



**HAL**  
open science

# Les flavonoïdes du kudzu et leur rôle dans le sevrage alcoolique

Ruth Wawa Ngabwa

► **To cite this version:**

Ruth Wawa Ngabwa. Les flavonoïdes du kudzu et leur rôle dans le sevrage alcoolique. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01953856

**HAL Id: dumas-01953856**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01953856>**

Submitted on 13 Dec 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.

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 27 Février 2017

Par Ruth Wawa Ngabwa

LES FLAVONOÏDES DU KUDZU ET LEUR RÔLE DANS LE SEVRAGE ALCOOLIQUE

JURY

Président: - Madame Cathérine VILPOUX, Maître de conférence

Membres: - Monsieur Roland MOLINIE, Maître de conférence

- Monsieur Stéphane LAMIRAND, Docteur en pharmacie

- Madame Karine GUYON, Docteur en pharmacie

Thèse n °

## **Remerciements**

J'adresse mes sincères remerciements à toutes les personnes qui m'ont aidée à la réalisation de ma thèse, que ce soit sur le plan de la rédaction ou de la relecture, mais également pour leur soutien.

### **Au président du jury Mme Catherine vilpoux,**

Je vous suis sincèrement reconnaissante de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

### **Au directeur de thèse Mr Roland Molinié,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ce travail et m'avoir guidée dans son écriture. Merci pour votre disponibilité et pour tous vos conseils.

### **A Mme Karine Guyon,**

Un chaleureux merci pour m'avoir encadrée, formée et surtout de m'avoir appris la rigueur dans mon travail pendant mes six mois de stage. Merci de m'avoir soutenue et d'avoir accepté de relire ma thèse.

### **A Mr Stéphane Lamirand,**

Merci à vous cher Docteur Lamirand pour tous vos conseils, vos encouragements et aussi votre zen attitude à tout moment pour me rassurer. Je ne garde que de bons souvenirs de tous les moments passés avec vous, notamment nos jeudis après-midi.

### **A Mr Antoine Vacquez,**

Un grand merci à toi Antoine pour ta disponibilité, ta patience, ton soutien et tous tes conseils pour l'aboutissement de ce travail. Ta contribution et ton aide m'ont été précieuses.

### **A Mes parents,**

Merci pour votre incommensurable soutien, vos encouragements tout au long de mes études et pour les valeurs que vous m'avez transmises. Un merci particulier à mon papa qui a pris le temps de relire et corriger mon travail.

**Aux membres de ma famille,**

Merci à tous pour votre soutien infailible. Particulièrement à Patricia, je me souviens de tous les moments que nous avons traversés ensemble pendant ces années universitaires, je n'en garde que de bons souvenirs, la vie continue et nous serons toujours ensemble. Together forever. Merci à la famille Djulu pour vos encouragements, à l'oncle Jacques, bien que tu n'es plus parmi nous, tes conseils et tes encouragements resteront à jamais gravés dans mon coeur.

**A tous mes Amis de la faculté, du CBEV et autres,**

Soyez assurés de ma sincère reconnaissance pour votre écoute et vos encouragements. Je ne regrette pas de vous avoir rencontrés et d'avoir vécu de bons moments en votre compagnie.

# **SOMMAIRE**

Liste des abréviations .....	6
Liste des Figures et Tableaux.....	7
INTRODUCTION.....	8
I. PRESENTATION DU KUDZU ( <i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi).....	9
I.1 Historique du Kudzu .....	9
I.2 Présentation du genre <i>Pueraria</i> sp. ....	10
I.3 Botanique de la Plante.....	10
I.4 Croissance et Milieux de Culture .....	13
I.5 Répartition Géographique .....	13
I.6 Composition Chimique Générale du kudzu .....	14
II. LES FLAVONOÏDES .....	15
II.1 Les Généralités.....	15
II.2 Structure et Classification .....	15
II.3 Biosynthèse des Flavonoïdes .....	16
II.4 Propriétés des Flavonoïdes .....	17
II.4.1 Action antioxydante .....	17
II.4.2 Veinoactif .....	18
II.4.3 Antiallergique.....	18
II.4.4 Anti-inflammatoire.....	18
II.4.5 Autres propriétés .....	18
II.5 Sources.....	19
II.6 Les Flavonoïdes du kudzu .....	19
II.6.1 Relation Structure-Activité.....	23
II.6.2 Mécanisme d'action des isoflavones du kudzu .....	24
II.6.3 Activités des isoflavones du kudzu .....	24

III. RÔLE DES ISOFLAVONES DU KUDZU DANS LE SEVRAGE ALCOOLIQUE.....	29
III.1 Rappel sur l'alcoolisme .....	29
III.1.1 Définition .....	29
III.1.2 Epidémiologie .....	30
III.1.3 Mécanisme d'action de l'alcool dans l'organisme.....	31
III.1.4 La prise en charge du sevrage alcoolique .....	33
III. 2 Action des isoflavones du kudzu sur l'alcoolisme .....	35
III.2.1 Action sur la réduction de la consommation de l'alcool.....	36
III.2.2 Action sur les symptômes du sevrage .....	39
V. TOXICITE ET CONSEILS A L'OFFICINE .....	42
V.1 Toxicité liée aux phytoestrogènes .....	42
V.2 Hépatotoxicité.....	43
V.3 Conseils à l'officine .....	43
CONCLUSION .....	45
Bibliographie .....	46
Annexe.....	53

## **Liste des abréviations**

ALAT: Alanine amino-transférase

ALDH: Acétaldéhyde déshydrogénase

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

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

ASAT: Aspartate amino-transférase

ATP: Adénosine triphosphate

ATPc : Adénosine triphosphate synthase

ERK: Extracellular signal–regulated kinases

GABA: Acide gamma amino-butérique

GLUT-4: Transporteur de glucose de type 4

GPX: Glutathion peroxydase

HIF-1: Facteur induit par l'hypoxie

HPLC: Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance

MAO: Monoamine oxydase

MCF-7: Michigan Cancer Foundation-7

NMDA: Acide N-méthyl-D-aspartique

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OPG: Ostéoprotégérine

PPAR: Récepteur activé par les proliférateurs de peroxydase

RANK-L: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

SOD: Superoxyde dismutase

THP: Tetra-hydro-Papaveroline

VEGF: Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

## **Liste des Figures et Tableaux**

**Figure 1:** Photographie des feuilles du kudzu

**Figure 2:** Photographie des fleurs du kudzu

**Figure 3:** Photographie de gousses du kudzu

**Figure 4:** Photographie des racines du kudzu

**Figure 5:** Carte de la répartition du kudzu dans le monde

**Figure 6:** Schéma de structure de principales classes de flavonoïdes

**Figure 7:** Schéma de biosynthèse de flavonoïdes

**Figure 8:** Schéma de comparaison de structure des flavonoïdes et isoflavonoïdes

**Figure 9:** Schéma de la Représentation d'un verre standard

**Figure 10:** Schéma des effets de l'alcool sur le cerveau

**Tableau 1:** Structure de différents isoflavones du kudzu

**Tableau 2:** Médicaments du sevrage alcoolique

## **INTRODUCTION**

L'alcoolisme est défini comme un abus des boissons alcoolisées ou une consommation excessive d'alcool qui peut porter préjudice à la santé. C'est aujourd'hui l'une des premières causes de morbidité et de mortalité dans le monde.

Plusieurs thérapeutiques sont mises en évidence pour y remédier, notamment la phytothérapie, qui aujourd'hui est beaucoup sollicitée.

Le kudzu (*Pueraria lobata*) est une plante originaire d'Asie du Sud-Est ; En Europe, cette plante est quasiment inconnue, or elle est riche en isoflavones, et appartient à la famille des fabacées comme le soja ou autres légumineuses. Le kudzu (*Pueraria lobata*) présente un intérêt pour les troubles de la ménopause, le diabète et ses complications, l'intoxication alcoolique et aussi dans l'accompagnement en vue d'un sevrage alcoolique.

Tout au long de ce mémoire, nous nous intéresserons aux composés à l'origine de l'action du kudzu sur le sevrage alcoolique ainsi qu'aux mécanismes par lesquels ils agissent.

Pour cela, nous décrivons d'abord le Kudzu (*Pueraria lobata*) en lui-même : sa botanique, sa composition ; ensuite il sera question d'examiner les flavonoïdes en général et leurs caractéristiques ainsi que le rôle des flavonoïdes du Kudzu (*Pueraria lobata*) dans l'alcoolisme et le sevrage alcoolique et enfin la toxicité liée à la plante et le conseil officinal.

# **I. PRESENTATION DU KUDZU (*Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi**

## **I.1 Historique du Kudzu**

Cette plante a été découverte il y a plusieurs années en Chine et au Japon. Elle est arrivée en Europe et Amérique au XIX<sup>ème</sup> Siècle. Son nom usuel ou commercial est Kudzu qui se prononce « kouzou » et son nom latin *Pueraria lobata* ou aussi *Pueraria montana*. C'est une plante très conquérante, envahissante, capable de recouvrir des arbres et maisons en un temps record, au point de causer des dommages sur l'ensemble des infrastructures se trouvant sur son périmètre [1].

Le Kudzu peut en fonction du lieu et du climat avoir une croissance extrêmement rapide voire exceptionnelle, pouvant atteindre 1.50m/j si les conditions le lui permettent [2]. Il peut atteindre plusieurs dizaines de mètres en hauteur (Selection du Reader's digest, 2008).

Présentée comme une plante ornementale, elle fut introduite aux Etats-Unis en 1876 lors de la Philadelphia centennial Exposition [3].

Elle fut utilisée traditionnellement dans la pharmacopée chinoise pour combattre les tensions artérielles élevées, soulager certains maux tels que la fièvre, les courbatures, la diarrhée, la dysenterie, les vomissements, etc.... et quelques années plus tard, une découverte a été faite sur son action contre les troubles liés à une consommation excessive d'alcool (Larousse, 2013). Au Japon, il est utilisé comme régulateur des cycles féminins, correcteur des troubles de la ménopause et protecteur du tissu nerveux. Il servait aussi à la fabrication de paniers, filets de pêches et vêtements, et des années plus tard, ses feuilles et fleurs entrèrent dans la cuisine japonaise. Les racines, riches en amidon, sont réduites en poudre et utilisées pour épaissir certains aliments (Mitich LW., 2000).

Le kudzu est aujourd'hui utilisé comme substance thérapeutique, sous forme de décoction, de poudre, d'extrait sec ou fluide, dans la prévention des pathologies liées au stress cellulaire, dans les troubles hormonaux liés à la ménopause et dans les cures de désintoxication alcoolique (Selection du Reader's Digest, 2013).

## **I.2 Présentation du genre Pueraria sp.**

Le genre *Pueraria* regroupe plusieurs espèces mais seules deux sont principalement connues et inscrites dans la pharmacopée chinoise. Il s'agit de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi et *Pueraria thomsonii* Benth. Ils sont tous les deux enregistrés sous le même nom: KUDZU. La racine de *Pueraria lobata* se présente sous forme de fragment séché contenant un minimum de 6.5% d'isoflavonoïdes totaux avec 45% minimum de puerarine tandis que la racine de *Pueraria thomsonii* se présente sous forme de fragment séché et privé d'écorce extérieure avec un minimum de 0.4% d'isoflavonoïdes totaux dont 55% de puerarine minimum (Bruneton, 2016).

La teneur en isoflavonoïdes (daïdzéine et puerarine) est 3 à 5 fois plus élevée dans l'espèce *Pueraria lobata* que dans *Pueraria thomsonii* (Jiang RW. et al, 2005).

Une autre espèce, retrouvée cette fois-ci en Thaïlande est *Pueraria mifida*. Elle contient des chromènes en plus des isoflavones (Bruneton, 2016). Elle est utilisée pour le traitement de troubles de la ménopause, à la différence des espèces précédentes qui, sont utilisées dans le traitement de l'hypertension, l'alcoolisme et autres (Cherdshewasart W. et al., 2009)

## **I.3 Botanique de la Plante**

C'est une plante très envahissante, une liane appartenant à la famille des fabacées (ou légumineuses). Ses tiges sont ligneuses, herbacées et longues (10 à 30m de long) et peuvent atteindre jusqu'à 2.5cm d'épaisseur. Les feuilles sont pubescentes, palmées et lobées. Quant aux fleurs, elles sont odorantes, de couleur rouge-pourpre, groupées en grappes (par 20 à 50) faisant 10 à 20 cm de longueur.



**Figure 1 : Photographie des feuilles du kudzu**



**Figure 2 : Photographie des fleurs du kudzu**

Les gousses sont de couleur brune foncée, pubescentes et plates, mesurant entre 4 et 10 cm de long et pouvant donner jusqu'à 3 à 10 graines ressemblant à des petits haricots.



**Figure 3: Photographie des gousses du kudzu**



**Figure 4: Photographie de racines du kudzu**

Les racines sont grosses, en forme de tubercule stockant des réserves et pouvant atteindre plus de 10kg (Selection du Reader's Digest, 2013 ; Larousse, 2013 ; [1]).

Le kudzu a deux variétés utilisées en thérapie traditionnelle ; il y a le *Pueraria lobata* dont on utilise les racines, possédant un effet inhibiteur connu de l'ALDH-2 et augmentant l'acétaldéhyde et le *Pueraria flos*, dont les fleurs sont reconnues comme pouvant améliorer l'élimination de l'acétaldéhyde ; et sont utilisées comme remède dans la gueule de bois (Mcgregor NR., 2007).

