



HAL
open science

Contribution à l'étude du Kudzu (*Pueraria Lobata* (Willd.) Ohwi) : De l'usage traditionnel aux applications thérapeutiques modernes

François-Xavier Henry

► **To cite this version:**

François-Xavier Henry. Contribution à l'étude du Kudzu (*Pueraria Lobata* (Willd.) Ohwi) : De l'usage traditionnel aux applications thérapeutiques modernes. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01733363

HAL Id: hal-01733363

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733363>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2012

FACULTÉ DE PHARMACIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 janvier 2013, sur un sujet dédié à :

**CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DU KUDZU
(*PUERARIA LOBATA* (WILLD.) OHWI) :**

**DE L'USAGE TRADITIONNEL AUX APPLICATIONS
THÉRAPEUTIQUES MODERNES**

Pour obtenir le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par **François-Xavier HENRY**
né le 29 décembre 1984 à Nancy (54)

Membres du Jury

| | | |
|--------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Président : | Mme Dominique LAURAIN-MATTAR, | Professeur des Universités |
| Juges : | Mlle Jennifer DIDIER, Mr. Max HENRY, Mr. Fabrice EDLER, | Docteur en Pharmacie Professeur des Universités Docteur en Pharmacie |

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL, Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

| ENSEIGNANTS | Section CNU* | Discipline d'enseignement |
|--------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------|
| PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS | | |
| Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ | 82 | Thérapie cellulaire |
| Chantal FINANCE | 82 | Virologie, Immunologie |
| Jean-Yves JOUZEAU | 80 | Bioanalyse du médicament |
| Alain NICOLAS | 80 | Chimie analytique et Bromatologie |
| Jean-Louis MERLIN | 82 | Biologie cellulaire |
| Jean-Michel SIMON | 81 | Economie de la santé, Législation pharmaceutique |
| PROFESSEURS DES UNIVERSITES | | |
| Jean-Claude BLOCK | 87 | Santé publique |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | 86 | Pharmacologie |
| Raphaël DUVAL ∞ | 87 | Microbiologie clinique |
| Pascale FRIANT-MICHEL | 85 | Mathématiques, Physique |
| Béatrice FAIVRE | 87 | Biologie cellulaire, Hématologie |
| Christophe GANTZER | 87 | Microbiologie |
| Max HENRY | 87 | Botanique, Mycologie |
| Pierre LABRUDE | 86 | Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile |
| Isabelle LARTAUD | 86 | Pharmacologie |
| Dominique LAURAIN-MATTAR | 86 | Pharmacognosie |
| Brigitte LEININGER-MULLER | 87 | Biochimie |
| Pierre LEROY | 85 | Chimie physique |
| Philippe MAINCENT | 85 | Pharmacie galénique |
| Alain MARSURA | 32 | Chimie organique |
| Patrick MENU | 86 | Physiologie |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS | 86 | Chimie thérapeutique |
| Bertrand RIHN | 87 | Biochimie, Biologie moléculaire |
| MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS | | |
| Béatrice DEMORE | 81 | Pharmacie clinique |
| Julien PERRIN ∞ | 82 | Hématologie biologique |
| Marie SOCHA ∞ | 81 | Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique |
| Nathalie THILLY | 81 | Santé publique |
| MAITRES DE CONFÉRENCES | | |
| Sandrine BANAS | 87 | Parasitologie |
| Mariette BEAUD | 87 | Biologie cellulaire |
| Emmanuelle BENOIT | 86 | Communication et santé |
| Isabelle BERTRAND | 87 | Microbiologie |
| Michel BOISBRUN | 86 | Chimie thérapeutique |
| François BONNEAUX | 86 | Chimie thérapeutique |
| Ariane BOUDIER | 85 | Chimie Physique |
| Cédric BOURA | 86 | Physiologie |
| Igor CLAROT | 85 | Chimie analytique |
| Joël COULON | 87 | Biochimie |
| Sébastien DADE | 85 | Bio-informatique |
| Dominique DECOLIN | 85 | Chimie analytique |
| Roudayna DIAB | 85 | Pharmacie clinique |
| Natacha DREUMONT ∞ | 87 | Biologie générale, Biochimie clinique |
| Joël DUCOURNEAU | 85 | Biophysique, Acoustique |

| <i>ENSEIGNANTS (suite)</i> | <i>Section CNU*</i> | <i>Discipline d'enseignement</i> |
|-------------------------------|---------------------|----------------------------------------------|
| Florence DUMARCAY | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| François DUPUIS | 86 | <i>Pharmacologie</i> |
| Adil FAIZ | 85 | <i>Biophysique, Acoustique</i> |
| Luc FERRARI | 86 | <i>Toxicologie</i> |
| Caroline GAUCHER-DI STASIO | 85/86 | <i>Chimie physique, Pharmacologie</i> |
| Stéphane GIBAUD | 86 | <i>Pharmacie clinique</i> |
| Thierry HUMBERT | 86 | <i>Chimie organique</i> |
| Frédéric JORAND | 87 | <i>Santé publique</i> |
| Olivier JOUBERT | 86 | <i>Toxicologie</i> |
| Francine KEDZIEREWICZ | 85 | <i>Pharmacie galénique</i> |
| Alexandrine LAMBERT | 85 | <i>Informatique, Biostatistiques</i> |
| Faten MERHI-SOUSSI | 87 | <i>Hématologie</i> |
| Christophe MERLIN | 87 | <i>Microbiologie</i> |
| Blandine MOREAU | 86 | <i>Pharmacognosie</i> |
| Maxime MOURER | 86 | <i>Chimie organique</i> |
| Coumba NDIAYE | 86 | <i>Epidémiologie et Santé publique</i> |
| Francine PAULUS | 85 | <i>Informatique</i> |
| Christine PERDICAKIS | 86 | <i>Chimie organique</i> |
| Caroline PERRIN-SARRADO | 86 | <i>Pharmacologie</i> |
| Virginie PICHON | 85 | <i>Biophysique</i> |
| Anne SAPIN-MINET | 85 | <i>Pharmacie galénique</i> |
| Marie-Paule SAUDER | 87 | <i>Mycologie, Botanique</i> |
| Gabriel TROCKLE | 86 | <i>Pharmacologie</i> |
| Mihayl VARBANOV | 87 | <i>Immuno-Virologie</i> |
| Marie-Noëlle VAULTIER | 87 | <i>Mycologie, Botanique</i> |
| Emilie VELOT | 86 | <i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i> |
| Mohamed ZAIYOU | 87 | <i>Biochimie et Biologie moléculaire</i> |
| Colette ZINUTTI | 85 | <i>Pharmacie galénique</i> |
| PROFESSEUR ASSOCIE | | |
| Anne MAHEUT-BOSSER | 86 | <i>Sémiologie</i> |
| PROFESSEUR AGREGE | | |
| Christophe COCHAUD | 11 | <i>Anglais</i> |

∞ *En attente de nomination*

***Discipline du Conseil National des Universités :**

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 ; *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

32 : *Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

SERMENT DES **A**POTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

À NOTRE PRÉSIDENT DE JURY ET DIRECTEUR DE THÈSE,

Mme Dominique LAURAIN-MATTAR,

Professeur de Pharmacognosie, à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce Jury.

Votre disponibilité et vos bons conseils m'auront permis de finaliser cette thèse. Je vous remercie également pour la qualité de vos enseignements.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

AUX MEMBRES DU JURY,

Mlle Jennifer DIDIER,

Pharmacien titulaire en officine, à Saint-Aubin du Cormier,

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Vous me faites l'honneur d'être membre de ce Jury.

En témoignage de ma sincère reconnaissance.

Mr. Max HENRY,

Professeur de Botanique et de Mycologie, à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce Jury ainsi que pour vos enseignements qui ont su me transmettre la passion du monde végétal.

Je suis fier d'être jugé par vous aujourd'hui.

Mr. Fabrice EDLER,

Pharmacien, directeur d'établissement répartiteur, à Pont-à-Mousson,

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Vous me faites l'honneur d'être membre de ce Jury.

En témoignage de ma sincère reconnaissance.

À MA FAMILLE

À mes parents,

Sans vous, je ne serais pas ici aujourd'hui.

Je profite de ce moment pour vous remercier du soutien que vous m'avez apporté tout au long de ces années. Vous m'avez donné le goût de l'effort et de la persévérance.

Je vous remercie également pour l'amour que vous m'avez toujours témoigné, pour votre ouverture d'esprit et les valeurs que vous m'avez transmises. Du fond du cœur, merci...

À Charlotte,

Aujourd'hui je te dis merci pour ton soutien inconditionnel, ta tolérance, pour me rendre tous les jours un peu plus fort et pour l'Amour que tu me donnes.

Merci d'avoir changé ma vie.

À mon frère Baptiste,

Pour tous ces moments de complicité partagés et cette amitié fraternelle qui nous lie depuis toujours... Merci pour ta patience et pour être l'artiste que tu es sans avoir jamais prétendu l'être.

À mon frère Clément,

Je te remercie d'être né, et nous savons à quel point je le souhaitais... Je te félicite d'être le jeune homme que tu es devenu et espère que les modestes explications que je t'ai apportées te porteront chance.

À ma grand-mère Irène,

Pour ton soutien inconditionnel, ta générosité, ta spontanéité et pour nous avoir transmis à tous l'Esprit de famille.

À ma grand-mère Odette,

Pour ton soutien inconditionnel, ta tendresse et pour m'avoir accueilli chaleureusement pendant mes révisions de première année.

À mes tantes, oncles, cousins et cousines,

Je vous remercie tous pour les bons moments que nous avons partagés ensemble.

À Lucienne et Dominique,

Vous m'avez toujours accueilli comme un fils. Je vous remercie pour votre gentillesse et votre bienveillance. Je vous témoigne aujourd'hui ma profonde affection.

À Marie,

Merci pour ta joie de vivre et ton intégrité morale.

AUX FAMILLES DIDIER, LATROMPETTE, MOITRY, PAREL, ROBART, ROESER et ZANOTTI

Pour m'avoir toujours accueilli les bras ouverts.

À TOUS MES AMIS

Arnaud, Charli, Gyom, Jules, Nico et PH pour cette grande amitié qui nous lie. Je vous considère comme des frères et vous remercie d'être présents depuis toutes ces années.

Ben, Dam, Eloi, Grig, Julia, Max D, Max P, Manue, Pich et Ségo pour cette belle amitié que nous partageons. Merci pour tous les instants de joie passés ensemble et ceux à venir.

Un grand merci à tous les membres de Réglisse&Coconut: Aurél, Coco, Geoffray, Greg, Jules, Léa, Lucie, Piernok, Thibaut, Vic, Vinc et les autres... pour les bons moments de glisse et de convivialité.

Caro, Cécile, JS, Karim, Lili, Loïc, Pauline, Paulo, Raoul, Romain et tant d'autres... pour ces belles années que nous avons partagés ensemble.

Amine, Benoît, Lina, M'hamed, Nico et Romain pour tous les fous rires partagés ensemble pendant notre dernière année d'étude.

Adrien, Capu, Céline, Jean-Alex et Vinc pour leur solidarité lors du concours.

Merci aux trois colocataires parisiens, Jo, Mehdi, Trixy, chez qui j'ai pu achever ce travail.

À tous ceux que je n'ai pas cités et pour qui j'ai une profonde affection...

À TOUTES LES PERSONNES AVEC LESQUELLES J'AI TRAVAILLÉ

À Mr. Jacques FLEURENTIN et à toute l'équipe de la Pharmacie Fleurentin à Woippy.

À Mr. Philippe DIDIER et à toute l'équipe de la Pharmacie DIDIER à Provenchères-sur-Fave.

À Mme Annie COURTOIS, Mlle Isabelle GINDRE et à tout le personnel du service stérilisation du Centre Hospitalier Saint-Charles à Toul.

À Mr. Fabrice BARTHONNET, Mr. Frank BOUTEMY, Mr. Franck DESRUELLES, Mr. Thanh DIEP, Mr. Olivier MALARET, Mme Virginie PONZO et à tout le personnel STERIENCE de Troyes et Reims.

Et à tous les autres qui m'ont également apporté...

À la Société Française d'Ethnopharmacologie,

Pour m'avoir aidé lors de mes recherches bibliographiques et pour la publication d'Ethnopharmacologia que je prends toujours autant de plaisir à lire.

À Mr. Bernard WENIGER, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg,

Je vous remercie pour l'aide que vous m'avez apporté dans la réalisation de ce travail.
Soyez assuré de toute ma gratitude.

À Mr. Jean-Marie PELT, Pharmacien agrégé et parrain de notre promotion,

Pour votre engagement, l'espoir que vous représentez et pour être une source d'inspiration dans ma vie de tous les jours. Je vous témoigne ma sincère admiration.

À tous les voyageurs rencontrés sur notre route,

Pour votre goût du partage et de l'aventure.

À mes grand-pères, Fernand et Jacques, qui seront toujours présents dans mon cœur.



Japon envahissant, vignes d'Extrême-Orient

Fuyant les rives d'argile lointaines

Au grand espoir de sols en peine

(...)

La nuit le garde hors du foyer

Quand toutes les vitres se teintent de vert

Et que les vrilles rampent sur les terres

(...)

Formant une épée de cordes tressées

Parmi les veines d'un bras croissant,

Armé d'une force sans entendement (...)

Extrait traduit du poème « Kudzu » de James Dickey

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| INTRODUCTION | 1 |
| I. HISTOIRE ET TRADITIONS | 3 |
| 1. En Chine..... | 3 |
| 2. Au Japon..... | 5 |
| 3. En Océanie..... | 6 |
| 4. Aux États-Unis..... | 7 |
| II. ÉTUDE BOTANIQUE DE <i>PUERARIA LOBATA</i> (WILLD.) OHWI | 9 |
| 1. Nomenclature..... | 9 |
| 1.1 Nomenclature binomiale..... | 9 |
| 1.2 Noms vernaculaires..... | 11 |
| 2. Classification..... | 11 |
| 2.1 Classification des Angiospermes..... | 11 |
| 2.2 <i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi selon APG III..... | 12 |
| 3. Description botanique..... | 15 |
| 3.1 Caractéristiques de la sous-famille des Faboïdées..... | 15 |
| 3.1.1 Appareil végétatif..... | 15 |
| 3.1.2 Appareil reproducteur..... | 15 |
| 3.2 Caractéristiques du genre <i>Pueraria</i> | 17 |
| 3.2.1 Appareil végétatif..... | 17 |
| 3.2.2 Appareil reproducteur..... | 18 |
| 3.3 Description de <i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi..... | 19 |
| 4. Développement végétatif..... | 21 |
| 4.1 Cycle de développement..... | 21 |
| 4.2 Culture et récolte..... | 22 |
| 5. Répartition géographique..... | 23 |
| 5.1 Habitat..... | 23 |
| 5.2 Régions endémiques et introduction..... | 24 |
| III. USAGES DIVERS | 25 |
| 1. Alimentation..... | 25 |
| 2. Production textile..... | 26 |
| 3. Médecine traditionnelle..... | 27 |
| 3.1 Médecine traditionnelle chinoise..... | 27 |
| 3.2 Médecine traditionnelle japonaise..... | 29 |
| 3.3 Médecine traditionnelle coréenne..... | 29 |

| | | |
|------------|---------------------------------------------|-----------|
| 4. | Autres utilisations..... | 30 |
| 4.1 | Plante fourragère | 30 |
| 4.2 | Production de bioéthanol..... | 30 |
| IV. | COMPOSITION CHIMIQUE..... | 31 |
| 1. | Composés osidiques | 31 |
| 2. | Composés phénoliques | 32 |
| 2.1 | Isoflavonoïdes | 32 |
| 2.1.1 | Isoflavones..... | 34 |
| 2.1.1.1 | Racines | 34 |
| 2.1.1.2 | Fleurs..... | 36 |
| 2.1.2 | Coumestanes et dérivés | 37 |
| 2.2 | Flavonoïdes « <i>sticto sensu</i> » | 38 |
| 2.2.1 | Chalcone..... | 39 |
| 2.2.2 | Flavonols | 39 |
| 2.3 | Acides phénols | 40 |
| 3. | Composés triterpéniques | 41 |
| 3.1 | Saponosides..... | 41 |
| 3.1.1 | Racines | 43 |
| 3.1.2 | Fleurs et feuilles | 43 |
| 3.2 | Autres composés..... | 43 |
| 4. | Huile essentielle | 44 |
| 5. | Alcaloïde | 44 |
| V. | PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES | 45 |
| 1. | Réduction de la consommation d'alcool | 45 |
| 1.1 | Études chez l'animal..... | 46 |
| 1.2 | Études chez l'être humain | 48 |
| 1.3 | Mécanisme d'action..... | 49 |
| 2. | Propriétés cardiovasculaires | 54 |
| 2.1 | Diminution de la pression artérielle..... | 54 |
| 2.2 | Protection au niveau cardiaque..... | 56 |
| 2.3 | Mécanisme d'action..... | 59 |
| 3. | Propriétés liées aux phyto-estrogènes | 61 |
| 3.1 | Effets bénéfiques | 63 |
| 3.2 | Risques et toxicité..... | 71 |
| 3.3 | Mécanisme d'action..... | 72 |
| 4. | Propriétés hépatoprotectrices..... | 74 |
| 5. | Autres propriétés | 77 |

| | | |
|------------|-----------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.1 | Propriétés anticancéreuses..... | 77 |
| 5.2 | Propriétés antidiabétiques..... | 80 |
| 5.3 | Propriétés neuroprotectrices | 81 |
| 5.4 | Propriétés anti-inflammatoires | 84 |
| 5.5 | Propriétés diverses..... | 85 |
| VI. | APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES | 86 |
| 1. | Contexte réglementaire..... | 86 |
| 1.1 | Plantes médicinales | 86 |
| 1.1.1 | Définition..... | 86 |
| 1.1.2 | Inscription à la Pharmacopée..... | 86 |
| 1.2 | Médicaments à base de plantes..... | 87 |
| 1.2.1 | Définitions | 87 |
| 1.2.2 | A.M.M. et procédure d'enregistrement simplifiée | 88 |
| 1.3 | Compléments alimentaires à base de plantes | 90 |
| 1.3.1 | Définitions | 90 |
| 1.3.2 | Procédure d'enregistrement..... | 90 |
| 1.3.3 | Allégations de santé et étiquetage | 91 |
| 2. | Utilisation de la racine de <i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi..... | 92 |
| 2.1 | Usage traditionnel..... | 92 |
| 2.1.1 | Description de la drogue végétale | 92 |
| 2.1.2 | Préparation..... | 93 |
| 2.1.3 | Propriétés et indications | 94 |
| 2.2 | Approches thérapeutiques nouvelles | 95 |
| 2.2.1 | Traitement des troubles liés à la ménopause ? | 96 |
| 2.2.2 | Prise en charge des addictions ? | 97 |
| 2.2.3 | Prévention de pathologies chroniques ? | 98 |
| 2.3 | Précautions d'emploi..... | 99 |
| | CONCLUSION..... | 101 |
| | ANNEXES..... | 103 |
| | GLOSSAIRE..... | 112 |
| | CRÉDITS PHOTOGRAPHIQUES..... | 113 |
| | RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | 118 |
| | WEBOGRAPHIE..... | 140 |

ABRÉVIATIONS

5-HIAA: Acide 5-hydroxyindole-3-acétique

5-HIAL: 5-hydroxyindole-3-acétaldéhyde

5-HT: 5-hydroxytryptamine (Sérotonine)

5-HTOL: 5-hydroxytryptophol

6-OHDA : 6-hydroxydopamine

A β : β -amyloïde

ADH: Alcool déshydrogénase

AFSSA: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ALAT : Alanine aminotransférase

ALDH: Aldéhyde déshydrogénase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

Ara : Arabinose

CCl₄ : Tétrachlorure de carbone

CE₅₀ : Concentration efficace médiane

CI₅₀ : Concentration inhibitrice médiane

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

CoA : Coenzyme A

CPs: Condensation products (Produits de condensation)

CSP: Code de la santé publique

DA: Dopamine

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DI₅₀ : Dose inhibitrice médiane

DMBA : 7,12-diméthylbenzanthracène

DOPAC : Acide 3,4-dihydroxyphenyl-acétique

DOPAL : 3,4-dihydroxyphenylacétaldéhyde

DCIM: Duke Center for Integrative Medicine

EFSA : European Food Safety Authority (Autorité européenne de sécurité des aliments)

EMA : European Medicines Agency (Agence européenne d'évaluation des médicaments)

ER : Estrogen Receptors (Récepteurs à estrogènes)

FDA: Food and Drug Administration

Gal: Galactose

Glc: Glucose

Glc A: Acide glucuronique

GNDF: Glial cell line-derived neurotrophic factor

HMPC : Herbal Medicinal Products Committee (Comité des médicaments à base de plantes)

IL : Interleukine

I.p.: Intra-péritonéale

I.v.: Intra-veineuse

INRA : Institut National de Recherche Agronomique

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

JO : Journal Officiel

MAO: Monoamine oxydase

Me : Méthyl

MNU : N-méthyl-N-nitrosourée

MTC: Médecine traditionnelle chinoise

NO : Monoxyde d'azote

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

P.c. : Poids corporel

PF-P: N-acyl-N1-glucosyltryptophane

PGE2: Prostaglandine E2

PRC: People's Republic of China

Rha: Rhamnose

SERM: Selective estrogen-receptor modulator

TNF α : Tumor necrosis factor α

UE: Union Européenne

USDA: United States Department of Agriculture

LISTE DES FIGURES

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Prescription de Sūn Sīmiāo contre l'abus d'alcool | 4 |
| Figure 2 : Répartition géographique de <i>Pueraria lobata</i> aux États-Unis..... | 8 |
| Figure 3 : Place de <i>Pueraria lobata</i> dans le règne végétal selon la classification APG III..... | 14 |
| Figure 4 : Schéma d'une préfloraison dite « papilionacée » | 16 |
| Figure 5 : Schéma d'un ovule campylotrope..... | 16 |
| Figure 6 : Racines de <i>Pueraria lobata</i> | 19 |
| Figure 7 : Feuilles de <i>Pueraria lobata</i> | 20 |
| Figure 8 : Fleur de <i>Pueraria lobata</i> | 20 |
| Figure 9 : Gousses de <i>Pueraria lobata</i> | 21 |
| Figure 10 : Répartition géographique de <i>Pueraria lobata</i> dans le monde | 24 |
| Figure 11 : Fécula extraite de la racine de <i>Pueraria lobata</i> | 25 |
| Figure 12 : Fibres fines de <i>Pueraria lobata</i> au microscope optique | 27 |
| Figure 13 : Grains d'amidon de <i>Pueraria lobata</i> au microscope électronique à balayage | 31 |
| Figure 14 : Voie générale de biosynthèse des isoflavonoïdes..... | 33 |
| Figure 15 : Structure des différentes sous-classes d'isoflavonoïdes..... | 34 |
| Figure 16 : Structures des isoflavones présentes dans la racine <i>Pueraria lobata</i> | 35 |
| Figure 17 : Chromatogramme d'un extrait de racine de <i>Pueraria lobata</i> | 36 |
| Figure 18 : Structure de la tectoridine | 36 |
| Figure 19 : Structure de la kakkalide..... | 37 |
| Figure 20 : Structure du coumestrol | 37 |
| Figure 21 : Structure du puéarol..... | 38 |
| Figure 22 : Structure du glycinol..... | 38 |
| Figure 23 : Structure de la tubérosine..... | 38 |
| Figure 24 : Structure des différentes sous-classes de flavonoïdes « <i>stricto sensu</i> »..... | 39 |
| Figure 25 : Structures des flavonols présents dans les feuilles de <i>Pueraria lobata</i> | 40 |
| Figure 26 : Structures des acides phénols présents dans les racines de <i>Pueraria lobata</i> | 41 |
| Figure 27 : Structure des saponosides retrouvés chez <i>Pueraria lobata</i> | 42 |
| Figure 28 : Structures du lupéol et du β -sitostérol..... | 43 |
| Figure 29 : Schéma du métabolisme de l'éthanol..... | 50 |
| Figure 30 : Schéma du métabolisme de la sérotonine | 52 |
| Figure 31 : Corrélation entre la suppression de la prise d'alcool et la concentration en 5-HIAL après administration de daidzine et de ses analogues structuraux..... | 52 |
| Figure 32 : Effet de la puéarine sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque chez le rat hypertendu | 55 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 33 : Effets de la puérarine sur la résistance coronaire et le débit sanguin coronaire chez le chien anesthésié | 57 |
| Figure 34 : Courbe dose-réponse de l'effet chronotrope positif induit par l'isoprénaline en fonction de la dose de puérarine administrée au niveau d'un muscle cardiaque de lapin | 60 |
| Figure 35 : Influence de l'injection intraveineuse de puérarine sur l'effet de l'isoprénaline sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle chez le chat anesthésié | 60 |
| Figure 36 : Principaux isoflavones du trèfle et du soja | 62 |
| Figure 37 : Comparaison des structures de l'estradiol et de l'équol | 63 |
| Figure 38 : Relation structure-activité hépatoprotectrice chez les saponines de <i>Pueraria lobata</i> | 76 |
| Figure 39 : Effet du stress oxydant sur la genèse de l'insulino-résistance dans le diabète de type 2.... | 81 |
| Figure 40 : Ultrastructures de neurones dopaminergiques au microscope électronique x10000 | 82 |
| Figure 41 : Taux de dopamine, de son métabolite et de son précurseur..... | 83 |
| Figure 42 : Racine de <i>Pueraria lobata</i> découpée en cubes | 92 |
| Figure 43 : Prescription de <i>gé gēn tāng</i> provenant d'une pharmacie de Pékin | 95 |
| Figure 44 : Complément alimentaire à base d'extrait standardisé de racine de <i>Pueraria lobata</i> | 100 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Synthèse des principes fondamentaux de la MTC..... | 28 |
| Tableau 2 : Résultats des études <i>in vivo</i> de l'administration d'extraits de racine de <i>Pueraria lobata</i> , de daidzine et de puérarine..... | 47 |
| Tableau 3 : Récapitulatif des études <i>in vivo</i> de l'exposition aux isoflavones aux stades in utéro et néonatale..... | 67 |
| Tableau 4 : Récapitulatif des études <i>in vivo</i> de l'exposition aux isoflavones au stade prépubertaire ... | 68 |
| Tableau 5 : Récapitulatif des études <i>in vivo</i> de l'exposition aux isoflavones au stade adulte..... | 68 |
| Tableau 6 : Activité hépatoprotectrice des saponosides contenus dans la racine de <i>Pueraria lobata</i> selon les doses administrées | 75 |
| Tableau 7 : Comparaison de l'activité cytotoxique de trois isoflavones extraits des fleurs de <i>Pueraria lobata</i> sur la prolifération de cellules tumorales <i>in vitro</i> | 78 |
| Tableau 8 : Comparaison de l'inhibition de la prolifération de différentes lignées cellulaires de cancers humains par plusieurs isoflavones présentes dans la racine de <i>Pueraria lobata</i> | 79 |
| Tableau 9 : Composition de <i>gé gēn tāng</i> | 93 |
| Tableau 10 : Composition de Menerba® (MF101)..... | 97 |

INTRODUCTION

Pueraria lobata (Willd.) Ohwi est une plante herbacée vivace de la famille des Fabacées, originaire d'Asie de l'est (Chine, Japon,...) et d'Océanie (Australie, Nouvelle-Guinée,...). Sa racine tubéreuse constituait une nourriture de base dans de nombreux pays, avant la culture du Yam (*Dioscorea villosa* L.) et bien avant la démocratisation de la culture de la Patate douce (*Ipomoea batatas* L. Lam).

Importée du Japon à la fin du 19^{ème} siècle, elle est connue aux États-Unis sous le nom de « Kudzu ». Elle a longtemps été utilisée pour lutter contre l'érosion des sols dans le sud-est du pays, avant d'être classée parmi les plantes invasives du fait de sa croissance végétative pouvant aller jusqu'à plusieurs centaines de mètres par an. Aujourd'hui, elle est présente dans 14 États du pays et coûte plusieurs centaines de millions de dollars par an au gouvernement. Les américains l'ont qualifié de « Forme végétale de cancer ».

Utilisée en Chine depuis des millénaires, la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi fait partie des 50 « plantes fondamentales » utilisées en médecine traditionnelle. Préparée sous forme de décoction, elle est indiquée pour traiter les maux de tête, les diarrhées aiguës ou encore la rougeole.

En Europe, le Kudzu est quasiment inconnu alors qu'il a été classé parmi les plantes ayant une activité estrogénique démontrée selon des critères définis par l'AFSSA. La plante est riche en isoflavones, composés que l'on retrouve chez de nombreuses espèces de la famille des Fabacées, comme le soja ou le trèfle rouge. Elle présente ainsi un intérêt dans la prise en charge des troubles associés à la ménopause. Enfin, depuis quelques années, son utilisation a également été envisagée dans l'accompagnement du sevrage alcoolique.

L'objet de cette thèse est de faire découvrir *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi et de recenser les connaissances actuelles sur le sujet.

La première partie de ce travail sera consacrée à l'étude botanique de la plante et à ses usages divers. Nous évoquerons tout d'abord l'histoire de la plante à travers le monde. Nous aborderons ensuite l'aspect botanique à travers une description précise de la plante et sa répartition géographique. Cette partie nous permettra également de recenser les usages actuels ainsi que les utilisations pouvant être faites de la plante.

Dans une seconde partie, le potentiel thérapeutique de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi sera tout particulièrement étudié. Après avoir défini la composition chimique de la plante, nous

évoquerons ses propriétés pharmacologiques, essentiellement mises en évidence chez l'animal.

Enfin, nous envisagerons l'utilisation thérapeutique de la racine de plante. Après avoir présenté le contexte réglementaire en France, nous passerons en revue les indications traditionnelles de la racine et tenterons de définir les applications thérapeutiques pouvant être envisagées.

I. HISTOIRE ET TRADITIONS

1. En Chine

La plus ancienne référence de l'utilisation de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi est le *Shih Ching*, un recueil de chansons et poèmes chinois écrits entre 1000 et 500 avant J-C. Elle est mentionnée sous le nom de *Ko* dans neuf poèmes et identifiée comme une des principales plantes fibreuses utilisées dans la fabrication de vêtements à cette époque, dans le Nord de la Chine (KENG, 1974).

On retrouve *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi parmi les plantes citées dans l'ouvrage *Shen Nung Pen Ts'ao Ching* (« Traité de la Matière Médicale du Divin Laboureur »), considéré comme la première Pharmacopée chinoise et la base des études ultérieures menées sur les plantes médicinales chinoises. Cet ouvrage, datant du premier siècle après J-C (WONG et WU, 1936) est basé sur des écrits de l'époque de l'Empereur Shen Nung qui aurait vécu entre 2838 et 2638 avant J-C, soit plus de 2000 ans avant les grands textes du botaniste grec Théophraste (372-288 avant J-C).

Pueraria lobata (Willd.) Ohwi est mentionnée dans l'ouvrage médical *Shang Han Lung* (« Traité des fièvres ») datant du second siècle après J-C. Le *gé gēn tāng*, une décoction préparée avec la racine de la plante, est préconisé dans le traitement de la rigidité du cou, du manque de transpiration ou des nausées (FANG, 1980).

En 540 après J-C, une autre référence à la plante est faite dans l'ouvrage *C'hi Min Yao Shu*, un guide pratique destiné à améliorer la vie rurale. Cet ouvrage contient des extraits de livres, des proverbes et des chansons folkloriques, ainsi que des témoignages (SHIH, 1974).

Dans son ouvrage *Bei Ji Qian Jin Yao Fang*, le célèbre médecin taoïste chinois Sūn Sīmiāo (581-682) préconise l'utilisation de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi contre les abus l'alcool (Fig.1). Plus tard, la plante apparaît dans l'ouvrage *Pi Wei Lun* (« Traité de la Rate et de l'Estomac »), publié en 1249, où elle est indiquée dans le traitement de l'alcoolisme chronique (ZENG et al., 2000).

2. Au Japon

Les premières preuves archéologiques de l'utilisation de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi dans la confection de textiles au Japon datent de la période Yayoi, entre 500 avant J-C et 300 après J-C (CHARD, 1974).

La première référence écrite de l'utilisation de la plante au Japon est le *Manyoshu*, un recueil de poèmes datant du 6^{ème} siècle après J-C (SHURTLEFF et AOYAGI, 1977).

Au 9^{ème} siècle, *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi est mentionnée dans l'ouvrage rituel *Ohotono Hogahi* (« Porte-bonheur du Grand Palais »). Le *Kuzu y* est décrit comme une des plantes grimpantes ayant été utilisée dans la construction de la structure du palais du souverain japonais (SATOW, 1906).

La fécule extraite des racines de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi était déjà utilisée en cuisine, ainsi que pour ses propriétés médicinales par des fermiers japonais aux alentours de 1200 après J-C (SHURTLEFF et AOYAGI, 1977).

Pueraria lobata (Willd.) Ohwi a été inscrite dans la Pharmacopée japonaise durant la période Edo (1600-1867). Des préparations médicinales à base de racines de la plante étaient préconisées pour traiter de nombreux troubles et maladies.

Au début du 17^{ème} siècle, la production commerciale de poudre d'amidon extrait de la racine débute dans la préfecture de Nara. La plante devient un ingrédient incontournable de la cuisine japonaise grâce à la recette du *Kuzu mochi*, publiée pour la première fois en 1620 dans le livre de cuisine *Ryori Monogatari* (« Histoire de la cuisine »).

Dans le même temps, le tissu confectionné à partir de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi se popularise dans tout le Japon pour sa durabilité, sa résistance au déchirement et la protection offerte au porteur du vêtement (KEUNG, 2002).

Au Japon, il existe toujours une industrie artisanale de tissage de vêtements à base de fibres de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, généralement associées à du coton ou de la soie. Ces vêtements sont appelés *Kuzu-fu* ou *Kappu* (WADA et al., 1999).

3. En Océanie

La reconstitution de l'histoire de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi dans les régions d'Océanie s'est confrontée à de nombreuses difficultés dues au manque d'écrits anciens et de recherches archéologiques pertinentes.

Les premiers habitants de Nouvelle-Guinée se sont tout d'abord démarqués de leurs voisins d'Australie, restés fidèles à la chasse et à la cueillette, en inventant un type d'agriculture vers 9000 ou 8000 avant J-C. Un bouleversement important et marquant a ensuite probablement eu lieu il y a un peu plus de 3500 ans, déclenchant une vague de départs vers l'est et le sud-est, jusqu'en Nouvelle-Calédonie et à Tonga. Les migrants trouvent alors le moyen de survivre et de prospérer, d'abord par la pêche, la chasse puis par la culture de grandes plantes océaniques, parmi lesquelles les taros (divers genres de la famille des Araceae), les ignames (*Dioscorea* spp.), les bananiers (*Musa* spp.), le cocotier (*Cocos nucifera* L.) et la magnania (*Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi) (CABALION et HNAWIA, 2010).

Les premiers herbiers de plantes collectées en Océanie ont été réalisés lors des explorations menées par le célèbre navigateur anglais James Cook (1728-1779). À cette époque, toutes les plantes collectées n'avaient pas été décrites par les botanistes mais il semblerait que les noms vernaculaires utilisés pour désigner une de ces plantes correspondent à *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (MERRILL, 1954).

En 1865, Seemann collecte la plante dans les îles Fidji, aux Nouvelles Hébrides et en Nouvelle-Calédonie.

En 1906, Guppy inclue la plante dans la liste des plantes à la base de l'alimentation des premiers habitants du Pacifique (BARRAU, 1956, 1958, 1965).

En Nouvelle-Guinée, la plante entière était utilisée dans certains rituels associés à des mythes locaux. Le tressage des tiges de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi permettait de confectionner des cordes très résistantes, des sacs en filet mais également de fabriquer des cordages utilisés dans la construction d'habitations. Les tiges de la plante étaient également utilisées pour la confection de filets de pêche en Nouvelle-Calédonie et aux îles Fidji (GIRARD, 1957 – STRAATSMAN, 1967 – POWELL, 1974, 1976 - VIEILLARD, 1862 - SEEMANN, 1865 - PARHAM, 1943 - GUILLAUMIN, 1954).

4. Aux États-Unis

Pueraria lobata (Willd.) Ohwi est importée du Japon et introduite aux États-Unis, en tant que plante ornementale, à l'occasion de l'« Exposition Centenaire de Philadelphie » (Philadelphia Centennial Exposition) de 1876. Elle est connue sous le nom de Kudzu, dérivant du japonais *Kuzu*.

En 1883, la plante a été présentée à nouveau lors de l'« Exposition de la Nouvelle-Orléans » (New Orleans Exposition) (SHURTLEFF et AOYAGI, 1977). *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi est ensuite utilisée comme plante décorative grimpante. À cette époque, elle commence à être cultivée dans le sud des États-Unis.

Au début du 20^{ème} siècle, la culture de coton, le métayage, la sécheresse et les catastrophes naturelles accentuent l'érosion des sols du sud des États-Unis.

En 1933, lors d'un congrès, le « Service de Conservation des Sols » (Soil Conservation Service, SCS) est chargé de réduire l'érosion des sols dans le sud des États-Unis, principalement causée par les techniques d'agriculture employées et la production extensive du coton. Le SCS met à disposition des agriculteurs du sud-est des États-Unis plus de 30 millions de semis de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi.

Au milieu des années 1940, on estime que la plante recouvre plus de 200 000 hectares dans le sud-est (McKEE et STEPHENS, 1944). Le gouvernement encourage même les agriculteurs à cultiver la plante en proposant de 15 à 20 dollars de subvention par hectare de plants (WINBERY et JONES, 1973). Entre 1917 et 1953, on recense trente-trois publications sur l'utilisation de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi dans la littérature scientifique, dont 88% en faveur de son utilisation en agriculture et notamment pour réduire l'érosion des sols (KEUNG, 2002).

Dans les années 1950, la plante ne suscite plus le même intérêt et est considérée, au contraire, comme une menace dans de nombreux États. Du fait de sa croissance végétative très rapide, du climat chaud, de pluies abondantes et du manque d'insectes nuisibles, *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi a envahi une grande partie du sud des États-Unis. En 1953, le « Ministère de l'Agriculture des États-Unis » (United States Department of Agriculture, USDA) retire la plante de la liste des plantes qui avaient été autorisées pour le programme de conservation des sols.

Finalement, en 1970, l'USDA la classe parmi les mauvaises herbes communes des États du sud et engage une lutte pour tenter de l'éradiquer. Résistante à la plupart des herbicides, les moyens d'éradication mis en œuvre s'avèrent inefficaces et permettent, au mieux, de maîtriser sa croissance.

Actuellement, *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi s'étend sur près de 600 000 hectares dans le sud des États-Unis. La plante, très invasive, est présente surtout dans les États du sud-est, de la Caroline du Nord à la Louisiane (Fig.2). L'État le plus touché est incontestablement l'Alabama, dans lequel la plante fait désormais partie intégrante du paysage et que l'on peut observer à coup sûr le long des autoroutes.

On estime que la plante coûte près de 500 millions de dollars par an aux États-Unis en raison des cultures laissées à l'abandon, de l'invasion forestière, des frais de contrôle de l'expansion et des dégâts à la propriété (BLAUSTEIN, 2001).

Cependant, depuis 1985, de plus en plus de publications scientifiques ont mis en évidence les applications potentielles de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi.

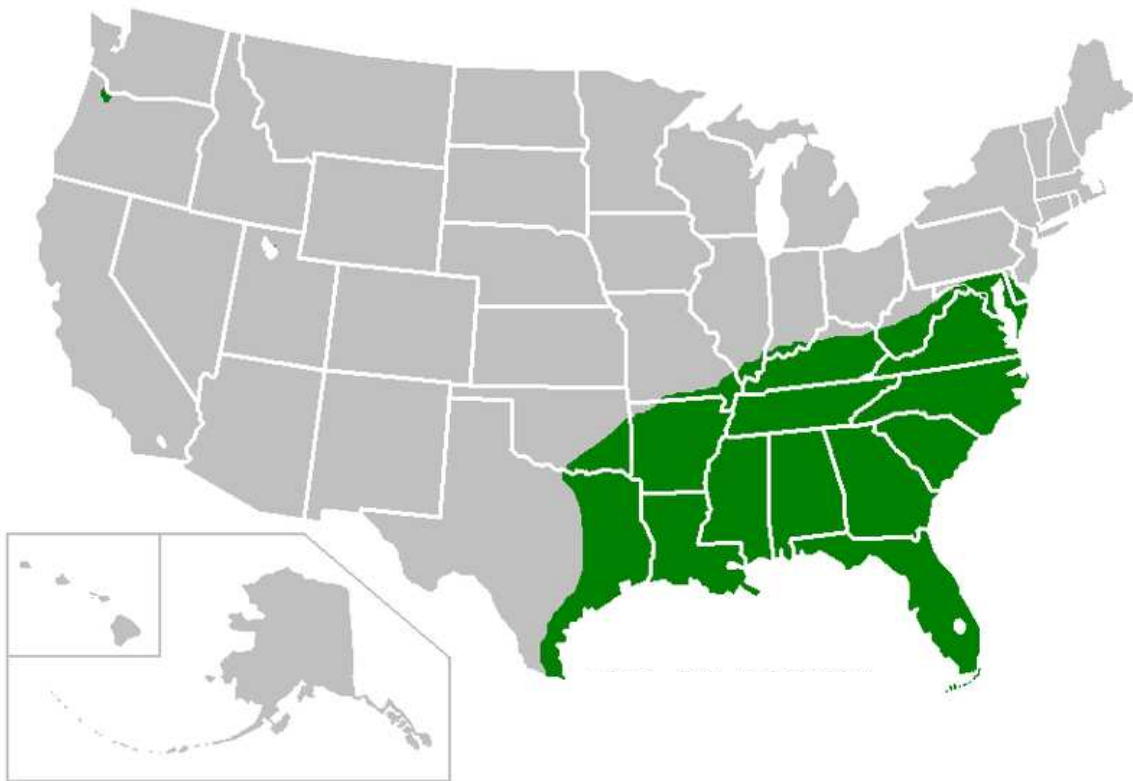


Figure 2 : Répartition géographique de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi aux États-Unis

II. ÉTUDE BOTANIQUE DE *PUERARIA LOBATA* **(WILLD.) OHWI**

1. Nomenclature

1.1 Nomenclature binomiale

Selon la nomenclature binomiale mise au point par Carl von Linné (1707-1778), chaque espèce végétale est désignée par la combinaison de deux noms latins. Le premier est le nom de genre et le second le nom de l'espèce.

En 1794, le naturaliste suédois C. P. Thunberg (1743-1828), considéré comme le pionnier de la classification de la flore du Japon, évoque la plante sous le nom de *Dolichos hirsutus* dans une publication pour la *Linnean Society of London*. Ce nom provient du grec, *dolikhos* signifiant « long » ou « allongé » et du latin *hirsutus* signifiant « velu ».

Le botaniste allemand K. L. Willdenow (1765-1812) publie, en 1802, une description importante de la plante sous le nom de *Dolichos lobatus*. Le nom de l'espèce dérive du latin *lobus* qui signifie « écale ».

En 1825, le nom du genre *Pueraria* est publié pour la première fois par le botaniste suisse A. P. De Candolle (1778-1841) dans son ouvrage *Mémoires sur la famille des Légumineuses*. Ce nom a été choisi en l'honneur de son compatriote et ami, le Professeur M. M.-N. Puerari (1766-1845) qui enseignait à l'Université de Copenhague.

En 1846, P. F. von Siebold (1796-1866) et J. G. Zuccarini (1797-1848) décrivent la plante sous le nom de *Pachyrhizus thunbergianus*, rendant ainsi hommage à C. P. Thunberg. Le nom de genre nous renseigne sur la morphologie tubéreuse de la racine de la plante. En grec, *pachus* signifie « épais » et *rhiza* signifie « racine ».

Georges Bentham (1800-1884), un botaniste anglais reconnu, lui donne ensuite le nom de *Pueraria thunbergiana* (Sieb. et Zucc.) dans une publication parue en 1867.

En 1902, le botaniste japonais N. Matsumura (1856-1928), auteur de nombreuses publications sur la flore du Japon, la nomme *Pueraria hirsuta* (Thunb.).

En 1935, le botaniste américain E. D. Merrill (1876-1956) publie le nom de *Pueraria montana* (Lour.) et distingue trois variétés de cette plante : *montana*, *chinensis* (ou *thomsonii*) et *lobata*. Sa classification s'appuie sur les travaux du médecin portugais J. de Loureiro (1717-1791), spécialiste de la flore asiatique.

L'actuel nom botanique *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi a été publié pour la première fois en 1947 par le japonais J. Ohwi (1905-1977).

