...) ont une activité œstrogénique inférieure à celle des isoflavones non glycosylées comme la daidzéine (Figure 3) ou la génistéine (Figure 5).

Des travaux, d'origine généralement chinoise, se sont intéressés à la structure chimique des isoflavones et à leurs diverses activités pharmacologiques, dont celles œstrogéniques. Comme on peut l'observer sur la Figure 1 (p. 26), le squelette de base des isoflavones renferme un noyau chromène et il est indispensable, pour les isoflavones présentes dans le Kudzu, de posséder sur le noyau aromatique du chromène (Figure 1), une fonction hydroxyle en position 7.

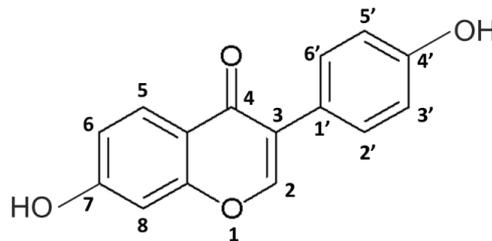


Figure 30. Daidzéine (7,4'-dihydroxyisoflavone).

Tel quel, cet enchaînement se retrouve dans la daidzéine (Figure 3), mais aussi dans la puéarine (Figure 2), mais pas dans la daidzine (Figure 4) dont la fonction hydroxyle en position 7 est bloquée sous forme de glucoside. On retrouve aussi cet enchaînement dans la génistéine (Figure 5) laquelle est aussi dotée de propriétés œstrogéniques.

Parmi les trois isoflavones majoritaires dans le Kudzu, c'est la daidzéine (Figure 3) qui possède la plus forte activité œstrogénique qui, malgré tout, est peu importante par rapport à celle du 17- β -œstradiol, l'hormone naturelle.

Du point de vue activité œstrogénique, les isoflavones se lient préférentiellement aux récepteurs nucléaires des œstrogènes (ER_s), lesquels possèdent deux structures spatiales différentes, les isoformes α et β . La daidzéine (Figure 3) comme la génistéine (Figure 5) se lient avec plus d'affinité à l'isoforme β .

Comme décrit dans la Figure 13 p. 32, la daidzéine en présence de la flore intestinale (le microbiote) subit une métabolisation réductrice qui aboutit au S(-)-équol, dont l'affinité pour l'isoforme β est identique à celle de la génistéine, la plus puissante des isoflavones.

Chez l'homme, cette métabolisation est variable selon les types de population. Chez les Asiatiques, 50 à 55 % sont producteurs d'équol, contre seulement 30 à 40 % pour les Occidentaux... certains n'en produisant pas, d'où dans ce cas l'absence d'activité œstrogénique liée à la consommation de Kudzu.

Si l'on considère que les isoflavones présentes dans le Kudzu sont des perturbateurs endocriniens, en plus de leur principale activité œstrogénique, une faible activité antioestrogénique permet d'expliquer certaines propriétés, comme l'activité antitumorale dans le cancer du sein.



Ainsi, quelques études épidémiologiques indiquent que la génistéine et la daidzine diminuent le risque de cancer du sein et de la prostate, ce qui est en adéquation avec le fait que pour ces deux organes sexuels secondaires l'expression de l'isoforme est préférentielle. Finalement, les mécanismes d'action œstrogénique ou antiœstrogénique semblent beaucoup plus complexes que cela n'a été décrit initialement.

En comparant la structure du 17- β -œstradiol avec celle du (S)-(-)-équilol (l'isomère le plus actif de l'équilol racémique), la distance entre les deux atomes d'oxygène des deux fonctions hydroxyles R-O-H (de l'ordre de 12 Å) est très proche, comme l'indique la Figure 31, ce qui peut expliquer qu'une analogie de structure proche puisse rendre possible une certaine affinité de l'équilol pour le récepteur ER- β du 17- β -œstradiol.

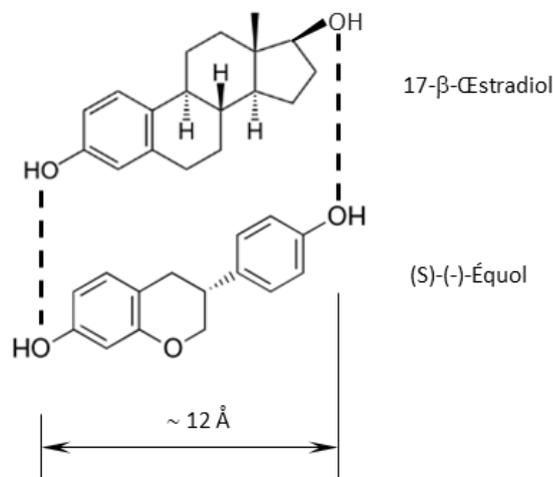


Figure 31. Relation possible structure/activité œstrogénique, entre le 17- β -œstradiol et le (S)-(-)-équilol.

Si cette éventuelle relation « Structure/Activité » peut expliquer la bonne affinité du (S)-(-)-équilol avec le récepteur œstrogénique ER- β , il faut considérer que d'autres hypothèses ont été émises, sans que l'on puisse trancher.

5.2. MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LA RÉDUCTION DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL

En médecine traditionnelle chinoise, de tout temps, le Kudzu était recherché pour son activité hépatoprotectrice, en particulier pour protéger contre la cirrhose alcoolique.

En 2003 l'équipe chinoise de W. M. Keung [36] a étudié les relations structure/activité pharmacologique des isoflavones présentes dans le Kudzu. Ainsi, elle a mis en évidence le rôle essentiel de la substitution de l'hydrogène en position 4' par une fonction hydroxyle (-O-H), sur le noyau aromatique du squelette de l'isoflavone (Figure 32). En effet, cette fonction hydroxyle en position 4' est indispensable pour l'activité pharmacologique de la daidzéine et de ses deux glucosides, la daidzine et la puérarine.



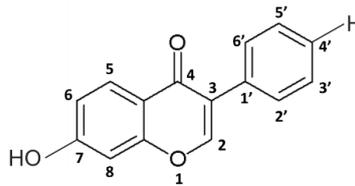


Figure 32. Squelette d'isoflavone, dont l'hydrogène en position 7 est substitué par un atome d'oxygène.

De plus, sur le squelette isoflavonique, dans le noyau chromène (Figure 1, p. 26), l'hydrogène en position 7 doit être substitué par un atome d'oxygène :

- soit lié à un hydrogène et formant une fonction phénol, comme dans la Figure 32,
- soit lié à un reste glycosyle, comme dans la daidzine (Cf. Figure 4).

Par ailleurs, pour comprendre comment certains principes actifs du Kudzu agissent sur la consommation d'alcool, on doit au préalable décrire la principale voie de métabolisation de l'éthanol chez les mammifères dont l'homme.

5.2.1. Biotransformation de l'éthanol chez l'homme.

Classiquement, dans l'organisme humain, l'éthanol est principalement dégradé en deux étapes, qui se déroulent en milieu biologique aqueux.

Le but de cette biotransformation enzymatique est de dégrader l'éthanol en anhydride carbonique (CO₂) et en eau (H₂O), avec libération d'énergie (Figure 33). Ceci se réalise finalement dans de petites structures cellulaires : les mitochondries, bien connues comme nos « microcentrales thermiques », mais dont l'impact sur le vieillissement cellulaire est de plus en plus pris en considération.

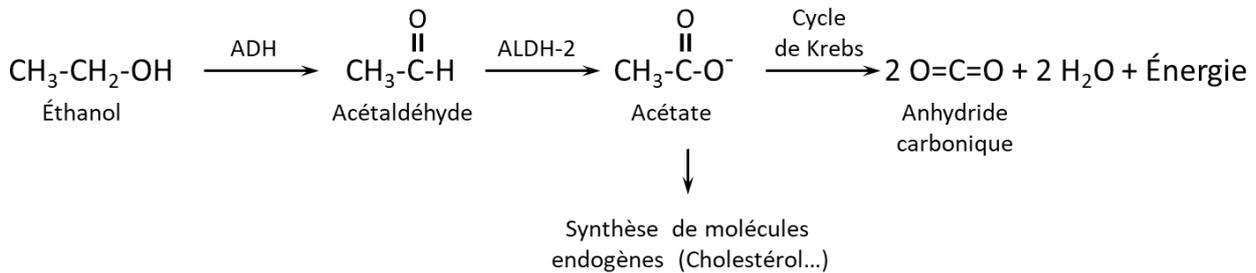
Si l'on veut résumer brièvement, dans une première étape l'éthanol est principalement transformé en acétaldéhyde en présence d'une alcool-déshydrogénase (ADH), enzyme renfermant du Zinc (Zn²⁺). L'acétaldéhyde étant une molécule très toxique, dans une seconde étape, l'aldéhyde déshydrogénase mitochondriale (ALDH-2) transforme l'acétaldéhyde en acide acétique (CH₃COOH), libéré sous forme d'acétate (CH₃COO⁻). Ultérieurement, cet acétate, qui est une plaque tournante dans le métabolisme cellulaire peut par exemple, soit être incorporé dans le cycle de Krebs, qui va l'oxyder en CO₂ avec libération d'énergie, soit entrer dans la synthèse de molécules endogènes essentielles (cholestérol, acides aminés...), comme l'indique la Figure 33.

Plusieurs isoformes de l'aldéhyde-déshydrogénase ont été décrites, dont les deux principales sont l'aldéhyde-déshydrogénase-1 (ALDH-1) d'origine cytosolique et l'aldéhyde-déshydrogénase-2 (ALDH-2) localisée dans les mitochondries. L'ALDH-2 a une affinité beaucoup plus forte pour l'acétaldéhyde que l'ALDH-1.

Par ailleurs d'autres voies secondaires de métabolisation de l'éthanol interviennent, variables selon l'espèce. Ainsi chez l'homme, 20 à 30 % de l'éthanol est pris en charge par



les monoxygénases à cytochrome P-450, mais ce mécanisme enzymatique ne semble pas intervenir avec le Kudzu.



ADH = alcool-déshydrogénase.

ALDH-2 = aldéhyde éshydrogénase-2 (mitochondriale).

Figure 33. Biotransformation de l'éthanol par la voie de l'alcool-déshydrogénase.

Il semble bien difficile de démontrer comment certains composants de la racine de Kudzu, peuvent intervenir pour dissuader de consommer de l'alcool.

5.2.2. Comment la daidzéine agit lors de l'action inhibitrice du Kudzu sur la consommation d'alcool

En 1993, l'équipe de W. M. Keung [37] a mis en évidence que la daidzéine et la daidzine (Figure 3 et Figure 4) sont les principes actifs du Kudzu, à l'origine de l'action inhibitrice sur la consommation d'alcool.

Par la suite, leurs travaux vont se concentrer sur la daidzine [36] qui apparaît comme la meilleure candidate, en expérimentation animale avec le Hamster doré de Syrie (§ 3.2.1, p. 39). Chez le hamster doré, cette dernière tout comme la daidzéine, augmente le taux d'aldéhyde déshydrogénase-2 (ALDH-2), mais aussi celui de la monoamine-oxydase mitochondriale (MAO) qui oxyde les amines aliphatiques primaires en aldéhyde (Figure 34).

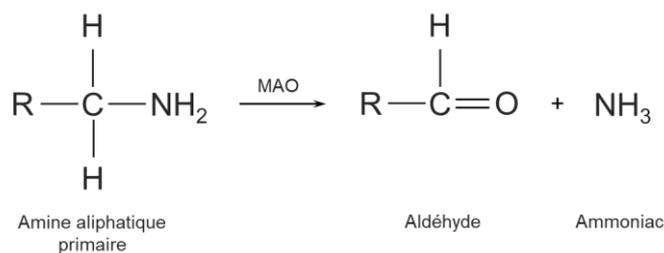


Figure 34. Oxydation d'une amine aliphatique primaire en aldéhyde en présence de MAO.

Par contre, la puérarine (Figure 2) est sans effet sur cet animal, par contre elle réduit l'addiction à l'alcool chez certaines espèces de rats (P-Rats...), mais pas chez les rats WISTAR [36].

Fait très important, la daidzéine absorbée à partir des extraits de racine de Kudzu est dix fois plus active que la daidzéine pure, ce qui doit impliquer un effet de synergie avec un autre composant contenu dans les racines [36].



Le mécanisme par lequel la daidzine supprime l'envie de consommation d'alcool est différent de celui mis en place par le disulfiram (Figure 35).

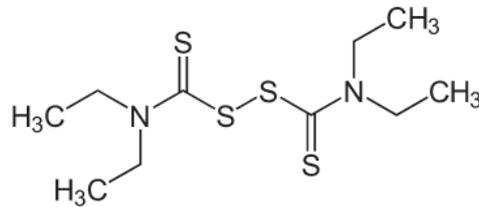


Figure 35. Disulfiram

En résumé de cette première approche, le daidzine serait un inhibiteur sélectif et réversible de l'ALDH-2, en agissant comme l'acétaldéhyde.

En 1998 l'équipe du professeur W. M. Keung [92] affine l'hypothèse d'un simple impact de la daidzine sur le blocage du métabolisme de l'acétaldéhyde dont l'accumulation va entraîner l'effet dipsotropique. En fait W. M. Keung et coll. proposent un mécanisme proche, mais plus complexe que celui impliquant l'acétaldéhyde. La daidzine va agir sur les aldéhydes, des intermédiaires réactifs provenant de la métabolisation de deux neuromédiateurs cérébraux essentiels, la dopamine (une catécholamine) et la sérotonine au rôle « tranquillisant » bien connu !

À titre d'exemple, au niveau des cellules du foie et du cerveau, la sérotonine, dans une première étape et en présence d'une monoamine-oxydase (MAO), s'oxyde en 5-hydroxy-indole-3-acétaldéhyde (5-HIAL) comme l'indique le schéma général de la Figure 37.

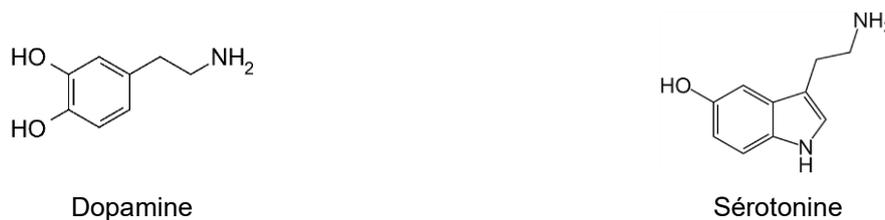
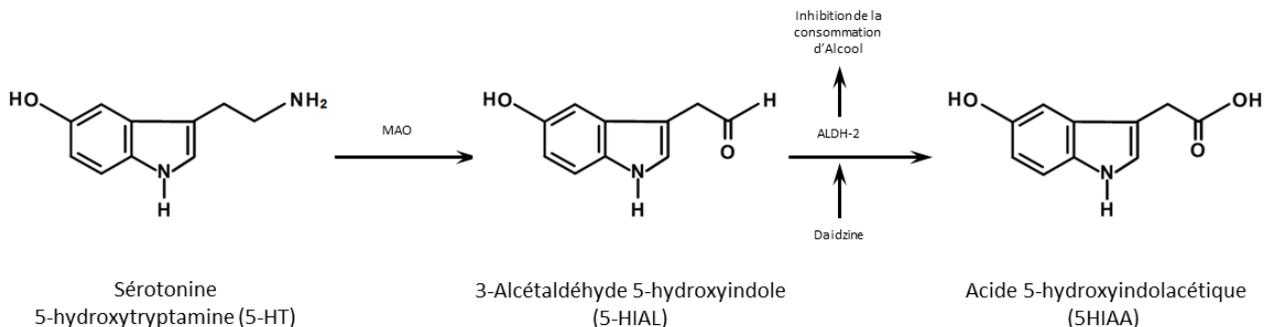


Figure 36. Dopamine et sérotonine.



MAO = monoamine-oxydase
ALDH-2 = Adéhyde-déshydrogénase-2 (mitochondriale)

Figure 37. Métabolisation de la sérotonine et action inhibitrice de la daidzine sur l'aldéhyde déshydrogénase-2 (ALDH-2).



Avec la daidzine, pour compléter les données sur les relations structure chimique/activité, les substitutions d'un hydrogène par un hydroxyle en positions 2, 3',6 et 8 n'ont aucune action inhibitrice sur l'ALDH-2 et, de ce fait, aucun effet sur le blocage de l'activité de l'aldéhyde-deshydrogénase, ni d'activité liée à ce type d'inhibition.

Pour résumer, l'effet consécutif à une substitution d'un hydrogène au niveau des noyaux aromatiques du squelette de l'isoflavone par une fonction hydroxyle, va permettre de localiser ces différents sites de substitution, et de déterminer leur efficacité propre sur l'effet, inhibiteur ou non, sur l'aldéhyde-deshydrogénase (ALDH-2), comme indiqué ci-dessus (Figure 38). Cette approche toxicochimique a permis de comprendre qu'au niveau du noyau aromatique isolé, la substitution d'un hydrogène en position 4' sera la seule déterminante pour son activité inhibitrice de l'aldéhyde deshydrogénase-2.

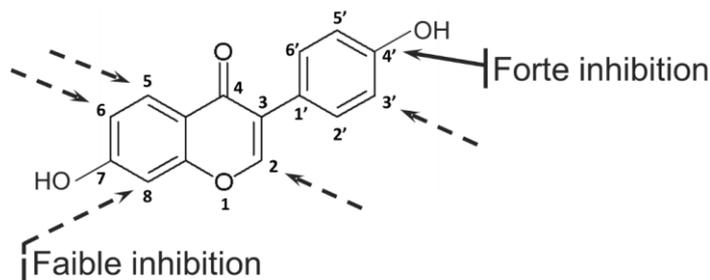


Figure 38. Effet de la substitution d'un hydrogène au niveau du squelette isoflavone, sur l'inhibition de l'ALDH-2.

Pour conclure, l'acétaldéhyde (tout comme la daidzine) va augmenter la concentration des aldéhydes biogènes : le 5-HIAL (formé à partir de la sérotonine) et le DOAPL (issu de la métabolisation de la dopamine), en inhibant l'aldéhyde deshydrogénase-2 (ALDH-2) lors de la détoxication. Normalement, l'ALDH-2 a pour rôle d'oxyder ces aldéhydes toxiques en acides correspondants, hydrosolubles et non toxiques, que l'on retrouve dans les urines.

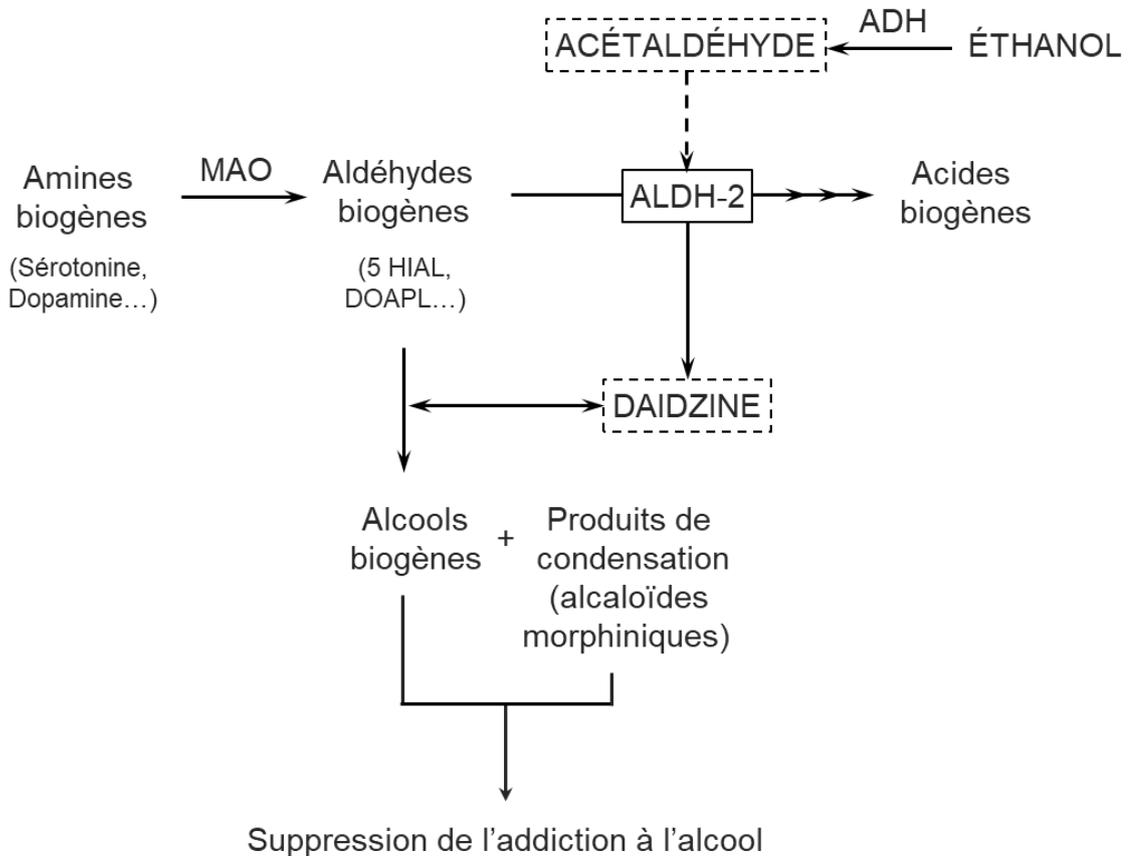
Tous ces remarquables travaux se poursuivent pour mieux comprendre comment la daidzine et la daidzéine interviennent comme constituants isoflavoniques du Kudzu dans la lutte contre l'addiction à l'alcool.