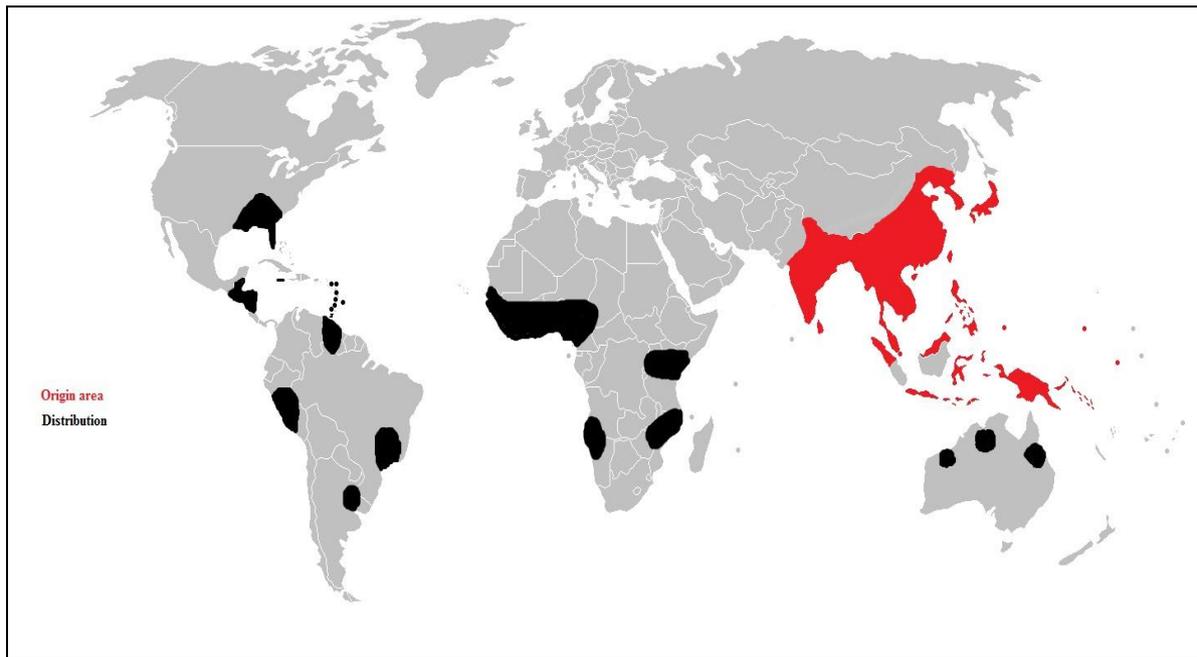
## **I.4 Croissance et milieu de culture**

Le Kudzu, *Pueraria lobata* s'adapte à tous types de sol (siliceux, calcaires, humides et sec) et a besoin de lumière pour se développer. Cette plante évolue dans les endroits où les températures varient entre -15°C et 27°C. C'est une plante à croissance extrêmement rapide, allant de 10 à 30m par saison soit 30cm par jour. Les tiges du Kudzu commencent à pousser vers la mi-avril et les feuilles n'apparaissent que plus tard, vers début mai. Cependant la floraison n'est possible que lorsque les rameaux sont exposés au soleil, car cette plante pousse mieux sous les hautes températures. Les premières fleurs apparaissent généralement au début du mois d'août et fanent très rapidement vers fin octobre et début novembre, en perdant leur vigueur à cause du froid. Toutes les parties aériennes tombent et meurent ; seules les plus grosses lianes protégées peuvent passer l'hiver (Jun M. et al., 2003 ; Selection du Reader's Digest, 2013 ; Larousse, 2013 ; [4]).

## **I.5 Répartition Géographique**

Originaire d'Asie du Sud-Est, le kudzu est de nos jours quasiment présent dans tous les continents. Il a envahi le Sud-Est des Etats-Unis en couvrant environ 30000km<sup>2</sup> [4].

On retrouve quelques peuplements en Europe notamment en Italie, au sud des alpes suisses...); on a aussi de récentes découvertes dans les localités plus dispersées à travers le monde [1].



**Figure 5: Carte de la répartition du kudzu dans le monde**

## **I.6 Composition Chimique Générale du kudzu**

Le Kudzu , *Pueraria lobata* est une plante constituée d'une multitude de composants dont les flavonoïdes (isoflavones : daidzéine, daidzine, génistéine, puerarine, formononétine) (Lukas D. et Lee., 2002), les coumarines et leurs dérivés, le betasistosterol, les saponines (triterpènes glucosides), les protéines (Pharm Van Hung et Naofumi Morita., 2007), les sucres, les fibres et minéraux (Selection du Reader's Digest, 2013).

Les fibres et minéraux (calcium (ca), fer (Fe), phosphore (K), magnésium (Mg) sont présents dans les différentes parties de la plante c'est-à dire dans les feuilles, tiges et racines (Corley R.N. et al., 1997).

## **II. LES FLAVONOÏDES**

### **II.1 Les Généralités**

Les Flavonoïdes sont des composés appartenant à la grande famille des polyphénols. Ils sont universels et souvent présents dans les plantes. Ils sont responsables de la coloration (jaune, orange, rouge) de différents organes végétaux. On les retrouve en abondance dans les aliments (légumes) et aussi dans certaines boissons d'origine végétale notamment le vin rouge, le thé, le café et la bière... (Ghedira K., 2005).

### **II.2 Structure et Classification**

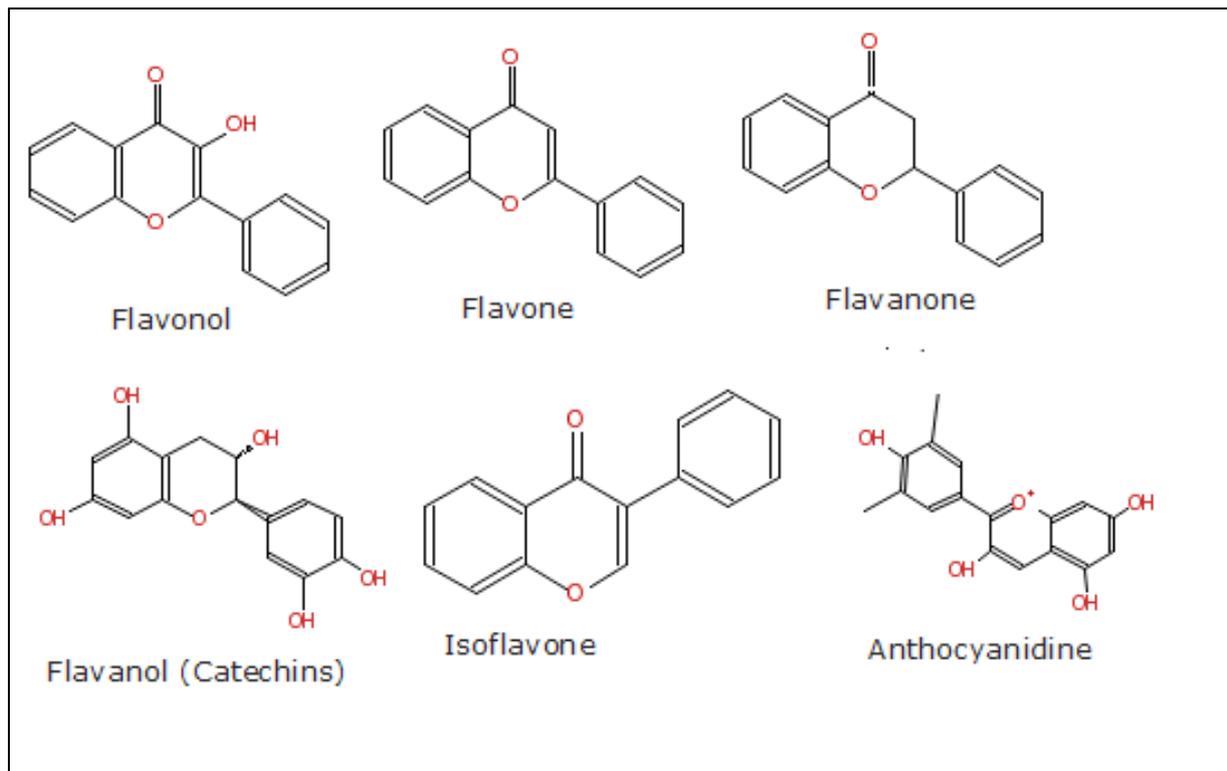
La structure de base des flavonoïdes repose sur deux noyaux phénols à quinze atomes de carbone selon le schéma C6-C3-C6 et sont classés selon la nature de différents substituants, présents sur le cycle de la molécule [8].

La plupart des classes possèdent au moins 3 hydroxyles phénoliques au niveau de carbones en position 5, 7 et 4' (Bruneton., 2016)

En fonction de leur structure, ils sont repartis en 6 principales grandes classes dont:

- Les flavones (apigénine)
- Les flavonols (quercétine)
- Les flavanones (naringénine)
- Les flavanols ou catéchines (épicatéchine)
- Les anthocyanidines (cyanidine)
- Les isoflavones (daïdzéine, génistéine)

(Morand C., 2014; Ross JA. et Kasum CM., 2002)



**Figure 6: Schéma de différentes structures de principales classes des flavonoïdes**

### **II.3 Biosynthèse des flavonoïdes**

Les flavonoïdes sont les résultats d'une condensation d'un triacétate et d'un acide cinnamique. Leur cyclisation permet d'obtenir le cycle pyranique central. L'étape principale de la biosynthèse des flavonoïdes repose sur la condensation de 3 molécules de malonyl-CoA avec un ester du Coenzyme A et d'un acide hydroxycinnamique (le 4-coumaroyl-coenzyme A), réaction catalysée par la chalcone-synthase. Le résultat donne une chalcone (Bruneton., 2016).

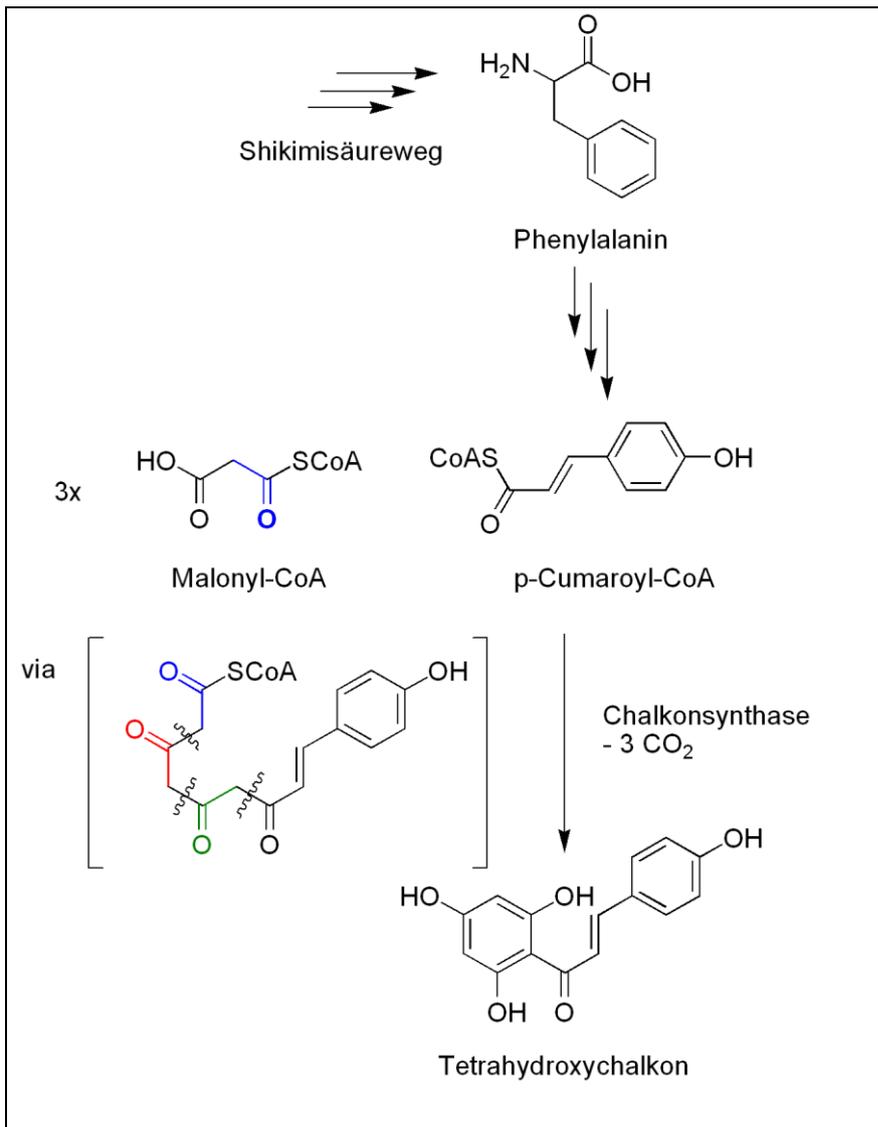
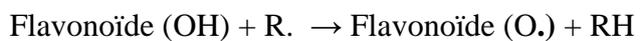


Figure 7 : Schéma de biosynthèse des flavonoïdes

## II.4 Propriétés des flavonoïdes

### II.4.1 Action antioxydante

Cette propriété est la plus reconnue et fondamentale des flavonoïdes. Ces derniers inactivent et stabilisent les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle selon la réaction suivante:



L'utilisation de l'oxygène par nos tissus entraîne une production de radicaux oxydés (autrement dit radicaux libres) et ces radicaux libres sont à l'origine du vieillissement de nos tissus. Ils peuvent aussi être responsables d'athérosclérose (obstruction des artères).

Les flavonoïdes ont donc la capacité de capter ces radicaux qui auraient un effet néfaste sur nos tissus voire sur notre santé et ainsi éviter tout effet délétère. Cette propriété leur permet d'inhiber la carcinogénèse, l'angiogénèse, la prolifération cellulaire et affecte le potentiel invasif et métastatique des cellules tumorales.

#### **II.4.2 Veinoactif**

Son action sur les vaisseaux sanguins est évidente et permet le maintien de la perméabilité des vaisseaux capillaires en renforçant leur résistance.

#### **II.4.3 Antiallergique**

Les flavonoïdes ont une action d'inhibition des enzymes qui favorisent la libération des histamines à partir des mastocytes et basophiles. Ces enzymes sont l'AMPc phosphodiesterase et la  $Ca^{++}$  ATPase.

#### **II.4.4 Anti-inflammatoire**

Les flavonoïdes ont la capacité d'inhiber l'expression des gènes responsables de l'inflammation (cyclooxygénase, lipooxygénase). Ils peuvent modifier le métabolisme de l'acide arachidonique plaquettaire.

#### **II.4.5 Autres propriétés**

- Prévention du diabète: ils inhibent la résistance à l'insuline, ce qui favorise un effet protecteur contre le diabète de type 2 ainsi que le syndrome métabolique.
- Antibactérien, antiviral, vasodilatatrice, etc...

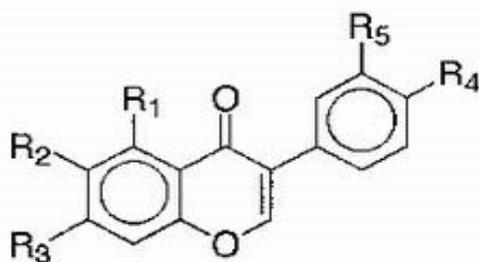
(Kamel G., 2005; Bruneton., 2016)

## II.5 Sources

Les flavonoïdes trouvent leur origine dans l'alimentation et sont présents dans les fruits, boissons d'origine végétale ainsi que dans certaines plantes médicinales. Les anthocyanes (baies, fruits rouges); les flavanols (fruits, cacao, thé, vin); les flavonols (oignons, brocolis, tomates, thé); les flavones (tisanes, plantes aromatiques); les flavonones (agrumes); les isoflavones (soja et légumineuses) (Ghedira K., 2005 ; Morand C., 2014).