En 1988, L. J. G. Van der Maesen et S. M. Almeida publient sous le nom de *Pueraria montana* var. *lobata* (Willd.) Maesen & S. M. Almeida.

En 1992, deux botanistes ajoutent une référence oubliée et proposent le dernier nom botanique accepté pour la plante: *Pueraria montana* (Lour.) Merr. var. *lobata* (Willd.) Maesen & S. M. Almeida ex Sanjappa et Predeep. Cependant, nous citerons celle-ci sous le nom de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi tout au long de cette thèse.

Les différents synonymes retrouvés dans la littérature scientifique pour désigner la plante sont les suivants:

- *Dolichos hirsutus* Thunb.
- *Dolichos lobatus* Willd.
- *Dolichos japonicus* Hort.
- *Neustanthus chinensis* Benth.
- *Pachyrhizus thunbergianus* Sieb. et Zucc.
- *Phaseolus trilobus* (L.) Aiton
- *Pueraria argyi*, Léveillé et Vaniot
- *Pueraria bodinieri*, Léveillé et Vaniot
- *Pueraria caerulea*, Léveillé et Vaniot
- *Pueraria harmsii*, Rech.
- *Pueraria hirsuta* (Thunb.) Matsum.
- *Pueraria koten*, Léveillé et Vaniot
- *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

- *Pueraria montana* var. *lobata* (Willd.) Maesen & S. M. Almeida
- *Pueraria neo-caledonica*, Harms
- *Pueraria novo-guineensis*, Warburg
- *Pueraria pseudo-hirsuta*, Tang et Wang
- *Pueraria thunbergiana* (Sieb. et Zucc.) Benth.
- *Pueraria triloba* (Houtt.) Makino
- *Pueraria volkensii*, Hosok.

1.2 Noms vernaculaires

En fonction des régions, les noms vernaculaires désignant la plante varient :

- En Chine: Gé, Ko
- Au Japon: Kuzu, Yoshino kuzu
- En Corée : Ch'iri kkot, Chik
- En Thaïlande : Tamyakhrua, Phakpeetpe
- Au Vietnam : Cát cán
- En Malaisie : Bitok
- En Indonésie : Tobi, Bitok
- Aux Philippines : Baai (Ig.), Tahaunon (Mbo.)
- Aux îles Fidji : Wa yaka, Yaka, Nggariaka
- En Nouvelle-Calédonie : Baite, Bala, Magnania
- En Papouasie-Nouvelle-Guinée : Horon
- Aux États-Unis : Kudzu, Kudsu, One-foot-a-night-vine

2. Classification

2.1 Classification des Angiospermes

Les Angiospermes ou « Plantes à fleurs », comprenant 200 000 à 250 000 espèces groupées en 400 à 500 familles dont la morphologie est des plus variables, sont un sous-embanchement des Spermaphytes (Phanérogames). Les Angiospermes, par rapport aux Gymnospermes, sont fondamentalement définies par trois caractères :

- Les organes reproducteurs se regroupent en fleurs sexuées ;
- L’ovaire et le fruit : les écailles ovulifères ou carpelles (du grec *karpos*: fruit) forment un ovaire entourant complètement les ovules se transformant en fruit après la fécondation ;
- Le gamétophyte femelle, situé dans l’ovule et appelé sac embryonnaire, est le siège d’une double fécondation, l’une, classique, à l’origine de l’embryon, et l’autre à l’origine de l’albumen, tissu de réserve des graines (DUPONT, 2007).

Actuellement, la classification des Angiospermes la plus utilisée est la classification APG. Elle a été mise au point par un groupe d’une trentaine de botanistes, formant un groupe que l’on appelle APG (Angiosperm Phylogeny Group). Cette classification, publiée pour la première fois en 1998, est fondée sur les caractères moléculaires des végétaux, ce qui permet de retracer la phylogénie, c'est-à-dire l'étude de la formation et de l'évolution des organismes vivants en vue d'établir leur parenté (DUPONT, 2007 - CAEL, 2009).

Depuis la classification APG I, les travaux sur l’étude phylogénétique des plantes ont permis de faire évoluer la classification.

En 2003, APG publie une nouvelle classification, appelée APG II qui comporte un grand changement: elle supprime la division des Angiospermes en Monocotylédones et Dicotylédones. Cette classification propose de diviser les Angiospermes selon la nature du grain de pollen : les Eudicotylédones (pollen triaperturé*) et les Magnoliidées (pollen monoaperturé*) (APG II, 2003 - CAEL, 2009).

En 2009, APG publie une troisième version de la classification, appelée APG III. Les nouvelles données phylogénétiques ont permis d’aboutir à une classification plus affinée et mieux résolue (APG III, 2009).

2.2 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi selon APG III

Selon la classification APG III, *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi est une Angiosperme de la classe des Eudicotylédones supérieures (ou Dicotylédones à pollen triaperturé).

Pueraria lobata (Willd.) Ohwi appartient à la sous-classe des Rosidées dans laquelle nous distinguons les Eurosidiées I ou Fabidées et les Eurosidiées II ou Malvidées.

Les Rosidées représentent le groupe le plus important des « Plantes à fleurs », soit plus de 90 000 espèces. On observe chez les Rosidées:

- des fleurs typiquement dialypétales*, pentacycliques ;
- des carpelles souvent indépendants ;
- la présence de cycle trimère.

Les Fabidées comprennent 7 ordres parmi lesquels nous trouvons l'ordre des Fabales auquel appartient *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (Fig. 3).

L'ordre des Fabales est formé de 4 familles dont celle des Fabacées, constituée de 17 000 espèces et anciennement appelée « Légumineuses ». La famille des Fabacées regroupe quatre sous-familles :

- les Bauhinoïdes qui contiennent les arbres à orchidées (*Bauhinia*) et les arbres de Judée (*Cercis*).
- les Caesalpinioïdes et les Mimosoïdes. Ces deux familles contiennent surtout des arbres des pays chauds : *Caesalpinia*, *Cassia*, *Acacia*, *Mimosa*. On trouve dans cette famille le Mimosa, l'Acacia, la Luzerne, l'Ajonc, le Mélilot et le Séné.
- les Faboïdes (anciennement Papilionacées en raison de la forme de la corolle en « papillon ») constituent la plus grande sous-famille des quatre. Nombre de ces espèces habitent nos régions, tels que le Pois, le Haricot et le Trèfle. (DE WIT, 1963 - DUPONT, 2007 - GUIGNARD, 2001 - CAEL, 2009).

Pueraria lobata (Willd.) Ohwi fait partie de la sous-famille des Faboïdes et de la tribu des Phaseolées.

La tribu des Phaseolées, avec près de 90 genres et plus de 1500 espèces, représente la plus grande partie de la sous-famille des Faboïdes et la plus importante sur le plan économique. Elle regroupe notamment les genres : *Phaseolus*, *Vigna*, *Glycine*, *Cajanus*, *Clitoria*, *Macrotyloma*, *Lablab*, *Pachyrhizus*, *Psophocarpus* et *Pueraria*. Parmi ces genres, de nombreuses espèces sont utilisées comme plantes fourragères, alimentaires, médicinales, ornementales ou encore pour leurs fibres (fabrication textile) et leurs tanins (colorants).

La tribu des Phaseolées est divisée en 8 sous-tribus, dont celle des Glycininées, à laquelle appartient le genre *Pueraria* (LACKEY, 1981).

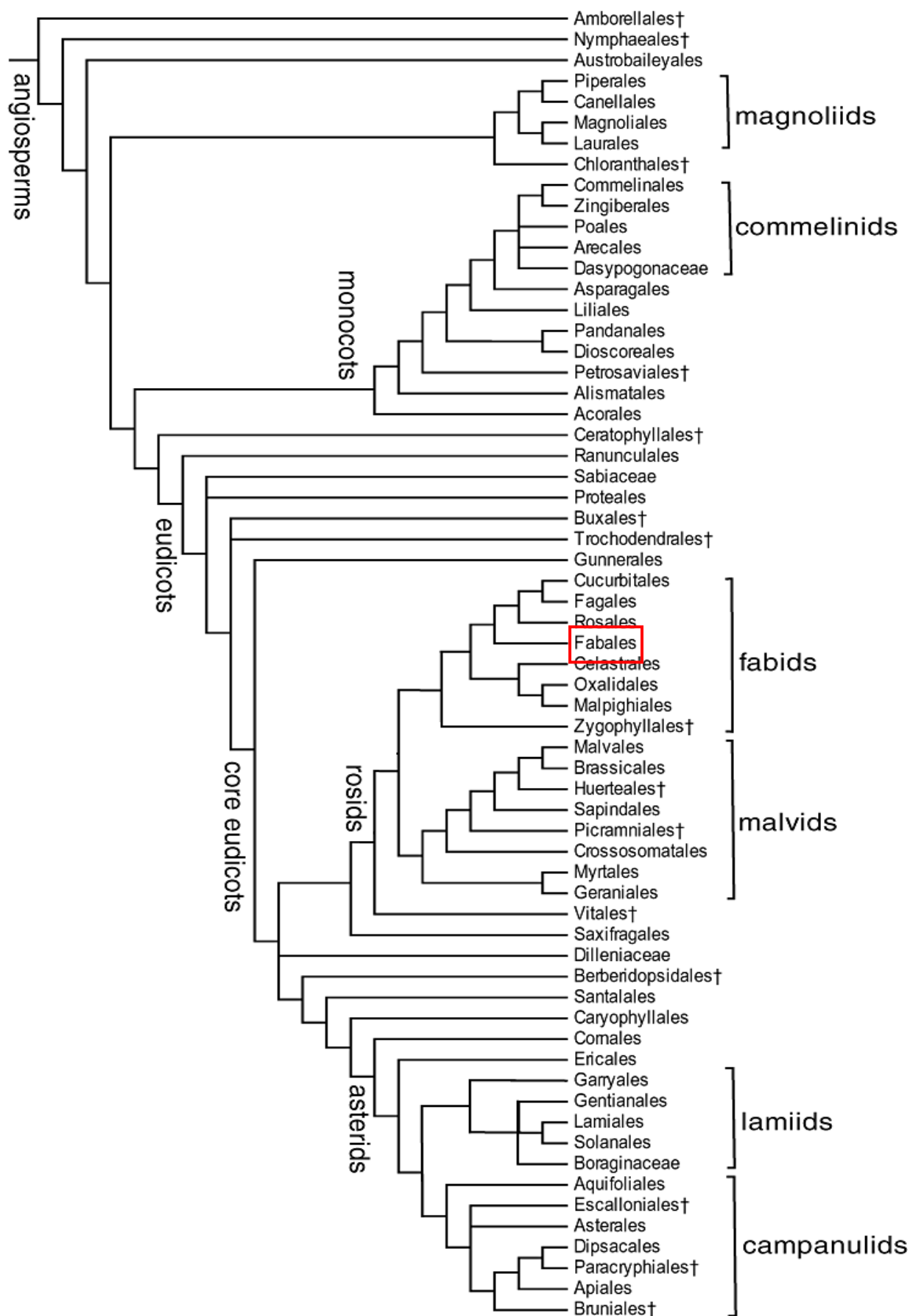


Figure 3: Place de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi dans le règne végétal selon la classification APG III

3. Description botanique

3.1 Caractéristiques de la sous-famille des Faboïdées

3.1.1 Appareil végétatif

Les racines présentent des protubérances racinaires ou nodosités. Ce sont des radicelles déformées à la suite d'une infestation par des bactéries symbiotiques de la famille des Rhizobiacées, dont il existe plusieurs races ou espèces, suivant la Faboïdée atteinte: *Rhizobium*, *Bradyrhizobium* et *Azorhizobium*.

Ces bactéries fixent l'azote atmosphérique (N₂), empruntant l'énergie nécessaire dans les sucres formés par la plante. Les bactéries réduisent le diazote en ammonium, qui sera utilisé en majeure partie par la plante pour produire ses acides aminés et ses protéines. Grâce à cette symbiose, la plante offre un abri à la bactérie et assure sa nutrition carbonée. En contrepartie, la bactérie fournit à la plante, de l'azote sous une forme assimilable par cette dernière. Cette famille de plantes a donc une place particulière dans le cycle terrestre de l'azote (BRENCKMANN, 1997 - MEYER, 2004).

Les feuilles sont primitivement alternes, composées imparipennées et stipulées, comme chez la Réglisse et le Sainfoin. Ces feuilles peuvent évoluer vers une feuille simple (exemple du Genêt à balais), ou vers une feuille composée pennée (exemple de la Fève, où la foliole terminale disparaît) ; en particulier, la foliole terminale se transforme souvent en *vrille* (chez la Vesce) et les stipules peuvent devenir plus importantes que les feuilles (exemple de la Gesse), voire les remplacer (GUIGNARD, 2001).

3.1.2 Appareil reproducteur

Le calice, gamosépale*, a cinq dents qui se groupent parfois en deux lèvres, formant alors un « tube bilabie ».

La corolle, à préfloraison vexillaire, très caractéristique, est dite « papilionacée » (Fig. 4). Elle est composée d'un pétale postérieur très développé (l'étendard). Il recouvre les deux pétales latéraux (les ailes), qui recouvrent eux-mêmes les deux pétales inférieurs, partiellement soudés vers l'avant (la carène). Les fleurs, bisexuées, sont groupées en grappes plus ou moins allongées.

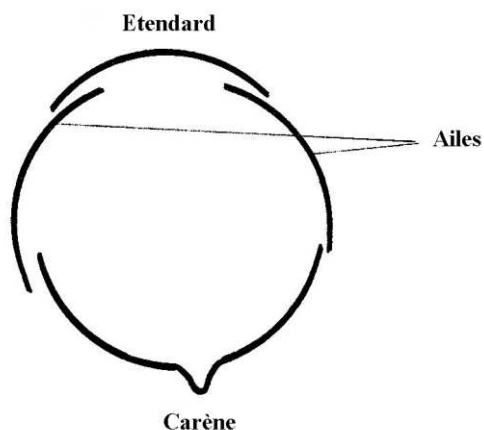


Figure 4 : Schéma d'une préfloraison dite « papilionacée », caractéristique des Faboïdées

L'androcée est formé de dix étamines qui peuvent être libres chez les espèces les plus primitives, soudées entre elles par leur filet, sauf une (diadelphes), ou toutes soudées (monadelphes). Les anthères* sont à déhiscence longitudinale.

Le gynécée est formé d'un seul carpelle ventral allongé, pluriovulé et surmonte d'un style de forme variable. Les ovules sont généralement campylotropes (Fig. 5) et les ovaires sont supères (GUIGNARD, 2001).

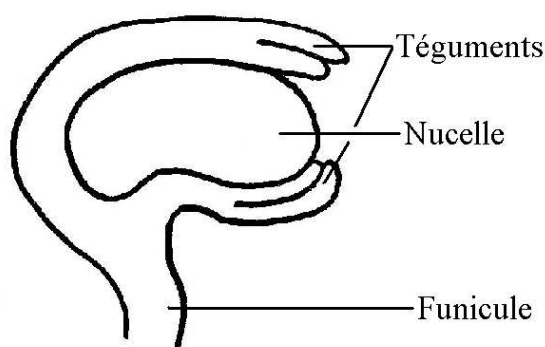


Figure 5 : Schéma d'un ovule campylotrope

La formule florale des Faboïdées est : **5S + 5P + 10 E + 1C.**

Le fruit est sec, déhiscent et pluriséminé. Il s'agit d'une gousse caractéristique : cette gousse est formée d'un carpelle dont les bords droit et gauche se sont soudés, formant ainsi une couture ventrale. Le tube ainsi créé possède deux coutures, la deuxième étant formée par la nervure du milieu du carpelle (couture dorsale). Ce type de fruit est donc défini par une double ouverture, ventrale et dorsale. La gousse dérive d'un ovaire supère.

Chez certaines espèces, nous pouvons observer de telles variations secondaires qu'il est souvent difficile de reconnaître la gousse. Dans le langage courant, ces fruits sont appelés « légumes secs » (DUPONT, 2007).

Les graines, résultant d'un ovule courbe, sont elles-mêmes arquées. Celles-ci attachées à tour de rôle sur la « couture du ventre ». Leur funicule est court. Ces graines sont exalbuminées et riches en amidon, en matières protéiques et en huile. Selon les genres, c'est l'une ou l'autre de ces réserves qui domine. La richesse en protéines des graines et leur facilité de conservation en ont fait l'un des premiers aliments de l'humanité. Nous trouvons également de la canavanine dans ces graines : il s'agit d'un acide aminé non protéique qui protège la plante de divers insectes prédateurs (BRECKMANN, 1997 - DUPONT, 2007 - GUIGNARD, 2001).

3.2 Caractéristiques du genre *Pueraria*

3.2.1 Appareil végétatif

Les 20 espèces du genre *Pueraria* sont des arbustes ou sous-arbrisseaux grimpants, à tiges volubiles.

Les tiges sont souvent très longues (10 à 20 m) et garnies de nectaires extra-floraux qui sont des glandes productrices d'un nectar différent de celui des fleurs. Les racines sont parfois tubéreuses.

Les feuilles sont trifoliées ou, rarement, pennées, et sont stipulées. Les folioles sont grandes, ovales ou rhomboïdes*, entières ou lobées. Le pétiole commun est prolongé au-dessus des folioles inférieures. Les stipules sont prolongées ou non au-dessus de leur point d'insertion.

3.2.2 Appareil reproducteur

Le calice gamosépale est composé de cinq lobes à dents souvent inégales et imbriquées. Les deux lobes supérieurs sont plus ou moins soudés formant une lèvre entière ou bifide.

La corolle est de couleur bleue à pourpre, parfois blanche. Les fleurs sont très parfumées et attirent les insectes. Les pétales sont subégaux, brièvement onguiculés, et présentent souvent une partie de couleur jaune ou verte. Les inflorescences axillaires ou terminales se présentent en grappes spiciformes ou en panicule. Les fleurs sont portées par des nœuds saillants appelés brachyblastes qui portent de 2 à 7 fleurs. Les bractées et les bractéoles sont souvent caduques.

L'étendard est ovale, sans appendice, auriculé, avec deux oreillettes au-dessus de l'onglet à peu près aussi longues que les ailes et la carène, adhérentes par la base.

L'androcée est formé de dix étamines soudées entre elles par le filet (étamines monadelphes), cependant, chez certaines espèces, une des étamines devient libre au moment de la floraison (étamines diadelphes).

L'ovaire est allongé, sessile* ou pédiculé, et pluriovulé (5 à 20 ovules). Il est souvent velu, parfois glabre, avec un style filiforme aboutissant à un stigmate globulaire avec de courtes papilles.

Le fruit est une gousse déhiscente généralement aplatie, glabre ou velue, de couleur brune pâle à noire, et pouvant contenir jusqu'à 20 graines. Les graines sont de forme et de taille variable. Le hile est entouré par un petit strophiole*. La germination est dite « épigée*». (CAO, 1999 - KEUNG, 2002 - BORREL, 2004).

Les principaux caractères utilisés pour différencier les espèces du genre *Pueraria* sont le nombre de fleurs par brachyblaste, la forme des stipules et des graines, les bractées et les gousses.

3.3 Description de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

Pueraria lobata (Willd.) Ohwi est une plante herbacée vivace, à pied ligneux, pouvant croître de 18 à 30 m par saison.

Les racines tubéreuses (Fig. 6), qui se développent très rapidement, fournissent de la féculé* riche en amidon. Elles peuvent mesurer jusqu'à 3 m de long et 18 cm de diamètre. Des racines de 45 à 50 cm de diamètre et pesant entre 100 et 180 kg ont été rapportées (KEUNG, 2002).



Figure 6 : Racines de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

Les tiges ligneuses sont volubiles et peuvent s'enrouler autour d'arbres de plus de 15 m de haut.

Les feuilles sont trifoliées, stipulées, mesurent entre 8 et 20 cm de long et 5 à 19 cm de large (Fig. 7). Le pétiole est long (10 à 20 cm) et le limbe est pubescent, surtout sur la face inférieure. Les folioles sont vertes, trilobées avec un lobe terminal en pointe, et généralement aussi longues que larges. Les stipules sont vertes, lancéolées, aigües, de 15 à 20 mm de long.

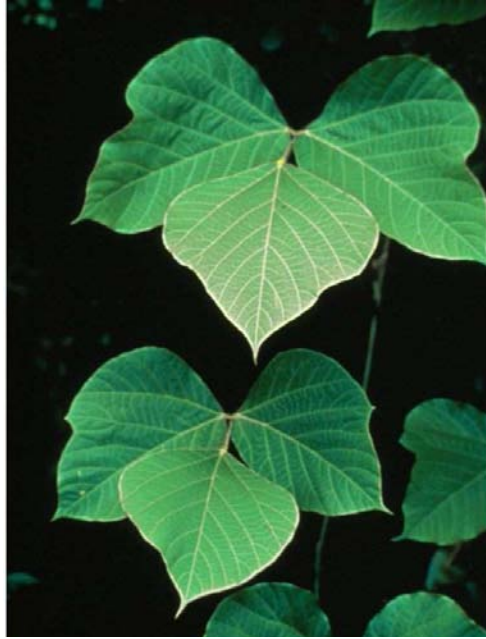


Figure 7 : Feuilles de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

Les fleurs de type « papilionacée » sont groupées en rameaux axillaires et en cymes, à pédicelles articulés (Fig. 8). Les fleurs, mesurant de 18 à 20 mm de long, sont de couleur bleue à pourpre. Elles produisent un nectar abondant et attirent de nombreux insectes.



Figure 8 : Fleur de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

Les bractées sont linéaires, de 8 à 10 mm de long et de 0,2 à 0,3 mm de large, pubescentes et caduques. Les bractéoles sont presque ovales ou lancéolées, aigües et caduques.

La floraison est suivie de la production de gousses brunâtres, aplaties, allongées, velues, qui mesurent entre 5 et 13 cm de long et 7 à 12 mm de large (Fig. 9) (KEUNG, 2002). Elles contiennent entre 3 et 10 graines réniformes, mais toutes les graines produites par la plante ne sont pas viables (PINKAS et al., 1996).



Figure 9 : Gousses de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

4. Développement végétatif

4.1 Cycle de développement

Pendant la période de pousse, du début du printemps à la fin de l'automne, un feuillage dense se développe. Les jeunes plants peuvent croître de 14 m en un an (DUKE, 1981).

Après le premier gel, les feuilles tombent et forment un tapis de 250 à 300 feuilles par mètre carré représentant une couche substantielle de matière enrichissante pour le sol (WHYTE et al., 1953 - KUMAR, 1977).

La croissance reprend au printemps suivant, les nouveaux plants se développent au niveau des nœuds ligneux aux endroits où les tiges sont en contact avec le sol. Les racines des plants grossissent et forment des collets*, supportant à leur tour 3 à 5 tiges qui se développent rapidement. Les jeunes tiges mesurent environ 1,3 cm de diamètre pour atteindre 2, 3 cm pour des tiges ligneuses de 1 à 2 ans. Les tiges plus âgées peuvent mesurer plus de 10 cm de diamètre. A la fin de la seconde période de pousse, la tige reliant les collets des nouveaux et

des vieux plants meurt et chaque collet produit de nouvelles tiges l'année suivante (DICKENS, 1974).

La croissance annuelle est favorisée par des chutes de pluies annuelles supérieures à 14,75 cm, même si elle tolère bien des précipitations entre 9,7 et 21,4 cm (SHURTLEFF et AOYAGI, 1977). La plante peut ainsi croître jusqu'à 30 cm par jour.

Le système racinaire s'étend horizontalement à une profondeur moyenne de 1 m. Les racines forment des structures tubéreuses riches en amidon, dont le stockage hivernal permet la reprise de la croissance au printemps suivant. Les racines mesurent généralement entre 3,8 cm et 18 cm de diamètre pour une longueur pouvant atteindre 2,5 à 3 m.

Les fleurs et les graines sont produites de la fin de l'été au début de l'automne de la troisième année puis se multiplient d'année en année. *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi peut subir une pollinisation croisée par les abeilles attirées par le nectar des fleurs. Les graines ont une période de dormance et sont plantées pendant la saison pluvieuse. La croissance est lente pendant les premiers mois mais la plante recouvre généralement le sol en 6 mois (KEUNG, 2002).

4.2 Culture et récolte

Pueraria lobata (Willd.) Ohwi est l'une des espèces les plus photosensibles du règne végétal qui croît facilement en plein soleil, et dont la culture ne requiert ni irrigation, ni fertilisation du sol, ni pesticide et peut donc être mise en œuvre à moindre coût.

Pueraria lobata (Willd.) Ohwi peut se multiplier par graines, boutures ou collets. Les graines semées développent 4 à 6 feuilles et une racine d'au moins 1,3 cm de diamètre et de 15 cm de long, en 4 mois (DUKE, 1981).

La racine est récoltée d'octobre à avril. Elle est ensuite lavée, son enveloppe est retirée puis la racine est découpée en tronçons de 10 à 15 cm avant d'être séchée au soleil (MABBERLEY, 1993). La meilleure qualité de racine est ferme, blanche, riche en amidon et légèrement fibreuse. Dans les provinces de Fujian et Guangdong, pour obtenir la couleur

blanche souhaitée, les morceaux de racine sont trempés dans de l'eau salée à laquelle on ajoute du soufre (FOSTER et YUE, 1992).

Dans le sud-est des États-Unis, grâce aux techniques agricoles modernes, les fermiers ont récolté jusqu'à 1 tonne de racines et 5 tonnes de tiges et feuillage par hectare de culture (KEUNG, 2002).

Cependant, la culture de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi doit être maîtrisée afin d'éviter son développement anarchique. Le « Ministère de l'Agriculture des États-Unis » (United States Department of Agriculture, USDA) a ainsi mis en évidence l'intérêt de l'utilisation d'un champignon, *Myrothecium verrucaria* (Alb. & Schwein.) Ditmar, dans le contrôle de l'expansion de la plante (BOYETTE et al., 2001, 2002 - HOAGLAND et al., 2007).

5. Répartition géographique

5.1 Habitat

Comme la plupart des espèces grimpantes de la famille des Fabacées, *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi nécessite de la lumière pour se développer. On la trouve donc aux endroits où l'ensoleillement est suffisant comme les bordures de forêt et de rivières, le long des routes, dans des champs en friche, etc.

Pueraria lobata (Willd.) Ohwi pousse sur des sols chauds et humides, bien qu'elle tolère des climats plus secs et froids. Elle résiste bien à la sécheresse mais ne supporte pas l'excès d'humidité et le gel, qui tue la plante entière.

Elle s'adapte à une vaste gamme de types de sols mais préfère les sols bien drainés dont le pH est compris entre 5,0 et 7,1 (DUKE, 1981).

Elle est présente dans les zones humides et chaudes des régions subtropicales et tempérées et à des altitudes élevées dans les régions tropicales. Ainsi, on la trouve à des altitudes de 1000 m au Japon (SHURTLEFF et AOYAGI, 1977), de 2000 m aux Philippines (MERRILL, 1923) et en Nouvelle-Guinée (VERDCOURT, 1979).

5.2 Régions endémiques et introduction

Les espèces du genre *Pueraria* sont endémiques d'Asie de l'est et du sud-est où elles sont très répandues à l'état sauvage, mais également d'Australie et d'Océanie (KEUNG, 2002).

Pueraria lobata (Willd.) Ohwi est principalement originaire de Chine et du Japon, où elle est utilisée depuis des millénaires par les populations locales. Parmi les autres régions d'origine, on peut citer la Corée, la Thaïlande, les Philippines, la Nouvelle-Guinée, les îles Salomons ou encore la région de la Nouvelle Galles du Sud en Australie (Fig. 10) (VAN DER MAESEN, 1985 ; USDA, 2009).

Pueraria lobata (Willd.) Ohwi a été introduite à la fin du 19^{ème} siècle aux États-Unis, où elle est actuellement présente dans 27 États du pays. Elle a ensuite été introduite dans de nombreuses autres régions du monde, notamment aux Caraïbes, en Amérique du Sud ou encore en Afrique. Plus récemment, la plante a été recensée en Suisse et en Italie (Annexe 1) (EPPO, 2007).

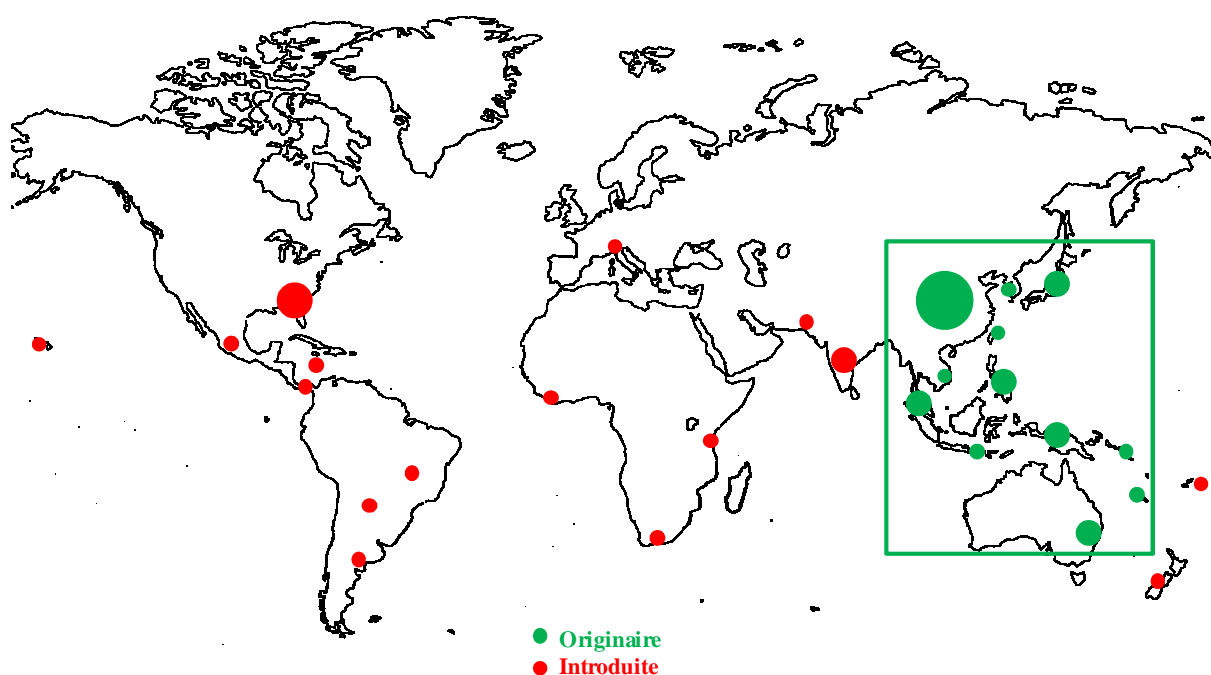


Figure 10 : Répartition géographique de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi dans le monde

III. USAGES DIVERS

1. Alimentation

Les racines tubéreuses de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, et plus particulièrement la féculé qu'elles renferment (Fig.11), présentent une valeur nutritive importante.



Figure 11 : Féculé extraite de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

Le livre *The Book of Kudzu: a culinary and healing guide* de W. SHURTLEFF et A. AOYAGI (1977) décrit les différentes manières d'utiliser *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi dans l'alimentation.

La plante entre dans la composition de nombreuses recettes sous forme d'une poudre obtenue à partir de la féculé de la racine (*Kuzuko* en japonais).

On la retrouve comme ingrédient de base dans la fabrication de pâtisseries traditionnelles japonaises (*Wagashi* en japonais). Parmi elles, on peut citer le *Kuzu-mochi*, gâteau très populaire à base de poudre de *kuzu* et de poudre de soja, ou encore le *Kuzu-manjû*, gâteau dégusté généralement en été. On trouve également le *Kuzu-zakura*, qui est un *Kuzu-manjû* enrobé d'une feuille de cerisier saumurée. Ces pâtisseries sont servies au cours de la traditionnelle cérémonie du thé, le *Chanoyu*.

La poudre de *kuzu* sert également à préparer les *Kuzu-kiri*, nouilles que l'on peut déguster chaudes accompagnées de légumes ou bien froides avec du miel japonais (Annexe 2).

La poudre de kuzu, obtenue à partir de la fécule extraite des racines, est souvent utilisée comme épaississant dans la cuisine japonaise. On la retrouve dans la confection de gelées, de soupes, de sauces ou encore de boissons.

Les fleurs peuvent, quant à elles, être dégustées en beignets frits, appelés *tempura* (SHURTLEFF et AOYAGI, 1977 - SCHNEBELEN, 2002).

2. Production textile

Depuis plusieurs millénaires, on utilise les fibres de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi dans la confection de vêtements en Chine et au Japon. L'utilisation de ces fibres est mentionnée dans la fabrication d'une robe de cérémonie offerte à l'Empereur chinois vers 800 avant J-C.

À partir de la fin du 19^{ème} siècle, la demande commerciale de tissus à base de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi a diminué au Japon, du fait des influences occidentales devenues fortes. De nouveaux métiers se sont cependant développés, spécialisés dans le tissage artisanal des fibres de la plante, et ont ouvert de nouveaux marchés à l'étranger, notamment aux États-Unis. Cette industrie a fleuri jusqu'à ce que la Corée développe, dans les années 1960, sa propre production de tissus à base de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (SHURTLEFF et AOYAGI, 1977).

Au Japon, il existe toujours une industrie artisanale de tissage de vêtements à base de fibres de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi généralement associées à du coton ou de la soie. Ses vêtements sont appelés *Kuzu-fu* ou *Kappu* (WADA, 1999).

En Chine, il existe aujourd'hui encore une production artisanale, notamment le long du fleuve Yangtze. Cependant, cet artisanat disparaît peu à peu face à la production industrielle de fibres synthétiques.

Les fibres de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi extraites de la plante, composées de cellulose, sont de deux types : fines (ou primaires) et secondaires.

On estime qu'un tiers des jeunes plants à l'état sauvage possèdent des fibres fines (Fig. 12), qui possèdent des propriétés similaires à celles de la soie et du nylon mais présentent un avantage conséquent sur ces deux matières qui est leur forte capacité d'absorption. La culture de ces jeunes plants permet d'obtenir une quantité plus importante de ces fibres, utilisées dans la confection de vêtements.



Figure 12: Fibres fines de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi au microscope optique

Les fibres secondaires peuvent être utilisées dans la fabrication de revêtements de sol, de tapisseries, de cordages pour constructions et dans la production de papier. Dans un article paru en 1985 dans la revue américaine *Crops and Soils*, la plante est décrite comme : « (...) un moyen d'obtenir un papier de très bonne qualité (...) » (KEUNG, 2002).

3. Médecine traditionnelle

3.1 Médecine traditionnelle chinoise (MTC)

La médecine traditionnelle chinoise (MTC) est l'un des systèmes les plus anciens et complexes de prévention et de traitement des maladies. Elle englobe l'acupuncture, le massage et d'autres techniques manuelles, l'alimentation, l'exercice et l'usage des plantes médicinales. Elle prend en compte, pour le diagnostic et le traitement, des liens entre le corps, le mental et l'esprit, ainsi que les effets de l'environnement naturel et social sur le patient. Elle est issue de pratiques thérapeutiques millénaires, d'origine religieuse ou populaire et s'appuie fondamentalement sur « Le Classique interne de l'Empereur jaune » (*Huang Di Nei Jing*), ouvrage de référence qui remonterait au 1^{er} ou 2^{ème} siècle avant J-C, époque de la dynastie des Han.

La notion du *Qi* (prononcé tchi) est omniprésente en MTC. Il représente le « souffle » ou l'énergie vitale qui circule à travers chaque être vivant et parcourt le corps dans un système de 12 méridiens affleurant à la surface du corps en différents points et passant par tous les

organes internes. Les mouvements permanents du *Qi* sont régis par deux forces opposées mais complémentaires et interdépendantes, le *yin* et le *yang*. À ce principe s'ajoute celui des cinq éléments qui l'illustre : le feu, la terre, le métal, l'eau et le bois. Chacun des éléments est associé à un organe *yin* et un organe *yang* (Tableau 1). Ainsi, les organes de l'élément métal (poumons et gros intestin) contrôlent le foie et la vésicule biliaire (organes bois). Les maladies sont provoquées par diverses influences internes indésirables (telles que les émotions négatives, la faim et la surconsommation), mais aussi par celles du monde naturel (comme le vent, l'humidité et le froid). Elles entraînent une déficience du *Qi* dans un organe qui rompt l'harmonie des cinq éléments, dérégulant alors la circulation de l'énergie.

En MTC, un des moyens de corriger les déséquilibres est l'utilisation de plantes médicinales (DCIM, 2006). Ces plantes sont souvent utilisées en association afin de potentialiser les bénéfices thérapeutiques mais également diminuer la toxicité et les effets secondaires (ZHU, 1998).

Tableau 1: Synthèse des principes fondamentaux de la MTC

| | Feu | Terre | Métal | Eau | Bois |
|-------------------------|-------------------|--------------|---------------|------------|-------------------|
| Organes Yin | Cœur et péricarde | Rate | Poumons | Reins | Foie |
| Organes Yang | Intestin grêle | Estomac | Gros intestin | Vessie | Vésicule biliaire |
| Organes des sens | Langue | Bouche | Nez | Oreilles | Yeux |
| Environnement | Chaleur | Humidité | Sécheresse | Froid | Vent |
| Saveur | Amer | Doux | Piquant | Salé | Aigre |

La racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, connue depuis plusieurs millénaires sous le nom de *gé gēn*, fait partie des 50 « plantes fondamentales » utilisées en médecine traditionnelle chinoise (WONG, 1976). Elle agit sur les organes de l'élément Terre : la rate et l'estomac (BENSKY et al., 2004).

La racine est utilisée dans le traitement du syndrome *Wei*, état fébrile provoquant mal de nuque et de dos. Elle est indiquée dans le traitement des symptômes de l'hypertension artérielle tels que maux de tête, vertiges et acouphènes. Elle est utilisée dans le traitement des dysenteries et diarrhées aiguës, ainsi que pour améliorer la sensation de soif. Elle facilite également les éruptions cutanées dans le cas de la rougeole (Pharmacopeia of PRC, 1995). La racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi est souvent utilisée en association avec d'autres plantes.

La fleur de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (*gé huā* en mandarin) est également utilisée dans des indications similaires à la décoction de racine. Le dosage recommandé est de 3 à 12g de fleurs séchées (BENSKY et al., 2004).

3.2 Médecine traditionnelle japonaise

L'utilisation de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (*kakkon* en japonais) est connue au Japon depuis au moins 1200 ans. Quatre vingt pages lui sont consacrées dans l'encyclopédie en 51 volumes, *Kojiruien*.

Pendant la période Edo (1600-1867), elle représente une plante médicinale importante largement utilisée par les thérapeutes. Puis son utilisation disparaît peu à peu après cette période.

Depuis quelques années, la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi est réapparue en médecine traditionnelle Kampo jusqu'à devenir un remède incontournable. On trouve des préparations à base de la racine de la plante, sous forme de décoction appelée *kakkon-to*, pour traiter des symptômes tels que fièvre, diarrhées, maux de tête ou encore gonorrhées. Du fait de leur fort pouvoir alcalinisant, la fécule et la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi sont utilisées pour restaurer un bon équilibre de l'organisme en alcalinisant le sang et en combattant les désordres intestinaux. Elles sont aussi utilisées dans l'alimentation des personnes âgées pour leur forte valeur nutritive (BORREL, 2004).

3.3 Médecine traditionnelle coréenne

La racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (*kalgeun* en coréen) est citée dans le *Dongui bogam*, encyclopédie médicale en 25 volumes datant du 17^{ème} siècle considérée comme l'ouvrage de référence de la médecine traditionnelle coréenne (HUR, 1999).

4. Autres utilisations

4.1 Plante fourragère

Pueraria lobata (Willd.) Ohwi peut être utilisée comme plante fourragère pour le bétail, en raison de ses qualités nutritionnelles proches de celles du trèfle et de la luzerne. La plante présente l'avantage d'avoir une croissance végétative très rapide. Un hectare de la plante peut fournir jusqu'à 4 tonnes de foin (CORLEY et al., 1997). De plus, sa résistance à la sécheresse et aux fortes variations climatiques lui confère un intérêt particulier pour les éleveurs.

4.2 Production de bioéthanol

En réponse au prix de plus en plus élevé du baril de pétrole et suite aux initiatives lancées par de nombreux gouvernements visant à réduire la dépendance aux importations d'énergies fossiles, la demande de production de bioéthanol dans le monde a fortement augmenté ces dernières années. Entre 2003 et 2010, la production mondiale a été multipliée par 8 (INRA, 2012). Face à cette demande croissante, des nouvelles sources de biomasse ont été recherchées.

Aux États-Unis, l'utilisation de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi dans la production de biocarburant a été évoquée comme alternative au pétrole pendant les crises énergétiques des années 1970 (TANNER et al., 1979). Un article paru en 1985 dans la revue *Crops and Soils*, décrit la plante comme : « (...) une source d'énergie peu polluante (...) » (KEUNG, 2002).

Dans une étude publiée en 2008, l'analyse du contenu des racines, des tiges et des feuilles de plants de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi récoltés dans le Maryland et en Alabama, ainsi que le contenu des racines récoltées dans l'État de Georgie, a permis d'identifier la présence d'une quantité importante de carbohydrates fermentescibles. Cette étude a clairement mis en évidence l'intérêt de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi dans la production de bioéthanol (SAGE et al., 2008).

IV. COMPOSITION CHIMIQUE

1. Composés osidiques

Comme l'ensemble des espèces du règne végétal, *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi est constituée de cellulose qui est le principal composant de la paroi des cellules végétales. Elle contient également une quantité importante de carbohydrates non structuraux qui représentent entre 30 et 40 % de la matière sèche de la plante. Parmi eux, on trouve les composés osidiques suivants:

- amidon (54-77%) (Fig. 13),
- saccharose (20-39%),
- glucose (3-7%),
- fructose (< 1%).

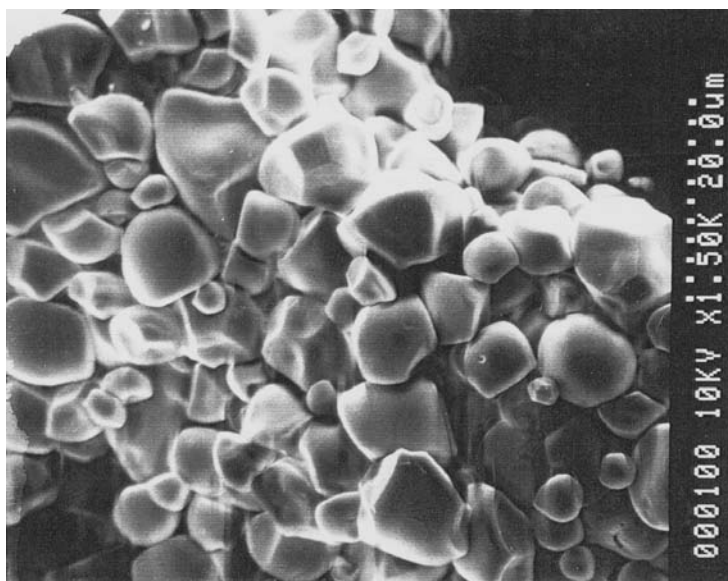


Figure 13: Grains d'amidon de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi au microscope électronique à balayage

La teneur en carbohydrates non structuraux varie en fonction des organes de la plante. La majeure partie se concentre dans les racines tubéreuses qui peuvent renfermer jusqu'à 85% de la quantité totale des carbohydrates non structuraux contenus dans la plante (SAGE et al., 2008).

2. Composés phénoliques

2.1 Isoflavonoïdes

Les isoflavonoïdes sont les principaux métabolites secondaires produits par *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, qui s'accumulent dans différentes parties de la plante telles que: les racines, les tiges, les feuilles ou encore les fleurs (HAKAMATSUKA et al., 1994). Ils font partie d'un groupe de substances chimiques de structures différentes, connues sous le nom de phytoalexines, qui contribuent à limiter l'extension des infections bactériennes et fongiques dans les plantes (HOPKINS, 2003).

Les isoflavonoïdes constituent une grande et très diversifiée sous-classe des flavonoïdes. Ils dérivent d'une structure 1,2-diphénylpropane. Malgré leur caractérisation sporadique dans la classe des Magnoliopsida, ils sont en effet presque spécifiques de la famille des Fabacées. Cette spécificité est probablement due à la présence dans cette famille de l'enzyme responsable du réarrangement du 2-phénylchromone (flavanone) au 3-phénylchromone (isoflavone) (Fig. 14) (BRUNETON, 1999).