W. M. Keung et son équipe [36] ont résumé toutes ces données dans un schéma que nous avons légèrement modifié (Figure 39).

5.3. LES MÉCANISMES INTERVENANT DANS L'ACTION DU KUDZU SUR LES ATTEINTES CARDIOVASCULAIRES

Comme décrit dans le paragraphe 3.1, depuis la nuit des temps en Chine, le Kudzu (en particulier sa racine qui peut peser plus de dix kilogrammes) est recherché pour améliorer divers troubles cardiovasculaires chez l'homme. En fait, la majorité des recherches dans ce domaine s'est concentrée sur la puérarine, le principe actif majoritaire du Kudzu.





ADH = Alcool déshydrogénase
ALDH-2 = Aldéhyde déshydrogénase 2

Figure 39. Comment la daidzine mime l'action de l'éthanol sur le métabolisme des monoamines biogènes [36].

Globalement, on peut considérer que la puérarine agit comme un vasodilatateur dans des pathologies comme l'angine de poitrine et dans diverses atteintes myocardiques...

La puérarine est aussi active pour lutter contre l'hypertension, les troubles de l'arythmie, sans oublier les atteintes cardiovasculaires liées au diabète, mais aussi à bien d'autres pathologies très diverses (rétinopathie...) [54].

Par ailleurs, la puérarine protège le myocarde, ce muscle très vascularisé, contre l'ischémie (le manque d'oxygénation), mais aussi lors de la reperfusion durant une réanimation suite à une ischémie cardiaque. Ainsi, elle intervient au niveau des mitochondries, nos « petites centrales thermiques cellulaires » en activant d'une part le canal membranaire ATP/potassium dépendant et, d'autre part, la protéine kinase C (PKC).

De plus, dans la chaîne respiratoire mitochondriale, la puérarine diminue la libération du cytochrome c l'un des co-enzymes les plus actifs et, ceci, par l'intermédiaire de la cascade des caspases entraînant *in fine* une inhibition de l'apoptose, la mort cellulaire programmée, assurant ainsi une protection myocardique.



En 2011, selon l'équipe de H Tang [34], l'effet protecteur de la puérarine sur le myocarde serait en partie lié à la stimulation de la NO-synthétase, ce qui accroît la libération du monoxyde d'azote (NO), le médiateur de la vasodilatation des muscles lisses. Surtout, la puérarine interviendrait sur la protéine kinase C-epsilon ($\text{PKC}\epsilon$) dont le rôle est de protéger les cellules myocardiques contre l'agression oxydante ; ceci serait la principale activité protectrice de la puérarine vis-à-vis des atteintes cardiovasculaires.

À côté de cette interaction enzymatique essentielle, H Tang et son équipe ont mis en avant, au niveau des myocytes, le rôle de la puérarine sur l'autophagie cellulaire [34]. En effet la puérarine agit sur l'autophagie au niveau des cellules du myocarde. En fait, l'autophagie correspond au processus de dégradation puis du recyclage des macromolécules biologiques, mais aussi des organites cellulaires (mitochondries). Simplement durant une ischémie, un traitement immédiat par la puérarine devrait inhiber l'autophagie et permettre ainsi une protection du myocarde... en fait nous l'espérons !

Par ailleurs, la puérarine exerce ses rôles cardioprotecteurs et neuroprotecteurs, en diminuant l'agression oxydante au niveau cellulaire [99]. Celle-ci diminue, dans les mitochondries, la libération du cytochrome c et, comme énoncé précédemment par l'intermédiaire de la cascade des caspases, entraîne une inhibition de l'apoptose, laquelle est impliquée dans la mort cellulaire programmée. Ceci sera développé ultérieurement [38].

Historiquement c'est en 1974 qu'une équipe chinoise [94] montre que la puérarine entraînait, chez le chien anesthésié, une diminution rapide de la pression artérielle. Mais c'est à partir des années 2000 [38] que les recherches, essentiellement en Chine, se sont intensifiées, surtout pour mieux comprendre les mécanismes impliquant la puérarine dans le traitement de diverses pathologies cardiovasculaires ; beaucoup de recherches seront encore nécessaires tant les mécanismes biochimiques mis en jeu sont au cœur des cellules myocardiques, mais aussi neuronales du système nerveux central.

Durant ces dernières décennies, surtout dans les pays de l'Asie du Sud-Est, les traitements à base de poudre de racines de Kudzu ou de puérarine ont, semble-t-il, permis d'améliorer la santé de nombreux patients souffrant de pathologies cardiaques (arythmie, angine de poitrine, insuffisance coronaire, infarctus du myocarde, hypertension...). Il est important que tous ces effets bénéfiques soient confirmés par des études épidémiologiques afin de pouvoir en faire profiter le reste du monde... actuellement bien souvent sceptique sur les réels résultats de ces médecines ancestrales !

5.4. PRINCIPAUX MÉCANISMES INTERVENANTS DANS L'ACTION DU KUDZU SUR LES ATTEINTES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET SUR SES ANNEXES

Comme décrit précédemment (§ 5.1, p. 56) l'expérimentation animale et les cultures cellulaires ont permis de mettre en évidence que le Kudzu et en particulier la puérarine, possédaient des propriétés neuroprotectrices contre diverses agressions chimiques du système nerveux central.



5.4.1. Mécanismes neuroprotecteurs de la puérarine dans l'ischémie cérébrale

En 1998 l'équipe de L. P. Dong [45] s'appuyant sur les résultats de cultures cellulaires du cortex cérébral de souris, met en évidence que la puérarine protège contre la neurotoxicité létale du glutamate (le principal neurotransmetteur inhibiteur). Ultérieurement en 2005, X. Xu et son équipe [37] démontrent que la puérarine, à la dose de 100 mg/kg, présente des effets neuroprotecteurs contre l'ischémie chez le rat et ceci, en bloquant l'apoptose, l'un des deux processus de la mort cellulaire.

À Taipei en 2009, toujours en expérimentation sur le rat, Yi Chang et ses collaborateurs [95] précisent les mécanismes mis en place par la puérarine, pour combattre les processus inflammatoires et apoptotiques intervenant durant l'ischémie liée à l'occlusion d'une artère cérébrale (MCAO). Ils observaient que l'administration de 50 ml/kg de puérarine diminue la taille de la zone affectée par l'infarctus.

En ce qui concerne les marqueurs biologiques, les concentrations de la NO-synthase inductible (NOSi) de la Caspase 3, ainsi que celle du $TNF\alpha$, sont augmentées, signe d'un processus inflammatoire.

De par son activité antioxydante la puérarine réduit la formation de l'anion superoxyde, $\bullet O-O^-$, probablement en inhibant l'action des globules blancs polynucléaires neutrophiles. En effet, les neutrophiles, gardiens essentiels de notre protection immunitaire, sont les principales sources des produits de réduction du dioxygène (ROS) et ceci, lorsqu'ils sont activés durant un processus inflammatoire.

Ultérieurement les produits ROS (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyle, monoxyde d'azote, NO...) peuvent accélérer l'apoptose cellulaire. Tous ces mécanismes d'agression oxydante seront précisés dans le paragraphe 5.10.

5.4.2. Le mécanisme moléculaire de protection de la puérarine dans la maladie neurodégénérative de Parkinson

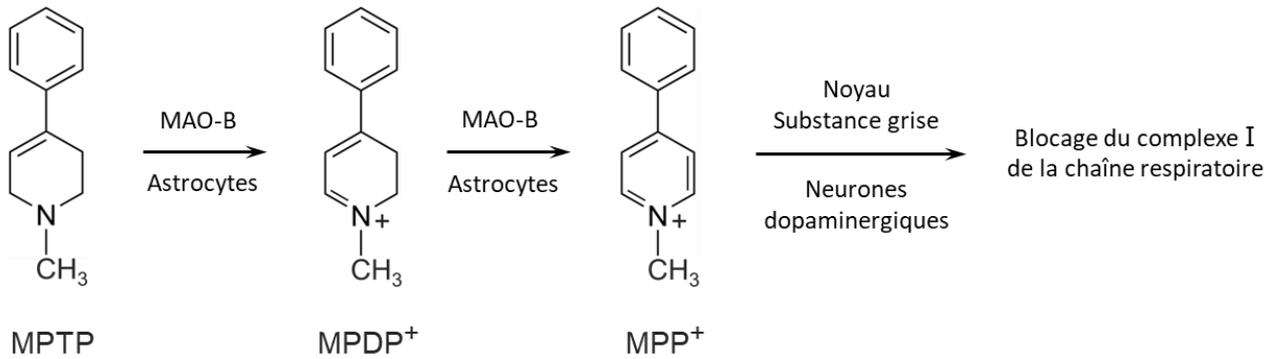
En 1999, D. S. Cassarino et J. P. Bennett [96] précisent que dans les cellules neuronales les mitochondries, nos petites centrales thermiques, jouent un rôle primordial dans les processus de dégénérescence cellulaire, comme par exemple dans la maladie de Parkinson. Or dans les recherches sur celle-ci, l'utilisation d'un intermédiaire de synthèse organique, la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), va permettre des avancées dans la compréhension des mécanismes impliqués dans les neuropathologies neurodégénératives [97].

Dans l'étude de Guoqi Zhu et coll. [98] l'avantage d'avoir sélectionné la MPTP, c'est qu'elle traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et va ensuite se localiser préférentiellement dans les astrocytes, une variété de cellules nourricières gliales. Ces cellules gliales, sont impliquées dans l'alimentation des neurones, dans le maintien de l'immunité, ainsi que dans l'élimination des déchets et la plasticité. En présence d'une enzyme oxydante hydrosoluble, la monoamine-oxydase (MAO-B), la MPTP subit successivement deux oxydations (qui correspondent à des déshydrogénations) qui



finalement aboutissent au cation 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP⁺), cet intermédiaire réactif pénètre dans un noyau central cérébral, la substance grise (« Nigra stratum ») et va y attaquer les neurones dopaminergiques.

À ce niveau, la cible privilégiée du MPP⁺ sera la mitochondrie, en y bloquant le complexe I (NADPH-coenzyme Q réductase), comme l'indique la Figure 40 ci-après :



MPTP = 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine

MPDP⁺ = Cation 1-méthyl-4-phényl-1,2-dihydropyridinium

MPP⁺ = Cation 1-méthyl-4-phénylpyridinium

Figure 40. Métabolisation du MPTP en MPP⁺, intermédiaire réactif du blocage du complexe I dans la chaîne respiratoire mitochondriale.

Le blocage du « complexe I » de la chaîne respiratoire entraîne une diminution rapide de la concentration en ATP, notre principale source énergétique au niveau cellulaire.

De plus, on observe une libération progressive des produits de réduction de l'oxygène (ROS) provenant du déclenchement du processus d'agression oxydante (stress oxydatif).

De par ses propriétés antioxydantes, la puérarine va progressivement bloquer l'action du cation 1-méthyl-4-phényl-pyridinium (MPP⁺), Figure 47, en augmentant le taux cellulaire de la forme réduite du glutathion (G-S-H). La puérarine stimule aussi l'activité des superoxydes-dismutases (SOD), mais diminue la peroxydation lipidique membranaire.

La 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) au niveau de la substance grise (« Nigra-striatum ») du cerveau, augmente l'autophagie médiée par les protéines chaperonnes (CMA)¹³.

¹³ CMA = « Chaperone-mediated autophagy ». En français on trouve indifféremment les termes de 'protéine chaperonne' ou de 'protéine chaperon'.



En fait l'autophagie est un processus de dégradation des protéines hydrosolubles inactives, processus localisé dans les lysosomes du cytoplasme.

La MPTP entraîne une augmentation rapide de l'autophagie CMA, qui serait liée à l'élévation de la concentration des entités de réduction de l'oxygène (ROS) [100]. Le blocage du processus d'autophagie CMA semble intervenir dans l'accumulation au niveau cérébral de l' α -synucléine, la protéine caractéristique de la maladie neurodégénérative de Parkinson.

Comme cité précédemment, l'activité antiinflammatoire de la puérarine serait due à une diminution, au niveau cellulaire, de médiateurs de la famille des cytokines telles que le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6. Beaucoup de ces activités ont été observées expérimentalement au niveau cellulaire, cependant peu de données ont apporté une réponse incontestable sur ses effets bénéfiques sur l'homme...

De plus il serait intéressant de comparer l'activité de la puérarine par rapport d'une part aux thérapies classiques de la maladie de Parkinson (L-Dopa...) et, d'autre part, aux autres possibilités de médecine naturelle à base de polyphénols qui sont régulièrement proposées (génistéine, quercétine, resvératrol...) [105].

5.4.3. La puérarine et les mécanismes de protection moléculaires contre la maladie d'Alzheimer

Beaucoup de données concernant l'action protectrice de la puérarine dans la maladie de Parkinson, vont se retrouver avec la maladie d'Alzheimer. Ainsi dans les deux paragraphes précédents il a été mis en évidence deux points essentiels :

- lors de l'ischémie cérébrale la puérarine, grâce à son action antioxydante, prévient la mort cellulaire provoquée par un taux excessif de glutamate, un neuromédiateur antagoniste qui, en excès, peut être par contre très toxique [45] ;
- contre la dégénérescence des cellules neuronales dans la maladie d'Alzheimer, la puérarine va activer les systèmes de défense contre les entités réactives de l'oxygène (ROS), comme la superoxyde-dismutase à manganèse (SOD, Mn), mais elle va aussi accélérer la libération du glutathion réduit (G-S-H), un tripeptide soufré très réactif contre les molécules libérées dans le processus d'agression oxydante.

Plus spécifiquement, en 2012 l'équipe pékinoise de F. Lin et coll. [57] va préciser le mécanisme d'action protectrice de la puérarine dans la maladie d'Alzheimer. Au départ en 2003, il avait été démontré sur des cultures de cellules cancéreuses mammaires (MCF-7) que la puérarine exerçait une activité agoniste œstrogénique vis-à-vis du récepteur β du 17- β -œstradiol.

En 2006, l'équipe américaine de Jon Nilsen [93] met en évidence que les œstrogènes (hormones féminines contrôlant entre autres, les caractères sexuels secondaires) protègent les cellules neuronales contre leur mort par apoptose. Cette mort cellulaire est totalement liée à un dysfonctionnement des mitochondries des neurones.



En fait le mauvais fonctionnement des mitochondries est très lié à la perte de contrôle de la concentration cellulaire du cation calcium (Ca^{++}). Or le calcium est un élément essentiel pour l'activité des neurotransmetteurs. Il intervient aussi dans l'hyperphosphorylation de la protéine Tau qui participe au maintien de la structure du cytosquelette, la charpente de nos cellules. Pour les spécialistes biologistes, ce mécanisme d'activation ferait intervenir une protéine, la GSK-3 β [59].

Par ailleurs, le calcium (Ca^{++}) intervient dans le contrôle de l'activité des hormones œstrogènes comme le 17- β -œstradiol, il diminue la progression de l'agrégation des peptides-amyloïdes- β sous forme de plaques séniles dans la maladie d'Alzheimer et ceci, surtout en inhibant l'apoptose des cellules neuronales [106].

5.4.4. Mécanismes moléculaires intervenant dans la protection par la puérarine contre les agressions au niveau de l'appareil oculaire

Comme signalé précédemment, en médecine traditionnelle chinoise, la puérarine est utilisée pour dilater les vaisseaux sanguins, par exemple ceux du système nerveux et de ses annexes (nerf optique...)

L'intérêt de la puérarine, c'est qu'au niveau des yeux elle traverse la barrière sanguine oculaire de l'humeur aqueuse et, de ce fait, elle peut être utilisée pour traiter divers troubles oculaires. Ainsi l'équipe de J. Zhang [20] a montré que la puérarine régule la glutamine-synthétase (GS) qui, dans les yeux diminue l'hypertension oculaire, ce qui va protéger le nerf optique chez les patients atteints de glaucome.

Comme décrit précédemment, la puérarine active les superoxydes-dismutases (SOD), des enzymes qui assurent la protection contre l'agression oxydante en détruisant l'anion superoxyde $\bullet\text{O}-\text{O}^-$, formé initialement durant la réduction monoélectronique du dioxygène (O_2). En fait la puérarine protège le nerf optique en diminuant la concentration extracellulaire de glutamate, principal neuromédiateur excitateur du système nerveux central, qui intervient surtout en contrôlant l'entrée des ions chlorure dans les neurones.

Il a été suggéré que le glutamate accélérât l'apoptose qui conduit à la mort cellulaire des cellules ganglionnaires de la rétine, d'où l'impact sur le glaucome.

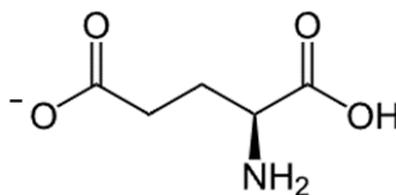


Figure 41. Anion glutamate.



5.4.5. Mécanismes moléculaires intervenant dans la protection par la puérarine contre les agressions au niveau de l'appareil auditif

En Chine le Kudzu, en médecine traditionnelle, est couramment utilisé pour combattre le bourdonnement d'oreille (acouphène). Cet effet pourrait être lié à la capacité de la puérarine à améliorer la circulation sanguine cérébrale.

Plus globalement, la perte d'audition due à un excès de bruit, « NIHL »¹⁴ selon les auteurs anglo-saxons, la « NIHL » entraîne une modification dans la neuroplasticité du système neuro-auditif. Très peu d'études sont consacrées à cette approche, mais en 2015, l'équipe chinoise de J. Qu [102] met en évidence le fait que la puérarine peut protéger contre la « NIHL ». Classiquement les neurones glutamatergiques régulent les signaux auditifs.

Par contre les interneurons GABAergiques interviennent dans la conduction auditive. Chez la souris la puérarine, à la dose de 200 mg/kg, peut atténuer les troubles dus à la « NIHL », ainsi l'équipe de J. Qu a pu déterminer quels signaux biologiques (PCK γ et le récepteur GABA $_A$) seraient impliqués dans cette pathologie sur laquelle la puérarine pourrait intervenir.

Comme pour beaucoup d'autres effets bénéfiques du Kudzu, plus particulièrement de la puérarine, ces résultats prometteurs sur les troubles de l'audition restent à confirmer par des études complémentaires.

5.4.6. Impact bénéfique de la puérarine sur les troubles de la mémoire

Dans le Sud-Est asiatique le Kudzu est classiquement utilisé pour favoriser la mémoire et l'apprentissage. En particulier il a été démontré que la puérarine améliore la mémoire en augmentant la concentration de glutamate dans l'hippocampe [57].

Par ailleurs, en plus de son activité vasodilatatrice sur les muscles lisses (surtout dans le myocarde) le monoxyde d'azote ($\bullet\text{N}=\text{O}$) est un médiateur essentiel pour la mémorisation. Comme la puérarine, en activant la NO-synthase inductible, libère du monoxyde d'azote ceci pourrait expliquer son effet bénéfique sur les capacités de la mémoire.

5.5. MÉCANISMES MOLÉCULAIRES RELATIFS À L'INTERVENTION DES PRINCIPES ACTIFS DU KUDZU SUR LE FOIE

D'après une étude japonaise de 1998 dirigée par T. Arao [60], l'origine des propriétés hépato-protectrices du Kudzu serait, entre autres, due à diverses saponosides triterpéniques à squelette oléanane (Figure 9, p. 30).

¹⁴ NIHL = « Noise-induced hearing loss » ; perte auditive due au bruit = PADB



L'activité hépatoprotectrice, selon ces auteurs, serait surtout liée à des glucosides du soyasapogénol A et du kudzusapogénol C1 (ou kudzusaponine C1).

En ce qui concerne le mécanisme mis en jeu par les saponosides, contenus dans la fraction totale de l'extrait de racines de Kudzu, il pourrait correspondre à des propriétés inhibitrices vis-à-vis des deux enzymes connues pour être des biomarqueurs de la souffrance hépatique : les transaminases hépatiques.

Ainsi à la dose de 90 µg/ml la puérarine entraîne une élévation significative du taux de l'Alanine-aminotransférase (ALAT), taux maximum à la dose comprise entre 200 et 500 µg/ml. Il a été suggéré que le rôle hépatoprotecteur de la puérarine serait dû à son action antiinflammatoire, liée entre-autre à l'inactivation du COMPLÉMENT.

Au fait c'est quoi ce « complément » ? C'est un ensemble de globulines, des protéines synthétisées surtout dans le foie et qui se distribuent ensuite dans le sang. Cet ensemble complexe regroupe neuf protéines, classées de C1 à C9, qui sont des pro-protéines activées en pré-enzymes après clivage. Initialement leur rôle consistait à compléter l'action des immunoglobulines sériques, d'où leur nom.

Parmi les nombreux rôles du complément, l'activité inflammatoire est très importante d'où l'implication dans l'interaction avec la puérarine qui, comme nous l'avons signalé précédemment, a une action antiinflammatoire.