## II.6 Les flavonoïdes du kudzu

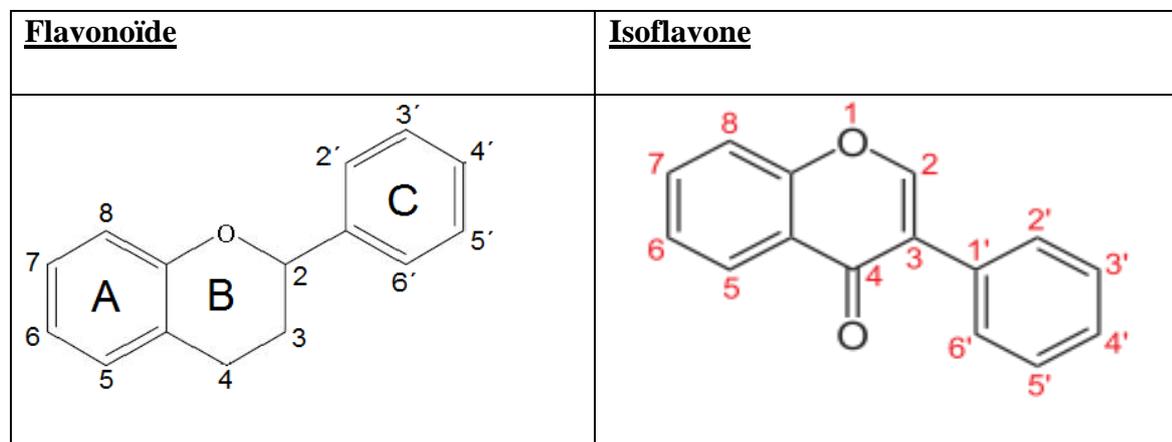
Les isoflavones appartiennent à la famille de flavonoïdes principalement retrouvée dans les racines du kudzu ; il s'agit de la puerarine, la daidzine, la daidzéine, la biochanine A et la génistéine (Delmonte P. et al., 2006 ; Jun M. et al., 2003 ; Matkowski A. et al., 2003).



<u>Isoflavones</u>	R1	R2	R3	R4	R5
Puerarine	H	H	Glucose	H	H
Daidzine	H	Glucose	H	H	H
Daidzéine	H	H	H	H	H
Genistine	OH	Glucose	H	H	H
Genistéine	OH	H	H	H	H
Formonetine	H	H	H	H	Méthyl

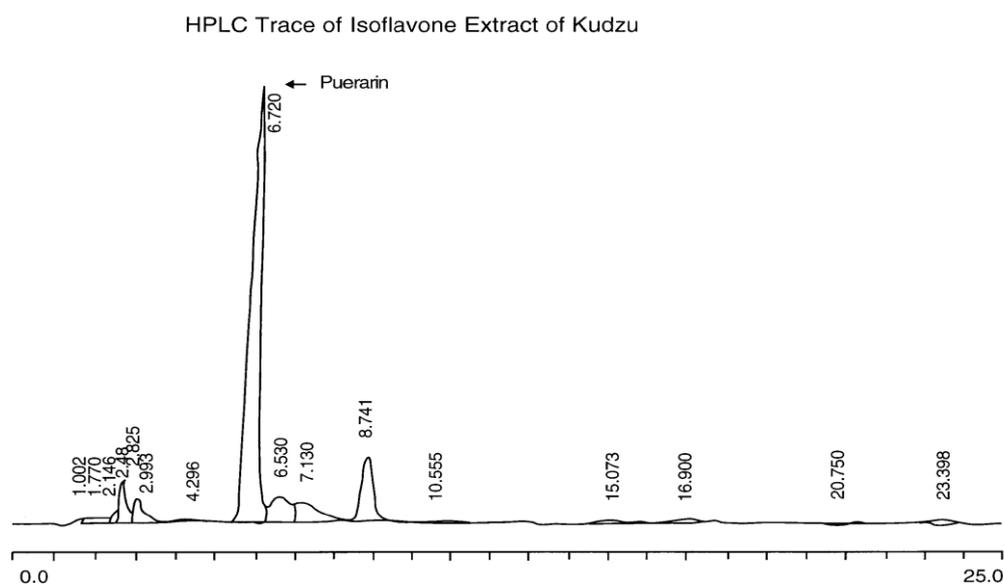
Tableau 1 : Structure de différents isoflavones du Kudzu

Les isoflavones sont apparentés aux flavonoïdes, car les flavonoïdes au sens strict sont ceux dont la substitution par un noyau benzénique se fait en position 2 alors que les isoflavones ont leur substitution en position 3 (Ghedira K., 2005).

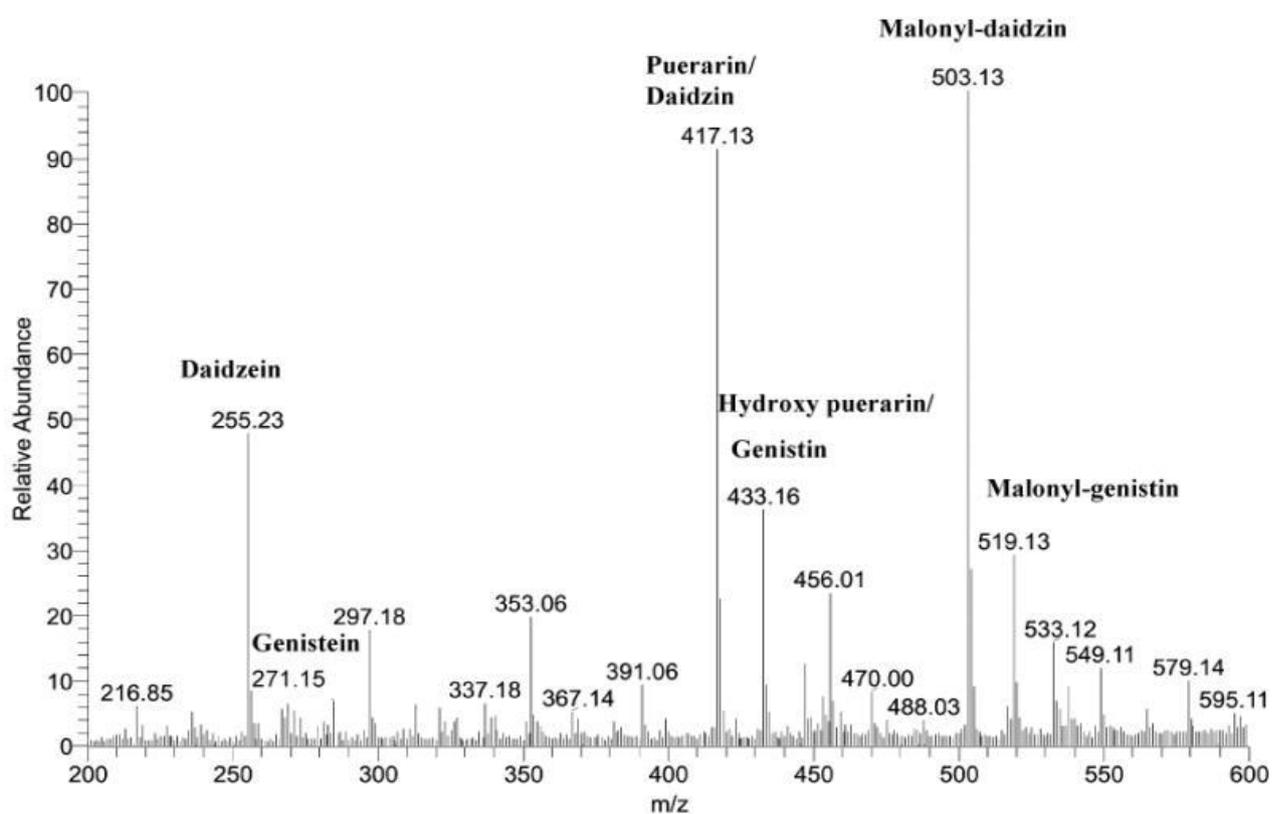


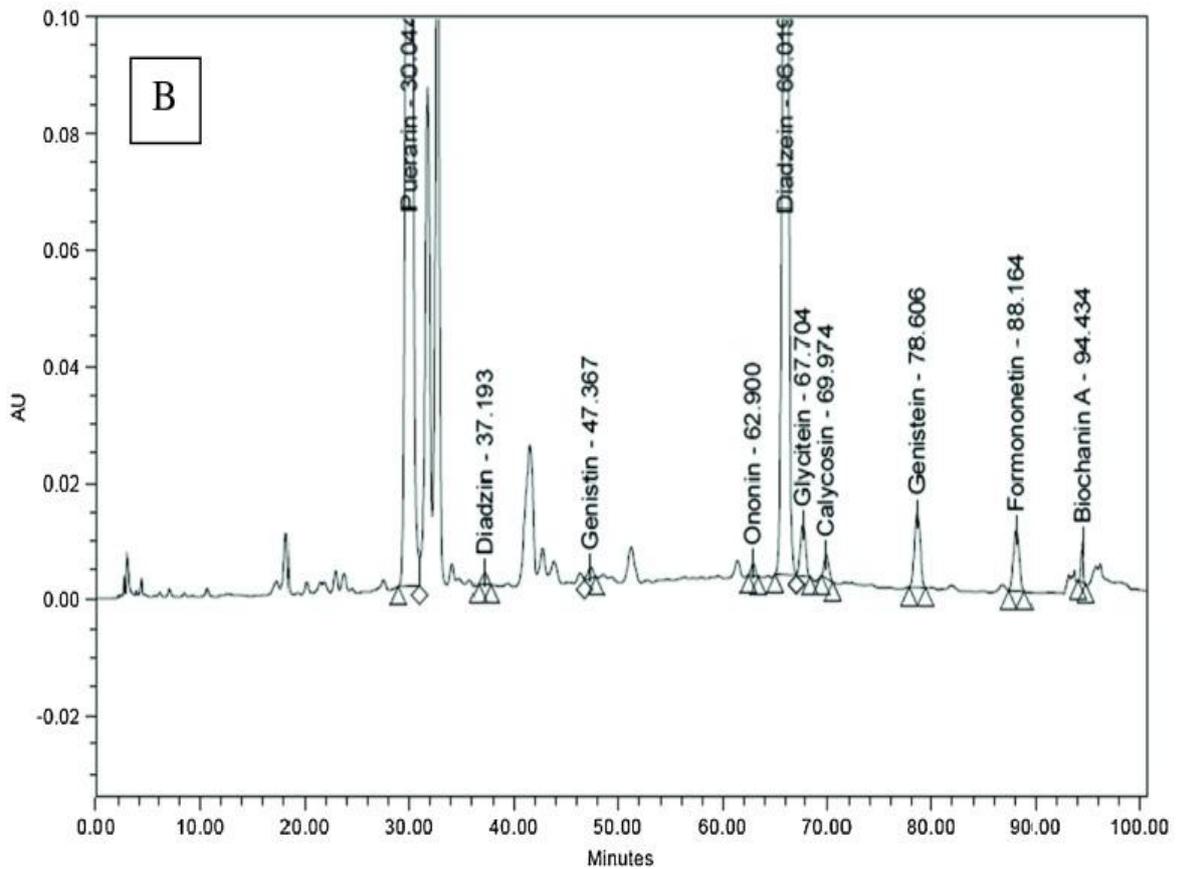
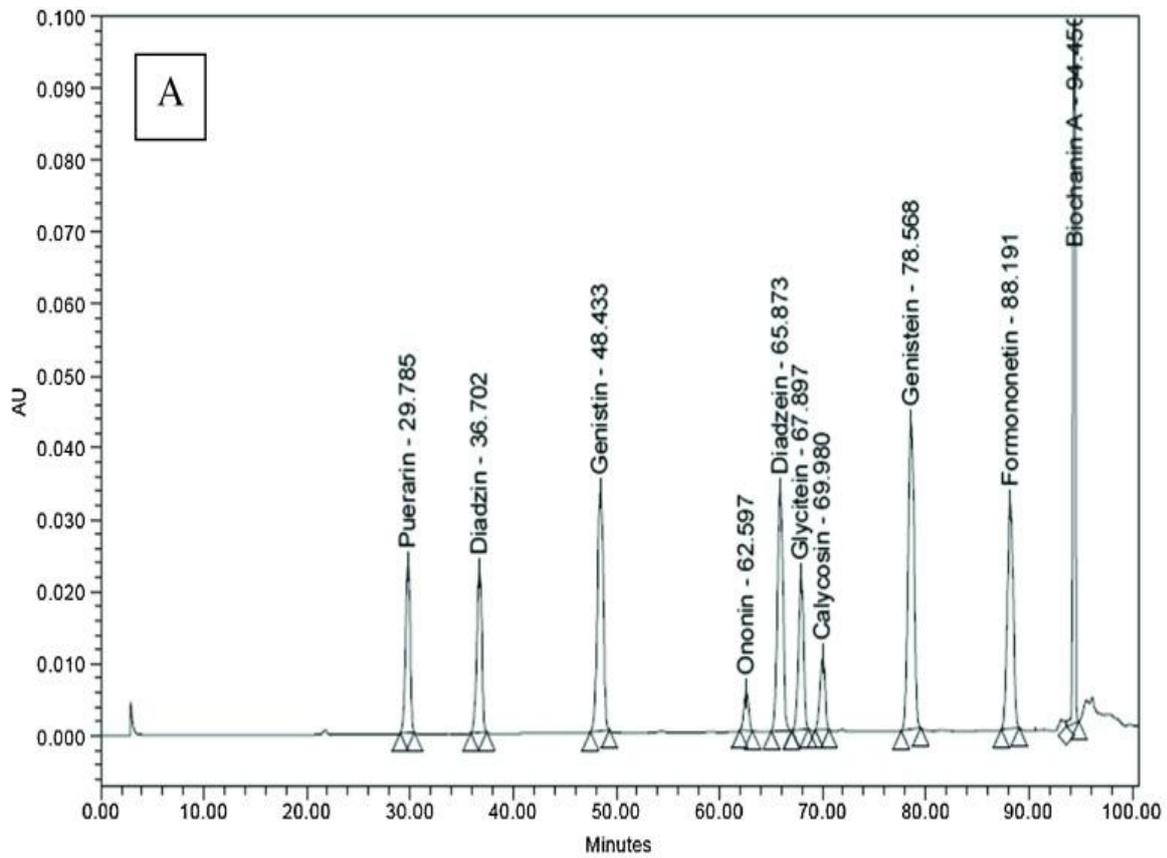
**Figure 8 : Comparaison de structure des flavonoïdes et isoflavones**

Par la méthode de HPLC, la puerarine, la daidzine et la daidzéine ont été identifiées comme les trois isoflavones majeurs isolés à partir des racines du kudzu et qui confèrent à cette plante son action sur la réduction de la consommation de l'alcool (Lin et Li., 1998; Jin et al., 2003). Il semblerait que la puerarine est celle qui est présente en quantité importante dont la teneur est évaluée à 33.6mg/g d'extrait de racine de kudzu (Tian et al., 2005 ; Reppert A. et al., 2008).