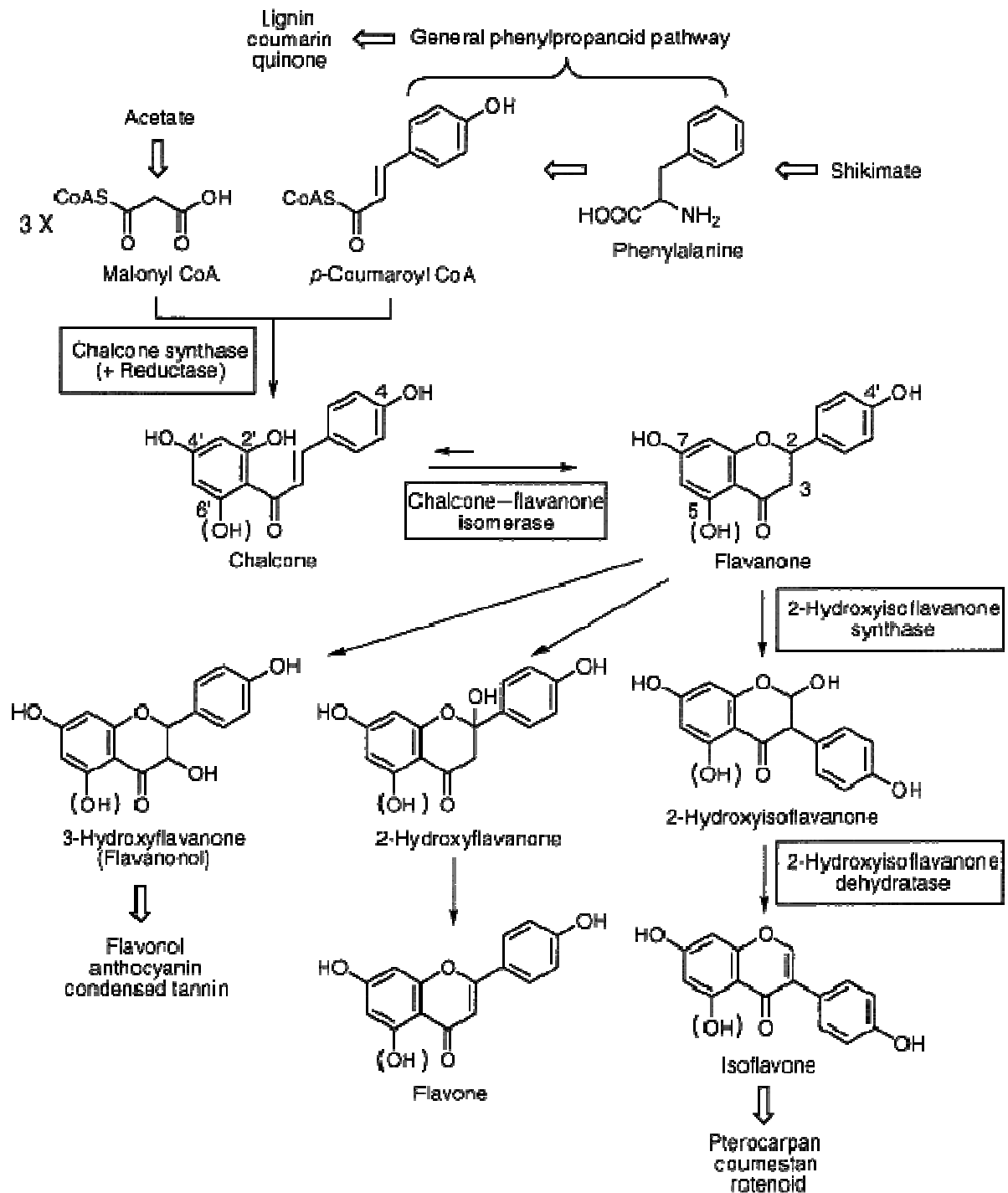


Figure 14: Voie générale de biosynthèse des isoflavonoïdes

Le terme isoflavonoïde regroupe plusieurs classes de composés parmi lesquelles on peut citer les isoflavones, les isoflavanones, les roténoïdes, les ptérocarpanes, les isoflavanes, les 3-arylcoumarines, les coumestanes ou encore les coumaronochromones (Fig. 15) (DEWICK, 1988).

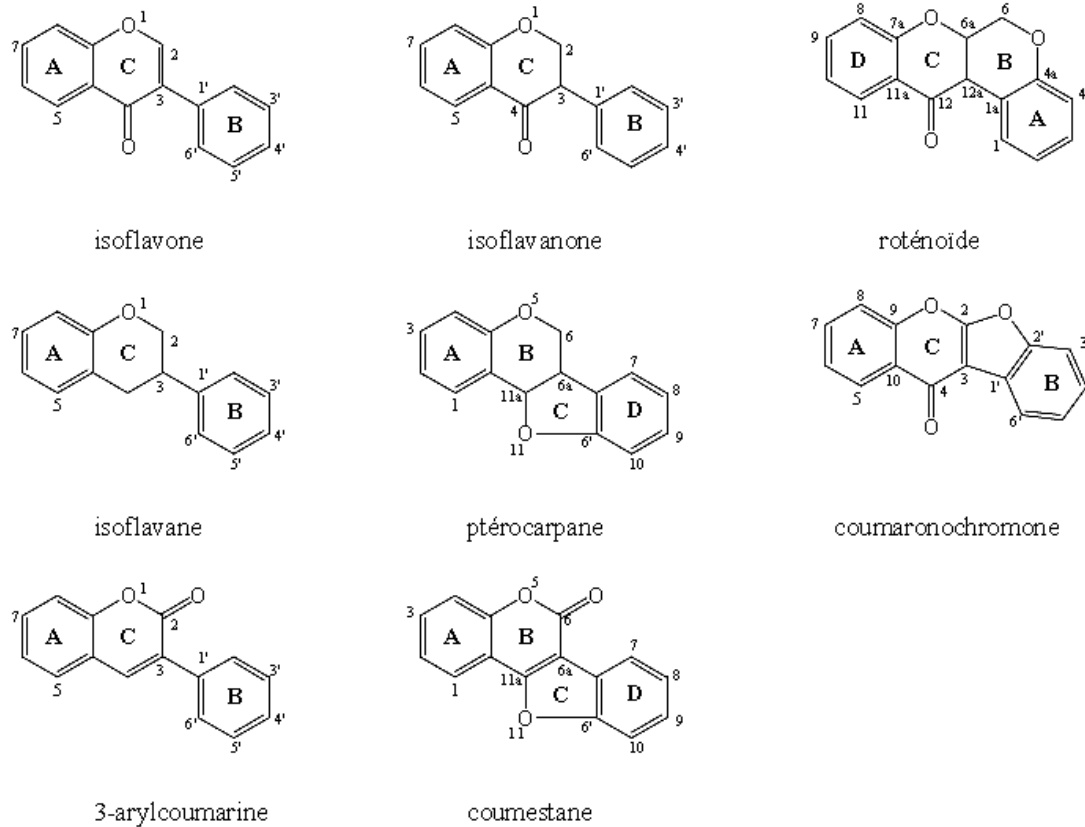


Figure 15: Structure des différentes sous-classes d'isoflavonoïdes

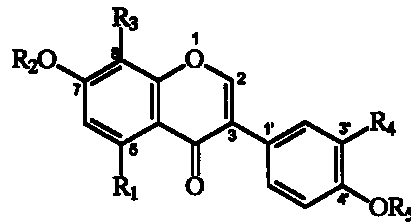
2.1.1 Isoflavones

Les isoflavones sont des composés phénoliques qui sont particulièrement abondants chez les espèces de la famille des Fabacées (soja, luzerne, trèfle des prés,...). Elles sont présentes en forte proportion dans les racines de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi.

2.1.1.1 Racines

Les isoflavones sont présentes dans les racines sous forme aglycone (daïdzéine, génistéine, formononétine, biochanine A,...) ou glycosylée (daïdzine, génistine, puéarine,...) (Fig. 16).

La structure de base de ces isoflavones est la suivante :



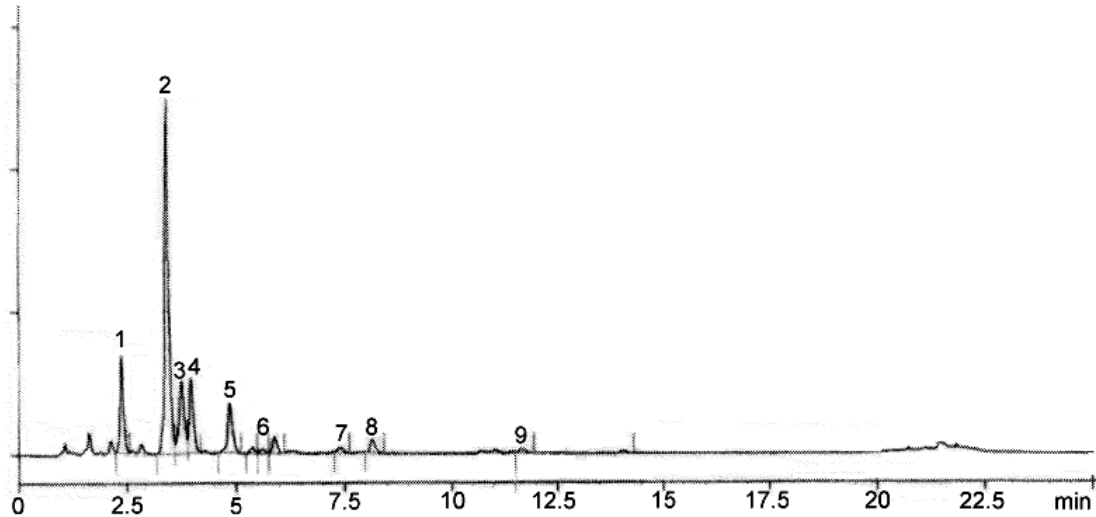
| | R_1 | R_2 | R_3 | R_4 | R_5 |
|----------------------------------------|-------|-------------------|-------------------------|-------|--------------|
| Daidzeine | H | H | H | H | H |
| Genisteine | OH | H | H | H | H |
| Formononetine | H | H | H | H | Me |
| Biochanine A | OH | H | H | H | Me |
| Puerarine | H | H | Glc | H | H |
| Daidzine | H | Glc | H | H | H |
| 3'-Hydroxypuerarine-4'-O-D-glucoside | H | H | Glc | OH | Glc |
| 3'-Methoxydaidzine | H | Glc | H | OMe | H |
| 6''-O-D-Xylosylpuerarine | H | H | Glc ^{6''} -Xyl | H | H |
| 3'-Methoxydaidzeine | H | H | H | OMe | H |
| 6''-O-Malonyl ester de daidzine | H | 6''-O-Malonyl-Glc | H | H | H |
| 6''-O-Malonyl ester de genistine | OH | 6''-O-Malonyl-Glc | H | H | H |
| 6''-O-Malonyl ester de puerarine | H | H | 6''-O-Malonyl-Glc | H | H |
| Genistine | OH | Glc | H | H | H |
| Puerarine-6''-monoacetate | H | H | Glc-6''-OAc | H | H |
| Puerarine-4'-O-D-glucoside | H | H | Glc | H | Glc |
| 3'-Hydroxypuerarine | H | H | Glc | OH | H |
| 3'-Hydroxypuerarine-4'-O-deoxyhexoside | H | H | Glc | OH | Deoxyhexosyl |
| 3'-Methoxypuerarine | H | H | Glc | OMe | H |
| 3'-Methoxy-6''-O-D-xylosylpuerarine | H | H | Glc ^{6''} -Xyl | OMe | H |
| 4'-Glucosyldaizine | H | Glc | H | H | Glc |
| 3'-Hydroxy-7-O-glucosylformononetine | H | Glc | H | OH | Me |
| Daidzeine-7-O-methyl ether | H | Me | H | H | H |
| 3'-Methoxydaidzeine-7-O-methyl ether | H | Me | H | OMe | H |

Figure 16: Structures des isoflavones présentes dans la racine *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

La **puérarine** est le composé le plus abondant dans la racine de la plante (Fig. 17). Elle est présente en proportions variables chez toutes les espèces du genre *Pueraria*, mais a été identifiée pour la première fois chez *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi.

La **daidzine**, que l'on retrouve dans les graines de soja, est également présente en quantité non négligeable (WALZ, 1931). La formononétine, quant à elle, est une isoflavone commune à de nombreuses Fabacées (PRICE et FENWICK, 1985).

La glycitine et la génistine, deux autres isoflavones présentes dans les graines de soja, ont également été identifiées dans la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (Fig. 17) (Pharমেuropa, 2008).



- | | | |
|----------------------|--------------------------|--------------------|
| 1. 3-hydroxypuéarine | 4. 6-O-D-xylosylpuéarine | 7. génistine |
| 2. puéarine | 5. daidzine | 8. malonyldaidzine |
| 3. 3-méthoxypuéarine | 6. glycitine | 9. daidzéine |

Figure 17: Chromatogramme d'un extrait de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi -
La puéarine est le composé le plus abondant.

2.1.1.2 Fleurs

Les deux isoflavones majeures présentes dans les fleurs de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi sont la tectoridine (Fig. 18) et la 6''-O-xylosyl-tectoridine (YAO et al., 2010).

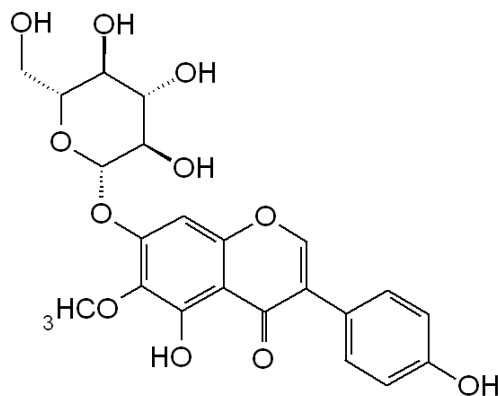


Figure 18: Structure de la tectoridine

D'autres isoflavones ont été identifiées: la tectorigénine (métabolite de la tectoridine), la tectorigénine-7-*O*- β -d-xylosyl-(1 \rightarrow 6)- β -d-glucopyranoside, la kakkalide, l'irisolidone (métabolite de la kakkalide), la génistine, la génistéine, la 6-hydroxygénistéine-6,7-di-*O*- β -d-glucopyranoside, la glycitine, la glycitéine (métabolite de la glycitine), 6''-*O*-xyloglycitine et la gehuaine (KANG et al., 2005 – KIM et al., 2006 – PARK et al., 1999 - YUAN et al., 2009).

Après les 5 premières années de conservation, la tectoridine contenue dans la plante se transforme peu à peu en kakkalide (Fig.19) (KIM et al., 2003).

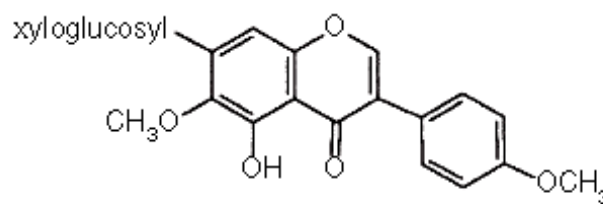


Figure 19: Structure de la kakkalide

2.1.2 Coumestanes et dérivés

Les coumestanes sont des composés phénoliques de structure proche des isoflavones. Principalement isolés à partir des Fabacées, les jeunes pousses de trèfle et de luzerne représentent la source essentielle de ces composés alors qu'ils ne sont présents qu'en faible concentration chez le pois et le haricot (MACHEIX, 2005).

Le coumestrol (3,9 – dihydroxycoumestan) a été isolé de jeunes tiges fraîches de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi par KINJO et al. (1987). Cette substance a une structure très proche (Fig. 20) de celle des glycéollines, phytoalexines classiques chez le soja. Il peut s'accumuler lui-même suite à des infections de la plante par des micro-organismes (MACHEIX, 2005).

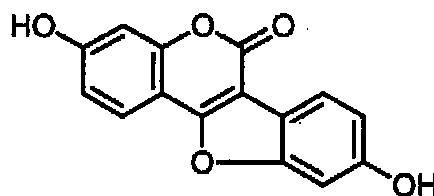


Figure 20: Structure du coumestrol

Le puérarol est un dérivé coumestane que l'on trouve spécifiquement chez les espèces du genre *Pueraria* (Fig. 21). Ce composé a été isolé pour la première fois dans un extrait acétonique de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, avec la diadzéine et la formononétine, et caractérisé par OHSHIMA et al. (1988).

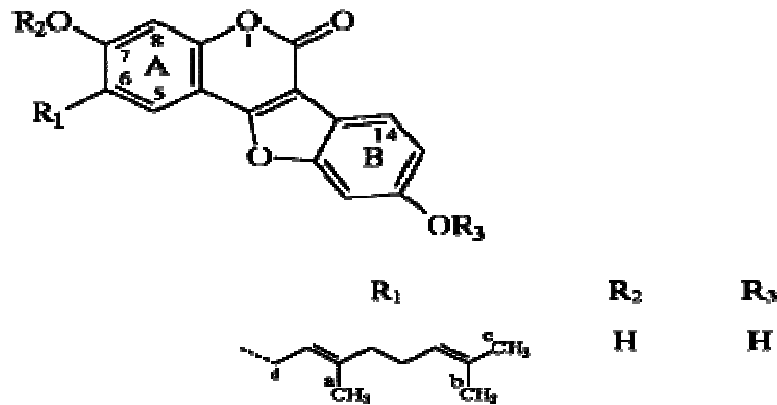


Figure 21: Structure du puérarol

Le glycinol (Fig. 22) et la tubérosine (Fig. 23) sont des phytoalexines, identifiées dans les feuilles de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (INGHAM, 1982).

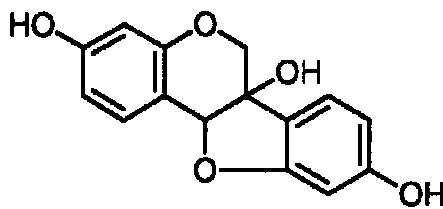


Figure 22: Structure du glycinol

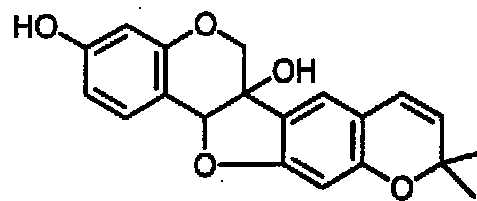


Figure 23: Structure de la tubérosine

2.2 Flavonoïdes « *stricto sensu* »

Les flavonoïdes « *stricto sensu* » dérivent d'une structure 1,3-diphénylpropane. L'enchaînement propanique est le plus souvent sous forme d'hétérocycle pyranique, à l'exception de deux groupes: les chalcones et les aurones (Fig. 24). Au plan biosynthétique, les flavonoïdes résultent de la condensation de 3 unités C2 (sous forme de 3 malonyl-CoA)

qui va former le noyau A et d'un acide cinnamique activé qui sera à l'origine du noyau B et la chaîne propanique. Cette condensation est catalysée par la chalcone synthétase, enzyme-clé dans la formation des flavonoïdes qui conduit à un précurseur, la chalcone.

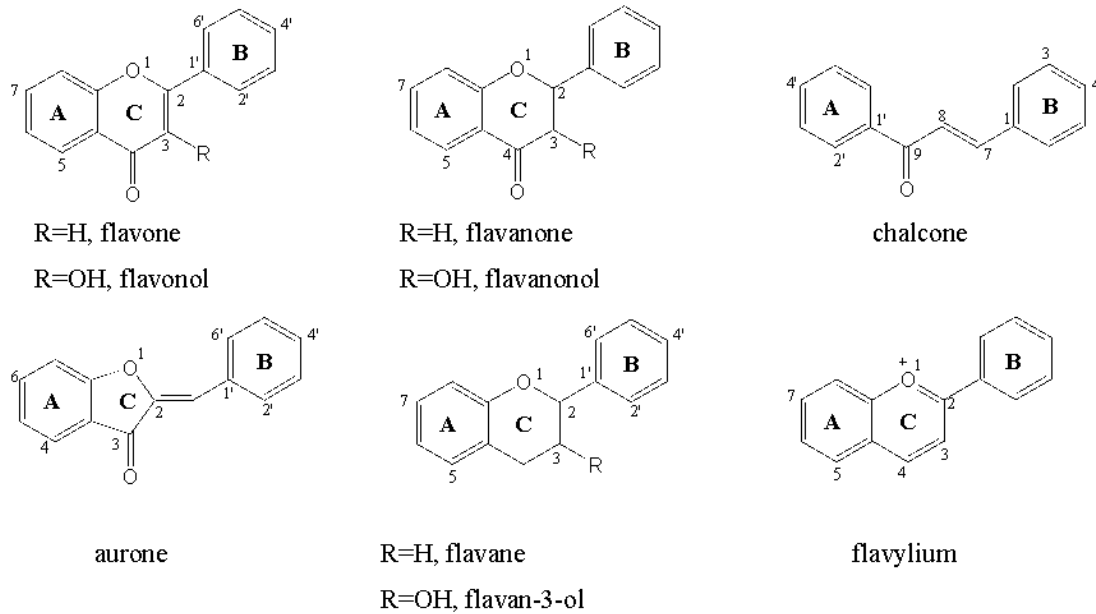


Figure 24: Structure des différentes sous-classes de flavonoïdes « *stricto sensu* »

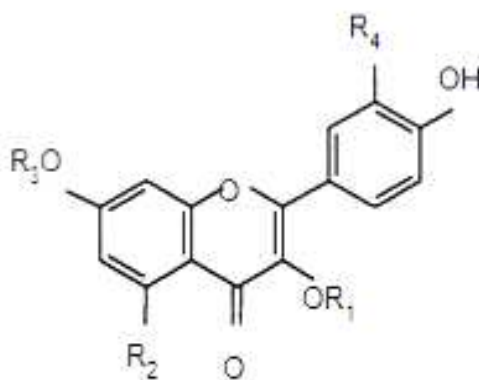
2.2.1 Chalcone

Une chalcone, précurseur biogénétique des flavonols, a été isolée des jeunes tiges fraîches de la plante: l'isoliquiritigénine (KINJO et al., 1987).

2.2.2 Flavonols

Parmi les composés phénoliques mineurs isolés dans les feuilles de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, on retrouve les flavonols suivants (Fig. 25):

- Rutine (également présente dans les feuilles de *Nicotiana tabacum* L., le tabac),
- Nicotflorine (également présente dans les feuilles de tabac),
- Robinine.



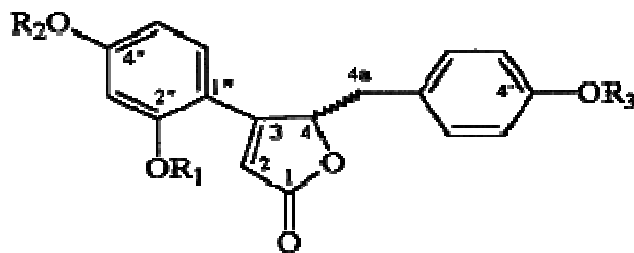
| | R₁ | R₂ | R₃ | R₄ |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Rutine | rhamnoglucosyl | OH | H | OH |
| Robinine | rhamnogalactosyl | OH | rhamnosyl | H |
| Nicotiflorine | rutinosyl | H | H | H |

Figure 25: Structures des flavonols présents dans les feuilles de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

2.3 Acides phénols

Une autre classe de composés typiques du genre *Pueraria* sont les but-2-énolides qui sont des acides phénols (ou acides phénoliques) (Fig. 26). Les composés suivants ont été isolés à partir d'un extrait méthanolique de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (NOHARA et al., 1993) :

- Kudzubutenolide A,
- (±)-puerol B 2-*O*-glucopyranoside,
- Puéroside A,
- Puéroside B,
- Puérol B.



| | R₁ | R₂ | R₃ |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|
| Kudzubutenolide A (8) | Glc | H | H |
| (±)-Puerol B 2-<i>Q</i>-glucopyranoside (20a, 20b) | Glc | Me | H |
| Pueroside A (21) | Glc⁶-Rha | H | H |
| Pueroside B (22) | Glc | Me | Glc |
| Puerol B (23) | H | Me | H |
| Aglycone of pueroside A (24) | H | H | H |

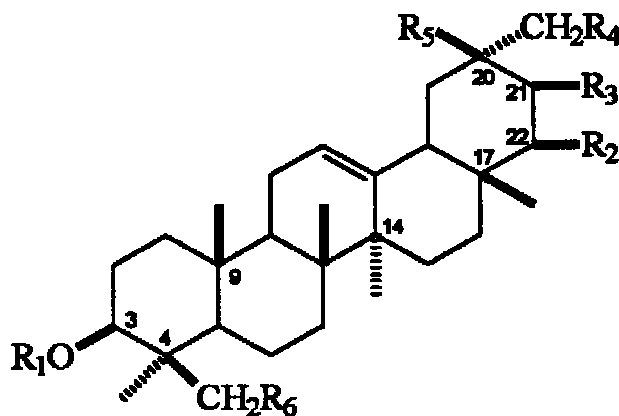
Figure 26: Structures des acides phénols présents dans les racines de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

3. Composés triterpéniques

3.1 Saponosides

Les saponosides sont des métabolites secondaires hétérosidiques présents dans de nombreuses plantes et quelques organismes marins où ils auraient un rôle de défense contre des agents pathogènes extérieurs (bactéries, champignons, insectes,...). La partie non-osidique des hétérosides est appelée aglycone ou génine

Les saponosides retrouvés chez *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi présentent une génine à squelette triterpénique possédant un noyau oléanane substitué par un ou plusieurs glycosides, de six types différents au total (Fig. 27).



| | R_1 | R_2 | R_3 | R_4 | R_5 | R_6 |
|-------------------------------|-------------------------------------------|-------|-------|-------|-----------------|-------|
| Soyasapogénol A | H | OH | OH | H | CH ₃ | OH |
| Soyasapogénol B | H | OH | H | H | CH ₃ | OH |
| Kudzusapogénol A | H | OH | OH | OH | CH ₃ | OH |
| Kudzusapogénol C | H | H | OH | H | CH ₃ | OH |
| Kudzusaponine SA ₁ | Glc A ² -gal | OH | OH | H | CH ₃ | OH |
| Kudzusaponine SA ₂ | Glc A ² -gal | O-ara | OH | H | CH ₃ | OH |
| Kudzusaponine SA ₃ | Glc A ² -gal ² -rha | O-ara | OH | H | CH ₃ | OH |
| Kudzusaponine SA ₄ | Glc A ² -glc A | O-ara | OH | H | CH ₃ | OH |
| Soyasaponine A ₃ | Glc A ² -gal ² -rha | OH | OH | H | CH ₃ | OH |
| Kudzusaponine A ₁ | Glc A ² -ara ² -rha | O-xyl | OH | OH | CH ₃ | OH |
| Kudzusaponine A ₂ | Glc A ² -gal | OH | OH | OH | CH ₃ | OH |
| Kudzusaponine A ₃ | Glc A ² -gal ² -rha | OH | OH | OH | CH ₃ | OH |
| Kudzusaponine A ₄ | Glc A ² -glc | OH | OH | OH | CH ₃ | OH |
| Kudzusaponine A ₅ | Glc A ² -glc ² -rha | OH | OH | OH | CH ₃ | OH |
| Kudzusaponine SB ₁ | Glc A ² -gal ² -rha | O-ara | H | H | CH ₃ | OH |
| Soyasaponine I | Glc A ² -gal ² -rha | OH | H | H | CH ₃ | OH |
| Kudzusaponine C ₁ | Glc A ² -gal ² -rha | H | OH | H | CH ₃ | OH |
| Kakkasaponine I | Glc A ² -ara ² -rha | OH | H | H | CH ₃ | H |
| Kaikasaponine III | Glc A ² -gal ² -rha | OH | H | H | CH ₃ | H |

Abréviations: glc A: acide glucuronique ; gal: galactose; rha: rhamnose; ara: arabinose

Figure 27: Structure des saponosides retrouvés chez *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

3.1.1 Racines

Un certain nombre de saponosides triterpéniques ont été identifiés dans les racines de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi. Parmi eux, des composés déjà connus tels que les soyasapogénols A et B, présents chez le soja. D'autres composés caractéristiques du genre *Pueraria* sont également présents: les kudzusapogénols A et C.

Les glycosides ayant pour génine le soyasapogénol A ont été identifiés comme des kudzusaponines SA1, SA2, SA3 et SA4 et soyasaponine A3.

Les glycosides ayant pour génine le kudzusapogénol A ont été identifiés comme des kudzusaponines A1, A2, A3, A4 et A5.

Kudzusaponine SB1 et soyasaponine I ont le soyasapogénol B comme génine tandis que le kudzusaponine C1 est le glycoside du kudzusapogénol C (ARAO et al., 1995, 1997a).

3.1.2 Fleurs et feuilles

La soyasaponine I, la kakkasaponine I et la kaikasaponine III ont été identifiées dans les fleurs et les feuilles de la plante (KINJO et al., 1988a).

3.2 Autres composés

Le lupéol et β -sitostérol (Fig. 28) ont été isolés de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (BAEK et al., 2009).

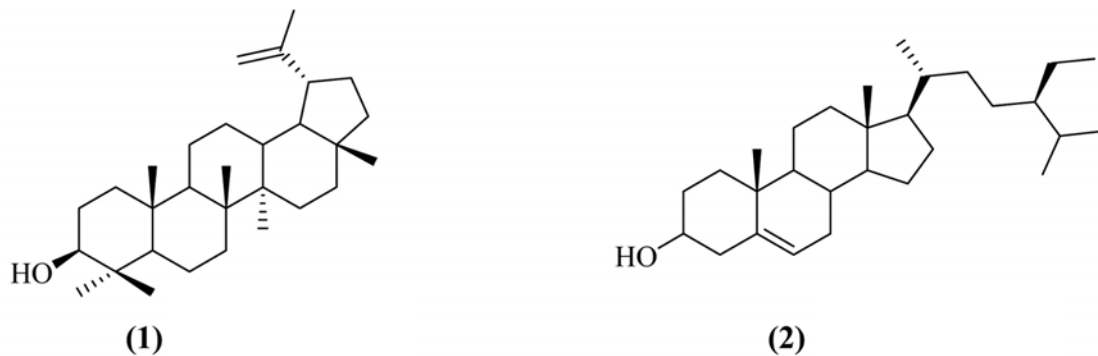


Figure 28: Structures du lupéol (1) et du β -sitostérol (2)

4. Huile essentielle

Des chercheurs japonais ont étudié la composition d'une huile essentielle obtenue par la distillation de 10,6 kg de feuilles broyées de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi. Le distillat a été extrait avec de l'éther puis concentré pour obtenir l'huile essentielle (1,25 g soit un rendement de 0,012 %). Les composants suivants ont été isolés par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) (SHIBATA et al., 1978) :

- 2-Méthoxy-4-vinylphénol (8,06 %) (1)
- 2-Méthoxy-5-vinylphénol (1,83 %) (2) : isolé pour la première fois d'une source naturelle,
- Phytol (4,63 %) (3)
- Damascénone (1,97 %) (4) : principal composé responsable du parfum des fleurs de roses,
- 3-Hydroxy- β -damascone (1,94 %) (5)
- 3-Hydroxy- β -ionone (0,05 %) (6)
- et 4 isomères de mégastigmatriénone (0,34 %) (7)

Les composés (5), (6) et (7) sont également présents dans les feuilles de tabac.

5. Alcaloïde

Un dérivé du tryptophane, le N-acyl-N1-glucosyltryptophane (PF-P), a été isolé à partir des fleurs de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (KINJO et al., 1988b).

V. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

1. Réduction de la consommation d'alcool

La consommation excessive d'alcool et l'alcoolisme chronique sont des problèmes qui touchent l'ensemble des régions du monde, des pays les moins développés aux plus riches.

L'Union européenne est la région du monde où le pourcentage de consommateurs d'alcool et la quantité d'alcool par habitant sont les plus élevés (ANDERSON et BAUMBERG, 2006). Après le tabagisme et l'hypertension, l'alcool est le troisième facteur de risque le plus important de morbidité et de mortalité prématurée. Il dépasse en cela le risque lié à l'hypercholestérolémie et au surpoids, et constitue un risque trois fois plus important que celui lié au diabète et cinq fois plus important que celui lié à l'asthme (OMS, 2002). En plus d'entraîner une dépendance et d'être la cause d'une soixantaine de pathologies et de traumatismes, l'alcool est également responsable de dommages sociaux, mentaux et affectifs très répandus (ANDERSON et BAUMBERG, 2006).

Parmi les médicaments disponibles pour traiter l'alcoolisme chronique, aucun n'a démontré d'efficacité réelle. De plus, ces médicaments sont à l'origine d'effets indésirables qui tendent à limiter fortement leur utilisation.

Parmi eux, on trouve des benzodiazépines (diazépam, oxazépam), agissant sur les symptômes de la pathologie, ou encore l'acamprosate (GABAergique et inhibiteur du glutamate) et la naltrexone (antagoniste des récepteurs opioïdes), favorisant le maintien de l'abstinence.

Il existe également des médicaments agissant par aversion. Ils agissent sur le métabolisme de l'éthanol et engendrent une accumulation d'acétaldéhyde consécutive à la consommation d'alcool chez les sujets traités. Cette accumulation dans l'organisme est à l'origine de nombreux effets indésirables, comme l'accélération du rythme cardiaque, des difficultés respiratoires, ou encore des nausées et des vomissements. Ces symptômes de la « gueule de bois » sont censés dissuader le malade de consommer de l'alcool. Parmi ces médicaments, on peut citer le disulfirame ou encore le carbimide calcique, une version moins toxique du disulfirame mis sur le marché au Canada et dans certains pays européens (PEACHEY, 1981-BANYS, 1988).

1.1 Études chez l'animal

Des études menées chez le hamster doré de Syrie (Syrian golden hamster) ont mis en évidence que l'administration d'extraits de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi et de certains de ces composés isolés engendrait une diminution significative de la prise d'alcool.

Le hamster doré constitue un modèle animal d'excellente qualité pour des études menées sur la consommation d'alcool. En effet, il ne consomme que très peu d'eau (environ 4 mL par jour). Ceci est dû à sa physiologie adaptée aux climats secs, incluant des mécanismes rénaux et respiratoires de conservation de l'eau (SCHMIDT-NIELSEN, 1950). Lorsqu'il a le choix entre de l'eau et une solution éthanolique (de 5 à 60 % en teneur), il favorise la prise d'alcool (ARVOLA et FORSANDER, 1961 - KEUNG et VALLEE, 1993a). Ainsi, après 7 à 10 jours d'expérimentation, la prise d'alcool chez les hamsters peut atteindre un niveau de consommation 5 à 10 fois plus élevé que celui observé chez des personnes souffrant d'alcoolisme chronique (STIBLER, 1991). On remarque que, même si la quantité d'alcool consommée par les différents hamsters peut varier de 8 à 20 g/kg/jour, celle-ci reste relativement constante dans le temps pour chaque animal (KEUNG et VALLEE, 1994).

Une étude a montré que l'injection intrapéritonéale (i.p.) d'extraits de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (1,5 g/kg/jour i.p.) entraînait une diminution de la prise d'alcool d'au moins 50 % chez le hamster doré (KEUNG et VALLEE, 1993a). Cet effet est réversible et dose-dépendant avec une CE_{50} égale à 850 mg/kg/jour (KEUNG et al., 1996).

La daidzine isolée (150 mg/kg/jour i.p.) diminue également la prise d'alcool d'environ 50% chez le hamster doré (KEUNG et VALLEE, 1993a). L'effet de la daidzine est dose-dépendant avec une CE_{50} estimée à 177 mg/kg/jour. Pendant plus de 5 ans, la daidzine a été testée sur 186 hamsters parmi lesquels 174 ont montré une diminution de la prise d'alcool de 52 ± 11 %. Pour obtenir un effet équivalent, la daidzéine pure doit être injectée à une dose plus élevée (KEUNG, 2002).

La puérarine, isoflavone la plus importante présente dans les racines de la plante, n'a démontré aucun effet significatif chez le hamster doré.

Des études menées sur d'autres modèles animaux, comme le rat « Fawn-hooded » ou le singe vert africain, ont confirmé que l'administration d'extraits de racine de *Pueraria lobata*

(Willd.) Ohwi et l'administration de daidzine permettaient de diminuer significativement la prise d'alcool. Une étude a également montré que la puéararine permettait de diminuer la prise d'alcool chez le rat (« P » et « Fawn-hooded »), bien que l'effet soit moins important que celui observé pour la daidzine (Tableau 2).

Tableau 2: Résultats des études in vivo de l'administration d'extraits de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, de daidzine et de puéararine

| | <i>Extraits de racine</i> | <i>Daidzine</i> | <i>Puéararine</i> |
|---------------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------|
| Hamsters dorés a | + | + | - |
| Rats Wistar b | nd | + | - |
| Rats Fawn-hooded c | + | + | + |
| Rats P c,d | + | + | + |
| Singes verts africains c | + | nd | nd |

+ : réduction significative de la prise d'alcool ; - : pas d'effet observé ; nd : non déterminé

a Keung et Vallee, 1993a,b - Heyman *et al.*, 1996. - c Overstreet *et al.*, 1996, 1998 - d Lin *et al.*, 1996.

Il apparaît que les composés isolés de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi à l'origine de l'effet de la diminution de la prise d'alcool sont essentiellement la daidzine et la daidzéine. Les concentrations massiques de la daidzine et de la daidzéine sont respectivement de 22 et 2,6 mg/g dans un extrait de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi. Ceci, ajouté au fait que la daidzéine isolée soit environ trois fois moins active que la daidzine isolée, suggère que la daidzine est très majoritairement à l'origine de l'effet de la diminution de la prise d'alcool chez le hamster doré.

Cependant, la comparaison de l'effet observé avec l'extrait de racine et la daidzine isolée montre que la daidzine seule ne peut rendre compte de l'activité observée. En effet, les CE₅₀ estimées de la daidzine isolée et de la daidzine en tant que constituant de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi sont respectivement de 177 mg/kg/jour et de 18 mg/kg/jour.

L'activité du composé isolé est donc environ dix fois moins élevée et ceci pourrait s'expliquer par deux hypothèses :

- l'extrait de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi contient d'autres composés actifs pouvant potentialiser l'activité de la daidzine,

- l'extrait de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi contient des composés augmentant la biodisponibilité de la daidzine.

Parmi les six autres isoflavones isolées, dont la daidzéine et la puéararine, aucun ne montre d'activité significative aux quantités présentes dans l'extrait de racine. L'hypothèse de potentialisation ne semble donc pas être valable.

L'étude comparative, chez le hamster, de la biodisponibilité de la daidzine isolée et de la daidzine présente dans l'extrait de racine montre l'apparition d'un pic plasmatique au bout de 63 minutes pour le composé pur et de 33 minutes comme constituant de l'extrait de racine. Ces valeurs sont indépendantes de la dose administrée. La concentration sanguine maximale C_{\max} de daidzine observée chez les hamsters ayant reçu l'extrait de racine (contenant 3,3 mg de daidzine) est 10 fois plus élevée que celle observée chez les hamsters ayant reçu 6 mg de daidzine isolée. Il apparaît donc que la biodisponibilité de la daidzine présente dans l'extrait de racine soit plus importante que celle de la daidzine administrée seule. D'autre part, la daidzine isolée additionnée à l'extrait de racine montre la même biodisponibilité que celle de la daidzine constituant l'extrait. Les résultats obtenus tendent à montrer que la daidzine est le principal composé actif de l'extrait de racine responsable de la diminution de la prise d'alcool chez le hamster et que d'autres composés présents dans l'extrait permettent d'augmenter sa biodisponibilité (KEUNG et al., 1996).

1.2 Études chez l'être humain

Des études menées chez le rat et le hamster ont démontré que l'administration d'extraits de racine engendrait une diminution significative de la consommation d'alcool chez l'animal. Ceci a permis de mettre en évidence l'intérêt potentiel de l'utilisation de la plante dans le traitement de l'alcoolisme chronique. Afin de tenter de confirmer cet intérêt, plusieurs études cliniques en double aveugle (extrait de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi vs placebo) ont été réalisées à ce jour.

La première étude, réalisée chez 38 patients ($N=38$) atteints d'alcoolisme chronique (DSM-IV) et suivis pendant un mois, n'a pas mis en évidence de différence significative entre le groupe de sujets traités avec 2,4 g/j d'extrait de racine *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi ($N=21$) et le groupe de sujets ayant reçu le placebo ($n=17$) (SHEBEK et RINDONE, 2000).

Une autre étude, réalisée chez 14 sujets jeunes ($N=14$), ayant une consommation importante d'alcool ($25,08 \pm 1,97$ unités d'alcool par semaine) et suivis pendant 7 jours, a démontré un effet significatif de diminution de la consommation d'alcool chez le groupe de sujets traités avec 3 g/j d'extrait de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi en comparaison au groupe de sujets ayant reçu le placebo (LUKAS et al., 2005).

Enfin, une étude chez 12 patients ($N=12$), ayant une consommation modérée ($7,8 \pm 0,63$ unités d'alcool par semaine) et suivis pendant 9 jours, a mis en évidence que l'administration d'extrait de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (750 mg/j) permettait de diminuer l'altération psychomotrice provoquée par l'intoxication à l'alcool (PENETAR et al, 2011).

Compte tenu du nombre d'études réalisées, de la faible population de sujets suivis et de la variabilité dans la méthodologie d'une étude à l'autre (durée de l'étude, dose administrée, ...), les résultats obtenus ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de l'utilisation de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi dans le traitement de l'alcoolisme chronique chez l'Homme.

De plus, l'intervention de facteurs psycho-sociaux, jouant un rôle important dans les mécanismes de dépendance, tend à accroître la complexité de l'interprétation des données.

1.3 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la daidzine impliquée dans la diminution de la consommation d'alcool n'a pas encore été totalement élucidé.

Des études ont montré que la daidzine inhibe l'activité de l'enzyme aldéhyde déshydrogénase-2 (ALDH-2), de manière sélective et réversible. L'ALDH-2 est un isozyme mitochondrial de l'ALDH, enzyme présente notamment au niveau du foie chez le rat, le hamster et l'être humain (KEUNG et VALLEE, 1993b - KLYOSOV et al., 1996). Il a été démontré que les individus possédant une forme inactive de l'ALDH-2 étaient très rarement touchés par l'alcoolisme chronique (HARADA et al., 1982).

Les résultats des études réalisées sur la diminution de la consommation d'alcool ont permis d'envisager deux hypothèses :

- la daidzine pourrait agir en inhibant le métabolisme de l'acétaldéhyde, provenant de la dégradation de l'éthanol, entraînant ainsi une accumulation d'acétaldéhyde dans l'organisme.
- la daidzine pourrait agir sur un mécanisme physiologique encore non élucidé impliquant l'ALDH-2 et qui aurait pour conséquence de modifier la concentration d'un ou plusieurs métabolites contrôlant la consommation d'alcool.

1.3.1 Première hypothèse

Au niveau du foie, l'éthanol est transformé en acétaldéhyde, puis en acétate afin de permettre son élimination. La première réaction d'oxydation est catalysée par l'enzyme alcool déshydrogénase (ADH) tandis que l'enzyme aldéhyde déshydrogénase (ALDH) catalyse la réaction d'oxydation de l'acétaldéhyde en acétate (Fig. 29). L'inhibition de l'ALDH entraîne une accumulation d'acétaldéhyde dans l'organisme, qui est à l'origine de nombreux effets indésirables lors de la consommation d'alcool.

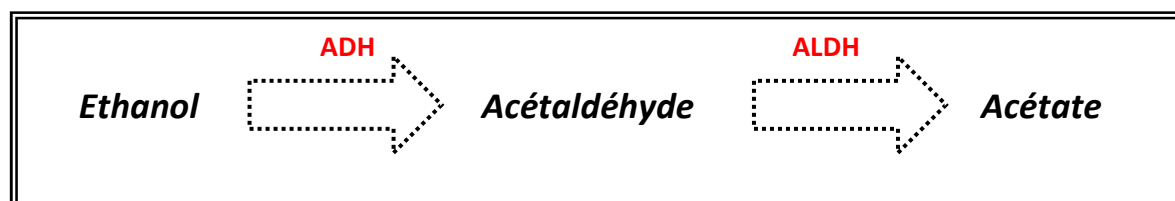


Figure 29: Schéma du métabolisme de l'éthanol

La daidzine inhibe de manière réversible et sélective l'activité de l'ALDH-2 (KEUNG et VALLEE, 1993b).