En ce qui concerne les mécanismes intervenant dans l'action bénéfique du Kudzu sur le foie, la recherche chinoise s'est particulièrement concentrée sur l'éventuel effet hépatoprotecteur de la puérarine. À partir des études effectuées sur l'activité toxique de l'éthanol qui, à long terme, entraîne une surcharge lipidique des hépatocytes (ce qui va aboutir à une cirrhose), plusieurs équipes chinoises ont axé leurs recherches sur l'éventuelle activité hépatoprotectrice de la puérarine. Dès 2010, l'équipe de L. Y. Wang [86] avait mis en évidence, chez la souris, l'effet hépatoprotecteur de la puérarine vis-à-vis de l'hépatotoxicité du tétrachlorure de carbone (CCl₄).

En 2013 R. Li, L. Xu et coll. [82] montrent que chez le rat, dans le cas d'une fibrose des hépatocytes, l'administration de puérarine diminue les nécroses, en intervenant sur l'effet inhibiteur du facteur TGF-β1 (« Transforming growth factor beta 1 »).

Le facteur TGF-β1 est une protéine d'une super-famille de facteurs de croissance et qui est un facteur impliqué dans le développement de la fibrose de nombreux tissus (poumons, foie, reins...).

Toujours en 2013, l'équipe de R. Li [82] montre que chez les rats intoxiqués à long terme lors de la consommation excessive d'alcool, l'administration de puérarine entraîne une diminution de différents marqueurs d'une hépatotoxicité (transaminases, phosphatase alcaline, cytokines pro-inflammatoires...) ceci semble indiquer que, grâce à ses propriétés antioxydantes et antiinflammatoires, la puérarine protège la cellule hépatique de la toxicité de l'alcool.



En expérimentation animale chez le rat, l'intoxication aiguë déclenchée par le tétrachlorure de carbone (CCl₄), entraîne la formation dans les hépatocytes, d'une fibrose qui va évoluer vers une cirrhose, voire un hépatocarcinome. Très globalement, cette fibrose est liée à l'accumulation de collagène.

Des études récentes ont mis en évidence qu'une protéine du cytoplasme, la β -caténine, joue un rôle essentiel dans l'apparition de fibrose dans les hépatocytes et ceci, en accélérant l'accumulation du collagène.

En fait quel est le rôle général de la β -caténine ? c'est une protéine cellulaire dont, au départ, la fonction majeure consiste à lier la caténine avec divers composants du cytosquelette. La β -caténine intervient donc dans l'adhésion cellulaire, mais aussi dans la signalisation cellulaire.

Parmi les traitements expérimentaux, chez la souris, de la fibrose hépatique initiée par le tétrachlorure de carbone, la prise de vitamine D améliore les symptômes. De même la prise de puérarine a montré in vivo, pour cette pathologie, un effet protecteur [84].

En 2018, G.-R. Huang et son équipe [107] ont montré qu'une association de la vitamine D avec la puérarine augmente le rôle protecteur de chacune (effet de synergie).

Tous ces résultats, obtenus en expérimentation animale, sont très encourageants, mais ne semblent pas confirmés par des études cliniques reconnues.

5.6. MÉCANISMES MOLÉCULAIRES INTERVENANT DANS LA PROTECTION DE LA PUÉRARINE CONTRE LES ATTEINTES DU TRACTUS GASTRO-INTESTINAL

Comme décrit précédemment dans le paragraphe 4.3 (Le Kudzu et le tractus gastro-intestinal) les études expérimentales chez les rongeurs atteints du syndrome de l'intestin irritable (IBS)¹⁵ ou d'un cancer colorectal, ont mis en évidence le rôle prédominant d'un processus inflammatoire.

Ce dernier initié entre autres par la libération d'entités réactives de l'oxygène (ROS), peut entraîner progressivement une détérioration de la muqueuse intestinale qui va du syndrome de l'intestin irritable à la maladie de Crohn et, parfois, aboutit à un cancer colorectal. Plus précisément le déclenchement d'un processus inflammatoire est lié à la libération de cytokines, elles-mêmes déclenchées par la formation en excès d'entités réactives de l'oxygène (ROS) et de l'azote (monoxyde d'azote, anion peroxydite...) [109].

¹⁵ IBS = « Irritable bowel syndrome ». Anciennement appelé syndrome du côlon irritable, mais l'intestin grêle est également concerné : La rage au ventre : C'est quoi le syndrome de l'intestin irritable ? Inserm, 2021.



Toutes ces agressions concernent la paroi intestinale, entraînant une déficience de la perméabilité de cette muqueuse, laquelle dépend de l'intégrité des cellules épithéliales des « Jonctions serrées¹⁶ ».

Mais à quoi correspondent donc ces jonctions serrées ? Il s'agit de différentes protéines dont les « claudines » (décrites en 1998 au Japon) localisées au sommet des cellules épithéliales qu'elles entourent assurant ainsi leur étanchéité. Ces jonctions serrées sont particulièrement abondantes autour des cellules épithéliales de la muqueuse intestinale. Par activation des protéines des jonctions serrées, la puéarine va prévenir la perte de perméabilité de la muqueuse intestinale.

Reste à transposer ces résultats encourageants de l'expérimentation animale à des essais cliniques humains ! à suivre donc.

5.7. MÉCANISME MOLÉCULAIRE INTERVENANT DANS LA PROTECTION D'UN EXTRAIT DE KUDZU, ET EN PARTICULIER DE LA PUÉARINE, CONTRE LES ATTEINTES DE L'APPAREIL OSSEUX

Comme décrit précédemment dans le paragraphe 4.4 (Le Kudzu et l'appareil osseux), l'essentiel des études expérimentales, dans ce domaine, ont porté sur l'état osseux de femelles de rongeurs ovariectomisés, dont la suppression de l'activité œstrogénique due au 17- β -œstradiol entraîne généralement l'apparition d'ostéoporose.

Pour traiter cette activité ostéoporotique, certaines isoflavones présentes dans les racines de Kudzu, comme la daidzéine et la puéarine qui possèdent une forte affinité pour les récepteurs (α et surtout β) œstrogéniques, permettent de bloquer cette dégradation du tissu osseux.

Au Japon, M. Fujioka et coll. [108] ont mis en évidence que la daidzéine (Figure 3) inhibe la perte osseuse chez des rats ovariectomisés (rats OVX), probablement par suite de sa métabolisation en équol (Figure 13). Il est reconnu que l'équol est 100 fois plus actif que la daidzéine pour stimuler la réponse œstrogénique. Néanmoins, au vu de la faible concentration en daidzéine dans la racine de Kudzu (0,92 % dans l'étude de T. Tanaka) il est probable que la majorité de l'activité antiostéoporotique soit due à la puéarine [123] qui est beaucoup plus abondante (en moyenne 52 % des isoflavones totaux) et, de plus, très peu métabolisée.

Comme il sera décrit ultérieurement, au niveau cellulaire le mécanisme majoritaire mis en jeu par les isoflavones (dont la puéarine) est le blocage de l'agression oxydante liée entre autres à l'interaction avec le facteur nucléaire NF κ B¹⁷.

¹⁶ Jonctions serrées : « tight junction proteins (TJ proteins) » en anglais.

¹⁷ NF- κ B : la « nuclear factor-kappa B » est une protéine de la superfamille des facteurs de transcription.



En ce qui concerne les cartilages, en 2017 l'équipe danoise de Y. Luo [6] propose que ce sont les récepteurs œstrogéniques (α et β) des chondrocytes, qui seraient impliqués dans la dégradation des cartilages chez les rats femelles SPRAGUE DAWLEY® ovariectomisés.

5.8. MÉCANISMES MOLÉCULAIRES INTERVENANT DANS L'ACTION DU KUDZU SUR LE DIABÈTE

Comme il est décrit dans le paragraphe 4.6 (Le Kudzu et le diabète), les racines de Kudzu et l'isoflavone majoritaire la puérarine, ont un impact significatif sur l'abaissement du taux sanguin de glucose, ainsi que sur celui des triglycérides et du cholestérol.

5.8.1. Mécanismes moléculaires impliqués dans l'action du Kudzu sur le diabète

Dès 1970 en Chine, il avait été montré que les isoflavones du Kudzu avaient une activité antidiabétique.

Ceci a été ultérieurement confirmé grâce à l'expérimentation animale [50,51] et quelques essais cliniques positifs [38], [51]. Parmi les mécanismes mis en avant, pour expliquer les effets hypoglycémiant d'un extrait de racine de Kudzu, il y a un effet bénéfique sur l'agression oxydante [51] qui intervient dans la genèse de l'insulinorésistance dans le diabète de type II.

La tectorigénine (Figure 42) et la kaikasaponine III (Figure 43), deux composés triterpéniques isolés des fleurs, cf. paragraphe 1.4, p. 30 (les terpènes du Kudzu), ont également montré un effet hypoglycémiant chez le rat diabétique, lequel peut être lié à l'activité antioxydante de ces saponines.

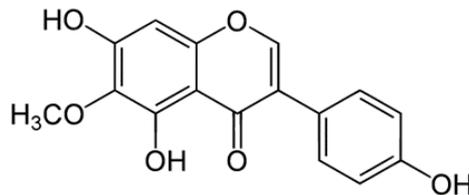


Figure 42. Tectorigénine.

Récemment, D. Luo et son équipe [6] ont précisé qu'un polysaccharide d'un poids moléculaire de 123 kDa (cf. paragraphe 1.2) isolé d'un extrait de Kudzu, a un effet antidiabétique en activant la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K).

Un autre mécanisme mis en avant pour expliquer le rôle de la puérarine dans le traitement du diabète, correspond à une altération du fonctionnement du transporteur du glucose (GLUT¹⁸), entraînant une diminution du taux sanguin du glucose et de l'insuline.

¹⁸ GLUT : « Glucose transporters ». Les transporteurs de glucoses appartiennent à deux familles de protéines, les SGLT (sodium-glucose transporters) et les GLUT (glucose transporters).



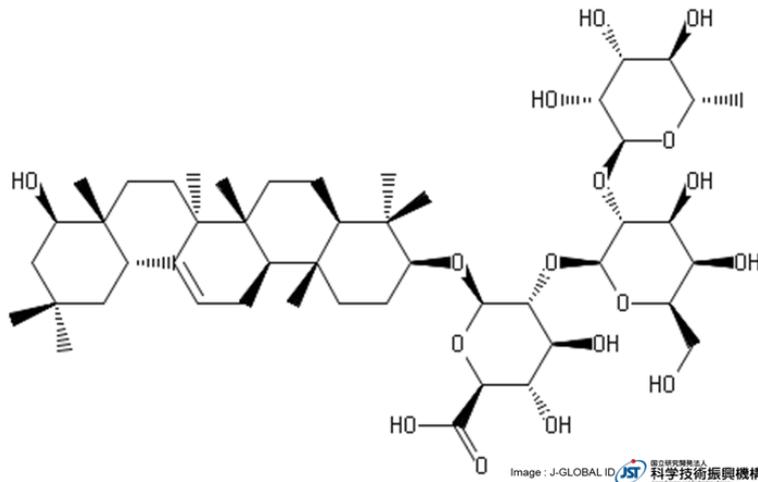


Figure 43. Kaikasaponine III.

5.8.2. Mécanismes de protection de la puérarine contre les complications du diabète

À long terme l'hyperglycémie peut entraîner, en plus de celles liées au diabète proprement dit, des complications qui peuvent toucher préférentiellement les reins, la rétine, le cœur, le système nerveux périphérique, etc.

– Atteinte des reins

L'hyperglycémie, qui va augmenter l'agression oxydante au niveau des mitochondries des cellules rénales, peut être combattue par la puérarine, par activation des enzymes antioxydantes comme la superoxydase-dismutase à manganèse (MnSOD) et la catalase.

De plus, l'action antidiabétique de la puérarine s'appuie sur l'inhibition du facteur de croissance TGF- β 1, ainsi que des cytokines pro-inflammatoires : TNF- α , interleukine-1 β (IL-1 β), interleukine-6 (IL-6), interleukine- γ (IL- γ), etc.

– Atteinte de la rétine

Dans la rétine les cellules pigmentaires sont particulièrement sensibles à l'agression oxydante et à l'inflammation, mais aussi au processus de glycation lié à la dégradation oxydante des protéines. La puérarine en réduisant l'inflammation liée à l'agression oxydante, ainsi qu'à l'apoptose, protège efficacement la rétine de ces pathologies.

– Atteinte cardio-vasculaire

Comme nous l'avons vu précédemment, l'hyperglycémie chronique liée à une augmentation de l'agression oxydante et à l'inflammation, peut fortement impacter entre autres, les myocytes, les cellules du myocarde, en accélérant le processus de glycation des protéines. De ce fait la puérarine a été utilisée, avec quelques résultats positifs, pour protéger de divers accidents cardiovasculaires.



– Atteinte des nerfs périphériques

Environ 50 % des personnes diabétiques peuvent souffrir de polynévrite, une atteinte inflammatoire des nerfs longs dits périphériques. Classiquement la puérarine, en inhibant l'agression oxydante et les processus pro-inflammatoires au niveau du cortex cérébral et de l'hippocampe, peut réduire l'atteinte des nerfs périphériques en agissant sur les cellules de Schwann.

- Que conclure ? Difficile de conclure sur la réelle efficacité de la puérarine pour lutter contre les effets secondaires du diabète, diverses pathologies souvent très handicapantes.

Jusqu'à présent il n'a pas été possible de déterminer les doses efficaces de puérarine à utiliser pour ces pathologies.

5.9. MÉCANISMES MOLÉCULAIRES INTERVENANT DANS L'ACTION DU KUDZU SUR LE CANCER

Dans le paragraphe 4.7 (p. 50) il est mis en évidence que le Kudzu et certains de ses principes actifs (puérarine...) n'ont aucune activité mutagène ou génotoxique. Cependant, plusieurs études ont été entreprises pour rechercher s'ils pouvaient avoir un impact sur le cancer.

Ainsi certaines isoflavones isolées de la racine de *Pueraria Lobata*, comme la puérarine, la daidzéine et la génistéine, ont mis en évidence de légers effets bénéfiques vis-à-vis du développement de cancers hormono-dépendants (du sein, de l'endomètre, de la prostate...) certainement lié à la faible activité œstrogénique de ces composés.

Ainsi la *Pueraria mirifica* (puérarine blanche) montre une activité œstrogénique plus importante que celle de la *Pueraria lobata* et serait plus efficace dans le traitement des adénocarcinomes mammaires.

Plusieurs études ont mis en évidence que l'action de la puérarine contre divers cancers serait liée à son effet inhibiteur dans la prolifération cellulaire, ainsi qu'à son action accélératrice de la mort cellulaire par apoptose [102, 103]. Il faut bien admettre qu'actuellement les mécanismes moléculaires de l'activité anticancer des différentes espèces de *Pueraria* et de leurs principes actifs, sont loin d'être élucidés et que, par ailleurs, les quelques essais cliniques décrits sont encore peu concluants.

5.10. PRINCIPAUX MÉCANISMES INTERVENANT DANS L'ACTION DU KUDZU AU NIVEAU DES PROCESSUS OXYDATIFS.

La médecine traditionnelle chinoise a toujours proposé des extraits de racines de *Pueraria lobata* pour combattre les agressions liées à l'inflammation, comme par exemple la fièvre.

Les isoflavones, qui sont les principes actifs primordiaux extraits de racines de Kudzu, sont connues pour limiter la production de cytokines pro-inflammatoires, en particulier le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) qui assure le démarrage du processus et favorise la libération de l'interleukine 6 (IL-6).



Par ailleurs certaines isoflavones peuvent aussi intervenir en réduisant le taux de l'interleukine IL-10, douée de propriétés antiinflammatoires. En expérimentation animale, la puéarine régule le taux de cytokines pro-inflammatoires dans le cerveau et le cœur, en contrôlant l'ischémie et en limitant l'apoptose [110].

Ainsi en 2011, à Hangzhou (Chine), l'équipe du professeur Shen Quan [137] a mis en évidence que la puéarine régule le taux de cytokines (TNF- α et IL-6). Au niveau du cœur, le TNF- α diminue la contractilité myocardique, tandis que, secondairement l'IL-6 amplifie la cascade inflammatoire, entraînant une augmentation de la nécrose cellulaire.

C'est l'hydroxyle situé en position 3' sur le noyau aromatique, qui serait responsable du blocage de l'activité pro-inflammatoire du monoxyde d'azote (\bullet NO), de l'anion peroxydinitrite (ONOO^-), mais aussi des entités réactives de l'oxygène (ROS).

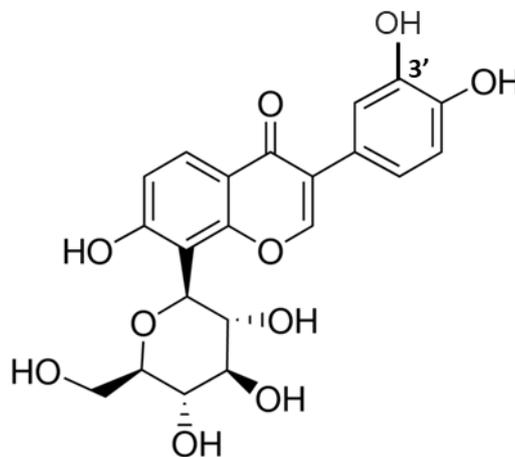


Figure 44. 3-Hydroxypuéarine.

En Corée du Sud, en 2019, l'équipe de M. S. Jo [111] isole de la racine de *Pueraria lobata* :

- quatre nor-lignanes qui renferment dans leur structure un groupement but-2-énolide (Figure 45) :
- cinq isoflavones, parmi lesquelles la daidzéine (Figure 4 p. 26) présente la plus forte activité antiinflammatoire.

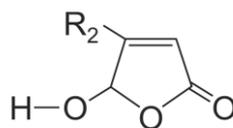


Figure 45. But-2-énolide disubstitué.

Ces chercheurs mettent en évidence que la daidzéine interfère avec le site actif de la NO-synthase inductible (iNOS), au niveau de l'acide aminé Glu371. Cette interaction



entraîne une inhibition de la production de monoxyde d'azote ($\bullet\text{NO}$), diminuant d'autant l'inflammation.

Dès 1996 l'équipe italienne de E. Speroni [112] avait mis en évidence, chez le rat, l'activité antioxydante de la puérarine (Figure 2), une isoflavone qui est le principe actif le plus abondant de la racine de Kudzu.

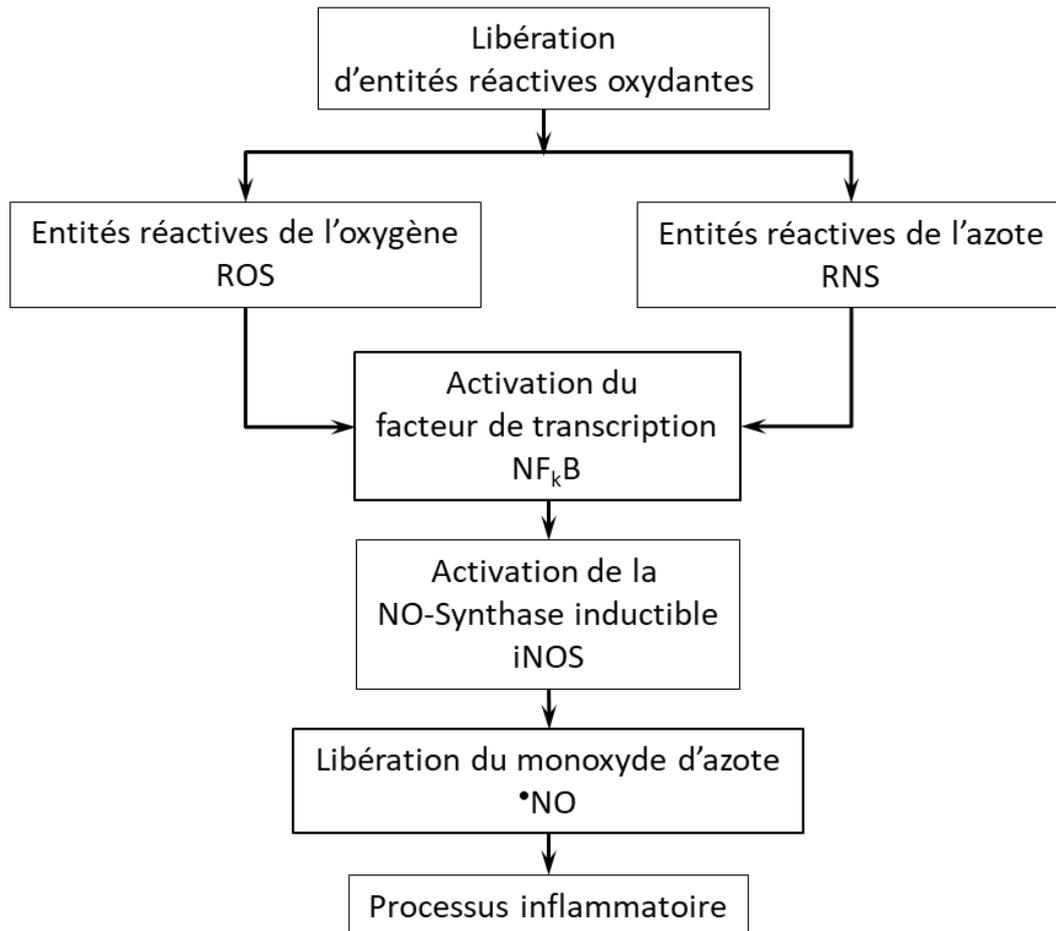


Figure 46. Les étapes, allant des entités réactives oxydantes (ROS et RNS) jusqu'aux processus inflammatoires, sur lesquelles peuvent intervenir certains constituants de la racine de *Pueraria lobata*.