En plus des 3 composés cités précédemment, les isoflavones telsque la glycétine, la génistéine, la génistine, l'ononine, la calycosine, la biochanin A, la formononétine, la 3-methoxydaidzein, , la 5-hydroxy-ononine, la 6-o-acétylgénistéine, la 6-o-acétyldaidzine ont aussi été identifiés dans l'extrait de racine du kudzu par chromatographie ; la puérarine et la daidzéine sont présentes en quantité importante, ils représentent 95% de la teneur en isoflavones totaux (Kumari S. et al., 2015 ; Zhang D., et al., 2009 ; Li G. et al., 2010 ; Rong H. et al., 1998).





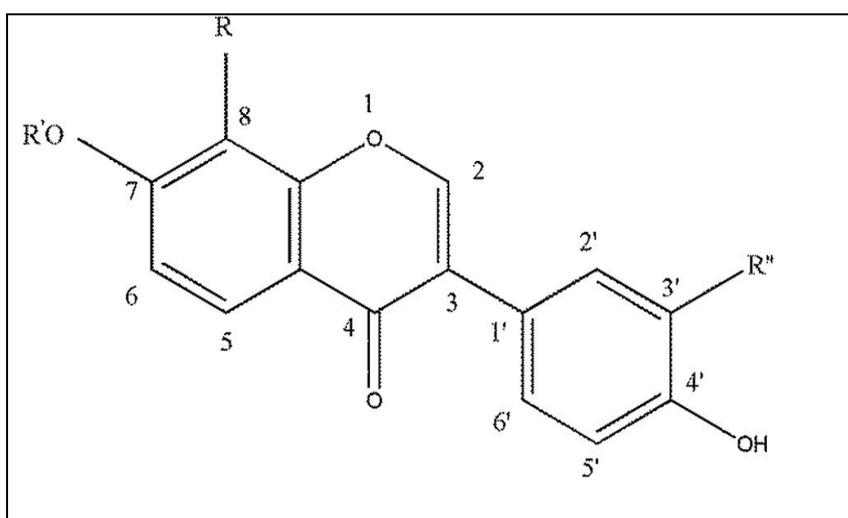
La rutine a aussi été isolée du *Pueraria lobata* par la méthode de l'électrophorèse par capillarité (Cheng G. et al., 2001).

Bien que présentes en quantité peu importante, la génistéine et la génistine ont aussi été isolées du kudzu par chromatographie liquide (Zhao C. et al., 2011)

La composition chimique de tiges et racines est la même; par conséquent les tiges peuvent être utilisées en substitution des racines si nécessaire (Zeng M. et al., 1999).

La puerarine, composant majeur, a une absorption rapide par voie orale; elle a une demi-vie de 4,3 heures et peut atteindre son pic après 2 heures d'administration. Son taux plasmatique reste encore à un niveau optimal même 8heures après la dernière administration (Penetar DM. et al., 2006)

### **II.6.1 Relation Structure-Activité**



La relation structure-activité de la daidzine et de ses analogues joue un rôle important dans l'activité thérapeutique de cette molécule. Il y a un potentiel important sur l'inhibition de la voie MAO/ALDH-2 selon les substitutions qui peuvent se faire en position 2, 5, 6, 8, 3', et 4'. Lorsque la substitution se fait en position 4', le composé formé est petit, polaire et aura la capacité de liaison à l'hydrogène ; ainsi la molécule formée sera un puissant inhibiteur de l'ALDH-2 alors que quand la substitution se fait en position 5, le composé formé est un inhibiteur peu puissant de l'ALDH-2 et beaucoup plus puissant de la MAO. En revanche, les substitutions en positions 2, 6, 8, et 3' n'ont aucune action inhibitrice de l'ALDH-2 ni de la

MAO. Ainsi l'isoflavone substitué en position 4' et 7 est celui qui a une puissante action contre l'alcool et ses effets. Le groupement fixé sur le 4' doit être petit, polaire et avoir la capacité de liaison avec l'atome H ; et le groupement fixé sur le 7 doit être un groupe alkyl à chaîne droite ayant une fonction polaire (Gao GY. Et al., 2003; Keung., 2003)

### **II.6.2 Mécanisme d'action des isoflavones du kudzu**

Le mécanisme d'action des isoflavones du kudzu impliqués dans la réduction de la consommation d'alcool n'est pas encore totalement élucidé cependant Rooke et al. démontrent que la daidzine est un inhibiteur puissant et sélectif de l'aldéhyde déshydrogénase de la mitochondrie (ALDH-2). Elle inhibe aussi la conversion des monoamines tels que la sérotonine (5-HT) et la dopamine (DA) en leurs métabolites respectifs 5-hydroxyindole-3-acétique (5-HIAA) et l'acide 3, 4-dihydroxyphenylacétique (DOPAC) dans les mitochondries de foie de rat (Rooke. et al., 2000)

Selon Keung, les analogues de la daidzine inhibant l'ALDH-2 et n'inhibant pas la MAO sont les composés ayant un effet antabuse important tandis que ceux qui inhibent également la MAO ne le sont pas. La voie MAO-ALDH-2 est le site d'action de la daidzine. (Keung WM., 2003; Keung., 2001)

Quant à la puerarine, elle est soit agoniste soit antagoniste des récepteurs 5-HT. Elle exerce une action hypothermique et antipyrétique par activation des récepteurs 5-HT1A et inhibition des récepteurs 5-HT2A (Chueh FS. et al, 2004).

### **II.6.3 Activités des isoflavones du kudzu**

Parmi les isoflavones du kudzu, la puerarine serait celle qui présente une activité antioxydante plus importante que la daidzine, la daidzéine et la génistéine (Cherdshawarsart W. et al., 2008).

### ▪ **Activité Phytoestrogénique**

Un phytoestrogène est une substance ayant une structure semblable à l'œstradiol, et capable d'induire ou modifier une réponse oestrogénique en se liant aux récepteurs des œstrogènes (Chen Y et al, 2011). Les phytoestrogènes se regroupent en trois classes dont les isoflavones, les coumestanes et les lignanes (Peeters PH. et al., 2003).

Les isoflavones ont une structure similaire au bêta-oestradiol, ils peuvent se lier aux récepteurs alpha et beta des œstrogènes et imiter l'action des œstrogènes sur les organes cibles (Choi et Ji., 2005 ; Delmonte P. et al., 2006 ; Vitale DC. et al, 2013 ).

Les isoflavones sont considérés comme des modulateurs des récepteurs aux oestrogènes (les SERM), ils ont une action ambivalente c'est-à-dire oestrogénique ou anti-oestrogénique ; or l'effet oestrogénique est plus faible que celui de l'œstrogène humain (Bruneton., 2016)

La puerarine et les autres isoflavones de *Pueraria lobata* possèdent la propriété d'agoniste partiel des récepteurs aux œstrogènes (Zheng G., et al, 2002).

On retrouve les mêmes isoflavones (puerarine, daidzéine, daidzine, génistéine et génistine) dans *Pueraria lobata* que dans *Pueraria mirifica* avec une différence en teneur dépendant des facteurs génétiques et environnementaux, cependant *Pueraria mirifica* contient moins de daidzéine que *Pueraria lobata* (Cherdshewasart W., et al., 2007)

### ▪ **Action sur le diabète et ses complications**

Le diabète est une maladie chronique, caractérisée par l'augmentation du taux du sucre dans le sang (>1.26g à jeûn). Elle est aussi considérée comme une inflammation ; or la puerarine est un composé ayant une action sur la glycémie et est anti-inflammatoire ; Elle peut donc traiter le diabète. (Xie W et Du L., 2011).

Chez les rats diabétiques, on a injecté une dose de puerarine à 15mg/kg. Après observation, on a constaté une diminution du taux de sucre dans le sang et aussi une augmentation du taux des protéines GLUT-4 (responsable du transport du glucose du sang vers les muscles où il sera stocké). Ainsi, la puerarine favorise l'utilisation du glucose présent dans le sang. (Hsu FL et al., 2003).

L'action de la puerarine contre les rétinopathies induites par le diabète a aussi été démontrée: 72 rats ont été divisés en trois groupes: le premier représentant le groupe contrôle, le second recevant la streptozotocine (toxine présente dans les cellules du pancréas et induisant le diabète) et le troisième, la streptozotocine et la puerarine. Après observation de la rétine des individus de chaque groupe par microscopie et analyse de l'expression des gènes VEGF et HIF-1alpha, les résultats ont montré que la rétinopathie avait diminué pour les personnes ayant reçu la puerarine dans leur traitement. Ainsi, la puerarine régule l'expression du VEGF et de HIF-1 alpha et protège contre la rétinopathie diabétique (Teng Y. et al., 2009)

La puerarine a aussi un effet dans le traitement de la cataracte induite par le diabète. Après avoir fait des tests sur des rats diabétiques, une opacité complète des lentilles a été observée dans le groupe témoin et une légère opacité dans le groupe recevant la puerarine a été constatée (Hao LN. et al., 2011).

#### ▪ **Action sur l'ostéoporose**

La puerarine joue un rôle important dans la prévention de l'ostéoporose. Elle a la capacité d'influencer la formation des os. Une étude faite sur les ostéoblastes isolés de crâne des rats nouveau-nés a montré que la viabilité des ostéoblastes mis en contact avec la puerarine à 40-80 mol/L avait augmenté. Ces rats avaient un taux d'os néoformés élevé par rapport aux rats témoins (6.35% vs 1.32%) (Zhang MY et al., 2012).

9 lapins blancs de la Nouvelle Zélande, sur lesquels 18 défauts osseux de 5 à 10mm ont été créés dans l'os pariétal ont été divisés en 3 groupes : un groupe témoin, un autre avec une matrice de collagène et la puerarine ; le dernier avec une matrice de collagène seule. Au bout de 14 jours, ces animaux ont été tués et les défauts osseux ont été préparés pour une évaluation histologique. On a constaté la formation des os nouveaux plus précisément 55.4% d'os néoformés étaient présents dans le groupe contenant la puerarine. Ceci permet de conclure que la puerarine stimule la formation osseuse (Wong R et Rabie B., 2007).

Elle inhibe la résorption osseuse et favorise la croissance des os longs chez la souris. Bien que le mécanisme d'action soit mal connu, la puerarine stimule d'une part aussi la prolifération et la différenciation des ostéoblastes chez les rats et d'autre part elle s'oppose et retarde

l'apoptose. La puerarine agit sur les deux récepteurs aux œstrogènes (alpha et beta) et elle fonctionne par activation de MEK/ERK et signalisation PI3K/Akt (Wang Y et al., 2013).

La puerarine stimule l'ostéoprotégérine (OPG) et inhibe le RANK-L et l'interleukine 6 (IL-6), son action sur l'OPG et l'expression de RANK-L se fait par les récepteurs ER alpha et beta (Wang Y et al., 2014).

- **Effet sur le foie :**

Des rats wistars séparés en 3 groupes dont le premier étant le groupe témoin (Groupe A), recevant une injection de sodium; au deuxième on injecte du sodium et 800mg/kg d'éthanol à 40% pendant 5jours (Groupe B); et au troisième groupe, on injecte de l'éthanol à la même dose que le groupe B ainsi que la puerarine à 200mg/kg pendant 5jours (Groupe C). Les lobes gauches du foie ont été prélevés et il a été observé les taux de MDA, SOD et GPX dans le plasma et dans l'homogénat du foie. Le constat final est que le taux de MDA dans le plasma et homogénat du foie est plus élevé dans le groupe B que dans le groupe A et plus faible dans le groupe C que dans le groupe B. En revanche, les taux de SOD et GPX sont opposés à ceux de MDA. Au microscope optique, le foie des rats du groupe B présentait une structure peu claire des lobules hépatiques, une dégénérescence lipidique diffuse des cellules hépatiques, un gonflement cellulaire et une nécrose alors que le foie des rats du groupe C avait une structure bien claire. Et au microscope électronique, les cellules du groupe A faisaient apparaître une dégénérescence lipidique, une réduction des organes cellulaires, un élargissement du réticulum endoplasmique, une réduction de la quantité d'hepatines et un gonflement des mitochondries. Dans le groupe C, il a été constaté des légers changements pathologiques. Tout ceci permet de dire que la puerarine protège les cellules hépatiques contre le stress oxydatif induit par l'alcool (Zhao M. et al., 2010).

- **Effet sur le cœur**

Des rats males ont été séparés en deux groupes dans le but d'étudier l'effet protecteur cardiaque de la puerarine contre l'alcoolisme aigu et chronique. Le 1er groupe reçoit la puerarine et le 2<sup>nd</sup> groupe sert de témoin. Les niveaux de l'AST et de la CPK furent déterminés grâce à une méthode enzymatique. Après l'expérience, les résultats des 2 groupes ont été observés et comparés: une réduction du taux d'AST et la CPK dans le cœur ainsi que

dans le sérum a été constatée. On en déduit que la puerarine peut protéger des blessures myocardiques induites par l'alcoolisme aigu ou chronique chez les rats (Cui SQ., 2011).

- **Effet sur l'ostéonécrose**

Des études suggèrent que l'alcool peut entraîner l'hypertrophie et la prolifération des cellules graisseuses, la dégénérescence graisseuse des ostéocytes avec trabecules plus minces et clairsemés. Une hypothèse émise affirme que la puerarine pourrait prévenir l'ostéonécrose induite par l'alcool et cela par le biais de ses propriétés anti-oxydantes et anti-thrombotiques. Elle inhibe donc la différenciation adipocytaire des cellules souches mésenchymateuses et la dégénérescence graisseuse des ostéocytes induite par l'alcool. Ainsi, la puerarine diminue donc l'expression de PPAR $\gamma$ , qui est un facteur important dans l'adipogénèse de transcription (Wang Y. et al., 2008).

# III. RÔLE DES ISOFLAVONES DU KUDZU DANS LE SEVRAGE ALCOOLIQUE

## III.1 Rappel sur l'alcoolisme

### III.1.1 Définition

L'alcool est une substance psychoactive, la plus consommée et une cause majeure des mortalités et morbidités en France voire dans le monde. C'est un produit pouvant entraîner une addiction, agissant sur le système de récompense comme la nicotine, la cocaïne, les benzodiazépines, les opiacés ou autres. Le syndrome de la dépendance alcoolique (ou l'alcoolisme) est caractérisé par une consommation excessive de l'alcool, qui conduit à un désir puissant et persistant de boire et à une consommation plus importante celle qui est recommandée (Lejoyeux M., 2013).

L'OMS définit le mésusage des boissons alcoolisées à partir d'une consommation de plus de 4 verres par occasion soit plus de 3 verres par jour pour un homme et plus de 2 verres par jour pour une femme [6].