Cependant, une étude comparative de la concentration plasmatique en acétaldéhyde chez des hamsters ayant reçu de la daidzine à des doses permettant de diminuer la prise d'alcool a montré que l'administration d'éthanol ne provoquait pas une augmentation de la concentration en acétaldéhyde significative telle qu'elle peut être observée chez des sujets ayant reçu du disulfirame, inhibiteur de l'enzyme ALDH (HALD et JACOBSEN, 1948). Cela peut s'expliquer par l'existence d'un isozyme cytosolique ALDH-1 inhibé par le disulfirame et pour lequel la daidzine n'a aucun effet (BANYS, 1988 - KEUNG et VALLEE, 1993b).

Il semblerait donc que la daidzine n'agisse pas par inhibition du métabolisme de l'acétaldéhyde aux doses permettant de diminuer la prise d'alcool chez le hamster (KEUNG et al., 1995).

Parmi les autres composants de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, on retrouve la daidzéine, la génistéine et leurs dérivés 4-O-méthoxylés qui inhibent les isozymes de classe I de l'ADH (KEUNG, 1993). Cependant, leur activité n'est pas significative aux quantités présentes dans l'extrait de racine de la plante. Il existe donc un autre mécanisme physiologique à l'origine de la diminution de la consommation d'alcool.

1.3.2 Deuxième hypothèse

L'enzyme ALDH est présente dans presque tous les tissus chez l'être humain (VON WARTBURG, 1971).

Il a été mis en évidence que l'ALDH-2 pourrait être impliquée dans le métabolisme de monoamines biologiquement actives comme la sérotonine (5-HT) et la dopamine (DA) (TANK et al., 1981). Dans le foie et le cerveau, l'ALDH-2 pourrait ainsi intervenir dans la transformation de la sérotonine et la dopamine respectivement en acide 5-hydroxyindole-3-acétique (5-HIAA) et acide 3,4-dihydroxyphenyl-acétique (DOPAC).

La daidzine inhibe la conversion de la 5-HT en 5-HIAA et de la DA en DOPAC au niveau de mitochondries isolées de foie de rat et de hamster. Cette inhibition est concentration-dépendante ($CI_{50}=2-3\mu M$) et s'accompagne d'une augmentation concomitante de 5-hydroxyindole-3-acétaldéhyde (5-HIAL) et de 3,4-dihydroxyphenylacétaldéhyde (DOPAL), formés par une désamination oxydative catalysée par la monoamine oxydase (MAO) (KEUNG et VALLEE, 1998).

Sur la base de ces résultats, il a été envisagé que l'effet de diminution de la consommation d'alcool engendré par la daidzine ne serait pas induit par les monoamines elles-mêmes mais plutôt par leurs intermédiaires, le 5-HIAL et le DOPAL, qui augmentent en présence de daidzine. L'exemple du 5-HIAL, métabolite de la sérotonine, a été choisi pour présenter cette hypothèse (Fig. 30).

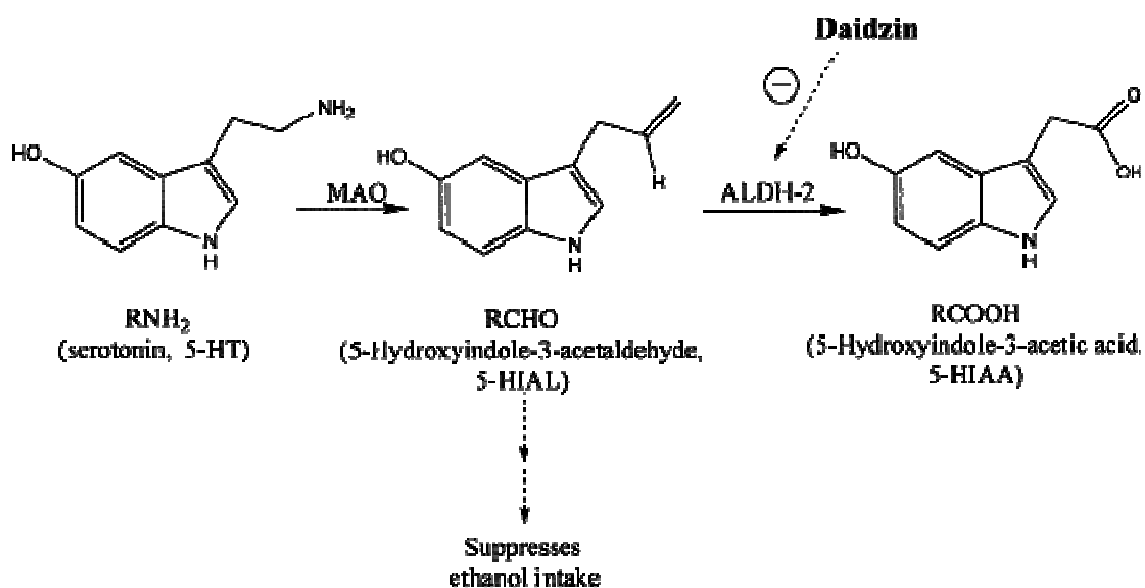


Figure 30: Schéma du métabolisme de la sérotonine (5-HT)

Différents analogues structuraux de la daidzine ont été testés dans le but d'étudier la relation entre l'effet de diminution de la consommation d'alcool et l'accumulation de 5-HIAL dans les mitochondries isolées du foie de hamster (KEUNG et VALLEE, 1998 - GAO et al., 2003). Les résultats ont montré une corrélation positive entre les deux (Fig. 31).

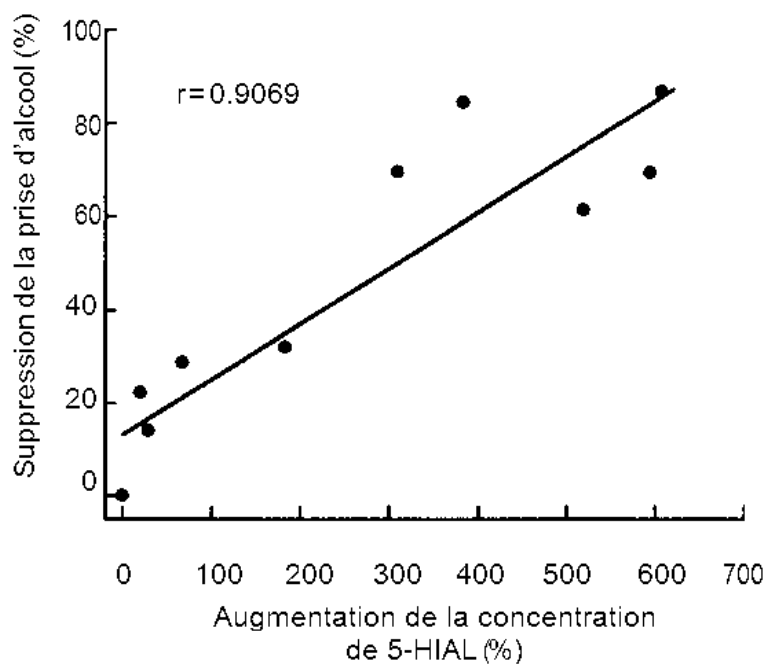


Figure 31: Corrélation entre la suppression de la prise d'alcool et la concentration en 5-HIAL après administration de daidzine et de ses analogues structuraux

D'une part, chez les mammifères, le métabolisme de la sérotonine fait intervenir l'ALDH-2 qui catalyse l'oxydation de 5-HIAL majoritairement en 5-HIAA (FELDSTEIN et al., 1961).

Les analogues de la daidzine qui augmentent le ratio d'activité MAO / ALDH-2, en inhibant l'activité de l'ALDH-2, augmentent la concentration en 5-HIAL au profit de celle en 5-HIAA. Il semblerait donc que l'effet supprimeur de la consommation d'alcool provoqué par la daidzine et ses analogues actifs soit étroitement lié à leur capacité à augmenter le ratio MAO / ALDH-2.

Ainsi, l'accumulation de 5-HIAL ou d'un autre aldéhyde intermédiaire encore inconnu serait impliquée dans la régulation du comportement alcoolique (ROOKE et al., 2000).

D'autre part, il existe une autre voie métabolique mineure par laquelle le 5-HIAL peut être réduit en un autre composé, le 5-hydroxytryptophol (5-HTOL) (FEDELSTEIN, 1971). Le 5-HTOL peut se condenser avec d'autres molécules comme des amines biogènes, des protéines et des phospholipides pour former des produits de condensation (CPs) (DEITRICH et ERWIN, 1980 - NILSSON et TOTTMAR, 1987).

En inhibant l'ALDH-2, la daidzine détourne une partie du métabolisme de la sérotonine de sa voie majoritaire au profit de cette voie mineure. Il a été démontré que la consommation d'alcool influençait le métabolisme de la sérotonine dans ce même sens, aussi bien chez les rongeurs de laboratoire (KEUNG et al., 2000) que chez l'être humain (DAVIS et al., 1967). L'acétaldéhyde, principal métabolite de l'éthanol, agirait sur le métabolisme des aldéhydes biogènes comme le 5-HIAL, et la daidzine pourrait agir de la même manière (KEUNG, 2003).

Il a également été mis en évidence que les CPs dérivant d'aldéhydes biogènes étaient capables de moduler la consommation d'alcool chez l'animal (DEITRICH et ERWIN, 1980). Cependant, les conséquences physiologiques de ce basculement d'une voie oxydative à une voie réductrice dans le métabolisme de la sérotonine restent encore inconnues.

La puérrarine, à une concentration de 30µM, ne modifie quant à elle pas le métabolisme de la 5-HT au niveau de mitochondries isolées de foie de hamster. Cependant, à une concentration identique, on observe une inhibition significative de la formation de 5-HIAA induisant une accumulation de 5-HIAL au niveau des mitochondries de foie de rats (KEUNG, et VALLEE, 1998). Ceci peut être corrélé à la diminution de la prise d'alcool observée chez les rats « P » et les rats « Fawn-hooded » mais pas chez le hamster doré après administration de puérrarine (KEUNG et VALLEE, 1993a - OVERSTREET et al., 1996).

Cette variabilité de réponses pourrait s'expliquer par une différence intrinsèque modifiant la capacité d'accumulation de 5-HIAL d'une espèce à l'autre.

Une étude a démontré qu'il existait une différence intrinsèque entre les ratios d'activité MAO / ALDH-2 chez le hamster doré (0,18) et le rat qui possède un ratio plus élevé (1,6) (KEUNG et VALLEE, 1998). Chez le hamster doré, l'inhibition de l'ALDH-2 engendre une production moindre de 5-HIAL et donc des composés obtenus par la voie métabolique mineure: le 5-HTOL et les CPs. Ceci pourrait expliquer que la puérarine, ayant un effet chez le rat, n'est aucun effet chez le hamster doré.

2. Propriétés cardiovasculaires

2.1 Diminution de la pression artérielle

2.1.1 Études chez l'animal

Des études ont montré que l'administration d'extraits de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, tout comme l'administration de puérarine, engendraient une diminution rapide de la pression artérielle chez le chien anesthésié (ZENG et al., 1974 - FAN, 1977).

Cet effet, de courte durée, a été confirmé chez le rat hypertendu à différentes doses (100, 200 et 400 mg/kg i.v.). Cependant, il n'est pas significatif chez des rats normotendus (Fig. 32) (SONG et al., 1988 - CAI et al., 2011).

Enfin, l'administration orale, pendant deux semaines, d'extraits de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi à différentes doses (45, 90 et 180 mg/kg), a montré une diminution significative de la pression artérielle chez le rat hypertendu (CAI et al., 2011).

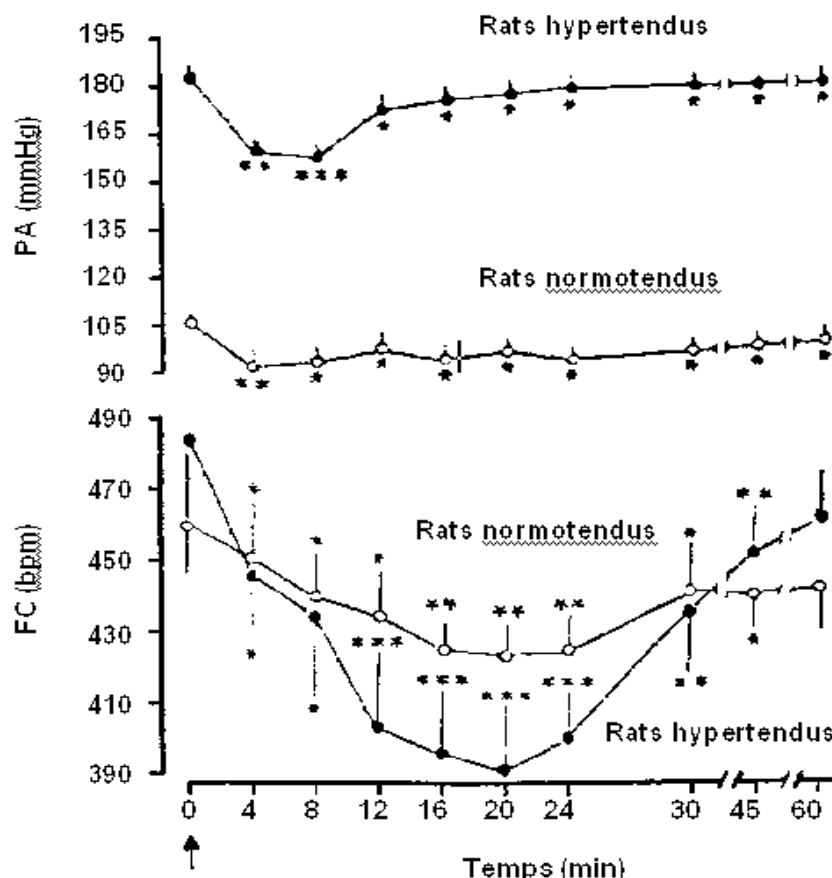


Figure 32: Effet de la puérarine (↑) sur la pression artérielle (PA) et la fréquence cardiaque (FC) chez le rat hypertendu (N=8), * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

D'autres investigations ont montré que l'administration orale de daidzéine (300 mg/kg) permettait de diminuer de 12,8 % la pression systolique chez le rat hypertendu. L'effet maximal est observé deux heures après l'administration.

Il a été démontré que l'administration intraveineuse de daidzéine (25 mg/kg) chez le chat anesthésié permettait de diminuer les pressions systolique et diastolique, respectivement de $18,6 \pm 10,6$ % et $43,0 \pm 19,2$ % (GUO et al., 1995).

Plus récemment, des études ont confirmé l'effet hypotenseur de la daidzéine chez des rats hypertendus (CAO et al., 2006).

Dans une étude récente, un extrait aqueux de racine de *Salvia miltiorrhiza* Bunge (*dān shēn* en mandarin), utilisée traditionnellement dans le traitement de l'angine de poitrine, et de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (ratio 7 : 3) a été administré par voie orale (300 mg/kg) chez le rat hypertendu. L'extrait a été administré chez le rat à l'âge de 6 semaines pour étudier l'effet préventif et de 14 semaines pour étudier l'effet curatif. La pression

artérielle a été mesurée toutes les 2 semaines pendant 12 semaines. Les résultats obtenus ont montré une diminution significative de la pression systolique chez le rat hypertendu à la fois sur le plan préventif et curatif (NG, 2011).

2.1.2 Études chez l'être humain

Les études menées sur l'effet antihypertenseur des isoflavonoïdes contenus dans la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi ont montré des résultats très variables.

L'administration d'extraits de racine, contenant les isoflavonoïdes totaux, n'a pas montré de diminution significative de la pression artérielle chez des patients hypertendus, comme l'administration de daidzéine ou de puérarine.

L'intérêt des isoflavonoïdes a été mis en évidence dans le traitement des symptômes liés à l'hypertension artérielle, comme les maux de tête, les vertiges ou les acouphènes (LOU et QIN, 1995). Ces effets ont été attribués à leur capacité à améliorer la circulation cérébrale sanguine (YUE et HU, 1996).

Une étude a, quant à elle, montré que l'injection intraveineuse de 300 mg/j de puérarine pendant 5 jours engendrait une diminution significative de la pression artérielle et du rythme cardiaque chez 76 % des patients hypertendus ($N=50$) (CHEN et al., 1987).

2.2 Protection au niveau cardiaque

2.2.1 Études chez l'animal

Plusieurs études menées chez l'animal ont montré que l'administration d'extraits de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, tout comme l'administration de puérarine, permettait d'améliorer la circulation coronaire et l'oxygénation du muscle cardiaque. Un intérêt dans la prévention des troubles du rythme a également été mis en évidence.

L'injection intraveineuse d'un extrait de racine (30 mg/kg) chez le chien anesthésié a montré une augmentation du débit sanguin de 40 % et une diminution de la résistance vasculaire de 29 % au niveau coronaire. Les effets induits sont dose-dépendants (FAN, 1977).

Des résultats similaires ont été observés chez des modèles stimulés avec de la vasopressine (YUE et HU, 1996).

L'injection intraveineuse de puérarine à deux doses différentes (25 et 50 mg/kg), chez le chien anesthésié, a également montré des effets bénéfiques sur la circulation coronaire (Fig. 33) (FAN et al., 1982 - WANG et al., 1987).

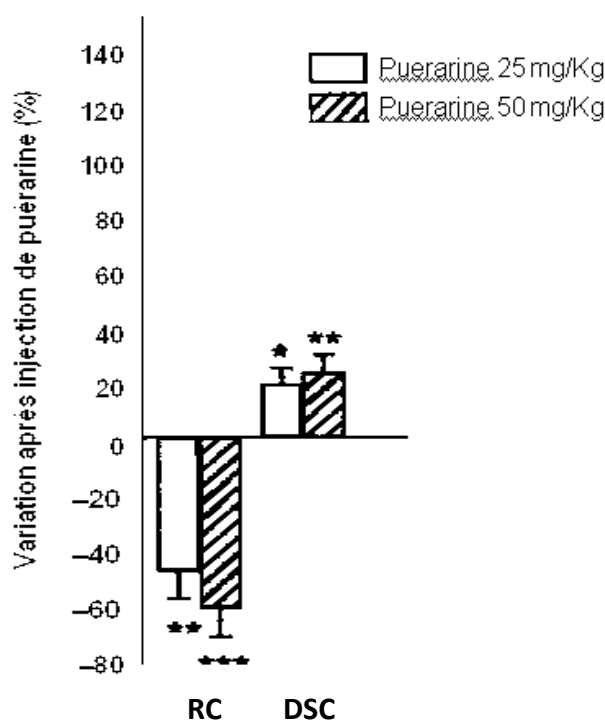


Figure 33: Effets de la puérarine sur la résistance coronaire (RC) et le débit sanguin coronaire (DSC) chez le chien anesthésié. $N = 6$, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

L'injection intraveineuse d'extraits de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi chez le chien anesthésié a montré une augmentation significative de la concentration en oxygène au niveau du muscle cardiaque (FAN, 1977).

Une autre étude a permis de confirmer que l'administration d'extraits de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi permettait d'améliorer l'ischémie myocardique (LOU et QIN, 1995).

L'injection intraveineuse de puérarine (20 mg/kg) chez le chien présentant un infarctus aigü du myocarde a également montré un effet protecteur significatif (LI et al., 1984 - LIU et al., 1998).

Enfin, une étude récente a montré que l'administration de puérarine (600 mg/kg et 1200 mg/kg), pendant 40 jours, engendrait une amélioration significative de la fibrose myocardique chez la souris (CHEN, 2011).

L'extrait de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, la daidzéine et la puérarine ont montré des effets bénéfiques dans l'arythmie cardiaque induite par l'aconitine et le chlorure de baryum (YUE et HU, 1996 - YE et al., 2003). Ils agiraient en modifiant la perméabilité des cations (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) à travers la membrane cellulaire. Ceci aurait pour conséquence de diminuer l'excitabilité du myocarde et prévenir les arythmies (GUO, 1995).

Des études ont également démontré l'effet antagoniste d'une dose de 100 mg/kg de puérarine dans les arythmies cardiaques, induites par l'association chloroforme-épinéphrine et l'ouabaine, chez l'animal (CHAI et al., 1985 - TIAN et al., 1986).

2.2.2 Etudes chez l'être humain

Il a été démontré que la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi et certains de ses composants isolés, comme la puérarine, améliorent la fonction cardiaque chez l'animal.

Ainsi, des extraits de la racine de la plante ont été testés chez des patients souffrant d'angine de poitrine ($N=191$) et d'insuffisance coronarienne ($N=177$). Les résultats obtenus ont confirmé l'intérêt de l'utilisation de la racine de la plante dans le traitement de certaines pathologies cardiaques (LOU et QIN, 1995).

En médecine traditionnelle chinoise, les racines de *Salvia miltiorrhiza* Bunge (dān shēn) et de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi sont utilisées dans le traitement des angines de poitrine et autres symptômes d'origine cardiaque. Une association des racines des deux plantes a été testée chez 100 patients ($N=100$) souffrant d'insuffisance coronarienne (âge moyen de 58 ± 8 ans). Dans cette étude clinique réalisée en double aveugle, les patients ont reçu de manière aléatoire 3 g du mélange d'extraits de racines ou du placebo (6 gélules), pendant 24 semaines. Les résultats obtenus pour le groupe de sujets ayant reçu le mélange d'extraits de racines ont montré une amélioration significative au niveau vasculaire en comparaison au groupe ayant reçu le placebo. Ces résultats mettent en évidence l'intérêt de l'utilisation de l'association des deux plantes dans la prévention secondaire de l'insuffisance coronarienne (TAM et al., 2009).

Une autre étude clinique réalisée chez 30 patients souffrant d'angine de poitrine ($N=30$) a mis en évidence que l'injection intraveineuse hebdomadaire de 500 mg de puérarine (avec 500 mL de glucose à 5 %) provoquait une diminution significative des épisodes douloureux chez les patients traités (YUE et HU, 1996).

La puérarine a également été testée chez des patients souffrant d'infarctus aigu du myocarde ($N=67$). Les résultats obtenus ont montré une efficacité similaire à celle observée chez l'animal (LI et al., 1985).

2.3 Mécanisme d'action

Les effets observés au niveau cardiovasculaire peuvent s'expliquer en partie par l'activité antagoniste des récepteurs β -adrénergiques de la puérarine, principal constituant de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (KEUNG, 2002).

Les récepteurs adrénergiques β sont essentiellement des récepteurs postsynaptiques. Ils comprennent trois sous-types, β_1 , β_2 et β_3 , codés par des gènes distincts. Un quatrième sous-type, β_4 , correspondrait à une conformation différente du récepteur β_1 .

Les récepteurs β_1 prédominent au niveau cardiaque, où l'activation stimule les fonctions inotrope (augmentation de la force contractile) et chronotrope (augmentation du rythme cardiaque).

Les récepteurs β_2 sont exprimés au niveau des cellules musculaires lisses (voies respiratoires, vaisseaux sanguins, tractus digestif et uro-génital) où leur activation se traduit par une relaxation musculaire. Enfin, les récepteurs β_3 sont localisés principalement sur les adipocytes, où leur activation stimule la lipolyse (LANDRY et GIES, 2003).

Des études menées sur des organes isolés d'animaux ont montré l'effet β -bloquant de la puérarine (Fig. 34) (LU et CHAI, 1986 - WANG et al., 1994).

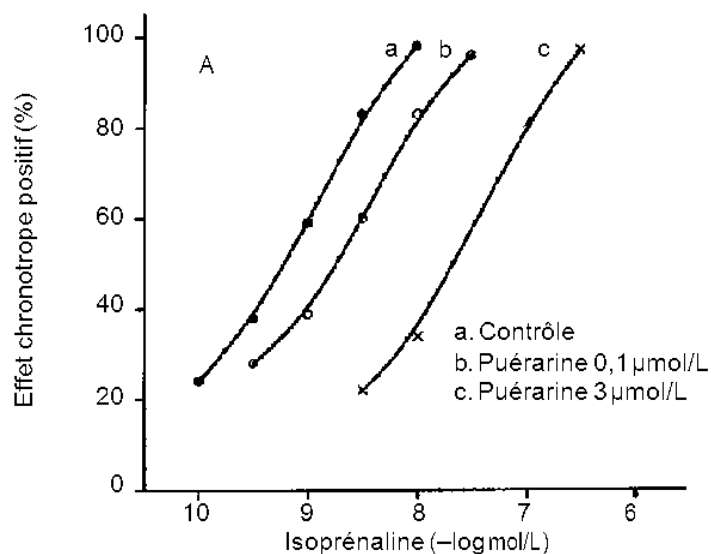


Figure 34: Courbe dose-réponse de l'effet chronotrope positif induit par l'isoprénaline en fonction de la dose de puévarine administrée au niveau d'un muscle cardiaque de lapin

Cet effet a été confirmé *in vivo* chez l'animal. Après administration d'isoprénaline (agoniste non-sélectif β_1/β_2 des récepteurs β -adrénergiques), on observe une augmentation de la fréquence cardiaque et une diminution de la pression artérielle. Lorsque l'on injecte de la puévarine par voie intraveineuse (40 mg/kg), on constate une atténuation de l'effet de l'isoprénaline chez le chat anesthésié (Fig. 35) (LU et CHAI, 1987).

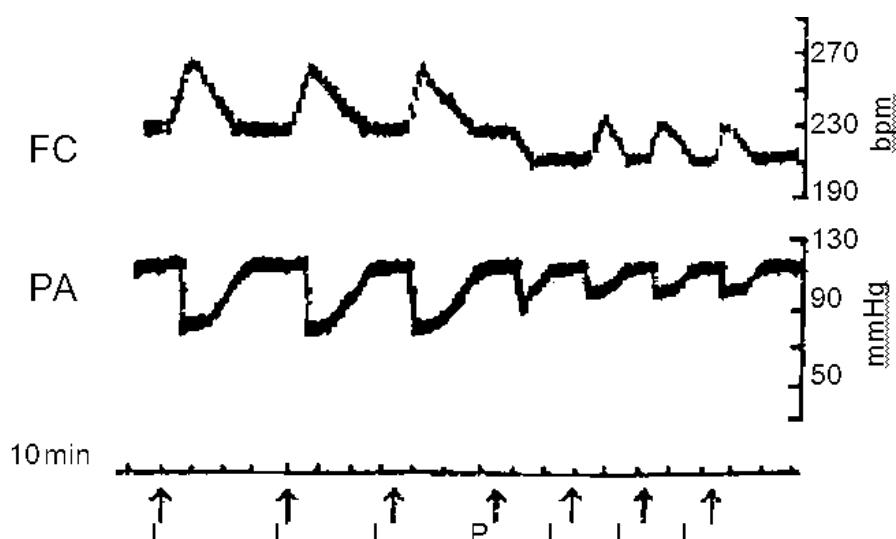


Figure 35: Influence de l'injection intraveineuse de puévarine (P) 40 mg/kg sur l'effet de l'isoprénaline (I) $10 \mu\text{g/kg}$ sur la fréquence cardiaque (FC) et la pression artérielle (PA) chez le chat anesthésié

L'administration de puérarine au niveau du muscle cardiaque isolé de lapins et de muscle trachéal isolé de porcs guinéens a mise en évidence une plus haute affinité de la puérarine aux récepteurs β_1 par rapport aux récepteurs β_2 . Son effet antagoniste est donc cardiosélectif (LU et CHAI, 1986).

L'effet antihypertenseur des β -bloquants reste encore très mal connu. Il semble résulter de plusieurs effets indépendants, dont certains restent hypothétiques :

- une diminution du volume d'éjection systolique, due au ralentissement du rythme cardiaque et à la diminution de la contractibilité ventriculaire suite au blocage des récepteurs β cardiaques ;
- une baisse graduelle des résistances périphériques vasculaires, initialement élevées, qui pourrait découler d'une modification de la sensibilité du baroréflexe ;
- une diminution de la libération de noradrénaline endogène par les terminaisons sympathiques postganglionnaires, suite au blocage d'autorécepteurs présynaptiques β_2 normalement stimulateurs ;
- une inhibition du contrôle central des voies sympathiques ;
- un effet agoniste inverse sur des récepteurs constitutivement actifs (LANDRY et GIES, 2003).

3. Propriétés liées aux phyto-estrogènes

La racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi est une source importante de « phyto-estrogènes ». Le terme de « phyto-estrogènes » regroupe plusieurs molécules issues du monde végétal, de structures différentes mais présentant une similarité avec la structure de l'estradiol, et capables de se lier aux récepteurs des estrogènes.

La notion de substances naturelles ayant un effet de type estrogénique, comme les isoflavones, est apparue dès 1940 avec l'identification de troubles de la reproduction et de la lactation dans des troupeaux ovins australiens (dite « maladie du trèfle »). Les plantes qui contiennent des isoflavones appartiennent essentiellement à la famille des Fabacées et plus particulièrement de la sous-famille des Faboïdées.

Parmi ces plantes, les seules ayant démontré une réelle activité estrogénique sont: le soja (graines), le trèfle (feuilles), la luzerne (feuilles), le houblon (cônes), le kudzu (*Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi) (feuilles et racine), la réglisse (racine), le lin (graines) et le fenouil (fruits) (Annexe 4).

Le soja (*Glycine max* L.) Merr.), composant majeur de l'alimentation de nombreuses populations asiatiques, est la source d'isoflavones la plus connue du monde végétal. Les isoflavones peuvent exister sous forme aglycone, mais sont présentes le plus souvent dans les plantes à l'état de glycosides. On connaît actuellement environ 70 aglycones et 40 glycosides.

La daidzéine et la génistéine, principales isoflavones aglycones du soja, sont les composés les plus étudiés. Elles sont également présentes dans la racine *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, tout comme leurs précurseurs méthylés: la formononétine et la biochanine A, que l'on retrouve en quantité importante dans le trèfle (*Trifolium spp.* L.) (Fig. 36). En plus de contenir les isoflavones citées précédemment, la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi est particulièrement riche en puérarine, un dérivé C-glycosylé de la daidzéine (AFSSA, 2005).

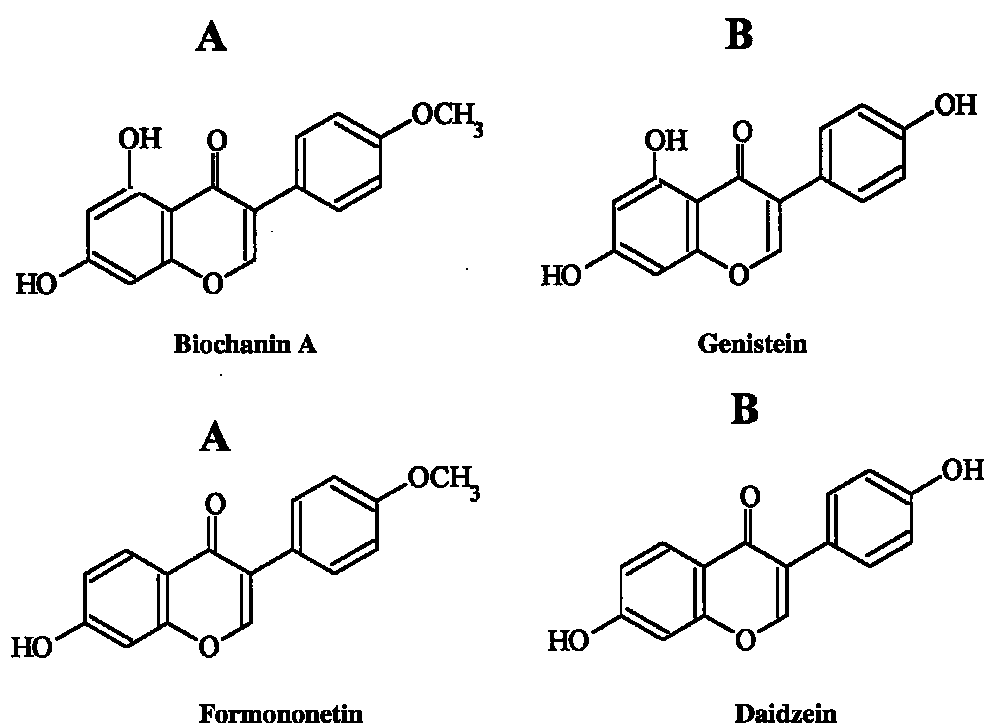


Figure 36: Principales isoflavones du trèfle (A) et du soja (B)

Les structures de ces isoflavones sont proches de celle de l'estradiol, un système plan qui inclut un noyau aromatique substitué en para, par un hydroxyle situé à 12Å d'un autre hydroxyle. Dans le tractus gastro-intestinal, la daidzéine est métabolisée en dihydrodaidzéine puis en équol, métabolite hautement estrogénique (Fig. 37). Le O-déméthylangolensine est un autre métabolite de la daidzéine.

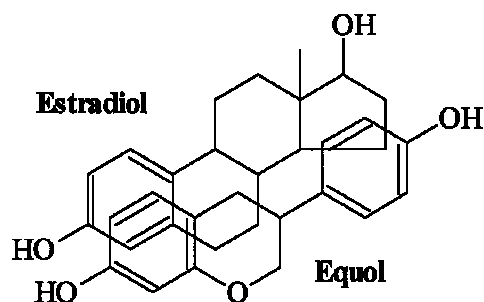


Figure 37: Comparaison des structures de l'estradiol et de l'équol

Quant à elle, la génistéine est métabolisée en dihydrogénistéine, puis en 6'-hydroxy-O-déméthyl-angolensine, pour donner le p-éthyl phénol et le tri-hydroxy-benzène (Annexe 3).

Il est important de noter que les « phyto-estrogènes » sont connus, tant pour leurs effets bénéfiques (notamment par les observations épidémiologiques en Asie sur les bouffées de chaleur et le cancer) que pour l'étude de leurs effets délétères (notamment par leur appartenance au grand groupe des « perturbateurs endocriniens ») (AFSSA, 2005).

3.1 Effets bénéfiques

3.1.1 Symptômes de la ménopause

Chez une femme, la ménopause traduit la phase d'épuisement du capital folliculaire ovarien qui est fixé dès la naissance et ne cesse de décroître tout au long de la vie. Ainsi, en fonction de conditions environnementales ou génétiques, l'âge de la ménopause varie entre 45 et 55 ans. L'installation de la ménopause peut durer entre un et cinq ans. Elle est marquée par l'apparition des bouffées de chaleur liées à la diminution de la production d'estrogènes. Cette

carence hormonale est également en partie responsable du phénomène d'ostéoporose post-ménopausique (AFSSA, 2005).

3.1.1.1 Bouffées de chaleur

La physiopathologie des bouffées de chaleur, qui cliniquement reste le signe le plus objectif de l'installation de la ménopause, est incomplètement expliquée. Cependant, les bouffées de chaleurs semblent bien associées à la carence en estrogènes puisque l'administration d'estrogènes atténue leur fréquence.

Il a été démontré que la prévalence de bouffées de chaleur et d'hypersudation, que l'on retrouve dans 80 % des populations féminines ménopausées, était plus faible chez certaines populations d'Asie où l'alimentation est beaucoup plus riche en isoflavones (EDEN, 1998).

Trois études épidémiologiques d'observation, menées au Japon et incluant 1476 femmes au total, suggèrent que les aliments contenant donc une quantité importante d'isoflavones, ont une influence sur les symptômes de la ménopause et notamment les bouffées de chaleur (NAGATA et al., 1999, 2000, 2001).

Plusieurs études d'intervention contrôlées ont recherché l'effet de l'administration de d'isoflavones sur les troubles de la ménopause liés à la carence en estrogènes, et notamment les bouffées de chaleur. Ces essais ont été menés chez des femmes ménopausées et des femmes ayant des troubles climatériques dans les suites de traitement de cancer. Les études à méthodologie acceptable ont montré un effet significatif sur les bouffées de chaleur allant d'une réduction de 5 à 24 %. Quand elle a été recherchée, l'efficacité est cependant nettement inférieure à celle de 1 mg de 17 β -estradiol (AFSSA, 2005).

3.1.1.2 Ostéoporose

On peut distinguer l'ostéoporose post-ménopausique trabéculaire (type 1), résultant d'une carence estrogénique, de l'ostéoporose sénile (type 2), qui est multifactorielle et affecte une population plus âgée (> 70 ans) (RIGGS et MELTON, 1983). La carence estrogénique consécutive à la ménopause reste cependant le principal déterminant de la perte osseuse chez la femme (RIGGS, 2002).

Les études menées chez l'animal, majoritairement conduites chez la rate ovariectomisée (modèle de l'ostéoporose post-ménopausique) ont fourni les preuves d'une certaine efficacité des isoflavones, notamment de la génistéine, pour la prévention de la perte osseuse liée à la suppression de la synthèse des estrogènes (GOYAL, 1995 – ARJMANDI, 1998 - JEFFERY et al., 2000 - PICHERIT, 2001 a,b).

Une étude d'observation menée chez 208 femmes ménopausées âgées de 47 à 74 ans, vivant en Californie du Sud et issues de divers groupes ethniques suggère un effet protecteur de la consommation d'isoflavones (se situant entre 0 et 4,36 mg/j pour la génistéine) (KRITZ-SILVERSTEIN et GOODMAN-GRUEN, 2002).

Une autre étude d'observation menée chez 357 femmes chinoises ménopausées a mis en évidence une densité minérale osseuse supérieure, que ce soit au niveau vertébral ($0,820 \pm 0,145$ vs $0,771 \pm 0,131$ g/cm², $p < 0,05$) ou fémoral ($p < 0,05$) chez les femmes ayant la plus forte consommation d'isoflavones (tertile : 47 mg/j) (MEI et al., 2001).

En revanche, dans une étude transversale sur 87 japonaises ménopausées, aucune association n'a pu être mise en évidence entre certains paramètres osseux et la consommation d'isoflavones (32 ± 17.2 mg/j d'isoflavones en moyenne). Il faut noter que 52 % des femmes incluses n'étaient pas productrices d'équol (NAGATA et al., 2002).

De nombreuses études cliniques d'intervention ciblant les marqueurs du métabolisme osseux et la densité minérale osseuse ont également été réalisées. La majorité de ces études publiées n'ont pas mis en évidence d'effet significatif de stratégies de supplémentation à court terme sur les paramètres du remodelage osseux.

Deux études d'intervention menées sur 2 ans ont cependant mis en évidence un effet bénéfique de la consommation en isoflavones sur le métabolisme osseux.

Une étude randomisée chez 108 femmes ménopausées ayant une alimentation riche en isoflavones (85 mg/j en équivalents isoflavones aglycones) ou dépourvue d'isoflavones (< 1 mg/j) a montré une diminution de 4,2 % dans le groupe placebo. En revanche, une augmentation de 1,1 % de la densité minérale osseuse a été identifiée avec la consommation d'isoflavones, sans toutefois atteindre un niveau significatif (LYDEKING-OLSEN et al., 2002). Néanmoins, si une analyse stratifiée sur la capacité ou non de produire de l'équol était pratiquée, une augmentation significative de 2,4 % était alors décelée chez les producteurs, contre 0,6 % chez les non-producteurs (AFSSA, 2005).

3.1.2 Cancers hormono-dépendants

3.1.2.1 Cancer du sein

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme en Europe (421 000 nouveaux cas et 129 000 décès estimés en 2008) et en France (52 500 nouveaux cas et 11 500 décès estimés en 2010).

Parmi les facteurs de risque connus, on trouve l'âge (augmentation de l'incidence après 30 ans), les antécédents familiaux en rapport avec les gènes BRCA1 ou BRCA2 (5 % des cancers du sein), les antécédents d'hyperplasie atypique mammaire, l'exposition à des radiations ionisantes chez l'enfant et l'adolescent, les facteurs hormonaux (FERLAY et al., 2010 - Source INSERM).

Les hormones jouent un rôle essentiel dans la promotion et la progression du cancer du sein, par leur effet autocrine et paracrine sur la prolifération des cellules mammaires. Les facteurs associés ou pouvant influencer le taux d'estrogènes doivent donc être pris en compte. Parmi eux, on trouve des facteurs liés à la vie génitale (règles précoces, ménopause tardive, absence de grossesse ou grossesses tardives, absence d'allaitement) et des facteurs liés au mode de vie (activité physique intense à l'adolescence, facteurs alimentaires, obésité) (SAINTOT et al., 2004).

Les données épidémiologiques disponibles tendent à mettre en évidence un effet protecteur des phyto-estrogènes vis-à-vis de la cancérogénèse mammaire. Cependant, cet effet n'a été observé que chez des populations asiatiques, ayant une consommation importante en isoflavones depuis l'enfance ou l'adolescence (SHU et al, 2001 – WU et al., 1995, 1998, 2002 – DAI et al., 2003).

On peut également noter que, en 2000, les taux d'incidence et de mortalité (standardisés sur la population mondiale) lié au cancer du sein, étaient respectivement de 83,19 et 21,41 (sur 100 000) pour la France et 31,38 et 7,72 (sur 100 000) pour le Japon (AFSSA, 2005).

Les études réalisées chez l'animal ont exploré l'impact des molécules en fonction des périodes d'exposition.

Les études expérimentales menées chez la rate distinguent la période *in utero* (du 15^{ème} au 20^{ème} jour de gestation) et néonatale (J0 à J8), de la période prépubertaire (J15 à J21),

pubertaire (J25 à J35), et de l'adulte à maturité sexuelle (supérieur à J35). Le statut ménopausal est obtenu par ovariectomies d'animaux matures. Dans ces études, les cancérogénèses ont été induites en laboratoire par le 7,12-diméthylbenzanthracène (DMBA) ou le *N*-méthyl-*N*-nitrosourée (MNU) (AFSSA, 2005).

Une étude a mis en évidence les bénéfices d'une exposition néonatale (J2, J4 et J6) en génistéine (500 mg/kg p.c. en injection sous-cutanée) sur la cancérogénèse mammaire chimio-induite par le DMBA à J50 (LAMARTINIERE et al., 1995). Ces bénéfices ont été confirmés dans le cas d'une exposition périnatale de génistéine (25 et 250 mg/kg p.c.) avec un effet dose-dépendant (FRITZ et al., 1998).

Cependant, des études plus récentes indiquent qu'une exposition aux isoflavones lors de la période de gestation entraîne une modification du développement de la glande mammaire (Tableau 3) (3.2 Risques et toxicité).

Tableau 3: Récapitulatif des études *in vivo* de l'exposition aux isoflavones aux stades *in utero* et néonatale

| Modèle | Exposition | Composé & dose | Type de tumeur | Effet | Référence |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------|
| Exposition in utero et néonatale | | | | | |
| Rate | <i>In utero</i> | Génistéine 1,5 mg/kg pc 30 mg/kg pc injections ssc | Induite au MNU à J28 | Pas d'effet significatif | Pei 2003 |
| Rate et rat | <i>In utero</i> J 15 à J20 | Génistéine 0,08 mg/kg pc 0,4 mg/kg pc 1,3 mg/kg pc en injection ssc | Induite au DMBA chez les femelles F1 | ↗ du nombre de tumeur dose dépendante chez les F1 | Hilakivi Clarke 1999 |
| Rate | <i>In utero</i> J 16 à J20 | Génistéine 20 mg/kg pc 100 mg/kg pc en injection ssc | Induite au MNU A J 35 | ↗ du nombre de tumeur dose dépendante chez les F1 | Yang 2000 |
| Rate | <i>In utero</i> et allaitement jusqu'à J21 | Génistéine 25 mg/kg pc 250 mg/kg pc | Induite au DMBA à J 50 | ↘ du nombre de tumeurs dose dépendante chez les F1 | Fritz 1998 |
| Rate | Néonatale J2, J4, J6 Avant induction de la tumeur | Génistéine 500 mg/kg pc en injection ssc | Induite au DMBA à J50 | ↘ du nombre de tumeur induite | Lamartinière 1995 |

Au stade prépubertaire, la génistéine (500 mg/kg p.c. en injection sous-cutanée) a montré un effet protecteur vis-à-vis de la cancérogénèse induite au DMBA à J50 (MURRILL et al., 1996). Une réduction de la taille des tumeurs induites par MNU a également été observée après administration de génistéine (PEI et al., 2003). Cependant, deux études ont montré que l'administration de génistéine à ce stade provoquait une augmentation de la prolifération des tumeurs mammaires induites, par le DMBA chez la souris ERKO et par le MNU chez la rate (Tableau 4) (DAY et al., 2001 – YANG et al., 2002).