Pour l'essentiel, l'activité antioxydante des isoflavones et, en particulier, celle des principes actifs du Kudzu, (puérarine, daidzéine, daidzine, génistéine...) est liée aux fonctions phénol (Ar-OH) de ces composés.

Comment explique-t-on cette propriété antioxydante si caractéristique des phénols, souvent mise en avant par les amateurs de nourriture à base de certains végétaux renommés comme protecteurs de la santé !

Dans un phénol (Ar-OH) un composé organique aromatique possédant au moins une fonction hydroxyle $\text{R}:\ddot{\text{O}}:\text{H} \equiv \text{R}-\ddot{\text{O}}-\text{H}$ la rupture de la liaison entre les atomes d'oxygène et d'hydrogène peut procéder de deux mécanismes très différents.



- Classiquement la plus connue, cette rupture est de nature ionique (c'est-à-dire mettant en jeu des entités chargées) dite « scission hétérolytique ». Dans ce processus l'atome d'oxygène, très électro attracteur, s'empare des deux électrons de la liaison (dits électrons de valence) et forme l'anion oxygène qui reste lié au noyau aromatique, c'est un anion phénolate $\text{Ar}\cdots\ddot{\text{O}}:^-$, l'hydrogène ayant perdu un électron se charge positivement et devient un proton H^+ , responsable de l'acidité en général modérée des phénols.
- Par ailleurs, selon un mécanisme homolytique dit « radicalaire », les deux électrons de la liaison covalente vont se séparer libérant au niveau de chaque atome un radical, comme l'indique le schéma suivant (Figure 47) :

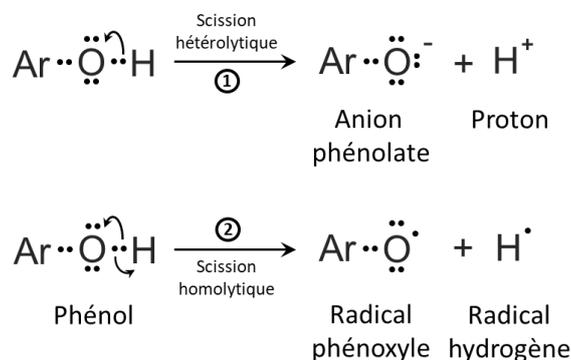


Figure 47. Mécanismes de rupture de la liaison oxygène-hydrogène de la fonction hydroxyle d'un phénol.

C'est le mécanisme de scission homolytique (2) qui va permettre au phénol d'exercer sa fonction antioxydante.

Ainsi, en présence d'une structure électroniquement déficiente ne présentant qu'un seul électron (structure généralement instable) comme par exemple un radical carboné $\text{R}\cdot$, un phénol (Ar-OH) va pouvoir le stabiliser en lui fournissant un atome d'hydrogène ($\text{H}\cdot$) avec formation d'un hydrocarbure (R-H) stable, comme l'indique le schéma de la Figure 48. Ce rôle antioxydant va ainsi être bénéfique en neutralisant les entités radicalaires, qui sont le plus souvent très néfastes aux organismes vivants, par exemple en accélérant leur vieillissement.

Cette approche toxicochimique un peu complexe (ce dont nous nous excusons auprès des non-chimistes) devrait, à notre sens, permettre de mieux comprendre qu'un phénol peut avoir une action bénéfique grâce à son activité antioxydante, en neutralisant les radicaux souvent doués d'effets néfastes sur la santé.



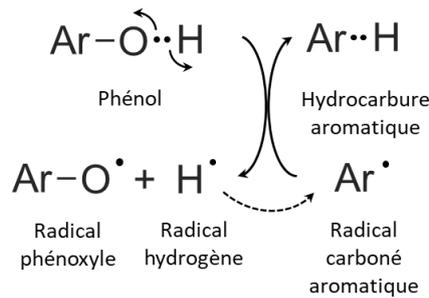


Figure 48. Action antioxydante d'un phénol sur un radical carboné.

Sur terre, dans notre atmosphère aérobie, le support de la vie est le dioxygène (O₂) dont la structure est celle d'un diradical ($\cdot\text{O}-\text{O}\cdot$). En présence d'un phénol, le dioxygène va capter l'électron libéré lors de la scission homolytique d'une fonction hydroxyle phénolique (Ar-OH). Il va ainsi se former un anion, entité chargée négativement dénommée anion superoxyde $\cdot\text{O}-\text{O}\cdot \equiv \cdot\bar{\text{O}}-\bar{\text{O}}\cdot$ comme présenté dans la Figure 49.

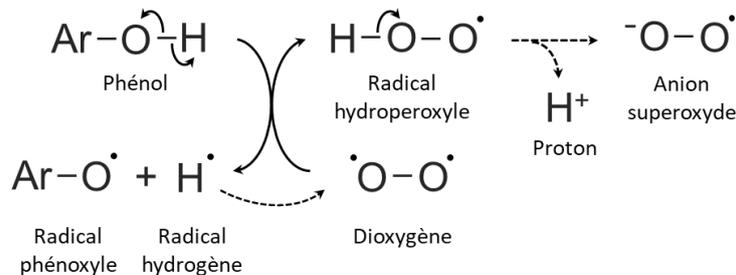


Figure 49. Réduction monoélectronique du dioxygène en anion superoxyde en présence d'un phénol.

Or cet anion superoxyde $\bar{\text{O}}-\text{O}\cdot$ est la première étape de réduction monoélectronique (réductions successives électron après électron) du dioxygène en eau.

Ce mécanisme fondamental des organismes vivants aérobies est localisé au niveau de la chaîne respiratoire des mitochondries et s'effectue théoriquement en une seule étape (« one pot ») avec libération d'énergie, comme le montre le schéma suivant :

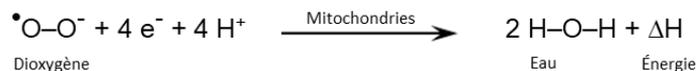


Figure 50. Réduction, dans les mitochondries, du dioxygène en eau avec libération d'énergie.

Secondairement, la réduction du dioxygène dans les mitochondries peut aussi s'effectuer en quatre étapes successives, avec formation initiale d'anion superoxyde $\bar{\text{O}}-\text{O}\cdot$ qui, par réductions ultérieures, conduit au peroxyde d'hydrogène H-O-O-H puis au radical hydroxyle H-O• selon le schéma suivant (Figure 51) :



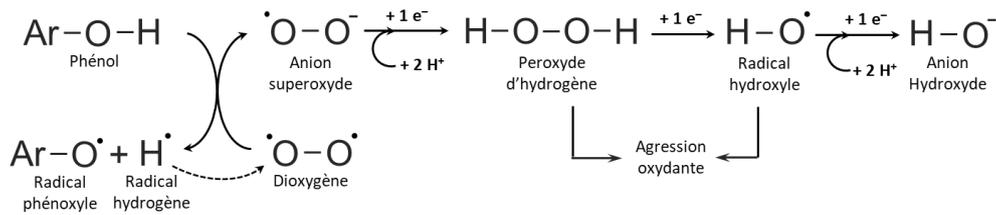


Figure 51. Réduction par étapes, dans les mitochondries, du dioxygène en anion hydroxyde.

Parmi les isoflavones présentes dans le Kudzu, comme cela a été précisé précédemment, la puéarine est la plus abondante. L'activité réductrice de ses fonctions phénol pourrait expliquer le pouvoir antioxydant de cette plante, fréquente dans la nourriture des populations du Sud-est asiatique.

Une des premières études sur le pouvoir antioxydant du Kudzu a été entreprise par l'équipe de R. W. Jiang de l'université de Hong-Kong [18] qui, sur des hématies, a montré que l'activité antioxydante du Kudzu est surtout liée à la puéarine. Elle a suggéré que la puéarine pourrait protéger contre la peroxydation des lipides insaturés, constituants des membranes cellulaires. Ceci pourrait expliquer le rôle protecteur du Kudzu contre les pathologies cardiovasculaires (ischémies, hypertension, arythmies, athérosclérose...) ou cérébrales...

Quantitativement, l'activité antioxydante de la poudre de racine de Kudzu (500 mg/kg) est comparable à celle de 50 mg d' α -tocophérol (vitamine E), une référence dans le domaine.

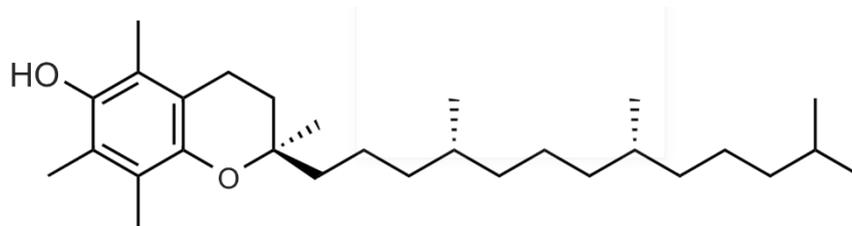


Figure 52. α -Tocophérol (vitamine E).

En ce qui concerne les mécanismes mis en jeu dans l'implication d'antioxydants, comme les isoflavones, dans les processus d'agression oxydante, leur complexité rend actuellement difficile un consensus.

Dans les années 1970, B. Halliwell et J. M. C. Gutteridge [136] mettent en évidence que les entités réactives de l'oxygène (les ROS), formées par la réduction monoélectronique du dioxygène (O_2) abondamment présent dans tous les organismes vivants, sont responsables du démarrage de ce qui est dénommé le « stress oxydatif ». Chez l'homme cette agression oxydante peut toucher de multiples cibles et entraîner ainsi diverses pathologies.

Comme nous l'avons vu tout au long de ce paragraphe 5, pratiquement tous les systèmes et organes peuvent être touchés, y compris le tissu osseux pourtant peu vascularisé !



De plus, dans des pathologies comme le diabète et le cancer, les processus oxydatifs sont particulièrement importants. Du point de vue biochimique de nombreux mécanismes, tant enzymatiques que non enzymatiques (catalysés par exemple par divers métaux de transition), permettent la formation de différentes entités réactives pro-oxydantes.

À l'origine de la libération des entités réactives de l'oxygène (ROS) on trouve parfois des systèmes de membranes cellulaires riches en monooxygénases. En fait c'est surtout la chaîne respiratoire, présente dans les mitochondries, qui va être le lieu prédominant de formation de ces entités réactives. Or tous ces supports cellulaires sont constitués surtout de lipides insaturés, plus particulièrement de lipides polyinsaturés (par exemple à base d'acide arachidonique...) qui, en général, sont très sensibles aux processus d'oxydation, comme la peroxydation membranaire. Finalement la peroxydation membranaire aboutit à la dégradation cellulaire par nécrose, libérant des composés endogènes toxiques, comme le malonaldéhyde et le 4-hydroxy-2-nonéanal, qui peuvent servir de marqueurs de ces processus oxydatifs.

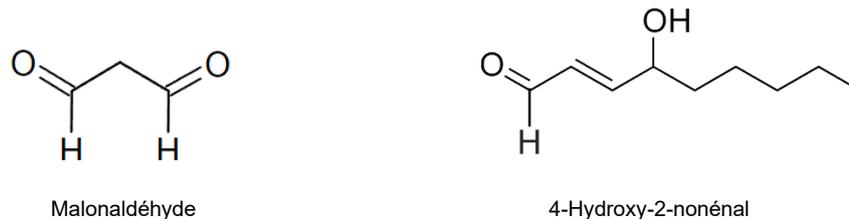


Figure 53. Malonaldéhyde et 4-hydroxy-2-nonéanal.

En 2010, les recherches de l'équipe belge de L. Bebrevska [113] ont ainsi mis en évidence, chez les Rats Wistar Hannover intoxiqués par la streptozocine (antibiotique qui provoque le diabète) durant trois semaines, que le traitement avec un extrait de Kudzu dosé à 50 mg/kg entraîne une diminution du taux plasmatique de malonaldéhyde.

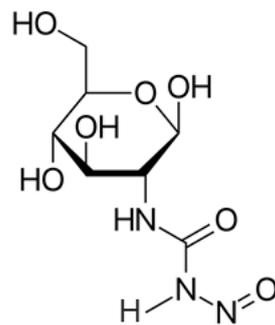


Figure 54. Streptozocine.

Comme précédemment, (§ 4.8.4, p 54) cette action antioxydante de la puérarine, correspond à celle de 50 mg/kg d'acétate d' α -tocophérol.



5.11. PRINCIPAUX MÉCANISMES INTERVENANT DANS L'ACTION DU KUDZU SUR LES PROCESSUS IMPLIQUANT LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Pour terminer de passer en revue les différents mécanismes impliqués dans l'action du Kudzu sur les diverses pathologies dont l'être humain peut être affecté, l'impact sur le système immunitaire sera rapidement pris en compte.

En effet, jusqu'à présent très peu de travaux ont été entrepris dans ce domaine, dont les résultats seraient certainement riches d'enseignements. Parmi les premières publications concernant les effets des composants de la racine de Kudzu sur le système immunitaire, celle de l'équipe de H. S. Kim en 2013 [134] décrit la caractérisation d'un polysaccharide qui déclenche la maturation de cellules nerveuse dendritiques immatures et ceci, par stimulation d'un récepteur membranaire (TLR 4).

Ces travaux montrent une activité immunostimulante et viennent d'être confortés par l'équipe chinoise de Zhou Dong [135]. Cette équipe vient d'isoler des racines de *Pueraria lobata* un nouveau polysaccharide dénommé le « Ge 1 ». C'est un α -glucane d'un poids moléculaire de 12,3 kD dont la structure renferme des enchaînements 1,4- α -D-Glep et 1,3,6- α -D-Glep.

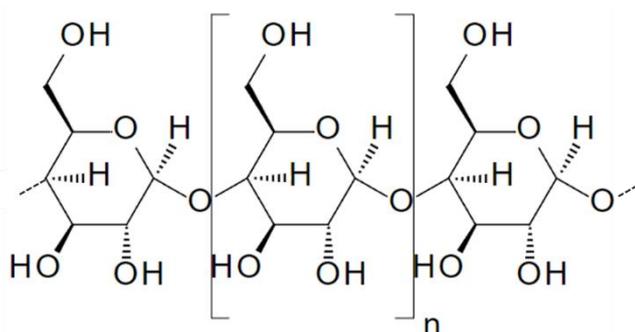


Figure 55. Enchaînement structural d'un glucane.

Ce polymère présente une activité immunostimulante, augmentant la capacité phagocytaire dont celle des macrophages, entraînant une libération de monoxyde d'azote (NO) du facteur $\text{TNF-}\alpha$ et de l'interleukine IL-6, des médiateurs bien connus pour leurs propriétés pro-inflammatoires.

Comme décrit précédemment, les macrophages jouent un rôle essentiel tout autant dans les processus inflammatoires, que dans la stimulation du système immunitaire. Bien entendu, d'autres travaux vont être nécessaires pour conforter cette hypothèse selon laquelle certains constituants, dont des polysaccharides, sont bien de bons stimulants du système immunitaire, ce qui pourrait compléter la petite panoplie des plantes qui seraient capable de stimuler notre système de défense immunitaire. Nos encouragements pour ces futures recherches porteuses d'espoir.



6. LES TROIS PRINCIPALES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DU KUDZU

De très nombreuses propriétés pharmacologiques ont été attribuées au Kudzu, en particulier celles de la poudre de ses racines... mais qu'en est-il réellement ?

Les deux principales propriétés mises fréquemment en application sont d'une part l'activité thérapeutique sur le système cardiovasculaire et, d'autre part, son utilisation dans la désaccoutumance à l'alcool... ce qui a rendu les racines de Kudzu très populaires. En Chine, son nom signifie « dissipateur d'ivresse ».

Pour cette première actualisation, nous avons grâce à nos amis de l'ATC Jean Ducret (un physicochimiste) et Alexander Samuel (un biologiste) passé rapidement en revue les publications internationales récentes et pertinentes.

7. LES UTILISATIONS DU KUDZU

On peut tout utiliser dans le Kudzu !

7.1. LES FLEURS

<http://www.hana300.com/kuzu001.html>

La récolte a lieu de juillet à septembre, le séchage se fait à l'ombre. C'est à boire en infusion : 300 ml d'eau pour 3 à 5 g de fleurs sèches. « Kakka » est le nom du médicament naturel obtenu à partir des fleurs du Kudzu. On la boit avant l'excès de consommation d'alcool (éthanol), pour éviter les lendemains de fêtes pénibles. Elle active le foie en facilitant, selon l'hypothèse initiale, la transformation biochimique de l'acétaldéhyde, aldéhyde très toxique, en acétate producteur d'énergie, qui sera incorporé dans notre métabolisme cellulaire comme le montre la Figure 13.



Les infusions sont efficaces à long terme contre les maux de tête à répétition : 1 à 2 g par jour, en poudre, dans un verre d'eau. Elles contiennent beaucoup d'isoflavones, qui sont des polyphénols, ayant une faible activité œstrogénique, c'est-à-dire féminisante. Cette décoction peut être efficace contre les désagréments liés à la ménopause (bouffées de chaleur...) dont, éventuellement, l'ostéoporose. Mais attention, pour les femmes qui ont des dysfonctionnements hormonaux, l'excès de prise de Kudzu peut avoir des effets indésirables liés à un surdosage œstrogénique (assèchement vaginal et, éventuellement, le développement des seins). Elles contiennent aussi beaucoup de saponines qui sont des dérivés des sucres (des glycosides) liés à des hydrocarbures complexes comme les terpènes et les stéroïdes. De plus, les saponines diminuent le taux de cholestérol et par ailleurs, ces infusions semblent peu toxiques.

7.2. LES FEUILLES

On récolte les nouvelles feuilles au printemps, on presse les jeunes feuilles et on en boit le jus. On peut aussi consommer les feuilles cuites légèrement dans l'eau chaude, comme



antidote, ou encore appliquer le jus frais sur les plaies pour traiter les saignements. Les feuilles sont efficaces pour éliminer des métaux traces toxiques de la muqueuse de l'intestin grêle (mercure...). On peut aussi l'utiliser contre l'anémie, le diabète, l'inflammation de la muqueuse de l'estomac (stomatites, brûlures stomacales...) et contre toute fermentation anormale présente dans l'intestin, ce que l'on rencontre fréquemment actuellement et qui peut affecter notre équilibre biologique.

7.3. LES RACINES

<http://kudzu910.seesaa.net/article/247141771.html>

On les déterre, de novembre à mars et la fabrication de l'amidon se fait pendant cette courte période.

La quantité d'amidon dans la racine de Kudzu augmente en hiver et on obtient une meilleure qualité d'amidon grâce à la température hivernale et la fraîcheur de l'eau.

« Kakkon » est la racine de Kudzu déshydratée, qui est utilisée comme médicament principal dans la pharmacopée naturelle et traditionnelle, sous forme de petits dés, de fines lamelles ou en poudre. Il est sudorifique, fébrifuge et antalgique. Il est efficace au début d'un rhume, lorsqu'on en ressent les premiers frissons.

« 葛根湯 : Kakkonto » est un médicament naturel, classique au Japon, qui contient le Kakkon et six autres extraits naturels pour ce type de rhume. On peut en acheter dans n'importe quelle pharmacie et, ceci, sans ordonnance.

Le Kakkon est un antiacide intéressant contre les brûlures d'estomac et les troubles gastro-intestinaux, dont la diarrhée... Il est conseillé de diluer un peu de cette poudre dans un verre d'eau et de le boire tel quel.

Le Kakkon peut être aussi appliqué pour les troubles cutanés : boutons de chaleur, rougeurs fessières des bébés (bourbouille)...



7.4. LES LIANES

On les utilise comme sels de bain : 500 g à 1 kg de lianes dans la baignoire. C'est efficace contre les névralgies, l'arthrite, la fatigue, les douleurs musculaires, les troubles de la circulation sanguine, les états fébriles et toute inflammation de la peau.

Dans un autre domaine non médical, on fabrique aussi des paniers et des tissus, à partir de ces lianes.



8. LES UTILISATION DU KUDZU

8.1. UTILISATION EN CUISINE : L'AMIDON DE KUDZU

Le Kudzu entre dans la composition de nombreux plats japonais sous forme d'amidon. Quelques recettes sont proposées en Annexe.

Les Japonais utilisent souvent le Kudzu pour épaissir les sauces et les soupes et pour la fabrication des gâteaux traditionnels.

Selon les sages, l'amidon de Kudzu « chauffe » le corps contrairement à celui de la pomme de terre. Quand ils ont de la fièvre, les Japonais réchauffent leurs corps avec une bonne soupe épaissie au Kudzu et dorment avec un gros futon (édredon) pour transpirer... c'est radical. Même si c'est un véritable remède de grand-mère japonaise, c'est toujours très efficace de nos jours... et c'est l'essentiel.

Si vous êtes enrhumé cet hiver, essayez-le !



8.2. UTILISATION DANS LES PRODUITS DE BEAUTÉ

L'extrait de Kudzu inhibe la Tyrosinase, une mono-oxygénase à base de cuivre (Cu²⁺), présente dans les mélanocytes de la peau et, en conséquence, évite l'excès de production de mélanine, le pigment de la peau. C'est pourquoi il est utilisé dans les produits de beauté blanchissants. En favorisant la synthèse du collagène, le Kudzu ralentit l'apparition des rides dues à l'âge et aux rayons ultraviolets.