Un verre de boissons apporte environ 10g d'alcool pur; ce qui correspond à un verre standard. Ceci est représenté par la figure ci-dessous:



**Figure 9: Schéma d'équivalence d'un verre standard**

La notion de verre standard est utilisée pour mesurer la consommation de l'alcool. Cette mesure est la première étape utilisée par le médecin addictologue pour objectiver la consommation, et permettre dans un deuxième temps l'élaboration d'une stratégie thérapeutique pour réduire la quantité consommée. Cependant l'outil diagnostique est fourni par le DSM-5 (la 5ème édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, éditée par la Société Américaine de Psychiatrie en 2013). Cet ouvrage fournit une liste de critères utilisés dans le but de guider et d'établir un diagnostic de Trouble de l'Usage d'Alcool (TUA). Il permet une évaluation fine et personnalisée du sujet avec la possibilité de lui offrir un programme de prise en charge spécifiquement adapté aux répercussions identifiées de son usage d'alcool. Le DSM-5 combine les diagnostics d'abus et de dépendance à une substance, décrites dans le précédent ouvrage (DSM-4), en un seul diagnostic de troubles d'utilisation de la substance, l'alcool (TUA). L'addiction est ici définie comme un comportement pathologique de consommation d'alcool, dû à un dysfonctionnement du circuit cérébral de la récompense, dysfonctionnement engendré par la consommation chronique et abusive d'alcool. Cette consommation excessive chronique entraîne la mise en place de renforcement négatif où la substance est prise pour lever les symptômes de manque, tandis que les mécanismes de renforcement positif, où l'alcool est consommé pour ses effets plaisants, diminuent, voire peuvent disparaître. Dans le DSM-5, l'évaluation repose sur 11 critères (ou aspects cliniques) sur une période de 12 mois. Au moins deux critères suffisent pour établir un diagnostic d'alcoolodépendance (O'Brien C; 2010).

La mesure de la sévérité du TUA peut s'obtenir par la simple addition du nombre de critères présents (cf. Annexe).

### **III.1.2 Epidémiologie**

L'alcool est aujourd'hui l'une des premières causes de morbidité et de mortalité dans le monde ; en France, le nombre d'alcoolodépendants est estimé à 1.5 million de personnes, et 2.5million de consommateurs à risque de devenir alcoolique [6].

Lorsque l'arrêt de l'alcool ou sa suppression totale provoque un malaise psychique et/ou des troubles psychiques, il est fait état de dépendance alcoolique; dans ce cas, le sevrage doit se faire de manière progressive afin d'éviter tous symptômes associés au syndrome du sevrage. Ils s'observent à partir des éléments ci-après : l'anxiété, les tremblements, les sueurs, l'agitation, la tachycardie, la fièvre ; et dans les cas les plus graves, des crises convulsives apparaissent allant jusqu'aux troubles de la conscience, et delirium tremens à la nécessité d'une hospitalisation [7].

### **III.1.3 Mécanisme d'action de l'alcool dans l'organisme**

Au niveau du cerveau, l'alcool se lie aux nombreux récepteurs du SNC tels que les récepteurs du glutamate NMDA, les récepteurs GABA, les récepteurs sérotoninergiques et nicotiques. Il joue aussi un rôle dans la libération de la dopamine.

#### ➤ Action sur les récepteurs GABA :

L'alcool est un agoniste du GABA, il se fixe sur les récepteurs spécifiques, amplifie son action en permettant au canal de rester ouvert le plus longtemps possible. Ceci entraîne une entrée importante d'ions chlores dans la cellule et rend le neurone moins excitable. D'où l'effet sédatif de la personne alcoolique. Ainsi une consommation chronique d'alcool occasionne une désensibilisation des récepteurs du GABA.

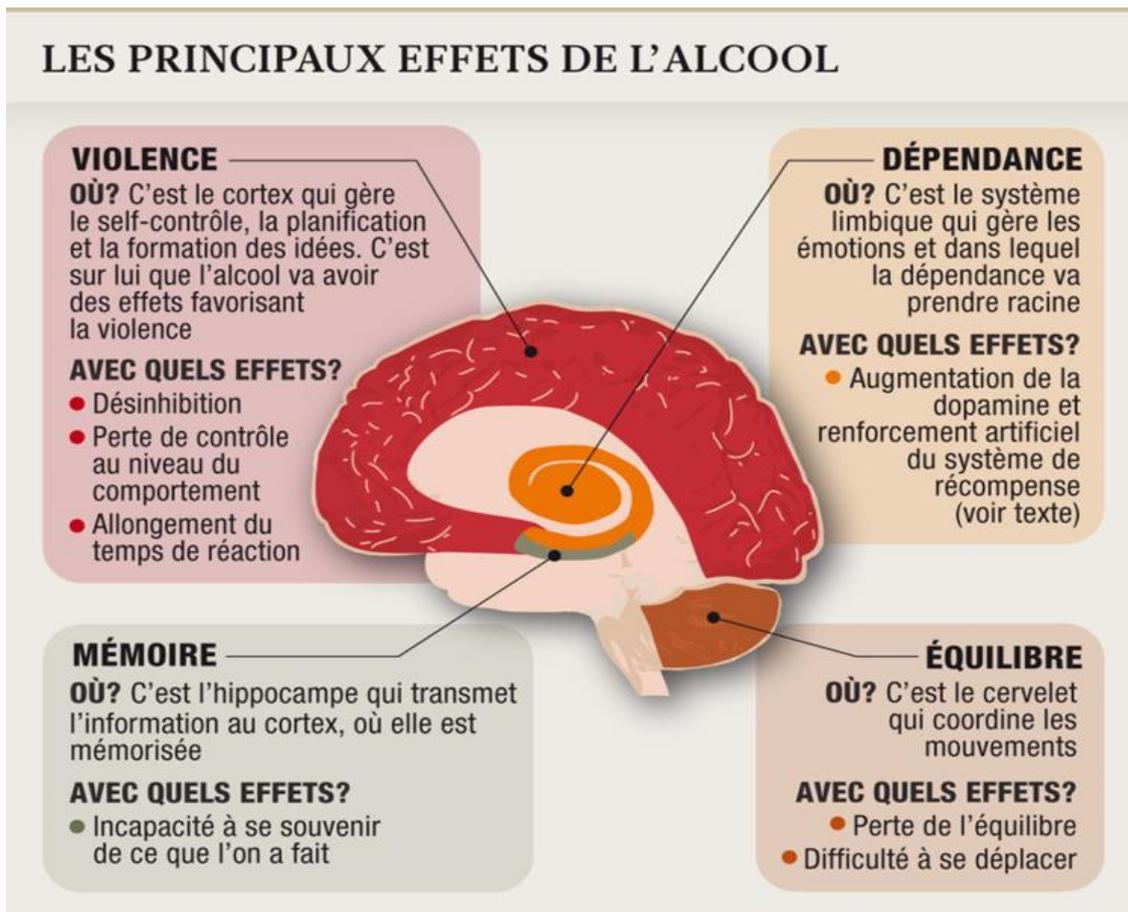
#### ➤ Action sur les récepteurs NMDA du glutamate :

Les récepteurs NMDA activent les régions cérébrales à l'origine de nos comportements, il y a donc une action sur le processus de mémorisation et apprentissage. Cependant l'alcool en se fixant sur ces récepteurs, bloque leur action et donc modifie la capacité de mémorisation de l'individu alcoolique. Une consommation chronique provoque donc une hypersensibilité des récepteurs NMDA.

#### ➤ Action sur la dopamine :

L'alcool joue un rôle dans la libération de la dopamine dans le système méso-cortico-limbique. Ce dernier est une région du cerveau où naissent les émotions, les désirs, les envies, les besoins vitaux (se nourrir, se reproduire...). Normalement la dopamine sécrétée est ensuite

oxydée au niveau de synapse par les enzymes ALDH et MAO ; Ces enzymes ALDH et MAO ne seront plus mobilisées pour la dégradation de la dopamine mais plutôt pour la dégradation de l'alcool. Dès lors, la dopamine se retrouve en quantité importante au niveau de la synapse et se transforme en THP (identique à la morphine). Il y a donc présence des quantités importantes de la THP dans le cerveau, susceptibles de conduire à l'euphorie chez l'alcoolique. Ce dernier développe ainsi une dépendance à la THP en raison d'un alcoolisme chronique [9].



**Figure 10 : Schéma des effets de l'alcool sur le cerveau**

Après absorption l'alcool passe dans le sang, il est ensuite transporté dans l'organisme, notamment dans le cerveau. Son élimination se fait à 95% par le foie et 5% par les urines, la sueur, les poumons (air expiré) et la salive. L'alcool est une substance psychoactive c'est-à-dire capable de modifier l'activité du cerveau. A fortes doses il conduit à un état d'ivresse, une mauvaise coordination des mouvements, une élocution troublée, une baisse des reflexes et

de la vigilance et un état de somnolence pouvant aller jusqu'à une perte de mémoire allant jusqu'au trou noir. Et à très fortes doses, il provoque le coma éthylique et la personne doit être traitée en urgence sinon elle court un risque de mort [6].

➤ Métabolisme de l'alcool



E1: Alcool déshydrogénase

E2: Aldéhyde déshydrogénase

Le métabolisme hépatique de l'alcool se fait par une succession des oxydations par deux enzymes: l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase; ces oxydations sont couplées à la réduction de NAD en NADH (Chavagnat JJ. et Lévy-Chavagnat D., 2015).

### **III.1.4 La prise en charge du sevrage alcoolique**

Le premier traitement consiste en l'abstinence en toute sécurité. Les médicaments les plus utilisés font partie de la classe des benzodiazépines (diazépam et oxazepam le plus souvent), donnés en première intention. Ils permettent de limiter les symptômes associés au sevrage et sont souvent associés aux vitamines (B1 et PP), qui viennent compenser les carences chez les personnes alcoolo-dépendantes. Ces carences peuvent être à l'origine des certains troubles neurologiques (Cahier du moniteur, 2015).

**Tableau 2 : Médicaments du sevrage alcoolique**

<b><u>Spécialités</u></b>	<b><u>Mécanisme d'action</u></b>	<b><u>Indication</u></b>	<b><u>Posologie</u></b>	<b><u>Effets indésirables</u></b>
Diazepam (Valium)	Benzodiazépine, Agoniste du GABA	Limite le syndrome de sevrage (agitation, tremblements...)	10mg 1 à 4 fois/j selon protocole	Dépendance physique et psychique, somnolence...
Acamprosate (Aotal)	Agoniste GABAergiques et antagoniste des acides aminés excitateurs.	Aide au maintien de l'abstinence	<60kg : 4cp/j >60kg : 6cp/j	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées...
Naltrexone (Revia)	Antagoniste des récepteurs $\mu$ et $\delta$ des opiacés	Aide au maintien de l'abstinence	1cp/j	Troubles dig, céphalées, insomnie...
Disulfirame (Esperal)	Inhibiteur de l'acétaldéhyde déshydrogénase (effet antabuse)	Prévention de la rechute	$\frac{1}{2}$ à 1cp/j	Troubles dig, augmentation des transaminases
Nalmefène (Selincro)	Antagoniste des récepteurs $\mu$ et $\delta$ des opiacés, agoniste partiel des récepteurs $\kappa$	Réduction de la consommation chez le patient alcooldépendant	1cp si besoin	Fatigue, nausées, vomissements
Baclofène (Lioresal)	Agoniste GABA-B	Aide au maintien de l'abstinence et réduction de la consommation	Variable en fonction de l'efficacité	Sédation, somnolence, convulsion, asthénie...

### **III. 2 Action des isoflavones du kudzu sur l'alcoolisme**

Le kudzu est l'une des premières plantes médicinales utilisées traditionnellement dans la médecine chinoise, notamment pour son effet contre l'abus de l'alcool. (Keung WM. et Vallee BL., 1998). Le kudzu semble être une des plantes efficaces dans la réduction de la consommation de l'alcool chez les sujets alcooliques (Carai MA. et al., 2000).

Il semblerait qu'un extrait de kudzu soit plus avantageux que le kudzu brut car ce dernier est moins concentré en isoflavones, il contient 0.61 à 0.92% de puerarine et 0.10 à 0.17% de daidzine, et dans ce cas, il faut des quantités importantes de puerarine et daidzine pour avoir un effet thérapeutique alors qu'un extrait de kudzu peut contenir 20 à 30% de puerarine, 3 à 5% de daidzéine et 1 à 3 % de daidzine et ne nécessite que de faibles quantités d'isoflavones pour avoir l'effet thérapeutique recherché. L'extrait de kudzu contient 25% de puerarine, 5% de daidzeine et 2.5% de daidzine par rapport à la masse totale ; ces quantités sont idéales pour un traitement de l'intoxication à l'alcool. (Lukas S. et Lee D., 2002)

FIG. 2

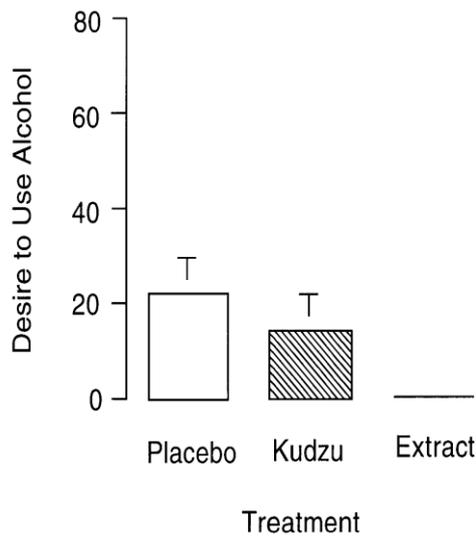
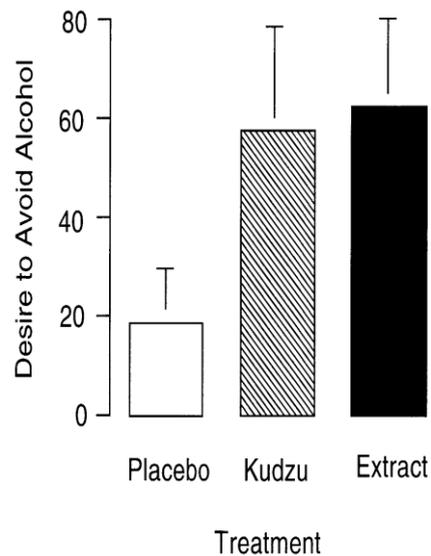


FIG. 3



### **III.2.1 Action sur la réduction de la consommation de l'alcool**

#### ➤ Etudes sur les animaux

Une étude a été réalisée dans un laboratoire chez les rats et hamsters afin de montrer la capacité du kudzu à réduire la consommation de l'alcool. Ces animaux (mâles et femelles) ont été divisés en deux groupes dont un recevant un traitement par le kudzu pendant 7 jours et l'autre recevant le placebo. Après ces 7 jours de traitement, ces animaux ont été mis en présence de leurs bières préférées et leurs comportements ont été observés: une réduction significative du nombre de bières consommées, une diminution du volume de gorgée, une augmentation du temps de consommation pour chaque bière chez les sujets traités par le kudzu ont été constatés. Et aucun effet indésirable n'a été constaté chez le groupe sous kudzu. Cette étude a permis de conclure que le kudzu diminue bien la consommation d'alcool (Lukas SE et al., 2005).