Tableau 4: Récapitulatif des études *in vivo* de l'exposition aux isoflavones au stade prépubertaire

| Exposition prépubertaire | | | | | |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Souris ERKO | Du sevrage jusqu'au sacrifice | Génistéine 100 mg/kg pc per os | Induite au DMBA | ↗ du nombre de tumeur ERKO vs WT Gen vs Alim témoin | Day 2001 |
| Rate | Prépubertaire J16, J18, J20 Avant induction de la tumeur | Génistéine 500 mg/kg pc en injection ssc | Induite au DMBA à J50 | ↘ du nombre de tumeur induite | Murrill 1996 |
| Rate | Prépubertaire Du 15 ^{ème} au 19 ^{ème} jour | Génistéine 1,5 mg/kg pc 30 mg/kg pc injections ssc | Induite au MNU à J28 | ↘ de la taille des tumeurs induites pour la dose faible. Pas d'effet avec 30 mg/kg pc | Pei 2003 |
| Rate | Prépubertaire Du 15 ^{ème} au 18 ^{ème} jour | Génistéine 20 mg/kg pc 200 mg/kg pc en injection ssc | Induite au MNU A J 35 | ↗ du nombre de tumeur dose dépendante | Yang, 2002 |
| Rate | De -14j avant la conception jusqu'à 50j post-partum | Daidzéine 19 mg/kg pc 66 mg/kg pc | Induite au DMBA à J 50 | Pas d'effet dans la génération F1 | Lamartinière 2002 |

La maturité sexuelle apparaît vers la cinquième semaine d'âge chez le rat (J35). Un effet protecteur de la génistéine et de la daidzéine chez la rate adulte a été mis en évidence vis-à-vis de la cancérogenèse mammaire induite par le MNU (à J35) ou le DMBA (à J42), pendant des périodes d'exposition longues (entre 4,5 et 6 mois) (CONSTANTINO et al., 1996, 2001). Une autre étude a démontré que l'administration de biochanine A (50 mg/kg/j) pendant 12 semaines chez la rate adulte, réduisait la prolifération des tumeurs mammaires induite par le MNU (Tableau 5) (GOTOH et al, 1998).

Tableau 5: Récapitulatif des études *in vivo* de l'exposition aux isoflavones au stade adulte

| Exposition au stade adulte | | | | | |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------|-------------------|
| Rate | Pendant 6 mois à partir de J35 Pendant l'induction des tumeurs | Génistéine et Daidzéine 10 mg/ kg pc per os | Induite au MNU à J35 | ↘ du nombre de tumeur induite | Constantinou 1996 |
| Rate | Adulte J35 à J 162 | Génistéine 20mg/kg pc Daidzéine 20mg/kg pc Gen + Daid 20 mg/kg pc 50%-50% | Induite au DMBA à J 42 | ↘ du nombre de tumeurs dose avec Daidzéine | Constantinou 2001 |
| Rate | Adulte J35 à J 162 | Idem mais les isoflavones sont ajouté dans un aliment à base de soja avec un peu d'IF | Induite au DMBA à J 42 | ↘ du nombre de tumeurs dose avec Daidzéine | Constantinou 2001 |
| Rate | Adulte de 7 semaine (50J) à 18 semaine | Biochanine A 10mg/kg pc 50mg/kg pc per os | Induite au MNU à J50 | ↘ du nombre de tumeurs | Gotoh 1998 |

Une étude réalisée chez la rate ovariectomisée a montré que l'administration de génistéine pendant 36 semaines après l'apparition des tumeurs chimio-induites par le DMBA augmentait la croissance des tumeurs à faible dose (25 mg/kg p.c.) et tendait à la diminuer à forte dose (250 mg/kg p.c.), mais cet effet n'apparaît pas hautement significatif (UEDA et al., 2003). Enfin, une étude a montré un effet proliférateur de la génistéine à faibles doses (< 1 mg/kg) sur la progression de tumeurs en utilisant des souris nudes ovariectomisées implantées avec des cellules tumorales d'origine humaine (JU et al., 2001).

L'action des isoflavones sur le cancer du sein pourrait dépendre conjointement de la période et de la dose d'exposition. Parmi les données disponibles sur l'étude de l'impact des isoflavones (essentiellement la génistéine) dans la prévention de la cancérogénèse mammaire, les études épidémiologiques menées chez les femmes asiatiques ont mis en évidence une réduction du risque de cancer du sein, plus important chez les femmes exposées avant la ménopause. Même si les études menées chez l'animal semblent confirmer cet effet protecteur chez l'adulte, certaines études ont quant à elles montré que l'exposition aux isoflavones pendant la période périnatale et la période de la ménopause pourraient augmenter le risque de cancer du sein, selon la dose d'exposition (3.2 Risques et toxicité) (AFSSA, 2005).

3.1.2.2 Cancer de l'endomètre

Le cancer de l'endomètre affecte de façon prédominante la femme ménopausée. Chez des animaux adultes, une expérience de cancérogénèse chimio-induite par injection de MNU dans les cornes utérines (10 mg/kg) a montré qu'une exposition prolongée de 30 semaines avec des isoflavones (10 mg/kg) diminue l'incidence d'adénocarcinomes de l'endomètre (LIAN et al, 2001). Cependant, une exposition pendant 28 jours (50 mg/kg) chez des rats DA/Han syngéniques inoculés avec cellules issues d'adénocarcinomes de l'endomètre (RUCA I) est sans conséquence sur la croissance de ces tumeurs (DIEL et al., 2001).

Chez la souris ovariectomisée adulte, l'administration de génistéine (33 mg/kg p.c.) pendant 2 semaines s'oppose aux effets inducteurs du 17 β -estradiol sur l'expression des gènes Cjun et TNF-béta, impliqués dans le développement du cancer de l'endomètre, tandis que la daidzéine inhibe l'induction de l'expression du c-fos et de ILalpha de l'endomètre, suggérant également un effet protecteur (LIAN et al., 2001). La puéararine a quant à elle montré un effet

inhibiteur sur la prolifération et de la vascularisation des cellules endométriales, induites par le 17 β -estradiol (WANG et al., 2011).

3.1.2.3 Cancer de la prostate

En France, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme avec 71 500 nouveaux cas et 8790 décès estimés en 2010 (Source INSERM). Si l'existence de cancers latents de la prostate ou l'incidence de cancers non-infiltrants est comparable entre les pays occidentaux et le Japon, le taux de cancers avancés et de mortalité est bien supérieur dans les pays occidentaux. Ceci indique l'importance de facteurs environnementaux, y compris alimentaires, dans la progression de la cancérogénèse. Or, on sait que les taux plasmatiques d'isoflavonoïdes sont plus élevés chez les japonais que ceux des finlandais. Les études des migrants aux États-Unis confirment l'importance de l'environnement (incluant l'apport nutritionnel) dans l'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate chez les immigrants japonais (AFSSA, 2005).

Les données expérimentales concernant l'impact des isoflavones sur le cancer de la prostate suggèrent un effet inhibiteur de ces molécules sur la prolifération de ce type de tumeurs. Il a été démontré que l'administration d'extraits d'isoflavones diminuait la taille de tumeurs prostatiques transplantables d'origine humaine ou animale (ARONSON et al., 1999 – ZHOU et al., 1999). Un effet antiprolifératif a été décrit sur des tumeurs implantées (LANDSTROM et al., 1998). Il a également été démontré que les isoflavones inhibent la croissance des tumeurs et le développement de métastases chez la souris et induisent l'apoptose et diminuent la vascularisation des tumeurs prostatiques (ZHOU et al., 2002).

De même, l'incorporation de génistéine dans le régime inhibe de manière dose dépendante le développement d'adénocarcinomes invasifs induits par des cancérigènes chez le rat (ONozAWA et al., 1999 – WANG et al., 2002). Cet effet protecteur s'exprime également sur l'incidence de tumeurs faiblement différenciées dans des modèles de souris transgéniques (MENTOR-MARCEL et al., 2001).

3.2 Risques et toxicité

Les études de toxicité par administration unique ou répétée de phyto-estrogènes n'ont pas mis en évidence de toxicité particulière de ces composés. Les résultats de ces études chez l'animal ainsi que la consommation d'isoflavones observée chez les populations asiatiques ne peuvent toutefois pas, à elles seules, servir de garantie à la sécurité des phyto-estrogènes tant est grande la diversité de ces composés (AFSSA, 2005).

Le profil génotoxique de la génistéine n'est pas sensiblement différent de celui ayant été observé avec l'estradiol. Celui de la daidzéine est moins superposable, des effets anti-mutagènes ayant même été rapportés (CHEN et al., 2003).

L'existence, notamment, d'effet ambivalent de type estrogénique ou anti-estrogénique (3.3 Mécanisme d'action) conduit à s'interroger sur les risques de consommation des phyto-estrogènes dans des situations physiopathologiques particulières comme l'existence de tumeurs hormono-sensibles ou d'antécédents familiaux de cette nature.

En effet, les études menées chez l'animal montrent que les isoflavones peuvent favoriser la prolifération et la croissance de tumeurs mammaires hormono-dépendantes, suggérant un risque potentiel pour les personnes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancers du sein hormono-dépendants.

Des traitements concomitants à visée hormonale peuvent également interagir avec la prise de phyto-estrogènes, comme cela a été montré tant *in vitro* qu'*in vivo* avec le tamoxifène.

Enfin, les périodes néo-natale et pré-pubertaire pour lesquelles les effets délétères des phyto-estrogènes sur le développement et la maturation des organes sexuels sont les plus fréquemment rapportés constituent les périodes sensibles de risque lié à une consommation excessive de phyto-estrogènes.

En l'état actuel des connaissances, l'apport d'1 mg/kg p.c./j d'isoflavones en équivalents aglycones peut être considéré comme la dose limite administrable chez l'Homme ayant fait l'objet d'études de sécurité chez l'animal conduisant à une dose sans effet indésirable. Ces données concernent plus spécifiquement la génistéine (AFSSA, 2005).

3.3 Mécanisme d'action

Les estrogènes sont des hormones lipophiles, stéroïdiennes, impliquées dans la régulation du développement et de la différenciation de nombreux tissus de l'organisme.

Les trois principaux estrogènes sont l'estradiol, l'estriol et l'estrone, caractérisés par un noyau estrane comportant un cycle aromatique. Les précurseurs directs des estrogènes sont l'androstènedione et la testostérone, transformés respectivement en estrone et estradiol par une aromatasase.

Les estrogènes agissent principalement via des récepteurs nucléaires appartenant à une superfamille de protéines régulatrices de l'expression des gènes. Ils sont également susceptibles de se lier à des protéines de la membrane plasmique, produisant des réponses cellulaires rapides, non génomiques (LANDRY et GIES, 2003).

3.3.1 Liaison aux récepteurs ER

Les principaux récepteurs nucléaires des estrogènes sont appelés ER et comprennent deux sous-types, ER α et ER β . Ils sont localisés dans les organes sexuels, mais également dans les os, le foie et le cerveau (LANDRY et GIES, 2003). On retrouve les deux sous-types au niveau des os, tandis que ER α prédomine au niveau du sein et du foie (SHUGHRUE et al., 1997). Il semblerait que l'augmentation du rapport ER α /ER β soit un phénomène régulièrement retrouvé dans le processus de cancérogénèse mammaire (LEYGUE et al., 1998).

Les isoflavones se lient aux récepteurs ER avec des affinités très variables d'une molécule à l'autre. Ils induisent des effets biologiques qui vont être spécifiques de la molécule liée. Ces effets sont liés soit à une activité estrogénique (effet agoniste) soit à une inhibition de l'activité estrogénique (effet antagoniste). Une même molécule va généralement avoir une activité estrogénique ou anti-estrogénique qui sera fonction du tissu considéré et aussi du gène régulé. On peut considérer les isoflavones comme des modulateurs des récepteurs à estrogènes (SERM) (BRZEZINSKI et DEBI, 1999 - AFSSA, 2005).

La génistéine, la daidzéine et le coumestrol se lient avec une plus grande affinité aux récepteurs ER β (KUIPER et al., 1997 – BOOTH et al., 1999).

Des essais de compétition avec l'estradiol ont donné les résultats suivants pour l'affinité aux récepteurs ER β : estradiol > génistéine > coumestrol > daidzéine. Les résultats obtenus pour l'affinité aux récepteurs ER α sont les suivants: estradiol > coumestrol > génistéine > daidzéine (NIKOV et al., 2000).

La puérarine a également montré une faible activité estrogénique (ZHENG et al., 2002 – MALAIVIJITNOND et al., 2010).

3.3.2 Autres mécanismes

Les isoflavones sont également capables de lier d'autres récepteurs nucléaires stéroïdiens tel que le récepteur AR des androgènes et les récepteurs PR de la progestérone (BECK et al., 2003). Il a été démontré que l'activation de PPAR γ par la génistéine à une concentration de 4 μ M engendrait une diminution de l'activité estrogénique de la génistéine (DANG et al., 2003).

Des mécanismes moléculaires de type biochimique peuvent également entrer en jeu, tels que la phosphorylation de facteurs de croissance ou l'inhibition de tyrosine kinase. Ces mécanismes n'excluent pas une interaction possible avec les récepteurs ER α ou ER β , mais sans induction de leur activité de transcription.

La présence de récepteurs ER au niveau de la membrane cytoplasmique des cellules de certains organes permet aux isoflavones d'exercer un effet non génomique. L'interaction compétitive ou non compétitive avec les sites catalytiques de divers complexes enzymatiques permet aux isoflavones d'exercer des effets cellulaires sur les enzymes du métabolisme des hormones stéroïdes (ex : aromatasase).

4. Propriétés hépatoprotectrices

Les principaux composés de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi à l'origine des propriétés hépatoprotectrices sont les saponosides triterpéniques, dont certains sont également présents dans le soja (soyasaponines).

Une étude réalisée *in vitro*, sur des cultures d'hépatocytes primaires de rat, a mis en évidence que la fraction totale de saponosides extraits de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi permettait d'inhiber l'élévation de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) de manière significative à la dose de 90 µg/mL.

Cette inhibition est presque totale aux doses de 200 et 500 µg/mL et plus importante que celle obtenue avec la glycyrrhizine, utilisé comme composé de référence.

La soyasaponine I et la kudzusaponine SA3, deux saponosides isolés de la racine de la plante, permettent également d'inhiber l'activité de l'ALAT mais s'avèrent être moins efficaces que la fraction totale de saponosides. L'effet observé est toutefois identique pour la kudzusaponine SA3 et la fraction totale de saponosides à la dose de 500 µg/mL (ARAO et al., 1997b).

Dans une autre étude, neuf autres saponosides extraits de la racine de la plante ont été administrés à plusieurs doses (10, 30, 90, 200 et 500 µg/mL) afin d'évaluer l'effet préventif de ces composés sur l'apparition de lésions immunologiques, induites par l'administration d'antisérum*, sur des cultures d'hépatocytes primaires de rat.

Chacun de ces composés a montré une activité hépatoprotectrice plus ou moins importante (Tableau 6). Les résultats obtenus montrent que les glycosides du soyasapogénol A (**1,2,3**) et du kudzusapogénol C (**9**) sont les plus actifs (ARAO et al., 1998).

Tableau 6: Activité hépatoprotectrice (%) des saponosides contenus dans la racine de *Pueraria lobata* (Willd.)
Ohwi selon les doses administrées (10, 30, 90, 200 et 500µg/mL)

| | Dose (µg/mL) | ALAT (UI/L) | Protection (%) |
|------------------------------|--------------|---------------|----------------|
| Contrôle | - | 14,25±2,2 | - |
| Soyasaponine A3 (1) | 0 (Réf.) | 129,00±2,8 | - |
| | 10 | 120,75±4,3 | 7 |
| | 30 | 125,75±2,6 | 3 |
| | 90 | 83,00±6,9*** | 40*** |
| | 200 | 29,00±3,5*** | 87*** |
| | 500 | 14,50±1,3*** | 100*** |
| Kudzusaponine SA2 (2) | 0 (Réf.) | 139,75±4,6 | - |
| | 10 | 130,50±12,4 | 7 |
| | 30 | 138,25±3,8 | 1 |
| | 90 | 118,25±5,4 | 17 |
| | 200 | 37,00±4,8*** | 82*** |
| | 500 | 22,25±1,9*** | 94*** |
| Kudzusaponine SA4 (3) | 0 (Réf.) | 131,75±8,2 | - |
| | 10 | 122,25±3,9 | 8 |
| | 30 | 127,25±2,2 | 4 |
| | 90 | 123,00±0,8 | 7 |
| | 200 | 103±5,2*** | 24*** |
| | 500 | 20,75±1,0*** | 94*** |
| Kudzusaponine A1 (4) | 0 (Réf.) | 152,25±4,3 | - |
| | 10 | 148,00±1,8 | 3 |
| | 30 | 146,25±1,0 | 4 |
| | 90 | 146,75±1,7 | 4 |
| | 200 | 140,33±1,2*** | 9*** |
| | 500 | 118,33±2,1*** | 25*** |
| Kudzusaponine A2 (5) | 0 (Réf.) | 132,25±1,3 | - |
| | 10 | 126,75±3,8 | 5 |
| | 30 | 126,75±5,0 | 5 |
| | 90 | 129,00±7,1 | 3 |
| | 200 | 124,25±3,3 | 7 |
| | 500 | 105,50±1,0*** | 23*** |
| Kudzusaponine A3 (6) | 0 (Réf.) | 129,00±2,4 | - |
| | 10 | 124,00±2,0 | 4 |
| | 30 | 123,50±2,1 | 5 |
| | 90 | 123,75±2,5 | 5 |
| | 200 | 115,75±1,0** | 12** |
| | 500 | 101,50±5,8*** | 24*** |
| Kudzusaponine A4 (7) | 0 (Réf.) | 147,75±5,2 | - |
| | 10 | 139,00±4,1 | 7 |
| | 30 | 139,00±3,2 | 7 |
| | 90 | 129,75±9,9** | 13** |
| | 200 | 126,75±3,0** | 16** |
| | 500 | 94,75±3,1*** | 40*** |
| Kudzusaponine A5 (8) | 0 (Réf.) | 138,50±8,9 | - |
| | 10 | 132,50±2,1 | 5 |
| | 30 | 128,25±6,8 | 8 |
| | 90 | 125,75±4,5 | 10 |
| | 200 | 126,00±1,4 | 10 |
| | 500 | 112,25±3,0*** | 21*** |
| Kudzusaponine C1 (9) | 0 (Réf.) | 146,00±7,4 | - |
| | 10 | 138,75±2,1 | 6 |
| | 30 | 137,00±2,9 | 7 |
| | 90 | 131,00±2,9 | 11 |
| | 200 | 121,00±0,8* | 19* |
| | 500 | 43,00±6,9*** | 78*** |

Différence significative avec le groupe contrôle: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

La relation entre la structure des saponosides contenus dans la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi et leur activité hépatoprotectrice a pu être établie (Fig. 38).

Ainsi, la présence d'un groupement hydroxyle en C29 pourrait atténuer l'activité hépatoprotectrice des saponosides, alors que la présence d'un groupement hydroxyle en C24 augmenterait cette activité. Au niveau de la partie osidique située en C3, il semblerait que la présence d'un groupement porteur d'oxygène en C5'' augmente l'effet préventif vis-à-vis de l'hépatolyse, alors que la présence d'un groupement rhamnopyranosyl diminuerait l'activité hépatoprotectrice (KEUNG, 2002).

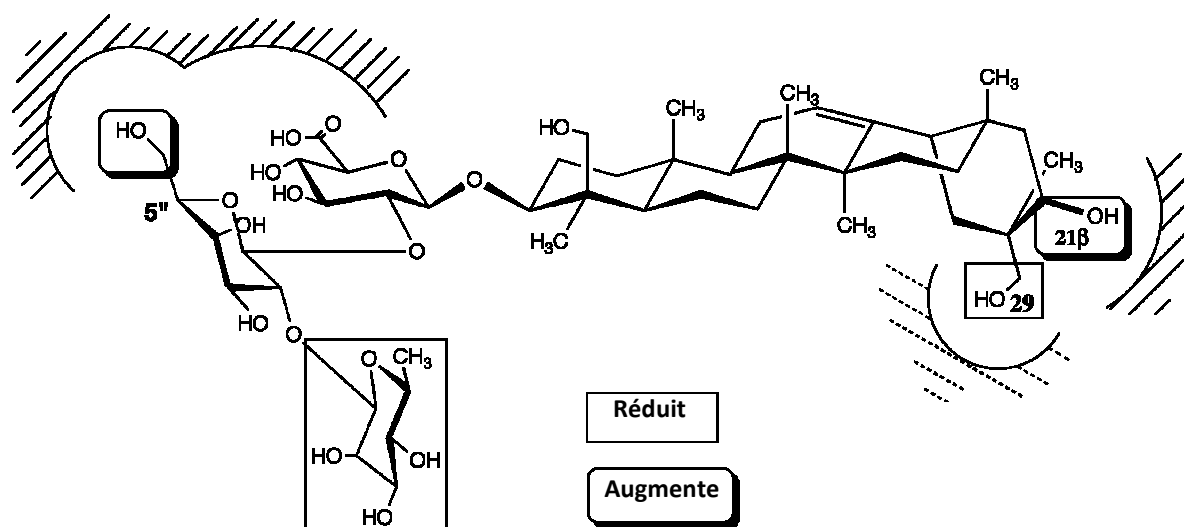


Figure 38: Relation structure-activité hépatoprotectrice chez les saponines de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

La puérarine, principale isoflavone de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, a montré un effet protecteur *in vivo* vis-à-vis de l'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone (CCl_4), chez la souris (HWANG et al., 2010).

Les saponosides contenus dans les fleurs et les feuilles de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi sont également dotés d'une activité hépatoprotectrice.

En effet, la soyasaponine I et la kaikasaponine III ont montré un effet protecteur *in vitro* vis-à-vis des lésions induites par CCl_4 sur des hépatocytes de rats (MIYAO et al., 1998). Cet effet a été confirmé dans le cas de lésions immunologiques, pour ces deux composés ainsi que pour la kakkasaponine I. L'effet observé est significatif pour la kakkasaponine I à la dose de 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, pour la kaikasaponine III à la dose de 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ et pour la soyasaponine I à la

dose de 500 µg/mL. (KEUNG, 2002). La kakkasaponine I semble être le composé ayant l'activité hépatoprotectrice la plus importante.

Le mécanisme d'action responsable de l'activité de ces saponosides pourrait impliquer le système du complément, qui joue un rôle prépondérant dans le processus d'inflammation (OH et al., 2000).

Parmi les isoflavones présentes dans les fleurs de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, la tectorigénine (100mg/kg p.o.) a montré un effet protecteur vis-à-vis de l'hépatotoxicité induite par CCl₄ chez la souris. La tectorigénine peut être obtenue par transformation par la microflore intestinale de la tectoridine, isoflavone majeure présente dans les fleurs de la plante. Les deux composés sont des inhibiteurs de la β-glucuronidase, enzyme dont les taux sériques augmentent dans le cas de lésions hépatiques (LEE et al., 2003 – KANG et al., 2005 – KIM et al., 1999).

Une étude a également mis en évidence que l'administration orale de kakkalide (250 mg/kg) a permis de diminuer significativement la toxicité induite par l'alcool et de prévenir l'apparition de lésions hépatiques chez la souris. La kakkalide n'est efficace que lorsqu'elle est métabolisée par la microflore intestinale en irisolidone (HAN et al., 2003).

5. Autres propriétés

5.1 Propriétés anticancéreuses

Malgré les progrès considérables qui continuent d'être accomplis en matière de recherche, le cancer demeure l'une des principales causes de décès en Europe (1,7 millions de décès estimés en 2008) et constitue un problème majeur de santé publique (FERLAY et al., 2010). Le cancer se caractérise par la prolifération anarchique de cellules anormales dans l'organisme. Il a toujours pour origine une mutation génétique héritée ou induite par l'environnement (Source INSERM).

Des études réalisées à partir d'extraits méthanoliques de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi sur des souches mutées de *Salmonella typhimurium* ont mis en évidence l'effet antimutagène de la tectorigénine et de la kaikasaponine III, composés présents dans les fleurs de la plante. La kaikasaponine III a montré l'effet le plus important, avec une diminution de 99 % de la

population de mutants induits par l'aflatoxine B. La glycitine et la glycitéine, que l'on retrouve également dans les fleurs de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, ont montré une faible activité antimutagène (MIYAZAWA et al., 2001 – PARK et al., 2002).

La tectorigénine et la génistéine, extraites des fleurs de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, ont montré une activité cytotoxique *in vitro* sur différentes lignées de cellules de cancers humains. La glycitéine a quant à elle montré une faible activité cytotoxique (Tableau 7). Les résultats obtenus suggèrent que les propriétés cytotoxiques sont liées à la présence d'un groupement 5-hydroxyl, les glycosides sont quant à eux inactifs.

La tectorigénine et la génistéine induisent l'apoptose des cellules leucémiques (HL-60) aux concentrations respectives de 20 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ et 50 $\mu\text{mol.L}^{-1}$. À ces concentrations, les effets sur la prolifération cellulaire sont comparables à ceux du cis-platine, agent cytotoxique reconnu, à la concentration de 10 $\mu\text{mol.L}^{-1}$.

La tectorigénine a également montré sa capacité à induire la différenciation des cellules HL-60. La génistéine est capable d'inhiber la prolifération de cellules tumorales *in vitro*, en bloquant le cycle cellulaire en phase G2-M. Elle est également capable d'inhiber le processus d'angiogénèse (LEE et al., 2001 – MATSUKAWA et al., 1993 – FOTSIS et al., 1995).

Tableau 7: Comparaison de l'activité cytotoxique de trois isoflavones extraits des fleurs de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi sur la prolifération de cellules tumorales *in vitro*

| Lignées cellulaires | | CI ₅₀ ($\mu\text{mol.L}^{-1}$) | | |
|---------------------|--------|---------------------------------------------|------------|------------|
| | | Tectorigénine | Glycitéine | Génistéine |
| Leucémie | HL-60 | 22,3 | 86,4 | 8,5 |
| Lymphome | U-937 | 28,0 | 103,5 | 22,2 |
| Cancer foie | HepG2 | 84,0 | 136,5 | 39,9 |
| Cancer côlon | SNU-C4 | 62,7 | 165,8 | 26,7 |

La génistéine et la biochanine A ont montré leur capacité à inhiber la prolifération de cellules de cancers gastro-intestinaux humains, à des doses comprises entre 6,8 et 45,0 $\mu\text{g/mL}$. De plus, l'activité anti-néoplasique de la biochanine A a été mise en évidence *in*

vivo chez la souris nude. Les deux composés pourraient agir en activant une voie de signalisation induisant l'apoptose cellulaire.

La daidzéine et la génistéine ont également montré une cytotoxicité pour certaines lignées cellulaires à des doses plus importantes (Tableau 8) (YANAGIHARA et al., 1993).

Une autre étude a mis en évidence le potentiel cytotoxique *in vitro* de la daidzéine et la calycosine, métabolites respectifs de la daidzine et de la puéararine (KIM et al., 1998).

Tableau 8: Comparaison de l'inhibition de la prolifération de différentes lignées cellulaires de cancers humains par plusieurs isoflavones présentes dans la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

| Lignées cellulaires | | DI ₅₀ (µg/mL) | | | | |
|---------------------|----------|--------------------------|-----------|------------|------------|-----------|
| | | Biochanine A | Daidzéine | Génistéine | Génistéine | Puérarine |
| Cancer estomac | HSC-39K6 | 15,5 | ∅ | 11,0 | ∅ | ∅ |
| | HSC-40K1 | 14,0 | ∅ | 10,5 | ∅ | ∅ |
| | HSC-41E6 | 7,6 | ∅ | 7,5 | ∅ | ∅ |
| | HSC-42H | 11,0 | ∅ | 18,5 | ∅ | ∅ |
| | HSC-43C1 | 17,7 | ∅ | 15,5 | ∅ | ∅ |
| | HSC-45M2 | 9,8 | 33,0 | 7,1 | 18,0 | ∅ |
| | SH101-P4 | 10,2 | 36,5 | 6,8 | ∅ | ∅ |
| Cancer oesophage | HEC-46R1 | 10,0 | ∅ | 8,3 | ∅ | ∅ |
| Cancer côlon | HCC-44B2 | 11,0 | ∅ | 11,5 | 33,0 | ∅ |
| | HCC-50D3 | 13,8 | ∅ | 9,5 | ∅ | ∅ |
| Fibroblaste | ST-Fib | 37,0 | ∅ | 20,0 | ∅ | ∅ |
| | ST-Fib2 | 45,0 | ∅ | 20,5 | ∅ | ∅ |

∅ : Pas d'effet observé (Daidzéine et génistéine > 40 µg/mL ; Puérarine > 80 µg/mL)

Certaines isoflavones isolées de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, comme la génistéine, la daidzéine ou encore la puéararine, ont montré des effets bénéfiques vis-à-vis du développement de cancers hormono-dépendants (sein, endomètre, prostate).

5.2 Propriétés antidiabétiques

Deux formes de diabète sucré sont couramment distinguées, le diabète de type I (20 % des cas) et le type 2 (80 % des cas).

Le diabète de type 1, ou insulinodépendant, est la conséquence de la destruction auto-immune des cellules pancréatiques β . Il survient généralement avant 30 ans et nécessite l'administration d'insuline.

Le diabète de type 2, ou non-insulinodépendant, est généralement observé chez des sujets plus âgés. Son traitement fait appel aux antidiabétiques oraux ou à l'insuline si ces derniers s'avèrent insuffisants pour contrôler la glycémie. Les deux types de diabète sucré entraînent les mêmes complications : atteinte de la rétine, insuffisance rénale, insuffisance vasculaire périphérique et artériosclérose (LANDRY et GIES, 2003).

Plusieurs études réalisées chez l'animal ont tenté de mettre en évidence l'intérêt de l'utilisation de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi dans le traitement du diabète de type 2.

L'effet hypoglycémiant de la puérarine (500 mg/kg per os) a été démontré chez la souris dont le diabète a été induit par administration d'alloxane. La diminution du taux de glucose sanguin observée est potentialisée par l'administration d'aspirine (SHEN et XIE, 1985). Cet effet hypoglycémiant de la puérarine (15 mg/kg i.v.) a été confirmé récemment chez le rat ayant reçu une injection intraveineuse de glucose (HSU et al., 2003).

Une étude a démontré que l'administration orale d'extraits de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (1 g/kg/j et 4 g/kg/j) pendant 32 jours provoquait une baisse significative du taux de glucose sanguin chez des rats dont le diabète a été induit par administration de streptozotocine. On observe une augmentation de la sécrétion d'insuline suite à l'administration des extraits (ZENG et al., 1999).

Chez un modèle de rats diabétiques similaire, l'administration d'extraits de racine (500 mg/kg/j) pendant 3 semaines a mis en évidence une réduction très significative du stress oxydant qui est associé à la genèse de l'insulino-résistance dans le diabète de type 2 (Fig. 39). Ceci implique que la racine de la plante pourrait jouer un rôle préventif dans l'apparition de la pathologie (BEBREVSKA et al., 2010 - BONNARD et al., 2008).

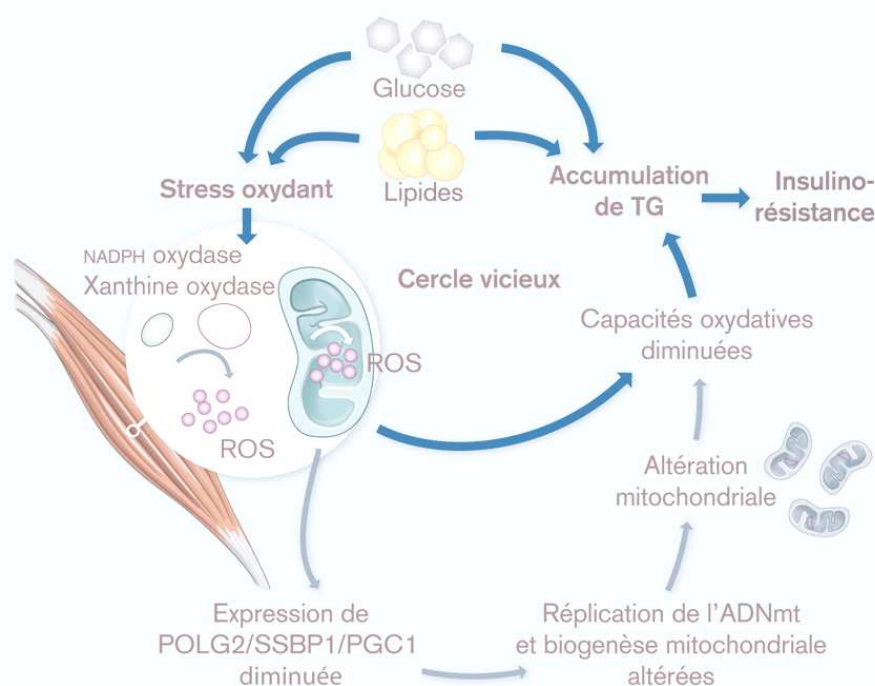


Figure 39: Effet du stress oxydant sur la genèse de l'insulino-résistance dans le diabète de type 2

L'intérêt de l'utilisation de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi a également été mis en évidence dans le traitement des complications diabétiques, et notamment des néphropathies (DUAN et al., 2000 – HOU et al., 2012).

La tectorigénine et la kaikasaponine III, isolés des fleurs de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, ont également montré un effet hypoglycémiant chez des rats dont le diabète a été induit par administration de streptozotocine. Il semblerait que l'action anti-oxydante de la tectorigénine et de la kaikasaponine III permette de réduire la toxicité induite par la streptozotocine et favoriserait ainsi l'effet hypoglycémiant (LEE et al., 2000).

5.3 Propriétés neuroprotectrices

Plusieurs études récentes menées chez l'animal ont montré un effet neuroprotecteur de la puéararine, principale isoflavone de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi. Ces découvertes suggèrent l'intérêt potentiel de la molécule dans le traitement de pathologies neurodégénératives, comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer.

Décrite pour la première fois en 1817 par un médecin anglais qui lui donna son nom, la maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative caractérisée par une perte progressive des neurones dopaminergiques, situés dans une zone spécifique du striatum* appelé *locus niger*. Les causes d'apparition de la maladie ayant été identifiées sont d'origine environnementale et génétique (Source INSERM).

Il a été démontré que la puérarine exerçait un effet protecteur au niveau de ces neurones dopaminergiques (Fig. 40). En effet, une étude comparative réalisée chez des rats Sprague-Dawley (poids moyen de 220 ± 10 g) a mis en évidence que l'injection intrapéritonéale de puérarine (0,04 ou 0,12 mg/kg/j pendant 10 jours) permettait de réduire l'impact de la toxicité induite par la 6-hydroxydopamine (6-OHDA) sur les neurones dopaminergiques. La puérarine agit en inhibant l'apoptose cellulaire induite par 6-OHDA et en stimulant l'expression du facteur GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) impliqué dans la survie des neurones dopaminergiques. Les résultats observés montrent que la puérarine est capable de restaurer le contenu cellulaire en dopamine au niveau du striatum (Fig. 41) (ZHU et al., 2010). Il est intéressant de noter que le facteur GDNF affecte également la consommation d'alcool (CARNICELLA et al., 2008).

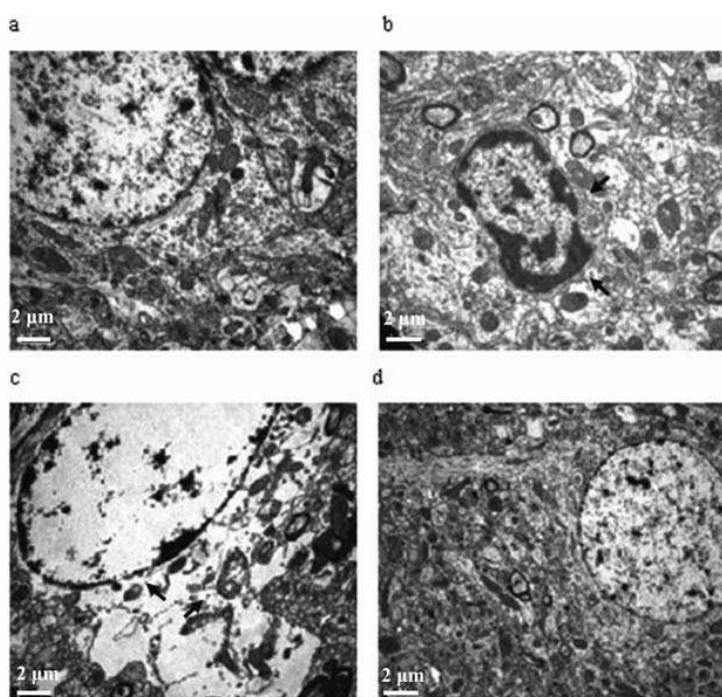


Fig. 40: Ultrastructures de neurones dopaminergiques au microscope électronique x10000 (a: groupe contrôle ; b et c: lésions cellulaires induites par le 6-OHDA ; d: effet protecteur chez le groupe ayant reçu de la puérarine)

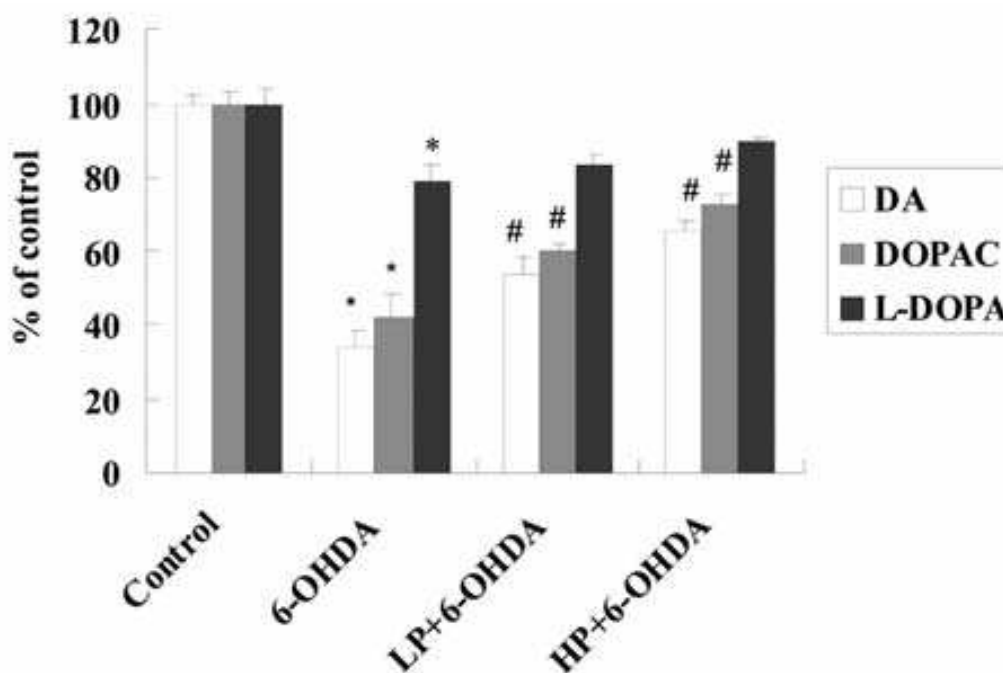


Figure 41: Taux de dopamine (DA), de son métabolite (DOPAC) et de son précurseur (L-DOPA). Comparaison entre les groupes traités avec une faible dose (LP : 0,04mg/kg/j) et une forte dose (HP : 0,12mg/kg/j) de puérarine, le groupe contrôle (** p<0,01) et le groupe 6-OHDA (# p<0,05)

La génistéine pourrait également avoir un effet protecteur sur les neurones dopaminergiques (WANG et al., 2005).

En France, comme dans le reste de l'Union européenne, la maladie d'Alzheimer touche une large proportion de la population, soit environ 6 % des personnes âgées de plus de 65 ans. Les femmes sont plus touchées que les hommes. Outre les troubles de la mémoire, symptôme le plus constant et précoce, la maladie se caractérise par des troubles progressifs du langage (aphasie), de l'écriture (dysorthographe), du mouvement (apraxie), de l'humeur (anxiété, dépression) et du sommeil (insomnie). Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse histologique des lésions cérébrales après le décès du patient: les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Les plaques séniles sont formées par l'accumulation extracellulaire de peptide β -amyloïde ($A\beta$) (Source INSERM).

Des études réalisées chez le rat *in vivo* ou à partir de cultures de cellules *in vitro* ont démontré l'effet protecteur de la puérarine vis-à-vis de la toxicité induite par le peptide $A\beta$ (ZHANG et al., 2008 – LI et al., 2010 - LIN et al., 2012). La puérarine a également montré des effets bénéfiques sur la capacité de mémorisation chez la souris ovariectomisée. Ces effets sont associés à des modifications structurales au niveau de l'hippocampe, région du cerveau

dont l'atrophie est à l'origine des troubles de la mémoire observés dans la maladie d'Alzheimer (XU et ZHANG, 2007).

Enfin, le mécanisme de stress oxydant pourrait être impliqué dans l'apparition de pathologies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer (FAHN et COHEN, 1992 – PERRY et al., 2002 – HALLIWELL, 2006).

Plusieurs études ont démontré que le stress oxydant pouvait provoquer la mort des cellules neuronales en favorisant le mécanisme d'apoptose (FUKUI et al., 2005 – KADOWAKI et al., 2005). Les agents antioxydants, qui permettent de réduire la production de radicaux libres, pourraient ainsi aider à prévenir l'apparition de ces pathologies (FLOYD, 1999 – SULTANA et al., 2004 – KOH et al., 2005 – CHOI et al., 2007). Plusieurs études *in vitro* menées sur des cellules de rat ont montré que la puérarine exerçait un rôle neuroprotecteur vis-à-vis du stress oxydant capable d'induire l'apoptose cellulaire (JIANG et al., 2003- BO et al., 2005 - ZHANG et al., 2008).

5.4 Propriétés anti-inflammatoires

Présents dans les fleurs de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, la kakkalide et l'irisolidone ont montré une activité anti-inflammatoire chez la souris. L'irisolidone, métabolite obtenu après transformation de la kakkalide par la microflore intestinale, semble avoir l'activité la plus importante. Les deux composés inhibent l'activation du facteur de transcription NF- κ B qui joue un rôle important dans le processus d'inflammation. Ces composés agissent également en modulant la production des cytokines pro-inflammatoires TNF α (tumor necrosis factor α) et IL-1 β (interleukine 1 β), et des médiateurs NO (monoxyde d'azote) et PGE2 (prostanglandine E2) (LANDRY et GIES, 2003 - MIN et al., 2011).

La tectorigénine et la glycitéine, métabolites respectifs de la tectoridine et de la glycitine, ont également montré une activité anti-inflammatoire *in vitro* (LEE et al., 2001). Ces composés agissent, entre autres, en inhibant la production de PGE2 (YAMAKI et al., 2002).

La puérarine, isoflavone majeure de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, a montré une activité anti-inflammatoire chez le rat. Cette activité s'explique par une « down-regulation » des cytokines pro-inflammatoires TNF α et IL-6 et une « up-regulation » de IL-

10, cytokine anti-inflammatoire (QUAN et al., 2011). La puérarine agit également par inhibition de l'activation du facteur de transcription NF- κ B (YANG et al., 2010).

Les cytokines pro-inflammatoires TNF α , IL-1 β et IL-6, dont la production est inhibée par certains composés extraits de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, jouent un rôle important dans l'apparition de la fièvre associée à une inflammation (NETEA et al., 2000 - MIN et al., 2011 – QUAN et al., 2011)

5.5 Propriétés diverses

Dans la littérature scientifique, on trouve d'autres propriétés associées aux isoflavonoïdes présents dans les racines et les fleurs de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi. Voici une liste non exhaustive de ces propriétés :

- Anti-oxydant (SPERONI et al., 1996 – GUERRA et al., 2000 – LEE et al., 2000 – JIANG et al., 2003 – WENLI et al., 2004 - BO et al., 2005 - ZHANG et al., 2008 - BEBREVSKA et al., 2010 – YU et al., 2010 - HAN et al., 2012)
- Hypolypémiant (LEE et al., 2000 – CHOI et al., 2004 - MIN et KIM, 2007)
- Antipyrétique (CHUEH et al., 2004 -YASUDA et al., 2005)
- Antithrombotique (CHOO et al., 2002 – CHOI et al., 2004)
- Antiallergique (CHOO et al., 2002 – PARK et al., 2004)
- Immunostimulante (KIM et al., 2012)
- Analgésique (YASUDA et al., 2005)
- Anxiolytique (OVERSTREET et al., 2003)

VI. APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

1. Contexte réglementaire

1.1 Plantes médicinales

1.1.1 Définition

Les **plantes médicinales** sont des « plantes dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses ». Ces plantes médicinales peuvent également avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques. (Pharmacopée française, XI^{ème} édition).

1.1.2 Inscription à la Pharmacopée

La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné à être utilisé par les professionnels de santé. Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle. L'ensemble des critères permettant d'assurer une qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

Les monographies des plantes médicinales précisent:

- les caractéristiques spécifiques de chaque espèce,
- les techniques d'identification botanique macroscopique et microscopique,
- les techniques d'identification chimique,
- les contrôles de qualité à mettre en oeuvre, tels que la recherche de pesticides, de métaux lourds ou de radioactivité.