De plus, grâce aux isoflavones et aux saponines, le Kudzu favorise la circulation sanguine, a une action anti-inflammatoire et, par son action astringente, il diminue la sécrétion de sébum. De la poudre pour le visage à base de Kudzu, d'une très grande finesse de grain, a été récemment commercialisée.

8.3. UTILISATION EN TANT QUE MÉDICAMENT

Aujourd'hui, en France, la racine de Kudzu est inscrite sur la liste A des plantes médicinales de la pharmacopée française et possède une monographie de contrôle [Webographie 11].

« *Pueraria lobata* (Wild) (Ohwi) – racine » fait partie des plantes chinoises qui ont été récemment intégrées à la Pharmacopée française sous la mention « Usage en médecine traditionnelle chinoise ». Pour l'instant, il ne semble pas que des médicaments à base de Kudzu aient été développés en Europe. En revanche, la plante est disponible en complément alimentaire sous forme d'extraits titrés en puérarine (entre 250 et 405 mg par gélule selon les fabricants) ou titrés en isoflavones, sachant que la racine de Kudzu figure à l'arrêté du 24/06/2014 (liste des plantes autorisées en complément alimentaire) avec une recommandation de consommation inférieure à 1 mg/kg de poids corporel/jour



d'isoflavones, ainsi qu'un avertissement aux femmes ayant un antécédent familial de cancer du sein.

Sur le marché français, les extraits de Kudzu sont essentiellement proposés dans le sevrage antitabagique (effet non prouvé) alors que les Anglo-saxons le recommandent dans le sevrage alcoolique, avec une étude clinique randomisée en double aveugle versus placebo, publiée en 2013 (Lukas *et al.*[40]) et décrivant une amélioration de 30 à 40 % pour le groupe ayant pris le Kudzu.

En phytothérapie, le Kudzu est employé pour ses propriétés œstrogène-mimétiques, antioxydantes et protectrices contre l'infarctus du myocarde et l'hypertension et particulièrement indiqué en cas de ménopause associée à des risques cardiaques [138].



QUE CONCLURE ?

Pueraria lobata (wild), (Ohwi), plante herbacée vivace de type liane, de la famille des fabacées, originaire de l'Asie du Sud-Est (Chine, Corée, Japon...) est, sous le nom de Kudzu, utilisée depuis des millénaires en Chine et au Japon, tant pour l'alimentation qu'en médecine traditionnelle orientale.

À la fin du XIX^e siècle, le Kudzu a été utilisé à grande échelle dans le sud des États-Unis, pour l'alimentation des animaux et pour lutter contre l'érosion des sols liée à la culture intensive du coton. Malheureusement, sa prolifération galopante en fera une plante invasive, qui sera alors féroce combattue !

En Europe, le Kudzu reste peu connu et c'est un oubli regrettable, tant toutes les parties de cette plante (racines, feuilles, fleurs...) peuvent rendre de grands services, en particulier en phytothérapie, ainsi que dans le domaine des cosmétiques.

La majorité de ses propriétés pharmacologiques a été mise en évidence, surtout par des chercheurs chinois et japonais, en particulier par expérimentation in-vivo. De nombreux chercheurs chinois (tant en Chine qu'aux États-Unis) mènent actuellement des recherches pour confirmer les différentes propriétés thérapeutiques du Kudzu.

Jusqu'à présent peu d'études épidémiologiques ont été entreprises, à part quelques analyses de résultats obtenus dans la lutte contre certains cancers (cancers du sein, de l'endomètre, de la prostate, des bronches...), mais aussi sur le sevrage antialcool.

Ainsi, en ce qui concerne le cancer du sein, quelques travaux épidémiologiques ont mis en évidence, parmi la population asiatique, une certaine réduction de cancers hormono-dépendants, surtout chez les femmes, avant la ménopause.

Il faut néanmoins être très prudent car, avant la période périnatale et pendant la ménopause, une consommation élevée de Kudzu augmente les risques de cancer du sein. Or comme avec les autres perturbateurs endocriniens la dose peut, malgré tout, faire le poison ! Parmi les composants majoritaires du Kudzu, c'est la daidzéine qui se lie avec le plus d'affinité au récepteur œstrogénique ER- β mais, par contre, avec beaucoup moins d'efficacité que ne le font le 17- β -œstradiol et la génistéine (cette dernière étant le composé isoflavonoïde majoritaire dans le soja).

Globalement, la poudre de racines de Kudzu possède une activité œstrogénique modérée, mais dont, malgré tout, il faut tenir compte en évitant tout excès.

Durant la ménopause il y a diminution de la production d'œstrogènes, le Kudzu permet de lutter efficacement contre les bouffées de chaleur qui, justement, sont liées à une déficience en œstrogènes.

L'influence du Kudzu sur le métabolisme osseux pour combattre l'ostéoporose semble se confirmer, suite à des études récentes menées en Chine impliquant la puérarine.

En tant que perturbateurs endocriniens, plusieurs composants du Kudzu, rendent délicat le rapport bénéfice/risque, il faut donc rester prudent et, comme il a été mentionné



précédemment, éviter une surconsommation ou une consommation associée à d'autres plantes riches en phytoœstrogènes (soja...).

Hormis ses effets œstrogéniques modérés, le Kudzu peut rendre de grands services pour combattre les effets néfastes résultant de la consommation excessive d'alcool. Il est, semble-t-il, très efficace pour combattre l'alcoolisme chronique. Cette action « anti-alcool » serait surtout due à la daidzine, qui bloque sélectivement mais réversiblement, l'aldéhyde déshydrogénase-2, impliquée dans l'inactivation d'aldéhydes toxiques.

D'autre part, la puérarine contrôle la libération du monoxyde d'azote ($\bullet\text{N}=\text{O}$), médiateur cellulaire de la vasodilatation des muscles lisses, dont le myocarde, mais qui intervient aussi dans la mémorisation cérébrale.

La Figure 56 résume les principales activités pharmacologique des isoflavones du Kudzu mises en application dans le domaine de la santé humaine.

Par ailleurs, les isoflavonoïdes présents dans les racines et les fleurs de Kudzu, ont été testés dans diverses pathologies et, ceci, avec des résultats très variables.

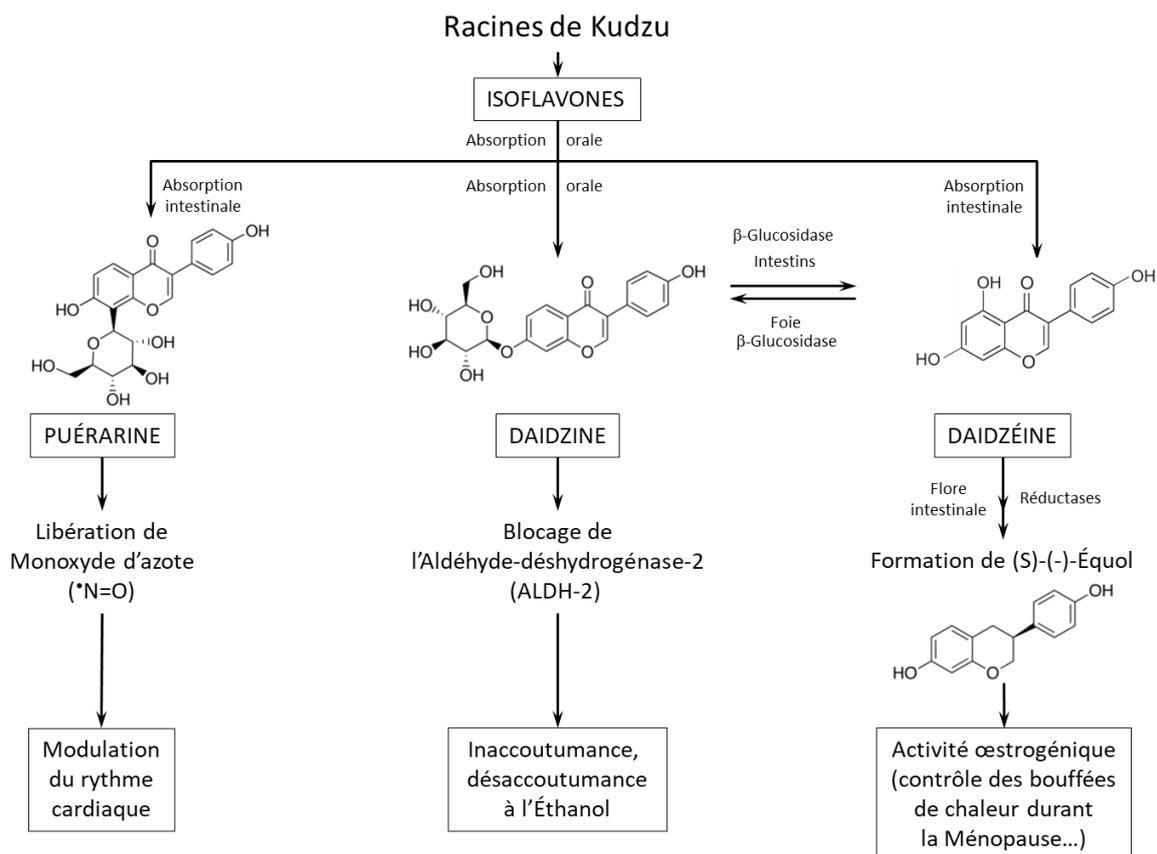


Figure 56. Principales activités pharmacologiques des isoflavones, présentes dans la racine de Kudzu.



Parmi ces effets bénéfiques, il a été également cité :

- des effets hépatoprotecteurs, mis en évidence avec des toxiques comme le tétrachlorure de carbone (CCl₄), mais aussi plus récemment (Li R. et Coll. - 2013) pour lutter contre les effets hépatotoxiques de l'alcoolisme chronique, semble-t-il par inhibition de l'action immunotoxique de l'alcool.
- des propriétés antiinflammatoires intéressantes contre les fortes douleurs, en particulier en cas de brûlures graves,
- des activités anticancéreuses, par exemple dans le cancer bronchique des non-fumeurs,
- des effets sur le diabète de type 2, dit non-insulinodépendant,
- des propriétés neuroprotectrices vis-à-vis de maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson...)

Toutes ces activités bénéfiques semblent très intéressantes, mais demandent des études complémentaires pour les confirmer.

À notre avis, pour conclure très positivement, le Kudzu a en Europe l'avenir devant lui. Sa très faible toxicité (hépatique) et sa faible activité perturbatrice endocrinienne (œstrogénique) liées à une surconsommation, semblent négligeables par rapport à ses utilisations bénéfiques, tant alimentaires que phytothérapeutiques.

À vous d'essayer, vous ne le regretterez pas !



TENPU-JINJA



TENPU-SENJI

Village de Yoshino – Japon

Junko VAN PETEGHEM et André PICOT,

une Association franco-japonaise bénéfique.





QUELQUES CONSEILS PRATIQUES

Il est probable que devant de telles propriétés du Kudzu, méconnues de la plupart d'entre nous, vous soyez tenté de vous procurer ce fameux remède...

En France, le Kudzu est généralement disponible dans les boutiques BIO, et ce, sous forme de complément alimentaire. Selon les firmes sont indiquées les teneurs en principes actifs (puérrarine, daidzéine, daidzine...) et il est important de prendre en compte ces données.

En particulier, selon la concentration en daidzéine, pour les femmes en âge de procréer, ainsi que celles ayant un antécédent familial de cancer du sein, il faut éviter tout surdosage. Le conseil de votre médecin traitant peut vous être très utile.

Selon les besoins et sur les conseils des phytotérapeutes et des naturopathes, la dose la mieux adaptée serait, semble-t-il, d'une à deux gélules par jour.

En tant que complément alimentaire, une demi- à une cuillère à café par jour semble raisonnable.

Comme cité précédemment, en France (§ 8.3, p. 85) le Kudzu semble essentiellement proposé pour le sevrage tabagique, alors qu'actuellement on ne dispose sur cet effet d'aucune référence scientifique fiable... ce qui pose un réel problème !

Par contre, selon plusieurs études internationales, l'utilisation du Kudzu pour le sevrage alcoolique semble, pour beaucoup, efficace. Par ailleurs, la présence dans le Kudzu, de daidzéine douée de faibles propriétés œstrogéniques, serait efficace pour traiter les bouffées de chaleur de la ménopause.

Bien entendu, on peut aussi se procurer le Kudzu sur Internet, mais il est important de se renseigner sur la qualité du produit proposé, en particulier sur sa composition chimique.

En Europe, beaucoup pensent qu'il est difficile de se procurer, pour la cuisine, du Kudzu. C'est peut-être vrai en France, mais on peut néanmoins le chercher dans le rayon des sauces des Boutiques Bio, où on peut le trouver aussi sous l'appellation de « Kouzou ».

La fécule de Kudzu (préparée à partir de la racine, selon le procédé japonais du XII^e siècle) est constituée pour l'essentiel d'amidon. En fait, rien n'oblige d'indiquer sur les étiquettes que cet amidon peut contenir des concentrations variables d'isoflavonoïdes, les principes actifs qui peuvent expliquer les différentes actions pharmacologiques mises en avant pour vanter le Kudzu en tant que remède universel... !

À titre d'exemple, la consultation du site CELNAT distributeur de « Kouzou », comme complément alimentaire, est très instructive :

<http://celnat.fr/produits-dietetiques/2057-kouzou-kudzu>.

L'action du Kudzu y est mise en avant pour le sevrage tabagique... Il serait intéressant d'en connaître le véritable et incontestable résultat... scientifique !



Par contre son action antioxydante, également mise en avant est, elle incontestable, mais elle est donnée proportionnelle au pourcentage d'isoflavonoïdes présents... en fait une donnée très peu précise !

Par ailleurs, il est possible que son activité sur l'ostéoporose soit liée à l'action œstrogénique de ces isoflavonoïdes... mais cela reste à prouver !

Domage que l'action du Kudzu pour traiter l'alcoolisme chronique y soit à peine signalée, alors que c'est une activité bénéfique très bien démontrée par de nombreuses publications scientifiques internationales.

D'une façon générale, s'il est louable de vanter les éventuelles propriétés médicinales de certains produits naturels, il est primordial de se limiter, pour convaincre, à l'état des connaissances scientifiques reconnues. Certainement un doux rêve !

Comme plante envahissante, le Kudzu est courant dans les îles du Pacifique. En Nouvelle-Calédonie et à Vanuatu, il pourrait être rentable pour l'économie locale d'exploiter les racines de Kudzu. Ce type de culture y est pratique courante pour récolter les racines de Kava, dont l'extrait aqueux est utilisé couramment comme myorelaxant et anxiolytique, mais qui est actuellement consommé comme une boisson courante, ce qui peut entraîner des surdosages néfastes. Autre avantage, le Kudzu est certainement beaucoup moins dangereux pour la santé que le Kava, récemment (2016) classé comme cancérigène possible chez l'homme (groupe 2B du CIRC, publication de la monographie, dans la revue Lancet : Vol 14, août 2013).

Il reste à suivre l'actualité sur le Kudzu. En particulier, si vous découvrez une publication scientifique **incontestable** sur le Kudzu et le sevrage tabagique, nous sommes intéressés.

Un grand merci à Anne-Marie Singer (Bourbach-le-Haut) et, tout particulièrement, à Alexander Samuel (Professeur de biologie à Vallauris) pour leurs recherches bibliographiques très pertinentes.

André PICOT, Junko Van PETEGHEM et Jean DUCRET

Paris, le 5 janvier 2023



WEBOGRAPHIE SOMMAIRE

Ouvrages, thèses et sites internet de référence

- 1.- <http://www.lamacrobiotique.com/ALIMENTATION/kuzu.html>
- 2.- <http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=kuzu>
- 3.- http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2013_HENRY_FRANCOIS-XAVIER.pdf
- 4.- <https://www.google.fr/webhp?sourceid=chrome-instant&ion=1&espv=2&ie=UTF-8>
- 5.- <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:uMZqqSxn1RsJ:aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/fc55d508-e973-428e-8474-d62e35ec1fef/blobholder:0/P20133370.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr>
- 6.- <https://www.google.fr/search?espv=2&biw=1680&bih=952&q=related:aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/fc55d508-e973-428e-8474-d62e35ec1fef/blobholder:0/P20133370.pdf+kudzu+these+universite+limoges+Cl%C3%A9mentine+PEROTTO&tbo=1&sa=X&ved=0ahUKEwjwloCXj9rKAhXLVRQKHTSsBDcQHwgjMAA>
- 7.- http://www.sudoc.abes.fr/DB=2.1//SRCH?IKT=12&TRM=178545864&COOKIE=U10178,Klecteurweb_D2.1,Ec2d4c3ee-7ea,l250,B341720009+,SY,A%5C9008+1.,J,H2-26.,29.,34.,39.,44.,49-50.,53-78.,80-87,NLECTEUR+PSI,R86.195.178.154,FN
- 8.- <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/oxyg%C3%A8ne/75929>
- 9.- <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=oxygen%C3%A8ne+toxicit%C3%A9>
- 10.- <http://www.cord.ulg.ac.be/oxygene%20singulet%20oxsgpara.html>
- 11.- <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/25/liste-a-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-4.pdf>
- 12.- <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/25/liste-b-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement.pdf>





BIBLIOGRAPHIE

- 1.- Keung WM. *Pueraria, the genus Pueraria Medical & Aromatic Plants*, Taylor and Francis Ltd, 320 p., 2002.
- 2.- Pinkes H, Peng W, Torek M et Trottin E. *Plantes médicinales chinoises*. Maloine, Paris, 287 p., 1996.
- 3.- Schnebelen JC. *Indications traditionnelles et modernes de Pueraria lobata Kudzu. Ge Gen : de la cuisine, du remède au phytomédicament. Phytothérapie*, n° 16, p 11-13, 2002.
- 4.- Zhang Z, Lam TN, Zuo Z. *Radix Puerariae: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. J Clin Pharmacol*, 53 (8), 787-811, 2013.
- 5.- Henry FX. *Contribution à l'étude du Kudzu : de l'usage traditionnel aux applications thérapeutiques modernes. Thèse de Pharmacie (HAL Id : hal-01733363), Université de Lorraine*, 2013.
- 6.- Luo D, Dong X, Huang J, Huang C, Fang G, Huang Y. *Pueraria lobata root polysaccharide alleviates glucose and lipid metabolic dysfunction in diabetic db/db mice. Pharm Biol*, 59 (1), 382-390, 2021.
- 7.- Dong Z, Zhang M, Li H, Zhan Q, Lai F, Wu H. *Structural characterization and immunomodulatory activity of a novel polysaccharide from Pueraria lobata (Willd.) Ohwi root. Int J Biol Macromol*, 154, 1556-1564, 2020.
- 8.- Fang CC, Lin M, Sun CM, Liu HM, Lang H Y. *Flavones of Radix puerariae. Natl Med J China*, 54, 271-274, 1974.
- 9.- Hirakura K, Morita M, Nakajima K, Sugama K, Takagi K, Niitsu K, Ikeya Y, Maruno M, Okada M. *Phenolic glucosides from the root of Pueraria lobata. Phytochemistry*, 46(5), 921-928, 1997.
- 10.- Shibata S, Murakami T, Nishikawa Y, Harada M. *The Constituents of Pueraria Root, Chemical and Pharmaceutical. Bull. 1959, Vol 7 (1), 134-136, 2008.*
- 11.- Jin SE, Son YK, Min BS, Jung HA, Choi JS. *Anti-inflammatory and antioxidant activities of constituents isolated from Pueraria lobata roots. Arch Pharm Res*, 35 (5), 823-837, 2012.
- 12.- Walz E. *Isoflavon- und Saponin-Glucoside in soja hispida. European Journal of Organic Chemistry*, 489 (1), 118-155, 2006 (1st pub. : 1931).
- 13.- Prasain JK, Jones K, Kirk M, Wilson L, Smith-Johnson M, Weaver C, Barnes S. *Profiling and quantification of isoflavonoids in kudzu dietary supplements by high-performance liquid chromatography and electrospray ionization tandem mass spectrometry. J Agric Food Chem*, 51 (15), 4213-4218, 2003.
- 14.- Prasain JK, Jones K, Brissie N, Moore R, Wyss JM, Barnes S. *Identification of puerarin and its metabolites in rats by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Agric Food Chem*, 52 (12), 3708-3712, 2004.