L'utilisation des composés majeurs du kudzu à savoir la puerarine, la daidzeine et la daidzine étant les composés majeurs du Kudzu a conduit à une étude a été réalisée sur des rats, dans le but de déterminer l'action de ces 3 composés contre l'abus de l'alcool (Lin RC et Li TK., 1998). Selon cette étude, la daidzine et la daidzéine raccourcissent le temps de sommeil induit chez les rats qui ont pris l'alcool. Lorsque la daidzine a été donnée aux animaux en même temps que l'alcool par voie orale, le taux d'alcoolémie était à son pic plus tard par rapport aux rats témoins qui n'avaient reçu que l'alcool. Par conséquent, lorsque le traitement par les isoflavones a été arrêté, la consommation d'alcool chez ces animaux revenait à son niveau de base. Chez les hamsters dorés, qui sont des grands consommateurs d'alcool, un extrait brut de kudzu à dose de 1.5g/kg/j, supprimait de manière significative l'apport d'éthanol. Ce phénomène est dû à la daidzine et la daidzeine qui suppriment la consommation aux doses respectives de 230mg/kg/j et 150mg/kg/j. (Keung WM. et Vallee BL., 1993).

Afin de tester l'efficacité de la daidzine dans la réduction de la consommation alcoolique, des rats ont été divisés en 2 groupes dont le premier recevant de l'éthanol à 40% (3g/kg du poids corporel) par voie orale et le second recevant la daidzine à 30mg/kg et de l'éthanol par voie orale. Après observation, l'alcoolémie a augmenté 30minutes après l'ingestion de l'alcool pour atteindre une dose de 1.77+/-0.14mg/ml dans le premier groupe tandis que dans le second groupe une augmentation de l'alcoolémie a été constatée, après 90minutes d'ingestion

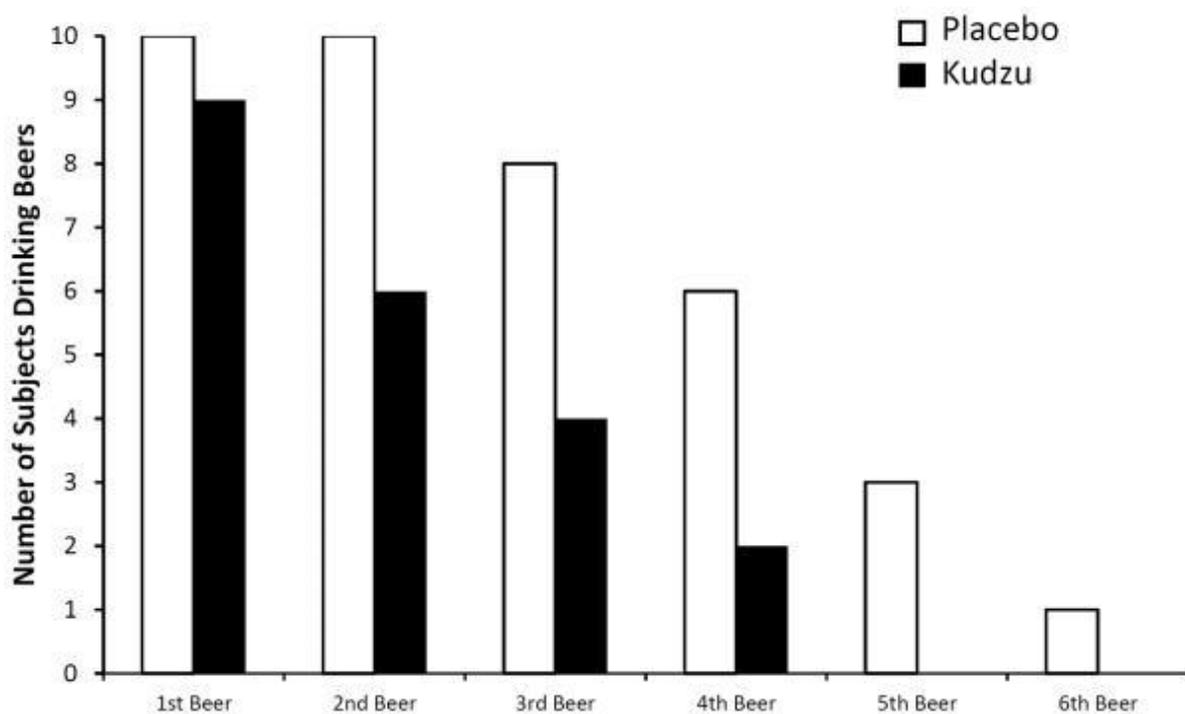
de l'alcool pour atteindre  $1.20 \pm 0.30$  mg/ml. la conclusion est que la daidzine permet de retarder l'alcoolémie maximale. Elle raccourcit aussi le temps de sommeil (Xie CI. et al., 1994)

Une autre étude sur les rats a été faite dans le but d'étudier l'action sur la dépendance alcoolique de la daidzine, la daidzéine et la puerarine. Une dose de 100mg/kg/j a été administrée à ces rats. Les 3 composés ont diminué l'absorption de l'éthanol selon le schéma suivant: 75% pour la daidzéine, 50% pour la daidzine et 40% pour la puerarine. En outre, une augmentation de la consommation de l'eau a été parallèlement observée en même temps que la diminution de la consommation d'alcool et du volume total ingurgité. Cette diminution de la consommation d'alcool prend effet après un jour de traitement par ces isoflavones, et elle est maximale au bout de deux jours. Par conséquent, cet effet est réversible car on a constaté que l'alcoolisme est revenu à l'état initial deux jours après l'arrêt du traitement (Lin RC et al., 1996).

#### ➤ Etudes Chez l'Homme

Une étude en double aveugle contrôlée par placebo a été faite dans le but d'évaluer la capacité de la puerarine (composant majeur de *pueraria lobata*), à réduire la consommation de l'alcool chez l'Homme. Pendant une semaine on a administré 1200mg/j de puerarine à 10 volontaires et l'autre groupe recevant le placebo. Les participants ont eu accès à 6 bouteilles de leur bière favorite et de l'eau ainsi que du jus tous les jours; le temps de consommation et la quantité totale consommée ont été enregistrés. Les participants traités par placebo ont consommé  $3.5(\pm 0.55)$  bières/j et  $2.4(\pm 0.41)$ /j pour ceux traités par la puérarine. La quantité de bière consommée avait diminué ainsi que la taille de la gorgée pour le groupe sous puérarine, les participants prenaient plus de temps pour terminer une bière en prenant de plus en plus de gorgée. Une lenteur à l'ouverture d'une prochaine bière a aussi été observée. Les chercheurs ont conclu que la puérarine, composant actif du kudzu peut modifier la consommation de l'alcool chez les humains à dose de 1200mg/jour et elle influence considérablement les habitudes des consommateurs. Le kudzu peut donc être utilisé pour aider les alcooliques à se sevrer de leur boisson favorite (Penetar DM. Et al., 2012).

Une étude contre placebo a été réalisée sur 20 participants volontaires, séparés en deux groupes de 10 personnes. Le premier groupe reçoit le placebo en traitement et l'autre groupe reçoit 2g d'extrait de racine de kudzu dont 520mg d'isoflavones. Ces 520 mg représentent 26% de la teneur en isoflavones. Ces personnes ont été mises en présence de l'alcool, de l'eau et aussi du jus. Le résultat montre le passage de 3.0+/-1.7 boissons consommées avant le traitement à 1.9+/- 1.3boissons consommées après le traitement par kudzu; dans le groupe placebo il y a un passage de 2.7+/-0.78 avant traitement à 3.4+/-1.1 boissons consommées. L'effet observé est la réduction de la consommation de l'alcool dans le groupe traité par le kudzu. Ceci permet de dire qu'un extrait de racine du kudzu peut être un traitement efficace dans la réduction de la consommation de l'alcool et donc dans le sevrage alcoolique (Penetar DM. et al., 2015).



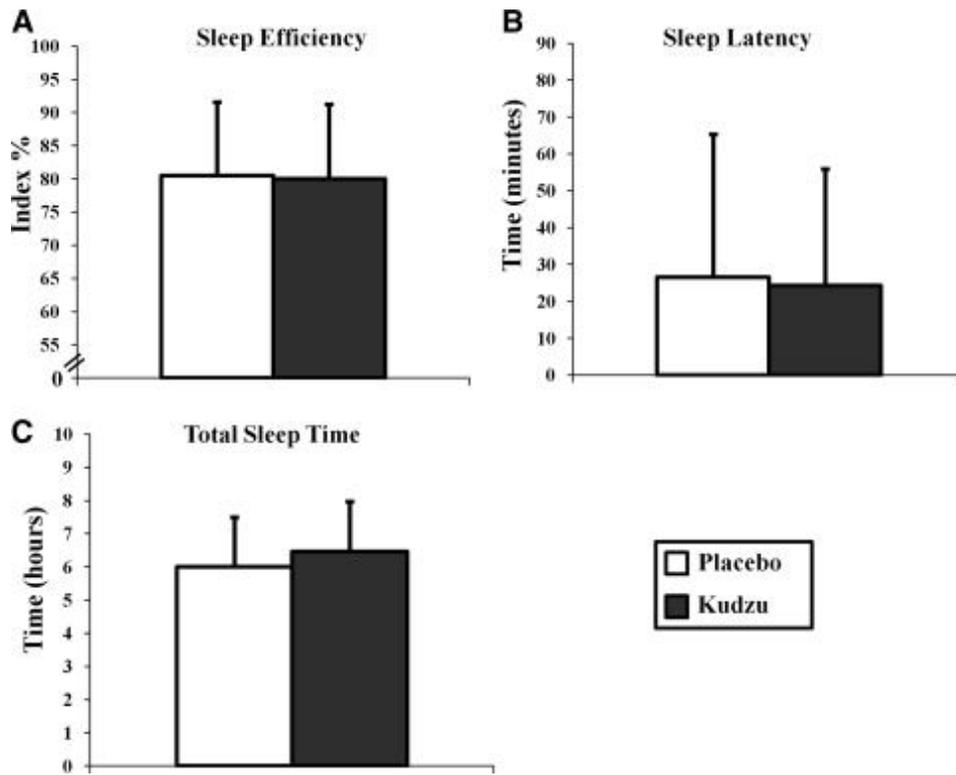
Une autre étude en double aveugle contre placebo a été réalisée sur de gros buveurs (consommant 27.6+/-6.5 bières/semaine), âgés de 17 à 33, divisés en 2 groupes dont un traité par le kudzu et l'autre par le placebo pendant 4 semaines. Un extrait standardisé de racine de kudzu leur a été administré à la posologie de 2 capsules de 500mg de kudzu contenant 125mg d'isoflavones pour chaque capsule, 3 fois par jour. Ce qui équivaut à 3g d'extrait dont 750mg d'isoflavones par jour. Le groupe placebo a reçu les capsules de gélatine à la même posologie. Après les 4 semaines de traitement, le résultat a montré une diminution de la consommation de boissons de 34 à 57% par semaine en revanche, aucun effet indésirable n'a été signalé. Ainsi l'extrait de racine de kudzu agit bien sur la réduction de la consommation alcoolique (Lukas SE. Et al., 2013).

### **III.2.2 Action sur les symptômes du sevrage**

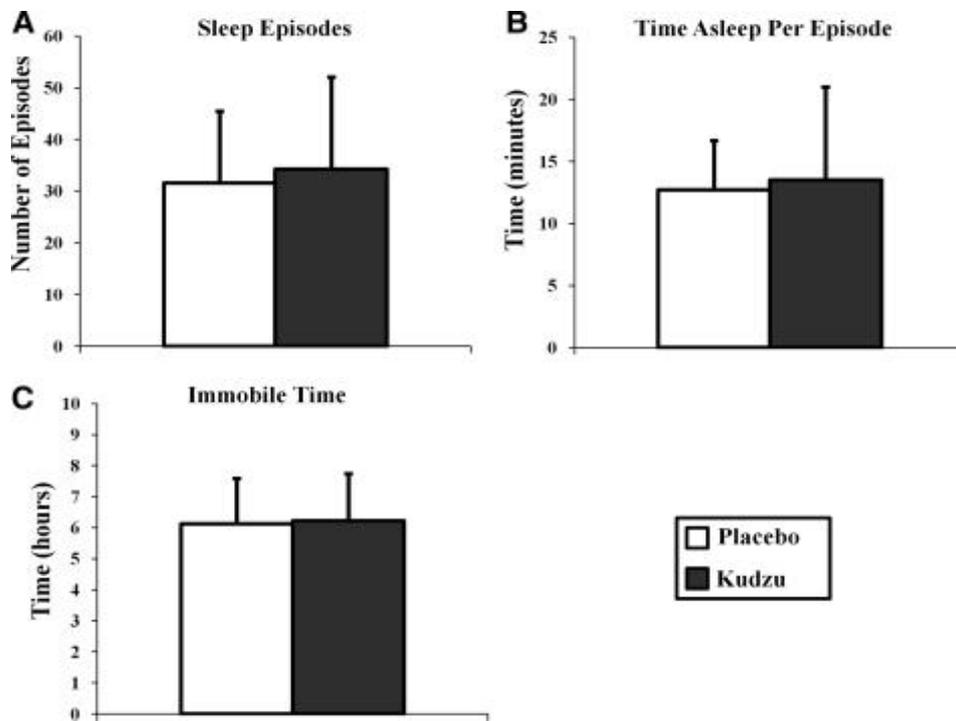
Les isoflavones du kudzu suppriment la consommation de l'alcool mais agissent aussi sur les symptômes du sevrage alcoolique. Cependant, ils n'agissent pas sur l'alcoolémie (Benlhabib E. et al., 2004)

Pour tester l'action du kudzu sur les troubles du sommeil chez les buveurs, une étude a été réalisée en double aveugle contrôlée par placebo. En général, chez les alcooliques, le sevrage est associé aux troubles du sommeil car la plupart des médicaments utilisés pour traiter la dépendance affectent le sommeil. Au cours de cette étude les participants ont été traité par l'extrait de racine du kudzu pendant 9 jours, or aucune incidence n'a été détecté sur le cycle du sommeil, c'est-à-dire que ni la qualité (épisodes de veille, latence du sommeil) ni la quantité (temps de sommeil par nuit) n'ont été affecté. À la différence des autres traitements du sevrage alcoolique, le kudzu ne produit pas de troubles du sommeil. Le kudzu serait probablement un traitement potentiel pour le sevrage alcoolique (Bracken BK. et al., 2011; Lin RC. et Li TK., 1998).

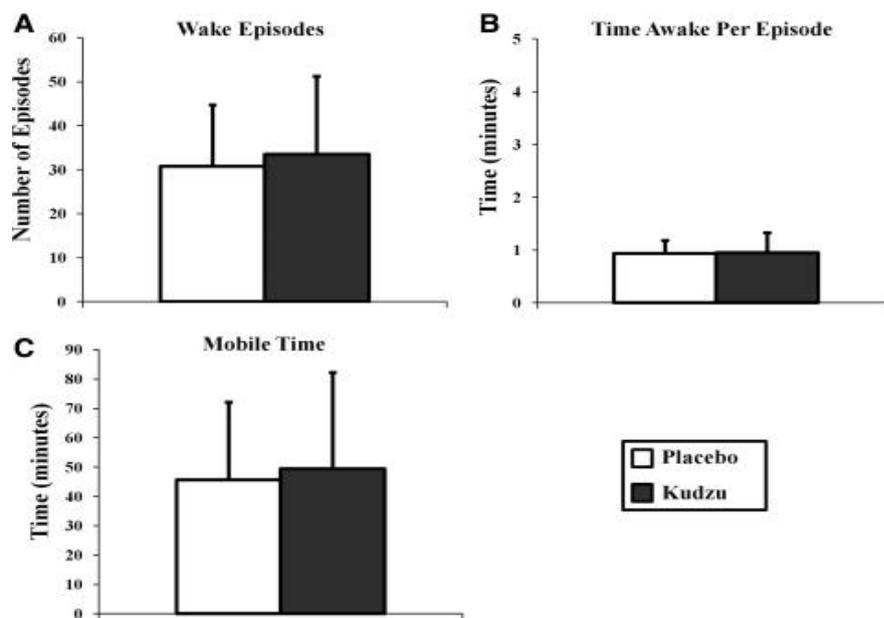
L'extrait de racine de kudzu ici présent est dosé à 500mg dont 125mg d'isoflavones repartis ainsi 19% puerarine, 4% de daidzine, et 2% de daidzeine. (Bracken BK. et al., 2011).



**Effets d'extrait de racine de kudzu sur l'efficacité du sommeil**



**Effets d'extrait de racine du kudzu sur le nombre d'épisodes de sommeil**



### Effets d'extrait de racine du kudzu sur le nombre d'épisodes de veille

Selon une hypothèse établie, la puerarine aurait une action sur les effets anxiogènes du sevrage alcoolique. Il semblerait également que la puerarine aurait des effets similaires à ceux de l'antagoniste des benzodiazépines, le flumazénil à 15mg/kg et ceux de l'antagoniste de 5-HT<sub>2C</sub> à 1mg/kg. Au cours de cette étude, la puerarine a été administrée trente minutes avant l'expérience aux rats témoins; plus tard des substances anxiogènes leur ont été administrées (un agoniste de benzodiazépine et un agoniste de 5-HT<sub>2C</sub>). Il s'est avéré que la puerarine contrecarre de manière significative l'action anxiogène de ces composés (Overstreet et al., 2003).

## **V. TOXICITE ET CONSEILS A L'OFFICINE**

### **V.1 Toxicité liée aux phytoestrogènes**

Dans les pays de l'Est (en Asie), l'incidence du cancer du sein est environ 1/3 inférieure à celle des pays occidentaux grâce à leur alimentation riche en phytoestrogènes (Rice S. et Whitehead SA., 2006) ; Il semblerait que l'ingestion des phytoestrogènes avant la puberté aurait une activité protectrice contre le cancer, car à ce stade, la glande mammaire est immature (Limer JL. Et al., 2004). Une forte consommation des phytoestrogènes pendant l'adolescence est donc associée à une réduction du risque de cancer du sein en âge adulte (Shu XO. et al., 2001).

Le risque du cancer du sein est donc lié à l'apport des phytoestrogènes ; chez les femmes asiatiques consommant au moins une fois/semaine des phytoestrogènes, une diminution significative du risque du cancer du sein a été constatée (Wu AH. et al., 2002).

Le cancer du sein est hormonodépendant, or l'administration des phytoestrogènes augmenterait le taux d'oestrogènes et donc favoriserait le cancer (Rice S. et Whitehead SA., 2006)

Pour sa part, la génistéine présente une action agoniste des oestrogènes, elle stimule la croissance des cellules tumorales responsables du cancer du sein hormonodépendant et interfère avec l'action antitumorale du tamoxifène (Helferich WG. et al., 2008)

La génistéine agit comme un agoniste de l'oestrogène in vivo et in vitro, et entraîne la prolifération des cellules du cancer du sein (MCF-7) et induit l'expression du gène pS2 (Hsieh CY. Et al., 1998)

Il n'existe donc pas de conclusions concrètes sur la consommation des phytoestrogènes qui serait à l'origine d'un cancer, car les preuves sont très contardictaires (Gikas PD. et al.2005).

La contradiction des études sur le rapport phytoestrogènes et cancer du sein révèle la contre-indication du kudzu en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer hormonodépendant.

## **V.2 Hépatotoxicité**

Une étude plus récente aborde l'effet hépatotoxique sur les souris pour des doses élevées d'extrait de racine du kudzu (100 à 400mg/100g de poids corporel) ou pour une utilisation en continu pendant 30 jours pour des doses de 5 à 100mg/100g de poids corporel. Dans cette étude ces animaux ont reçu 10mg d'extrait de racine de kudzu par jour pendant 28 jours, après cela une augmentation des paramètres biochimiques ASAT et ALAT a été observée, d'autre part des cellules hépatiques ont été mises en culture avec le même extrait pendant 2 heures et des modifications histopathologiques ont été décrites. (Wang D. et al., 2015)

Des études plus approfondies seraient donc nécessaires pour confirmer cette toxicité.

## **V.3 Conseils à l'officine**

La richesse de la racine de kudzu principalement *Pueraria lobata* en puerarine daidzine, daidzéine lui confère son pouvoir thérapeutique dans l'aide au sevrage alcoolique.

Bien que l'ANSM recommande une dose maximale de 1mg/kg/j d'isoflavones, les études, la dose journalière idéale d'extrait de racine de kudzu pour avoir un effet thérapeutique est comprise entre 2g et 3g d'extrait avec une concentration maximale en isoflavones de 750mg ou encore 150 à 250mg par prise. Ce qui représente la teneur en isoflavones de 25% vue au cours des études précédentes.

Généralement en officine, l'extrait de racine de kudzu se retrouve sous forme poudre contenue dans une gélule.



### Posologie

- Décoction: 10g de racines concassées dans 50 cl d'eau bouillante. Laisser chauffer quelques instants à feu doux puis filtrer. Prendre une demi-tasse 4fois/jour
- Poudre : 500mg 3 à 6 fois/jour
- Extrait sec : 300mg 3à 6 fois/ jour
- Extrait fluide : 60 gouttes dans 1 verre d'eau, 3 à 6 fois/jour

(Selection du Reader's Digest, 2008)

## **CONCLUSION**

Comme nous avons pu le voir tout au long de ce travail, Le kudzu, plante très envahissante, se présente sous deux variétés *Pueraria lobata* et *Pueraria thomsonii* et renferme de nombreux composés notamment les isoflavones.

Ces isoflavones (puerarine, daidzéine, et daidzine) sont à l'origine de l'action du kudzu dans le sevrage alcoolique. Cette action repose principalement sur la daidzine, par sa capacité d'inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase (enzyme responsable de la dégradation de l'alcool) entraînant un effet antabuse chez les alcooliques et donc un dégoût de l'alcool.

Bien que les études soient encore contradictoires, le kudzu serait donc un traitement ou une alternative potentielle pour la réduction de la consommation alcoolique et une aide au sevrage alcoolique ; et la teneur retenue en isoflavones pour avoir un effet thérapeutique est 25% pour 3g d'extrait de racine du kudzu.

Des données sont encore incertaines pour conclure sur l'action du kudzu dans le sevrage alcoolique; il faudrait donc plusieurs autres études pour valider définitivement cette activité.

Des recherches plus approfondies permettraient très prochainement au Kudzu de coloniser la plupart des pharmacies en France.

## **Bibliographie**

- Benlhabib E., Baker JI., Keyler DE., Singh AK ; 2004 ; Kudzu root extract suppresses voluntary alcohol intake and alcohol withdrawal symptoms in P rats receiving free access to water and alcohol ; Journal of medicine food, 7(2) : 168-179
- Bracken BK., Penetar DM., Maclean RR., Lucas SE. ; 2011 ; Kudzu root extract does not perturb the sleep/wake cycle of moderate drinkers ; J Altern Complement Med, 17, 10 : 961-966
- Carai MA., Agabio R., Bombardelli E., Bourov I., Gessa GL., Lobina C., Morazzoni P., Pani M., Reali R., Vacca G., Colombo G. ; 2000 ; Potential use medicinal plants in the treatment of alcoholism ; Fitoterapia, 71 Suppl.1, S38-42
- Chavagnat JJ., Lévy-Chavagnat D. ; 2015 ; Les médicaments du sevrage et de la réduction de la consommation ; actualités pharmaceutiques, 54 : 26-34
- Chen G., Zhang J., Jiannong Y. ; 2001 ; Determination of puerarin, daidzein, and rutin in *Pueraria lobata* (wild.) ohwi by capillary electrophoresis with electrochemical detection ; Journal of chromatography A., 923 (1-2) : 255-262
- Cherdshewasart W., Subtang S., Dahlan W. ; 2007 ; Major isoflavonoid contents of the phytoestrogen rich-herb *Pueraria mirifica* in comparison with *Pueraria lobata* ; Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 43 (2) : 428-434
- Cherdshewasart W., Sutjit W. ; 2008 ; Correlation of antioxidant activity and major isoflavonoid contents of the phytoestrogen-rich *Pueraria mirifica* and *Pueraria lobata* tubers ; Phytotherapie, 15 (1-2) : 38-43
- Cherdshewasart W., Sutjit W., Chulasiri M. ; 2009 ; The mutagenic and antimutagenic effects of the traditional phytoestrogen-rich herbs, *Pueraria mirifica* and *Pueraria lobata* ; Brazilian journal of medical and biological research, 42 (9) : 816-823
- Chueh FS., Chang CP., Chio CC., Lin MT. ; 2004 ; Puerarin acts through brain serotonergic mechanisms to induce thermal effects ; Journal of pharmacological sciences, 96(4) : 420-427
- Corley R.N., Woldeghebriel A., Murphy M.R. ; 1997 ; Evaluation of the nutritive value of kudzu (*Pueraria lobata*) as a feed for ruminants ; Animal Feed Science and Technology, volume 68, Issues 1-2, Pages 183-188
- Cui. ; 2011 ; Effect of puerarin in myocardial protection in rats with acute and chronic alcoholism ; Journal of southern medical university, 31(12) : 2035-2038

Delmonte P., Perry J., Rader JI. ; 2006 ; Determination of isoflavones in dietary supplements containing soy, Red clover and kudzu : extraction followed by basic or acid hydrolysis ; *Journal of chromatography A.*, 1107(1-2) : 56-69

Gao GY., Li DJ., Keung WM. ; 2003 ; Synthesis of daidzin analogues as potential agents for alcohol abuse ; *Bioorganic & medicinal chemistry*, 11(18) : 4069-4081

Ghedira K. ; 2005 ; les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique ; *Phytothérapie*, volume 3, issue 4 : 162-169

Gikas PD. et Mokbel K. ; 2005 ; Phytoestrogens and the risk of breast cancer : a review of the littérature ; *International journal of fertility and women's medicine*, 50(6) : 250-258

Hao LN., He SZ., Shen YH., Zhang YQ., Wang ZY., Wang YH. ; 2011 ; Protective effects of puerarin on lens epithelial cells in rat diabetic cataract ; *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 47, 4 : 320-326

Helferich WG., Andrade JE, Hoagland MS. ; 2008 ; Phytoestrogens and breast cancer : a complex story ; *Inflammopharmacology*, 16 (5) : 219 - 226

Hsu FL., Liu IM., Kuo DH., Chen WC., Su HC., Chong JT. ; 2003 ; antihyperglycemic effect of puerarin in streptozotocin-induced diabetic rats ; *J Nat prod*, 66, 6 : 788-792

Jiang RW., Lau KM., Lam HM., Yam WS., Leung LK., Choi KL., Waye MM., Mak TC., Woo KS., Fung KP. ; 2005 ; A comparative study on aqueous root extracts of *Pueraria thomsonii* and *Puararia lobata* by antioxidant assay and HPLC fingerprint analysis, *Journal of ethnopharmacology*, 96 (1-2) : 133-138

Jin WS., Tan YY., Chen YG., Wang Y. ; 2003 ; Determination of puerarin, daidzin and daidzein in root of *Pueraria lobata* of different origin by HPLC ; *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 28 : 49-51

Jun M., Fu H.-Y., Hong J., Wan X., Yang CS., Ho C.-T. ; 2003 ; comparison of antioxidant activities of isoflavones from kudzu root (*Pueraria lobata* Ohwi) ; *Journal of food Science*, 68, 6 : 2117-2122

Keung. ; 2003 ; Anti-dipsotropic isoflavones : the potential therapeutic agents for alcohol dependance ; *medicinal research reviews*, 23 (6) : 669-696

Keung WM., Vallee BL. ; 1993 ; Daidzeine suppress free-choice ethanol intake by syrian golden hamsters ; *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america*, 90, 21 : 10008-10012

Keung WM., Vallee BL. ; 1998 ; kudzu root : an ancient chinese source of modern antidipsotropic agents ; *Phytochemistry*, 47, 4 : 499-506

- Kumari S., Raines J.M., Martin J.M., Rodriguez J.M. ; 2015 ; Thermal stability of kudzu root (*Pueraria radix*) isoflavones as additives to beef patties ; Journal of food science and technology, 52(3) : 1578-1585
- Li G., Zhang Q., Wang Y. ; 2010 ; Chemical constituents from roots of *Pueraria lobata* ; Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 35 (23) : 3156 – 3160
- Limer J.L., Speirs V. ; 2004 ; Phyto-oestrogens and breast cancer chemoprevention ; Breast cancer research, 6(3) : 119-127
- Lin R.C., Guthrie S., Xie C.Y., Mai K., Lee D.Y., Lumeng L., Li T.K. ; 1996 ; Isoflavonoid compounds extracted from *pueraria lobata* suppress alcohol preference in a pharmacogenetic rat model of alcoholism ; Alcoholism, clinical and experimental research, 20(4) : 659-663.
- Lin R.C., Li T.K. ; 1998 ; Effects of isoflavones on alcohol pharmacokinetics and alcohol-drinking behavior in rats ; The American Journal of clinical Nutrition, 68 : 1512S-1515S.
- Lin Y.I., Hou Y.C., Lin C.H., Hsu Y.A., Sheu J.J., Lai C.H., Chen B.H., Lee Chao P.D., Wan L., Tsai F.J. ; 2009 ; *Puerariae radix* isoflavones and their metabolites inhibits growth and induce apoptosis in breast cancer cells ; Biochemical and biophysical research communications, 378, 4 : 683-688
- Lukas S., Lee D. ; 2002; Method for treating alcohol intoxication and alcohol abuse US 6465436B2; United States Patent, 6,465, 436.
- Lukas S.E., Penetar D., Berko J., Vicens L., Palmer C., Mallya G., Macklin E.A., Lee D.Y. ; 2005 ; An extract of the Chinese herbal root kudzu reduces alcohol drinking by heavy drinkers in a naturalistic setting ; Alcoholism, clinical and experimental research, 29 (5) : 756-762
- Lukas S.E., Penetar D., Su Z., Geaghan T, Maywalt M., Tracy M., Rodolico J., Palmer C., Ma Z., Lee D.Y ; 2013 ; A standardized kudzu extract (NPI-031) reduces alcohol consumption in nontreatment-seeking male heavy drinkers ; Psychopharmacology, 226 (1) : 65-73
- Mcgregor N.R. ; 2007; *Pueraria lobata* (kudzu root) hangover remedies and acetaldehyde-associated neoplasm risk ; Alcohol, 41 (7) : 469-478
- Matkowski A., Wozniak D., Oszmianski J., Lamer-Zarawska E. ; 2003 ; Flavonoids of *Pueraria Lobata*: chromatographic analysis of leaves and roots of cultivated plants ; Pharmazie, 58(9) : 682-683
- Mitich L.W. ; 2000 ; Kudzu [*Pueraria lobata* (willd.) ohwi] ; Weed technology, Vol.14, n°1, p. 231-235
- Morand C. ; 2014 ; Intérêt des aliments riches en flavonoïdes pour le maintien de la santé cardio-métabolique ; Médecine des maladies métaboliques, volume 8, N°5