Le rôle de la Pharmacopée est de participer à la protection de la santé publique en élaborant des spécifications communes et reconnues pour les matières premières à usage pharmaceutique (Source ANSM).

En France, la Pharmacopée comprend les textes de la Pharmacopée européenne directement applicables ainsi que les textes de la Pharmacopée française. Cette dernière est désormais constituée des seuls textes strictement nationaux applicables par voie d'arrêtés ministériels publiés au Journal Officiel (J.O.) de la République Française.

La liste des plantes médicinales de la Pharmacopée française se compose de :

- la liste A: « des plantes médicinales utilisées traditionnellement » ;
- la liste B: « des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu ».

En 2012, la liste A comprenait 365 plantes médicinales ; la liste B en comprenait 123 (Source ANSM).

Conformément à l'article L.4211-1 5° du Code de la Santé Publique (CSP), « la vente des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée relève du monopole pharmaceutique sous réserve des dérogations établies par décret ».

Les conditions d'utilisation et de délivrance de ces plantes médicinales, tout comme les préparations réalisées à partir de ces plantes médicinales, sont sous la responsabilité du pharmacien qui les délivre en vertu de la réglementation en vigueur du domaine. Par ailleurs, la qualité des drogues végétales utilisées est couverte par la réglementation des matières premières pharmaceutiques en vigueur (Source ANSM).

1.2 Médicaments à base de plantes

1.2.1 Définitions

Un **médicament** se définit par « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques » (Directive 65/65/CEE).

Les **substances (ou drogues) végétales** se définissent par « l'ensemble des plantes, parties de plantes, algues, champignons, lichens, principalement entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, le plus souvent desséchés, mais parfois frais. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme des substances végétales. Les substances végétales sont précisément définies par la partie de la plante utilisée et la dénomination botanique selon le système à deux mots (genre, espèce, variété et auteur) » (Directive 2004/24/CE).

Les **préparations à base de plantes** sont des « préparations obtenues par traitement de substances végétales, tel que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation. Elles comprennent les substances végétales concassées ou pulvérisées, les teintures, les extraits, les huiles essentielles, les jus obtenus par pression et les exsudats traités » (Directive 2004/24/CE). Les extraits sont des « préparations liquides (extraits fluides et teintures), de consistance semi-solide (extraits mous ou fermes) ou solides (extraits secs), obtenus à partir de drogues végétales généralement à l'état sec » (Pharmacopée européenne, 7^{ème} édition).

Un **médicament à base de plantes** est défini par « tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association d'une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes » (Directive 2004/24/CE).

1.2.2 A.M.M. et procédure d'enregistrement simplifiée

Selon la directive 2001/83/CE, aucun médicament (à l'exception, sous certaines conditions, de médicaments radiopharmaceutiques préparés au moment de l'emploi) ne peut être mis sur le marché d'un des États membres de l'Union européenne (UE) sans qu'une autorisation n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre ou par l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA). Les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) doivent être accompagnées d'un dossier contenant des renseignements et documents relatifs notamment aux résultats des essais physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques (dossier pharmaceutique), ainsi que des essais pharmacologiques et

toxicologiques et des essais cliniques réalisés sur le produit, qui démontrent sa qualité, sa sécurité et son efficacité.

Selon la directive 2004/24/CE, si le demandeur d'une AMM peut démontrer, au moyen d'une bibliographie scientifique détaillée, que la ou les substances actives d'un médicament sont d'un usage médical bien établi et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité au sens de la directive 2001/83/CE, il n'est pas tenu de réaliser d'essais pré-cliniques ni d'essais cliniques. Ces demandes d'AMM doivent comprendre un dossier pharmaceutique complet, un dossier pharmaco-toxicologique bibliographique suffisamment étayé ainsi que la preuve de l'existence de quinze ans de recul par rapport à la première demande d'enregistrement dans un État membre pour un médicament similaire. L'examen des dossiers suit des règles communautaires, mais se fait au niveau national.

La directive 2004/24/CE prévoit également une procédure d'enregistrement simplifiée pour les médicaments d'usage traditionnel. Ces médicaments, dont l'immense majorité est obtenue à partir de substances végétales, ne disposent pas d'une bibliographie scientifique suffisante pour démontrer leur usage bien établi. Les demandes d'enregistrement doivent comprendre un dossier pharmaceutique complet ainsi qu'un dossier bibliographique attestant d'un recul de plus de trente ans d'usage, dont au moins quinze ans dans l'UE. Ces médicaments doivent exclusivement être destinés à être administrés selon un dosage et une posologie spécifiés, et les indications doivent être conçues pour être utilisées sans la surveillance d'un médecin. Il s'agit de préparations administrées par voie orale, externe et/ou par inhalation, dont l'innocuité, dans les conditions d'emploi spécifiées, ou l'efficacité du médicament sont plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience.

Le Comité des médicaments à base de plantes (HMPC), relevant de l'Agence européenne, est chargé de l'élaboration de monographies communautaires pour les plantes faisant l'objet d'une AMM ou d'un enregistrement selon ces procédures simplifiées. En 2010, la Pharmacopée européenne comptait 162 monographies de substances végétales et 66 monographies de préparations à base de plantes (44 extraits et teintures, 22 huiles essentielles). Le HPMC a également pour mission d'élaborer une liste communautaire des substances végétales avec mention de l'indication, du dosage, de la posologie et de la voie d'administration. Ce Comité est composé d'experts dans le domaine des médicaments à base de plantes (Directive 2004/24/CE).

1.3 Compléments alimentaires à base de plantes

1.3.1 Définitions

Les **compléments alimentaires** sont définis comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité » (Directive 2002/46/CE).

En France, le décret n°2006-352 a transcrit en droit français la directive européenne 2002/46/CE. Ce décret précise les ingrédients pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires, sous condition de conduire à la fabrication de produits sûrs, non préjudiciables à la santé des consommateurs, comme cela est établi par des données scientifiques généralement acceptées.

Parmi ces ingrédients, on trouve les **plantes et préparations de plantes** qui sont définis comme étant des « ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exclusion des plantes ou des préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique » (Décret n°2006-352 du 20 mars 2006).

1.3.2 Procédure d'enregistrement

Le décret n°2006-352 prévoit une procédure d'enregistrement obligatoire auprès de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) pour la première mise sur le marché français de tout complément alimentaire. L'absence de refus notifié par la DGCCRF dans le délai prévu après réception du dossier complet vaut autorisation de mise sur le marché.

Une procédure de reconnaissance mutuelle permet également de demander l'autorisation de compléments alimentaires dont un ingrédient n'est pas autorisé en France, mais légalement commercialisé dans un autre État membre de l'UE depuis au moins douze mois.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) peut limiter ou s'opposer à une autorisation si elle émet la preuve d'un risque pour la santé humaine. Lorsqu'il s'agit d'une demande d'autorisation d'emploi d'une plante ou d'une préparation de plantes, l'AFSSA demande l'avis de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (Décret n°2006-352 du 20 mars 2006).

1.3.3 Allégations de santé et étiquetage

Une **allégation** se définit par « tout message ou toute représentation, non obligatoire en vertu de la législation communautaire ou nationale, y compris une représentation sous la forme d'images, d'éléments graphiques ou de symboles, quelle qu'en soit la forme, qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières » (Règlement CE n°1924/2006).

On entend par **allégation de santé**, « toute allégation qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et, d'autre part, la santé. ».

Les allégations de santé ne sont autorisées pour les compléments alimentaires qu'à condition d'avoir été acceptées par l'Agence européenne de sécurité des aliments (EFSA) (Règlement CE n°1924/2006).

En France, le décret n°2006-352 prévoit que l'étiquetage et la publicité des compléments alimentaires « n'attribuent pas à ces produits des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ni n'évoquent ces propriétés ». En outre, l'étiquetage doit mentionner certaines informations : dose quotidienne recommandée et dose maximale à ne pas dépasser, maintien hors de portée des enfants, pas d'utilisation en substitution d'un régime alimentaire équilibré.

2. Utilisation de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

2.1 Usage traditionnel

La racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (*gé gēn* en mandarin, *kakkon* en japonais, *kalgeun* en coréen) est utilisée pour ses vertus thérapeutiques depuis des millénaires en Asie, et notamment en Chine et au Japon.

2.1.1 Description de la drogue végétale

Selon la monographie de la Pharmacopée chinoise, la racine entière ou fragmentée, séchée, est découpée en petits cubes (Fig. 42) ou en tranches épaisses rectangulaires coupées longitudinalement, de 0,5-3,5 cm de longueur et 0,5-1 cm d'épaisseur. L'écorce extérieure est brun pâle, parcourue de rides longitudinales, rugueuse. La surface de coupe, blanc-jaune, présente des stries indistinctes. La texture est malléable et très fibreuse. La racine est inodore et présente un goût âcre et légèrement sucré (Pharmacopeia of PRC, 1995 – BENSKY, 2004).



Figure 42: Racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi découpée en cubes

2.1.2 Préparation

En médecine traditionnelle chinoise, la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi est généralement préparée sous forme de décoction et le plus souvent associée à d'autres plantes. Le dosage recommandé pour une décoction est de 9 à 15 g de racine (Pharmacopeia of PRC, 1995).

La racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi est utilisée en association avec de nombreuses plantes utilisées en médecine traditionnelle chinoise. On la retrouve associée à six autres plantes dans la préparation du fameux *gé gēn tāng* (Tableau 9).

Tableau 9: Composition de *gé gēn tāng*

| Nom chinois | Nom botanique | Partie de la plante utilisée | Dosage |
|--------------------|----------------------------------------|------------------------------|------------|
| <i>gé gēn</i> | <i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi | Racine | 9-12 g |
| <i>má huáng</i> | <i>Ephedra sinica</i> Stapf | Tige et feuilles | 6-9 g |
| <i>guì zhī</i> | <i>Paeonia lactiflora</i> Pall. | Racine | 6 g |
| <i>sháo yào</i> | <i>Cinnamomum cassia</i> Nees ex Blume | Écorce | 3-6 g |
| <i>shēng jiāng</i> | <i>Zingiber officinale</i> Rosc. | Rhizome | 3-6 g |
| <i>gān cǎo</i> | <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. | Racine | 3-6 g |
| <i>dà zǎo</i> | <i>Zizyphus zizyphus</i> L. H.Karst | Fruit | 3-4 fruits |

Voici une liste non exhaustive d'autres plantes associées, précisant le nom botanique, le nom chinois ainsi que la partie de la plante utilisée pour la préparation de décoctions (Annexe 5):

- *Angelica dahurica* Fisch. ex Hoffm. (*bái zhī*) : racine
- *Atractylodes macrocephala* Koidz. (*bái zhú*) : rhizome
- *Bupleurum falcatum* L. (*chái hú*): racine
- *Cimicifuga simplex* Wormk (*shēng mà*): rhizome
- *Cinnamomum cassia* Nees ex Blume (*sháo yào*): écorce
- *Coptis japonica* (Thunb.) Makino (*huáng lián*): rhizome
- *Ephedra sinica* Stapf (*má huáng*) : tige et feuilles
- *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. (*gān cǎo*) : racine
- *Notopterygium incisum* Ting ex H. T. Chang (*qiāng huó*) : rhizome

- *Ophiopogon japonicus* (mài mén dōng) : rhizome
- *Paeonia lactiflora* Pall. (guì zhī): racine
- *Panax ginseng* C.A. Meyer (rén shēn): racine
- *Platycodon grandiflorus* (Jacq) A. DC. (jié gěng) : racine
- *Scutellaria baicalensis* Georgi (huáng qín): racine
- *Trichosanthes kirilowii* Maxim. (tiān huā fěn) : racine
- *Zingiber officinale* Rosc. (shēng jiāng): rhizome
- *Zizyphus zizyphus* L. H.Karst (dà zǎo): fruit

(KEUNG, 2002 - BENSKY et al., 2004).

En Chine, on trouve également de nombreux médicaments traditionnels contenant la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, associée à d'autres plantes, et présentant une « formule brevetée ». Ces médicaments, dont les indications rejoignent la tradition, se présentent sous forme de gélules, de comprimés, de pilules ou encore de solutions buvables. Ils font l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par le Ministère de la Santé chinois (KEUNG, 2002).

2.1.3 Propriétés et indications

En médecine traditionnelle chinoise, la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi est caractérisée par ses propriétés « froides » et « piquantes », utilisées pour traiter les symptômes « chauds » et pour soulager les « syndromes d'extérieur » (sensation de froid, fièvre, céphalées,...) (ZHU, 1998).

Elle est indiquée dans les cas de fièvres associées à des maux de tête et des douleurs musculaires au niveau de la nuque et du haut du dos. Le *gé gēn tāng*, décoction dans laquelle on retrouve la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, est indiquée dans le traitement des états fébriles associés à des raideurs dans la nuque et le dos (Fig. 43).

La racine soulage également la sensation de soif intense, notamment liée au diabète, et permet de réduire l'émission de selles liquides dans les cas de dysenteries ou de diarrhées aiguës. Elle permet d'accélérer le rétablissement de la rougeole en facilitant les éruptions cutanées. La racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi est également indiquée dans le

traitement des symptômes de l'hypertension artérielle tels que maux de tête, vertiges et acouphènes (Pharmacopeia of PRC, 1995).

Enfin, on retrouve la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, tout comme les fleurs, dans la composition de remèdes traditionnels préconisés dans le traitement des abus d'alcool (KEUNG, 2002).



Figure 43: Prescription de *gé gēn tāng* provenant d'une pharmacie de Pékin

2.2 Approches thérapeutiques nouvelles

L'usage des plantes médicinales connaît actuellement un véritable essor auprès du grand public comme chez les professionnels de santé. Face à l'inflation galopante des dépenses de soins et aux risques liés à un usage excessif des médicaments chimiques, de plus en plus de médecins sont conscients qu'ils doivent adopter une attitude raisonnée et gérer de façon responsable et solidaire les ressources de la pharmacopée moderne. Dans ce contexte, la notion de totum a fait son apparition. Il se définit par un « ensemble moléculaire complexe et cohérent, spécifique d'une espèce végétale bien définie par son génome, issu de l'un ou de plusieurs de ses organes à l'aide d'une méthode d'extraction appropriée ». Cette notion est liée au principe que l'effet thérapeutique de la totalité d'un extrait de plante ou d'une partie de plante est supérieur à celui de chacun de ses constituants isolés (MOREL, 2008).

Les études réalisées chez l'animal, à partir d'extraits ou de constituants isolés de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, ont mis en évidence de nombreuses propriétés dont certaines rejoignent l'usage traditionnel. On pourrait ainsi envisager l'utilisation de la racine de la plante en complément de médicaments chimiques dans la prise en charge de certaines pathologies, ou comme une alternative dans certains cas.

Toutefois, des études complémentaires doivent être réalisées afin de définir les doses et les posologies optimales pour chacune des indications. Ceci doit se faire en tenant évidemment compte de la synergie entre les différents constituants de la racine. L'association avec d'autres plantes, capables de potentialiser l'activité recherchée, constitue également un enjeu important dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, moins coûteuses et mieux tolérées.

2.2.1 Traitement des troubles liés à la ménopause ?

La racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi est riche en phyto-estrogènes, et plus particulièrement en isoflavones. Elle possède une activité estrogénique significative selon les critères définis par l'AFSSA, ce qui lui confère un intérêt tout particulier dans le traitement des troubles liés à une carence estrogénique chez la femme ménopausée (AFSSA, 2005).

En effet, plusieurs études ont mis en évidence les bénéfices d'un apport en isoflavones dans l'amélioration des symptômes de la ménopause, tels que les bouffées de chaleur ou l'ostéoporose. Ainsi, des préparations à base de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi pourraient être proposées chez la femme ménopausée dans le but de réduire ces symptômes. Des études spécifiques visant à confirmer ces bénéfices doivent cependant être réalisées à partir de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi. Les données existantes concernent essentiellement la génistéine, constituant présent en faible quantité dans la racine de la plante.

Aux États-Unis, le laboratoire Bionovo, spécialisé dans la recherche et le développement de thérapies innovantes pour la santé des femmes, est en cours de développement d'un médicament à base de plantes indiqué dans le traitement des bouffées de chaleur liées à la ménopause. Menerba[®] (MF101) est le résultat de l'association de 22 plantes (ou parties de plantes) utilisées en médecine traditionnelle chinoise, parmi lesquelles on trouve la racine de

Pueraria lobata (Willd.) Ohwi (Tableau 10). Cette association agit comme un agoniste sélectif des récepteurs estrogéniques β (CVORO et al., 2007).

Tableau 10: Composition de Menerba® (MF101)

| Pin Yin ^a | Botanical name ^b | Family ^b | Pharmaceutical name ^c | Daily dose, g ^d |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------|----------------------------|
| Ban Zhi Lian | <i>Scutellaria barbata</i> D. Don | Lamiaceae | Herba Scutellaria Barbata | 30 |
| Shan Dou Gen | <i>Sophorae Subprostratae</i> or <i>Tokinensis</i> Gapnep | Leguminosae | Radix Sophora Subprostratae | 15 |
| Zhi Mu | <i>Anemarrhena asphodeloides</i> Bunge | Liliaceae | Radix Anemarrhena | 12 |
| Hei Dou | <i>Glycine soja</i> Sieb. Et Zucc. | Leguminosae | Semen Glycine Sojae | 20 |
| Gan Cao | <i>Glycyrrhizae uralensis</i> Fisch. | Leguminosae | Radix Glycyrrhiza | 8 |
| Da Huang | <i>Rheum palmatum</i> L. | Polygonaceae | Rhizoma Rhei | 8 |
| Fu Xiao Mai | <i>Triticum sativum</i> L. | Gramineae | Fructus Triticis Levis | 15 |
| Huang Qi | <i>Astragalus membranaceus</i> Fisch. Bge. Var. <i>mongolicus</i> Bge. | Leguminosae | Radix Astragali | 12 |
| Sheng Di Huang | <i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch. | Scrophulariaceae | Radix Rehmannia | 12 |
| Nu Zhen Zi | <i>Ligustrum lucidum</i> Ait. | Oleaceae | Fructus Ligustri Lucidi | 15 |
| Suan Zao Ren | <i>Ziziphus jujuba</i> Mill. Var <i>spinosa</i> Bunge Hu ex H.F. Chou | Rhamnaceae | Semen Zyziphi Spinozae | 10 |
| Lian Zi Xin | <i>Nelumbo nucifera</i> Gaertner | Nymphaeaceae | Plumula Nelumbinis | 10 |
| Fu Ling | <i>Poria cocos</i> Schw. Wolf | Polyporaceae | Poria Cocos | 10 |
| Ze Xie | <i>Alisma orientalis</i> Sam. Juzep. | Alismataceae | Rhizoma Alismatis | 10 |
| Mu Dan Pi | <i>Paeonia suffruticosa</i> Andr. | Ranunculaceae | Cortex Moutan Radicis | 8 |
| Shan Zhu Yu | <i>Cornus officinalis</i> Sieb. Et Zucc. | Cornaceae | Fructus Corni | 10 |
| Huai Niu Xi | <i>Achyranthes bidentata</i> Bl. | Amaranthaceae | Radix Achyranthis | 10 |
| Mu Li | <i>Ostrea gigas</i> Thunberg | Osteridae | Concha Ostrea | 12 |
| Tian Men Dong | <i>Asparagus cochinchinensis</i> Lour. Merr. | Liliaceae | Radix Asperagi | 12 |
| Ge Gen | <i>Pueraria lobata</i> Willd. Ohwi | Leguminosae | Radix Pueraria | 10 |
| Bai Zhu | <i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz | Compositae | Radix Atractylodis Macrocephala | 10 |
| Yin Yang Huo | <i>Epimedium brevicornum</i> Maxim. | Berberidaceae | Herba Epimedi | 8 |

Après avoir reçu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) au vue des résultats des essais cliniques de phases I et II, Menerba® est actuellement en phase IIIa aux États-Unis. En 2010, Bionovo a également annoncé que l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) était favorable au lancement de la phase IIIa en Europe.

2.2.2 Prise en charge des addictions ?

Des études menées chez l'animal ont mis en évidence un effet de réduction de la prise d'alcool suite à l'administration d'extraits de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi ainsi qu'une activité hépatoprotectrice. Une étude récente a également démontré cet effet chez l'être humain. Ces résultats, couplés à l'étude de l'usage traditionnel, ont permis d'envisager l'utilisation de la racine dans la prise en charge de l'alcoolisme chronique (CARAI et al., 2000).

Depuis quelques années, cet intérêt s'est étendu à l'ensemble des addictions et notamment à la prise en charge de la dépendance au tabac qui constitue un problème de santé publique majeur.

D'une part, la puéararine agit au niveau des récepteurs de la sérotonine, du GABA et du glutamate. Ces neurotransmetteurs sont impliqués dans la régulation de troubles retrouvés chez les personnes dépendantes, comme l'anxiété ou la dépression. Le glutamate joue quant à lui un rôle important dans le phénomène de dépendance (OVERSTREET et al., 2003 – CHUEH et al., 2004 – KENNY et MARKOU, 2004).

D'autre part, il a été démontré *in vivo* que la puéararine, principale isoflavone présente dans la racine, provoquait une augmentation de l'activité cholinergique via les récepteurs nicotiques (HSIEH et al., 2002). Ces résultats ont permis d'envisager l'utilisation de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi dans le cadre d'une approche globale du sevrage tabagique. Elle peut être utilisée en association avec d'autres plantes aux vertus sédatives, comme la valériane (*Valeriana officinalis* L.) ou la passiflore (*Passiflora incarnata* L.), ou encore *Griffonia simplicifolia* (DC.) Baill. (AYACH et ESPINASSE, 2010).

Bien que la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi présente un intérêt certain dans la prise en charge des dépendances, on ne peut actuellement pas statuer sur son pouvoir « anti-addiction » compte tenu des rares données expérimentales disponibles et du manque de connaissance des mécanismes d'action impliquant les différents composés actifs de la racine.

2.2.3 Prévention de pathologies chroniques ?

Utilisée en médecine traditionnelle dans le traitement de certains troubles liés à l'hypertension artérielle, la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi pourrait être efficace dans la prévention de l'insuffisance cardiaque, associée notamment à *Salvia militiorrhiza* Bunge, ou des troubles du rythme.

Des études ont également mis en évidence des effets bénéfiques sur l'apparition et le développement de pathologies chroniques comme le diabète, le cancer ou encore les maladies neuro-dégénératives.

La racine a également montré une activité anti-inflammatoire, anti-oxydante, hypolipémiant et anti-allergique.

Bien que l'intérêt de l'utilisation de la racine dans la prévention de pathologies chroniques soit bien réel, seules des études *in vitro* ou chez l'animal ont été réalisées. Il convient donc d'approfondir les recherches afin de démontrer un effet préventif de la racine chez l'Homme et de définir ses applications potentielles.

2.3 Précautions d'emploi

Depuis 2012, la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi est inscrite sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française. Ceci implique que ses conditions d'utilisation et de délivrance, tout comme celles des préparations réalisées à partir de la racine, sont sous la responsabilité du pharmacien qui les délivre en vertu de la réglementation en vigueur du domaine. Les éventuels effets secondaires qui semblent liés à des usages non traditionnels de la plante ne peuvent relever de la responsabilité du pharmacien qui les délivre, et doivent être déclarés (Source ANSM).

Une monographie communautaire de la racine a également été élaborée (Annexe 6). Elle a été publiée dans le supplément 7.3 de la Pharmacopée européenne, entré en vigueur le 1^{er} janvier 2012. La conformité à cette monographie (teneur au minimum égale à 6,5 % d'isoflavonoïdes totaux) constitue un moyen de garantir la qualité de la racine utilisée.

Actuellement, on trouve la racine sous forme de poudre, d'extrait sec ou fluide. La majorité des produits disponibles sont des compléments alimentaires se présentant sous forme de gélules contenant de l'extrait de racine.

La plupart de ces produits, vendus sur internet, renferment des mélanges dont la composition est aléatoire, aussi bien concernant la teneur en isoflavones que la présence éventuelle de contaminants d'origine externe. Ces produits sont souvent associés à des allégations non démontrées (ex : anti-stress) et présentent un étiquetage non-conforme à la réglementation. Ils représentent un risque réel pour le consommateur et doivent faire l'objet d'une surveillance toute particulière.

Afin d'assurer une sécurité d'emploi, il est nécessaire de privilégier l'utilisation d'extraits standardisés ayant une spécification de teneur en isoflavones validée (Fig. 44). Cette standardisation est fondamentale pour assurer une reproductibilité dans leur application.



Figure 44: Complément alimentaire à base d'extrait standardisé de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

Dans ce contexte, la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi doit faire l'objet d'une évaluation approfondie afin de définir précisément les indications, le dosage et la posologie adaptés pour chaque forme pharmaceutique mais aussi afin d'établir des données toxicologiques spécifiques. Ceci est d'autant plus important qu'un apport en isoflavones peut s'avérer dangereux, notamment chez les personnes ayant des antécédents de cancers hormono-dépendants.

La Pharmacopée chinoise précise également qu'un surdosage important de la racine utilisée en décoction peut entraîner des arythmies cardiaques (Pharmacopeia of PRC, 1995).

CONCLUSION

Ce travail de recherche bibliographique laisse apparaître l'intérêt de l'utilisation de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi comme aliment, source d'énergie peu polluante mais surtout comme outil thérapeutique complémentaire dans la prise en charge de nombreuses pathologies, voire alternatif dans le cas de certains troubles bénins.

La plante a été classée parmi les « mauvaises herbes » par le Ministère de l'Agriculture des États-Unis. Elle est présente sur une grande partie du territoire américain et les tentatives d'éradication de celle-ci se sont avérées plus coûteuses qu'efficaces jusqu'à aujourd'hui. Dans une perspective d'un usage bénéfique de la plante, les États-Unis pourraient constituer un réservoir important d'obtention de matière végétale provenant *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi. Sa croissance végétative très rapide pourrait ainsi devenir un atout essentiel si son développement anarchique parvenait à être maîtrisé.

La racine de la plante, riche en isoflavones, est utilisée traditionnellement pour traiter la fièvre, les maux de tête, la sensation de soif ou encore l'abus d'alcool.

Les recherches menées sur la plante ont permis d'identifier de nombreux composés chimiques présentant un intérêt thérapeutique. La puérarine, isoflavone retrouvée en quantité importante dans les racines de la plante, en fait partie.

Les études réalisées chez l'animal à partir d'extraits de plante ou de composés isolés ont confirmé ce potentiel thérapeutique de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi et permis d'élargir le spectre des indications traditionnelles. Bien que les études chez l'être humain soient rares et que les mécanismes d'action en jeu n'aient été que partiellement élucidés, de nombreuses propriétés pharmacologiques ont été découvertes. La racine de la plante a une activité estrogénique démontrée, ce qui lui confère un intérêt dans la prise en charge des troubles liés à la ménopause. Elle pourrait s'avérer utile dans la prévention de pathologies chroniques comme l'hypertension artérielle, le diabète, le cancer ou encore certaines maladies neurodégénératives. Elle possède également des propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes et hypolipémiantes. Enfin, concernant ses propriétés anti-addictives, les données disponibles permettent de conclure à l'intérêt de son utilisation dans l'accompagnement du sevrage alcoolique. Cependant, des études complémentaires doivent être réalisées afin de

démontrer son efficacité réelle et d'envisager son usage dans la prise en charge d'autres dépendances.

Dans un contexte réglementaire complexe et évolutif, il convient aujourd'hui d'établir avec précision les données relatives à la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi de la plante et des préparations dérivées.

La parution d'une monographie de contrôle dans la 7^{ème} édition de la Pharmacopée européenne représente une avancée significative. De nouvelles études doivent cependant être menées dans le but de clarifier rapidement la situation vis-à-vis des professionnels de santé, des fabricants et du consommateur, et ainsi de favoriser le bon usage.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Répartition géographique de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi

| Pays | Statut | Références bibliographiques |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Afrique du Sud | Introduite | Burrows, 1989 |
| Argentine | Introduite | Keung, 2002 |
| Australie | Originaire (New South Wales) / Introduite (Queensland) | Queensland Herbarium, 2002 ; USDA, Agriculture Research Service 2009 |
| Bermudes | Introduite | Bulletin 37 OEPP/EPPO, 2007 |
| Brésil | Introduite | Bulletin 37 OEPP/EPPO, 2007 |
| Chine | Originaire | Van der Maesen, 1985 ; Sun et al., 2006 |
| Corée du Nord | Originaire | Van der Maesen, 1985 |
| Corée du Sud | Originaire | Van der Maesen, 1985 |
| Etats-Unis | Introduite | USDA, Agriculture Research Service, 2009 |
| Hawai | Introduite | Wagner et al., 1999 |
| Fiji (îles) | Introduite | Smith, 1985 |
| Samoa (îles) | Introduite | Space et Flynn, 2002 ; Ragone et Lorence, 2003 |
| Indonésie | Originaire | Van der Maesen, 1985 |
| Inde | Introduite | Sanjappa , 1992 |
| Italie | Introduite | Clabassi et al., 2003 |
| Jamaïque | Introduite | Howard et Proctor, 1957 |
| Japon | Originaire | Van der Maesen, 1985 |
| Malaisie | Originaire | Van der Maesen, 1985 |
| Mexique | Introduite | Weber, 2003 |
| Micronésie | Introduite | Swarbrick, 1997 ; Fosberg et al.,1979 ; Space et al., 2003 |
| Niue | Introduite | Yuncker, 1943 ; Sykes, 1970 ; Whistler, 1988 ; Whistler et Atherton, 1997 ; Space et al., 2004 |
| Nouvelle-Calédonie | Originaire | Jaffré et al., 2001 ; USDA, Agriculture Research Service, 2009 |
| Nouvelle-Zélande | Introduite | Bulletin 37 OEPP/EPPO, 2007 |
| Pakistan | Introduite | Bulletin 37 OEPP/EPPO, 2007 |
| Panama | Introduite | D'Arcy, 1987 |
| Papouasie-Nouvelle-Guinée | Originaire | Foreman, 1971 ; Peekel, 1984 ; USDA, Agriculture Research Service, 2009 |
| Paraguay | Introduite | Bulletin 37 OEPP/EPPO, 2007 |
| Philippines | Originaire | Merrill, 1923 ; Van der Maesen, 1985 |
| Polynésie française | Introduite | Welsh, 1998 |
| République Dominicaine | Introduite | Bulletin 37 OEPP/EPPO, 2007 |
| Sierra Leone | Introduite | Bulletin 37 OEPP/EPPO, 2007 |
| Salomon (îles) | Originaire | Hancock et Henderson, 1988 ; USDA, Agriculture Research Service, 2009 |
| Suisse | Introduite | Bulletin 37 OEPP/EPPO, 2007 |
| Taïwan | Originaire | USDA, Agriculture Research Service, 2009 |
| Thaïlande | Originaire | USDA, Agriculture Research Service, 2009 |
| Tonga | Introduite | Space et Flynn, 2001 |
| Vanuatu | Introduite | USDA, Agriculture Research Service, 2009 |
| Vietnam | Originaire | USDA, Agriculture Research Service, 2009 |
| Wallis et Futuna | Introduite | Morat et Veillon, 1985 ; Meyer, 2007 |
| Zanzibar | Introduite | Keung, 2002 |

ANNEXE 2 : Recettes à base de poudre de *kuzu* (www.cuisine-japonaise.com)**Kuzu mochi (Dessert)****Préparation : 1-2 heures****Cuisson : 30 minutes****Ingrédients (pour 4 personnes) :**

- × 70 g de *kuzuko* (poudre de *kuzu*)
- × 50 g de *kinako* (poudre de soja)
- × 60 g de *kurozatô* (sucre de rapadura)
- × 60 g de sucre
- × 450 mL d'eau
- × Sel

Préparation :**Préparation du *kuromitsu* :**

- × Dans une casserole, ajouter *le kurozatô*, le sucre et 150 mL d'eau.
- × Laisser fondre la préparation puis chauffer à feu moyen pendant 15 min en écumant.
- × Laisser refroidir puis mettre au réfrigérateur.

Préparation de la pâte de *kuzu* :

- × Dans une autre casserole, mettre le *kuzuko* en y ajoutant le restant d'eau petit à petit.
- × Ajouter un peu de sel puis chauffer à feu moyen en remuant avec une spatule en bois jusqu'à ce que la préparation soit transparente.
- × Verser la préparation dans une barquette jetable en aluminium en aplanissant la surface de la pâte.
- × Laisser refroidir.
- × Démouler puis couper en morceaux.
- × Napper *de kuromitsu* (sirop de rapadura) et de *kinako*.

Kuzu-kiri (Dessert)**Préparation : 30 minutes****Cuisson : 60 minutes****Ingrédients (pour 4 personnes):**

- × 100 g de *kuzuko* (poudre de *kuzu*)
- × 120 g de *jôhakutô* (ou sucre semoule)
- × 60 g de *kurozatô* (sucre de rapadura)
- × 300 mL d'eau

Préparation :**Préparation du *kuromitsu* :**

- × Dans une casserole, ajouter *le kurozatô*, le sucre et 150 mL d'eau.
- × Laisser fondre la préparation puis chauffer à feu moyen pendant 15 min en écumant.
- × Laisser refroidir puis mettre au réfrigérateur.

Préparation de la pâte de *kuzu*:

- × Dans un bol, mettre le *kuzu* et l'eau. Mélanger bien et filtrer avec une passoire.
- × Verser la préparation dans un *nagashikan* (ou un moule métallique) jusqu'à 3 à 4 mm d'épaisseur (Répétez la même opération plusieurs fois).
- × Dans une autre casserole, chauffer le restant d'eau. Laisser frémir.
- × Laisser flotter le récipient avec le *kuzu* dessus puis sortir le tout quand le *kuzu* devient transparent.
- × Laisser refroidir dans l'eau glacée.
- × Détacher les bords à l'aide d'un couteau puis décoller délicatement dans l'eau froide.
- × Découper en fines lamelles. Égoutter.
- × Napper de *kiromitsu*.

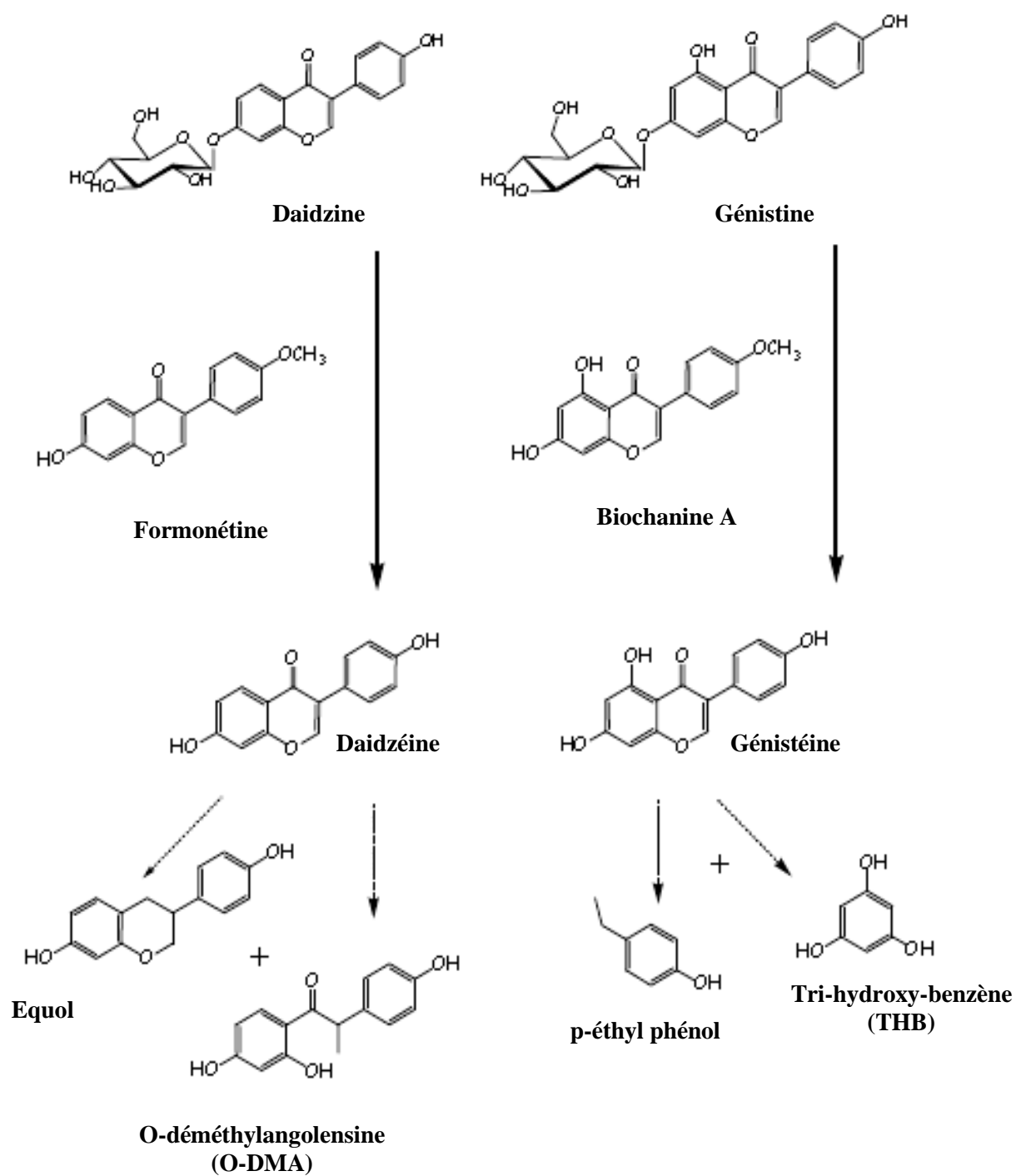
Kuzu-manjû (Dessert)**Préparation : 60 minutes****Cuisson : 20 minutes****Ingrédients (pour 10 pièces):**

- × 50 g de *kuzuko* (poudre de *kuzu*)
- × 200 mL d'eau
- × 80 g de sucre
- × 200 g de *koshian* (pâte de haricot rouge)

Préparation :

- × Diviser le *koshian* en 10 parts. Disposer le tout dans le réfrigérateur.
- × Dans un bol, mettre le *kuzuko* puis délayer en y ajoutant de l'eau petit à petit (écraser les morceaux avec la main).
- × Filtrer avec une passoire puis verser dans une casserole en y ajoutant le sucre.
- × Chauffer la casserole à feu doux puis laisser fondre le sucre en remuant avec une spatule en bois. Quand la pâte commence à cailler, mélanger plus rapidement. Travailler la pâte jusqu'à ce qu'elle devienne translucide et collante.
- × Etaler du film plastique sur un ramequin et mettre 1/20 de la pâte de *kuzu* à l'aide d'une cuillère à soupe.
- × Disposer une boulette de *koshian* dessus puis mettre à nouveau 1/20 de la pâte de *kuzu* dessus.
- × Sorter la préparation du ramequin puis former une boule en fermant le film plastique avec un élastique (Répéter la même opération jusqu'à obtenir 10 boules).
- × Placer les boules dans une marmite à vapeur puis faire cuire 2 à 3 minutes jusqu'à ce que la pâte devienne transparente.
- × Après la cuisson, tremper dans l'eau froide.
- × Laisser refroidir puis enlever le film plastique.

ANNEXE 3: Voies de métabolisation de la daidzéine et de la génistéine (AFSSA, 2005)



**ANNEXE 4: Plantes ayant une activité estrogénique selon les critères de l'AFSSA
(AFSSA, 2005)**

| Plantes | Tests | Effets |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Fenouil <i>Foeniculum vulgare</i> Mill | <i>In vivo</i> + | Agoniste |
| Houblon <i>Humulus lupulus</i> L. | <i>In vitro</i> + <i>In vivo</i> + | Agoniste |
| Kudzu <i>Pueraria lobata</i> L. | <i>In vitro</i> + <i>In vivo</i> + | Agoniste |
| Lin <i>Linum usitatissimum</i> L. | <i>In vitro</i> + <i>In vivo</i> + | Agoniste |
| Luzerne ou Alfafa <i>Medicago sativa</i> L. | <i>In vitro</i> + <i>In vivo</i> + | Agoniste |
| Réglisse <i>Glycyrrhiza glabra</i> L. | <i>In vitro</i> ER+ <i>In vitro</i> PR + <i>In vivo</i> + | Agoniste Inhibiteur tyrosinase |
| Soja <i>Glycine max</i> L. Merrill | <i>In vitro</i> + <i>In vivo</i> + | Agoniste |
| Trèfle <i>Trifolium pratense</i> L. | <i>In vitro</i> + <i>In vivo</i> + | Agoniste |

ANNEXE 5 : Quelques décoctions à base de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi
(KEUNG, 2002)

Shēng mà gé gēn tāng

| Nom chinois | Nom botanique | Partie de la plante utilisée | Dosage |
|-------------|--------------------------------------|------------------------------|--------|
| gé gēn | <i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi | Racine | 9 g |
| guì zhī | <i>Paeonia lactiflora</i> Pall. | Racine | 4 g |
| shēng mà | <i>Cimicifuga simplex</i> Wormk | Rhizome | 3 g |
| gān cǎo | <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. | Racine | 3 g |

Indications traditionnelles : Rougeole (favorise les éruptions cutanées), rhume, fièvre et maux de tête

Chái gé jié jì tāng

| Nom chinois | Nom botanique | Partie de la plante utilisée | Dosage |
|-------------|--------------------------------------------------|------------------------------|--------|
| gé gēn | <i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi | Racine | 9 g |
| chái hú | <i>Bupleurum falcatum</i> L. | Racine | 9 g |
| huáng qín | <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi | Racine | 9 g |
| qiāng huó | <i>Notopterygium incisum</i> Ting ex H. T. Chang | Racine | 3 g |
| guì zhī | <i>Paeonia lactiflora</i> Pall. | Racine | 3 g |
| gān cǎo | <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. | Racine | 3 g |
| jié gēng | <i>Platycodon grandiflorus</i> (Jacq) A. DC. | Racine | 3 g |
| bái zhī | <i>Angelica dahurica</i> Fisch. ex Hoffm. | Racine | 3 g |

Indications traditionnelles : Fièvre, maux de tête, raideurs dans la nuque et le dos

Gé gēn qín lián tāng

| Nom chinois | Nom botanique | Partie de la plante utilisée | Dosage |
|-------------|----------------------------------------|------------------------------|--------|
| gé gēn | <i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi | Racine | 15 g |
| huáng lián | <i>Coptis japonica</i> (Thunb.) Makino | Rhizome | 9 g |
| huáng qín | <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi | Racine | 9 g |
| gān cǎo | <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. | Racine | 3 g |

Indications traditionnelles: Diarrhées aigües

ANNEXE 6 : Monographie communautaire de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi
(Supplément 7.3 de la Pharmacopée Européenne, 2012)

PUERARIA LOBATA (RACINE DE)

XXXX:2434

Puerariae lobatae radix

Gegen
葛根

DÉFINITION

Racine entière ou fragmentée, séchée, de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi.

Teneur : au minimum 6,5 pour cent d'isoflavonoïdes totaux, exprimés en puéararine (C₁₅H₂₀O₉ ; M_r 416,38) (drogue desséchée), dont au minimum 4,5 pour cent sont constitués par la puéararine.

IDENTIFICATION

A. Drogue présentée en petits carrés ou en tranches épaisses rectangulaires coupées longitudinalement, de 5-35 cm de longueur et 0,5-1 cm d'épaisseur. L'écorce extérieure est brun pâle, parcourue de rides longitudinales, rugueuse. La surface de coupe, blanc-jaune, présente des stries indistinctes. La texture est malléable et très fibreuse.

B. Réduisez la racine de *pueraria lobata* en poudre (355) (2.9.12). La poudre est brun pâle. Examinez au microscope en utilisant de la solution d'hydrate de chloral R. La poudre présente les éléments suivants : des faisceaux de fibres aux parois épaisses entourées de files de cellules cristallifères contenant des prismes d'oxalate de calcium ; les parois de ces fibres donnent la réaction de la lignine ; des cellules aux parois épaisses contenant des macles d'oxalate de calcium ; quelques cellules sclérifiées arrondies ou elliptiques, de 38-70 µm de diamètre ; des vaisseaux relativement gros aux ponctuations aéroliées hexagonales ou elliptiques très denses. Examinez au microscope en utilisant de la solution de glycérol R à 50 pour cent V/V. La poudre présente de nombreux grains d'amidon, simples ou composés de 2-10 éléments ; les grains individuels, de 3-37 µm de diamètre, sont sphéroïdaux, hémisphériques ou polygonaux avec un hile punctiforme, en fente ou étoilé.

C. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. Faites macérer 0,8 g de drogue pulvérisée (355) (2.9.12) pendant 2 h dans 10 ml de méthanol R. Filtrez et évaporez le filtrat à siccité. Dissolvez le résidu dans 1,0 ml de méthanol R.

Solution témoin. Dissolvez 5,0 mg de puéararine R, 5,0 mg de daidzine R et 5,0 mg de daidzéine R dans 5,0 ml de méthanol R.

Plaque : plaque au gel de silice pour CCM R (5-40 µm) [ou plaque au gel de silice pour CCM R (2-10 µm)].

Phase mobile : eau R, méthanol R, chlorure de méthylène R (2,5:25,5:72 V/V/V).

Dépôt : 1 µl de solution à examiner et 5 µl de solution témoin, en bandes.

Développement : sur un parcours de 7 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : voir ci-après la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, d'autres bandes peuvent être présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

| Haut de la plaque | |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Daidzéine : une bande d'atténuation de fluorescence | Une bande d'atténuation de fluorescence (daidzéine) Plusieurs bandes d'atténuation de fluorescence |
| Daidzine : une bande d'atténuation de fluorescence | Une bande d'atténuation de fluorescence (daidzine) Une bande d'atténuation de fluorescence |
| Puéararine : une bande d'atténuation de fluorescence | Une bande d'atténuation de fluorescence (puéararine) Plusieurs bandes d'atténuation de fluorescence |
| Solution témoin | Solution à examiner |

(30) Chromolith performance RP18e (2 colonnes reliées) Merck Darmstadt convient.

Détection B : pulvérisez une solution récemment préparée d'un mélange de 1 volume d'une solution d'acide sulfurique R à 500 g/l dans le méthanol R et de 10 volumes d'une solution de 4-hydroxybenzaldéhyde R à 20 g/l dans le méthanol R ; chauffez à 105 °C pendant 5-10 min et examinez à la lumière du jour.

Résultats B : voir ci-après la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, d'autres bandes peuvent être présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

| Haut de la plaque | |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Daidzéine : une bande brun clair | Plusieurs bandes vertes Une bande brun clair (daidzéine) Une bande violette |
| Daidzine : une bande verte | Une bande verte (daidzine) Une bande vert clair |
| Puéararine : une bande brun clair | Une bande brun clair (puéararine) Plusieurs bandes vertes |
| Solution témoin | Solution à examiner |

ESSAI

Éléments étrangers (2.8.2) : au maximum 5 pour cent.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de drogue pulvérisée (355) (2.9.12).

Cendres totales (2.4.16) : au maximum 7,0 pour cent.

Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique (2.8.1) : au maximum 1,0 pour cent.

DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution à examiner. Introduisez 0,1 g de drogue pulvérisée (355) (2.9.12) dans une fiole conique de 250 ml. Ajoutez 50,0 ml d'éthanol à 30 pour cent V/V R et pesez. Chauffez à reflux pendant 30 min. Laissez refroidir et pesez à nouveau. Complétez avec de l'éthanol à 30 pour cent V/V R jusqu'au retour à la masse d'origine, mélangez soigneusement et filtrez.

Solution témoin. Introduisez 0,1 g d'extrait sec de racine de *pueraria lobata* SCR dans une fiole conique de 250 ml. Ajoutez 50,0 ml d'éthanol à 30 pour cent V/V R et pesez. Chauffez à reflux pendant 30 min. Laissez refroidir et pesez à nouveau. Complétez avec de l'éthanol à 30 pour cent V/V R jusqu'au retour à la masse d'origine, mélangez soigneusement et filtrez.

Colonne : 2 colonnes disposées en série :

- dimensions : $l = 0,100$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,
- phase stationnaire : gel de silice monolithique octadécylsilylé pour chromatographie R⁽³⁰⁾.

Phase mobile :

- phase mobile A : acide acétique glacial R, eau R (0,1:99,9 V/V),
- phase mobile B : acétonitrile R,

| Intervalle (min) | Phase mobile A (pour cent V/V) | Phase mobile B (pour cent V/V) |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 0 - 16,5 | 90 → 71 | 10 → 29 |
| 16,5 - 18 | 71 | 29 |
| 18 - 21 | 71 → 10 | 29 → 90 |

Débit :

| Intervalle (min) | Débit (ml/min) |
|------------------|----------------|
| 0 - 17,5 | 3,0 |
| 17,5 - 18 | 3,0 → 4,0 |
| 18 - 21 | 4,0 |

Détection : spectrophotomètre à 260 nm.

Injection : 10 µl.

Temps de rétention : puérarine = environ 3,0 min.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme fourni avec l'extrait sec de racine de *pueraria lobata* SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin pour

identifier les pics dus aux isoflavonoïdes (3-hydroxypuérarine, puérarine, 3-méthoxypuérarine, 6-O-D-xylosylpuérarine, daïdzine, glycétine, génistine, malonyлдаïdzine et daïdzéine).

Conformité du système : solution témoin :

- résolution : au minimum 4,5 entre les pics dus à la puérarine et à la daïdzine.

Calculez la teneur pour cent en puérarine à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_1 \times m_2 \times p}{A_2 \times m_1}$$

- A_1 = surface du pic dû à la puérarine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
- A_2 = surface du pic dû à la puérarine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
- m_1 = masse de la prise d'essai de la drogue à examiner utilisée pour préparer la solution à examiner, en grammes,
- m_2 = masse de l'extrait sec de racine de *pueraria lobata* SCR utilisée pour préparer la solution témoin, en grammes,
- p = teneur pour cent en puérarine dans l'extrait sec de racine de *pueraria lobata* SCR.

Calculez la teneur pour cent en isoflavonoïdes à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_1 \times m_2 \times p}{A_2 \times m_1}$$

- A_1 = surface des pics dus aux isoflavonoïdes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
- A_2 = surface du pic dû à la puérarine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
- m_1 = masse de la prise d'essai de la drogue à examiner utilisée pour préparer la solution à examiner, en grammes,
- m_2 = masse de l'extrait sec de racine de *pueraria lobata* SCR utilisée pour préparer la solution témoin, en grammes,
- p = teneur pour cent en puérarine dans l'extrait sec de racine de *pueraria lobata* SCR.

Réactifs

Puérarine. C₂₁H₂₀O₉, (M_r 416,4). XXXXXXXX. [3681-99-0]. Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Daïdzine. C₂₁H₂₀O₉, (M_r 416,4). XXXXXXXX. [552-66-9].

Daïdzéine. C₁₈H₁₀O₄, (M_r 254,2). XXXXXXXX. [486-66-8].

GLOSSAIRE

Anthère : Partie terminale de l'étamine, organe mâle de la fleur, qui produit et renferme le pollen.

Antisérum : Sérum contenant des anticorps.

Collet : Zone de passage entre la partie aérienne et la partie souterraine d'une plante, généralement située au niveau de la surface du sol.

Décoction : Procédé d'extraction qui consiste à placer des parties de plantes dans l'eau froide et de porter l'eau à ébullition. Deux ou trois minutes pour les tiges, les feuilles, les fruits, cinq minutes ou plus pour les écorces et les racines.

Dialypétale : Se dit d'une corolle à pétales séparés.

Germination épigée : Germination de la graine par laquelle les cotylédons sont soulevés au-dessus du sol.

Fécule : Farine blanche amylacée que l'on extrait de certains végétaux.

Gamosépale : Se dit d'un calice à sépales soudés.

Nom vernaculaire : Nom usuel d'une espèce animale ou végétale dans son pays d'origine.

Pollen monoaperturé : Pollen muni d'un seul pore.

Pollen triaperturé : Pollen muni de trois pores.

Rhomboïde : En forme de losange.

Sessile : Se dit de tout organe (feuille, fleur) dépourvu de pétiole ou de pédoncule.

Striatum : Ensemble constitué par les deux noyaux gris centraux, le noyau caudé et le putamen. Il intervient dans la régulation motrice, essentiellement pour le contrôle des mouvements lents.

Strophiole : Excroissance charnue.

CRÉDITS PHOTOGRAPHIQUES

Figure 1: Prescription de Sūn Sīmiāo contre l'abus d'alcool.

KEUNG, W.M. (2002). Pueraria: the genus *Pueraria*. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 2: Répartition géographique de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi aux États-Unis.

WIKIPEDIA, Kudzu in the United States. Mis à jour le 08/10/2010 [consulté le 10/11/2010]. Disponible sur: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Kudzu.PNG>

Figure 3: Place de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi dans le règne végétal selon la classification APG III. The Angiosperm Phylogeny Group (2009) An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. Botanical Journal of the Linnean Society, 2009, **161**, 105–121.

Figure 4: Schéma d'une préfloraison dite « papilionacée », caractéristique des Faboïdées.

CAEL, D. (2009). Contribution à l'étude de la réglisse (*Glycyrrhiza glaba* L.): ses utilisations thérapeutiques et alimentaires. Thèse d'exercice de Pharmacie. Faculté de Pharmacie, Université Henri Poincaré - Nancy I. 142 p.

Figure 5: Schéma d'un ovule campylotrope.

CAEL, D. (2009). Contribution à l'étude de la réglisse (*Glycyrrhiza glaba* L.): ses utilisations thérapeutiques et alimentaires. Thèse d'exercice de Pharmacie. Faculté de Pharmacie, Université Henri Poincaré - Nancy I. 142 p.

Figure 6: Racines tubéreuses de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi.

Changsha Natureway Co., Ltd. Mis à jour le 22/09/2009 [consulté le 03/12/2010]. Disponible sur : http://www.bridgat.com/kudzu_root_extract-o78648.html

Figure 7: Feuilles de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi.

MILLER J.H. et. MILLER K.V. (2005). Forest plants of the southeast and their wildlife uses. University of Georgia Press., Athens. [consulté le 06/12/2010].

Disponible sur: http://plants.usda.gov/java/profile?symbol=PUMOL&photoID=pumol_003_avp.tif

Figure 8: Fleur de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi.

MILLER J.H. et. MILLER K.V. (2005). Forest plants of the southeast and their wildlife uses. University of Georgia Press., Athens. [consulté le 06/12/2010].

Disponible sur: http://plants.usda.gov/java/profile?symbol=PUMOL&photoID=pumol_004_avp.tif

Figure 9: Gousses de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi.

MILLER J.H. et. MILLER K.V. (2005). Forest plants of the southeast and their wildlife uses. University of Georgia Press., Athens. [consulté le 06/12/2010].

Disponible sur : http://plants.usda.gov/java/profile?symbol=PUMOL&photoID=pumol_005_avp.tif

Figure 10: Répartition géographique de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi dans le monde

Figure 11: Fécule extraite de la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi.

JUSTHUNGRY. Goma dofu: Sesame tofu that's not tofu. Mis à jour le 20/05/2008. [consulté le 06/01/2011]. Disponible sur : <http://justhungry.com/goma-dofu-sesame-tofu-not-tofu>

Figure 12: Fibres fines de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi au microscope optique.

KEUNG, W.M. (2002). Pueraria: the genus *Pueraria*. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 13: Grains d'amidon de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi au microscope électronique à balayage. KEUNG, W.M. (2002). Pueraria: the genus Pueraria. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 14: Voie générale de biosynthèse des isoflavonoïdes. KEUNG, W.M. (2002). Pueraria: the genus Pueraria. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 15: Structure des différentes sous-classes d'isoflavonoïdes. MOREL, S. (2011). Étude phytochimique et évaluation biologique de *Derris ferruginea* Benth. (Fabaceae). Thèse de doctorat, spécialité : Chimie des Biomolécules : Synthèse, Structure et Réactivité. Ecole doctorale VENAM. 267 p.

Figure 16: Structures des isoflavones présentes dans la racine *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi. KEUNG, W.M. (2002). Pueraria: the genus Pueraria. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 17: Chromatogramme d'un extrait de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi. Pharmeuropa (2008) Vol. 20, No. 1, Janvier 2008, 127-130.

Figure 18: Structure de la tectoridine. WIKIPEDIA. Tectoridin.PNG. Mis à jour le 16/09/2009 [consulté le 24/02/2011]. Disponible sur : <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Tectoridin.PNG>

Figure 19: Structure de la kakkalide. KEUNG, W.M. (2002). Pueraria: the genus Pueraria. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 20: Structure du coumestrol. KEUNG, W.M. (2002). Pueraria: the genus Pueraria. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 21: Structure du puéararol. KEUNG, W.M. (2002). Pueraria: the genus Pueraria. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 22: Structure du glycinol. KEUNG, W.M. (2002). Pueraria: the genus Pueraria. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 23: Structure de la tubérosine. KEUNG, W.M. (2002). Pueraria: the genus Pueraria. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 24: Structure des différentes sous-classes de flavonoïdes « *stricto sensu* ». MOREL, S. (2011) Étude phytochimique et évaluation biologique de *Derris ferruginea* Benth. (Fabaceae). Thèse de doctorat, spécialité : Chimie des Biomolécules : Synthèse, Structure et Réactivité. Ecole doctorale VENAM. 267 p.

Figure 25: Structures des flavonols présents dans les feuilles de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi. KEUNG, W.M. (2002). Pueraria: the genus Pueraria. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 26: Structures des acides phénols présents dans les racines de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi.
KEUNG, W.M. (2002). *Pueraria: the genus Pueraria*. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 27: Structure des saponosides retrouvés chez *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi.
KEUNG, W.M. (2002). *Pueraria: the genus Pueraria*. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 28: Structures du lupéol et du β -sitostérol.
KEUNG, W.M. (2002). *Pueraria: the genus Pueraria*. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 29: Schéma du métabolisme de l'éthanol.

Figure 30: Schéma du métabolisme de la sérotonine.
KEUNG, W.M. (2002). *Pueraria: the genus Pueraria*. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 31: Corrélation entre la suppression de la prise d'alcool et la concentration en 5-HIAL après administration de daidzine et de ses analogues structuraux.
KEUNG, W.M. (2002). *Pueraria: the genus Pueraria*. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 32: Effet de la puéararine sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque chez le rat hypertendu.
KEUNG, W.M. (2002). *Pueraria: the genus Pueraria*. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 33: Effets de la puéararine sur la résistance coronaire et le débit sanguin coronaire chez le chien anesthésié.
KEUNG, W.M. (2002). *Pueraria: the genus Pueraria*. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 34: Courbe dose-réponse de l'effet chronotrope positif induit par l'isoprénaline en fonction de la dose de puéararine administrée au niveau d'un muscle cardiaque de lapin.
KEUNG, W.M. (2002). *Pueraria: the genus Pueraria*. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 35: Influence de l'injection intraveineuse de puéararine sur l'effet de l'isoprénaline sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle chez le chat anesthésié.
KEUNG, W.M. (2002). *Pueraria: the genus Pueraria*. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 36: Principaux isoflavones du trèfle et du soja.
KEUNG, W.M. (2002). *Pueraria: the genus Pueraria*. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 37: Comparaison des structures de l'estradiol et de l'équol.
KEUNG, W.M. (2002). *Pueraria: the genus Pueraria*. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 38: Relation structure-activité hépatoprotectrice chez les saponines de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi.
KEUNG, W.M. (2002). *Pueraria: the genus Pueraria*. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Figure 39: Effet du stress oxydant sur la genèse de l'insulino-résistance dans le diabète de type 2.

Figure 40: Ultrastructures de neurones dopaminergiques au microscope électronique x10000.
ZHU, G. et al. (2010) Puerarin protects dopaminergic neurons against 6-hydroxydopamine neurotoxicity via inhibiting apoptosis and upregulating glial cell line-derived neurotrophic factor in a rat model of Parkinson's disease. *Planta Med.*; 76(16): 1820-1826

Figure 41: Taux de dopamine, de son métabolite et de son précurseur. Comparaison entre les groupes traités avec une faible dose et une forte dose de puérarine, le groupe contrôle et le groupe 6-OHDA.
ZHU, G. et al. (2010) Puerarin protects dopaminergic neurons against 6-hydroxydopamine neurotoxicity via inhibiting apoptosis and upregulating glial cell line-derived neurotrophic factor in a rat model of Parkinson's disease. *Planta Med.*; 76(16): 1820-1826

Figure 42: Racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi découpée en cubes.

Figure 43: Prescription de *gé gēn tāng* provenant d'une pharmacie de Pékin.
HENRY, F.-X.. Photographie personnelle.

Figure 44: Complément alimentaire à base d'extrait standardisé de racine de *Pueraria lobata* (Willd.).
HENRY, F.-X.. Photographies personnelles.

Tableau 1: Synthèse des principes fondamentaux de la MTC.

Duke Center for Integrative Medicine (2006). L'encyclopédie des médecines douces, Éditions France Loisirs, 216 p.

Tableau 2: Résultats des études *in vivo* de l'administration d'extraits de racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, de daidzine et de puérarine.

KEUNG, W.M. (2002). Pueraria: the genus Pueraria. *Medicinal & Aromatic Plants*. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Tableau 3: Récapitulatif des études *in vivo* de l'exposition aux isoflavones aux stades *in utero* et néonatale.

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (2005). Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations. 370 p.

Tableau 4: Récapitulatif des études *in vivo* de l'exposition aux isoflavones au stade prépubertaire.

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (2005). Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations. 370 p.

Tableau 5: Récapitulatif des études *in vivo* de l'exposition aux isoflavones au stade adulte.

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (2005). Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations. 370 p.

Tableau 6: Activité hépatoprotectrice des saponosides contenus dans la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi selon les doses administrées.

KEUNG, W.M. (2002). Pueraria: the genus Pueraria. *Medicinal & Aromatic Plants*. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

Tableau 7: Comparaison de l'activité cytotoxique de trois isoflavones extraits des fleurs de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi sur la prolifération de cellules tumorales *in vitro*.

LEE, K.T. et al. (2001). Tectorigenin, an isoflavone of Pueraria thunbergiana Benth., induces differentiation and apoptosis in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Biol Pharm Bull.*; 24 (10), 1117-1121.

Tableau 8: Comparaison de l'inhibition de la prolifération de différentes lignées cellulaires de cancers humains par plusieurs isoflavones présentes dans la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi.

Tableau 9: Composition de *gé gēn tāng*.

EHLING, D. et SWART, S. (2002). The Chinese Herbalist's Handbook : a practioner's reference guide to traditional chinese herbs and formulas, 3rd Edition. p.8.

Tableau 10: Composition de Menerba[®] (MF101).

GRADY, D. et al. (2009). MF101, a selective estrogen receptor A modulator for the treatment of menopausal hot flushes: a phase II clinical trial. The Journal of The North America Menopause Society, Vol. 16, No. 3, pp.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) (2005). Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations. 370 p.

ANDERSON, P. et BAUMBERG, B. (2006). Alcohol in Europe, A public health perspective. A report for the European Commission. 432 p.

The Angiosperm Phylogeny Group II (2003). An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG II. *Botanical Journal of the Linnean Society*. London; 141, 399-436.

The Angiosperm Phylogeny Group III (2009). An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society*. London ; 161(2): 105–121

ARAO, T., KINJO, J., NOHARA, T. et ISOBE, R. (1995). 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.*; 43, 1176–1179.

ARAO, T., KINJO, J., NOHARA, T. et ISOBE, R. (1997a). Oleanene-type triterpene glycosides from *Puerariae Radix*. IV. Six new saponins from *Pueraria lobata*. *Chem. Pharm. Bull.*; 45, 362–366.

ARAO, T., UDAYAMA, M., KINJO, J., FUNAKOSHI, T., KOJIMA, S. et NOHARA, T. (1997b). Preventive effects of saponins from *Puerariae Radix* (the root of *Pueraria lobata*) on in vitro immunological injury of rat primary hepatocyte cultures. *Biol. Pharm. Bull.*; 20, 988–991.

ARAO, T., UDAYAMA, M., KINJO, J. et NOHARA, T. (1998). Preventive effects of saponins from the *Pueraria lobata* root on in vitro immunological liver injury of rat primary hepatocyte cultures. *Planta Med.*; 64, 413–416.

ARJMANDI, B.H., BIRNBAUM, R., GOYAL, N.V., GETTLINGER, M.J., JUMA, S., ALEKEL, L., HASLER, C.M., MELINDA, L.D., HOLLIS, B. et KUKREJA, S.C. (1998). Bone-sparing effect of soy protein in ovarian hormone-deficient rats is related to its isoflavone content. *Am. J. Clin. Nutr.*; 68 (suppl), 1364S-1368S.

ARONSON, W.J., TYMCHUK, C.N., ELASHOFF, R.M., McBRIDE, W.H., McLEAN, C., WANG, H. et HEBER, D. (1999). Decreased growth of human prostate LNCaP tumors in SCID mice fed a low-fat, soy protein diet with isoflavones. *Nutr. Cancer*; 35(2), 130-136.

ARVOLA, A. et FORSANDER, O. (1961). Hamsters in experiments of free choice between alcohol and water. *Nature*; 191, 819–820.

AYACH, H. et ESPINASSE, V. (2010). Une approche globale du sevrage tabagique. *La Phytothérapie Européenne*; Septembre-Octobre 2010, 15-17.

BAEK, M.R., CHOI, Y.H., YOO, D.S., KIM, M.R., CHOI, S.U., HONG, K.S., KIM, Y.S., KIM, Y.K., LEE, K.R. et RYU, S.Y. (2009). Anti-proliferative components in the roots extract from *Pueraria thunbergiana*. *Korean Journal of Pharmacognosy*; 40(1), 46-50.

BANYS, P. (1988). The clinical use of disulfiram (Antabuse®): A review. *J. Psychoactive Drugs*; 20(3), 243–260.

BARRAU, J. (1956). Les légumineuses à tubercules alimentaires de la Mélanésie. *La Terre et la Vie*; 103, 11–16, 40.

BARRAU, J. (1958). Subsistence Agriculture in Melanesia. Bernice P. Bishop Museum; Bulletin 219, pp. 29, 64.

BARRAU, J. (1965). Witnesses of the past: notes on some food plants of Oceania. *Ethnology*; 4, 282–294.

BENSKY, D., CLAVEY, S. et STÖGER, E. (2004). Chinese Herbal Medicine: Materia Medica, 3rd edition. 1308 p.

BEBREVSKA L., FOUBERT, K., HERMANS, N., CHATTERJEE, S., van MARCK, E., DE MEYER, G., VLIETINCK, A., PIETERS, L. et APERS, S. (2010). In vivo antioxidative activity of a quantified *Pueraria lobata* root extract. *J Ethnopharmacol.*; 127(1), 112-117.

BECK, V., UNTERRIEDER, E., KRENN, L., KUBELKA, W. et JUNGBAUER, A. (2003). Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen and progestin) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacement therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol.*; 84 (2-3), 259-268.

BLAUSTEIN, R. J. (2001). Kudzu's invasion into Southern United states life and culture. In: McNEELY, J. A. ed. *The Great Reshuffling: Human Dimensions of Invasive Species*. IUCN, Gland, Switzerland and Cambridge, UK. The World Conservation Union; 55-62.

BO, J., MING, B.Y., GANG, L.Z., LEI, C. et JIA, A.L. (2005). Protection by puerarin against MPP⁺-induced neurotoxicity in PC12 cells mediated by inhibiting mitochondrial dysfunction and caspase-3-like activation. *Neurosci. Res.*; 53(2), 183-188.

BONNARD, C., DURAND, A., PEYROL, S., CHANSEAUME, E., CHAUVIN, M.-A., MORIO, B., VIDAL, H. et REUSSIET, J. (2008). Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin-resistant mice. *J. Clin. Invest.*; 118(2), 789–800.

BOOTH, C., HARGREAVES, D.F., HADFIELD, J.A., McGOWN, A.T. et POTTEN CS. (1999). Isoflavones inhibit intestinal epithelial cell proliferation and induce apoptosis in vitro. *Br. J. Cancer*; 80, pp.1550-7.

BORREL, C. (2004). Le Kudzu, vers la découverte d'une panacée ? Thèse d'exercice de Pharmacie. Université Paris Descartes. 80 p.

BOYETTE, C.D., WALKER, H.L. et ABBAS, H.K. (2001). Control of kudzu with a fungal pathogen derived from *Myrothecium verrucaria*. *U.S. Patent No.* 6,274,534.

- BOYETTE, C.D., WALKER, H.L. et ABBAS, H.K. (2002). Biological control of kudzu (*Pueraria lobata*) with an isolate of *Myrothecium verrucaria*. *Biocontrol Science and Technology*; 12, 75-82.
- BRENCKMANN, F. (1997). Grains de vie. Paris : Arthaud, 159 p.
- BRUNETON, J. (1999). Pharmacognosie: Phytochimie - Plantes médicinales. 3^{ème} édition, Paris : Lavoisier, 1120 p.
- BRZEZINSKI, A. et DEBI, A. (1999). Phytoestrogens: the "natural" selective estrogen receptor modulators? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*; 85(1), 47-51.
- BURROWS, J.E. (1989) Kudzu vine – a new plant invader of South Africa. *Veld & Flora* 75 (4), 116–117.
- CABALION, P. et HNAWIA, E. (2010). Connaissance et histoire des plantes utiles de Nouvelle-Calédonie : une pièce à tiroirs. *Ethnopharmacologia* n°45.
- CAEL, D. (2009). Contribution à l'étude de la réglisse (*Glycyrrhiza glaba* L.) : ses utilisations thérapeutiques et alimentaires. Thèse d'exercice de Pharmacie. Faculté de Pharmacie, Université Henri Poincaré - Nancy I. 142 p.
- CAI, R.L., LI, M., XIE, S.H., SONG, Y., ZOU, Z.M., ZHU, C.Y. et QI, Y. (2011). Antihypertensive effect of total flavone extracts from *Puerariae Radix*. *J Ethnopharmacol.*; 133(1), 177-183.
- CAO, P. (1999). Étude bibliographique du genre *Pueraria* et plus particulièrement de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi. Thèse d'exercice, Pharmacie. Université de Besançon. 89 p.
- CAO, Y.X., YANG, X.J., LIU, J. et LI, K.X. (2006). Effects of daidzein sulfates on blood pressure and artery of rats. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*; 99(6), 425-430.
- CARAI, M.A., AGABIO, R., BOMBARDELLI, E., BOUROV, I., GESSA, G.L., LOBINA, C., MORAZZONI, P., PANI, M., REALI, R., VACCA, G. et COLOMBO, G. (2000). Potential use of medicinal plants in the treatment of alcoholism. *Fitoterapia.*; 71 Suppl 1: S38-42.
- CARNICELLA, S., KHARAZIA, V., JEANBLANC, J., JANAK, P.H. et RON, D. (2008). GDNF is a fast-acting potent inhibitor of alcohol consumption and relapse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*; 105(23), 8114-8119.
- CHAI, S.S., WANG, Z.X., CHEN, P.P. et WANG, L.Y. (1985). Anti-arrhythmic action of puerarin. *Acta Pharmacol. Sin.*; 6, 166–168.
- CHARD, C.S. (1974). Northeast Asia in Prehistory. University of Wisconsin Press, Madison, pp. 167–172.
- CHEN, H.S., WANG, P.R. et SHAO, J.F. (1987). The antihypertensive effect and mechanisms of puerarin. *Acta Acad. Med. Shandong*; 35, 28–33.

CHEN, Y.C., INABA, M., ABE, N. et HIROTA, A. (2003). Antimutagenic activity of 8-hydroxyisoflavones and 6-hydroxydaidzein from soybean miso. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*; 67(4), 903-906.

CHEN, R., XUE, J. et XIE, M. (2011). Puerarin prevents isoprenaline-induced myocardial fibrosis in mice by reduction of myocardial TGF- β 1 expression. *J Nutr Biochem.*; 23(9):1080-1085.

CHOI, J., SHIN, M.H., PARK, K.Y., LEE, K.T., JUNG, H.J., LEE, M.S. et PARK, H.J.. (2004). Effect of kaikasaponin III obtained from *Pueraria thunbergiana* flowers on serum and hepatic lipid peroxides and tissue factor activity in the streptozotocin-induced diabetic rat. *J Med Food.*; 7(1), 31-37.

CHOI, S.J., KIM, M.J., HEO, H.J., HONG, B., CHO, H.Y., KIM, Y.J., KIM, H.K., LIM, S.T., JUN, W.J., KIM, E.K. et SHIN, D.H. (2007). Ameliorating effect of Gardenia jasminoides extract on amyloid beta peptide-induced neuronal cell deficit. *Mol Cells.*; 24(1), 113-118.

CHOO, M.K., PARK, E.K., YOON, H.K. et KIM, D.H. (2002). Antithrombotic and antiallergic activities of daidzein, a metabolite of puerarin and daidzin produced by human intestinal microflora. *Biol. Pharm. Bull.*; 25(10), 1328-1332.

CHUEH, F.S., CHANG, C.P., CHIO, C.C. et LIN, M.T. (2004). Puerarin acts through brain serotonergic mechanisms to induce thermal effects. *J. Pharmacol. Sci.*; 96(4), 420-427.

CLABASSI, I., TOME, A., OTTO, S. et ZANIN, G. (2003) [Detection of a new potential invasive plant: *Pueraria montana*.] *Informatore Fitopatologico* 9, 30 –33 (in Italian).

Code de la Santé Publique (CSP). Article L.4211-1, 5°.

Compte-rendu de réunion du 10 novembre 2009. Commission nationale de la Pharmacopée, AFSSAPS, mars 2010; p. 9.

CONSTANTINO, A.I., MEHTA, R.G. et VAUGHAN, A. (1996). Inhibition of N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary tumors in rats by the soybean isoflavones. *Anticancer Res.*; 16(6A): 3293-3298.

CONSTANTINO, A.I., LANTVIT, D., HAWTHORNE, M., XU, X., van BREEMEN, R.B. et PEZZUTO, J.M. (2001). Chemopreventive effects of soy protein and purified soy isoflavones on DMBA-induced mammary tumors in female Sprague-Dawley rats. *Nutr Cancer.*; 41 (1-2), 75-81.

CORLEY, R.N., WOLDEGHEBRIEL, A. et MURPHY, M.R. (1997). Evaluation of nutritive value of kudzu (*Pueraria lobata*) as a feed for ruminants. *Animal Feed Sci. Tech.*; 183-188.

CVORO, A., PARUTHIYIL, S., JONES, J., TZAGARAKIS-FOSTER, C., CLEGG, N., TATOMER, D., MEDINA, R., TAGLIAFERRI, M., SCHAUFELLE, F., SCANLAN, T., DIAMOND, M., COHEN, I. et LEITMAN, D.C. (2007). Selective Activation of Estrogen Receptor β Transcriptional Pathways by an Herbal Extract. *Endocrinology* ; 148(2), 538-547

D'ARCY, W.G. (1987). Flora Panama. Checklist and Index. Part 1: The introduction and checklist. Monographs in Systematic Botany from the Missouri Botanical Garden; 17, 1-328.

DAI, Q., FRANKE, A.A., YU, H., SHU, X.O., JIN, F., HEBERT, J.R., CUSTER, L.J., GAO, Y.T. et ZHENG, W., (2003). Urinary excretion of phytoestrogen and breast cancer risk: evaluating potential effect modifiers endogenous estrogens and anthropometrics, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*; 12, 497-502.

DANG, Z.C., AUDINOT, V., PAPAPOULOS, S.E., BOUTIN, J.A. et LÖWIK, C.W. (2003). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) as a molecular target for the soy phytoestrogen genistein. *J Biol Chem.*; 278(2), 962-967.

DAVIS, V.E., BROWN, H., HUFF, J.A. et CASHAW, J.L. (1967). The alteration of serotonin metabolism to 5-hydroxytryptophol by ethanol ingestion in man. *J. Lab. Clin. Med.*; 69, 132-140.

DAY, J.K., BESCH-WILLIFORD, C., McMANN, T.R., HUFFORD, M.G., LUBAHN, D.B. et McDONALD, R.S. (2001). Dietary genistein increased DMBA-induced mammary adenocarcinoma in wild-type, but not ER alpha KO, mice. *Nutr. Cancer.*; 39(2), 226-232.

Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires.

DEITRICH, R.A. et ERWIN, V.G. (1980). Biogenic amine-aldehyde condensation products: Tetrahydroisoquinolines and tryptolines (β -carboline). *Annu. Rev. Pharmacol.*; 20, 55-80.

DEWICK, P.M. (1988). Isoflavonoïds. In : Harborne, J.B. (Ed.), *The Flavonoïds: Advances in Research since 1980*, CHAPMAN et HALL, London, New-York.

DE-WIT H. (1963). *Les plantes du monde*. Paris : Hachette, tome I, 335 p.

DICKENS, R. (1974). Kudzu: friend or foe? *Weeds Today*; 5(3), 9.

DIEL, P., SMOLNIKAR, K., SCHULZ, T., LAUDENBACH-LESCHOWSKI, U., MICHNA, H. et VOLLMER, G. (2001). Phytoestrogens and carcinogenesis-differential effects of genistein in experimental models of normal and malignant rat endometrium. *Hum Reprod.*; 16(5), 997-1006.

Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques.

Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires.

Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

- DUAN, Y.J., WANG, S.Y., WANG, X.Y., LIU, Y., GAO, G.L. (2000). Inhibitory effects of *Radix Puerariae* on nonenzymic glycosylation of proteins. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*; 17: 61-62, 78.
- DUKE, J.A. (1981). *Handbook of Legumes of World Economic Importance*. Plenum Press, New York, pp. 212–215, 319, 323.
- Duke Center for Integrative Medicine (2006). *L'encyclopédie des médecines douces*, Éditions France Loisirs, 216 p.
- DUPONT, F. et GUIGNARD, J.-L. (2007). *Botanique: Systematique moleculaire*. 14^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux : Masson, 285 p.
- EDEN, J. (1998). Phytoestrogens and the menopause. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.*; 12, 581-587.
- EHLING, D. et SWART, S. (2002). *The Chinese Herbalist's Handbook : a practioner's reference guide to traditional chinese herbs and formulas*, 3rd Edition. p. 8.
- European and Mediterranean Plant Protection Organization (EPPO) (2007). Data sheets on quarantine pests. *Bulletin EPPO*. Bulletin 37, 230–235.
- FAN, L.L. (1977). Effect of kudzu (*Radix Puerariae*) on coronary artery, dynamics of cardiac blood flow and myocardium metabolism in dog. *Chin. Med. J.*; 12, 724–725.
- FAN, L.L., ZENG, G.Y., ZHOU, Y.P., ZHANG, L.Y. and CHEN, Y.S. (1982). Pharmacologic studies on *Radix puerariae*. *Chin. Med. J.*, 95, 145–150.
- FANG, Q. (1980). Some current study and research approaches relating to the use of plants in the traditional Chinese medicine. *J. Ethnopharmacol.*, 2, 57–63.
- FAHN, S., COHEN, G. (1992). The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: evidence supporting it. *Ann. Neurol.*; 32(6), 804-812.
- FELDSTEIN, A. (1971). Effect of ethanol on neurohumoral amine metabolism. In B. Kissin and H. Beleiter (eds), *The Biology of Alcoholism*, Plenum, New York, pp 127–159.
- FELDSTEIN, A. et WONG, K.-K. (1961). Enzymatic conversion of serotonin to 5-hydroxytryptophol. *Life Sci.*, 4, 183–191.
- FERLAY, J., PARKIN, D.M. et STELIAROVA-FOUCHER, E. (2010). Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.*; 46(4), 765-81.
- FLOYD, R.A. (1999). Antioxidants, oxidative stress, and degenerative neurological disorders. *Proc Soc Exp Biol Med.*; 222(3), 236-245.
- FOREMAN, D.B. (1971). A check list of the vascular plants of Bougainville, with descriptions of some common forest trees. *Botany Bulletin* No. 5. Division of Botany, Department of Forests. Lae, New Guinea. 194 pp.

- FOSBERG, F. R., SACHET, M.-H., OLIVER, R. (1979). A geographical checklist of the Micronesian dicotyledonae. *Micronesica*; 15, 1-295.
- FOSTER, S. et YUE, C. (1992). *Herbal Emissaries: Bringing Chinese Herbs to the West. A guide to gardening, herbal wisdom and well-being.* Healing Arts Press, p. 303.
- FOTSIS, T., PEPPER, M., ADLERCREUTZ, H., HASE, T., MONTESANO, R. et SCHWEIGERER, L. (1995). Genistein, a dietary ingested isoflavonoid, inhibits cell proliferation and in vitro angiogenesis. *J Nutr.*; 125(3 Suppl), 790S-797S.
- FRITZ, W., WANG, J., ELKTOUM, I. et LAMARTINIERE, C. (1998). Dietary genistein down-regulates androgen and estrogen receptor expression in the rat prostate. *Mol Cell Endocrinol.*; 186, 89-99.
- FUKUI, K., TAKATSU, H., SHINKAI, T., SUZUKI, S., ABE, K. et URANO, S. (2005). Appearance of amyloid beta-like substances and delayed-type apoptosis in rat hippocampus CA1 region through aging and oxidative stress. *J Alzheimers Dis.*; 8(3), 299-309.
- GAO, G.Y., LI, D.J. et KEUNG, W.M. (2003). Synthesis of daidzin analogues as potential agents for alcohol abuse. *Bioorg. Med. Chem.*; 11(18), 4069-4081.
- GIRARD, F. (1957). Quelques plantes alimentaires et rituelles en usage chez les Buang. *J. d'Agriculture Tropicale et de Botanique Appliquée*; 4, 212-227.
- GOTOH, T., YAMADA, K., YIN, H., ITO, A., KATAOKA, T. et DOHI, K. (1998). Chemoprevention of N-nitroso-N-methylurea-induced rat mammary carcinogenesis by soy foods or biochanin A. *Jpn J Cancer Res.*; 89(2), 137-42.
- GOYAL, N., GETTLINGER, M.J., SUN, P., ALEKEL, L., HASLER, C. et KUKREJA, S. (1995). Effect of soy protein with and without isoflavonoids on bone in ovariectomized rats. *J Bone Min Res*, 10(suppl), S453.
- GUERRA, M.C., SPERONI, E., BROCCOLI, M., CANGINI, M., PASINI, P., MINGHETT, A., CRESPI-PERELLINO, N., MIRASOLI, M., CANTELLI-FORTI, G. et PAOLINI, M. (2000). Comparison between chinese medical herb *Pueraria lobata* crude extract and its main isoflavone puerarin antioxidant properties and effects on rat liver CYP-catalysed drug metabolism. *Life Sci.*; 67(24), 2997-3006.
- GUIGNARD, J.-L. (2001) *Botanique: systématique moléculaire*. 12^{ème} éd. Paris : Masson, 290 p.
- GUILLAUMIN, A. (1954). Baite, magna et kudzu: légumineuses alimentaires de Nouvelle Calédonie. *La Terre et la Vie* ; 101, 174-176.
- GUO, J.P., SHUN, Q.R. et ZHOU, H. (1995). The pharmacological progress of Radix Puerariae. *Chin. Tradit. Herbal Drugs*; 26, 163-165.

- HAKAMATSUKA, T., EBIZUKA, Y. et SANKAWA, U. (1994). XXIII *Pueraria lobata* (Kudzu vine): in vitro culture and the production of isoflavonoids. In Y.P.S. Bajaj (ed.), *Biotechnology in Agriculture and Forestry*, Vol. 28, Medicinal and Aromatic Plants VII, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp. 386–400.
- HALD, J. et JACOBSEN, E. (1948). A drug sensitizing the organism to ethyl alcohol. *Lancet*, 255, 1001–1004.
- HALLIWELL, B. (2006). Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem.*; 97(6), 1634-58.
- HAN, Y.O., HAN, M.J., PARK, S.H. et KIM D.H. (2003). Protective effects of kakkalide from Flos puerariae on ethanol-induced lethality and hepatic injury are dependent on its biotransformation by human intestinal microflora. *J Pharmacol Sci.*; 93(3), 331-336.
- HAN, T., CHENG, G., LIU, Y., YANG, H., HU, Y.T. et HUANG, W. (2012). In vitro evaluation of tectoridin, tectorigenin and tectorigenin sodium sulfonate on antioxidant properties. *Food Chem Toxicol.* 50(2), 409-414.
- HANCOCK, I.R. et HENDERSON, C.P. (1988) Flora of the Solomon Islands. Research Bulletin No. 7. Ministry of Agriculture and Lands, Honiara. 203 pp.
- HARADA, S., AGARWAL, D.P., GOEDDE, H.W., TAGAKI, S. et ISHIKAWA, B. (1982). Possible protective role against alcoholism for aldehyde dehydrogenase isozyme deficiency in Japan. *Lancet*, 2, 827.
- HILAKIVI-CLARKE, L., CHO, E., ONOJAFE, I., RAYGADA, M. et CLARKE, R. (1999). Maternal exposure to genistein during pregnancy increases carcinogen-induced mammary tumorigenesis in female rat offspring. *Oncol Rep.*; 6(5), 1089-1095.
- HOAGLAND, R.E., WEAVER, M.A., et BOYETTE, C.D. (2007). Myrothecium verrucariu fungus; A bioherbicide and strategies to reduce its non-target risks. *Allelopathy Journal*; 19 (1), 179-192.
- HOPKINS, W. G. et EVRARD, C.-M. (2003). *Physiologie végétale*. De Boeck Supérieur, p. 180.
- HOU, Q., AO, X., LI, G. et ZHANG, Y. (2012). Puerarin combined with avandia for diabetic nephropathy. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.*; 37(1), 73-77.
- HOWARD, R.A. et PROCTOR, G.R. (1957). *J. Arnold Arbor.* 38(2):151-159. Vegn. Bauxitic Soils-Jamaica, II.
- HSIEH, M.T., KUO, L.H., TSAI, F.H., WANG, W.H. et WU, C.R. (2002). Effects of puerarin on scopolamine-, mecamylamine-, p-chloroamphetamine- and dizocilpine-induced inhibitory avoidance performance impairment in rats. *Planta Med.*; 68(10), 901-905
- HSU, F.L., LIU, I.M., KUO, D.H., CHEN, W.C., SU, H.C. et CHENG, J.T. (2003). Antihyperglycemic effect of puerarin in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nat Prod.*; 66 (6), 788-792.

- HUR, J. (1999). Donguibogam Parallel Version. Committee of Dongui Bogam Translation. Seoul, Korea: Bupin Publishes Co.
- HWANG, Y.P., CHOI, C.Y., CHUNG, Y.C., JEON, S.S. et JEONG, H.G.. (2007). Protective effects of puerarin on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Arch. Pharm. Res.*; 30 (10), 1309-1317.
- INGHAM, J.L. (1982). Phytoalexins from the Leguminosae. In J.A. Bailey and J.W. Mansfield, (eds), *Phytoalexins*, Blackie, Glasgow and London, pp. 21–80.
- JAFFRE, T., MORAT, P., VEILLON, J-M., RIGAULT, F. et DAGOSTINI, G. (2001). Composition and characterisation of the native flora of New Caledonia. *Documents Scientifiques et Techniques, II4, IRD, Centre de Noumea*, 121 p.
- JEFFERY, E.H., WALSH, J., RIVERA, A., JARRELL, V., BLACK, M., EVANS, G., TURNER, R. et BHR, J. (2000). Soy isoflavones may enhance bone density in ovariectomized rats. *J. Nutr.*; 130 (suppl), 667S.
- JIANG, B., LIU, J.H., BAO, Y.M. et AN, L.J. (2003). Hydrogen peroxide-induced apoptosis in pc12 cells and the protective effect of puerarin. *Cell Biol Int.*; 27(12), 1025-1031.
- JU, Y.H., ALLRED, C.D., ALLRED, K.F., KARKO, K.L., DOERGE, D.R. et HELFERICH, W.G. (2001). Physiological concentrations of dietary genistein dose-dependently stimulate growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) tumors implanted in athymic nude mice. *J Nutr.*; 131(11), 2957-2962.
- KADOWAKI, H., NISHITOH, H., URANO, F., SADAMITSU, C., MATSUZAWA, A., TAKEDA, K., MASUTANI, H., YODOI, J., URANO, Y., NAGANO, T. et ICHIJO, H. (2005). Amyloid beta induces neuronal cell death through ROS-mediated ASK1 activation. *Cell Death Differ.*; 12(1), 19-24.
- KANG, K.A., LEE, K.H., CHAE, S., ZHANG, R., JUNG, M.S., KIM, S.Y., KIM, H.S., KIM, D.H. et HYUN, J.W. (2005). Cytoprotective effect of tectorigenin, a metabolite formed by transformation of tectoridin by intestinal microflora, on oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *Eur J Pharmacol.*; 519(1-2), 16–23.
- KENG, H. (1974). Economic plants of ancient north China as mentioned in Shih Ching (Book of). *Econ. Bot.*; 28, 391–410.
- KENNY, P.J. et MARKOU, A. (2004). The ups and downs of addiction: role of metabotropic glutamate receptors. *Trends Pharmacol Sci.*; 25(5), 265-72.
- KEUNG, W.M. et VALLEE, B.L. (1993a). Daidzin and daidzein suppress free-choice ethanol intake by Syrian golden hamsters. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 90, 10008–10012.
- KEUNG, W.M. et VALLEE, B.L. (1993b). Daidzin: A potent, selective inhibitor of human mitochondrial aldehyde dehydrogenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 90, 1247–1251.
- KEUNG, W.M. et VALLEE, B.L. (1994). Therapeutic lessons from traditional Oriental medicine to contemporary Occidental pharmacology. *EXS*, 71, 371–381.