- 15.- Prasain JK, Reppert A, Jones K, Moore DR, Barnes S, Lila MA. Identification of isoflavone glycosides in pueraria lobata cultures by tandem mass spectrometry *Natural Resources and Environmental Sciences*, 18 (1), 50-59, 2007.
- 16.- Prasain JK, Peng N, Moore R, Arabshahi A, Barnes S, Wyss JM. Tissue distribution of puerarin and its conjugated metabolites in rats assessed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Phytomedicine*, 16 (1), 65-71, 2009.
- 17.- Benlhabib E, Baker JI, Keyler DE, Singh AK. Quantitative analysis of phytoestrogens in kudzu-root, soy and spiked serum samples by high-pressure liquid chromatography. *Biomedical Chromatography*. 18 (6), 367-380, 2004.
- 18.- Jiang RW, Lau KM, Lam HM, Yam WS, Leung LK, Choi KL, Waye MM, Mak TC, Woo KS, Fung KP. A comparative study on aqueous root extracts of *Pueraria thomsonii* and *Pueraria lobata* by antioxidant assay and HPLC fingerprint analysis. *J Ethnopharmacol*. 96 (1-2), 133-138, 2005.
- 19.- Sibao C, Dajian Y, Shilin C, Hongx X, Chan AS. Seasonal variations in the isoflavonoids of radix *Puerariae*. *Phytochem Anal*, 18 (3), 245-250, 2007.
- 20.- Chen TR, Shih SC, Ping HP and Wei QK. Antioxidant Activity and Isoflavonoid Components in Different Sections of *Pueraria lobata* Root. *J. of Food and Drug Analysis*, 20 (3), 681-685, 2012.
- 21.- Reppert A, Yousef GG, Rogers RB, Lila MA. Isolation of radiolabeled isoflavones from kudzu (*Pueraria lobata*) root cultures. *J Agric Food Chem*, 56 (17), 7860-7865, 2008.
- 22.- Jiang Z, Cui X, Qu P, Shang C, Xiang M, Wang J. Roles and mechanisms of puerarin on cardiovascular disease : A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 147, 2022.
- 23.- Arao T, Kinjo J, Nohara T, Isobe R. Oleanene-type triterpene glycosides from *Puerariae Radix*. II. Isolation of saponins and the application of tandem mass spectrometry to their structure determination. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 43 (7), 1176-1179, 1995.
- 24.- Baek MR, Choi YE, Yoo DS, Kim MR, Sang-Un, Choi SU, Kyung-Sik, Hong KS, Young-Sup, Kim YS, Kim YK, Lee KR, Shi-Yong, Ryu SY. Anti-proliferative Components in the Roots Extract from *Pueraria thunbergiana*. *Korean Journal of Pharmacognosy*, 40 (1), 46-50, 2009.
- 25.- Shibata S, Katsuyama A, Noguchi M. On the Constituents of an Essential Oil of Kudzu. *Agricultural and Biological Chemistry*, 42 (1), 195-197, 1978.
- 26.- Kim D, Ku Y, Bao et Han MJ. Metabolism of puerarin and daidzin by human intestinal bacteria and their relation to in vitro cytotoxicity. *Bull. Pharm*, 21 (6), 628-630, 1998.
- 27.- Atkinson C, Frankenfeld CL, Lampe JW. Gut bacterial Metabolism of the Soy Isoflavone Daidzein: Exploring the Relevance to Human Health. *Experimental Biology and Medicine*. 230 (3), 155-170, 2005.
- 28.- Zhang L. Pharmacokinetics and drug delivery systems for puerarin, a bioactive flavone from traditional Chinese medicine. *Drug delivery*, 26 (1), 860-869, 2019.



- 29.- Nakamura K, Zhu S, Komatsu K, Hattori M, and Iwashima M. Deglycosylation of the Isoflavone C-Glucoside Puerarin by a Combination of Two Recombinant Bacterial Enzymes and 3-Oxo-glucose. *ASM Journals Applied and Environmental Microbiology*, 86 (14), 2020.
- 30.- Junfu Z, Jason AM, Jing X, Xuenong X, Nessar A, Mark S & Donghui L. Effect of puerarin on glutamine synthetase activity in rat retina following acute intraocular hypertension. *Research in Pharmaceutical Biotechnology*, 8 (1), 2021.
- 31.- Wong KH, Li GQ, Li KM, Razmovski-Naumovski V, Chan K. Kudzu root: traditional uses and potential medicinal benefits in diabetes and cardiovascular diseases. *J Ethnopharmacol*, 134 (3), 584-607, 2011.
- 32.- Takaishi K, Watanabe Y. Studies on the Decoction of Chinese Medicines II : The Extraction of Some Drugs by Starch Aqueous Solution and the Property of Gegen Tang. 91, 1092-1097, 1971.
- 33.- Xu H, Zhao M, Liang S, Huang Q, Xiao Y, Ye L, Wang Q, He L, Ma L, Zhang H, Zhang L, Jiang H, Ke X, Gu Y. The Effects of Puerarin on Rat Ventricular Myocytes and the Potential Mechanism. *Sci Rep*, 6 : 35475, 2016.
- 34.- Tang H, Song X, Ling Y, Wang X, Yang P, Luo T, Chen A. Puerarin attenuates myocardial hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting autophagy via the Akt signaling pathway. *Mol Med Rep*, 15 (6), 3747-3754, 2017.
- 35.- Zhou YX, Zhang H, Peng C. Effects of Puerarin on the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases. *Front Pharmacol*, 12 : 771793, 2021.
- 36.- Keung WM. Anti-dipsotropic isoflavones: the potential therapeutic agents for alcohol dependence. *Med Res Rev*, 23 (6), 669-696, 2003.
- 37.- Keung WM et Vallée BL. Daidzin and daidzein suppress free-choice ethanol intake by Syrian golden hamsters. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90 (21), 10008-10012, 1993.
- 38.- Lin RC, Guthrie S, Xie CY, Mai K, Lee DY, Lumeng L, Li TK. Isoflavonoid compounds extracted from *Pueraria lobata* suppress alcohol preference in a pharmacogenetic rat model of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 20 (4), 659-663, 1996.
- 39.- Lukas SE, Penetar D, Berko J, Vicens L, Palmer C, Mallya G, Macklin EA, Lee DY. An extract of the Chinese herbal root kudzu reduces alcohol drinking by heavy drinkers in a naturalistic setting. *Alcohol Clin. Exp. Res*, 29, 756-762, 2005.
- 40.- Lukas SE, Penetar D, Su Z, Geaghan T, Maywalt M, Tracy M, Rodolico J, Palmer C, Ma Z, Lee DY. A standardized kudzu extract (NPI-031) reduces alcohol consumption in nontreatment-seeking male heavy drinkers. *Psychopharmacology (Berl)*, 226 (1), 65-73, 2013.
- 41.- Penetar DM, Toto LH, Lee DY, Lukas SE. A single dose of kudzu extract reduces alcohol consumption in a binge drinking paradigm. *Drug Alcohol Depend*, 153, 194-200, 2015.
- 42.- Ngabwa RW. Les flavonoïdes du kudzu et leur rôle dans le sevrage alcoolique. Thèse de Docteur en pharmacie, Université de Picardie Jules Verne.



- 43.- Bracken BK, Penetar DM, Maclean RR, Lukas SE. Kudzu root extract does not perturb the sleep/wake cycle of moderate drinkers. *J Altern Complement Med.* 17 (10), 961-966, 2011.
- 44.- Arofo MP, Overstreet DH, Yao L, Fan P, Lawrence AJ, Tao G, Keung WM, Vallee BL, Olive MF, Gass JT, Rubin E, Anni H, Hodge CW, Besheer J, Zablocki J, Leung K, Blackburn BK, Lange LG, Diamond I. Suppression of heavy drinking and alcohol seeking by a selective ALDH-2 inhibitor. *Alcohol Clin Exp Res.* 33 (11), 1935-1944, 2009.
- 45.- Dong LP, Wang TY. Effects of puerarin against glutamate excitotoxicity on cultured mouse cerebral cortical neurons. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* : 19 (4), 339-342, 1998.
- 46.- Gerber M, Leger CL, Mariotte AM, Rieu D, Tulliez J, Guillemain J, Bennetau C, Canivenc MC, Coxam V, Maudelonde T, Pugeat M, Tenailleau S, Touillaud M, Bemrah N, Berta JL, Vanrullen I, Oseredczuk M, Tard A, Caulin C, Dumarcet N. Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations. *Afssaps (Afssa), Maisons-Alfort, 425 p., p. 19, 2005.*
- 47.- Dizavandi FR, Ghazanfarpour M, Roozbeh N, Kargarfard L, Khadivzadeh T, Dashti S. An overview of the phytoestrogen effect on vaginal health and dyspareunia in peri- and post-menopausal women. *Post Reprod Health.* 25 (1), 11-20, 2019.
- 48.- Ghazanfarpour M, Latifnejad Roudsari R, Treglia G, Sadeghi R. Topical administration of isoflavones for treatment of vaginal symptoms in postmenopausal women: A systematic review of randomised controlled trials. *J Obstet Gynaecol.* 35 (8), 783-787, 2015.
- 49.- Rachoń D, Vortherms T, Seidlova-Wuttke D, Wuttke W. Dietary daidzein and puerarin do not affect pituitary LH expression but exert uterotrophic effects in ovariectomized rats. *Maturitas.* 57 (2), 161-170, 2007.
- 50.- Tang XL, Liu XJ, Tian Q, Zhang W. Dynamic oxidative stress and DNA damage induced by oestrogen deficiency and protective effects of puerarin and 17 β -oestradiol in ovariectomized rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 111 (2), 87-91, 2012.
- 51.- Kim JH, Woo JH, Kim HM, Oh MS, Jang DS, Choi JH. Anti-Endometriotic Effects of Pueraria Flower Extract in Human Endometriotic Cells and Mice. *Nutrients.* 9 (3), 212, 2017.
- 52.- Chen L, Chai Q, Zhao A, Chai X. Effect of puerarin on cerebral blood flow in dogs. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. [Article in Chinese]* 20 (9), 560-562, 1995.
- 53.- Xu X, Zhang S, Zhang L, Yan W, Zheng X. The Neuroprotection of puerarin against cerebral ischemia is associated with the prevention of apoptosis in rats. *Planta Med.* 71 (7), 585-591, 2005.
- 54.- Zhou YX, Zhang H, Peng C. Puerarin: a review of pharmacological effects. *Phytother Res.* 28 (7), 961-975, 2014.
- 55.- Zhang X, Xiong J, Liu S, Wang L, Huang J, Liu L, Yang J, Zhang G, Guo K, Zhang Z, Wu P, Wang D, Lin Z, Xiong N, Wang T. Puerarin protects dopaminergic neurons in Parkinson's disease models. *Neuroscience.* 280, 88-98 2014.



- 56.- Singh A, Tripathi P, Yadawa AK, Singh S. Promising Polyphenols in Parkinson's Disease Therapeutics. *Neurochem Res.* **45** (8), 1731-1745, 2020.
- 57.- Lin F, Xie B, Cai F, Wu G. Protective effect of Puerarin on β -amyloid-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons. *Arzneimittelforschung*, **62** (4), 187-193, 2012.
- 58.- Xu GY, Yu CH, Yue FF, Li WX, Chen. An experimental study on Enzyme narration induced by acute ingestion of alcohol. **26** (7), 417-419, 2003.
- 59.- Li R, Liang T, He Q, Guo C, Xu L, Zhang K, Duan X. Puerarin, isolated from Kudzu root (*Willd.*), attenuates hepatocellular cytotoxicity and regulates the GSK-3 β /NF- κ B pathway for exerting the hepatoprotection against chronic alcohol-induced liver injury in rats. *Int Immunopharmacol.* **17** (1), 71-78, 2013.
- 60.- Arao T, Udayama M, Kinjo J, Nohara T, Funakoshi T, Kojima S. Preventive effects of saponins from puerariae radix (the root of *Pueraria lobata* Ohwi) on in vitro immunological injury of rat primary hepatocyte cultures. *Biol Pharm Bull.* **20** (9), 988-991, 1997.
- 61.- Wang D, Qiu L, Wu X, Wei H, Xu F. Evaluation of kudzu root extract-induced hepatotoxicity. *J Ethnopharmacol.* **176**, 321-326, 2015.
- 62.- Wang QS, Wang YL, Zhang WY, Li KD, Luoc XF and Cui YL. Puerarin from *Pueraria lobata* alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome-diarrhea. *Food & Function*, 2211-2224, 2021.
- 63.- Kamel S. Marqueurs biochimiques du remodelage osseux : intérêt dans l'évaluation des pathologies osseuses. Chapitre 17, p. 299-319, dans : Durand G et Beaudoux JL. *Biochimie médicale ; marqueurs actuels et perspectives.* Éditions Médicales Internationales, Paris, 2008 (2^e éd. 2011, Lavoisier - Médecine Sciences Publications).
- 64.- Kamel S, Durand G. Bases cellulaires et moléculaires du remodelage osseux physiologique et de ses principaux déséquilibres pathologiques. Chapitre 13, p. 221-228 dans : Delattre J, Durand G, Jardillier JC. *Biochimie pathologique ; Aspects moléculaires et cellulaires.* Lavoisier - Médecine Sciences Publications, Paris, 2003.
- 65.- Jia M, Nie Y, Cao DP, Xue YY, Wang JS, Zhao L, Rahman K, Zhang QY, Qin LP. Potential antiosteoporotic agents from plants: a comprehensive review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 364604, 2012.
- 66.- Satpathy S, Patra A, Hussain MD, Kazi M, Aldughaim MS, Ahirwar B. A fraction of *Pueraria tuberosa* extract, rich in antioxidant compounds, alleviates ovariectomized-induced osteoporosis in rats and inhibits growth of breast and ovarian cancer cells. *PLoS One.* **16** (1), e0240068, 2021.
- 67.- Woo J, Lau E, Ho SC, Cheng F, Chan C, Chan AS, Haines CJ, Chan TY, Li M, Sham A. Comparison of *Pueraria lobata* with hormone replacement therapy in treating the adverse health consequences of menopause. *Menopause*, **10** (4), 352-61, 2003.
- 68.- Bihlet AR, Byrjalsen I, Andersen JR, Simonsen SF, Mundbjerg K, Helmer B, Riis BJ, Karsdal MA, Christiansen C. The Efficacy and Safety of Multiple Dose Regimens of



- Kudzu (Pueraria lobata) Root Extract on Bone and Cartilage Turnover and Menopausal Symptoms. Front Pharmacol. 12, 760629, 2021.*
- 69.- *Kulczyński B, Gramza-Michałowska A, Suliburska J, Sidor A. Puerarin-an isoflavone with beneficial effects on bone health. Front Biosci (Landmark Ed), 26 (12), 1653-1667, 2021.*
- 70.- *Liu J, Shi YC, Lee DYW. Applications of Pueraria lobata in treating diabetics and reducing alcohol drinking. Chin Herb Med. 11 (2), 141-149, 2019.*
- 71.- *Shen ZF, Xie MZ. Hypoglycemic action of puerarin and aspirin. Acta Pharm Sin. 20, 863-865, 1985.*
- 72.- *Hsu FL, Liu IM, Kuo DH, Chen WC, Su HC, Cheng JT. Antihyperglycemic effect of puerarin in streptozotocin-induced diabetic rats. J Nat Prod. 66 (6), 788-792, 2003.*
- 73.- *Wu K, Liang T, Duan X, Xu L, Zhang K, Li R. Anti-diabetic effects of puerarin, isolated from Pueraria lobata (Willd.), on streptozotocin-diabetogenic mice through promoting insulin expression and ameliorating Vilkas metabolic function. Food Chem Toxicol. 60, 341-347, 2013.*
- 74.- *Park KY, Jung GO, Choi J, Lee KT, Park HJ. Potent antimutagenic and their anti-lipid peroxidative effect of kaikasaponin III and tectorigenin from the flower of Pueraria thunbergiana. Arch Pharm Res. 25 (3), 320-324, 2002.*
- 75.- *Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. Cochrane Database Syst Rev. Maturitas. 78 (2), 79-81, 2013.*
- 76.- *Lin YJ, Hou YC, Lin CH, Hsu YA, Sheu JJ, Lai CH, Chen BH, Lee Chao PD, Wan L, Tsai FJ. Puerariae radix isoflavones and their metabolites inhibit growth and induce apoptosis in breast cancer cells. Biochem Biophys Res Commun. 378 (4), 683-688, 2009.*
- 77.- *Ahmad B, Khan S, Liu Y, Xue M, Nabi G, Kumar S, Alshwmi M, Qarluq AW. Molecular Mechanisms of Anticancer Activities of Puerarin. Cancer Manag Res. 12, 79-90, 2020.*
- 78.- *Wang H, Khor TO, Shu L, Su ZY, Fuentes F, Lee JH, Kong AN. Plants vs. cancer: a review on natural phytochemicals in preventing and treating cancers and their druggability. Anticancer Agents Med Chem. 12, (10), 1281-1305, 2012.*
- 79.- *Wang S, Zhang S, Wang S, Gao P, Dai L. A comprehensive review on Pueraria: Insights on its chemistry and medicinal value. Biomed Pharmacother. 131, 110734, 2020.*
- 80.- *Baud F, Garnier R. Toxicologie clinique. Lavoisier, Paris, 6^eéd., 2017.*
- 81.- *Hwang YP, Choi CY, Chung YC, Jeon SS, Jeong HG. Protective effects of puerarin on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. Arch Pharm Res. 30 (10), 1309-1317, 2007.*
- 82.- *Li R, Xu L, Liang T, Li Y, Zhang S, Duan X. Puerarin mediates hepatoprotection against CCl4-induced hepatic fibrosis rats through attenuation of inflammation response and amelioration of metabolic function. Food Chem Toxicol. 52, 69-75, 2013.*



- 83.- Liu CM, Ma JQ, Sun YZ. Protective role of puerarin on lead-induced alterations of the hepatic glutathione antioxidant system and hyperlipidemia in rats. *Food Chem Toxicol.* 49 (12), 3119-3127, 2011.
- 84.- Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of cadmium Toxicity. *Int J Environ Res Public Health.* 17 (11), 3782, 2020.
- 85.- Yu ZM, Wan XM, Xiao M, Zheng C, Zhou XL. Puerarin induces Nrf2 as a cytoprotective mechanism to prevent cadmium-induced autophagy inhibition and NLRP3 inflammasome activation in AML12 hepatic cells. *J Inorg Biochem.* 217, 111389, 2021.
- 86.- Wang LY, Fan RF, Yang DB, Zhang D, Wang L. Puerarin reverses cadmium-induced lysosomal dysfunction in primary rat proximal tubular cells via inhibiting Nrf2 pathway. *Biochem Pharmacol.* 162, 132-141, 2019.
- 87.- Wen S, Wang L, Zou H, Gu J, Song R, Bian J, Yuan Y, Liu Z. Puerarin Attenuates cadmium-Induced Neuronal Injury via Stimulating cadmium Excretion, Inhibiting Oxidative Stress and Apoptosis. *Biomolecules.* 11 (7), 978, 2021.
- 88.- Wan XM, Chen J, Wang M, Zheng C, Zhou XL. Puerarin attenuates cadmium-induced hepatic lipid metabolism disorder by inhibiting oxidative stress and inflammation in mice. *J Inorg Biochem.* 222, 111521, 2021.
- 89.- Liu CM, Ma JQ, Liu SS, Feng ZJ, Wang AM. Puerarin protects mouse liver against nickel-induced oxidative stress and inflammation associated with the TLR4/p38/CREB pathway. *Chem Biol Interact.* 243, 29-34, 2016.
- 90.- Ma X, Yan L, Zhu Q, Shao F. Puerarin attenuates cisplatin-induced rat nephrotoxicity: The involvement of TLR4/NF- κ B signaling pathway. *PLoS One.* 12 (2), 2017.
- 91.- Santosh N, Mohan K, Royana S, Yamini TB (2010). Hepatotoxicity of tubers of Indian Kudzu (*Pueraria tuberosa*) in rats.
- 92.- Keung WM, Vallee BL. Daidzin and its antidipsotropic analogs inhibit serotonin and dopamine metabolism in isolated mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95 (5), 2198-2203, 1998.
- 93.- Nilsen J, Chen S, Irwin RW, Iwamoto S, Brinton RD. Estrogen protects neuronal cells from amyloid beta-induced apoptosis via regulation of mitochondrial proteins and function. *Bmc Neuroscience.* 7, 74, 2006.
- 94.- Tseng KY, Chou YP, Chang LY, Fang LL. [Pharmacologic studies of *Radix puerariae*. I. Its effect on dog arterial pressure, vascular reactivity, and cerebral and peripheral circulation]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1974, 5, 265-270. Chinese.
- 95.- Chang Y, Hsieh CY, Peng ZA, Yen TL, Hsiao G, Chou DS, Chen CM, Sheu JR. Neuroprotective mechanisms of puerarin in middle cerebral artery occlusion-induced brain infarction in rats. *J Biomed Sci.* 16 (9), 2009.
- 96.- Cassarino DS, Bennett JP Jr. An evaluation of the role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondrial mutations and oxidative pathology, protective nuclear responses, and cell death in neurodegeneration. *Brain Res Brain Res Rev.* 29 (1), 1-25, 1999.



- 97.- Sian J, Youdim MBH, Riederer P, et al. *MPTP-Induced Parkinsonian Syndrome*. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al., editors. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.
- 98.- Zhu G, Wang X, Wu S, Li X, Li Q. *Neuroprotective effects of puerarin on 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine induced Parkinson's disease model in mice*. *Phytother Res.* 28 (2), 179-186, 2014.
- 99.- Kohen R, Nyska A. *Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification*. *Toxicol Pathol.* 30 (6), 620-50, 2002.
- 100.- Li X, Lin Y, Zhou H, Li Y, Wang A, Wang H, Zhou MS (2017). *Puerarin protects against endothelial dysfunction and end-organ damage in Ang II-induced hypertension*. *Clinical and Experimental Hypertension* : 39 - Issue 1, 58-64
- 101.- Sedlak TW, Saleh M, Higginson DS, Paul BD, Juluri KR, Snyder SH. *Bilirubin and glutathione have complementary antioxidant and cytoprotective roles*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106(13), 5171-5176, 2009
- 102.- Qu J, Liao YH, Kou ZZ, Wei YY, Huang J, Chen J, Yanagawa Y, Wu SX, Shi M, Li YQ.. *Puerarin alleviates noise-induced hearing loss via affecting PKC γ and GABAB receptor expression*. *J Neurol Sci.* 349(1-2), 110-116. 2015
- 103.- Denicola A, Souza JM, Radi R. *Diffusion of peroxynitrite across erythrocyte membranes*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95 (7), 3566-3571, 1998
- 104.- Vilkas M. *Vitamines : mécanismes d'action chimique*. Éd. Hermann, Paris. 1994.
- 105.- Bo J, Yong Ming B, Gang LZ, Lei C, Jia AL. *Protection by puerarin against MPP+ induced neurotoxicity in PC12 cells mediated by inhibing mitochondrial dysfunction and caspase-3-like activation*. *Neuroscience Res.* : 53, 183-188, 2005.
- 106.- Jiang B, Liu JB, Boa YM, An LJ. *Hydrogen peroxide induced apoptosis in PC12 cells and protective effect of puerarin*. *Coll. Biol. Int.* : 27, 1025-1031, 2003.
- 107.- Huang GR, Wei SJ, Huang YQ, Xing W, Wang LY, Liang LL. *Mechanism of combined use of vitamin D and puerarin in anti-hepatic fibrosis by regulating the Wnt/ β -catenin signalling pathway*. *World J Gastroenterol*, 24 (36):4178-4185, 2018.
- 108.- Fujioka M, Uehara M, Wu J, Adlercreutz H, Suzuki K, Kanazawa K, Takeda K, Yamada K, Ishimi Y. *Equol, a metabolite of daidzein, inhibits bone loss in ovariectomized mice*. *J Nutr.*, 134(10), 2623-2627, 2004.
- 109.- Deng XQ, Zhang HB, Wang GF, et al. *Colon-specific microspheres loaded with puerarin reduce tumorigenesis and metastasis in colitis-associated colorectal cancer*. *International Journal of Pharmaceutics.* 570:118644, 2019.
- 110.- Zhu ZT Yao Z. *The effect of Pueraria to Cytokin of hypoxia andreoxygenation rat*. *Chem pharm Bull.* 17 (3), 296-298, 2001.
- 111.- Jo MS, Yu JS, Lee JC, Cho YC, Park HJ and Kim KH. *Lobatamunsolides A-C, Norlignans from the Roots of Pueraria lobata and their Nitric Oxide Inhibitory Activities in Macrophages*. *Biomolecules.* 9, 755, 2019.



- 112.- Speroni E, Guerra MC, Rossetti A, Pozzetti L, Sapone A, Paolini M, Cantelli-Forti G. *Anti-oxidant activity of Pueraria lobata (Willd.) Ohwi in the rat. Phytotherapy Res.* 10, S95-S97. 1996.
- 113.- Bebrevska L, Foubert K, Hermans N, Chatterjee S, Van Marck E, De Meyer G, Vlietinck A, Pieters L, Apers S. *In vivo antioxidative activity of a quantified Pueraria lobata root extract. J Ethnopharmacol.* 127(1), 112-117, 2010.
- 114.- Deby C. *L'oxygène singulet et la vie. Partie A – Généralités. Université de Liège - Centre de l'Oxygène, Recherche et Développement.*
- 115.- Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. *Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiol Rev.* 87(1), 315-424, 2007.
- 116.- Radi R. *Nitric oxide, oxidants, and protein tyrosine nitration. Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 101(12), 4003-4008, 2004.
- 117.- Buettner GR. *The pecking order of free-radicals and antioxidants: Lipid-peroxidation, α -tocopherol, and ascorbate. Archives of Biochemistry and Biophysics,* 300(2), 535-543, 1993.
- 118.- Traber MG, Stevens JF. *Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. Free Radic Biol Med.* 51(5), 1000-13. 2011.
- 119.- Rodwell VW. *Métabolisme des nucléotides puriques et pyrimidiques. Dans Précis de biochimie de Harper, par Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell V. Traduction de la 23^e édition américaine. Éd. De Boeck Université ; Les presses universitaires de Laval.* 1996.
- 120.- Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. *Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. Proc Natl Acad Sci U S A,* 78, 6858-6862. 1981.
- 121.- Quinn PJ, Boldyrev AA, Formazuyk VE. *Carnosine: its properties, functions and potential therapeutic applications. Mol Aspects Med.* 13(5), 379-444, 1992.
- 122.- Kohen R, Yamamoto Y, Cundy KC, Ames BN. *Antioxidant activity of carnosine, homocarnosine, and anserine present in muscle and brain. Proc Natl Acad Sci U S A.* 85(9), 3175-9. 1988.
- 123.- Tanaka T, Tang H, Yu F, Michihara S, Uzawa Y, Zaima N, Moriyama T, Kawamura Y. *Kudzu (Pueraria lobata) Vine Ethanol Extracts Improve Ovariectomy-Induced Bone Loss in Female Mice. Journal of Agricultural and Food Chemistry,* 59(24). 2011.
- 124.- Aldini G, Carini M, Beretta G, Bradamante S, Facino RM. *Carnosine is a quencher of 4-hydroxy-nonenal: through what mechanism of reaction? Biochem Biophys Res Commun.* 298(5), 699-706. 2002.
- 125.- Hacısevki A, Baba B. *An Overview of Melatonin as an Antioxidant Molecule: A Biochemical Approach. Chapter 3. Ed. Cristina Manuela Drăgoi and Alina Crenguța Nicolae.* 2018.
- 126.- Boutin JA. *Petit précis à l'usage des trop enthousiastes. Med Sci (Paris).* 38(1). 2022.



- 127.- Baranano DE, Rao M, Ferris CD, Snyder SH. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(25), 16093-16098, 2002.
- 128.- Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*. 235(4792), 1043-1046, 1987.
- 129.- Sedlak TW, Snyder SH. Bilirubin benefits: cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle. *Pediatrics*. 113(6),1776-1782, 2004.
- 130.- Jansen T, Daiber A. Direct Antioxidant Properties of Bilirubin and Biliverdin. Is there a Role for Biliverdin Reductase? *Front Pharmacol*. 3, 30, 2012.
- 131.- Mc Donagh AF. The biliverdin-bilirubin antioxidant cycle of cellular protection: Missing a wheel? *Free Radic Biol Med*. 49(5), 814-820, 2010.
- 132.- Wang S, Zhang S, Wang S, Gao P, Dai L. A comprehensive review on Pueraria: Insights on its chemistry and medicinal value. *Biomed Pharmacother*.131, 110734, 2020.
- 133.- Cherdshewasart W, Sutjit W. Correlation of antioxidant activity and major isoflavonoid contents of the phytoestrogen-rich Pueraria mirifica and Pueraria lobata tubers. *International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*. 15(1-2),38-43, 2008.
- 134.- Kim HS, Shin BR, Lee HK, Kim YJ, Park MJ, Kim SY, Lee MK, Hong JT, Kim Y, Han SB. A polysaccharide isolated from Pueraria lobata enhances maturation of murine dendritic cells. *Int J Biol Macromol*. 52, 184-191, 2013.
- 135.- Dong Z, Zhang M, Li H, Zhan Q, Lai F, Wu H. Structural characterization and immunomodulatory activity of a novel polysaccharide from Pueraria lobata (Willd.) Ohwi root. *Int J Biol Macromol*. 154, 1556-1564, 2020.
- 136.- Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J*. 219(1), 1-14, 1984.
- 137.- Quan S, Wang JB, Xia XP, Lin XA, Yan J. Protective effect of puerarin from the roots of Pueraria lobata against systemic inflammatory response syndrome by regulating the levels of related cytokines. *Journal of Medicinal Plants Research*. 5(13), 2917-2921, 2011.
- 138.- Morel JM. *Traité pratique de Phytothérapie*. Éditions Grancher. 2016.
- 139.- Picot A, Ducret J. Daidzéine. *Fiche Résumée Toxico-Écotoxicologique (F.R.T.E.C.) n° 40*. Ass.Toxicologie-Chimie, ATC-Paris. 2017.
- 140.- Picot A, Ducret J. Daidzine. *ATC-Paris, Fiche Résumée Toxico-Écotoxicologique (F.R.T.E.C.) n° 41*. Ass.Toxicologie-Chimie, ATC-Paris. 2017.
- 141.- Picot A, Ducret J. Puérarine. *Fiche Résumée Toxico-Écotoxicologique (F.R.T.E.C.) n° 39*. Ass.Toxicologie-Chimie (ATC-Paris). 2017.



BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE

(Non référencées dans le texte)

1. Ali SS, Ahsan H, Zia MK, Siddiqui T, Khan FH. Diffusion of peroxy nitrite across erythrocyte membrane with new players. *Journal of Food Biochemistry*, 44(3), e13145. 2020.
2. Berta-Vanrullen I. Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations. Saisine de l'AFSSA relative à l'emploi d'isoflavones de soja dans les compléments alimentaires. ANSES, 1-440. 2005. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf>
3. Castellano G and Torrons F. Quantitative Structure-Antioxidant Activity Models of Isoflavonoids: A Theoretical Study. *Int. J. Mol. Sc.*: 16 (6), 12891-12906. 2015.
4. CIRC-IARC. Monography 108, Carcinogenicity of some drugs and herbal products. *Lancet*, 14, 807-808. 2013.
5. Fan LL. Effects of Kudzu on coronary artery. *China Med. J.* : 12, 724-725. 1997.
6. Fan LL, Zeng GY, Zhou YP, Zhuang LY and Chen YS, 1982. Pharmacologic studies on *Radix puerariae*: effects of *puerariae* flavones on coronary circulation, cardiac hemodynamics and myocardial metabolism in dogs. *Chin Med J (Engl)*. 1982 Feb; 95(2):145-150. 1982.
7. Geo GY, Keung WH. Synthesis of Daidzin analogs as potential agents for alcohol abuse. *Bioorganic and medical chemistry*: 11, (18), 4069-6081. 2016.
8. Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, Neagu TP, Niculae A, Checherita IA. Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. *Int J Mol Sci*, 23(6), 3188. 2022.
9. Halen J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier CC et Chapelle JP. Le stress oxydant. *Rev Med Liege*, 62(10), 628-638. 2007.
10. Han RM, Tian YX, Becker EM, Andersen ML, Zhang JP, Skibsted LH. Puerarin and conjugate bases as radical scavengers and antioxidants: molecular mechanism and synergism with beta-carotene. *J. Agric. Food Chem.* 55 (6), 2384-2391. 2007.
11. Jeon YD, Lee JH, Lee YM, Kim DK. Puerarin inhibits inflammation and oxidative stress in dextran sulfate sodium-induced colitis mice model. *Biomed Pharmacother.* 2020.
12. Keung WH. Anti-dipsotropic isoflavones: the potential therapeutic agents for alcohol dependence. *Medical research reviews*, 23 (6), 669-696. 2003.
13. Keung WH et Vallée BL. Daidzin: a potent, selective inhibitor of human mitochondrial aldehyde dehydrogenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 90 (4), 1247-1251. 1993.
14. Keung WH et Vallée BL. Daidzin and its antidipsotropic analogs inhibit serotonin and dopamine metabolism in isolated mitochondria. *Proc. Natl Acad. Sci. U S A.* 95 (5), 2198-2203. 1993.
15. Laurant-Berthoud C, Mollet C et Quemoun AC (2016). *Du bon usage des plantes médicinales ; 57 plantes et leur meilleure forme galénique*. Éditions Jouvence, Saint Julien en Genevoix. 2016.



16. Li HJ, Wu NL, Lee GA and Hung CF. *The Therapeutic Potential and Molecular Mechanism of Isoflavone Extract against Psoriasis*. *Nature, Sci Rep*: 8, 6335. 2018.
17. Liu QG, Wang L, et Lu ZY. *The protective effect of puerarin on ischemic myocardium in dogs and its possible mechanisms*. *J. Clin. Cardiol (Chine)*: 14, 292-295. 1998.
18. Liu S, Ren HB, Chen XL, Wang F, Wang RS, Zhou B, Wang C, Sun YX, Wang YJ. *Puerarin attenuates severe burn-induced acute myocardial injury in rats*. *Burns*: 41, 1748-1757. 2015.
19. Luo Y, Zheng S, Ding Y, Dai Y, Zhou Y, Xiang R, Bay-Jensen AC, Karsdal MA, Qvist P, Zheng Q. *Preventive effects of kudzu root on bone loss and cartilage degradation in ovariectomized rats [corrected]*. *Am J Transl Res*. 9(7), 3517-3527. 2017.
20. Nougaret MP. *La Cité des plantes*. Actes sud, Paris. 2010.
21. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, Chen S, Corpe C, Dutta A, Dutta SK, Levine M. *Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention*. *J Am Coll Nutr*. 22(1), 18-35. 2003.
22. Perotto C. *L'utilisation des plantes et leurs principes actifs dans le traitement de la douleur à travers le monde*. Thèse de Pharmacie, Université de Limoges. 2013.
23. Prasain JK, Jones M and all. *Profiling and Quantification of Isoflavonoids in Kudzu Dietary Supplements by High-Performance Liquid Chromatography and Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry*. *J. Agric. Food Chem*. 51, 4213-4218. 2003.
24. Quan Z, Wang J, Xia X, Lin X, Yan J. *Protective effect of puerarin from the roots of Pueraria lobata against systemic inflammatory response syndrome by regulating the levels of related cytokines*. *Journal of Medicinal Plant Research*. 5 (13), 2917-2921. 2011.
25. Tensorer JL. *La phytothérapie simple*. Sauramps Médical, Montpellier. 2010.
26. Ulbricht C, Costa D, Dam C, D'Auria D, Giese N, Isaac R, LeBlanc Y, Rusie E, Weissner W, Windsor RC. *An evidence-based systematic review of kudzu (Pueraria lobata) by the Natural Standard Research Collaboration*. *J Diet Suppl*. 12(1), 36-104. 2015.
27. Wang K, Zhu X, Zhang K, Wu Z, Sun S, Zhou F, Zhu L. *Neuroprotective Effect of Puerarin on Glutamate-Induced Cytotoxicity in Differentiated Y-79 Cells via Inhibition of ROS Generation and Ca²⁺ Influx*. *Int J Mol Sci*. 17(7):1109. 2016.
28. Yuan H, Ma Q, Ye L and G Piao, 2016. *The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products*. *Molecules*, 21, 559-577, 2016.
29. Yue HW, Hu XY. *Medicinal evaluation of Kudzu and puerarin on cardiovascular system*. *Chinese J. Integr. Tradit. West Med.*: 16, 382-384. 1996.
30. Zhang MY, Qiang H, Yang HQ, Dang XQ, Wang KZ. *In vitro and in vivo effects of puerarin on promotion of osteoblast bone formation*. *Chin J Integr Med*. 18 (4), 276-282. 2012.
31. Zhao M, Du YQ, Yuan L, Wang NM. *Protective effects of puerarin on acute alcoholic injury*. *Am. J. Chin. Med.*, 38 (2), 241-249. 2010.



Remerciements

Tous nos remerciements pour leur aide vont à :

Noël BARBICHON, Dr Thierry FRÉMIOT, Sarah GIET, Claire LAURANT,
Jennifer OSES, Dr. Nat QUANSAH, Anne-Marie Singer, Alexander Samuel,
Nadine TAKEMOTO, Inoue TENGYOKUDO S.A. (107 Touge Gose-Shi, Nara, Japan-
<http://www.kudzu.co.jp>), Jérôme TSAKIRIS, Junko et Bruno VAN PETEGHEM et,
bien entendu, sans oublier notre ami Jean DUCRET à qui l'on doit, entre autres, les
recherches bibliographiques et la présentation rigoureuse de ce document.

Nous sommes évidemment intéressés par
toutes informations scientifiquement fiables,
mais aussi non scientifiques,
concernant d'autres propriétés du Kudzu.

Par avance, merci et bonne lecture !





ANNEXE

QUELQUES RECETTES UTILISANT L'AMIDON DE KUDZU

BLANC MANGER AU KUDZU

(pour 2 personnes)



| | |
|-------------------|-------------------------------------|
| Poudre de kudzu | 20 g |
| Lait | 200 cm ³ |
| Sucre | 20 g |
| Crème fraîche | une grosse cuillère |
| Vanille | un peu |
| Coulis de fruits | votre choix (pêche blanche...) |
| Feuille de menthe | pour la déco (et la note fraîcheur) |

Mettre le kudzu et le lait dans une casserole. Mélanger pour faire fondre le kudzu.

Ajouter le sucre et mélanger sur le feu moyen puis, à feu doux jusqu'à ce que le mélange devienne gluant. Puis ajouter la crème fraîche.

Une fois le mélange homogène, ajouter la vanille (quelques gouttes ou gousse).

Verser dans les récipients de service et laisser refroidir au réfrigérateur.

Servir frais avec le coulis de fruits et poser la feuille de menthe sur le sommet.

Le kudzu remplace la gélatine.



GELÉE DE KUDZU AUX POMMES

Jus de pomme : 1 verre,
Kudzu : 2 grandes cuillères,
Sel.

Dans une casserole mettre 2 grandes cuillères de Kudzu et la même quantité de jus de pomme.

Mélanger efficacement, puis verser le reste du jus de pomme.

Chauffer le mélange à feu moyen puis réduire, tout en continuant à mélanger.

À l'ébullition ajouter un peu de sel, continuer à mélanger pendant environ 1 minute, jusqu'à ce que le liquide devienne translucide.

Cette gelée est recommandée contre les troubles gastro-intestinaux.

Elle est conseillée pour les bébés, on peut en donner aux enfants qui ont perdu l'appétit à la suite d'un rhume.



GOMATOFU

<http://dt125kazuo.blog22.fc2.com/blog-entry-2589.html>

(Pour 4 personnes)

Kudzu : 60 g

Pâte de sésame : 60 g

Sel

eau (ou Dashi) : 480 ml

Mettre tous les ingrédients dans une casserole.

Mélanger à feu vif avec une cuillère en bois.

Dès que le mélange commence à s'épaissir, baisser le feu et continuer à mélanger pendant 5 à 10 minutes.

Ensuite verser le tout dans un moule et laisser refroidir à température ambiante.

Démouler ensuite pour déguster, agrémenté avec une sauce de soja et un peu de Wasabi. Il est conseillé de le consommer le jour même, à température ambiante.



KUDZU MANJU

(Gâteau traditionnel d'été)

Pour 6 personnes,

Poudre de Kudzu : 25 g

Sucre : 50 g

eau : 125 ml

Pâte de haricot rouge sucrée : 90 g (pour 6 boulettes)

Film alimentaire découpé en 6 carrés de 15 x 15 cm

Préparer un grand bol d'eau avec des glaçons.

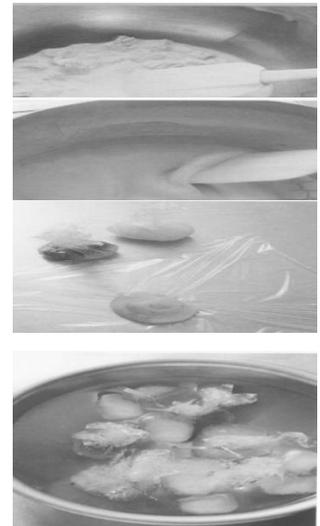
Diluer le Kudzu avec un peu d'eau dans une casserole, puis ajouter le sucre et le reste de l'eau

Mélanger à feu vif jusqu'à ce que la mixture devienne opalescente et tombe lentement lorsqu'on soulève la cuillère.

Mettre une grande cuillère de mélange sur l'un des carrés de film alimentaire, puis mettre une boulette de pâte de haricots rouges dessus.

Refermer le film alimentaire et attacher avec un élastique en papillote. Mettre les papillotes dans le bol d'eau glacée et laisser refroidir pendant 10 min.

Pour terminer, retirer le film alimentaire et présenter joliment sur une assiette.



À consommer immédiatement, c'est bien meilleur !



VICHYSOISE AU KUDZU

(Pour 4-5 personnes)

| | |
|--------------------|---------------------|
| Poudre de Kudzu | 30 g |
| Sel | 1 petite cuillère |
| Eau | 500 cm ³ |
| Poireau | 1 |
| Pomme de Terre | 80 g (environ) |
| Bouillon de poulet | un peu |
| Sauce Yaourt | |
| Yaourt naturel | 20 g |
| Crème fraîche | 40 cm ³ |
| Ciboulette | un peu |
| Sel et poivre | un peu |

Cuire les pommes de terre dans l'eau avec le poireau coupé en dés de 2 cm pendant 10 min (environ). Puis ajouter le sel.

Mélanger le bouillon de poulet avec le kudzu pour le faire fondre puis verser dans (1) et mixer le tout.

Verser (2) dans une casserole à feu moyen, puis à feu doux en mélangeant jusqu'à obtenir une consistance homogène. Laisse refroidir.

Verser dans un verre et mettre au réfrigérateur.

Sauce yaourt.

Mettre tous les ingrédients dans un bol et mélanger légèrement. Puis laisser refroidir au réfrigérateur.

Juste avant de servir, sortir du réfrigérateur et verser la sauce yaourt sur la vichyssoise et décorer avec un peu de ciboulette sur le dessus.



THÉ AU GINGEMBRE ET AU KUDZU

Thé noir chaud,

Gingembre frais râpé,

Kudzu (dilué avec un peu d'eau),

Miel (en quantité raisonnable).

Préparer le thé noir dans une casserole. Ajouter simplement les autres ingrédients.

C'est très efficace au tout début d'un rhume.



FICHES TOXICO-ÉCOTOXICO-CHIMIQUES

FRTEC n° 39 : PUÉRARINE [139]

FRTEC n° 40 : DAIDZÉINE [140]

FRTEC n° 41 : DAIDZINE [141]





FICHE RÉSUMÉE TOXICO-ÉCOTOXICO-CHIMIQUE

FRTEC N° 39

Série : PHYTOTHÉRAPIE – PHYTOTOXICITÉ

Famille : ISOFLAVONES

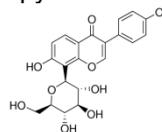
Rédacteurs : André Picot*, Jean Ducret**.

PUÉRARINE

8-(β-D-Glucopyranosyl-7-hydroxy-3-4-hydroxyphényl)-4H-1-benzopyran-4-one

Synonymes :

- 8-(β-D-Glucopyranosyl)-4',7-dihydroxyisoflavone
- 8-C-glucoside de la daidzéine
- Daidzein-8-C-glucoside



| IDENTIFICATION DES DANGERS | QUELQUES GÉNÉRALITÉS |
|---|--|
| <p>Étiquetage (Règlement CLP)</p> <p style="text-align: center;"> ATTENTION</p> <p>H315 Provoque une irritation cutanée. H319 Provoque une sévère irritation des yeux. H335 Peut irriter les voies respiratoires.</p> | <p>N° CAS : 3681-99-0 N° CE : 609-296-1 Formule brute : C₂₁H₂₀O₉ Masse molaire : 416,38 g.mol⁻¹ Structure chimique : 8-C-glucoside de la daidzéine.</p> <p><u>Origines</u> : Produit naturel de la famille des isoflavones (Flavonoïdes) isolé du Kudzu (<i>Pueraria lobata</i>), qui contient de 0,5 à 3 % de principes actifs, dont la puérarine est le produit actif majoritaire.</p> <p><u>Usages</u> : Constituant de la médecine traditionnelle orientale (Japon, Corée, Chine...) en particulier pour les troubles cardiaques (Effet positif sur la vaso-tonicité). Réactif de laboratoire en pharmacologie (effet β-bloquant).</p> |
| PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES | TOXICITÉ |
| <p>Cristaux blanc crème. Température de fusion : 187-189 °C Température d'ébullition : non déterminée Point d'éclair : 281,5 °C Densité : 1,642 [α]_D = + 18°19 (solution à 1 % dans l'éthanol) pKa = 6,46 Soluble dans le DMSO Peu soluble dans : - l'Eau, - l'Acétone.</p> | <p style="text-align: center;">Toxicité animale</p> <p><u>Toxicité aiguë</u> : DL50 (souris, v. intraveineuse) : 738 mg.kg⁻¹</p> <p><u>Toxicité à long terme</u> : Absence de donnée.</p> <p style="text-align: center;">Toxicité chez l'homme</p> <p>Du fait de ses propriétés vasodilatatrices, éviter la surconsommation de plantes riches en puérarine.</p> |
| VOIES DE PÉNÉTRATION | |
| Voie orale. | |
| MÉTABOLISATION | |
| <p>La puérarine, rapidement absorbée telle quelle par voie intestinale, passe dans le sang et se concentre surtout dans les poumons, mais aussi dans les reins et le pancréas. Son élimination, toujours sous forme de puérarine, se fait principalement par voie biliaire, puis dans les fèces.</p> <p>Au niveau hépatique, une faible métabolisation oxydative en présence de cytochrome P-450, conduit à 2 métabolites hydroxylés retrouvés dans les urines. Formation de calycosine, métabolite à activité cytotoxique.</p> | |

* André PICOT, Toxicochimiste, Directeur de recherche honoraire du CNRS, Expert français honoraire auprès de l'Union européenne pour les Produits chimiques en Milieu de travail (SCOL, Luxembourg).

** Jean DUCRET, Physicochimiste, Ingénieur de recherche honoraire du CNRS, ancien Chargé de mission aux risques chimiques de la Délégation Alsace du CNRS.

M. à j. : décembre 2017



| MÉCANISME D'ACTION | PHARMACOLOGIE |
|---|---|
| <p>L'action micro-relaxante, sur les atteintes cardiovasculaires, semble être liée à la libération de monoxyde d'azote (*NO), le médiateur cellulaire de la vasodilatation des muscles lisses.</p> <p>Ses propriétés antiinflammatoires seraient dues à une diminution de la libération de cytokines, telles que le $\text{TNF}\alpha$ et l'IL-6.</p> <p>Diminution de l'agression oxydante et inhibition de l'apoptose, en réduisant l'activité de la cytochrome-oxydase.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Effet antagoniste sur le récepteur β-1 adrénergique, d'où son action antihypertensive et modulatrice du rythme cardiaque. - Rôle antiinflammatoire, en particulier dans les processus de la douleur liés à des brûlures. - Effet hépatoprotecteur (CCI4...). - Effet hypoglycémiant (rôle antidiabétique). - Léger effet œstrogénique, lié à son affinité pour le récepteur ER-β. |
| EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT | PREMIERS SECOURS |
| Absence de donnée. | <p>En cas d'ingestion, ne rien faire avaler à une personne inconsciente.</p> <p>Se rincer abondamment la bouche.</p> <p>En cas de contact avec la peau ou les yeux, rincer abondamment à l'eau tiède.</p> |
| | PRÉVENTION |
| | <p>En cas d'absorption orale (consommation de plantes riches en puéarine comme le Kudzu, le soja...), éviter la surconsommation qui pourrait entraîner des arythmies cardiaques.</p> |
| | SURVEILLANCE D'EXPOSITION |
| | Absence de donnée. |
| | GESTION DES DÉCHETS |
| | Déchets biodégradables. |
| BIBLIOGRAPHIE | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1.- Chai XS, Wang ZX, Chen PP et Lang LY (1985). <i>Anti-arrhythmic action of Puerarin</i>. <i>Acta Pharmacol. Sin</i> 6, (3) 166-168. 2.- Kim DH, Yu KU, Bae EA et Han MJ (1998). <i>Metabolism of puerarin and daidzin by human intestinal bacteria and their relation to in vitro cytotoxicity</i>. <i>Biol Pharm Bull.</i> 1998 Jun, 21 (6), 628-30. 3.- Chen G, Zhang J et Jiannong Y (2001). <i>Determination of puerarin, daidzein and rutin in Pueraria lobata</i>. <i>Journal of Chromatography A</i>, Jul 20, 923, (1-2) 255-62. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11510548 4.- Bo J, Ming B-Y, Gang L-Z, Lei C et Jia A-L (2005). <i>Protection by puerarin against MPP+-induced neurotoxicity in PC12 cells mediated by inhibiting mitochondrial dysfunction and caspase-3-like activation</i>. <i>Neurosciences research</i> 53, (2) 183-188. 5.- Gray S, Lackey B et Boone W (2015). <i>Impact of Kudzu and puerarin on sperm function</i>. <i>Reproductive Toxicology</i>, 53, 54-62. 6.- Van Peteghem J, Picot A (2016). <i>Le Kudzu, la plante aux trois vertus</i>. <i>La sagesse des plantes</i>. ATC-Paris, http://www.atctoxicologie.fr. 7.- Wikipedia : https://en.wikipedia.org/wiki/Puerarin#cite_ref-sp-ph_5-0 8.- Sigma-Aldrich. <i>Puérarine</i>. Fiche de données de sécurité, Code produit : P5555. | |
| NUMÉRO D'APPEL D'URGENCE : 01 45 42 59 59 | |

Ces fiches ont une valeur informative.

L'ATC ne saurait être tenue pour responsable de l'utilisation qui pourrait être faite des informations données dans cette fiche.

M. à j. : décembre 2017



FICHE RÉSUMÉE TOXICO-ÉCOTOXICO-CHIMIQUE

FRTEC N° 40

Série : PHYTOTHÉRAPIE – PHYTOTOXICITÉ

Famille : ISOFLAVONES

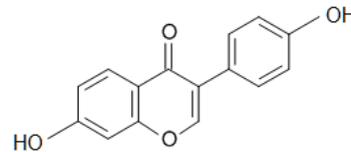
Rédacteurs : André Picot, Jean Ducret.

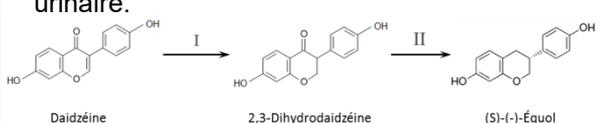
DAIDZÉINE

7-hydroxy-3-(4-hydroxyphényl)-4H-1-benzopyran-4-one

Synonymes :

- 4',7-dihydroxyisoflavone
- 7-hydroxy-3-(4-hydroxyphényl)-chromone
- Daidzein
- Daïdzéine



| IDENTIFICATION DES DANGERS | QUELQUES GÉNÉRALITÉS |
|--|---|
| <p>Étiquetage (Règlement CLP)</p> <p style="text-align: center;"> ATTENTION</p> <p>H315 Provoque une irritation cutanée. H319 Provoque une sévère irritation des yeux.</p> | <p>N° CAS : 486-66-8 N° CE : 207-635-4 Formule brute : C₁₅H₁₀O₄ Masse molaire : 254.23 g.mol⁻¹ Structure chimique : dihydroxyisoflavone.</p> |
| <p>PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES</p> <p>Poudre jaune pâle. Température de fusion : entre 315 et 323 °C (décomposition). Soluble dans : - l'éthanol, - l'étheroxyde diéthylique. Données spectrales : - UV_{max} : 250 nm</p> | <p><u>Origines</u> : Produit naturel de la famille des isoflavones (flavonoïdes) isolé du Kudzu et du soja (37,0 % dans la plante, 41,7 % dans les pousses).</p> <p><u>Usages</u> : - Supplément alimentaire. - Traitement des symptômes de la ménopause (bouffées de chaleur, ostéoporose...).</p> |
| <p>VOIES DE PÉNÉTRATION</p> <p>Voie orale.</p> | <p>TOXICITÉ</p> |
| <p>MÉTABOLISATION</p> <p>Au niveau du côlon, en présence de bactéries anaérobies riches en enzymes réductrices, - une première étape (I) transforme la daidzéine en 2,3-dihydrodaïdzéine, - puis, dans une seconde étape (II), en 4-désoxy-2,3-dihydrodaïdzéine dénommée (S)-(-)-équol, douée de propriétés œstrogéniques et qui est éliminée par voie urinaire.</p> <div style="text-align: center;">  <p>Daidzéine 2,3-Dihydrodaïdzéine (S)-(-)-Équol</p> </div> <p>I et II : réductases microbiennes.</p> | <p>Toxicité animale</p> <p><u>Toxicité aiguë</u> : DL50 (souris - voie intrapéritonéale) > 2 mg.kg⁻¹.g⁻¹</p> <p>Toxicité chez l'homme</p> <p>Absence de donnée.</p> |

M. à j. : décembre 2017

ATC – 1^e édition, 17 juillet 2017 – Réactualisation 5 janvier 2023 – Réf. : Di009a



| MÉCANISME D'ACTION | PHARMACOLOGIE |
|--|--|
| <p>L'action œstrogénique de la daidzéine est surtout liée à sa métabolisation en (S)-(-)-équol, tant chez l'homme, que chez les animaux.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les populations européennes qui consomment du soja, éliminent seulement entre 25 et 30 % de (S)-(-)-équol dans les urines, tandis que les populations asiatiques (Japon, Corée, Chine...) en éliminent 50 à 60 %, d'où un impact plus important de l'activité œstrogénique chez les européens. - Par ailleurs, la daidzéine est douée aussi de propriétés antioestrogéniques, ce qui pourrait expliquer son action antitumorale sur certains cancers, en particulier pour le cancer du sein chez les femmes asiatiques, avant la ménopause. | <ul style="list-style-type: none"> - Plusieurs études épidémiologiques menées au Japon suggèrent que les aliments à base d'isoflavones (dont la daidzéine) semblent avoir une action bénéfique sur les symptômes de la ménopause : bouffées de chaleur et, éventuellement, ostéoporose... - Par contre l'excès d'isoflavones peut être très néfaste, suite à leur capacité à favoriser la croissance de tumeurs mammaires hormono-dépendantes... d'où, prudence. |
| | PREMIERS SECOURS |
| | En cas de contact avec la peau ou les yeux, se rincer abondamment à l'eau tiède. |
| | PRÉVENTION |
| | En raison d'une activité œstrogénique, éviter une ingestion supérieure à 1 mg/kg/jour, soit, pour une femme de 60 kg, 60 mg/jour. La supplémentation en isoflavones est déconseillée aux femmes ayant des antécédents, personnels ou familiaux, de cancer du sein. Éviter l'ingestion d'isoflavones chez les personnes ayant des troubles thyroïdiens. |
| | SURVEILLANCE D'EXPOSITION |
| | Absence de donnée. |
| | GESTION DES DÉCHETS |
| | Déchets biodégradables. |
| EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT | |
| Absence de donnée. | |
| BIBLIOGRAPHIE | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1.- Lamartinière CA, Wang J, Smith-Johnson M et Eltoum IE (2002). <i>Daidzein, bioavailability, potential for reproductive toxicity, and breast cancer chemoprevention in female rats.</i> <i>Toxicol Sci.</i> 65 (2), 228-38. 2.- Atkinson C, Frankenfeld CL, Lampe JW (2005). <i>Gut Bacterial Metabolism of the Soy Isoflavone, Daidzein : Exploring the relevance to Human Health.</i> <i>Exp Biol Med (Maywood).</i> 230 (3), 155-170. 3.- Merck Index (2006). <i>Daidzein</i>, p 473. Merck 14 éd. White house station. 4.- Gray S, Lackey B et Boone W (2015). <i>Impact of Kudzu and puerarin on sperm function.</i> <i>Reproductive Toxicology</i>, 53, 54-62. 5.- Van Peteghem J, Picot A (2016). <i>Le Kudzu, la plante aux trois vertus. La sagesse des plantes.</i> ATC-Paris, http://www.atctoxicologie.fr 6.- Wikipedia. <i>Daidzein.</i> http://en.wikipedia.org/wiki/Daidzein | |
| NUMÉRO D'APPEL D'URGENCE : 01 45 42 59 59 | |

Ces fiches ont une valeur informative.

L'ATC ne saurait être tenue pour responsable de l'utilisation qui pourrait être faite des informations données dans cette fiche.
M. à j. : décembre 2017



FICHE RÉSUMÉE TOXICO-ÉCOTOXICO-CHIMIQUE

FRTEC N° 41

Série : PHYTOTHÉRAPIE – PHYTOTOXICITÉ

Famille : ISOFLAVONES

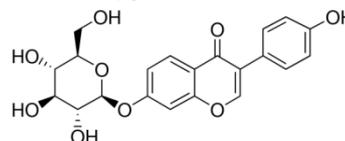
Rédacteurs : André Picot, Jean Ducret.

DAIDZINE

7-(β-D-Glucopyranosyloxy)3-(4-hydroxyphényl)-4H-1-benzopyran-4-one

Synonymes :

- 7-Hydroxy-3-(4-hydroxyphényl) chromen-4-one
- 7-O-glucoside de la daidzéine
- Daidzein-7-O-β-D-glucopyranoside



| IDENTIFICATION DES DANGERS | QUELQUES GÉNÉRALITÉS |
|---|---|
| <p><u>Étiquetage (Règlement CLP)</u> Substance non classée dangereuse, selon la réglementation (CE) n° 1272/2008.</p> | <p>N° CAS : 552-66-9 N° CE : 611-245-3 Formule brute : C₂₁H₂₀O₉ Masse molaire : 416,38 g/mol</p> |
| <p>PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES</p> <p>Hydrate, formé par cristallisation dans l'Eau. Cristaux blancs. Température de fusion : 234-236 °C Température d'ébullition : 727,5 °C Point d'éclair : 259,7 °C Densité : 1,57 Indice de réfraction : $n_D^{20} = 0,1$ pKa = 9,65 Soluble dans : - l'eau, - l'éthanol (2,5 mg/ml), - le DMSO (30 mg/ml).</p> | <p><u>Origines</u> : Produit naturel de la famille des isoflavones (Flavonoïdes) isolé du Kudzu, de la graine de soja...</p> <p><u>Usages</u> : Constituant de la médecine traditionnelle orientale, en particulier du Kudzu, utilisé entre autres dans le traitement de l'alcoolisme chronique chez l'homme.</p> |
| <p>VOIES DE PÉNÉTRATION</p> <p>Voie orale.</p> | <p>TOXICITÉ</p> <p>Toxicité animale</p> <p><u>Toxicité aiguë</u> : DL50 (Souris, voie intrapéritonéale) : > 2 mg/kg</p> <p><u>Toxicité à long terme</u> : Absence de donnée.</p> |
| <p>MÉTABOLISATION</p> <p>La daidzine est hydrolysée en daidzéine, en présence de β-glucosidase, présente dans la bordure en brosse des entérocytes, ou apportée par la Flore intestinale. La daidzéine, absorbée au niveau intestinal, peut être O-6-glucosylée au niveau du Foie, par une β-glucosidase hépatique et, ainsi, redonner in-situ la daidzine.</p> | <p>Toxicité chez l'homme</p> <p><u>Toxicité aiguë</u> : Absence de donnée.</p> <p><u>Toxicité à long terme</u> : Absence de donnée.</p> |

M. à j. : décembre 2017



| MÉCANISME D'ACTION | PHARMACOLOGIE |
|---|--|
| <p>Inhibition de l'aldéhyde-déshydrogénase-2 (ALDH-2) mitochondriale (IC50 = 80 nM) qui, dans l'organisme, permet l'oxydation des aldéhydes (acétaldéhyde...) en acides carboxyliques correspondants (acide acétique dans le cas de l'acétaldéhyde).</p> <p>Liaison avec les récepteurs œstrogéniques, en particulier avec le récepteur ER-β.</p> | <p>Chez le Hamster doré, à raison de 150 mg/kg/j en injection intrapéritonéale, la daidzine diminue de moitié sa consommation d'alcool. Les racines de Kudzu sont 10 fois plus actives. Comme la daidzine inhibe l'aldéhyde-déshydrogénase-2 (ALDH-2), elle pourrait dans le métabolisme de la sérotonine (neuromédiateur) bloquer le passage d'un aldéhyde intermédiaire (métabolite) le 5-HIAL, en acide correspondant, le 5-HIAA, entraînant un effet supprimeur de la consommation d'alcool, tant chez le hamster que chez l'homme, hypothèse à confirmer.</p> |
| EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT | PREMIERS SECOURS |
| Absence de donnée | En cas de contact avec la peau ou les yeux, laver abondamment à l'eau tiède. |
| | PRÉVENTION |
| | En raison de son activité œstrogénique, l'AFSSA préconise de ne pas dépasser une consommation orale en phytoœstrogènes de 1 mg/kg/jour, soit 60 mg/jour pour une femme de 60 kg... au-delà, si consommation prolongée, risque de cancer du sein ! |
| | SURVEILLANCE D'EXPOSITION |
| | Absence de donnée. |
| | GESTION DES DÉCHETS |
| | Déchet biodégradable. |
| BIBLIOGRAPHIE | |
| <p>1.- Belstein n° 59741.</p> <p>2.- Keung WM, Vallee BL (1993). Daidzin and Daidzein suppress free-choice ethanol intake by Syrian golden hamsters. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> <u>90</u> (21), 10008-10012.</p> <p>3.- Keung WM, Vallee BL (1993). Daidzine : a potent, selective inhibitor of human mitochondrial aldehyde dehydrogenase. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> <u>90</u> (4), 1247-1251.</p> <p>4.- Kim DH, Yu KU, Bac EA, Han MJ. (1998). Metabolism of puerarin and daidzin by human intestinal bacteria and their relation to in vitro cytotoxicity. <i>Biol Pharm Bull.</i> <u>21</u> (6), 628-630.</p> <p>5.- Van Peteghem J, Picot A (2016). Le Kudzu, la Plante aux trois vertus. <i>La sagesse des Plantes.</i> ATC-Paris, http://www.atctoxicologie.fr.</p> | |
| NUMÉRO D'APPEL D'URGENCE : 01 45 42 59 59 | |

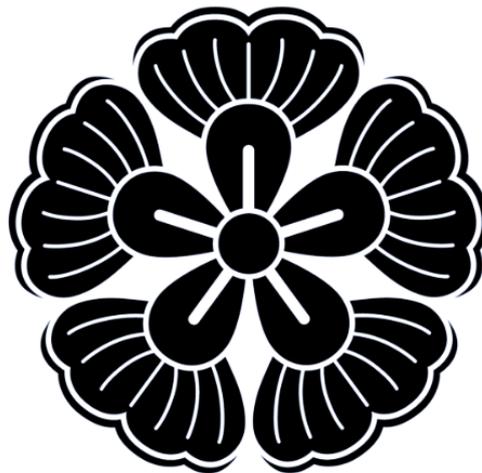
Ces fiches ont une valeur informative.

L'ATC ne saurait être tenue pour responsable de l'utilisation qui pourrait être faite des informations données dans cette fiche.
M. à j. : décembre 2017





Le village de Kudzu
(Kudzu mura)



Blason représentant la fleur de Kudzu