- O'Brien C.;2010; Addiction and dependence in DSM-V; *Addiction*, 106(5) : 866-867
- Overstreet DH., Kralic JE., Morrow AL., Ma ZZ., Zhang YW., Lee DY ; 2003 ; NPI-031G(puerarin) reduces anxiogenic effects of alcohol withdrawal or benzodiazepine inverse or 5-HT<sub>2C</sub> agonists ; *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 75 (3) : 619-625.
- Peeters PH., Keinan-Boker L., Van der Schouw YT., Grobbee DE. ; 2003 ; Phytoestrogens and breast cancer risk.review of the epidemiological evidence. *Breast cancer research and treatment*, 77 (2) : 171-183
- Penetar DM., Teter CJ., Ma Z., Tracy M., Lee DY., Lukas SE. ; 2006 ; Pharmacokinetic profile of the isoflavone puerarin after acute and repeated administration of a novel kudzu extract to human volunteers ; *Journal of alternative and complementary medicine*, 12(6) : 543-548
- Penetar DM., Toto LH., Farmer SL., Lee DY., Ma Z., Liu Y., Lukas SE. ; 2012 ; The isoflavone puerarin reduces alcohol intake in heavy drinkers : a pilot study ; *Drug alcohol depend*, 126, 1-2 : 251-256
- Penetar DM., Toto LH., Lee DY., Lukas SE. ; 2015 ; A single dose of kudzu extract reduces alcohol consumption in a binge drinking paradigm ; *Drug Alcohol Depend*, 153 : 194-200
- Pharm Van Hung., Naofumi Morita ; 2007 ; Chemical compositions, fine structure and physicochemical properties of Kudzu (*Pueraria lobata*) starches from different regions ; *food chemistry*, volume 105, Issue 2, Pages 749-755
- Reppert A., Yousef GG., Rogers RB., Lila MA ; 2008 ; isolation of radiolabeled isoflavones from kudzu (*Pueraria Lobata*) ; *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(17) : 7860-7865
- Rice S., Whitehead SA. ; 2006 ; Phytoestrogens and breast cancer – promoters or protectors ? ; *Endocrine-related cancer*, 13 (4) : 995 – 1015
- Rooke N., Li DJ., Li J., Keung WM. ; 2000 ; the mitochondrial monoamine oxidase-aldehyde dehydrogenase pathway : a potential site of action of daidzin ; *Journal of medicinal chemistry*, 43(22) : 4169-417
- Ross JA., Kasum CM ; 2002 ; Dietary flavonoïds : bioavailability, metabolic effects, and safety ; *Annual review of nutrition*, 22 : 19-34
- Shebek J., Rindone JP ; 2000 ; A pilot study exploring the effect of kudzu root on the drinking habits of patients with chronic alcoholism ; *Journal of alternative and complementary medicine*, 6(1) : 45-48
- Shu XO., Jin F., Dai Q., Wen W., Potter JD., Kushi LH., Ruan Z., Gao YT., Zhen W. ; 2001 ; Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among chinese women ; *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 10 (5) : 483-488

- Tian H., Guan Y. ; 2005 ; Separation and identification of isoflavonoids in Pueraria lobata extracts and its preparations by reversed-phase capillary liquid chromatography coupled with electrospray ionization quadrupole time of flight mass spectrometry, 23 : 477-481
- Teng Y., Cui H., Yang M., Song H., Zhang Q., Su Y., Zheng J. ; 2009 ; Protective effect of puerarin on diabetic retinopathy in rats ; molecular biology reports, 36, 5 : 1129-1133
- Vitale DC., Piazza C., Melilli B., Drago F., Salomomone S. ; 2013 ; Isoflavones : estrogenic activity, biological effect and bioavailability ; European journal of drug metabolism and pharmacokinetics, 38(1) : 15-25
- Wang D., Qiu L., Wu X., Wei H., Xu F. ; 2015 ; Evaluation of kudzu root extract-induced hepatotoxicity ; Journal of ethnopharmacology, 176 : 321-326
- Wang Y., Wang WL., Xie WL., Li LZ., Sun J., Sun WJ., Gong HY. ; 2013 ; Puerarrin stimulates proliferation and differentiation and protects against cell death in human osteoblastic MG-63 cells via ER-dependent MEK/ERK and PI3K/Akt activation ; Phytomedicine, 20, 10 : 787-796
- Wang Y, Yin L., Li Y., Liu P., Cui Q. ; 2008 ; preventive effects of puerarin on alcohol-induced osteonecrosis ; clinical orthopaedics and related research, 466(5) : 1059-1067
- Wang Y., Yang C., XieWL., Zhao YW., Li ZM., Sun WJ., Li LZ. ; 2014 ; Puerarin concurrently stimulates osteoprotegerin and inhibits receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) and interleukin-6 production in human osteoblastic MG-63 cells ; Phytomedicine, 21, 8-9 : 1032-1036
- Wong R., Rabie B. ; 2007 ; effect of puerarin on bone formation ; osteoarthritis and cartilage, 15, 8 : 894-899
- Wu AH., Wan P., Hankin J., Tseng CC., Yu MC., Pike MC. ; 2002 ; Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in asian-americans ; carcinogenesis, 23(9) : 1491-1496
- Xie CI., Lin RC., Antony V., Lumeng L., Li TK., Mai K., Liu C., Wang QD., Zhao ZH., Wang GF. ; 1994 ; Daidzin, an antioxidant isoflavonoid, decreases blood alcohol levels and shortens sleep time induced by ethanol intoxication ; alcoholism, clinical and experimental research, 18(6) : 1443-1447
- Xie W., Du L. ; 2011 ; Diabetes is an inflammatory disease : evidence from traditional chinese medicines, Diabetes, obesity and metabolism, 13, 4 : 289-301
- Zeng M., Zhang H., Zheng s., Shao F., Tao C., Su Z. ; 1999 ; Analysis on chemical composition of genus Pueraria stems from china ; Zhongguo zhong yao za zhi, 24(3) : 136-137, 149, 189

Zhang CL., Ding XP., Hu ZF., Wang XT., Chen LL., Qi J., Yu BY ; 2011 ; Comparative study of puerariae lobatae and puerariae thomsonii by HPLC-diode array detection-flow injection-chemiluminescence coupled with HPLC-electrospray ionization-MS ; chemical & pharmaceutical bulletin, 59(5) : 541-545

Zhang D., Ren Y., Dai S., Liu W., Li G. ; 2009 ; Isoflavons from vines of Pueraria lobata ; Zhongguo zhong yao za zhi, 34(24) : 3217-3220

Zhang MY., Qiang H., Yang HQ., Dang XQ., Wang KZ. ; 2012 ; In vitro and in vivo effects of puerarin on promotion of osteoblast bone formation ; chinese journal of integrative medicine, 18, 4 : 276-282

Zhao C., Chan HY., Yuan D., Liang Y., Lau TY., Chau FT. ; 2011 ; Rapid simultaneous determination of major isoflavones of Pueraria lobata and discriminative analysis of its geographical origins by principal component analysis ; Phytochemical analysis : PCA, 22(6) : 503-508

Zhao M., Du YQ., Yuan L., Wang NN. ; 2010 ; protective effect of puerarin on acute alcoholic liver injury ; the american journal of chinese medicine, 38(2) : 241-249

Zheng G., Zhang X., Zheng J., Meng Q., Zhen D. ; 2002 ; Estrogen-like effects of puerarin and total isoflavones from pueraria lobata; Zhong Yao Cai, 25, 8 : 566-568

## **Livres**

Bruneton Jean ; 2016 ; Pharmacognosie-phytochimie-plantes médicinales ; Lavoisier, Paris 5<sup>ème</sup> édition, 461- 462, 519-521

Larousse., La rousse des Plantes médicinales. Edition française, 2013, page 258

Lejoyeux Michel., Addictologie. Paris, Elsevier Masson, 2<sup>ème</sup> édition, 2013, page 78

Selection du Reader's Digest, Les plantes médicinales. France, 2<sup>ème</sup> édition, 2<sup>ème</sup> tirage, 2008, page 137

Le Moniteur des pharmaciens. Cahier 2 du n°3095, 19 Septembre 2015, P.8-9

## **Sites internet**

[1] [lesbrindherbes.org/2014/09/04/ces-plantes-soignent-kudzu-aider-lacher-vos-addictions/](http://lesbrindherbes.org/2014/09/04/ces-plantes-soignent-kudzu-aider-lacher-vos-addictions/)  
(15/06/16)

[2] [www.passeportsante.net/fr/solutions/plantes\\_supplements/fiche.aspx?doc=kuzu](http://www.passeportsante.net/fr/solutions/plantes_supplements/fiche.aspx?doc=kuzu) (15/06/16)

[3] [www.naturopathie82.com/archives/2014/04/09/29627292.html](http://www.naturopathie82.com/archives/2014/04/09/29627292.html) (15/06/16)

[4] [https://www.inflora.ch/assets/content/documents/neophytes/inva\\_puer\\_lob\\_f.pdf](https://www.inflora.ch/assets/content/documents/neophytes/inva_puer_lob_f.pdf)  
(15/06/16)

[5] <http://prophar.fr/fiche.php?id=159> (08/09/16)

[6] [https://www.vidal.fr/recommandations/1502/alcool\\_sevrage/la\\_maladie/](https://www.vidal.fr/recommandations/1502/alcool_sevrage/la_maladie/) (04/11/16)

[7] [www.alcool-info-service.fr/](http://www.alcool-info-service.fr/) (04/11/16)

[8] [www.wikiphyto.org/wiki/Flavonoïdes](http://www.wikiphyto.org/wiki/Flavonoïdes) (13/12/16)

[9] [alcool.tpe.free.fr/synapses.htm](http://alcool.tpe.free.fr/synapses.htm) (09/11/16)

## ANNEXE

### DSM 5 : Addictions liées à une substance et addictions comportementales

Trouble de l'usage des substances psychoactives (Trouble de l'Usage d'Alcool = TUA)

- Un mode de consommation conduisant à une dégradation ou une souffrance cliniquement significative,

- La présence « au cours d'une période d'un an » d'au moins 2 des 11 critères suivants:

1. **Incapacité de remplir des obligations majeures** Au travail, à l'école ou à la maison.

2. Usage dans des **situations** dans lesquelles celui-ci est physiquement **dangereux**.

3. Usage poursuivi malgré des **problèmes sociaux ou interpersonnels persistants** ou récurrents, causés ou aggravés par les effets de la substance.

4. **Tolérance**:

- Besoin d'augmenter notablement les quantités de substance pour atteindre l'intoxication ou les effets désirés.

- Effet diminué lors de l'usage continu.

5. **Sevrage**:

- Syndrome de sevrage caractéristique de la substance.

- Substance consommée pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

6. Substance prise en **quantité plus importante** et pendant une **période plus longue** que prévue.

7. Désir persistant, **effets infructueux pour arrêter ou contrôler** l'usage de la substance.

8. Beaucoup de temps passé à se procurer la substance, à la consommer ou à récupérer de ses effets

9. Importantes **activités** sociales, professionnelles ou de loisir sont **arrêtées ou réduites** à cause de l'usage de la substance.

10. Usage de la substance poursuivi malgré l'existence de **problèmes physiques** ou **psychologiques** persistants ou récurrents.

11. Existence d'un **craving** ou d'un **désir** fort ou d'une **pulsion** à consommer.

Addiction légère: 2 à 3 critères positifs

Addiction modérée: 4 à 5 critères

Addiction sévère: 6 critères positifs ou plus

Communication orale auprès de la Société Française d'alcoologie (SFA) – 22 Mars 2012. Professeur Michel Reynaud Chef du Département de Psychiatrie et d'Addictologie de l'Hôpital Paul Brousse – Villejuif

WAWA NGABWA, Ruth

## LES FLAVONOÏDES DU KUDZU ET LE ROLE DANS LE SEVRAGE ALCOOLIQUE

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2017

**Mots clés:** Kudzu; Isoflavones ; Alcool ; Sevrage alcoolique

**RESUME:** Originaire d'Asie, le Kudzu (*Pueraria lobata*) est une plante très envahissante et à croissance rapide. Ses racines sont riches en isoflavones qui renferment certaines vertues susceptibles de prévenir ou soigner certaines pathologies. Selon bien des chercheurs, le Kudzu tient une certaine place dans le sevrage alcoolique, il agit soit par effet antabuse en bloquant la dégradation de l'alcool par le biais de la daidzine soit en diminuant la consommation d'alcool par la puerarine et la daidzéine. Néanmoins le mécanisme d'action de ces deux derniers reste encore à découvrir. Le kudzu demeure à ce jour un traitement potentiel ou un complément alimentaire recommandé par certaines officines, cependant certaines données restent encore indisponibles pour conclure sur l'action curative du kudzu et sur ses éventuels effets indésirables.

**Key words:** Kudzu; Isoflavons ; Alcohol ; Alcohol withdrawal

**ABSTRACT:** Originally from Asia, Kudzu is a very invasive and fast-growing plant. Its roots are rich in isoflavones which are known to prevent, treat, or reduce the incidence of numerous diseases. Based on some research, Kudzu has been used as a remedy for alcoholism; it acts as an antabuse by blocking alcohol utilizing daidzin or reducing the consumption of alcohol with puerarin and daidzein. However, the mechanism of action of the last two remains to be discovered. To his day, Kudzu remains a potential treatment or a food supplement recommended by certain pharmacies. However some data or more research are still needed to conclude the curative action of Kudzu and its possible side effects.

**JURY**      Président: - Madame Cathérine VILPOUX, Maître de conférence

Membres : - Monsieur Roland MOLINIE, Maître de conférence

- Monsieur Stéphane LAMIRAND, Docteur en pharmacie

- Madame Karine GUYON, Docteur en pharmacie