KEUNG, W.M., LAZO, O., KUNZE, L. et VALLEE, B.L. (1996). Potentiation of the bioavailability of daidzin by an extract of *Radix puerariae*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 95, 4284–4288.

KEUNG, W.M. et VALLEE, B.L. (1998). Daidzin and its antidipsotropic analogs inhibit serotonin and dopamine metabolism in isolated mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 95, 2198–2203.

KEUNG, W.M., KUNZE, L., LI, D.J. et LAZO, O. (2000). Volitional ethanol consumption affects overall serotonin metabolism in Syrian golden hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Biochem Biophys Res Commun.*; 271(3), 823-830.

KEUNG, W.M. (2002). *Pueraria: the genus Pueraria*. Medicinal & Aromatic Plants. Taylor and Francis Ltd. 320 p.

KEUNG, W.M. (2003). Anti-dipsotropic isoflavones: the potential therapeutic agents for alcohol dependence. *Med Res Rev.*; 23(6), 669-696.

KIM, D.H., YU, K.U., BAE, E.A. et HAN, M.J. (1998). Metabolism of puerarin and daidzin by human intestinal bacteria and their relation to in vitro cytotoxicity. *Biol Pharm Bull.*; 21 (6), 628-630.

KIM, D.H., SHIM, S.B., KIM, N.J. et JANG, I.S.. (1999). Beta-glucuronidase-inhibitory activity and hepatoprotective effect of *Ganoderma lucidum*. *Biol Pharm Bull.*; 22(2), 162-164.

KIM, C., SHIN, S., HA, H. et KIM, J.M. (2003). Study of substance changes in flowers of *Pueraria thunbergiana* Benth. during storage. *Arch. Pharm. Res.*; 26, 210-213.

KIM, S.Y., KIM, D.H., HYUN, J.W., HENSON, J.W. et KIM, H.S. (2006). Irisolidone, an isoflavone metabolite, represses JC virus gene expression via inhibition of Sp1 binding in human glial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 344(1), 3-8.

KIM, H.S., SHIN, B.R., LEE, H.K., KIM, Y.J., PARK, M.J., KIM, S.Y., LEE, M.K., HONG, J.T., KIM, Y. et HAN, S.B. (2012). A polysaccharide isolated from *Pueraria lobata* enhances maturation of murine dendritic cells. *Int J Biol Macromol.* 2012 Sep 21, S0141-S8130.

KINJO, J., FURUSAWA, J., BABA, J., TAKESHITA, T., YAMASAKI, M. et NOHARA, T. (1987). Studies on the constituents of *Pueraria lobata*. III. Isoflavonoids and related compounds in the roots and the voluble stems. *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 4846–4850.

KINJO, J., TAKESHITA, T., ABE, Y., TERADA, N., YAMASHITA, H., YAMASAKI, M., TAKEUCHI, K., MURAKAMI, K., TOMIMATSU, T. et NOHARA, T. (1988a). Studies on the constituents of *Pueraria lobata*. IV. Chemical constituents in the flowers and the leaves. *Chem. Pharm. Bull.*; 36, 1174–1179.

KINJO, J., TAKESHITA, T. et NOHARA, T. (1988b) Studies on the constituents of *Pueraria lobata*. V. A tryptophan derivative from *Puerariae Flos*. *Chem. Pharm. Bull.*; 36, 4171–4173.

- KLYOSOV, A.A., RASHKOVETSKY, L.G., TAHIR, M.K. et KEUNG, W.M. (1996). Possible role of liver cytosolic and mitochondrial aldehyde dehydrogenases in acetaldehyde metabolism. *Biochemistry*; 35, 4445–4456.
- KOH, S.H., KWON, H., PARK, K.H., KO, J.K., KIM, J.H., HWANG, M.S., YUM, Y.N., KIM, O.H., KIM, J., KIM, H.T., DO, B.R., KIM, K.S., KIM, H., ROH, H., YU, H.J., JUNG, H.K. et KIM, S.H. (2005). Protective effect of diallyl disulfide on oxidative stress-injured neuronally differentiated PC12 cells. *Brain Res Mol Brain Res.*; 133(2), 176-186.
- KRITZ-SILVERSTEIN, D. et GOODMAN-GRUEN, D.L. (2002). Usual dietary isoflavone intake, bone mineral density, and bone metabolism in postmenopausal women. *J Womens Health Gen Based Med*; 11, 69-78.
- KUIPER, G.G., CARLSSON, B., GRANDIEN, K., ENMARK, E., HÄGGBLAD, J., NILSSON, S. et GUSTAFSSON, J.A. (1997). Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology.*; 138 (3), 863-870.
- KUMAR, R. (1977). Kudzu – a perennial fodder legume vine. *Indian Farm.*; 27(7), 17–19.
- LACKEY, J. A. (1981). Tribe 10. Paseoleae DC. In: *Advances in legume systematics*, ed. Polhill, R.M. & P. H. Raven. 2-1, 301-327.
- LAMARTINIERE, C.A., MOORE, J.B., BROWN, N.M., THOMPSON, R., HARDIN, M.J. et BARNES, S. (1995). Genistein suppresses mammary cancer in rats. *Carcinogenesis.*; 16(11), 2833-2840.
- LAMARTINIERE, C.A, WANG, J., SMITH-JOHNSON, M. et ELTOUM, I.E. (2002). Daidzein: bioavailability, potential for reproductive toxicity, and breast cancer chemoprevention in female rats. *Toxicol Sci.*; 65(2), 228-238.
- LANDRY, Y. et GIES, J.P. (2003). *Pharmacologie: Des cibles vers l'indication thérapeutique*. Dunod : Paris. 596 p.
- LANDSTRÖM, M., ZHANG, J.X., HALLMANS, G., AMAN, P., BERGH, A., DAMBER, J.E., MAZUR, W., WÄHÄLA, K. et ADLERCREUTZ, H. (1998). Inhibitory effects of soy and rye diets on the development of Dunning R3327 prostate adenocarcinoma in rats. *Prostate.*; 36(3), 151-61.
- LEE, K.T., SOHN, I.C., KIM, D.H., CHOI, J.W., KWON, S.H. et PARK, H.J. (2000). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of tectorigenin and kaikasaponin III in the streptozotocin-induced diabetic rat and their antioxidant activity in vitro. *Arch Pharm Res.*; 23 (5), 461-6.
- LEE, K.T., SOHN, I.C., KIM, Y.K., CHOI, J.H., CHOI, J.W., PARK, H.J., ITOH, Y. et MIYAMOTO, K. (2001). Tectorigenin, an isoflavone of *Pueraria thunbergiana* Benth., induces differentiation and apoptosis in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Biol Pharm Bull.*; 24(10), 1117-1121.

LEE, H.W., CHOO, M.K., BAE, E.A. et KIM, D.H. (2003). β -Glucuronidase inhibitor tectorigenin isolated from the flower of *Pueraria thunbergiana* protects carbon tetrachloride-induced liver injury. *Liver International*.; 23(4), 221–226.

LEYGUE, E., DOTZLAW, H., WATSON, P.H. et MURPHY, L.C. (1998). Altered estrogen receptor alpha and beta messenger RNA expression during human breast tumorigenesis. *Cancer Res.*; 58(15), 3197-3201.

LI, X.I., WANG, P.R., SHAO, J.F., ZUE, X.R. et ZUE, J.F. (1984) The effect of intravenous injection of puerarin on size of experimental AMI in dogs. *Acta Academiae Medicinae Shandong*; 22, 9–17.

LI, J., WANG, G., LIU J., ZHOU, L., DONG, M., WANG, R., LI X., LI, X., LIN, C., NIU, Y. (2010). Puerarin attenuates amyloid-beta-induced cognitive impairment through suppression of apoptosis in rat hippocampus in vivo. *Eur. J. Pharmacol.*; 649(1-3), 195-201.

LIAN, Z., NIWA, K., TAGAMI, K., HASHIMOTO, M., GAO, J., YOKOYAMA, Y., MORI, H. et TAMAYA, T. (2001) Preventive effects of isoflavones, genistein and daidzein, on estradiol-17beta-related endometrial carcinogenesis in mice. *Jpn J Cancer Res.*; 92(7), 726-734.

LIN, F., XIE, B., CAI, F. et WU, G. (2012) Protective effect of Puerarin on β -amyloid-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons. *Arzneimittelforschung.*; 62(4), 187-193.

LIU, Q.G., WANG, L. et LU, Z.Y. (1998) The protective effect of puerarin on ischemic myocardium in dogs and its possible mechanism. *J. Clin. Cardiol.* (China); 14, 292–295.

LOU, Z.Q. et QIN, B. (1995) Researches of Commonly Used Chinese Crude Herb medicines on Quality and Species (Northern part of China), Beijing Medical University and Peking Union Medical College Publishers, Beijing, pp. 380–420.

LU, X.R. et CHAI, S.S. (1986) Blocking effect of puerarin on β -adrenoceptor of isolated organs and whole animal. *Acta Pharmacol. Sin.*; 7, 529–531.

LU, X.R. et CHAI, X.S. (1987) Puerarin β -adrenergic receptor blocking effect. *Chin. Med. J.*; 100, 25–28.

LUKAS, S.E., PENETAR, D., BERKO, J., VICENS, L., PALMER, C., MALLYA, G., MACKLIN, E.A. et LEE, D.Y. (2005) An extract of the Chinese herbal root kudzu reduces alcohol drinking by heavy drinkers in a naturalistic setting. *Alcohol Clin Exp Res.*; 29 (5), 756-762.

LYDEKING-OLSEN, E., JENSEN, J.B.E., SETCHELL, K.D.R., DAMHUS, M. et JENSEN, T.H. (2002) Isoflavone-rich soymilk prevents bone-loss in the lumbar spine of postmenopausal women. A 2 year study. *J Nutr.*; 132, 581S.

MABBERLEY, D.J. (1993). *The Plant Book. A portable dictionary of the higher plants.* Cambridge University Press: 1-707.

- MACHEIX, J.-J., FLEURIET, A. et JAY-ALLEMAND, C. (2005) Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. Presses polytechniques et universitaires romandes, p. 159.
- MAESEN, L.J.G. van der (1985) Revision of the genus *Pueraria* DC. with some notes on *Teyleria* Backer (Leguminosae). *Agric. Univ. Wageningen Pap.* 85(1), 1–132.
- MALAIVIJITNOND, S., TUNG MUNNITHUM, D., GITTARASANEE, S., KAWIN, K. et LIMJUNYAWONG, N. (2010) Puerarin exhibits weak estrogenic activity in female rats. *Fitoterapia.*; 81(6), 569-576.
- MATSUKAWA, Y., MARUI, N., SAKAI, T., SATOMI, Y., YOSHIDA, M., MATSUMOTO, K., NISHINO, H. et AOIKE, A. (1993) Genistein arrests cell cycle progression at G2-M. *Cancer Res.*; 53(6), 1328-1331.
- McKEE, R. et STEPHENS, J. L. (1943) Kudzu as a Farm Crop, US Department of Agriculture. *Farmers' Bulletin* 1923, Washington D.C.
- MEI, J., YEUNG, S.S.C. et KUNG, A.W.C. (2001) High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 5217-5221.
- MENTOR-MARCEL, R., LAMARTINIERE, C.A., ELTOUM, I.E., GREENBERG, N.M. et ELGAVISH, A. (2001) Genistein in the diet reduces the incidence of poorly differentiated prostatic adenocarcinoma in transgenic mice (TRAMP). *Cancer Res.*; 61(18), 6777-6782.
- MERRILL, E.D. (1923) An Enumeration of Philippine Flowering Plants, Vol. 2. Bureau of Printing, Manila, p. 312.
- MERRILL, E.D. (1954) The botany of Cook's voyages. *Chron. Bot.*, 14, 161–384.
- MEYER, J.-Y. (2007) Rapport de mission sur l'île d'Uvea (Wallis & Futuna) du 6 au 17 Novembre 2007: Inventaire préliminaire de la flore vasculaire secondaire [unpublished report]. Délégation à la Recherche, Ministère de l'Éducation, l'Enseignement Supérieur et la Recherche, B.P. 20981 Papeete, Tahiti, Polynésie française. 39 pp.
- MEYER, S., REEB, C. et BOSDEVEIX, R. (2004) Botanique, biologie et physiologie végétales. Paris : Maloine, 461 p.
- MIN S.W., PARK Y.J. et KIM D.H. (2011) Kakkalide and its metabolite irisolidone ameliorate carrageenan-induced inflammation in mice by inhibiting NF- κ B pathway. *Inflammation*; 34 (5), 344-351.
- MIN, S.W. et KIM, D.H. (2007) Kakkalide and irisolidone: HMG-CoA reductase inhibitors isolated from the flower of *Pueraria thunbergiana*. *Biol Pharm Bull.* ; 30 (10), 1965-1968.
- MIYAO, H., ARAO, T., UDAYAMA, M., KINJO, J. et NOHARA, T. (1998) Kaikasaponin III and soyasaponin I, major triterpene saponins of *Abrus cantoniensis*, act on GOT and GPT: Influence on transaminase elevation of rat liver cells concomitantly exposed to CCl₄ for one hour. *Planta Med.*; 64, 5–7.

- MIYAZAWA, M., SAKANO K., NAKAMURA S. et KOSAKA H. (2001) Antimutagenic activity of isoflavone from *Pueraria lobata*. *J Agric Food Chem.*; 49 (1), 336-341.
- MORAT, P. et VEILLON, J.-M. (1985) Contribution à la connaissance de la végétation et de la flore de Wallis & Futuna. *Bull. Mus. Natn. Hist. Nat., Paris*, 4^{ème} sér., 7, section B. *Adansonia* 3 : 259-329.
- MOREL, J.-M. (2008) *Traité pratique de phytothérapie : Remèdes d'hier pour médecine de demain*. Grancher. 618 p.
- MURRILL, W.B., BROWN, N.M., ZHANG, J.X., MANZOLILLO, P.A., BARNES, S. et LAMARTINIERE, C.A. (1996) Prepubertal genistein exposure suppresses mammary cancer and enhances gland differentiation in rats. *Carcinogenesis.*; 17 (7), 1451-1457.
- NAGATA, C., SHIMIZU, H., TAKAMI, R., HAYASHI, M., TAKEDA, N. et YASUDA, K. (1999) Hot flushes and other menopausal symptoms in relation to soy product intake in Japanese women. *Climacteric.*; 2, 6-12.
- NAGATA, C., SHIMIZU, H., TAKAMI, R., HAYASHI, M., TAKEDA, N. et YASUDA, K. (2000) Serum concentrations of estradiol and dehydroepiandrosterone sulfate and soy product intake in relation to psychologic well-being in peri- and postmenopausal Japanese women. *Metabolism.*; 49, 1561-1564.
- NAGATA, C., TAKATSUKA, N., KAWAKAMI, N. et SHIMIZU, H. (2001) Soy product intake and hot flashes in Japanese women: results from a community based prospective study. *Am J Epidemiol.*; 153, 790-793.
- NAGATA, C., SHIMIZU, H., TAKAMI, R., HAYASHI, M., TAKEDA, N. et YASUDA, K. (2002) Soy product and serum isoflavonoid and estradiol concentrations in relation to bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int*; 13, 200-204.
- NETEA, M.G., KULLBERG, B.J., VERSCHUEREN, I. et VAN DER MEER, J.W. (2000) Interleukin-18 induces production of proinflammatory cytokines in mice: no intermediate role for the cytokines of the tumor necrosis factor family and interleukin-1beta. *Eur J Immunol*; 30 (10), 3057-3060.
- NG, C.F., KOON, C.M., CHEUNG, D.W., LAM, M.Y., LEUNG, P.C., LAU, C.B. et FUNG, K.P. (2011) The anti-hypertensive effect of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) and Gegen (*Pueraria lobata*) formula in rats and its underlying mechanisms of vasorelaxation. *J Ethnopharmacol.* ; 137(3), 1366-1372.
- NILSSON, G.E. et TOTTMAR, O. (1987) Biogenic aldehydes in brain: On their preparation and reactions with rat brain tissue. *J. Neurochem.*, 48, 1566-1572.
- NIKOV, G.N., HOPKINS, N.E., BOUE, S. et ALWORTH, W.L. (2000) Interactions of dietary estrogens with human estrogen receptors and the effect on estrogen receptor-estrogen response element complex formation. *Environ Health Perspect.*; 108(9), 867-872.
- NOHARA, T., KINJO, J., FURUSAWA, J., SAKAI, Y., INOUE, M., SHIRATAKI, Y., ISHIBASHI, Y., YOKOE, I. et KOMATSU, M. (1993) But-2-enolides from *Pueraria lobata* and revised structures of puerosides A, B and sophoroside A. *Phytochemistry*; 33, 1207-1210.

OH, S.R., KINJO, J., SHII, Y., IKEDA, T., NOHARA, T., KYUNG, S.A., JUNG, H.K et LEE, H.K. (2000) Effects of triterpenoids from *Pueraria lobata* on immunohemolysis : β -D-glucuronic acid plays an active role in anticomplementary activity in vitro. *Planta Med.*; 66 (6), 506-510 (16 ref.)

OHSHIMA, Y., OKUYAMA, T., TAKAHASHI, K., TAKIZAWA, T. and SHIBATA, S. (1988) Isolation and high performance liquid chromatography (HPLC) of isoflavonoids from the *Pueraria* root. *Planta Med.*; 54 (3), 250-254.

Organisation Mondiale de la Santé (2002). The World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva; World Health Organization. 248 p.

OVESTREET, D.H., LEE, Y.-W., REZVANI, A.H., PEI, Y.-H., CRISWELL, H.E. et JANOWSKY, D.S. (1996) Suppression of alcohol intake after administration of the Chinese herbal medicine, NPI-028, and its derivatives. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*; 20, 221-227.

OVERSTREET, D.H., KRALIC, J.E., MORROW, A.L., MA, Z.Z., ZHANG, Y.W. et LEE, D.Y. (2003) NPI-031G (puerarin) reduces anxiogenic effects of alcohol withdrawal or benzodiazepine inverse or 5-HT_{2C} agonists. *Pharmacol Biochem Behav.*; 75(3): 619-625.

ONozAWA, M., KAWAMORI, T., BABA, M., FUKUDA, K., TODA, T., SATO, H., OHTANI, M., AKAZA, H., SUGIMURA, T. et WAKABAYASHI, K. (1999) Effects of a soybean isoflavone mixture on carcinogenesis in prostate and seminal vesicles of F344 rats. *Jpn J Cancer Res.*; 90(4), 393-398.

PARHAM, H.B.R. (1943) Fiji Native Plants. The Polynesian Society Memoir; 16, p. 136.

PARK, H.J., PARK, J.-H., MOON, J.-O., LEE, K.-T., JUNG, W.-T., OH, S.-R. et LEE, H.-K. (1999) Isoflavone glycosides from the flowers of *Pueraria thunbergiana*. *Phytochemistry* ; 51 (1), 147-151

PARK, K.Y., JUNG, G.O., CHOI, J., LEE, K.T. et PARK, H.J. (2002) 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.

PARK, E.K., SHIN, Y.W., LEE, H.U., LEE, C.S. et KIM, D.H. (2004) Passive cutaneous anaphylaxis-inhibitory action of tectorigenin, a metabolite of tectoridin by intestinal microflora. *Biol Pharm Bull.*; 27(7), 1099-1102.

PEACHEY, J.E. (1981) A review of the clinical use of disulfiram and calcium carbimide in alcoholism treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.*; 1, 368-375.

PEEKEL, P.G. [translated by E. E. Henty] (1984) Flora of the Bismarck Archipelago for naturalists. Office of Forests, Division of Botany, Lae, Papua New Guinea. 638 pp. ISBN 9980-66-000-7.

PEI, R.J., SATO, M., YURI, T., DANBARA, N., NIKAIDO, Y. et TSUBURA, A. (2003) Effect of prenatal and prepubertal genistein exposure on N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary tumorigenesis in female Sprague-Dawley rats. *In Vivo.*; 17(4), 349-357.

PENETAR, D.M., McLEAN, R.R., McNEIL, J.F. et LUKAS, S.E. (2011) Kudzu Extract Treatment Does Not Increase the Intoxicating Effects of Acute Alcohol in Human Volunteers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*; 35 (4), 726–734.

PERRY, G., CASH, A.D. et SMITH, M.A. (2002) Alzheimer Disease and Oxidative Stress. *J Biomed Biotechnol.*; 2(3), 120–123.

Pharmacopée Européenne, 7^{ème} édition. Janvier 2012.

Pharmacopée Française, XI^{ème} édition. 2012.

Pharmacopeia of the People's Republic of China (1995). Guangzhou, Guangdong Science and Technology Press, 176-177.

Pharmeuropa (2008) Vol. 20, No. 1, Janvier 2008, 127-130.

PICHERIT, C., CHANTERANNE, B., BENNETEAU-PELISSERO, C., DAVICCO, M.J., LEBECQUE, P., BARLET, J.P. et COXAM, V. (2001a) Soybean isoflavones dosedependently reduce bone turnover but do not reverse established osteopenia in adult ovariectomized rats. *J Nutr*; 131, 723-728.

PICHERIT, C., CHANTERANNE, B., BENNETEAU-PELISSERO, C., DAVICCO, M.J., LEBECQUE, P., BARLET, J.P. et COXAM, V. (2001b) Dose-dependent bone sparing effects of dietary isoflavones in the ovariectomised rat. *Br J Nutr*; 85, 307-316.

PINKAS, M., PENG, W., TORCK, M. et TROTIN, F. (1996) Plantes médicinales chinoises. Maloine, 287 p.

POWELL, J.M. (1974) Traditional legumes of New Guinea Highlands. *Sci. N. G.*; 2, 48–62.

POWELL, J.M. (1976) Ethnobotany. In K. Pajmans (ed.), *New Guinea Vegetation*, Elsevier Scientific Publishing Company, New York, pp. 106–183.

PRICE, K.R. et FENWICK, G.R. (1985) Naturally occurring estrogens in foods – A review. *Food Addit. Contam.*; 2, 73–106.

QUAN, S., WANG, J.B., XIA, X.P., LIN, X.A. et YAN, J. (2011) 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.

Queensland Herbarium (2002). *Invasive Naturalised Plants in Southeast Queensland*, alphabetical by genus. Modified from: BATIANOFF, G.N. et BUTLER, D.W. (2002). Assessment of Invasive naturalized plants in south-east Queensland. Appendix. *Plant Protection Quarterly* 17, 27-34. 11 pp.

RAGONE, D. et LORENCE, D.H. (2003). Botanical and ethnobotanical inventories of the National Park of American Samoa. National Tropical Botanical Garden, Kalaheo, Hawaii and Pacific Cooperative Studies Unit, Department of Botany, University of Hawaii. 91 pp.

Règlement (CE) N° 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires.

RIGGS, B.L. et MELTON, III L.J. (1983) Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med*; 75, 899-901.

RIGGS, B.L., KHOSLA, S. et MELTON, III L.J. (2002) Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine Rev*; 23, 279-302.

ROOKE, N., LI, D.J., LI, J. et KEUNG, W.M. (2000) The mitochondrial monoamine oxidase/aldehyde dehydrogenase pathway: a potential site of action of daidzin. *J. Med. Chem.*; 43(22), 4169-4179.

SAGE, R.F., COINER, H.A., WAY D.A., RUNION, G.B., PRIOR, S.A., TORBERT, H.A., SICHER, R. et ZISKA, L. (2009): Kudzu: A new source of carbohydrate for bioethanol production. *Biomass and Bioenergy*; 33, 57-61

SAINTOT, M., MALAVEILLE, C., HAUTEFEUILLE, A. et GERBER, M. (2004), Interactions between genetic polymorphism of cytochrome p450-1B1 and environmental contaminants in breast cancer risk. *Eur. J. Cancer Prev.*; 13, pp 83-6.

SANJAPPA, M. (1992) Legumes of India. Bishen Singh Mahendra Pal Singh, Dehra Dun. pp. 338.

SATOW, E. (1906) Ancient Japanese rituals, part III. Transactions of the Asiatic Society of Japan; 9, 183-211.

SCHIBATA, S., KATUYAMA, A. et NOGUCHI, M. (1978) On the constituents of an essential oil of kudzu. *Agric. Biol Chem.*; 42(1), 195-198.

SCHMIDT-NIELSEN, B. et SCHMIDT-NIELSEN, K. (1950) Pulmonary water loss in desert rodents. *J. Cell Comp. Physiol.*, 162, 31-36.

SCHNEBELEN, J.-C. (2002) Indications traditionnelles et modernes de *Pueraria lobata*, Kudzu ou Ge-Gen : De la cuisine, du remède au phyto-médicament, *Phytothérapie* n°16, pp. 11-13.

SEEMANN, B. (1865) *Flora Vitiensis*. L. Reeve and Company, London. (Reprinted 1977, *Historiae Naturalis Classica*, Vol. 103.

SHEBEK, J. et RIDONE, J.P. (2000) A pilot study exploring the effect of kudzu root on the drinking habits of patients with chronic alcoholism. *J Altern Complement Med.*; 6(1): 45-48.

SHEN, Z.F. et XIE, M.Z. (1985) Hypoglycemic action of puerarin and aspirin complex. *Acta Pharm. Sin.*, 20, 863-865.

SHIH, S.-H. (1974) A Preliminary Survey of the Book Ch'i Min Yao-Shu. An Agricultural Encyclopaedia of the 6th Century, Second edition, Science Press, Peking, pp. 1-3.

SHU, X.O., JIN, F. et DAI, Q. (2001) Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10, pp. 483-488.

SHUGHRUE, P.J., LANE, M.V. et MERCHENTHALER, I. (1997) Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system. *J Comp Neurol*, 388, pp.507-25.

SHURLEFF, W. et AOYAGI, A. (1977) *The Book of Kudzu, a Culinary and Healing Guide*. Autumn Press, Brookline, Massachusetts, pp. 10, 72-73, 79.

SMITH, A.C. (1985). *Flora Vitiensis nova: a new flora of Fiji*. National Tropical Botanical Garden, Lawai, Kauai, Hawaii. Volume 3. 758 pp.

SONG, X.P., CHEN, P.P. et CHAI, X.S. (1988) Effects of puerarin on blood pressure and plasma rennin activity in spontaneously hypertensive rats. *Acta Pharmacol. Sin.*, 9, 55-58.

SPACE, J.C. et FLYNN, T. (2001) Report to the Kingdom of Tonga on invasive plant species of environmental concern. USDA Forest Service, Honolulu. 78 pp.

SPACE, J.C., FLYNN, T. (2002). Report to the Government of Samoa on invasive plant species of environmental concern. USDA Forest Service, Honolulu. 83 pp.

SPACE, J.C., WATERHOUSE, B., MILES, J.E., TIOBECH, J. et RENGULBAI, K. (2003). Report to the Republic of Palau on invasive plant species of environmental concern. USDA Forest Service, Honolulu. 174 pp.

SPACE, J.C., WATERHOUSE, B., NEWFIELD, M. et BULL, C. (2004). Report to the Government of Niue and the United Nations Development Programme: Invasive plant species on Niue following Cyclone Heta. UNDP NIU/98/G31 - Niue Enabling Activity. 80 pp.

SPERONI, E., GUERRA, M.C., ROSSETTI, A., POZETTI, L., SAPONE, A., PAOLINI, M. et CANTELLI-FORTI, G. (1996). Anti-oxidant activity of *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi in the rat. *Phytotherapy Res.*; 10, S95-S97.

STIBLER, H. (1991) Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin. Chem.*; 37, 2029.

STRAATSMAN, W. (1967) Ethnobotany of New Guinea in its ecological perspective. *J. d'Agriculture Tropicale et de Botanique Appliquée*, 14, 1-20.

SULTANA, R., NEWMAN, S., MOHAMMAD-ABDUL, H., KELLER, J.N. et BUTTERFIELD, D.A. (2004). Protective effect of the xanthate, D609, on Alzheimer's amyloid beta-peptide (1-42)-induced oxidative stress in primary neuronal cells. *Free Radic Res.*; 38 (5), 449-58.

Supplément 7.3, Pharmacopée Européenne, Janvier 2012.

SWARBRICK, J.T. (1997). *Weeds of the Pacific Islands*. Technical paper no. 209. South Pacific Commission, Noumea, New Caledonia. 124 pp.

- SYKES, W. R. (1970). Contributions to the flora of Niue. New Zealand Department of Scientific and Industrial Research Bulletin 200, Wellington. 321 pp.
- TAM, W.Y., CHOOK, P., QIAO, M., CHAN, L.T., CHAN, T.Y., POON, Y.K., FUNG, K.P., LEUNG, P.C. et WOO, K.S. (2009) The efficacy and tolerability of adjunctive alternative herbal medicine (*Salvia miltiorrhiza* and *Pueraria lobata*) on vascular function and structure in coronary patients. *J Altern Complement Med.* ; 15 (4), 415-421.
- TANK, A.W., WEINER, H. et THURMAN, J.A. (1981) Enzymology and subcellular localization of aldehyde oxidation in rat liver. *Biochem. Pharmacol.*; 30, 3265–3275.
- TANNER, R.D., HUSSAIN, S.S., HAMILTON, L.A. et WOLF, F.T. (1979) Kudzu (*Pueraria lobata*): potential agricultural and industrial resource. *Econ. Bot.*; 33, 400–412.
- TANNER, R.D. et HUSSAIN, S.S (1979) Kudzu (*Pueraria lobata*) root starch as a substrate for the lysine-enriched baker's yeast and ethanol fermentation process. *J. Agric. Food Chem.*; 27 (1), 22–27.
- TIAN, J.Y., WANG, Z.X., WANG, L.Y. et CHAI, S.S., (1986) The effect of puerarin on electrophysiology of cardiac muscle. News Communication CPS, 5, 46.
- UEDA, M., NIHO, N., IMAI, T., SHIBUTANI, M., MITSUMORI, K., MATSUI, T., HIROSE, M. (2003) Lack of significant effects of genistein on the progression of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Nutr Cancer.*; 47 (2), 141-147.
- U.S. Dept. Agr., Agr. Res. Serv. (2009). National Genetic Resources Program. Germplasm Resources Information Network (GRIN). Online searchable database.
- VERDCOURT, B. (1979) A Manual of New Guinea Legumes. Botany Bulletin 11, Office of Forests, Division of Botany, Lae, pp. 483–488.
- VIEILLARD, M.E. (1862) Plantes utiles de la Nouvelle Calédonie. Annales des Sciences Naturelles, Botanique ; ser. 4, 16, 28–76.
- WADA, Y.I., RICE M.K., et BARTON J. (1999) Shibori, The inventive of Japanese Art Resist Dyeing: Tradition, Techniques, Innovation. Kodansha International Ltd.
- WAGNER, W.L., HERBST, D.R. et SOHMER, S.H. (1999) Manual of the flowering plants of Hawaii. Revised edition. Bernice P. Bishop Museum special publication. University of Hawai'i Press/Bishop Museum Press, Honolulu. 1919 pp. (two volumes).
- WALZ, E. (1931) Isoflavon- und Saponin-glucosides in Soja hispida. Justus Liebigs *Ann. Chem.*; 498, 118–155.
- WANG, L.Y. et CHAI, X.S. (1987) Effects of puerarin on cardiac hemodynamics. News Communication CPS; 3, 66.
- WANG, L.Y., ZHAO, A.P. et CHAI, X.S. (1994) Effects of puerarin on cat vascular smooth muscle in vitro. *Acta Pharmacol. Sin.*; 15, 1–3.

- WANG, J., ELTOUM, I.E. et LAMARTINIERE, C.A. (2002) Dietary genistein suppresses chemically induced prostate cancer in Lobund-Wistar rats. *Cancer Lett.*; 186 (1), 11-8.
- WANG, X., CHEN, S., MA, G., YE, M. et LU, G. (2005) Genistein protects dopaminergic neurons by inhibiting microglial activation. *Neuroreport.*; 16 (3), 267-270.
- WANG, D., LIU, Y., HAN, J., ZAI, D., JI, M., CHENG, W., XU, L., YANG, L., HE, M., NI, J., CAI, Z. et YU, C. (2011) Puerarin suppresses invasion and vascularization of endometriosis tissue stimulated by 17 β -estradiol. *PLoS One.*; 6 (9): e25011.
- WARTBURG von, J.P. (1971) The metabolism of alcohol in normals and alcoholics: Enzymes. In B. Kissin and H. Begleiter (eds), *The Biology of Alcoholism*, Vol. 1, Plenum Press, New York, pp. 63–102.
- WEBER, E. (2003). *Invasive plants of the World*. CABI Publishing, CAB International, Wallingford, UK. 548 pp.
- WELSH, S.L. (1998). *Flora Societensis: A summary revision of the flowering plants of the Society Islands*. E.P.S. Inc., Orem, Utah. 420 pp.
- WHISTLER, W.A. (1988). *Checklist of the weed flora of western Polynesia*. Technical Paper No. 194, South Pacific Commission, Noumea, New Caledonia. 69 pp.
- WHISTLER, W.A. et ATHERTON, J. (1997). *Botanical survey of the Huvalu Forest Conservation Area, Niue*. Unpublished technical report. 76 pp.
- WHYTE, R.O., NILSSON-LEISSNER, G. et TRUMBLE, H.C. (1953) *Legumes Agric.*, FAO Agricultural Studies No. 21, Rome, pp. 318–320.
- WINBERRY, J.J. et JONES, D.M. (1973) Rise and decline of the ‘miracle Vine’ kudzu in the southern landscape. *Southeastern Geographer*; 13, 61–70.
- WONG, K.C. et WU, L.-T. (1936). *History of Chinese Medicine*. Tientsin Press Ltd., Tientsin, p. 5.
- WONG, M. (1976). *La Médecine chinoise par les plantes*. Éditions Tchou. 278 p.
- WU, A.H., ZIEGLER, R.G., HORN-ROSS, P.L., NOMURA, A.M., WEST, D.W., KOLONEL, L.N., ROSENTHAL, J.F., HOOVER, R.N. et PIKE M.C.. (1996) Tofu and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol, Biomarkers, Prev*; 5, pp 901-906
- WU, A.H., ZIEGLER, R.G. et NOMURA, A.M. (1998) Soy intake and risk of breast cancer in asians and Asian-Americans. *Am J Clin Nutr*; 68 (suppl), pp 1437S-1443S.
- WU, A.H., WAN, P. et HANKIN, J. (2002) Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans *Carcinogenesis*; 23, pp 1491-1496.
- XU, X. et ZHANG, Z. (2007) Effects of puerarin on synaptic structural modification in hippocampus of ovariectomized mice. *Planta Med.*; 73(10), 1047-53.

- YAMAKI, K., KIM, D.H., RYU, N., KIM, Y.P., SHIN, K.H. et OHUCHI, K. (2002) Effects of naturally occurring isoflavones on prostaglandin E2 production. *Planta Med.*; 68(2), 97-100.
- YANAGIHARA, K., ITO, A., TOGE, T. et NUMOTO, M. (1993) Antiproliferative effects of isoflavones on human cancer cell lines established from the gastrointestinal tract. *Cancer Res.*; 53 (23), 5815-5821.
- YANG, J., NAKAGAWA, H., TSUTA, K. et TSUBURA, A. (2000) Influence of perinatal genistein exposure on the development of MNU-induced mammary carcinoma in female Sprague-Dawley rats. *Cancer Lett.*; 149 (1-2): 171-179.
- YANG, X., HU, W., ZHANG, Q., WANG, Y. et SUN, L. (2010) Puerarin Inhibits C-Reactive Protein Expression via Suppression of Nuclear Factor κ B Activation in Lipopolysaccharide-Induced Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Stable Angina Pectoris. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*; 107 (2), 637–642.
- YAO, M., LIAO, Y., LI, G. Q., LAW, F. CP et TANG, Y. (2010) Quantitative analysis of two isoflavones in *Pueraria lobata* flowers from eleven Chinese provinces using high performance liquid chromatography. *Chin Med.*; 5, 14.
- YASUDA, T., ENDO, M., KON-NO, T., KATO, T., MITSUZUKA, M. et OHSAWA, K. (2005) Antipyretic, analgesic and muscle relaxant activities of pueraria isoflavonoids and their metabolites from *Pueraria lobata* Ohwi-a traditional Chinese drug. *Biol Pharm Bull.*; 28 (7), 1224-1228.
- YE, H.Y., QIU, F., ZENG, J., YIAO, X.S. et LAI, F. (2003) Effect of daidzein on antiarrhythmia. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* ; 28 (9), 853-856.
- YU, H.H., JUNG, S.Y., SHIN, M.K., PARK, R., SO, H.S. et YOU, Y.. (2010) *Pueraria thunbergiana* inhibits cisplatin-induced damage of HEI-OC1 auditory cells through scavenging free radicals. *Phytother Res.*; 24 (6), 834-839.
- YUAN, D., XIE, Y.-Y., BAI, X., WU, X., YANG, J.-Y. et WU, C.-F. (2009) Inhibitory activity of isoflavones of *Pueraria* flowers on nitric oxide production from lipopolysaccharide-activated primary rat microglia. *Journal of Asian Natural Products Research*; 11 (6), 471-481 (11)
- YUE, H.W. et HU, X.Q. (1996) Medicinal evaluation of kudzu and puerarin on cardiovascular system. *Chinese J. Integr. Tradit. West Med.*; 16, 382–384.
- YUNCKER, T. G. (1943). The flora of Niue Island. Bishop Mus. Bull. 178. Bishop Museum Press, Honolulu. 126 pp.
- ZENG, G.Y., ZHOU, Y.P., ZHANG, L.Y. et FAN, L.L. (1974) Effect of kudzu (*Radix Puerariae*) on blood pressure, reaction ability of blood vessel, cerebral and peripheral circulation in dog. *Chin. Med. J.*; 4, 265–267.

ZENG, M. (1999) Studies on resources utilization and quality evaluation of *Pueraria* root and other plants of *Pueraria* DC. in China. Ph.D. Thesis, Second Military Medical University, Shanghai, China.

ZHANG, H.Y., LIU, Y.H., WANG, H.Q., XU, J.H. et HU, H.T. (2008) Puerarin protects PC12 cells against beta-amyloid-induced cell injury. *Cell Biol Int.*; 32 (10), 1230-1237.

ZHENG, G., ZHANG, X., ZHENG, J, MENG, Q. et ZHENG, D. (2002) Estrogen-like effects of puerarin and total isoflavones from *Pueraria lobata*. *Zhong Yao Cai.*; 25(8): 566-568.

ZHOU, J.R., GUGGER, E.T., TANAKA, T., GUO, Y., BLACKBURN, G.L. et CLINTON, S.K. (1999) Soybean phytochemicals inhibit the growth of transplantable human prostate carcinoma and tumor angiogenesis in mice. *J Nutr.*; 129 (9), 1628-1635.

ZHOU, J.R., YU, L., ZHONG, Y., NASSR, R.L., FRANKE, A.A., GASTON, S.M. et BLACKBURN, G.L. (2002) Inhibition of orthotopic growth and metastasis of androgen-sensitive human prostate tumors in mice by bioactive soybean components. *Prostate.*; 53 (2), 143-153.

ZHU, Y.-P. (1998) Chinese Materia Medica: Chemistry, Pharmacology and Applications. Harwood, Amsterdam.

ZHU, G., WANG, X., CHEN, Y., YANG, S., CHENG, H., WANG, N. et LI, Q. (2010) Puerarin protects dopaminergic neurons against 6-hydroxydopamine neurotoxicity via inhibiting apoptosis and upregulating glial cell line-derived neurotrophic factor in a rat model of Parkinson's disease. *Planta Med.*; 76(16): 1820-1826.

WEBOGRAPHIE

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Préface - Liste des plantes médicinales. Publié le 19/04/2012 [consulté le 25/10/2012]. Disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bdb7871a877feefa68265c7257badd16.pdf

ANSM. Pharmacopée. Qu'est-ce que la Pharmacopée ? Mis à jour le 02/07/2012 [consulté le 25/10/2012]. Disponible sur <http://ansm.sante.fr>.

Cuisine japonaise. Recette du Kuzu-mochi. Publié en avril 2004 [consulté le 22/06/2011]. Disponible sur: <http://www.cuisine-japonaise.com>.

Cuisine japonaise. Recette du Kuzu-kiri. Publié en juillet 2007 [consulté le 23/06/2011]. Disponible sur : <http://www.cuisine-japonaise.com>.

Cuisine japonaise. Recette du Kuzu-manjû. Publié en juillet 2006 [consulté le 23/06/2011]. Disponible sur : <http://www.cuisine-japonaise.com>.

Institut National de Recherche Agronomique (INRA). Les biocarburants de première génération : un bilan mondial mitigé. Publié en mars 2012 [consulté le 15/05/2012]. Disponible sur : <http://www.inra.fr/sae2/publications/iss/pdf/iss12-01.pdf>

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Cancer du sein. Mis à jour en février 2011 [consulté le 01/04/2011]. Disponible sur <http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancer-du-sein>.

INSERM. Cancer de la prostate. Mis à jour en juin 2010 [consulté le 01/04/2011]. Disponible sur <http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancer-de-la-prostate>.

INSERM. Cancer : les mécanismes. Mis à jour en avril 2010 [consulté le 01/04/2011]. Disponible sur <http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancers-les-mecanismes>.

INSERM. Maladie de Parkinson. Mis à jour en février 2011 [consulté le 08/05/2011] Disponible sur <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/maladie-de-parkinson>.

INSERM. Maladie d'Alzheimer. Mis en avril 2011 [consulté le 08/05/2011]. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/index.php/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer>.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 11 janvier 2013

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : François-Xavier HENRY

Sujet : Contribution à l'étude du Kudzu (*Pueraria lobata* Willd.) Ohwi ; de l'usage traditionnel aux applications thérapeutiques modernes.

Jury :

Président : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR
 Directeur : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR
 Juges : Mlle Jennifer DIDIER
 Mr Max HENRY
 Mr Fabrice EDLER

Vu,

Nancy, le 27/11/2012

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

Vu et approuvé,

Nancy, le 29.11.2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 6.12.2012

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6022

N° d'identification : 6022

TITRE

**CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DU KUDZU (*PUERARIA LOBATA* (WILLD.) OHWI):
DE L'USAGE TRADITIONNEL AUX APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES
MODERNES.**

Thèse soutenue le 11 janvier 2013

Par François-Xavier HENRY

RESUMÉ:

Le Kudzu est une plante herbacée, de la famille des Fabacées, connue depuis des millénaires par de nombreuses populations d'Asie et d'Océanie.

Introduite aux États-Unis à l'occasion de l'Exposition Centenaire de Philadelphie de 1876 et longtemps considérée comme miraculeuse pour lutter contre l'érosion des sols, la plante est aujourd'hui un fléau pour le gouvernement américain. En effet, une de ses principales caractéristiques est sa croissance végétative extrêmement rapide et donc difficile à maîtriser.

Sa racine est utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour traiter les maux de tête, la sensation de soif, les diarrhées aiguës, l'abus d'alcool,... On la prépare généralement sous forme de décoction associée à d'autres plantes. Elle constitue également un aliment essentiel de la cuisine japonaise.

Depuis plusieurs années, les études pharmacologiques réalisées sur des extraits et des composés isolés de la plante ont permis de découvrir de nombreuses propriétés. La racine a démontré un intérêt dans la correction des troubles liés à la ménopause, la prise en charge du sevrage alcoolique et dans la prévention de nombreuses autres pathologies chroniques.

Parmi les composés actifs présents dans la racine, on retrouve des isoflavones (puéarine, daidzine,...) et des saponosides triterpéniques.

Aujourd'hui, la racine de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi est inscrite à la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française et possède une monographie de contrôle. On peut la trouver sous forme de poudre, d'extraits solide ou liquide.

MOTS CLÉS: Kudzu – Fabacée - Racine – Médecine traditionnelle chinoise – Phytothérapie – Nutrition - Isoflavones - Puéarine – Daidzine - Alcoolisme chronique – Ménopause - Hypertension artérielle

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature |
|----------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Professeur Dominique LAURAIN-MATTAR | Laboratoire de Pharmacognosie | Expérimentale <input type="checkbox"/> |
| | | Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> |
| | | Thème <input type="checkbox"/> |

Thèmes:

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle