



HAL
open science

De l'Orient à l'Occident, une plante hallucinogène : le Khat

Nicolas Zakar

► **To cite this version:**

Nicolas Zakar. De l'Orient à l'Occident, une plante hallucinogène : le Khat. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00780547

HAL Id: dumas-00780547

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00780547v1>

Submitted on 24 Jan 2013

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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.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 JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2013

**De l'Orient à l'Occident,
une plante hallucinogène : le Khat**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Nicolas ZAKAR, né le 21 mars 1982 à Albertville (73)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 17 janvier 2013

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury : **Dr Serge KRIVOBOK**, Maître de Conférences (Directeur de thèse)

Membres du jury : **Dr Catherine GILLY**, Maître de Conférences

Dr Gilles CORJON, Docteur en Pharmacie

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2012-2013

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=11)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEUR EMERITE (n=1)

GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)
----------------	-------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)

Dernière mise à jour : 24/10/2012

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)
DON	Martin	Laboratoire TIMC-IMAG

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
----------	---------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

SUEUR	Charlotte	Virologie (U.V.H.C.I)
VAN NOOLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM)

ATER (n= 6)

DAYDE David	ATER	Parasitologie Mycologie (J.R)
FAVIER Mathieu	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
HADDAD-AMAMOU Anis	ATER	Laboratoire de Pharmacie Galénique
HENRI Marion	ATER	Physiologie – Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)
REGENT-KLOEKNER Myriam	ATER	Biochimie (LECA-UJF)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Pharmacochimie (DPM)
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire HP2 (JR)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 24/10/2012

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

REMERCIEMENTS

Je remercie tout particulièrement le Dr Serge KRIVOBOK pour avoir accepté d'être président du jury. Le travail qui suit a bénéficié de sa lecture très attentive, de ses remarques précieuses et de ces corrections indispensables. Je le remercie également pour son soutien, sa disponibilité et sa patience.

Je remercie également les membres du jury, le Dr Catherine GILLY ainsi que le Dr Gilles CORJON, d'avoir accepté de prendre du temps pour relire mon travail et assisté à la présentation de cette thèse.

Enfin je remercie mon entourage de m'avoir soutenu ces derniers mois tout en soulignant la patience dont il a fait preuve.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
PARTIE I. GÉNÉRALITÉS SUR LE KHAT.....	3
I. 1. HISTORIQUE DU KHAT.....	4
I. 2. HABITUDES ET MODE DE CONSOMMATION DU KHAT.....	4
I. 3. AIRE DE RÉPARTITION DU KHAT.....	6
PARTIE II. LA PLANTE.....	8
II. 1. CLASSIFICATION DU KHAT.....	9
II. 2. PRÉSENTATION DE LA FAMILLE DES CÉLASTRACÉES.....	9
II. 2. 1. Appareil végétatif du khat.....	9
II. 2. 2. Reproduction du khat.....	9
II. 3. LE GENRE <i>CATHA</i>	10
II. 4. CARACTÈRES BOTANIQUES ET CULTURE DU KHAT.....	12
II. 4. 1. Description botanique du khat.....	12
II. 4. 2. Écologie du khat.....	16
II. 4. 3. Plantation de khat.....	17
II. 4. 4. Gestion des cultures de khat.....	18
II. 4. 5. Récolte du khat.....	18
II. 4. 6. Traitement du khat après la récolte.....	19
PARTIE III. CHIMIE DU KHAT.....	20
III. 1. COMPOSITION DU KHAT.....	21
III. 2. ACTIVITÉ PHARMACOLOGIQUE DU KHAT.....	23
III. 3. PHARMACOCINÉTIQUE DU KHAT.....	24

PARTIE IV. ÉTENDUE ET DANGÉROSITÉ DU KHAT.....	27
IV. 1. PRÉVALENCE DU KHAT.....	28
IV. 2. EFFETS ET CONSÉQUENCES DU KHAT.....	30
IV. 2. 1. Effets du khat sur le système nerveux central.....	30
IV. 2. 2. Effets cardiovasculaires du khat.....	32
IV. 2. 2. 1. Infarctus du myocarde et khat.....	33
IV. 2. 2. 2. AVC lié à la consommation de khat.....	34
IV. 2. 2. 3. Thrombose et prise d'aspirine.....	34
IV. 2. 3. Système digestif et khat.....	34
IV. 2. 4. Khat, diabète de type II et effet sur l'appétit.....	37
IV. 2. 5. Khat et système génito-urinaire.....	39
IV. 2. 5. 1. Effets du khat chez l'homme.....	39
IV. 2. 5. 2. Effets du khat chez la femme.....	40
IV. 2. 6. Khat et cancer.....	41
IV. 2. 6. 1. Localisation des cancers.....	41
IV. 2. 6. 2. Khat, stress oxydatif et effet génotoxique.....	42
IV. 2. 6. 3. Le khat, un anticancéreux ?.....	43
IV. 2. 7. Khat et affections orales et dentaires.....	43
IV. 2. 8. Khat et affection pulmonaire.....	44
PARTIE V. LE KHAT : MÉDICAMENT OU DROGUE ?.....	45
V. 1. UTILISATION THÉRAPEUTIQUE DU KHAT.....	46
V. 2. LES CATHINONES DE SYNTHÈSE.....	46
V. 3. LA MÉPHÉDRONE.....	48
V. 3. 1. Structure et mécanisme d'action de la méphédrone.....	49
V. 3. 1. 1. Prévalence de la méphédrone.....	49
V. 3. 1. 2. Structure de la méphédrone.....	50
V. 3. 1. 3. Pharmacologie de la méphédrone.....	50
V. 3. 2. Commerce de la méphédrone.....	51
V. 3. 3. Voie d'administration de la méphédrone.....	51
V. 3. 4. Toxicité de la méphédrone.....	52

V. 3. 5. Statut légal de la méphédrone.....	54
PARTIE VI. KHAT : LÉGISLATION, ÉCONOMIE ET SOCIÉTÉ.....	55
VI. 1. RÉPERCUSSIONS SOCIO-ÉCONOMIQUES DU KHAT.....	56
VI. 1. 1. Situation du khat dans les pays d'origine.....	56
VI. 1. 2. Situation du khat dans les pays occidentaux.....	57
VI. 2. ASPECT LÉGAL DU KHAT.....	58
CONCLUSION.....	61
BIBLIOGRAPHIE.....	63
ANNEXES.....	71
Annexe 1 : Lexique botanique.....	72
Annexe 2 : Classification APG.....	81
Annexe 3 : Comparaison des structures chimiques des alcaloïdes du khat avec les structures de l'amphétamine et de l'ecstasy (MDMA).....	82
Annexe 4 : Alcaloïdes du khat.....	83
Annexe 5 : Les cathédulines.....	84
Annexe 6 : Triterpène quinone.....	87
Annexe 7 : Le cas londonien.....	88
SERMENT DE GALIEN.....	91

INTRODUCTION



Photo 1 : Sana' a, capitale du Yémen (26).

Parmi les nombreux produits que l'on peut trouver dans les marchés bondés de la capitale Yéménite, Sana'a, il y a de petites bottes de branches dépouillées recouvertes par du tissu ou du plastique, préservant ainsi la fraîcheur de tendres feuilles ovales connues sous le nom de khat.

L'origine exacte de la plante fait débat mais quoiqu'il en soit, sa culture est certainement devenue partie intégrante de la culture yéménite depuis très longtemps. Selon un responsable yéménite, « il n'y a pas d'événement au Yémen sans khat ».

Pourquoi se soucier d'une pratique si lointaine ? Dans un monde où un pays comme le Yémen n'est qu'à quelques heures d'avion, et où les populations pensent trouver un eldorado européen, sommes-nous si loin ? La question ne devrait-elle pas se poser différemment ?

Afin de comprendre les problèmes que posent le khat, il nous faut visiter la généalogie d'une plante qui fait partie intégrante de traditions locales et régionales. En effet, il est nécessaire d'appréhender les habitudes et le mode de consommation légués par la tradition. La situation géographique ayant aussi son importance tout d'abord historique et ensuite culturelle. Dans un second temps, nous nous poserons la question de la culture du khat et de sa composition. Comment parler d'une plante sans en étudier tous les aspects ? Nous en dresserons une carte d'identité et verrons où et comment cette plante est cultivée et récoltée. Après une étude macroscopique de cette plante exotique, nous en étudierons les aspects chimiques, pharmacologiques et pharmacocinétiques. Il semble également important de définir l'étendue de la consommation du khat, ainsi que ses effets néfastes sur les consommateurs. Nous porterons ensuite la lumière sur son utilisation thérapeutique. Dans le même temps, nous verrons comment la chimie a fait d'une plante ancestrale une drogue moderne. Enfin, en tant que substance active, la consommation du khat pose problème en matière de santé publique. Nous verrons dans quelle mesure la consommation de khat au Yémen influe sur l'aspect socio-économique du pays. La consommation d'une drogue tant sous la forme de stupéfiant que de médicament se définit toujours dans un cadre légal. Ce dernier sera présenté dans ses différents aspects.

PARTIE I

GÉNÉRALITÉS SUR LE KHAT

I. 1. HISTORIQUE DU KHAT

Les origines du khat sont mal connues. Cependant, les experts et spécialistes de la plante s'accordent à dire que la consommation de khat était prédominante en Éthiopie dès le XV^{ème} siècle. Cette pratique s'est ensuite répandue au sud-ouest de la péninsule arabique. D'anciens manuscrits arabes suggèrent que le khat était présent au Yémen lors de son invasion par l'Éthiopie au cours du XVI^{ème} siècle (70).

Le khat aurait probablement été importé du Turkistan à la fin du X^{ème} siècle après J.-C. D'autres sources datent l'introduction du khat au Yémen par l'Éthiopie autour de l'année 1345 après J.-C. (39). Il était alors utilisé contre les maladies biliaires et pour « calmer l'estomac et le foie ». Une liste de ces effets apparaît déjà à cette époque dans un recueil médical arabe, le *Kitab al-Saidana fi al-Tibb de Al-Biruni*. Dans ce recueil, les feuilles sont indiquées comme remède pour traiter la dépression (70). La plante était aussi utilisée pour ses propriétés aphrodisiaques (16).

Le premier rapport sur le khat présenté dans les pays occidentaux date du 18^{ème} siècle quand le botaniste finnois, Pehr Forskal, identifia la plante en 1765 et la nomma *Catha edulis* (78). Il n'a pu malheureusement vivre assez longtemps pour publier ses recherches. Ces dernières n'ont été éditées que plus tard, en 1775 par Carsten Niebuhr¹, le seul survivant de la première expédition scientifique européenne en Arabie ; celui-ci, dans ses observations générales, déclare qu'il « n'a jamais vu les arabes utiliser l'opium comme les Turcs et les Perses. En remplacement de cette drogue, ils mâchent du Kaad (= Khat). Ce sont les bourgeons d'une certaine plante qui sont transportés dans de petites boîtes depuis les collines du Yémen. »

En mémoire de Pehr Forskal, Carsten Niebuhr qualifia le Khat sous le nom générique de *Catha edulis* (Vahl) Forssk. ex Endl. Néanmoins d'autres noms lui ont été donnés par différents voyageurs qui traversaient l'Arabie et l'Afrique de l'Est au 19^{ème} siècle (39, 70).

I. 2. HABITUDES ET MODE DE CONSOMMATION DU KHAT

Comme nous l'avons signalé, le khat fait l'objet d'un usage rituel au Yémen, mais également en Éthiopie et au Kenya, cette plante étant utilisée pour ses effets stimulants. Il se consomme par mastication des jeunes feuilles fraîches. Les jeunes pousses tendres des

¹ Carsten Niebuhr (1733-1815), explorateur et géographe allemand au service du Danemark.

extrémités de la plante peuvent aussi être mâchées. La manière de consommer ce produit est assez particulière. Le consommateur rajoute de nouvelles feuilles au fur et à mesure de la séance de mastication. Une chique est alors formée et stockée dans la joue. Elle est



Photo 2 : Yéménites en séance de khat (1).

alors mâchée lentement jusqu'à ce que tous les sucs en soient extraits puis le résidu formé est craché ou avalé. En raison de l'amertume de la plante, la mastication est souvent accompagnée de boissons comme l'eau fraîche, le thé, le café ou le Coca Cola. Lors des séances de khat, qui peuvent durer jusqu'à quatre heures, les consommateurs fument des cigarettes ou le narguilé (39). À chaque séance, le khateur consomme entre 100 et 200 g de feuilles fraîches, ce qui équivaut à une dose orale de 5 mg d'amphétamines (7).

La consommation de khat fait l'objet d'un usage ancestral, semblable à celui de la coca dans la région des Andes en Amérique du Sud. Dans les zones rurales, il est traditionnellement utilisé pour soulager la fatigue occasionnée par les travaux relatifs à la culture des champs (39, 73). Il permet aussi d'égayer les fêtes religieuses et les réunions de familles comme les mariages et les circoncisions (73). Les conducteurs de véhicules ainsi que les marchands ou les étudiants l'utilisent pour son effet énergisant leur permettant de rester éveillés (39, 73). De plus, il ne faut pas sous-estimer le pouvoir social du khat, l'état d'euphorie et le temps passé à mâcher favorisant les interactions sociales (7).

Cependant, le khat peut aussi être consommé différemment selon la qualité des feuilles. Ainsi, les grandes feuilles trop dures pour être mâchées sont séchées et utilisées pour

préparer des infusions plus connues selon les régions sous le nom de thé abyssin ou thé somalien (36). Les feuilles sèches peuvent également être fumées comme du tabac. Enfin, il existe une préparation faite à base de feuilles séchées mélangées à l'eau ou au miel et aux épices. Cette pâte est mâchée et avalée de la même manière que décrite précédemment (39).

Dans d'autres circonstances, le bois de khat est également utilisé dans le sud de l'Afrique pour la confection de meubles et la construction car c'est un bois dur et résistant aux termites (73). On peut aussi en faire une pâte à papier qui devient un excellent buvard. Il sert aussi à fabriquer des manches pour les outils utilisés par les fermiers. Des ustensiles de cuisine comme des pots ou des cuillères sont confectionnés à partir de ce bois (73).

I. 3. AIRE DE RÉPARTITION DU KHAT

L'aire de répartition naturelle de *Catha edulis* s'étend autour de la Corne et le sud-est de l'Afrique et le sud de la Péninsule Arabique (52) :

- en Afrique : Éthiopie, Somalie, Kenya, Tanzanie, Ouganda, Malawi, Mozambique, Zambie, Zimbabwe, Djibouti, Afrique du Sud et Congo.
- dans la péninsule arabique : Yémen.

La plante est largement cultivée dans ces régions et également à Madagascar. Son usage n'a pas connu l'extension d'autres drogues car seules les feuilles fraîches contiennent le principe actif (69) ; les consommateurs doivent donc être situés près des lieux de production. (7, 21, 39)

Généralités sur le khat



Carte 1 : Aire de répartition du khat (consommation et culture) (21, 52).

Source : Conçue par l'auteur

PARTIE II

LA PLANTE



Sean McLachlan

Photo 3 : Un plant de khat (*Catha edulis* (Vahl) Forssk. ex Endl) (53).

II. 1. CLASSIFICATION DU KHAT

La classification du khat (*Catha edulis* (Vahl) Forssk. ex Endl) est la suivante :

Règne : Plantae	Classification APG (Angiosperm Phylogeny) (23)
Division : Magnoliophyta	Clade : Angiospermes
Classe : Magnoliopsida	Clade : Dicotylédone varies
Ordre : Celastrales	Clade : Rosidées
Famille : Celastraceae	Clade : Fabidées
Genre : <i>Catha</i>	Ordre : Célastrales
Espèce : <i>edulis</i>	Famille : Célastracées

II. 2. PRÉSENTATION DE LA FAMILLE DES CÉLASTRACÉES

La famille des Célastracées est une famille essentiellement présente dans les régions tropicales et subtropicales.

II. 2.1. Appareil végétatif du khat

La famille des Célastracées comprend des arbres ou des arbustes caducs ou persistants. Ils peuvent être soit grimpants (*Salacia*) soit volubiles (*Hippocratea*). On trouve parfois la présence de lianes ligneuses. Dans le genre *Celastrus*, des racines aériennes peuvent se développer. On peut également trouver des espèces épineuses comme dans le genre *Maytenus*. Certains arbres sont munis de contreforts (100). Le système racinaire peut s'étendre jusqu'à 5 m de profondeur (73).

Les feuilles sont opposées ou pseudo-opposées (par contre, dans le genre *Cassine*, elles sont alternes), pétiolées et exstipulées ou munies de stipules réduites et caduques. Le limbe est simple, souvent coriace. La nervation est pennée et réticulée, aux marges entières, crénelées, serratulées ou dentées (100).

II. 2.2. Reproduction du khat

Les inflorescences, axillaires ou terminales, sont variées : cymes, racèmes, thyrses, fascicules ou plus rarement des panicules ou encore réduites à des fleurs solitaires (100).

Les fleurs sont actinomorphes, bi ou unisexuées. Elles sont généralement petites et verdâtre. On retrouve 3 à 5 sépales imbriqués, libres ou soudés à la base. Les 3 à 5 pétales libres, rarement uniques, sont insérés sur ou sous le bord d'un disque nectarifère annulaire charnu et glanduleux. Ce disque est presque absent chez *Microtropis*.

Les 3 à 5 étamines sont insérées sur le disque et sont libres et alternipétales. Les anthères sont biloculaires, plus rarement uniloculaires. Ils sont basifixes à dorsifixes et sont à déhiscence longitudinale, transversale chez *Hippocratea*, introrse, extrorse ou latrorse.

L'ovaire, supère ou semi-infère, est formé de 2 à 5 carpelles soudés en 2 à 5 loges parfois incomplètes. Elles contiennent chacune 2 ovules érigés ou pendants sur des placentas axiles. Le style, unique et terminal, est très court, parfois absent et se termine par un stigmate capité ou avec 2 à 5 lobes, leur nombre reflétant le nombre de carpelles composant le gynécée.

Le fruit est soit une capsule à déhiscence loculicide de nature schizocarpique, libérant 2 à 5 méricarpes indéhisents, plus rarement une samare, une baie ou une drupe et encore plus exceptionnellement, une capsule indéhiscente ou une noix au style latéral. La capsule de certains *Euonymus* peut posséder des excroissances épineuses. Le péricarpe est coriace ou charnu, lisse, anguleux, ou munis d'ailes épineuses (*Euonymus*). Les 2 à 12 graines lisses ou non, albuminées ou exalbuminées ont un gros embryon droit. Elles sont souvent dotées d'un arille basal et coloré favorisant leur dispersion par les oiseaux. Les cotylédons sont plats et connés. La germination est épigée (100).

II. 3. LE GENRE *CATHA*

Synonyme : *Celastrus edulis* Vahl (1790), *Catha inermis* J. F. Gmel (1791)

Noms vernaculaires : Khat, kat, Qat, Thé Arabe, Thé Abyssin, Bushman tea, Katyna, Mlonge, Miraa, Murungu.

Le genre *Catha* est constitué d'une seule espèce hautement polymorphique. Il n'y a pas de taxons infra-spécifiques reconnus au sein de *Catha edulis*. Cela dit, plusieurs formes sont cultivées ; par exemple, en Éthiopie, les agriculteurs distinguent trois cultivars :

- « Dallota » ou « Ahde » aux petites feuilles vert pâle, presque blanc (16),
- « Dimma » qui a des feuilles rouges de tailles moyennes
- et « Mohedella » ou « Hamarcot » aux feuilles vert olive (73, 94).

Pour chacun des ces trois cultivars, il existe quatre qualités différentes : urata, qudaa, qarxii et faquaa, ce dernier appelé également hiraa ou encore tacharoo. On peut les différencier grâce à la façon de les emballer.

La plante

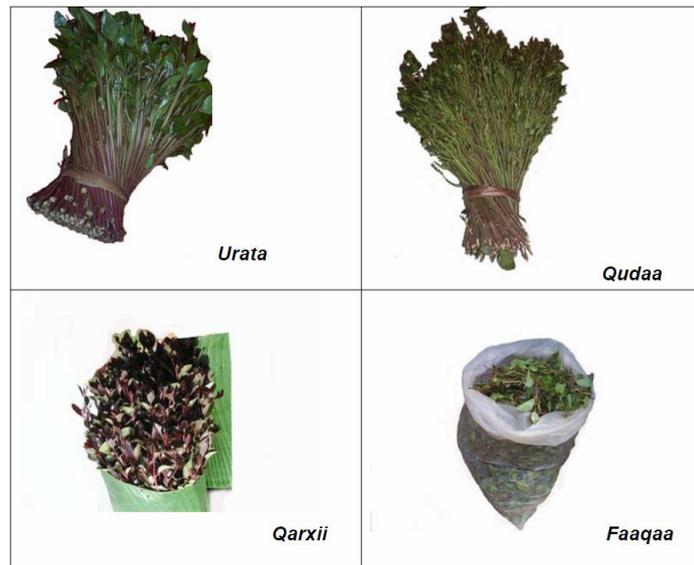


Photo 4 : Différentes qualités de khat vendu en Éthiopie (69).

Au Yémen, les cultivars de khat portent quelques fois le nom d'une localité comme par exemple « Sabr », « Reimi », « Taizi » et « Mathani ». Il arrive aussi que ces cultivars yéménites portent le nom de la couleur du khat cultivé (94). Les cultivars locaux se définissent par leur situation géographique, leurs habitudes de culture, ou leur caractère morphologique (couleur des feuilles, taille du tronc et puissance de l'effet) (16). De manière plus précise, on retrouve au Yémen quatre cultivars prédominants que les agriculteurs reconnaissent aisément par leur aspect. Ainsi, le cultivar « Abyadh » reconnaissable par sa couleur vert pâle est la forme prédominante au Yémen. Les trois autres cultivars sont celui de couleur violacée « Azraq », « Aswad » de couleur pourpre et une forme intermédiaire aux deux dernières en termes de couleur dénommée « Ahmar » (16).



Photo 5 : Les quatre cultivars présents au Yémen (15).

II. 4. CARACTÈRES BOTANIQUES ET CULTURE DU KHAT

II. 4. 1. Description botanique du khat

Le khat est un arbre glabre, érigé et sempervirent. Il peut atteindre 25 mètres de haut. Les ramifications sont dimorphiques se terminant par une petite cime pointue. Par contre, c'est un arbuste à plusieurs tiges lorsqu'il est cultivé. La hauteur maximale en culture est de 6 mètres. Le tronc est droit et mince, et son écorce est différente en culture par rapport à l'état naturel (77, 94). Elle est lisse et gris vert pâle en culture et rugueuse chez les grands arbres. Les branches sont cylindriques de teinte gris à brunâtre. Les jeunes rameaux sont généralement aplatis d'un vert terne ou rouge brunâtre (94).

Les feuilles du khat sont alternes sur les branches orthotropes et opposées sur les branches plagiotropes (44). Les stipules triangulaires mesurent 3 cm par 1 mm de couleur vert pâle ; caduques, ils laissent une cicatrice en bourrelet. Le pétiole cylindrique d'une longueur de 3 à 11 mm, est vert pâle à vert foncé. Le limbe est de forme oblongue voir elliptique ou obovale. Sa taille varie de 5,5 x 1,5 cm à 11 x 6 cm (77). La base est cunéiforme à atténuée. L'apex est aigu à acuminé voir même obtus. Les bords de la feuille sont glanduleux, crénelés à dent de scie, d'aspect brillant. La feuille mûre est coriace avec des nervations réticulées (94).

La plante



Photo 6 : Jeunes pousses de khat (*Catha edulis*) (90).



Photo 7 : Feuilles du khat (*Catha edulis*) (66).

Les inflorescences du khat sont à cyme axillaire et régulièrement dichasiale mesurant jusqu'à 3,5 cm de long. La cyme porte de nombreuses fleurs. Le pédoncule mesure jusqu'à 12 mm de long. Les bractées sont généralement triangulaires et persistantes. C'est une fleur bisexuée, régulière, pentamère, de 2 à 4 mm de diamètre. La taille du pédicelle est de 1 à 2,5 mm de long.

Les sépales, connés à la base, sont largement ovales ou suborbiculaires, à bords fimbriés.

La plante

Les pétales sont libres de forme elliptique oblongue, à bords finement serrulés ou fimbriés. Leur couleur nuance du blanc au jaune pâle.

Les étamines sont libres, alternant avec les pétales et légèrement plus courtes qu'eux. Le disque intrastaminal est charnu et légèrement pentalobé.

L'ovaire super est largement ovoïde et triloculaire comportant 3 styles courts à petits stigmates (77, 94).



Photo 8 : Inflorescences de khat (*Catha edulis*) (87).

Le fruit est une capsule trigone, retombante, étroitement oblongue de 6 à 12 mm de long, de teinte rouge à brune. C'est un fruit à déhiscence loculicide à 3 valves contenant une à trois graines (77, 94).

La plante

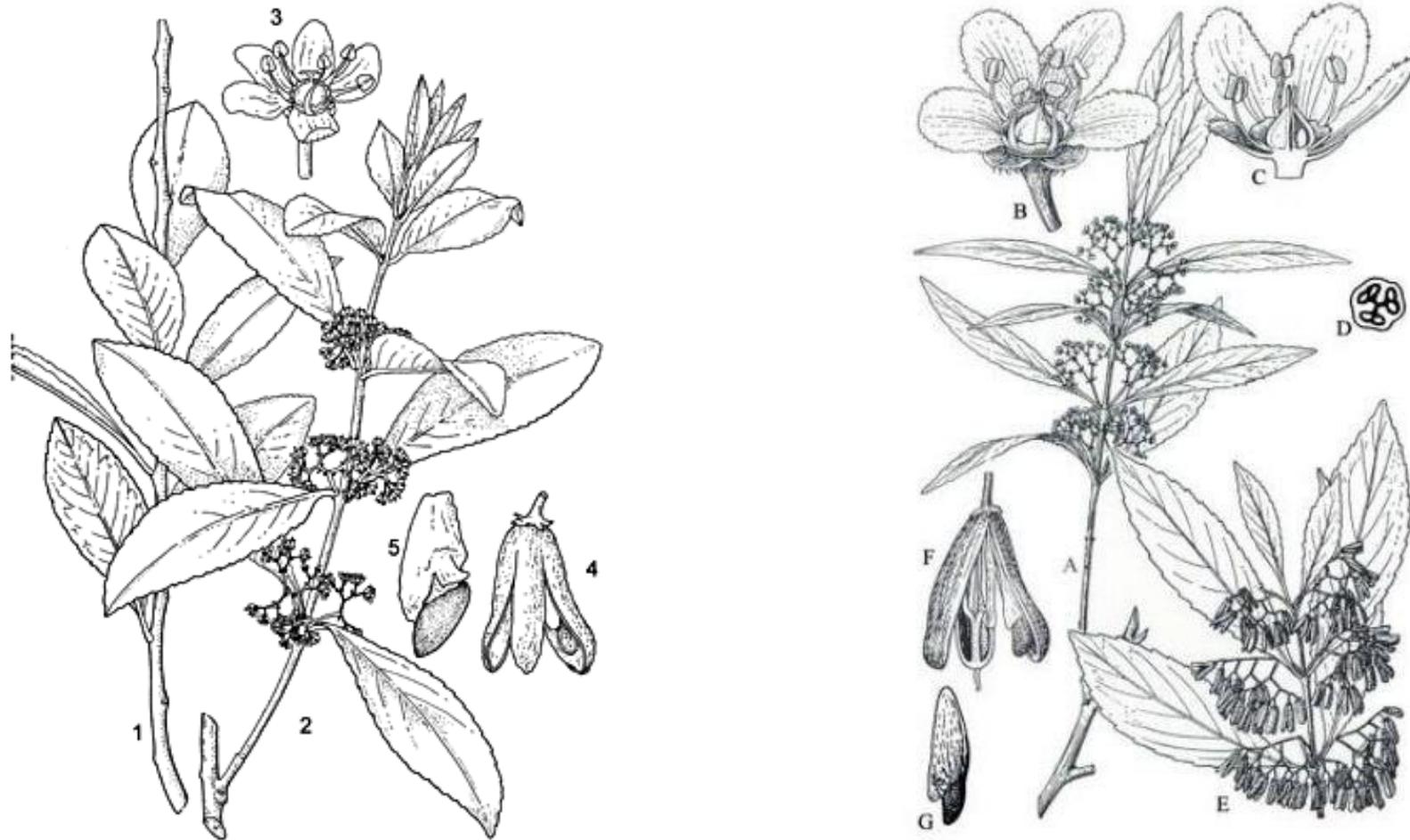


Figure 1 : Planches botanique de khat (*Catha edulis*) (Légende : 1 : branche orthotrope stérile ; 2, A : branche plagiotrope en fleurs ; 3, B : fleur ; C : Fleur en coupe ; D : Fruit en coupe ; 4, F : fruit déhiscent ; 5, G : graine ; E : Branche portant les graines) (94)

La plante



Photo 9 : Branches de khat avec ses fruits (88).

Les graines sont obvoïdes, aplaties d'un côté (taille : 3,5 par 1,5 mm). Une aile membraneuse de 5,5 par 3 mm les compose. Le tégument de couleur brun foncé est rugueux-papilleux.

L'embryon à deux cotylédons est long, fin, à petites plumules enfoncées dans l'albumen (88).

II. 4. 2. Écologie du khat

La culture du khat est la plus répandue au Yémen, en Éthiopie et au Kenya. Ces trois pays offrent des conditions idéales pour la culture de la plante. Son habitat naturel se situe entre les latitudes 18°N et 30°S (44). En effet, la présence de hauts plateaux qui s'élèvent entre 1.500 et 2.000 m d'altitude ainsi que les températures journalières moyennes (16 à 22°C) sont propices à son développement (78, 94). Outre ces deux conditions, les besoins annuels en précipitation sont de 800 à 1.000 mm sur une période de 4 à 6 mois. En comparaison, le tournesol a un



Photo 10 : Photo de khat (*Catha edulis*) montrant l'opposition des branches (48)

besoin moyen en eau de 420 mm par an. Cependant, le gel et une humidité élevée sont des facteurs limitants. Le khat aime les sols moyennement acides à alcalins (78, 94). Néanmoins, le

La plante

type de sol peut varier. Les sols sablonneux ainsi que les sols composés d'argile dense sont compatibles avec cette culture à condition qu'ils soient suffisamment profonds et bien drainés. De plus, la présence en grande quantité de matière organique dans les couches superficielles est indispensable (94).



Photo 11 : Culture de khat (*Catha edulis*) en terrasse (92)

II. 4. 3. Plantation de khat

La multiplication du khat se fait par bouturage. Les boutures de 30 à 50 cm sont prélevées sur des branches orthotropes ou sur des drageons près du sol. Les boutures s'enracinent facilement directement dans les champs ou en pépinière pendant la saison des pluies. Les jeunes plants sont disposés en rangées sur des pentes douces ou sur le plat ; c'est pour cela que la culture se fait souvent en terrasse. Si la pluviosité n'est pas suffisante, il est nécessaire de mettre en place un système d'irrigation. De ce fait, un système de culture mixte n'est pas rare ; ainsi quelques rangées de khat sont alternées avec une ou deux rangées de caféier (*Coffea arabica* L.) (94).

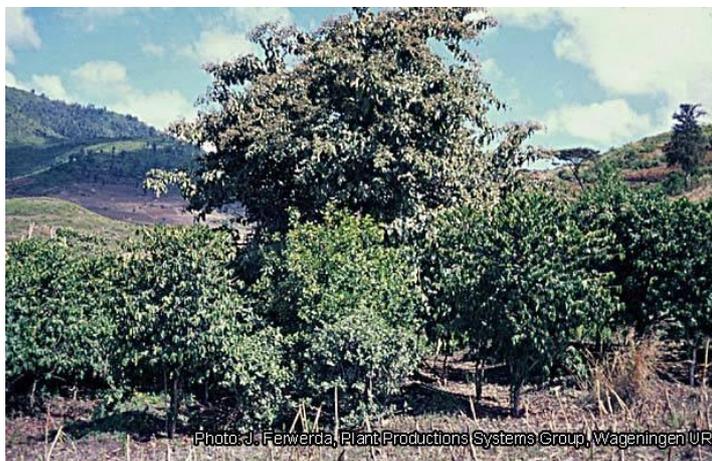


Photo 12 : Culture mixte de khat et caféier (94)

II. 4. 4. Gestion des cultures de khat

Le khat se développe sans intervention pendant une période allant de 3 à 4 ans. La plante atteint alors une hauteur d'un mètre. Les niveaux de rendement normaux de la plante sont atteints 5 à 8 ans après la plantation. La hauteur des plants est limitée par des tailles régulières aux alentours de 2,5 à 5 m. Un entretien régulier permet de maintenir des plantations productives jusqu'à 75 ans. Selon les besoins, une irrigation pendant la saison sèche permet une récolte hors saison ; cette pratique a un intérêt économique car les prix du marché sont alors plus élevés. En ce qui concerne les maladies de la plante, elles ne sont ni virulentes, ni fréquentes (94).

II. 4. 5. Récolte du khat

La récolte du khat se fait uniquement tôt le matin afin de préserver la fraîcheur des feuilles. Cette récolte matinale se fait 2 à 3 fois par semaine pendant la saison. Les jeunes pousses sont préparées pour une longueur de 40 cm environ. Elles sont liées en bottes de tailles suffisantes pour une séance de mastication de deux heures environ, ce qui en fait des bottes de 500 g. Les feuilles qui en sont issues représentent environ 150 g.

Le rendement des cultures destiné aux marchés yéménites peut atteindre 2 tonnes par hectare et par an (94).

II. 4. 6. Traitement du khat après la récolte

Les bottes de khat sont d'abord aspergées d'eau pour être ensuite enveloppées dans des feuilles de bananier puis emballées dans des sachets en plastique pour le transport à destination des marchés. La fraîcheur des jeunes pousses est ainsi préservée, le khat étant une denrée rapidement périssable. En effet, après 24 heures, les bottes perdent leur effet stimulant pour la consommation (94).

La qualité du khat peut beaucoup varier ; les marchands et les consommateurs la distinguent selon l'origine de la plante, le moment de la récolte, ainsi qu'à la couleur et la tendreté des feuilles. La couleur est un aspect important pour déterminer la qualité du produit. À cet effet, on considère que les feuilles blanchâtres sont de qualité supérieure. Cependant, la teinte rougeâtre des feuilles indique un meilleur effet stimulant (94).



Photo 13 : Fagot de khat enveloppé dans une feuille de bananier (90).

PARTIE III

CHIMIE DU KHAT

III. 1. COMPOSITION DU KHAT

Les feuilles fraîches de khat contiennent un nombre important de substances chimiques ; les substances courantes des plantes sont bien-sûr présentes. On dénombre plus de quarante alcaloïdes, glycosides, aminoacides, vitamines et minéraux (31, 33) (Voir Annexe 4). Ainsi, on retrouve 90 % d'eau, 1,6 % de tanins (polyphénols), 5 à 6 % de protéines, 2 à 3 % de fibres, 0,3 % de calcium, 0,2 % de vitamine C ainsi que des terpènes, des flavonoïdes et des stérols (48a). Parmi cette variété dans la composition, la présence de deux alcaloïdes nous intéresse plus particulièrement ; en effet, le principal principe actif du khat est la S-cathinone, également connu sous le nom de (-)-2-aminopropiophénone ou S-(-)-2-amino-1-phényl-1-propanone. C'est un dérivé β -céto de l'amphétamine (31, 48a).

La séparation et l'analyse des alcaloïdes du khat se fait à l'aide de plusieurs méthodes. On peut utiliser la chromatographie en couche mince suivie d'une chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Cette méthode est la plus performante bien qu'on rapporte l'utilisation de la chromatographie en phase liquide CLHP (29, 44).

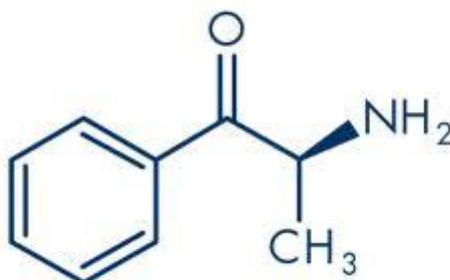


Figure 2 : Structure moléculaire de la cathinone (48a)

Formule moléculaire : $C_9H_{11}NO$

Poids moléculaire : 149,19 g/mol

La cathinone est un produit très labile ; en effet, 24 à 36 heures après la récolte, un dimère de cathinone est formé donnant une activité beaucoup plus faible que la cathinone (33). Cela explique pourquoi le khat se consomme frais dans le but de conserver ses effets stimulants. (20)

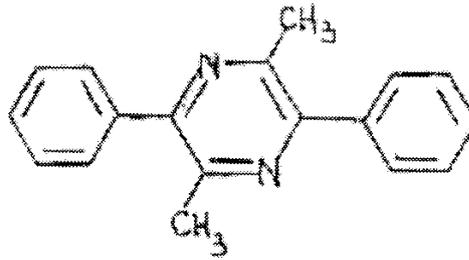


Figure 3 : Structure moléculaire du dimère de cathinone (19)

Le deuxième alcaloïde responsable de l'effet recherché du khat est la cathine, ou 1S, 2S-norpseudoéphédrine. Cette autre substance psychoactive est en fait issue du métabolisme de la cathinone dans la plante. La cathinone est en effet métabolisée en cathine et noréphédrine(21, 52). La cathine, moins importante que la cathinone, est dix fois moins active que la molécule initiale (48a).



Figure 4 : Structure moléculaire de la cathine (48a)

Formule moléculaire : $C_9H_{13}NO$

Poids moléculaire : 151,21 g/mole

On retrouve également dans la plante des quantités infimes d'autres substances. Ainsi la 1R, 2S-noréphédrine et un grand nombre de cathédulines (sesquiterpènes polyhydroxylés) (33) et d'autres phénylalkylamines comme la phénylpentenylamine merucathinone, la pseudomerucathinone et la merucathine (106) qui ne tiennent pas un rôle important dans l'activité stimulante de la plante. On a également identifié des triterpènes quinone qui donnent aux racines une couleur rouge orangée (voir Annexe 4, 5 et 6).

La teneur en cathinone du khat frais est environ de 0,1 %. La plante fraîche contient de plus faibles quantités de cathine (48a). Ceci est dû au fait que lors de la maturation de la plante, la cathinone est métabolisée en cathine (106). Les feuilles contiennent quatre fois plus de cathine que de noréphédrine. La quantité de cathinone, de cathine et de noréphédrine est

très variable selon les espèces de khat contrôlées. Pour 100 g de feuilles fraîches, on trouve entre 36 et 383 mg de cathinone, entre 83 et 120 mg de cathine et entre 8 et 47 mg de noréphédrine (106). Ces différences importantes peuvent aussi s'expliquer par la différence de fraîcheur des saisies.

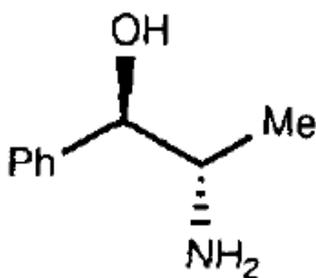


Figure 5 : Structure moléculaire de la noréphédrine (31).

La noréphédrine est le troisième alcaloïde principal présent dans le khat. Elle est en fait, comme la cathine, un produit de dégradation de la cathinone. C'est d'ailleurs le diastéréoisomère de la cathine (106). La noréphédrine est responsable de certains effets, souvent indésirables comme les céphalées, du khat.

III. 2. ACTIVITÉ PHARMACOLOGIQUE DU KHAT

Les alcaloïdes du khat (cathinone et cathine) sont des stimulants du système nerveux central ; leur action est similaire aux amphétamines d'un point de vue qualitatif. La cathinone et la cathine exercent leurs effets sur les voies dopaminergiques et noradrénergiques. Il a été clairement établi que comme l'amphétamine, la cathinone fait sécréter de la sérotonine dans le système nerveux central (25, 68). La cathinone induit également la sécrétion de dopamine dans le système nerveux central et donc augmente l'activité de la voie dopaminergique (67). Elle a aussi un effet sur les sites de stockage de la noradrénaline en la relargant, facilitant de ce fait la transmission noradrénergique (107). La cathinone et la cathine auraient aussi une action dans l'inhibition de la recapture de la noradrénaline (31, 42, 90).

Cependant, leurs effets stimulants sont beaucoup moins puissants. On considère que la cathinone est moitié moins puissante que l'amphétamine tandis que la cathine est sept à dix

fois moins puissante (63). En effet, la grande quantité de plantes nécessaire pour obtenir un effet stimulant léger rend le khat considérablement moins dangereux que les drogues psychoactives disponibles sous forme chimiquement pures (48a). Ainsi la dénomination amphétamine naturelle est souvent retrouvée (51).

On observe généralement un faible degré de dépendance lié à la consommation de khat. Les effets pharmacologiques des alcaloïdes du khat recherchés sont un état d'euphorie et d'exaltation accompagné d'une sensation de lucidité et d'excitation accrue. Ces états d'excitation sont généralement suivis de dépression, d'irritabilité, d'anorexie et de troubles du sommeil. Chez les sujets dont la consommation est fréquente et à forte dose, des réactions psychotiques ont été mises en évidence (48a). Une hyperthermie et une analgésie met en évidence l'activation des voies monoaminergiques et de mécanismes opioïdes (89, 90). L'hyperthermie peut également être expliqué par une stimulation de la glande thyroïde (64, 90)

Le rôle des autres composants du khat est moins connu. Cependant, on estime que les tanins astringents sont responsables de gastrite, de stomatite, d'œsophagite et de périodontite. Par ailleurs, la forte teneur en vitamine C donnerait aux feuilles fraîches une certaine valeur nutritive (48a).

III. 3. PHARMACOCINÉTIQUE DU KHAT

Les effets stimulants recherchés de la plante sont atteints au bout d'une heure de mastication. La concentration plasmatique atteint un pic environ 1,5 à 3,5 heures après le début de la mastication (58, 107). La concentration plasmatique moyenne après avoir mâché 60 g de plante fraîche pendant une heure peut atteindre 100 ng/ml. La cathinone n'est pratiquement plus détectable dans le sang huit heures après la séance de mastication ; elle subit un effet de premier passage hépatique qui aboutit à la formation de noréphédrine, excrétée par voie urinaire (seulement 2 à 7% de cathinone est excrétée) (52, 90, 105). La cathine est excrétée sous forme inchangée (90).

Un modèle pharmacocinétique à deux compartiments a été décrit récemment (104, 107). Il existe deux segments d'absorption. Le premier segment dure de 0,1 à 0,2 heure et le deuxième de 1 à 2 heures. L'absorption par la muqueuse orale a été définie comme étant le premier segment d'absorption (52, 104, 107). C'est à ce moment-là que la plus grande proportion de cathinone (59 ± 21 %) et de cathine (84 ± 6 %) est absorbée. Le pic

plasmatique est atteint en 2,3 heures pour la cathinone, 2,6 heures pour la cathine et 2,8 heures pour la noréphédrine (105, 107). La mastication permet d'extraire une très grande partie des principes actifs. En effet, il n'en reste que $9,1 \pm 4,2$ % dans les résidus de feuille (107). Le second segment d'absorption est l'estomac et l'intestin grêle (52).

La demi-vie d'élimination de la cathinone est de $1,5 \pm 0,8$ heures alors que celle de la cathine est de $5,2 \pm 3,4$ heures (105, 107) tandis que le volume du compartiment central est de $2,7 \pm 3,4$ et $0,7 \pm 0,4$ l/kg respectivement pour la cathinone et la cathine (107).

La cathinone est détectable entre 0,5 et 7,5 heures après administration mais ne l'est plus après 24 heures (107).

La détection de khat dans les urines se fait par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (52). La cathinone ne pouvant pas être détectée directement, on recherche la noréphédrine, métabolite de la cathinone (Figure 6). Le test peut être positif jusqu'à deux jours après la consommation de khat (31, 104).

Par ailleurs, le khat a un effet sur la biodisponibilité de certains médicaments tels l'ampicilline, l'amoxicilline et les tétracyclines (19, 60). Une étude menée à l'université de Sana'a a mis en évidence la modification de la biodisponibilité de deux antibiotiques : l'ampicilline et l'amoxicilline après administration de khat chez des volontaires sains. Cette étude a montré une réduction significative de la biodisponibilité de l'ampicilline, d'une part, lors de prises concomitantes. Il a été cependant démontré que le khat n'a aucun effet sur la biodisponibilité de l'ampicilline lorsque ce-dernier est administré deux heures après une séance de khat (19). D'autre part, la biodisponibilité de l'amoxicilline a été réduite de manière significative uniquement lorsque l'antibiotique est administré au milieu d'une séance de khat (19). On en conclut donc que ces deux antibiotiques doivent être administrés deux heures après une séance. Cette étude n'a portée que sur l'effet du khat sur la biodisponibilité de ces deux médicaments car ils sont beaucoup utilisés au Yémen (19).

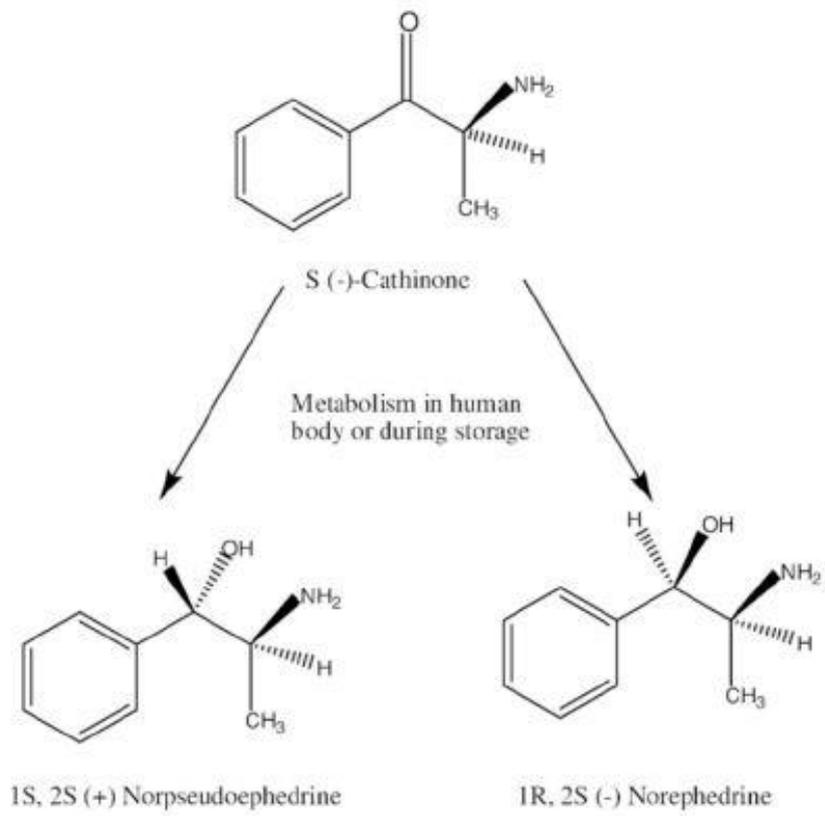


Figure 6 : Métabolisme de la cathinone dans le corps humain (52)

PARTIE IV

ÉTENDUE ET DANGÉROSITÉ DU KHAT

IV. 1. PRÉVALENCE DU KHAT

On estime que plus de 80 % des hommes yéménites s'adonnent à la consommation régulière de khat (7, 18, 108). Le nombre de femmes qui mâchent le khat au Yémen est en constante augmentation ; on estime que 43 à 50 % des femmes mâchent quotidiennement du khat au Yémen (18, 108). Il en est de même en Somalie où un plus grand nombre d'hommes consomme du khat par rapport aux femmes : 75 % d'hommes sont des consommateurs réguliers tandis que 7 à 10 % des femmes le sont (4, 20). On compte entre 15 et 20 % d'enfants de moins de 12 ans parmi les consommateurs quotidiens. En Éthiopie, les consommateurs de khat représentent 50 % de la population dont 17 % se définissent comme des consommateurs quotidiens (4).

La consommation de khat est présente en Europe de manière sporadique. Les populations concernées sont les immigrés de Somalie, d'Éthiopie, du Kenya et du Yémen. La plupart des études publiées à ce sujet ont été menées au Royaume-Uni. Au vue de ces études, nous ne sommes pas en mesure de tirer des conclusions quant à l'étendue des populations concernées. Il semblerait que la consommation soit régulière mais pas forcément quotidienne. Par ailleurs, cette consommation serait plus importante chez les hommes se regroupant pour des séances de mastication. Néanmoins, on pense que la consommation chez les femmes pourrait être sous-estimée. La stigmatisation de cette pratique ayant pour conséquence une consommation dans un espace privé (35, 108). On observe également des disparités vis à vis de la religion. En effet, la consommation est plus importante chez les musulmans, cette habitude étant transmise de génération en génération (35). Il existe aussi une association significative entre le statut d'étudiant et la consommation de khat : l'effet de la plante sur l'attention ainsi que son effet stimulant accentueraient ce phénomène en période d'examen (35). Les consommateurs n'utilisent en général pas d'autres drogues. Cette pratique contraste avec les usagers récréatifs en Europe pour lesquels la polyconsommation constitue de plus en plus la norme. Plusieurs études mettent en évidence la consommation de khat dans les pays occidentaux comme l'Australie, les Etats-Unis, le Canada, le Royaume-Uni, le Danemark, la Norvège, la Suède et les Pays-Bas (18). Par exemple on signale environ 1.350 usagers au Danemark et 2 à 3.000 usagers en Suède (39). La consommation de khat dans ces pays se limite quasiment exclusivement aux communautés d'immigrants somaliens, éthiopiens, yéménites et en général de l'Afrique de l'Est (18). Enfin, on estime à 10 millions le nombre de khateurs dans le monde (52).

Étendue et dangerosité du khat

Le diagramme suivant (Figure 7) montre comment le khat arrive en Europe.

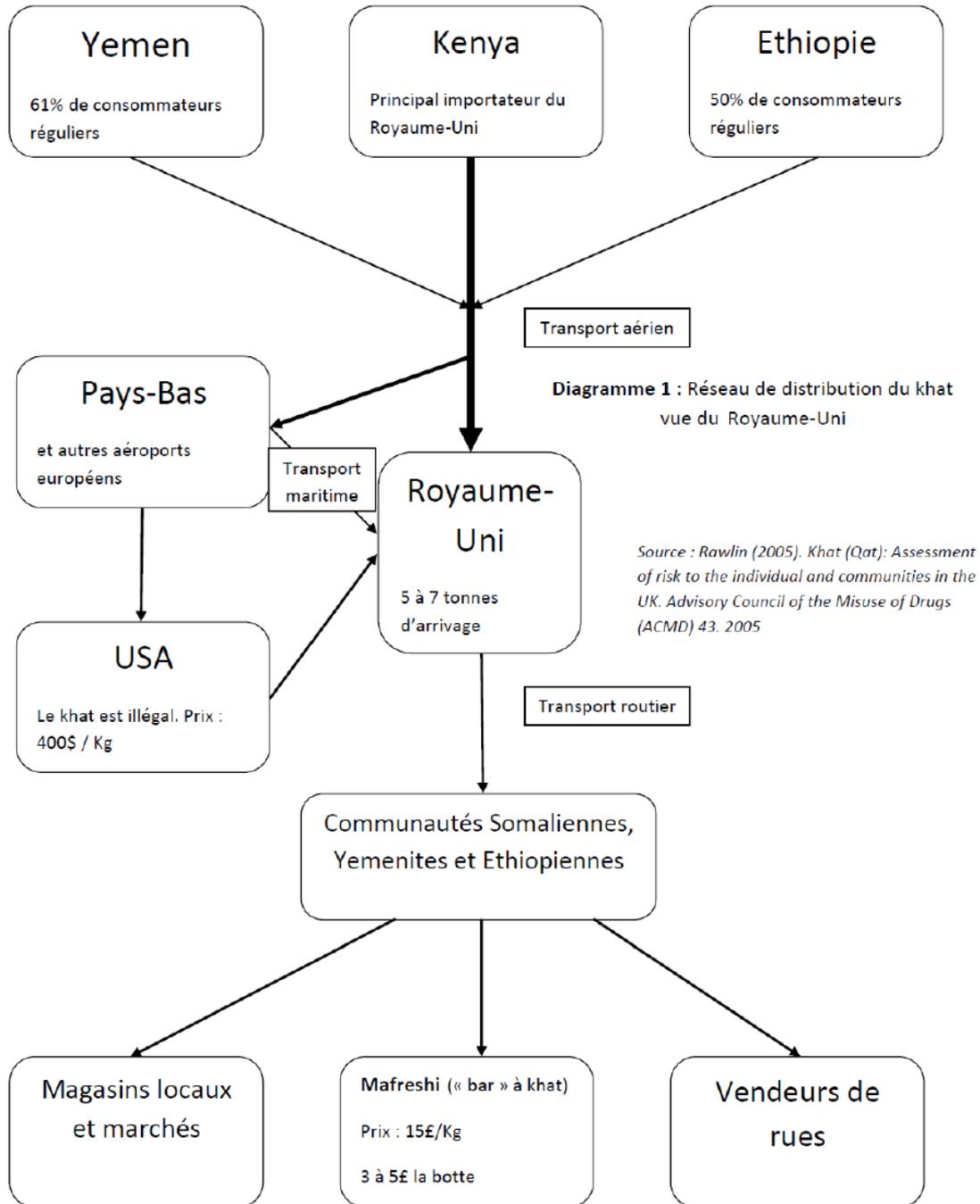


Figure 7 : Réseau de distribution du khat vue du Royaume-Uni (90).

IV. 2. EFFETS ET CONSÉQUENCES DU KHAT

Outre les effets euphorisants bien connus, la consommation de khat comporte des effets indésirables à court, moyen et long terme. Suite à une utilisation prolongée, on observe une perte de motivation, une léthargie, de la dépression ainsi que de légers tremblements. Cependant ces symptômes sont de moyenne intensité et sont rapidement réversibles (36). De plus, il a été déterminé que le potentiel d'abus ainsi que la dépendance due au khat étaient faibles (52).

Un certain nombre d'études ont mis en évidence les effets délétères du khat sur l'organisme que nous allons étudier maintenant.

IV. 2. 1. Effets du khat sur le système nerveux central

La stimulation du système nerveux central est l'effet bien connu du khat, la cathinone en étant responsable; elle possède une action plus rapide et plus intense que la cathine car c'est un composé liposoluble ce qui facilite son accès au système nerveux central. Un certain nombre d'études ont montré que les effets psychostimulants de la mastication du khat sont une euphorie modérée et une légère excitation favorisant les interactions sociales et la loquacité, et également la sensation d'une augmentation de la vigilance. Ces effets débutent entre 15 et 45 minutes et peuvent durer jusqu'à 7 heures (7). Ils sont maximum 1,5 à 3,5 heures après avoir commencé la séance (60). Cependant les effets décrits ci-dessus sont ensuite progressivement remplacés par une dysphorie, de l'anxiété, une dépression réactive, de l'insomnie et de l'anorexie.

Ces effets du khat rappellent ceux de l'amphétamine mais sont différents du point de vue quantitatif. La consommation de khat induit des troubles du comportement du type hyperactivité et logorrhée. Un article publié dans « *Frontiers in Psychology* » portait sur la capacité d'exécuter ou non une réponse comportementale à un signal modèle chez des adultes consommateurs de khat et chez des non consommateurs. Cette étude a montré qu'il n'existe pas de différence significative entre ces deux groupes. Cependant les consommateurs ont besoin de plus de temps pour répondre à ce signal (30).

Depuis quelques années, les psychoses directement liées à l'utilisation du khat sont devenues plus courantes en Europe. Le khat peut provoquer des psychoses suite une consommation de plantes plus concentrées ou en excès, de même que si l'individu a des prédispositions psychiatriques. La littérature indique qu'un certain nombre de troubles

psychiatriques apparaissent suite à la mastication de cette plante : on observe ainsi des manies (obsessions par exemple), de la schizophrénie et des délires paranoïaques (20, 92). Chez les consommateurs réguliers, les hallucinations ne sont pas rares (92). Cependant, une consommation raisonnable ne semble pas avoir d'incidence sur la morbidité psychiatrique (38, 60). Une souffrance morale est également associée à l'usage du khat ; elle est directement corrélée à la fréquence et à la durée de la consommation. Cependant, cette relation est difficile à établir car un nombre conséquent de personnes présentant une telle souffrance consomme du khat dans le but de la soulager (35). Par ailleurs, une personne qui consomme quotidiennement plus de deux fagots de khat voit sa morbidité psychiatrique augmentée. En outre, il est établi que les effets indésirables observés sont dose-dépendant (5, 32). D'autre part, on pense que le khat serait d'avantage un déclencheur de maladie psychiatrique, des actes violents, allant jusqu'à l'homicide ayant été rapportés ; ces épisodes violents se manifestent dans un contexte de paranoïa et lors de délires de persécution (4, 5). Le problème de la dépendance au khat a été posé par un groupe d'expert de l'observatoire des drogues et dépendances de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui conclut que la consommation régulière de khat provoque une dépendance psychique beaucoup plus importante que la dépendance physique. Après une séance prolongée, on observe un état léthargique, une dépression modérée et des cauchemars récurrents. L'absence de symptômes physiques suggère que les effets liés à l'arrêt de consommation sont plutôt du type rebond qu'un réel syndrome de sevrage. Malgré tout, le khat reste sous la surveillance du groupe d'expert de l'OMS ; en effet, les séances de mastication sont souvent accompagnées de consommation de cigarettes et d'alcool, ce dernier compensant les effets du khat sur l'humeur et le sommeil. Cela permet de calmer les consommateurs et les aide à dormir. Une récente étude menée au Kenya a montré que 2/3 des consommateurs de khat boivent de l'alcool et que 41 % d'entre eux sont de gros consommateurs (63). Il est à signaler que les insomnies provoquées par le khat conduisent à des comportements plus dangereux comme l'inhalation de colle ou la consommation de sédatifs.

IV. 2. 2. Effets cardiovasculaires du khat

La consommation régulière de khat est associée à une élévation notable de la pression artérielle diastolique (85, 103). Chez des sujets volontaires, l'augmentation de la pression artérielle coïncide avec l'élévation du taux plasmatique de khat qui est atteint entre 1,5 et 3,5 heures. La cathinone qui augmente la pression artérielle, a un effet inotrope positif et chronotrope sur les oreillettes. De plus, il a été observé sur des rats et des chiens anesthésiés qu'elle augmente le rythme cardiaque. La vasoconstriction qui provient de la stimulation électrique semble potentialisée par une augmentation du largage de noradrénaline (85, 103). En effet, sur les sites périphériques de stockage de noradrénaline, où la cathinone agit de la même manière que l'amphétamine, le largage de noradrénaline dans la fente synaptique par la cathinone est aboli par des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (cocaïne ou desipramine). Ces observations suggèrent que la cathinone agit indirectement comme une amine sympathomimétique.

Fitzgerald (52) mentionne dans son rapport quelques cas d'œdème pulmonaire.

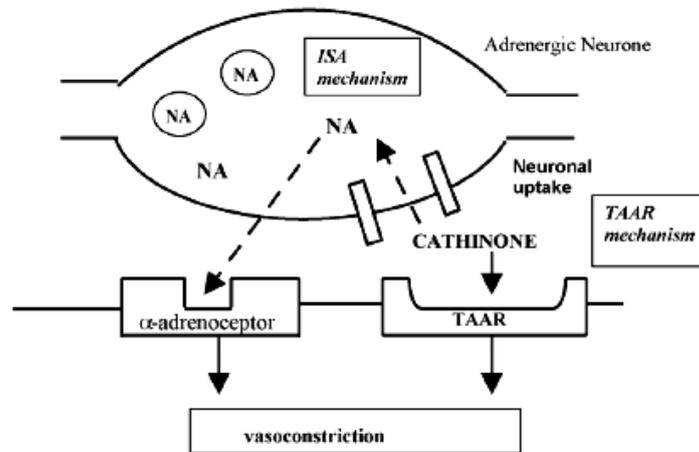


Figure 8 : Mécanisme de vasoconstriction de la cathinone : La cathinone peut agir comme une amine sympathomimétique indirecte (*ISA mechanism*), par un mécanisme de recapture dans le neurone sympathique ce qui provoquerait un largage de noradrénaline sur les adrénorécepteurs. La deuxième possibilité peut être *via* un mécanisme sympathomimétique indépendant probablement directement sur un récepteur de trace de type amine (*TAAR mechanism*) (85).

On observe chez les sujets consommant du khat une augmentation du rythme cardiaque et de la température corporelle ainsi qu'une transpiration abondante. Ceci est associé à une

froideur au niveau des extrémités, manifestation clinique d'une vasoconstriction périphérique (85).

IV. 2. 2. 1. Infarctus du myocarde et khat

Ces dernières années, les habitudes de mastication du khat ont changées ; en effet, cette pratique est de plus en plus étendue dans la journée pour de nombreux consommateurs, les séances se prolongeant dans la soirée, parfois jusqu'à minuit. Cela contribue à modifier le rythme circadien d'apparition des accidents cardio-vasculaires. Le pic d'apparition d'infarctus et de mort subite se situe tôt le matin après le réveil (85). Ce rythme diurne est directement lié à une augmentation des catécholamines sympathomimétiques qui conduit à une élévation du rythme cardiaque, de la tension artérielle, de la contractilité myocardique ainsi que de la demande en oxygène peu après le levé (7, 83, 84, 85). La consommation de khat est un facteur de risque indépendant pour les accidents cardio-vasculaires (96). Les mâcheurs modérés sont considérés comme une population à fort risque d'infarctus (Odds Ratio (OR) = 7,62). Les mâcheurs intensifs sont une population présentant un risque encore plus important vis à vis des accidents cardio-vasculaires (OR = 22,28) (84, 85). On a observé une relation directe entre la durée des séances et le risque d'apparition d'infarctus, les sujets mâchant du khat plus de 6 heures présentent un risque plus important. Dans ces études, la cigarette peut poser un problème de confusion car beaucoup de consommateur de khat fument et cette consommation augmente le désir de fumer (83, 84, 85). Plus précisément, la cathinone provoque une vasoconstriction des artères coronaires ainsi que sur des cœurs isolés de porc (85). La vasoconstriction coronarienne peut expliquer l'augmentation d'accidents cardiovasculaires chez les consommateurs de khat. Chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu, la consommation de khat est directement associée à une augmentation du risque d'attaque cardiaque et de décès ; ainsi, selon Ali et coll. (7), parmi les patients présentant un syndrome coronarien aiguë au Yémen, 72,2 % sont des consommateurs de khat. L'augmentation du rythme cardiaque favorise également le risque d'infarctus. Ce risque chez les consommateurs de khat est également augmenté par l'apparition de spasmes coronaires et de phénomènes d'exacerbation (7). Il est donc nécessaire d'étudier ces risques au sein de différentes populations qui sont mâcheurs de khat/non fumeur, mâcheur de khat/fumeur, non-mâcheur/non-fumeur et non mâcheur/fumeur (83, 84, 85).

IV. 2. 2. 2. AVC lié à la consommation de khat

Quelques cas d'AVC seraient à l'origine de la consommation de khat.

La vasoconstriction provoquée par la cathinone et l'hypertension artérielle résultant de la consommation de khat ainsi que les infarctus du myocarde rapportés chez les consommateurs suggèrent que le même mécanisme agit probablement au niveau cérébral. Une ischémie cérébrale après consommation de khat a été rapportée chez un sujet de 41 ans. Un autre cas a été décrit : un consommateur de 28 ans a subi un infarctus du myocarde ainsi qu'un accident vasculaire cérébral après une séance de mastication. Il a été suggéré que ces événements sont le résultat d'un mécanisme thrombogénique. Il a été établi que la consommation de khat augmente le risque d'apparition d'AVC (52, 85).

Toutefois, des travaux complémentaires devraient être réalisés pour confirmer ou non ce lien AVC/khat.

IV. 2. 2. 3. Thrombose, prise d'aspirine et khat

L'utilisation de l'aspirine dans la prévention d'événements cardiovasculaires est largement répandue dans le monde autant pour des sujets sains que pour des patients avec des maladies cardiaques ischémiques. Une faible dose d'aspirine (75 mg) est utilisée en prévention des accidents cardiaques et cérébraux. Le temps de saignement chez des patients traités au long cours par aspirine (aux mêmes doses) est significativement réduit chez les sujets consommant du khat, 2,3 contre 8 minutes chez des non consommateurs (85). Ces observations suggèrent que les constituants du khat atténuent les propriétés anti-aggrégant plaquettaire de l'aspirine. Il est donc possible que la cathinone puisse avoir un effet pro-aggrégant à travers une action de largage des catécholamines. Ces hypothèses restent cependant à être confirmées par des études *in vitro* et des études cliniques (85).

IV. 2. 3. Système digestif et khat

Les effets du khat sur le système digestif ont été observés sur la base de descriptions cliniques de consommateurs se plaignant de stomatite, œsophagite ou de gastrite. Ces effets sont probablement causés par les tanins contenus dans le khat qui ont un fort pouvoir astringent (58, 59).

Les symptômes gastriques sont attribués à un estomac hypotonique, conséquence de l'action sympathomimétique des cathines et de ses précurseurs. De récentes études ont démontré que la mastication du khat provoquait un retard notable de la vidange gastrique (58, 59, 61). Ce retard de vidange contribue à une augmentation significative des reflux gastro-œsophagiens. Ainsi les régurgitations acides et les douleurs rétrosternales sont les deux manifestations cliniques. Les reflux acides accroissent le risque de syndrome de Barrett² (56, 57).

Hassan et coll., 2002 ont montré que la consommation de khat expose à un risque plus élevé d'ulcère duodéal, en tenant compte d'autres facteurs à risque comme le tabac, les AINS et l'alcool. Ces facteurs de risque ont donc pu être éliminés de la liste des causes d'ulcère. Les auteurs ont donc conclu que la consommation de khat est significativement liée à la présence d'ulcères duodénaux (59). Cependant ils n'ont pas pu identifier la cause directe d'ulcère suggérant : la présence d'*Helicobacter pylori* ((Marshall et al., 1985) Goodwin et al., 1989) et khat, la consommation de certaines boissons pendant les séances, présence de pesticides et autres substances chimiques sur les feuilles, ou les constituants du khat comme la cathinone et la cathine (85). D'autre part, Wintana (110) a conclu qu'une administration de khat à forte dose (300 mg/kg) était responsable de l'aggravation des ulcères gastriques et duodénaux chez les khateurs qui en souffraient déjà. Cette activité néfaste du khat serait en partie attribuée à la dose, aux constituants chimiques de la plante et à l'action amphétamine-like. On n'observe pas d'aggravation des ulcères à des doses plus faibles ou en cas d'administration sub-chronique (110).

Les effets anorexiques du khat sont fréquents après les séances ; en effet, les consommateurs font rarement un repas suffisant le même jour que la séance. Les effets anorexiques ne sont pas dus à une action sur les ghrélines ou la concentration du peptide YY mais plutôt attribués à une action directe centrale et gastrique de la cathinone (58, 59). Un usage sub-chronique à des doses importantes produit une perte de poids significative et une activité anorexigène (110).

De plus, une plainte récurrente du consommateur est la constipation attribuée à l'effet astringent des tanins contenus dans le khat ainsi qu'aux propriétés sympathomimétiques de

² Association d'une hernie hiatale et d'un ulcère peptique du bas œsophage localisé en une zone où l'épithélium œsophagien est remplacé par un épithélium glandulaire type gastrique qui peut dégénérer en adénocarcinome.

la cathinone (58, 59, 80). Cette plainte est confirmée par Wintana (110) qui constate que la constipation est dose-dépendante lors d'un usage sub-chronique à forte doses. Les consommateurs réguliers tentent d'atténuer ces effets indésirables par une adaptation de leur alimentation par exemple en prenant un repas très gras avant les séances (58).

L'apparition plus fréquente de crises hémorroïdaires est une autre complication de la consommation chronique de khat (85, 90). Cette étude montre que 62 % de consommateurs ont des crises hémorroïdaires, 45,4 % de ces derniers subissant une hémorroïdectomie contre seulement 4 % des non-consommateurs ayant des crises. Cependant cette étude n'analyse pas les autres causes qui pourraient être à l'origine de ces problèmes comme la cigarette, le régime alimentaire, l'âge ou d'autres désordres comme la constipation. Il n'est pas précisé non plus si la cause des hémorroïdes est la cathinone ou d'autres substances contenues dans le khat comme par exemple les tanins.

Il existe aussi des conséquences du khat au niveau hépatique ; il semblerait bien que le foie soit un organe particulièrement vulnérable aux effets toxiques du khat (12, 31). En effet, le khat a un impact sur les taux de phosphatase alcaline et d'alanine amino-transférase (ALAT). Sa consommation a des effets délétères sur cet organe au niveau biochimique et histologique à court terme (11, 12). Ces effets ont également été observés à long terme (9, 12). L'analyse histologique montre une congestion de la veine centrale hépatique ainsi qu'une dégénérescence hépatocellulaire et une activité régénératrice conduisant à une fibrose pouvant ensuite dégénérer en cirrhose (85). Par ailleurs, la vasoconstriction provoquée par la cathinone contribuerait à l'apparition de certaines pathologies hépatiques ; en effet, une consommation à long terme est associée à des épisodes d'hépatite subchronique (12, 28). On a également observé l'apparition d'hépatites auto-immunes (12, 16). Enfin, on constate des cas de jaunisse, typique des hépatites induites par certaines drogues (12, 26). L'hépatotoxicité résulte d'un mécanisme d'oxydation augmentant la peroxydation des lipides et la production de radicaux libres dans ce tissu (10). Cependant, d'autres études n'ont pas montré de changements significatifs (13, 17).

IV. 2. 4. Khat, diabète de type II et effet sur l'appétit

La cathinone (Figure 9) provoque la sécrétion de noradrénaline et d'adrénaline qui se fixent :

- d'une part sur les β_2 -adrénorécepteurs du foie ce qui active la glycolyse et donc augmente le taux de glucose sanguin ;
- d'autre part, sur les α_2 -adrénorécepteurs du pancréas ce qui a pour effet d'inhiber la sécrétion d'insuline. Il en résulte une augmentation de l'utilisation du glucose par les muscles, se traduisant par une augmentation du taux de glucose sanguin.

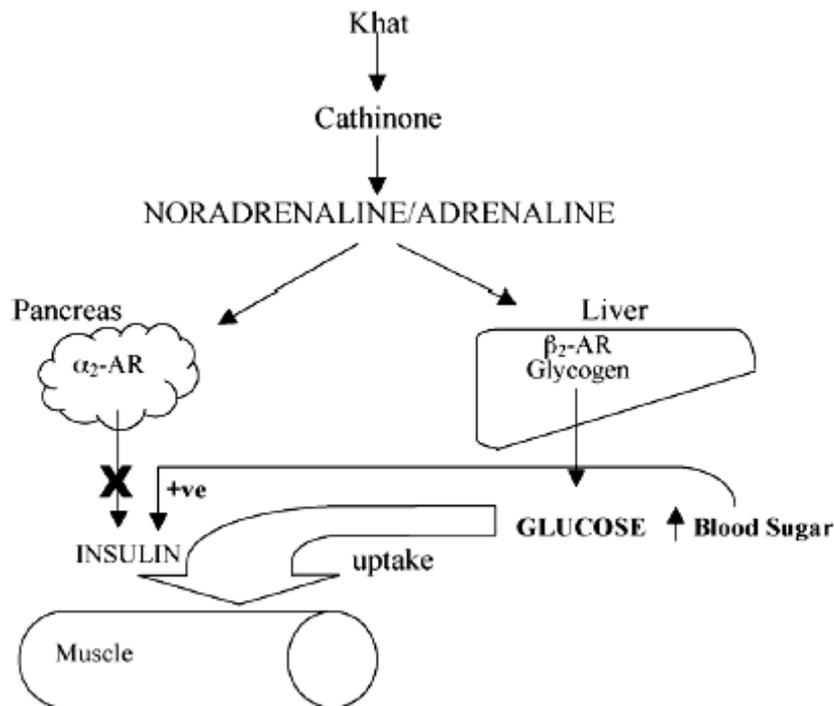


Figure 9 : Schéma de l'effet hypothétique du khat et de la cathinone sur la glycémie (85).

La plupart des gens au Yémen, particulièrement parmi les diabétiques, pensent que la consommation de khat permet de contrôler le taux sanguin de glucose. De plus, le khat est considéré comme ayant un rôle dans la prise en charge de l'hyperglycémie. On peut faire le lien entre consommation de khat et diabète de type I car le fait de le consommer permet de perdre du poids *via* la lipolyse et le retard de vidange gastrique (61) encourageant la croyance populaire sur le fait que le khat aide à faire baisser la glycémie. L'action sympathomimétique de la cathinone permet d'augmenter les taux plasmatiques de catécholamines ; celles-ci augmenteraient la glycémie par activation de la glycolyse dans les muscles et le foie (Figure 9). De ce fait, une inhibition de la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas augmenterait le taux sanguin de glucose. Or, certaines études

montrent que le khat n'a aucun effet sur les taux de glucose immédiat et post-prandial chez des sujets non-diabétiques. Par contre, une autre étude suggère que cette consommation permet de diminuer la glycémie ; en effet, il a été observé que les sujets en bonne santé et consommateurs de khat avait une réduction de la glycémie de 61 %, quatre heures après en avoir mâché (101). Quoi qu'il en soit, chez les sujets diabétiques, la glycémie est significativement supérieure une à deux heures après la séance de mastication. Une étude sur des lapins nourris avec un régime contenant différentes doses de khat montre une augmentation de la glycémie après 4 mois mais aussi une réduction significative de cette glycémie après 6 mois (85). Ces résultats sont très difficiles à interpréter mais cependant indiquent qu'il existe une relation complexe entre la stimulation de la glycogénolyse et les effets de l'hyperglycémie sur la sécrétion d'insuline ; en effet, l'augmentation de la glycémie serait compensée par une augmentation de sécrétion d'insuline (85). Ces études sur les lapins nourris au khat ont aussi montré que ce régime a pour effet de diminuer le taux de cholestérol après une période de 6 mois. Cette dernière conclusion serait bien sûr une conséquence favorable du point de vue du risque cardiovasculaire.

Face à ces résultats qui ne permettent pas de conclure clairement sur l'effet du khat vis à vis du diabète, une étude récente se montre plus catégorique ; la relation entre diabète de type II insulino-requérant et consommation régulière de khat a été mise en évidence (45). Plusieurs marqueurs de cette affection ont été pris en compte : le taux de résistine, une hormone liée à l'insulino-résistance, le taux de cortisol également lié à l'insulino-résistance, le taux d'insuline, le cuivre, le zinc et le calcium sanguin. Les résultats sont clairs : la consommation de khat augmente l'insulino-résistance chez le diabétique de type II du fait d'une augmentation du taux d'hormone résistine et suite à la sécrétion de catécholamines induite par la cathinone ; cela a pour résultat l'augmentation de la glycémie immédiate, de la glycémie post-prandiale, du taux de cortisol, du cuivre et du calcium sanguin, et de diminuer les taux de zinc sanguin et d'insuline (45).

Les effets du khat sur l'appétit peuvent influencer indirectement sur la glycémie et le poids corporel. Récemment, il a été démontré que la consommation de khat diminue de manière significative la sensation de faim et augmente la sensation de satiété. Cependant, aucun effet sur les taux de ghréline et de peptide YY n'a été mis en évidence. On en a donc conclu que l'effet anorexigène du khat serait du à un effet central secondaire *via* la cathinone. En effet, le khat peut être utilisé pour contrôler voire réduire l'obésité et indirectement le

risque de diabète dans cette population. Enfin un taux important d'une hormone anorexigène, la leptine, a été mis en évidence 4 heures après une séance de mastication intense (400 g de khat) ; cette hormone contribuerait à réduire l'appétit et par conséquent le poids.

IV. 2. 5. Khat et système génito-urinaire

IV. 2. 5. 1. Effets du khat chez l'homme

Chez les hommes, on observe une miction hésitante et un faible débit (59, 60, 87), cet effet étant probablement dû à une stimulation des récepteurs α_1 adrénergiques de la vessie par la cathinone (alcaloïde sympathomimétique) (12, 60). Ces effets sont abolis par l'indoramine contrairement aux effets cardiaques (voir effet sur le système cardiovasculaire) (60). On note également une élévation du taux d'urée excrétée ainsi qu'une augmentation du taux de créatinine (9, 12). Ces résultats confirment la toxicité rénale du khat (55). De plus, on retrouve un grand nombre de radicaux libres dans les tissus rénaux, radicaux générés par la peroxydation des lipides et par des mécanismes d'oxydation (10). Des effets délétères sur la libido, la production de sperme et la dysfonction érectile sont observés mais les études ne permettent pas de conclure de manière franche et définitive sur l'action du khat. Les consommateurs décrivent une augmentation de leur estime personnelle ainsi que de leur libido (91, 107). En ce qui concerne la fonction reproductrice chez l'homme, les résultats sont surprenants ; en effet, la cathine et la noréphédrine auraient une action de régulation de la spermatogenèse ; dans un premier temps, ces deux phénylpropanolamines accéléreraient la maturation des spermatides en spermatozoïdes en favorisant et accélérant la formation de l'acrosome. Dans un second temps, ces molécules ont la capacité d'inhiber la perte spontanée de cet acrosome. En d'autres termes, la cathine et la noréphédrine permettraient non seulement de favoriser la formation de spermatozoïdes mais aussi de maintenir ces derniers dans un état favorable à la fertilisation (3). Par contre, l'étude menée par Mwenda et coll. (86) ont montré que la consommation de khat affecte la spermatogenèse et les concentrations plasmatiques de testostérone. De plus, selon Mohammed et coll. (82), une dose moyenne de khat (100 à 200 mg/Kg) augmente la motivation sexuelle (sans effet significatif sur la performance) tandis qu'à des doses plus élevées (300 mg/Kg), la motivation et la performance sexuelle sont réduites. Chez le mâcheur chronique de khat, plusieurs études observent une diminution du nombre de

spermatozoïdes, de leur volume et de leur motilité (46, 57, 106) ; des malformations des spermatozoïdes a été observé au Yémen chez des consommateurs quotidiens : spermatozoïde sans flagelle, flagelle sans tête ainsi que des têtes et des flagelles multiples (46).

IV. 2. 5. 2. Effets du khat chez la femme

Les données épidémiologiques dans ce domaine ont montré que les enfants nés à terme ont un poids à la naissance inférieur à la moyenne lorsque les mères mâchent du khat occasionnellement ou régulièrement (60, 87, 90). Récemment on a démontré que le fait de mâcher du khat pendant la grossesse a une incidence négative sur les paramètres néonataux. Ainsi, on observe une diminution non seulement du poids à la naissance mais aussi de la taille, du périmètre crânien et de l'indice d'Apgar (chiffre permettant d'apprécier l'état de santé d'un nouveau-né, calculé dans les minutes qui suivent la naissance, en faisant intervenir la fréquence cardiaque, la respiration, la coloration de la peau, le tonus musculaire et la réaction à l'excitation des téguments) (60). Les conséquences sur le nouveau-né sont directement liées à l'intensité de consommation de la mère. Plusieurs études soulignent qu'une consommation fréquente de khat est délétère pour la croissance intra-utérine du fœtus *via* une action sur le flux sanguin utéro-placentaire (87, 89). Hassan et coll. (60) ont observé sur des rats que le khat affecte la croissance fœtale en réduisant la masse grasse et le poids du fœtus, et en induisant des modifications dans la composition chimique de certains de ses organes fœtaux en particulier le foie, le cœur et les reins. Ces effets sont attribués à la suppression de la synthèse protéique dans ces organes ; Enfin, le khat est génotoxique et a un effet tératogène sur les consommatrices régulières enceintes (65, 87, 89). D'autres études ont observé sur souris que l'extrait de khat induit des mutations létales ainsi que des aberrations chromosomiques sur cellules spermatiques et un effet tératogène chez le rat (65, 95, 102).

Dans la population générale au Yémen, les femmes allaitant ont peu de lait. Il semblerait que ce phénomène soit lié à la consommation de khat ; en effet, la cathine inhiberait la sécrétion de prolactine (60). De plus, on a remarqué que le lait maternel des consommatrices de khat contenait de la cathine, celle-ci étant détectée dans les urines des enfants, 2 à 4 heures après l'allaitement (53, 60).

IV. 2. 6. Khat et cancer

IV. 2. 6. 1. Localisation des cancers

Étant donné que la consommation de khat augmente et persiste tout le long de la vie d'un adulte, certaines études se sont penchées sur d'éventuelles conséquences délétères chroniques. Le mode de consommation de cette drogue conditionne la localisation des affections ; il est observé fréquemment des maladies de la cavité buccale et du tractus digestif, ces affections étant clairement dose dépendantes. Les tumeurs de la cavité orale sont localisées au niveau de la mâchoire inférieure, de la muqueuse buccale et de la surface latérale de la langue ; elles apparaissent chez des patients qui ont consommé du khat pendant au moins 20 ans. Une étude épidémiologique conduite en Arabie Saoudite a permis de mettre en évidence le lien entre une consommation de khat pendant une longue période et l'augmentation des cas de malignité orale (60).

Les tanins présents dans la plante peuvent épaissir les muqueuses oropharyngée et œsophagienne augmentant le risque carcinogène Hassan et coll. (60) ont montré que les patients atteints de carcinomes œsophagiens et gastriques représentaient 6 % des patients ayant subi une endoscopie, les femmes étant plus atteintes par les carcinomes de l'œsophage. Un facteur de risque des carcinomes du cardia a été mis en évidence tant pour les hommes que pour les femmes ; il s'agit de l'utilisation de la pipe à eau pendant les séances de khat.

De plus, la corrélation entre consommation de khat et carcinome de la partie basse de l'œsophage aurait un lien avec le retard de la vidange gastrique induite par cette drogue ; en effet, ce retard de vidange peut être à l'origine de reflux gastro-œsophagien pouvant conduire au syndrome de Barrett (60).

L'effet de la mastication du khat sur l'histologie de la muqueuse du tractus gastro-intestinal supérieur a été exploré sur des patients yéménites atteints de dyspnée. L'association entre consommateurs quotidiens et les affections majeures de l'œsophage ou de l'estomac n'a pas été établie ; cependant, les ulcères duodénaux sont courants chez ces patients et probablement liés à la consommation de tabac. Dans la partie terminale de l'œsophage, la transformation de la muqueuse en muqueuse de type gastrique est suspectée de multiplier le risque d'adénocarcinome d'un facteur allant de 30 à 125 fois. Bien qu'elle ne soit pas reliée à la consommation de khat, la prévalence de cette affection est importante dans la

population yéménite (18 %) ; afin de clarifier cette suspicion, une étude épidémiologique sur l'adénocarcinome de l'œsophage au Yémen est planifiée (60).

Cependant, il n'y a actuellement pas assez de preuves dans la littérature pour conclure que le khat est le seul responsable d'effet carcinogène. Deux études (50, 98) ont souligné l'existence d'un lien entre consommation de khat et carcinome de la muqueuse buccale ; on observe une augmentation importante des cas de cancer oro-buccal dans les populations consommant du khat régulièrement et en grande quantité. Malheureusement, l'association de la consommation de khat et de tabac rend difficile d'incriminer l'un ou l'autre dans les cas de cancer oral. Cependant, l'origine carcinogénique est encore mal connue. La difficulté d'affirmer que le khat est responsable de ces cancers oraux vient aussi du fait de l'utilisation grandissante de substances carcinogènes bien connues telles que les hydrocarbures polycycliques aromatiques et les nitrosamines (48).

IV. 2. 6. 2. Khat, stress oxydatif et effet génotoxique

Al-Hashem et coll. (10) et Al-Medhar et coll. (12) ont observé une toxicité hépatique (avec une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques) et rénale sévère chez les rats traités au khat. De plus, les concentrations en urée, bilirubine et phosphore dans le sérum ont augmenté en parallèle à une diminution des concentrations en protéines totales et en albumine. Une peroxydation des lipides et un stress oxydatif sont observés dans les tissus hépatiques et rénaux. Cependant, l'administration d'antioxydant comme la vitamine E ou l'acide- α -lipoïque permet de protéger le foie contre cette toxicité (12). Le mécanisme de cette toxicité peut être attribué à une oxydation, entraînant l'augmentation de la peroxydation des lipides et la formation de radicaux libres dans ces tissus (10). Aleryani et coll. (6) concluent que le khat favorise la production de radicaux libres.

Par ailleurs, l'effet génotoxique d'extrait méthanolique de khat sur des cellules de moelle osseuse de souris a été observé par Abderrahman et coll. (2) se traduisant par des échanges de chromatides sœurs et diverses aberrations chromosomique. Les auteurs ont également observé des perturbations de la métaphase et de l'anaphase.

IV. 2. 6. 3. Le khat, un anti-cancéreux ?

Dimba et coll. (2004) ont observé que les extraits du khat, la cathinone et la cathine (seules ou en association) induisent l'apoptose de différentes lignées cellulaires humaines d'une

manière rapide et sensible *via* des mécanismes impliquant l'activation des capsase-1, -3 et -8 (41). De plus, le khat aurait aussi un effet comparable à la camptothécine ; ces deux actions du khat suggèrent qu'il pourrait faire l'objet de futures études dans le domaine anti-cancéreux (24).

IV. 2. 7. Khat et affections orales et dentaires

L'association entre cancer buccal et khat a été discuté ci-dessus. Nous verrons donc dans cette partie, les autres affections buccales attribuées à la consommation de khat. Cette consommation au long cours provoque des stomatites suivis de surinfections de la muqueuse buccale, pouvant être liées à une tension mécanique sur les dents et autres tissus oraux due à la mastication. Les substances du khat ont aussi un effet irritant sur ces muqueuses. De plus, un taux élevé de maladies de la gencive ainsi qu'un faible taux de caries dentaires sont observés chez les mâcheurs masculins de khat au Yémen. La plainte la plus courante concerne une bouche sèche (47) probablement due à l'action sympathomimétique de la cathinone et/ou l'excès de sécrétion salivaire pendant la mastication. Hill & Gibson (1987) ont observé les effets du khat sur les tissus oraux et dentaires chez des patients yéménites de moyenne d'âge de 35 ans, consommateurs depuis 20 ans : faible prévalence de caries mais une usure importante des dents ; de plus, des douleurs au niveau temporo-mandibulaire ainsi qu'une augmentation des affections parodontales du côté de la mastication ont été mis en évidence (62). Il a été également observé une kératose (leucoplasie buccale) dans 50 % des cas étudiés ; cette leucoplasie est considérée comme une forme précancéreuse de la muqueuse buccale. De plus, la mastication de khat induit des changements histopathologiques comme l'hyperkératose de la muqueuse (acanthosis). Par contre, dans leur étude menée au Kenya, Macigo et coll. ne confirment pas l'association entre khat et leucoplasie (79).

Une récente étude menée au Yémen montre une augmentation du risque d'apparition d'affections orales ; la consommation de khat favorise un certain nombre de lésions structurales : gingivite, formation de poches gingivales, rétraction de la gencive, déchaussement des dents et dévitalisation dentaire (8). La mastication provoque également un craquement et une douleur temporo-mandibulaire et conduit à une usure et une coloration des dents (14). En ce qui concerne la salive et les glandes salivaires, la xérostomie (bouche sèche) résulte également de la mastication, les glandes salivaires grossissent et on

observe une inflammation des ces glandes au niveau du site de mastication. De plus, cette pratique cause une évidente asymétrie faciale (47).

IV. 2. 8. Khat et affection pulmonaire

La consommation de khat peut également provoquer des atteintes pulmonaires. Il a été observé une augmentation des cas de tachypnée. Les cas de bronchites chroniques sont également plus nombreux parmi les consommateurs de khat (31, 52).

PARTIE V

LE KHAT : MÉDICAMENT OU DROGUE ?

V.1. UTILISATION THÉRAPEUTIQUE DU KHAT

Il existe peu d'études sur l'utilisation possible du khat à but médical. Toutefois, le khat fait partie intégrante des médecines traditionnelles africaine et arabe ; historiquement, la plante était utilisée contre la dépression et les maladies biliaires. Des essais sur animaux ont montré des effets spasmodiques et analgésiques dues au khat. Du reste, une administration orale des flavonoïdes isolés du khat a montré une activité anti-inflammatoire envers l'œdème de la patte et le granulome induit par les carraghénanes chez le rat. En Éthiopie, les feuilles et les racines sont traditionnellement utilisées pour traiter la grippe, la toux, la gonorrhée, l'asthme et d'autres problèmes pulmonaires. Seules les racines peuvent calmer les douleurs d'estomac, les infusions faisant aussi office de traitement systémique des furoncles (73).

En Allemagne, il existe des préparations contenant jusqu'à 5 % de cathine en solution (soit une dose maximale de 1.600 mg par unité de conditionnement). Dispensé sur une ordonnance médicale normale, il serait utilisé comme sympathomimétique.

Au Royaume-Uni, le khat est autorisé comme médicament mais n'a cependant jamais été utilisé comme tel. Récemment, les propriétés antibactérienne et cytotoxique du khat ont été étudiées ; ses composants actifs pourraient faire l'objet d'une utilisation thérapeutique dans le futur (90).

Enfin, certaines pistes suggéreraient de se servir de l'effet anorexigène de cette plante afin de développer des médicaments contre l'obésité.

V. 2. LES CATHINONES DE SYNTHÈSE

Les dérivés de la cathinone sont des analogues β -céto d'une phényléthylamine correspondante ; plusieurs de ces substances ont été utilisées comme l'amfépramone et la pyrovalérone pour leur propriété anorexigène mais ne font plus partie de l'arsenal thérapeutique.

Le bupropion (Zyban®) est toujours prescrit en France, ses propriétés antidépressives utilisées dans le sevrage tabagique (48a).

Le khat : médicament ou drogue ?



Photo 14 : Cathinone de synthèse disponible à la vente au Royaume-Uni. (48a)

Au cours de la dernière décennie, des dérivés substitués sur le cycle de la cathinone sont apparus sur les marchés européens des drogues récréatives (56). La première drogue synthétisée à partir de la cathinone est la methcathinone. Cependant, les drogues les plus répandues sur ce marché jusqu'à aujourd'hui sont la méphédronne et la méthylone. Ces produits sont commercialisés sous forme de poudre blanche ou brune, leur degré de pureté étant élevé. Les effets recherchés sont similaires à ceux de la cocaïne, de l'amphétamine ou de la MDMA (ecstasy). Les conséquences suivant la prise de méphédronne comprennent une hyponatrémie sévère et une confusion mentale.

À l'état naturel la cathinone est l'énantiomère S. Cependant, les dérivés peuvent exister sous deux formes de stéréo-isomères. Par conséquent, il n'est pas surprenant de trouver ces dérivés sous forme de mélange racémique.

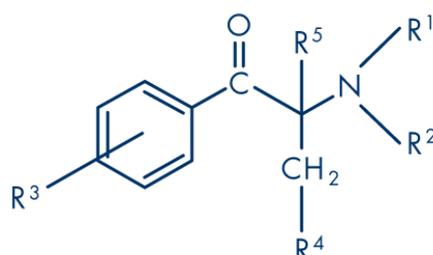


Figure 10 : Structure générale d'un dérivé de la cathinone présentant des schémas de substitution (48a)

Le khat : médicament ou drogue ?

Il existe un grand nombre de ces dérivés comme le montre le tableau 1 :

R1	R2	R3	R4	R5	Nom
H	H	H	H	H	Cathinone
Méthyl	H	H	H	H	Methcathinone (éphédronne)
Méthyl	Méthyl	H	H	H	N,N-Diméthylecathinone (Metamfémone)
Éthyl	H	H	H	H	N-Éthylcathinone
Méthyl	H	H	Méthyl	H	Buphédronne
Éthyl	H	4- Méthyl	H	H	4-méthyl-N-éthylcathinone
Méthyl	H	4- Méthyl	H	H	Méphédronne (4-MMC ; M-CAT)
Éthyl	Éthyl	H	H	H	Amfépramone
t-Butyle	H	3-Cl	H	H	Bupropion
Méthyl	H	3,4-Méthylènedioxy	H	H	Méthylone (β k-MDMA)
Éthyl	H	3,4-Méthylènedioxy	H	H	Éthylone (β k-MDEA)
Méthyl	H	4-Méthyle	Méthyle	H	Butylone (β k-MBDB)
Méthyl	H	4-Méthoxy	H	H	Méthédronne (β k-PMMA)
R1	R2	R3	R4	R5	Nom
Méthyl	H	4-F	H	H	Fléphédronne (4-FMC)
Méthyl	H	3-F	H	H	3-Fluoromethcathinone (3-FMC)
{pyrrolidino}		H	H	H	α -Pyrrolidinopropiophénone (PPP)
{pyrrolidino}		4- Méthyl	H	H	4-Méthyl- α -pyrrolidinopropiophénone (MPPP)
{pyrrolidino}		4-MeO	H	H	4-méthoxy- α -pyrrolidinopropiophénone (MOPPP)
{pyrrolidino}		4- Méthyl	Propyl	H	4-Méthyl- α -pyrrolidino-hexanophénone (MPHP)
{pyrrolidino}		4- Méthyl	Éthyl	H	Pyrovalérone
{pyrrolidino}		4- Méthyl	Méthyl	H	4-Méthyl- α -pyrrolidino-butyrophénone (MPBP)
{pyrrolidino}		4- Méthyl	H	Méthyl	4-Méthyl- α -pyrrolidino- α -méthylpropyphénone
{pyrrolidino}		3,4-Méthylènedioxy	H	H	3,4-Méthylènedioxy- α -pyrrolidinopropiophénone (MDPPP)
{pyrrolidino}		3,4-Méthylènedioxy	Éthyl	H	3,4-Méthylènedioxypyrovalérone (MDPV)

Tableau 1 : Structure des dérivés de la cathinone (48a)

V. 3. LA MÉPHÉDRONE

C'est en 1929 que la synthèse de la méphédronne a été décrite pour la première fois (99). Cette molécule est le dérivé issu du khat le plus populaire. On peut en acheter soit dans des magasins ayant pignon sur rue ou sur le net. La circulation de ce produit a été favorisée par un marketing agressif sur internet (99). Plusieurs synonymes sont utilisés pour nommer la

méphédronne : Miaow, Drone, 4-MMC, MD3, Roxy, Mefedron (en Norvège), Krabba (en Suède), Meow Meow/Miaow Miaow (au Royaume-Uni), Bubbles (en Écosse), Meph, Rush, Plant feeder, White Magic et Challenge (mélange de méphédronne et de kétamine) (37).

V. 3. 1. Structure et mécanisme d'action de la méphédronne

La méphédronne est une molécule psycho-active issue de la recherche. On obtient un effet stimulant et empathogène équivalent à celui des amphétamines, de la méthylamphétamine, cocaïne et MDMA (37, 99). (Figure 11)

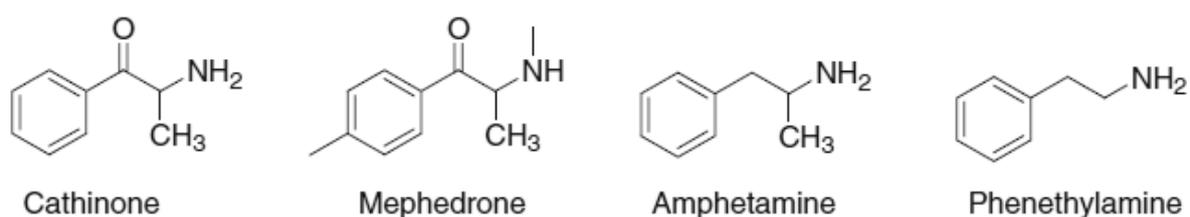


Figure 11 : Structure de la méphédronne et autres structures proches (99).

V. 3. 1. 1. Prévalence de la méphédronne

Un projet de recherche mené par le *National Addiction Center* à Londres avec près de 3.000 lecteurs du magazine de danse « Mixmag » divulgue que 41,7 % des personnes interrogées ont essayé la méphédronne et que 33,2 % ont en consommées au cours du dernier mois (98). Ces chiffres font de la méphédronne l'une des six drogues les plus populaires parmi les *clubbers* après le tabac, l'alcool, le cannabis, l'ecstasy et la cocaïne (109).

Une autre collecte d'informations effectuée en Ecosse auprès de lycées et d'universités en février 2010 montre que sur 1.006 individus, 205 (20,3 %) consomme de la méphédronne ; parmi ces consommateurs, 23,4 % n'en ont pris qu'une seule fois et 4,4 % en consomment quotidiennement. L'approvisionnement se fait par des dealers de rue pour 48,8 % et sur internet pour 10,7 % (99). L'apparition de la méphédronne au Royaume-Uni est directement corrélée à la diminution de la pureté de l'ecstasy et de la cocaïne (99). Une étude menée au sein de collèges et d'universités a montré que 20,3 % des individus ont consommé au moins une fois de la méphédronne. Parmi ces 20,3 %, près du quart n'en ont consommé qu'une seule fois, 4,4 % déclarant une consommation quotidienne (34).

V. 3. 1. 2. Structure de la méphédrone

La méphédrone est une poudre cristalline blanche à jaune pâle. L'odeur est particulière et déplaisante : mélange de vanille et eau de javel, d'urine et de circuit électrique (37).

Comme d'autres dérivés de cathinone, la méphédrone possède un seul centre chiral conduisant à deux formes énantiomériques : (S)- et (R)-. L'énantiomère (S)- de la cathinone est plus active que le (R)-. C'est probablement le cas pour la méphédrone. La synthèse de (S)-4-méthylcathinone, le précurseur de (S)-méphédrone est réalisé par une acylation (Figure 12).

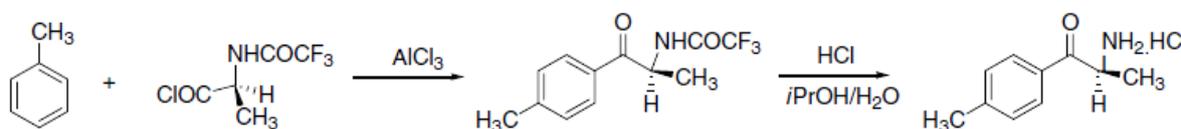


Figure 12 : Synthèse stéréosélective de (S) methylcathinone (99).

V. 3. 1. 3. Pharmacologie de la méphédrone

Les études *in vitro* sur les effets des dérivés de cathinones confirment que le principal mécanisme d'action est très proche de celui des amphétamines. Ce mécanisme est caractérisé par une action prédominante sur les transporteurs des catécholamines au niveau de la membrane plasmique. Les amphétamines et les dérivés de cathinones se fixent aux transporteurs de la noradrenaline, de la dopamine et de la sérotonine (37, 99). Ces dérivés ont peu ou pas d'effet sur le largage ou la recapture de la sérotonine (37). Le potentiel des dérivés de cathinones est généralement inférieur à celui des amphétamines du fait d'une plus faible capacité à passer la barrière hémato-encéphalique (99).

Les effets recherchés de la méphédrone sont l'euphorie, l'empathie, la stimulation, l'intensification de la perception sensorielle, une stimulation sexuelle modérée, une amélioration de l'humeur, une diminution de l'hostilité et de la sensation d'insécurité, l'augmentation de la clarté mentale et les hallucinations (37).

La prise de méphédrone peut être détectée par un test urinaire. La chromatographie en phase gazeuse suivi de la spectrométrie de masse est utilisée (40, 111). Cependant elle n'est pas détectée par l'usage d'un test standard des drogues (37).

V. 3. 2. Commerce de la méphédrone

De nombreuses substances mimant les effets de l'ecstasy et des amphétamines sont apparues ces dernières années. On les appelle « *research chemicals* » « *legal high* », « *designer drugs* » ou encore « *party pills* ». Elles sont disponibles sur internet et sont presque toutes autorisées sauf la méphédrone (71). Une étude a montré que ces « *legal high* » étaient essentiellement composés de méphédrone et autres dérivés de cathinone (22).

La méphédrone se présente sous la forme d'une poudre ou de cristaux blancs ou jaunâtres. Le plus souvent, elle est vendue sous forme de poudre mais également sous forme de capsule ou de comprimé de couleur, forme et épaisseur différentes. Chaque forme commerciale de cette drogue a un nom de marque différent (37) ; de plus, cette substance peut être mélangée à d'autres produits comme la caféine, le paracétamol et parfois avec la cocaïne, les amphétamines et même à la kétamine (99).

La méphédrone pure sous forme de poudre est vendue 15 € les 500 mg, 19 € le gramme, 129 € les 100 g, 299 € les 25 g et 475 € les 50 g. Les comprimés de 250 mg sont vendus 9 à 10 £ (c'est-à-dire 11,45 € à 12,70 €) pour deux comprimés (37).

V. 3. 3. Voie d'administration de la méphédrone

Deux voies d'administration sont prédominantes pour une utilisation récréative de la méphédrone : par insufflation (sniffé) et par voie orale ; par cette dernière, la méphédrone est avalée sous forme de capsule ou comprimé ainsi qu'en « *bombing* » (mode d'administration consistant à envelopper la méphédrone dans du papier à cigarette et à l'avalier) (37). Grâce à sa solubilité dans l'eau, la méphédrone est utilisée par voie rectale (en lavement rectal ou sous forme de capsule de gélatine) ainsi qu'en injection intraveineuse ; mais ces deux voies d'administration ne sont pas les plus utilisées. Il arrive aussi que les consommateurs fument cette substance mais cette pratique est minoritaire. La prise orale est la voie d'administration la plus appréciée mais pas la plus utilisée (37). L'insufflation est donc la voie la plus utilisée, la méphédrone agissant en quelques minutes (99) alors qu'en cas d'ingestion le délai d'action est de 45 minutes (43). Le pic d'effet est atteint en moins de trente minutes et suivi d'une « descente » rapide. D'après les conseils internet des consommateurs, il suffit d'une dose comprise entre 25 et 75 mg en insufflation. L'apparition

de l'effet est dépendante de l'alimentation ; c'est pourquoi les consommateurs conseillent de le prendre à jeun. L'effet dure plus longtemps en prise orale (jusqu'à 2 à 4 heures) (43, 99). De plus, les effets indésirables sont moindres et le besoin de reprendre une dose est moins pressant. Quelques consommateurs combinent l'insufflation et la voie orale pour avoir un effet à la fois rapide et durant plus longtemps (99). L'injection de méphédronne peut être intramusculaire ou intraveineuse, ces deux voies ne nécessitant que la moitié ou le tiers de la dose orale (la méphédronne pouvant être combiné à l'héroïne ou d'autres substances comme la kétamine) (37, 99).

V. 3. 4. Toxicité de la méphédronne

La méphédronne en tant que drogue récréative est associée à d'autres produits psychoactifs comme l'alcool, la méthylone, la cocaïne, la kétamine, l'ecstasy, l'héroïne, le cannabis, des stimulants pharmaceutiques comme le modafinil, le viagra et divers autres produits (37). La méphédronne a montré une action sur la thermorégulation et sur l'activité locomotrice ; en effet, on observe une baisse de la température corporelle ainsi qu'une augmentation de l'activité locomotrice après administration de cette substance (37, 112, 113). La baisse de la température corporelle est précédée d'une élévation brutale de cette même température (37). On observe également une action musculaire se traduisant par des joues tendues, une tension musculaire modérée et un bruxisme (37). Sur le plan cardio-vasculaire, on note l'apparition de tachycardie, et une augmentation de la pression artérielle ainsi que des douleurs poitrinaires. De plus, la vasoconstriction périphérique associée conduit à des problèmes vasculaires (37, 71). On note également de rares cas d'hépatotoxicité et de néphrotoxicité (37, 43). Un grand nombre d'autres effets indésirables ont été décrits : une liste exhaustive de ces effets est présentée ci-dessous (37, 43, 66) :

- difficultés respiratoires
- déshydratation et bouche sèche
- nausées, vomissements, inconfort digestif et douleurs abdominales
- syndrome pseudo-grippal
- rash cutané, démangeaisons, pustules
- engourdissement et perte de sensibilité
- articulations douloureuses
- décoloration des extrémités et des articulations

Le khat : médicament ou drogue ?

- mydriase
- nystagmus
- douleur nasale suivant l'insufflation avec présence de caillots et de mucus le lendemain de la consommation, ainsi que des brûlures et des ulcérations dans la bouche
- étourderie et vertige
- céphalées cervicogéniques et soudaines
- tremblements et convulsions
- ivresse
- désir ardent
- cauchemar
- insomnie
- agitation
- fatigue
- perte de concentration et de mémoire, amnésie
- anxiété
- paranoïa
- dépression
- hallucinations.

Selon les utilisateurs, les effets indésirables augmentent exponentiellement en cas d'utilisation intensive (37).

Quelques cas de décès ont été rapportés, cependant la méphédronne n'a pas pu être identifiée comme étant la cause directe (37). Dans la plupart de ces cas, la consommation de méphédronne est associée à l'administration d'héroïne ou d'autres drogues (37, 40, 110).

Un cas d'extrême agitation suivi du décès de la personne ayant consommé de la méphédronne a été observé au Pays-Bas (76).

La prise en charge des intoxications à la méphédronne consiste en une période d'observation et l'administration d'un soluté de réhydratation et de benzodiazépine si besoin est (43).

V. 3. 5. Statut légal de la méphédronne

Les mesures législatives relatives à la méphédronne apparaissent suite à plusieurs rapports impliquant cette substance comme présentant un risque sur la santé ainsi qu'un risque

social. En effet, le développement du crime organisé lié à la méphédrone a été observé (48c).

La méphédrone est contrôlée en Allemagne, en Suède, en Norvège, au Danemark, en Estonie, en Roumanie, en Irlande et en Israël (37). En Finlande et au Pays-Bas, la méphédrone est contrôlée comme substance médicinale (48c). Elle est classée comme stupéfiant en France par un arrêté publié au journal officiel du 11 juin 2010 (71). Au Royaume-Uni, la méphédrone et autres dérivés de cathinone ont été classés depuis le 16 avril 2010 comme stupéfiant de classe B (22).

PARTIE VI

KHAT : LÉGISLATION, ÉCONOMIE ET SOCIÉTÉ

VI. 1. RÉPERCUSSIONS SOCIO-ÉCONOMIQUES DU KHAT

VI. 1. 1. Situation du khat dans les pays d'origine

On estime que 80 % des hommes yéménites s'adonnent à la consommation de khat, et ceci plus de 4 heures par jour. Le nombre de femmes s'élève à 50 %. Cette donnée est peut-être sous-estimée car ce phénomène est de plus en plus répandu chez les jeunes générations de femmes yéménites. Selon une récente étude, on estime que 73 % des femmes au Yémen mâchent des feuilles de khat plus ou moins régulièrement. Dans le même temps, on soupçonne 15 à 20 % d'enfants de moins de 12 ans d'être des consommateurs quotidiens (108). La consommation quotidienne a des effets négatifs sur la vie sociale et économique de l'utilisateur (36).

Pour Jamal Al-Shammi, Président de l'Organisation Non Gouvernementale Yéménite connue sous le nom de *Democratic school*, les effets délétères du khat ne sont pas limités à la santé du consommateur, soulignant que le khat a aussi des répercussions négatives sur la vie de famille en brisant les liens familiaux : le père mâche seul, la mère aussi et les enfants sont livrés à eux-mêmes sans supervision parentale. Cette tendance est soulignée par le témoignage d'une femme (restée anonyme) appartenant à la classe moyenne bourgeoise et qui a consommé du khat pendant plus de 15 ans ; cette femme raconte que son mari partait mâcher après le dîner et ne rentrait pas avant minuit. Pour elle, les séances de khat étaient un moyen de casser la monotonie du quotidien. Une fois que ses enfants avaient mangé et fait leurs devoirs, elle les laissait à la bonne et sortait consommer du khat pendant trois ou quatre heures (39). Autre exemple : une étude sociologique a souligné que le khat est cause de divorce dans un cas sur deux à Djibouti (107).

Une pression sociale s'exerce autour des séances de khat, les non consommateurs subissant une certaine exclusion sociale. D'autres problèmes sont liés à cette consommation, notamment le temps que les gens accordent au khat ; selon Al Shammi, « Les gens ne voudront plus rien faire, ils vont perdre leur dignité et accepter des dessous de table pour pouvoir se payer du khat ». Outre cela, certaines familles privent leurs enfants d'aliments indispensables comme les fruits ou la viande afin de pouvoir se permettre d'acheter du khat. Plus de 50 % des revenus du foyer est réservé au seul besoin en khat du chef de famille. Non seulement, le khat a des répercussions directes sur les finances de la famille mais aussi sur l'économie du pays qui s'en trouve affectée. D'après le Dr M. Taghi Yasamy, administrateur régional pour la santé mentale et l'abus de substances dans la région de la méditerranée,

l'impact du khat est évident : « la consommation de khat cause des insomnies, induisant une heure de réveil tardive provoquant donc une durée de travail réduite et des performances moyennes. Parallèlement, le temps passé à mâcher peut être considéré comme du temps de perdu pour le travail» (39). En effet, la consommation de khat entraîne une diminution des heures travaillées et par conséquent des rentrées d'argent. Cette réalité augmente également le risque de malnutrition au sein de ces familles car le consommateur, souvent le père, détourne l'argent du foyer au profit du khat (107). De plus, il a été montré que les habitudes liées au khat une diminution de la productivité de certains pays comme l'Éthiopie, la Somalie, l'Ouganda et le Kenya (55, 107).

Afin de lutter contre le développement de la culture du khat, activité très lucrative, les autorités éthiopiennes ont favorisé la substitution de ces cultures par des cultures alternatives comme celle du café (73).

VI. 1. 2. Situation du khat dans les pays occidentaux

Du fait des nouveaux moyens de transport (avion) et du nombre grandissant de ressortissants des régions d'origine du khat, la consommation de cette plante connaît un essor dans les pays occidentaux. Pour exemple, en Australie, les importations de khat sont passées de 70 kg en 1997 à 18.830 kg en 2007 (52). Dans le même temps, le nombre de ressortissants d'Afrique sub-saharienne a augmenté de 187 % (52). Il est donc important de porter une attention particulière à ce phénomène.

Au Pays-Bas, une observation de l'impact social du khat a permis de conclure que le khat n'était pas impliqué dans les incidents lié au comportement, le développement du crime organisé ou d'effets délétères sur la santé (52).

Au Royaume-Uni, en comparaison avec l'alcool, l'impact de la consommation de khat est mineur (52). Le cas de ce pays a fait l'objet d'études plus précises. Le khat est importé par avion, *via* l'aéroport d'Heathrow, depuis l'Éthiopie, le Kenya et le Yémen. En 2010, 57,7 tonnes par semaine auraient été importées. Cependant, on pense que ce chiffre est sous évalué car l'importation serait sous-déclarée (18) ; il est à préciser que la totalité du khat qui passe par Heathrow n'est pas destinée au seul marché du Royaume-Uni, une petite partie de la marchandise étant en transit pour les États-Unis ou l'Europe. On note une augmentation très importante de l'importation de khat depuis les années 1990, comme en

Australie (50). À cette époque, les importations ne dépassaient pas 7 tonnes par semaine (18).

La consommation de khat au Royaume-Uni reste limitée aux migrants provenant d'Afrique de l'Est et du littoral de la mer Rouge (dans l'ordre : somaliens, éthiopiens, kenyans et yéménites). Dans ces communautés, l'aspect social du khat est très important, permettant de construire une cohésion sociale et d'améliorer les relations d'affaires ; en effet, les sessions renforcent l'amitié et les réseaux dans le but de faciliter la recherche d'emploi (18). Enfin, la consommation de khat dans ces communautés est perçue comme étant un passe-temps sans conséquence faisant partie de leur identité culturelle (18). Malgré ces points, la consommation de khat induit un certain nombre de préjudices sociaux. Le temps passé à mâcher et ensuite récupérer de la séance peut expliquer la baisse d'embauche dans les communautés somaliennes, éthiopiennes et yéménites ; les problèmes de sommeil associés à cette consommation peuvent devenir une barrière pour l'obtention d'un emploi (18). Il y a peu de lien entre la consommation de khat et la criminalité. Les troubles à l'ordre public se réduisent aux crachats de chique et aux réunions des khateurs dans la rue (18). En outre, la relation entre cette pratique et des cas de violence a été mise en évidence, concernant essentiellement les violences domestiques et conjugales. Les psychoses induites par la consommation de khat seraient aussi à l'origine de violence ; cependant, ce type de violence n'est pas représentatif. La consommation de khat est également à l'origine de l'éclatement de la famille ; pour exemple, au Danemark, il est rapporté que deux-tiers des hommes gros consommateurs sont divorcés (18). La part du khat dans les revenus du foyer est importante lorsque les revenus sont modestes, les femmes exprimant plus que les hommes leurs inquiétudes sur de l'utilisation de ces revenus.

En ce qui concerne l'intégration des migrants, le khat n'est pas le seul responsable d'une mauvaise intégration, la langue étant une barrière plus importante (18).

VI. 2. ASPECT LÉGAL DU KHAT

La plupart des gens habitant autour de la Mer rouge (Éthiopie, Kenya, Tanzanie, Somalie etc.) consomment du Khat. Cependant, l'ampleur de cette pratique n'est nulle part ailleurs comparable à celle présente au Yémen.

Dans les pays islamiques comme la république du Yémen et la Somalie, ainsi que dans les communautés musulmanes d'Éthiopie et du Kenya, le khat est légal ce qui en fait une drogue

de choix (18). Contrairement à l'alcool, cette consommation n'est pas clairement interdite par les institutions religieuses. En revanche, le Khat est interdit (sur des bases religieuses et économiques) dans d'autres pays musulmans situés autour du Golf comme en Arabie Saoudite (18, 48b) ; les sanctions prises à l'encontre des consommateurs sont équivalentes à celles de l'opium ou du cannabis tant au niveau de la possession que de l'usage. En Somalie, par exemple, l'union des tribunaux islamiques qui a pris le pouvoir en juin 2006 en a interdit l'usage (72). Cependant, l'usage de khat n'est pas réprimé dans le sud de la Somalie malgré cette interdiction (18). C'est une pratique légale à Djibouti et au Somaliland ainsi qu'en Ouganda où ce statut juridique est sujet à de nombreuses confusions. En Érythrée et en Tanzanie, l'usage de cette plante est illégal (18). C'est loin d'être le cas au Yémen où de nombreux religieux ont adopté cette pratique. Cette différence peut s'expliquer en contraste avec l'opium ou le cannabis par le fait que cette drogue n'appelle pas vraiment de comportements antisociaux, cette substance étant plus apparentée aux amphétamines ou à une substance comparable à la caféine (48b). En Éthiopie et dans les pays voisins, la consommation du khat est perçue comme un rassemblement social au même titre que l'alcool peut l'être dans les pays occidentaux (72).

En Europe, il semblerait qu'il existe une méfiance vis-à-vis du khat. Le mode d'utilisation peu attractif ne semble pas être la seule raison ; en effet, Le khat est encombrant et peu puissant quand on le compare à son analogue pharmacologique : l'amphétamine. Cependant, le développement de mesures préventives devrait être considéré avant que cette habitude ne se développe, en particulier chez les populations immigrées. Par exemple, le commerce et l'usage ne sont pas illégaux au Royaume-Uni, la présence de marchés et de réseaux de distribution de cette drogue étant bien connue (48b). Dans certains endroits, l'usage de cette plante est important. Plusieurs tentatives de culture pour usage personnel dans des pays tempérés ont été rapportées. Il existe aussi beaucoup d'Européens vivants au Yémen qui apprécient cette pratique et s'y sont déjà habitués.

Le khat est inscrit sur la liste des stupéfiants de certains pays, notamment en France par arrêté ministériel du 20 février 1957 (48b). La position des pays européens envers le khat n'est pas uniforme. L'usage est interdit en Suisse, en Suède, au Danemark, en Italie, en Allemagne et en Finlande alors qu'il est toléré au Royaume-Uni et aux Pays-Bas (18, 48b) (Figure 13).

En dehors de l'Europe, le khat est illégal aux États-Unis, en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Norvège et au Canada (18, 72). Par contre, Chypre, la République Tchèque, la Grèce, Malte, les Pays-Bas, le Royaume-Uni, l'Espagne et le Portugal n'ont quant à eux aucune législation sur cette plante (18).

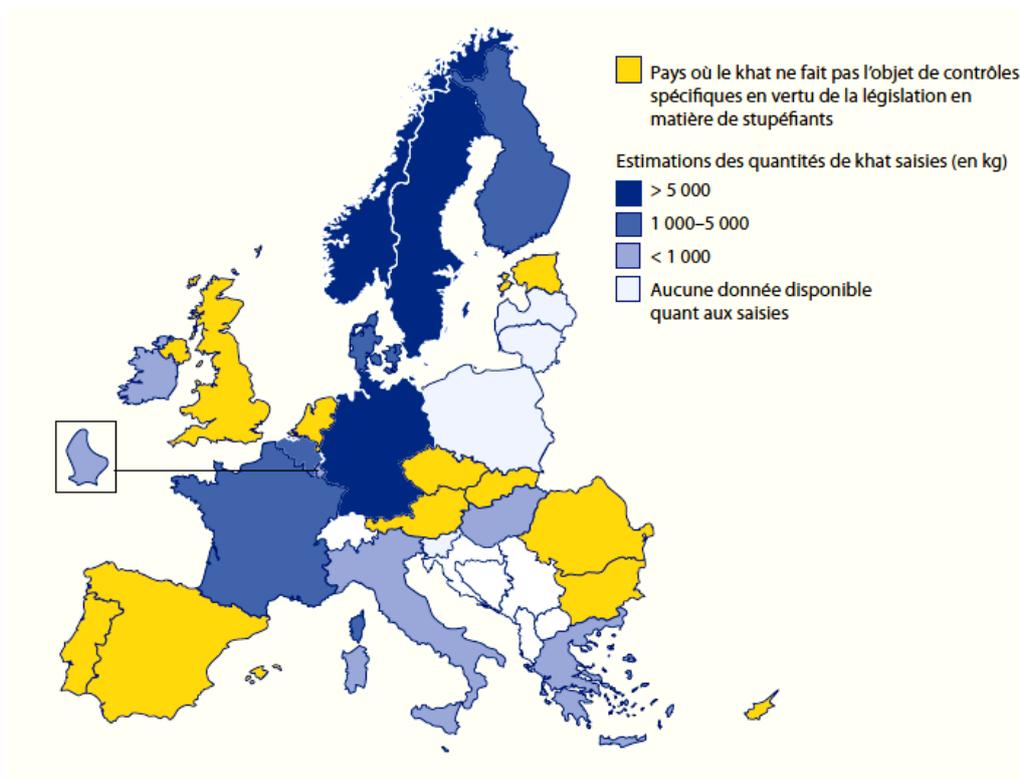


Figure 13 : Statut juridique du khat dans les états membres de l'Union Européenne et en Norvège et statistiques de saisie (Remarque : la Hongrie ne contrôle pas le khat mais dispose de données sur les saisies en raison du contrôle de la cathinone). (48a)

THÈSE SOUTENUE PAR : Nicolas ZAKAR

TITRE : De l'Orient à l'Occident, une plante hallucinogène : le Khat

CONCLUSION

Le khat est une plante endémique de l'est de l'Afrique et du Yémen qui se consomme traditionnellement lors de longues séances de mastication ; son usage s'est peu à peu développé dans les pays adjacents. Cette plante est cultivée dans les régions montagneuses, les hauts plateaux offrant des conditions idéales pour son développement ; elle est ensuite acheminée en ville où il fait l'objet d'un commerce lucratif.

Le khat contient des alcaloïdes qui ont des effets euphorisant et stimulant ; ces propriétés sont recherchées par les khateurs pour différentes raisons. À l'image de toute substance active, sa consommation conduit à un certain nombre d'effets indésirables plus ou moins importants ; ils sont de trois types : des effets à court terme (insomnies, léthargie, légers tremblements, dépression) laissant place à des effets à moyen et long terme aux conséquences désastreuses sur la santé des consommateurs réguliers. Bien que le lien direct entre consommation de khat et les maladies graves observées ne soit pas systématiquement mis en évidence, on ne peut pas complètement exclure la responsabilité de cette pratique dans l'apparition de certaines maladies.

Les alcaloïdes extraits de la plantes ont fait l'objet d'études visant le développement de produits pharmaceutiques malgré le fait que certaines thérapeutiques issues du khat comme les anorexigènes sont devenues désuètes. Il ne reste plus qu'un médicament pour l'aide au sevrage tabagique mais l'évolution des pratiques dans ce domaine en font un médicament de deuxième voire de troisième ligne. Cependant, du fait de la découverte récente des effets cytotoxiques du khat, on s'intéresse à cette plante dans le domaine de la chimiothérapie. En parallèle, on voit se développer toute une panoplie de molécules de synthèse issues du khat. Ces drogues de synthèse comme la méphédronne se sont fortement développées ces dernières années dans certains pays européens comme le Royaume-Uni ou les Pays-Bas. La présence grandissante de la méphédronne dans ces pays s'explique par une diminution de la

Bibliographie

qualité d'autres drogues. Par ailleurs, son prix relativement bas en fait une drogue de plus en plus populaire chez les jeunes.

La législation vis à vis du khat n'est pas uniforme de part le monde. Que ce soit dans le monde arabe, en Europe ou en Amérique, chaque pays a sa propre législation ; par exemple, en France, cette plante a été inscrite sur la liste des stupéfiants en 1957.

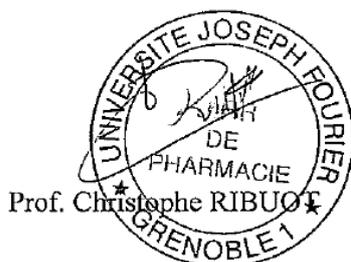
Au Yémen, la consommation de ce produit a des répercussions sociales, en particulier sur la vie de famille, et dans le domaine économique.

Pour conclure ce « voyage » dans ce que l'on appelait l'Arabie heureuse, il est nécessaire de revenir sur notre vieux continent. En effet, le flux migratoire des populations est-africaines et yéménites a pour conséquence la colonisation de nos pays par le khat. Le pays le plus concerné, probablement en raison de sa législation mais également de son passé colonial, est le Royaume-Uni. En effet, les immigrés en provenance des « pays du khat » importent pour leur consommation les feuilles fraîches de cette plante. Alors que le mode de consommation du khat n'est pas très attractif sous nos latitudes, cette pratique n'est pas très inquiétante ; l'organisation économique et sociale des sociétés européennes ne semble donc pas propice à la consommation traditionnelle du khat. De plus, les conséquences directes sur l'aspect physique comme la coloration des dents pourraient représenter des effets dissuasifs. Toutefois, ce n'est pas le cas pour l'effet euphorisant qui s'avérerait très attractif. Il semble donc judicieux de porter une attention particulière aux drogues de synthèses issues du khat ; ces drogues sont de plus en plus nombreuses et la difficulté de les détecter dans le corps ainsi que la façon de les prendre (dissoutes dans des boissons ou sniffées) en font des substances particulièrement prisées.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 14 décembre 2012

LE DOYEN



LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Dr Serge KRIVOBOK

BIBLIOGRAPHIE

1. ABC Radio National (Australian Broadcasting Corporation) : <http://www.abc.net.au/radionational/programs/allinthemind/men-chewing-khat-in-yemen/2959446> (Dernière consultation : 12/2012)
2. Abderrahman S. M. & Modallal N. (2008) Genotoxic effects of *Catha edulis* (Khat) extract on mice bone marrow cells. *Jordan Journal of Biological Sciences* **1** : 165-72.
3. Adeoya-Osiguwa S. A. & Fraser L. R. (2005) Cathine and norephedrine, both phenylpropanolamines, accelerate capacitation and then inhibit spontaneous acrosome loss. *Human reproduction revue* **20** : 198-207.
4. Alem A., Kebede D. & Kullgren G. (1999) The prevalence and socio-demographic correlates of khat chewing in Butajira, Ethiopia. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum* **397** : 84-91.
5. Alem A. & Shibre T. (1997) Khat induced psychosis and its medico-legal implication : a case report. *Ethiopian Medical Journal* **35** : 137-41.
6. Aleryani R. A., Aleryani S. L. & Al-Akwa A. A. (2010) Khat a drug of abuse : roles of free radicals and antioxidants. *Drug testing and analysis* **3** : 548-51.
7. Ali W., Zubaid M., Al-Motarreb A., Singh R., Al-Shereiqli S., Shelab A., Saleh A. & Al-Suwaidi J. (2010) Association of khat chewing with increased risk of stroke and death in patients presenting with acute coronary syndrome *Mayo Clinic Proceedings* **85** : 974-80.
8. Ali A. A. (2007) Qat habit in Yemeni society. A causative factor for oral periodontal diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **4** : 243-247.
9. Al-Habori M., Al-Aghbari A., Al-Mamary M. & Baker M. (2002) Toxicological evaluation of *Catha edulis* leaves : a long-term feeding experiment in animals. *Journal of Ethnopharmacology* **83** : 209-17.
10. Al-Hashem F. H., Bin-Jalial I., Dallak M. A., O-Nwoye L. O., Al-Khateeb M., Sakr H. F., Eid R. E., Al-Gelban K. S., Al-Amri H. S. & Adly M. A. (2011) Khat extract increases oxidative stress parameters and impairs renal and hepatic functions in rats. *Bahrain Medical Bulletin* **33** : 1-8.
11. Al-Mamary M., Al-Habori M., Al-Aghbari A. M. & Baker M. (2002) Investigation into the toxicological effects of *Catha edulis* leaves : a short-term study in animals. *Psychotherapeutic Research* **16** : 127-32.
12. Al-Medhar A. A., El-Denshary E. S. & Abdel-Wahlab M. A. (2012) Alpha lipoic acid and alpha-tocopherol counteract the oxygenative stress and liver damage in rats sub-chronically treated with khat (*Catha edulis*) extract. *Global Journal of Pharmacology* **6** : 94-105.
13. Al-Meshal I. A., Qureshi S., Ageel A. M. & Tariq M. (1991) The toxicity of *Catha edulis* (khat) in mice. *Journal of Substance of Abuse* **3** : 107-15.

Bibliographie

14. Al-Sharabi A. K. (2011) Conditions of Oral Mucosa due to Takhzeen al-Qat. *Yemeni Journal for Medical Sciences of the Faculty of Science and Technology, University of Sana'a* **5** : 1-6
15. Al-Subee O. (2010) Khat and autoimmune hepatitis in men. *American Journal of Gastroenterology* **104** : 492-5.
16. Al-Thobhani M. A. H., Sathyanarayana B. N., Simon L. & Sondur S. N. (2008) First comparative genotypic study on khat (*Catha edulis* Forsk.). Genotypes from Yemen. *Middle Eastern and Russian Journal of Plant Science and Biotechnology* **2** : 1-8.
17. Al-Zubairi A., Ismail P., Pei-Pei C. & Rahmat A. (2008) Genotoxic effect of *Catha edulis* (khat) crude extract after sub-chronic administration in rats. *Environmental Toxicology Pharmacology* **25** : 298-303.
18. Anderson D. M. & Carrier N. C. M. (2011) Khat : Social harms and Legislation. A literature review. *Home Office, Occasional paper* **95** : 46 pp. (<http://www.homeoffice.gov.uk/publications/science-research-statistics/research-statistics/crime-research/occ95?view=Binary>)
19. Attef O. A., Ali A-A. A., Ali H. M. (1997) Effect of khat chewing on the bioavailability of ampicillin and amoxicillin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **39** : 523-5.
20. Bach F. (1980) Le Qat en République Arabe du Yemen. *Thèse de Médecine, Grenoble* 228 pp.
21. Balint E. E., Falkay G. & Balint G. A. (2009) Khat, a controversial plant. *Wiener Klinische Wochenschrift* **121** : 604-14.
22. Brandt S. D., Sumnall H. R., Measham F. & Cole J. (2010) Analyses of second-generation "legal highs" in the UK : initial findings. *Drug Testing and Analysis* **2** : 377-82.
23. Bremer B., Bremer K., Chase M.W., Fay M.F., Reveal J.L., Soltis D.E., Soltis P.S. & Stevens P.F. (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* **161** : 105–21.
24. Bredholt T., Dimba E. A. O., Haglang A. R., Wergelang L., Skavlang J., Fossan K. O., Tronstad K. J., Johannessen A. C., Vintermyr O. K. & Gjertsen B. T. (2009) Camptothecin and khat (*Catha edulis* Forsk.) induced distinct cell death phenotypes involving modulation of c-FLIP_L, Mcl-1, procaspase-8 and mitochondrial function in acute myeloid leukemia cell line. *Molecular Cancer Journal* **8** : 13pp.
25. Brenneisen R., Fish H. U., Koelbing U., Geisshusler S. & Kalix P. (1990) Amphetamine-like effects in humans of the khat alkaloid cathinone. *British Journal of Clinical Pharmacology* **30** : 825-8.
26. British Journal of Photography : <http://www.bjp-online.com/british-journal-of-photography/news/2034105/photographer-journalists-deported-yemen> (Dernière consultation 12/12)
27. Brostoff J. M., Plymen C. & Birns J. (2006) Khat, a novel cause of drug-induced hepatitis. *European Journal of Internal Medicine* **17** : 383.
28. Chapman M. H., Kajihara M., Borges G., O'Beirne J., Patch D., Dhillon A. P., Crozier A. & Morgan M. Y. (2010) Severe, acute liver injury and khat leaves. *New-England Journal of medicine* **362** : 1642-4.

Bibliographie

29. Cole M. D. (2003) Product from *Catha edulis* and *Lophophora williamsii*. In The analysis of controlled substances. Ed. Wiley, **7** : 113-25.
30. Colzato L. S., Ruiz M. J., Van den Wildenberg W. P. M., Bajo M. T. & Hommel B. (2011) Long-term effects of chronic khat use : impaired inhibitory control. *Frontiers in Psychology* **1** : 1-5.
31. Cox G. & Rampes H. (2003) Adverse effects of khat : a review. *Advanced in Psychiatric Treatment* **9** : 456-63.
32. Critchlow S. & Seifert R. (1987) Khat induced paranoid psychosis. *British Journal of Psychiatry* **150** : 247-9.
33. Crombie L., Crombie W. M. L. & Whiting D. A. (1990) Alkaloids of Khat (*Catha edulis*). *Alkaloids* **39** : 139–164.
34. Damena T., Mossie A. & Tesfaye M. (2011) Khat chewing and mental distress : a community based study, in Jimma City, Southwestern Ethiopia. *Ethiopian Journal Health Science* **21** : 37-45.
35. Dargan P. I., Albert S. & Wood D. M. (2010) Mephedrone use and associated adverse effects in school and college/university students before the UK legislation change. *Quarterly Journal of Medicine* **103** : 875-9.
36. De Lima L., Fernandopulle R., Schuster C. R., Suryawati S., Suzuki T., Verachai V. & Wieniawski W. (2006). Khat (*Catha edulis* Forsk.) In : Who Expert Committee on Drug Dependence : Thirty-fourth report. Ed. World Health Organisation **2 (2.4)** : 10-1.
37. Deluca P., Schifano F., Davey Z., Corazza O., Di Furia L., Farre M., Flesland L., Mannonen M., Majava A., Minelli V., Pagani S., Peltoniemi T., SScherbaum N., Siemann H., Skutle A., Torrens M., Pezzolesi C. & Van Der Kreeft P. (2009) Mephedrone report. *Psychonaut Web Mapping Research Project* 15 pp.
38. Dhadphale M. & Omolo O. E. (1988) Psychiatric morbidity among khat chewers. *East African Medical Journal* **65** : 355-9.
39. Dhaifalah I. & Šantavy J. (2004) Khat habit and its health effect, a natural amphetamine. *Biomedical Paper of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomuk, Czechoslakia* **148** : 11-5.
40. Dickson A. J., Vorce S. P., Levine B. & Past M. R. (2010) Multiple-drug toxicity caused by the coadministration of 4-Methylmethcathinone (Mephedrone) and heroin. *Journal of Analytical Toxicology* **34** : 162-8.
41. Dimba E. A., Gjertsen B. T., Bredholt T., Fossan K. O., Costea D. E., Francis G. W., Johannessen A. C. & Vintermyr O. K. (2004) Khat (*Catha edulis*)-induced apoptosis is inhibited by antagonists of capsase-1 and -8 in human leukaemia cells. *British Journal of Cancer* **91** : 1726-34.
42. Drake P. H. (1988) Khat-chewing in the Near East (Letter). *The Lancet* 532-3.
43. Dubé P. A. (2010) Mephedrone et autres dérivés synthétiques de la cathinone. *Bulletin d'information toxicologique de l'Institut National de Santé Publique Du Québec* Vol. 26. **3** : 10-4.

Bibliographie

44. Elhag H. M. & Mossa J. S. (1996) *Catha edulis* (Khat) : *In vitro* culture and the production of cathinone and other secondary metabolites *In : Biotechnology in Agriculture and Forestry*. Vol. 37. Medical and Aromatic Plants IX. Ed. Y.P.S. Bajaj **5** : 76-86.
45. El-Sayed M. I. K. & Al-Kordy Amin H. (2012) Effect of *Catha edulis* on insulin, resistin and cortisol levels in type-2 diabetics and non-diabetics. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology* **8** : 157-63.
46. El-Shoura S. M., Abdel-Aziz M., Ali M. E., El-Said M. M., Ali K. Z. M. & Kemeir M. A. (1995) Deleterious effects of khat addiction on semen parameter and sperm ultrastructure. *Human Reproduction*. **10** : 2295-300.
47. El-Wajeh Y. A. & Thornhill M. H. (2009) Qat and its health effects. *British Dental Journal* **1** : 17-21.
- 48a. European Monitoring Center for Drugs and Drugs Addictions (www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/khat/fr) (dernière consultation : 10/2012)
- 48b. Odenwald M., Klein A. & Warfa N. (2011) Objectif Drogues, Briefing de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanes. European Monitoring Center for Drugs and Drugs Addictions. Ed. Office des Publications de L'Union Européenne 1-4 pp. (www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/odOEDT110705.pdf) (dernière consultation 10/2012)
- 48c. Europol-EMCDDA (2010). Europol-EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance : 4-methylmethcathinone (mephedrone). European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction 30 pp. www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_102496_EN_Europol-EMCDDA_Joint_Report_Mephedrone.pdf (dernière consultation 10/2012)
49. Ezega, Ethiopian Business, News & Information Network : <http://www.ezega.com/news/NewsDetails.aspx?Page=news&NewsID=1865> (Dernière consultation 12/12)
50. Fasanmade A., Kwoke E. & Newman L. (2007) Oral squamous cell carcinoma associated with khat chewing. *Oral Surgery, Oral Medecine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* **104** : 53-5.
51. Feyissa A. M. & Kelly J. P. (2008) A review of the neuropharmacological properties of khat. *Progress in neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* **32** : 1147-66.
52. Fitzgerald J. (2009) Khat : a literature review. *Louis Lawrence Research. Centre for Culture, Ethnicity and Health* 32 pp.
53. Forskal (1775) *Flora aegyptico-arabica. Havniae* 394 pp.
54. Gadling, The khat culture : <http://www.gadling.com/photos/the-khat-culture/2998895/> (Dernière consultation 12/12)
55. Giannini A. J., Burge H. & Shaheen J. M. (1986) Khat : another drug of abuse ? *Journal Of Psychoactive Drugs* **18** : 155-8.

Bibliographie

56. Griffiths P., Lopez D., Sedefov R., Gallegos A., Hughes B., Noor A. & Royuela L. (2010) Khat use and monitoring drug use in Europe : the current situation and issues for the future. *Journal of Ethnopharmacology* **132** : 578-83.
57. Hakim L. Y. (2002) Influence of khat on seminal fluid among presumed infertile couples. *East African Medecine Journal* **79** : 22-8.
58. Halket J. M., Karasu Z. & Murray-Lyon I. M. (1995) Plasma cathinone levels following chewing khat leaves (*Catha edulis* Forsk.). *Journal of Ethnopharmacology* **49** : 111-3.
59. Hassan N. A. G. M., Gunaid A. A., El-Khally F. M .Y. & Murray-Lyon I. M. (2002) The subjective effects of chewing Qat leaves in human volunteers. *Annals of Saudi Medecine* **22** : 34-7.
60. Hassan N. A. G. M., Gunaid A. A. & Murray-Lyon I. M. (2007) Khat (*Catha edulis*) : health aspects of khat chewing. *La Revue de Santé de la Méditerranée Orientale* **3** : 706-18.
61. Heymann T. D., Bhapalam A., Zureikat N. E. K., Bomanji J. & Drinkwater C. (1995) Khat chewing delays gastric emptying of a semi-solid meal. *Alimentary Pharmacology therapeutics* **9** : 81-3.
62. Hill C. M. & Gibson A. (1987) The oral and dental effects of qat chewing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* **63** : 433-436.
63. Hoffman R., Al-Absi M. (2010) Khat use and neurobehavioral functions : suggestions for future studies. *Journal of Ethnopharmacology* **132** : 554-63.
64. Islam M. W., Tariq M., El-Ferally F. S., Al-Meshal I. A. & Ashraf I. (1990) Effects of khatamines and their enantiomers on plasmatriiodothyronine and thyroxine levels in normal Wistar rats. *American Journal of Chinese Medecine* **18** : 71-6.
65. Islam M. W., Al-Shabanah O. A., Al-Harbi M. M. & Al-Gharably N. M. (1994) Evaluation of the teratogenic potential of khat (*Catha edulis* Forsk.) in rats. *Drug Chemical Toxicology* **17** : 51-68.
66. James D., Adams R. D., Spears R., Cooper G., Lupton D. J., Thompson J. P. & Thomas S. H. (2011) Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the UK National Poisons Information Service. *Emergency Medical Journal* **28** : 686-9.
67. Kalix P. & Braenden O. (1985) Pharmacological aspects of the chewing of khat leaves. *Pharmacological Reviews* **37** : 149-64.
68. Kalix P. (1992) Cathinone a natural amphetamine. *Pharmacological Toxicology* **70** : 77-86.
69. Karch S. B. (2009) Khat. *In* : Karch's Pathology of Drug Abuse. Karch S. B. & Drummer O. Ed. CRC Press, Fourth Edition, 253-60 pp.
70. Karoonamoorthi K., Udeani G., Babu S. M. & Mossie A. (2010) Psychopharmacosocial aspect of *Catha edulis* Forsk. *African Journal of Pharmaceutical Science and Pharmacy* **1** : 112-29.
71. Lahaie E. & Cadet-Tairou A. (2010) Mephedrone et autres nouveaux stimulants de synthèse en circulation. Note d'information Sintes. Observatoire français des drogues et des toxicomanies 14 pp. (http://www.ofdt.fr/BDD/sintes/ir_100331_mephedrone.pdf).

Bibliographie

72. Lamina S. (2010) Khat (*Catha edulis*) : the herb with officio-legal, socio-cultural and economic uncertainty. *South African Journal of Science* **3-4** : 8 pp.
73. Lemessa D. (2007) Khat (*Catha edulis*) : Botany, Distribution, Cultivation, Usage and Economics in Ethiopia. *United Nation, Office for the Coordination of Humanitarian Affairs in Ethiopia* 17 pp.
74. Les Iversen (2010) Consideration on the cathinones. ACMD (Advisory Council of the Misuse of Drugs) 50 pp.
(http://www.erowid.org/chemicals/4_methylmethcathinone/4_methylmethcathinone_article1.pdf)
75. Le Quotidien du Pharmacien. N°2770. 6 septembre 2010, 8 pp.
76. Lusthof K. L., Oosting R., Maes A., Verschraagen M., Dijkhuizen A. & Sprong A. G. A. (2011) A case of extreme agitation and death after the use of mephedrone in the Netherlands. *Forensic Science International, Elsevier* **206** : e93-5.
77. Ma J-S., Zhang Z., Quanru L., Peng H. & Funston M. (2008) *Catha*. In *Flora of China*, Vol. 11, 479 pp.
78. Mac Kee C. M. (1987) Medical and social; aspects of qat in Yemen : a review. *Journal of the Royal Society of Medecine* **80** : 762-5.
79. Macigo F. G., Mwaniki D. L. & Guthua S. W. (1995) The association between oral leukoplakia and use of tobacco, alcohol and qat based on relative risks association in Kenya. *European Journal of Oral Science* **103** : 268-273.
80. Makonnen E. (2000) Constipation and spasmolytics effects of khat (*Catha edulis* Forsk.) in experimental animals. *Phytomedecine* **74** : 309-12.
81. Marouf A. & Reynaud J. (2007) La botanique de A à Z : 1662 définitions. Ed. Dunod, 352pp.
82. Mohammed A. & Engidawork E. (2011) Reproductive parameters are differentially altered following subchronic administration of *Catha edulis* Forsk. (Khat) extract and cathinone in male rats. *Journal of Ethnopharmacology* **134** : 977-83.
83. Motarreb A., Al-Kebisi M., Al-Adhi B., Broadley K. J. (2002) Khat chewing and acute myocardial infarction. *Heart Journal* **87** : 279-80.
84. Motarreb A., Briancon S., Al-Jaber N., Al-Adhi B., Al-Jailani F., Salek M. S. & Broadley K. J. (2005) Khat chewing in a risk factor for acute myocardial infarction : a case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology* **59** : 574-81.
85. Motarreb A., Al-Habori M., Broadley K. J. (2010) Khat chewing, cardiovascular diseases and other internal medical problems : the current situation and directions for future research. *Journal of Ethnopharmacology* **132** : 540-8.
86. Mwenda J. M., Arimi M. H., Kyama M. C. & Langat D. K. (2003) Effects of khat (*Catha edulis*) consumption on reproductive function : a review. *East African Journal Medecine Journal* **80** : 818-23.

Bibliographie

87. Nasher A. A., Qirbi A. A., Ghafoor M. A., Catterall A., Thompson A., Ramsay J. W. & Murray-Lyon I. M. (1995) Khat chewing and bladder neck dysfunction. A randomized controlled trial of alpha-1-adrenergic blockade. *British Journal of Urology* **75** : 597-98.
88. Naturganznah, picture agency :
<http://www.naturganznah.com/shop/index.php?sid=50bb8f0a6c68f3c095a8ba02763127cd&cl=details&cnid=&anid=0f24ab8a22b95d9e0.76685043> (Dernière consultation 12/12)
89. Nencini P., Ahmed A. M., Anania M. C., Moscucci M. & Paroli E. (1984) Prolonged analgesia induced by cathinone. The role of stress and opioid and non opioid mechanisms. *Pharmacology* **29** : 269-81.
90. Nezar N., Al-Hebshi N. & Skaug N. (2005) Khat (*Catha edulis*) –an update review. *Addiction Biology* **10** : 299-307.
91. Numan N. (2004) Exploration of adverse psychological symptoms in Yemeni khat users by the Symptoms Checklist-90 (SCL-90). *Addiction* **99** : 61-5.
92. Odenwald M., Neuner F., Schauer M., Elbert T., Catani C., Lingenfelder B., Hinkel H., Häfner H. & Rockstroh B. (2005) Khat use as risk factor for psychotic disorder : a cross-sectional and case-control study in Somalia. *Biomed Central Medecine* **3** : 1-10.
93. Oocities : <http://www.oocities.org/hotsprings/bath/7643/photo1.html> (Dernière consultation 12/12)
94. Prota : <http://database.prota.org/> (Dernière consultation : 05/2012)
95. Qureshi S., Tariq M., Parmar N. S. & Meschal I. A. (1988) Cytological effects of khat (*Catha edulis*) in somatic and male germ cells of mice. *Drug Chemical Toxicology* **11** : 151-65.
96. Rawlin M. (2005) Khat (Qat) : Assessment of risk to the individual and communities in the UK. *Advisory Council of the Misuse of Drugs (ACMD)* 43 pp.
97. Sagar S. & Dollery C. (2006) Severe ischaemic cardiomyopathy associated with khat chewing. *Journal of the Royal Society of Medecine* **99** : 316-8.
98. Sawair F. A., Al-Mutwakel A., Al-Eryani K., Al-Surhy A., Maruyama S., Cheng J., Al-Sharabi A. & Saku T. (2007) High relative frequency of oral squamous cell carcinoma in Yemen : qat and tobacco chewing as its aetiological background. *International Journal of Environmental Health Research* **17** : 185-95.
99. Schifano F., Albanese A., Fergus S., Stair J. L., Deluca P., Corazza O., Davey Z., Corkery J., Siemann H., Scherbaum N., Farre M., Torrens M., Demetrovics Z. & Ghodse A. H. (2010) Mephedrone (4-methylmethcathinone; “meow meow”) : chemical, pharmacological and clinical issues. *Review of Psychopharmacology* **214** : 593-602.
100. Simmons M. P. (2003) Celastraceae. In : The families and genera of vascular plants. Vol. VI, flowering plants, dicotyledons : Celastrales, Oxalidales, Rosales, Cornales, Ericales. Ed. Kubitzki, K., Ed. Springer, Berlin, Germany, 29-64 pp.
101. Taleb M. & Bechyne M. (2009) Effects of *Catha edulis* leaves on plasma glucose. *Agricultura Tropica et Subtropica* **42** : 46-8.

Bibliographie

102. Tariq M., Qureshi S., Ageel A. M. & Al-Meshal I. A. (1990) The induction of dominant lethal mutation upon chronic administration of khat (*Catha edulis*) in albinos mice. *Toxicology Letter* **50** : 349-53.
103. Tesfaye F., Byass P., Berhane Y., Bonita R. & Wall S. (2008) Association of Smoking and Khat (*Catha edulis* Forsk.) use with high blood pressure among adults in Addis Ababa, Ethiopia, 2006. *Preventive Chronic Disease, Public health research, practice and policy* **5** : 11 pp.
104. Toennes S. W. & Kauert G. F. (2002) Excretion and detection of cathinone, cathine and phenylpropanolamine in urine after khat chewing. *American Association for Clinical Chemistry* **48** : 1715-9.
105. Toennes S. W., Harder S., Schramm M., Niess C. & Kauert G. F. (2003) Pharmacokinetics of cathinone, cathine and norephedrine after the chewing of khat leaves. *Journal of Clinical Pharmacology* **56** : 125-30.
106. Wabe N. T. (2011) Chemistry, Pharmacology and Toxicity of Khat (*Catha edulis* Forsk.) : a review. *Addict and Health* **3** : 137-49.
107. Wabe T. J. (2011) Psychopharmacological Aspect of *Catha edulis* (Khat) and consequences of long terme use : a review. *Journal of Mood Disorder* **1** : 187-94.
108. Wedegaertner F., Al-Warith H., Hillemacher T., te Wildt B., Schneider U., Bleich S. & Breitmeier D. (2010) Motives for khat use and abstinence in Yemen – a gender perspective. *BMC Public Health* **10** : 1-10.
109. Winstock A. R., Mitcheson L. R., Deluca P., Davey Z., Corazza O. & Schifano F. (2011) Mephedrone, new kid for the chop ? *Addiction* **106** : 154-61.
110. Wintana T. (2011) Gastrointesinal effects of crude khat (*Catha edulis*) extract following acute and sub-chronic administration in rodents. Thesis of Department of Pharmacology and Therapeutics School of Pharmacy, Addis Ababa, Ethiopia, 72 pp.
111. Wood D. M., Greene S. L. & Dargan P. I. (2010) Clinical pattern of toxicity associated with the novel synthetic cathinone mephedrone. *Emergency Medical Journal* **28** : 280-2.
112. Wood D. M., Davies S., Puchnarewicz M., Button J., Archer R., Ovaska H., Ramsey J., Terry L., Holt D. W. & Dargan P. I. (2010) Recreational use of mephedrone (4-methylmethcathinone, 4-MMC) With associated sympathomimetic toxicity. *Journal of Medical Toxicology* **6** : 327-30.
113. Wright J., Angrish D., Aarde S., Barlow D., Buczynski M., Creehan K., Vandewater S., Parson L., Houseknecht K., Dickerson T. & Taffe M. (2012) Effect of ambient temperature on the thermoregulatory and locomotory stimulant effects of 4-methylmethcathinone in Wistar and Sprague-Dawley rats. *PLoS One* **7**(8) : e44652 (10 pp.).

ANNEXES

Annexe 1 : Lexique botanique

Annexe 2 : Classification APG

Annexe 3 : Comparaison des structures chimiques des alcaloïdes du khat avec les structures de l'amphétamine et de l'ecstasy (MDMA)

Annexe 4 : Alcaloïdes du Khat

Annexe 5 : Les cathédulines

Annexe 6 : Triterpène quinones

Annexe 7 : Le cas londonien

Annexe 1 : Lexique botanique (81)

Acuminé (n.m.) (acuminate)

Se dit d'un organe dont l'extrémité se termine brusquement en pointe fine et plus ou moins allongée. Ex. : feuilles de bouleau (*Betula*) du Poirier (*Pyrus*), du Tilleul (*Tilia*).

Albumen (n.m.) (albumen, endosperm)

Tissu de réserve de la graine entourant l'embryon chez les Angiospermes et servant à nourrir l'embryon au début de son développement. Ce tissu provient de la fusion d'un des deux gamètes mâles avec les deux noyaux centraux individualisés ou déjà unis du sac embryonnaire. Ce zygote accessoire a un niveau de ploïdie variable suivant les espèces. Il se divise ensuite pour constituer soit un syncytium (albumen nucléaire) soit directement un tissu (albumen cellulaire). Il persiste dans les graines albuminées (Ex. : Ricin, Maïs) et n'a qu'une existence transitoire dans les graines exalbuminées (Ex. : Haricot, Pois, Soja).

La nature chimique des réserves accumulées est variable suivant le type de graines : amidon (albumen amylicé des Céréales), matières grasses (Noix de coco, Ricin), hémicelluloses (albumen corné des dattes), protides (Pois, Ricin).

Anthère (n.f.) (anther)

Partie terminale, élargie d'une étamine et renfermant, ordinairement, les grains de pollen dans deux loges polliniques, chacune provenant de la fusion de deux sacs polliniques (équivalent de microsporangies). Au niveau de ces derniers, et à partir de cellules-mères diploïdes, s'élaborent, par méiose, les microspores haploïdes qui évolueront sur place en grain de pollen (gamétophytes mâles).

Apex (n.m.) (apex)

Partie terminale d'un organe (tige, racine), contenant le méristème apical.

Arille (n.m.) (aril)

Excroissance d'origine tégumentaire se formant autour de certaines graines à maturité, sans adhérer au tégument externe. L'arille dérive de la base du funicule au niveau du hile. Souvent charnue et rouge, elle peut recouvrir presque complètement la graine. C'est le cas chez l'If (*Taxus bacata*)

Bractée (n.f.) (bract)

Petit organe foliacé ou membraneux souvent coloré différemment des feuilles, à l'aisselle duquel naissent les fleurs chez certaines espèces, mais qui n'est ni un sépale ni un pétale. Ex. : les « feuilles » d'Artichaut que l'on consomme sont des bractées. Parfois elles sont très colorées (bractées des fleurs de *Bougainvillea*). L'ensemble des bractées peut former une collerette. Dans certains cas, elles atteignent des grandes dimensions et deviennent coriaces : on les appelle des spathes. Ex. : Maïs.

Caduc (caduque) (adj.) (caducous, deciduous)

Qualifie un organe (feuille, sépale, pétale en particulier) qui meurt et se détache après avoir rempli sa fonction lors de chaque cycle de vie annuelle. Ex. : feuilles du Châtaignier (*Castanea*), sépales du Coquelicot (*Papaver*), de l'Érable (*Acer*), du Hêtre (*Fagus*), de l'Orme (*Ulmus*), du Poirier (*Pyrus*).

Syn. : décidu

Ant. : persistant

Calice (n.m.) (calyx (pl. calyces))

Enveloppe extérieure de la fleur, généralement de couleur verte recouvrant le plus souvent la base de la corolle et constituée par l'ensemble des sépales.

Ces derniers peuvent être libres, jusqu'à la base (Giroflée, Renoncule, etc.) ou plus ou moins soudés entre eux (Menthe, Œillet, Primevère, etc.). Dans certaines fleurs, le calice est coloré comme les pétales, on parle alors de sépales pétaloïdes ou de tépales (Tulipe, Ail, etc.). Il peut être persistant (Pommier) ou caduc (Coquelicot), accrescent ou non.

Capsule (n.f.) (capsule, seed case)

Chez les Angiospermes, fruit sec déhiscent résultant d'un gynécée syncarpe et s'ouvrant par deux ou plusieurs valves, par des pores, par des dents ou par une sorte de couvercle et libérant les graines. Ex. : capsule du Pavot (*Papaver somniferum*), Gentiane (*Gentiana sp.*).

Cotylédon (n.m.) (cotyledon)

La (ou les) feuilles primordiales accompagnant l'embryon chez les Spermaphytes. Il existe un seul cotylédon chez les Monocotylédones (Orchidacées, Liliacées, Poacées, Arécacées, etc.), deux chez les Dicotylédons (Rosacées, Fabacées, Solanacées, etc.).

Chez les graines albuminées, le(s) cotylédon(s) est (sont) foliacée(s) (Ex. : Ricin), tandis que chez les graines exalbuminées (Ex. : Haricot), ce sont les cotylédons qui accumulent les substances de réserve.

Au moment de la germination, les cotylédons constituent les premières feuilles de la plantule. Chez les plantes à germination épigée (Ex. : Haricot, Hêtre), les cotylédons, portés hors du sol, assurent la photosynthèse et remplissent donc la fonction des feuilles ; leur forme est généralement notablement différente de celle des feuilles épicotylaires. Chez les plantes à germination hypogée (Ex. : Fève, Chêne), les cotylédons restent, dans un premier temps, dans le sol et constituent des organes de réserve nutritive de la jeune plantule.

Les Gymnospermes en possèdent jusqu'à une douzaine, le nombre variant dans chaque plante.

Cyme (n.f.)

(cyme)

Type d'inflorescence définie constituée par un axe principal qui porte une fleur terminale (la plus ancienne), de part et d'autre duquel partent un ou plusieurs axes secondaires, se terminant chacun par une fleur et se ramifiant également de la même façon. On distingue :

- Cyme unipare : les axes successifs se développent d'un seul côté de l'axe principal. De façon simplifiée, deux cas particuliers de cymes unipares sont rencontrés : les cymes scorpioïdes où les axes latéraux apparaissent toujours du même côté, comme à partir d'une crosse déroulée (Ex. : *Solanum tuberosum*, nombreuses Borraginacées) et les cymes hélicoïdes où les axes latéraux apparaissent alternativement d'un côté puis de l'autre ;
- Cyme bipare : les deux axes latéraux sont opposés. C'est, de loin, le type de cyme le plus répandu chez les Angiospermes. Ex. : Lin (*Linum*), Saponaire (*Saponaria*) ;
- Cyme multipare (ou pluripare) : plusieurs axes latéraux partent du même point de l'axe principal.

Déhiscence (adj.)

(dehiscent)

Se dit d'un organe (fruit, anthère, sporange) qui s'ouvre de lui-même à maturité pour libérer son contenu (graines, pollen, spores).

Le mode de déhiscence est caractéristique d'un organe particulier. La paroi de l'organe peut être modifiée et la déhiscence peut se faire dans une direction particulière, prédéterminée par des structures histologiques (longitudinales, transversales, circulaires, etc.). Les principaux types de déhiscence incluent la déhiscence operculaire (par un operculum), apicale ou poricide (par des pores situés au sommet de l'organe), loculicide (ouverture dans le dos des loges carpellaires chez certains fruits : Pensée, Tulipe, Marron d'Inde), septicide (le long des septa entre les loges comme chez le colchique et la gentiane) et septifrage.

Dichasial (adj.) (dichasial)

Relatif à un dichasium, double ramification à partir d'un bourgeon terminal.

Disque (n.m.) (disc, disk)

Organe glanduleux, plus ou moins aplati, surmontant le réceptacle autour du pistil de certaines fleurs Dicotylédones (d'où l'appellation de Disciflores qui leur est donnée) et qui élabore du nectar. Ex. : Rutacées.

Le disque intrastaminal est un disque relatif à l'intérieur des étamines.

Drupe (n.f.) (drupe)

Fruit indéhiscent dont l'épicarpe est membraneux, le mésocarpe charnu et pulpeux tandis que l'endocarpe sclérifié constitue le noyau. Le contenu de ce dernier souvent appelé amande correspond à la graine. Ex. : Abricot (*Prunus armeniaca*), Cerise (*Prunus cerasus*), Pêche (*Prunus persica*), Olive (*Olea europaea*), etc. Les drupes composées sont des polydrupes (fruits multiples). Ex. : Framboise.

Érigé (adj.) (upright)

Dressé, élevé.

Étamine (n.f.) (stamen)

Organe mâle d'une fleur, porté par le réceptacle floral et placé entre la corolle et le pistil. Une étamine est généralement formée d'une partie allongée et grêle, le filet, terminée par une partie renflée appelée anthère. Celle-ci est le lieu de production des grains de pollen (gamétophytes mâles) dans des cavités appelées sacs polliniques (microsporangies), généralement au nombre de quatre, souvent fusionnés en deux loges séparées par un connectif.

Le nombre d'étamines d'une fleur est très variable selon les espèces : une (Orchis, Orchidacées), deux (Olive, Oléacées), trois (*Crocus*, Iridacées), cinq (Bouillon blanc, Scophulariacées), six (Lis, Liliacées), huit (Parisette, Liliacées), dix (Haricot, Renonculacées), etc., n (c'est-à-dire un nombre important et indéterminé comme chez la Renoncule, Renonculacées). Les étamines dont l'ensemble constitue l'androcée, peuvent être libres jusqu'à la base ou plus ou moins soudées entre elles ou à d'autres parties de la fleur (pétale, pistil). Les fleurs qui n'ont que des étamines, sans pistil, sont appelées fleurs staminées.

À maturité, l'anthère s'ouvre et laisse échapper le pollen qui, déposé sur le stigmate d'une fleur de la même espèce, va permettre la fécondation.

Le nombre d'étamines, leurs formes, leurs tailles (égales ou inégales), leurs positions, leur agencement (sur un ou plusieurs cycles, sur une spire), leurs rapports avec les autres pièces florales, leur soudure éventuelle (par leurs anthères ou leurs filets, etc.), le mode d'ouverture des sacs polliniques, le type des grains de pollen qu'elles libèrent, sont autant de critères utilisés en systématique.

Extrorse (adj.) (extrorse)

Se dit d'étamines dont les anthères s'ouvrent vers l'extérieur de la fleur. Ex : anthères de l'Anémone (Renonculacées), *Papaver rhoeas* (Papaveracées).

Fasciculé (adj.) (fascicular, fascicled)

Se dit d'organes semblables disposés en faisceaux : rapprochés et insérés par leur extrémité en un seul point commun sur l'axe. Ex. : racine des Poacées.

Fimbrié (adj.) (fimbriated)

À marges finement découpées en éléments simples (ou fimbriilles) comme une frange. Ex. : pétales de l'Œillet (*Dianthus superbus*).

Glabre (adj.) (glabrous, smooth)

Qualifie un organe dont la surface est sans poil ou autre excroissance. Ex. : feuilles de Buis (*Buxus sempervirens*), de Chou (*Brassica oleracea*), de Réglisse (*Glycyrrhiza glabra*).

Ant. : pubescent, velu.

Infère (adj.) (inferior)

Qualifie un ovaire (ou le fruit qui en dérive) situé en dessous du niveau d'insertion des autres pièces florales. Ex. : Apiacées, Orchidacées, Groseillier (*Ribes*).

La fleur elle-même est dite, dans ce cas, épigyne ou inférovariée.

Ant. : super

Inflorescence (n.f.) (inflorescence)

Regroupement de fleurs en un ensemble morphologiquement bien individualisé.

Introrse (adj.) (introrse)

Se dit d'une étamine dont l'anthère est déhiscente vers l'intérieur de la fleur. Ex. : anthère de Campanule (*Campanula*).

Latrorse (adj.) (latrorse)

Se dit d'une étamine dont l'anthère est déhiscente sur le côté, vers d'autres anthères, et non vers ou s'éloignant de l'axe central autour duquel est disposée la fleur.

Orthotrope (adj.) (orthotropous)

1. Se dit d'un ovule chez lequel hile, chalaze et microtrophe sont alignés et droits de sorte que le micropyle est exactement à l'opposé du funicule. Ex. : nombreuses Gymnospermes, ovule d'Ortie (*Urtica*).

2. Par extension, se dit de tout axe vertical ou presque.

Panicule (n.f.) (panicle)

Type d'inflorescence indéfinie correspondant à une grappe composée de grappes, avec deux ou plusieurs fleurs sur chaque pédoncule. L'ensemble prend une forme pyramidale ou conique. Les fleurs s'épanouissent en partant de l'axe. Ex. : inflorescence mâle du Maïs (*Zea mays*), de l'Avoine (*Avena*).

Pédoncule (n.m.) (peduncle)

Axe portant des fleurs ou des fruits. Dans le cas d'inflorescence, on réserve parfois ce terme à l'axe principal de l'inflorescence et on parle de pédicelles pour les axes plus fins portant les fleurs. Les fleurs et fruits sans pédoncule ou pédicelle sont dits sessiles.

Penné, pennati- (ou pinnati-) (adj.)

Adjectif ou préfixe qualifiant une nervation dont les nervures dites secondaires sont disposées régulièrement de part et d'autre d'une nervure dite principale : nervation pennée, feuille pennatinervée.

Péricarpe (n.m.) (pericarp)

Paroi d'un fruit mûr (issu de la paroi de l'ovaire) divisée généralement en trois couches : l'épicarpe (externe), le mésocarpe (intermédiaire) et l'endocarpe (intérieur).

Pétale (n.m.) (petal)

Élément interne du périanthe, de couleur et de forme variées, dont l'ensemble constitue la corolle. Les pétales entourent les organes sexuels, et chez les fleurs entomophiles, attirent les insectes pollinisateurs par leur couleur, leur parfum, etc.

Les pétales sont libres chez les dialypétales (Ex. : Pommier), soudés entre eux chez les gamopétales (Ex. : Bourrache), absents chez les apétales (Ex. : Ortie).

Pétiole (n.m.) (petiole, leafstalk)

Partie rétrécie de la feuille qui unit le limbe à la tige. À sa base, se trouve parfois des stipules. Le pétiole est parcouru par les tissus conducteurs irriguant le limbe au niveau des nervures. Les feuilles dépourvues de pétioles sont dites sessiles.

Plagiotrope (adj.) (plagiotropic)

1. Se dit de rameaux secondaires dont l'orientation oblique, plus ou moins proche de l'horizontale, se traduit par une différenciation entre faces supérieure et inférieure. Ex. : Cèdre du Liban (*Cedrus libani*), *Araucaria excelsa*.

2. Se dit également des rhizomes, à développement horizontal.

Racème (n.m.) (raceme)

Grappe.

Réticulé (adj.) (netted, reticulate(d))

1. Qualifie une nervation, caractéristique des Dicotylédones, à nervures nombreuses entrelacées comme les mailles d'un filet ou réseau.

2. Se dit aussi du mode de lignification de certains vaisseaux. Syn. : anastomosé.

Samare (n.f.) (samara)

Akène (fruit sec, indéhiscent, monosperme), à épicarpe aminci et développé en aile membraneuse, facilitant son transport par le vent. Ex. : Érable (*Acer pseudoplatanus*), Frêne (*Fraxinus*), Orme (*Ulmus*).

Schizocarpe (n.m.) (schizocarp)

Fruit sec indéhiscent provenant d'un ovaire à plusieurs carpelles soudés dont les loges se transforment en akène se séparant les uns des autres à maturité en laissant un axe commun entre eux appelé carpophore. Chacun des akènes élémentaires est un méricarpe. Ex. : fruit des Malvacées, des Géraniacées.

Sempervirent (adj.) (sempervirent, evergreen)

Se dit d'un arbre ou arbuste dont les feuilles vertes persistent plus d'une saison de végétation, ou dont la défoliation, étalée dans le temps, est masquée par l'apparition constante de nouvelles feuilles. Le feuillage est persistant bien que les feuilles, elles soient caduques. Ex. : la plupart des Conifères.

Ant. : caducifolié.

Sépale (n.m.) (sepal)

Élément constitutif de la fleur, généralement de couleur verte, situé à l'extérieur de la corolle et dont l'ensemble forme le calice.

Les sépales peuvent être libres entre eux (calice dialypétale) ; soudés entre eux (calice gamosépale) ou absent (Ex. : fleur de Blé).

Chez certaines plantes, les sépales prennent des couleurs vives et une forme de pétale : on les qualifie de pétaloïdes. Ils peuvent également ressembler totalement aux pétales, on appelle alors les pièces du périanthe (sépales et pétales), tépales (Ex. : Tulipe).

Serrulé (adj.) (serrate)

Organe présentant un aspect qui a une forme dentée.

Stigmate (n.m.) (stigma)

Extrémité glanduleuse et glutineuse du style ou partie apicale du pistil adaptée à la réception des grains de pollens à sa surface.

Stipule (n.f.) (stipule)

Appendice foliacé souvent écailleux, épineux, parfois glanduleux, caduc ou persistant, se présentant le plus souvent deux par deux, l'un en face de l'autre, à la base du pétiole des feuilles de certaines espèces. Ex. : Pois (*Pisum sativum*), Ronce (*Rubus*), Trèfle (*Trifolium*). Chez certaines espèces, les stipules sont autant développées que les feuilles et plus de deux (Ex. : *Galium*). Dans d'autres cas, les stipules remplacent les feuilles transformées en épines.

Style (n.m.) (style)

Partie effilée et plus ou moins allongée du pistil prolongeant l'ovaire et à l'extrémité duquel est situé le stigmate. Le style est parfois absent et les stigmates sont directement portés par l'ovaire. Ex. : Coquelicot (*Papaver rhoeas*), Tulipe (*Tulipa*), etc.

Super (adj.) (superior)

Qualifie un ovaire dont l'insertion est située au-dessus de la base des autres pièces florales. Ex. : Renoncules (*Ranunculus*), Tomate (*Lycopersicon esculentum*). La fleur est dite, dans ce cas, hypogyne ou superovariée.

Ant. : infère

Tégument (n.m.) (tegument, integument)

1. Tout revêtement protecteur d'un organe (ovule graine, fruit).

2. Enveloppe qui entoure l'ovule. À maturité, le tégument s'épaissit et devient le testa ou l'enveloppe de la graine. Il existe habituellement deux téguments ovulaires, externe et interne (ovules bitegminés des Renonculacées et de la majorité des Angiospermes), parfois seul (ovules uniteguminés des Apiacées, Solanacées, Gymnospermes). À l'intérieur, il présente une grande variété de textures et de couleur, et est généralement orné d'excroissances ou d'appendices qui joueront un rôle dans la dissémination : aile membraneuse du Pin, aigrette du Pissenlit, poil du Cotonnier.

Thyrse (n.f.) (thyrses, thyrsus)

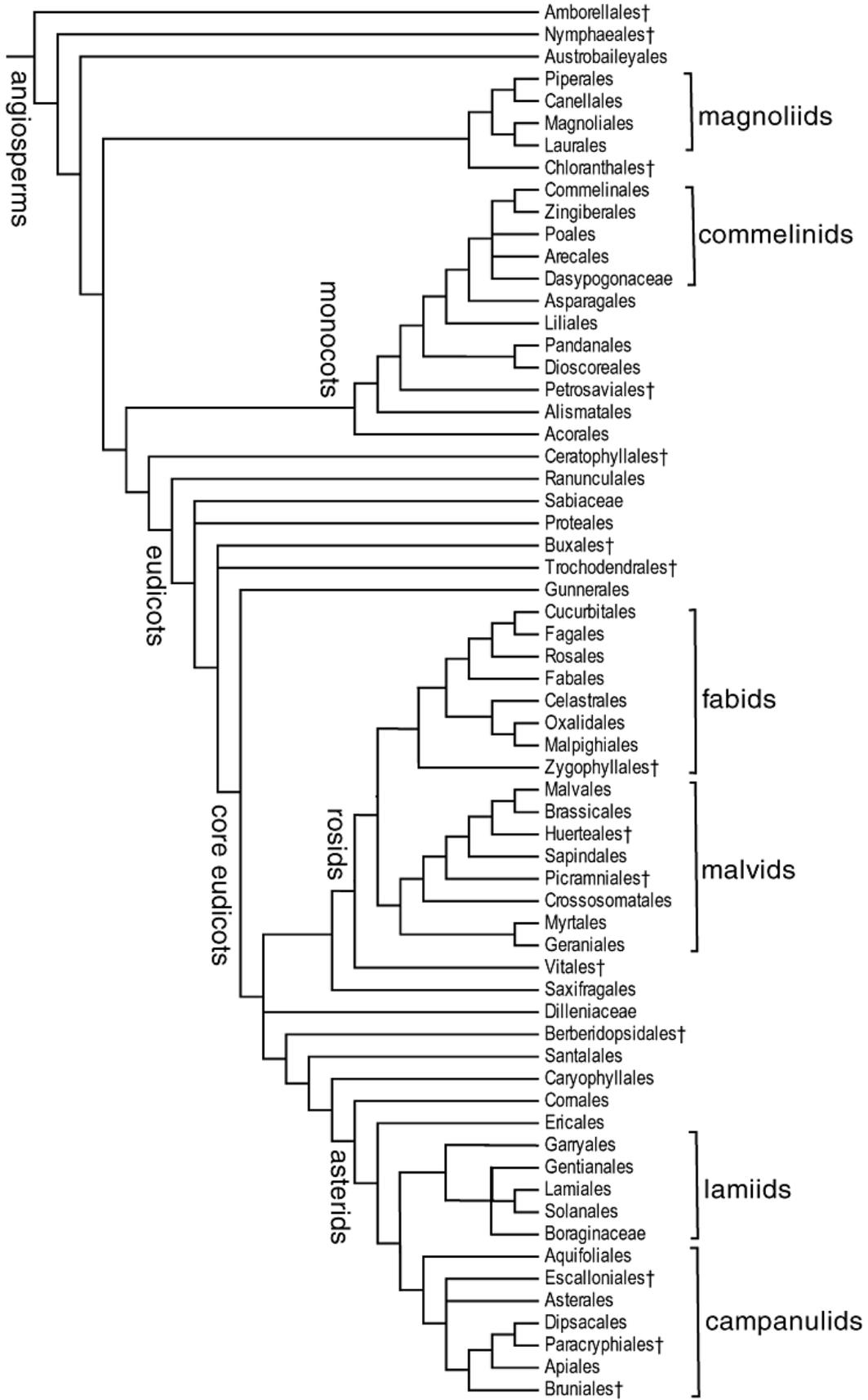
Type d'inflorescence composé correspondant à une grappe de cymes. L'aspect général est celui d'une grappe de forme plus ou moins pyramidale ou ovoïde. Ex. : thyrse du Lilas (*Syringa*), de Troène (*Ligustrum*).

Verticille (n.m.) (verticil, whorl)

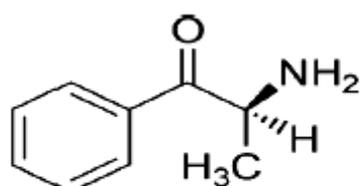
Ensemble d'organe similaires (feuilles, sépales, pétales, étamines) insérés en cercle à un même niveau, et au nombre d'au moins trois, autour ou au sommet d'un axe qui les porte. Ex. : aiguilles du Genévrier commun (*Juniperus communis*), feuilles verticillées par trois d'*Erica verticillata* (Éricacées) et du Laurier-rose (*Nerium oleander*, Apocynacées).

N.B. : La notion de verticille s'applique à tout élément anatomique quel qu'il soit (feuilles, bractées, pièces florales, etc.) alors que celle de cycle s'applique essentiellement aux pièces florales.

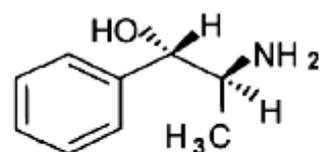
Annexe 2 : Classification APG (23)



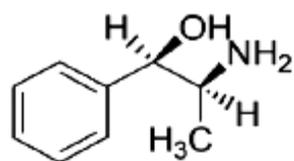
Annexe 3 : Comparaison des structures chimiques des alcaloïdes du khat avec les structures de l'amphétamine et de l'ecstasy (MDMA) (31)



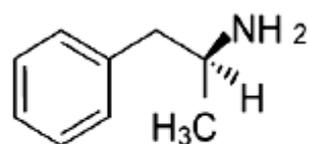
S-(-)-Cathinone



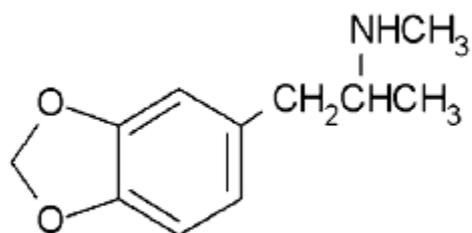
**1S, 2S-(+)-Cathine
(Norpseudoephedrine)**



1R, 2S-(-)-Norephedrine

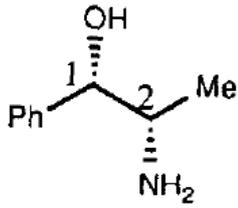


S-(+)-Amphetamine

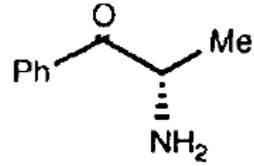


Ecstasy, MDMA

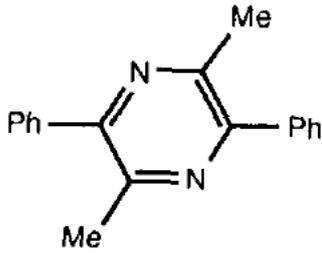
Annexe 4 : Alcaloïdes du khat (31)



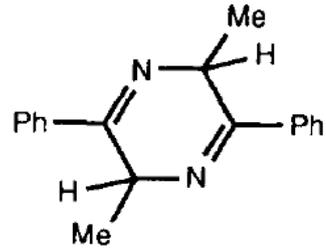
Cathine



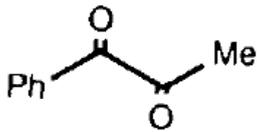
Cathinone



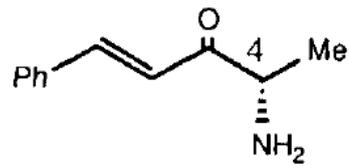
3,6-diméthyl-2,5-diphénylpirazine



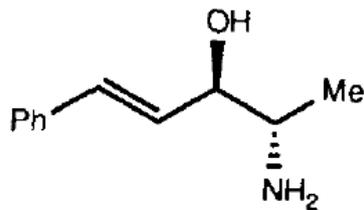
Dimère de cathinone



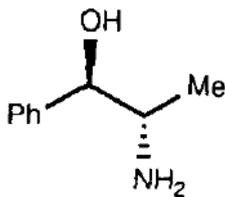
Dicétone



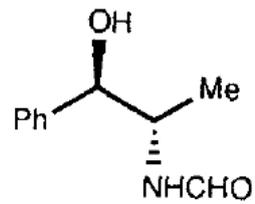
Merucathinone



Merucathine



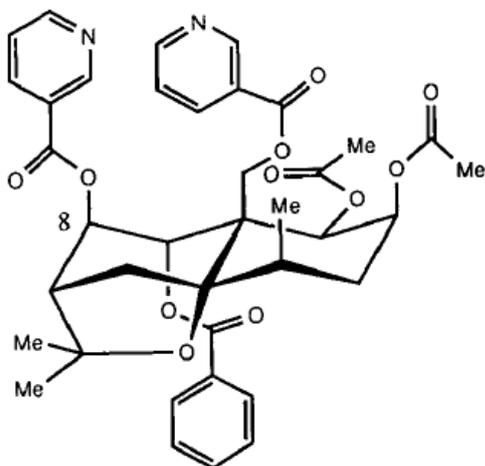
Noréphédrine



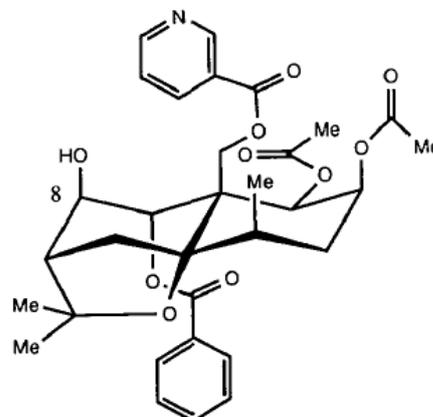
N-formylnoréphédrine

Annexe 5 : Les cathédulines (31)

Cathédulines de bas poids moléculaire :

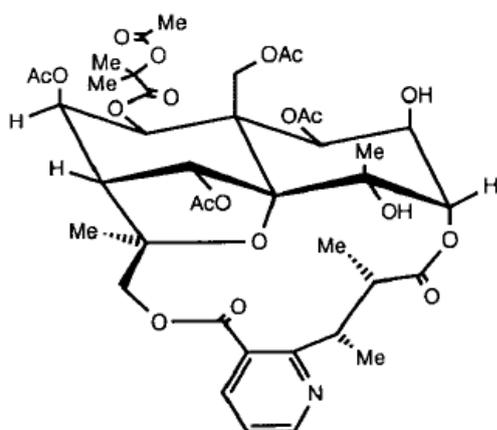


Cathéduline E2 (PM : 700)

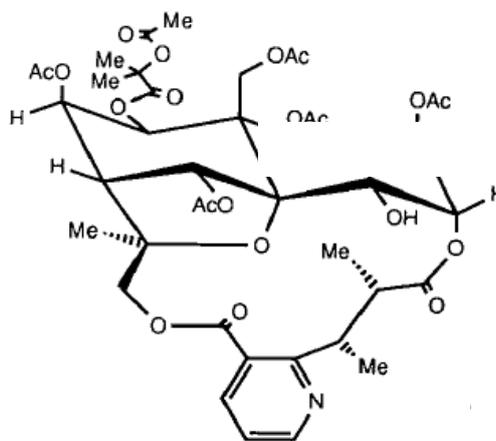


Cathéduline E8 (PM : 595)

Cathédulines de moyen poids moléculaire :

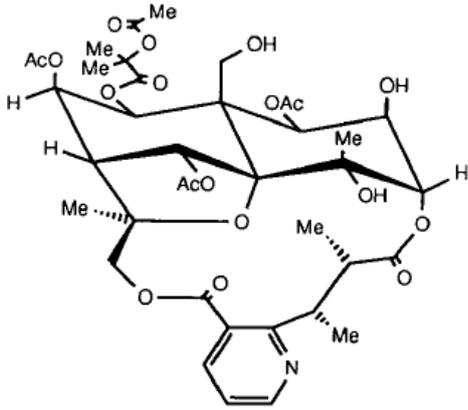


Cathéduline K2 (PM : 849)

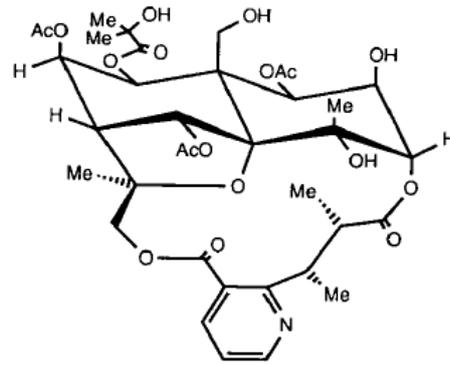


Cathéduline K6 (PM : 807)

Annexes

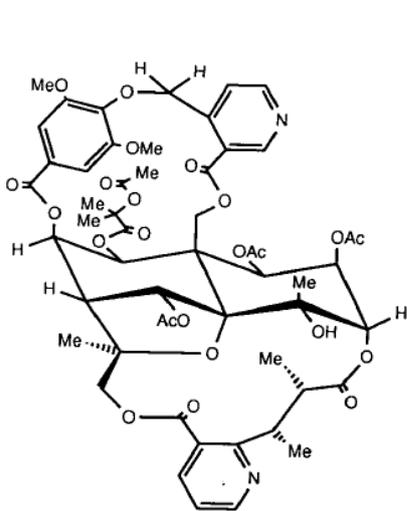


Cathéduline K6 (PM : 807)

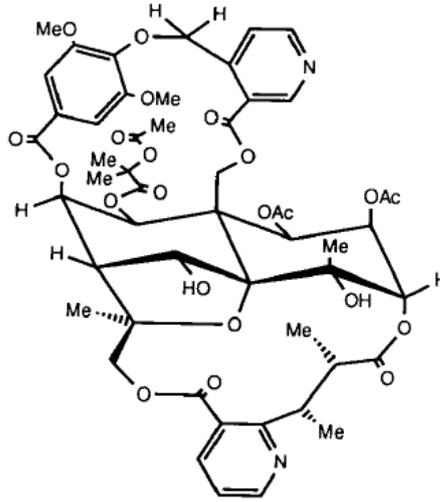


Cathéduline K15 (PM : 765)

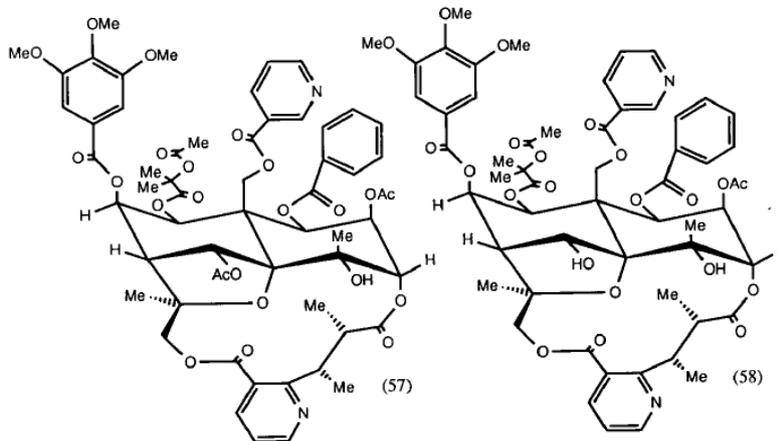
Cathédulines de haut poids moléculaire :



Cathéduline E3 (PM : 1104)



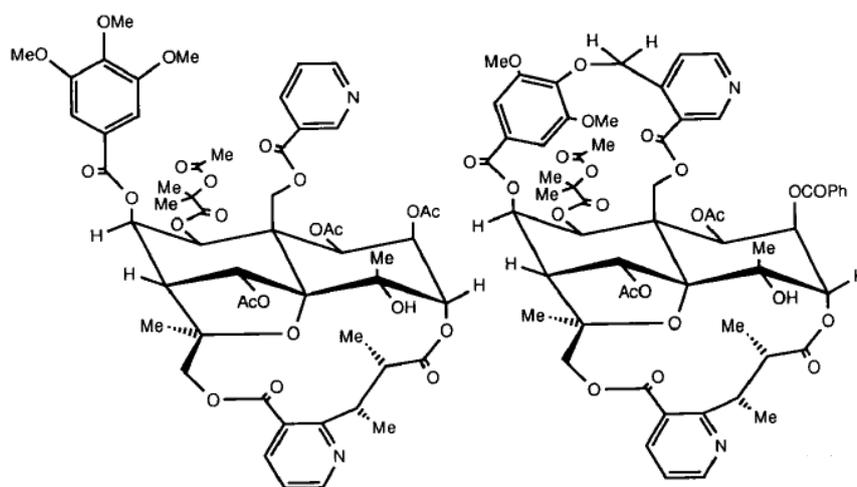
Cathéduline E4 (PM : 1062)



Cathéduline E5 (PM : 1168)

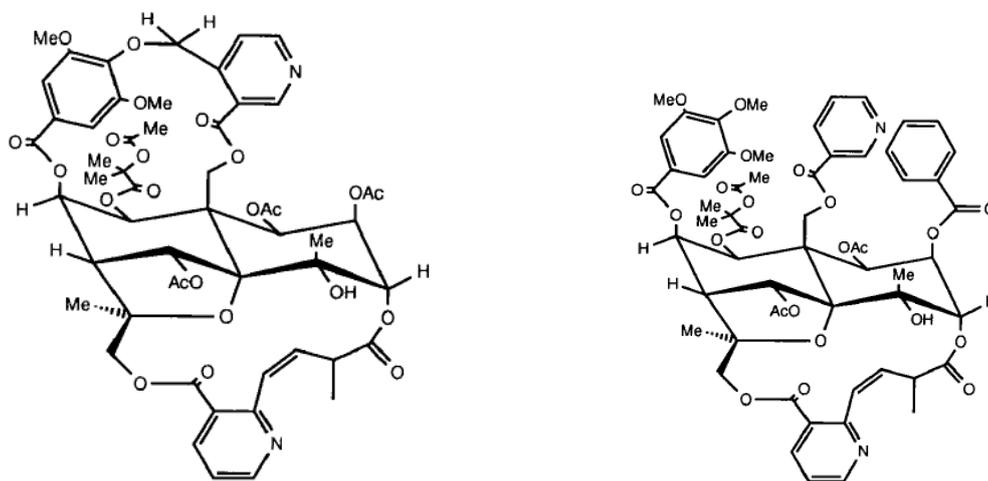
Cathéduline E6 (PM : 1126)

Annexes



Cathéduline K12 (PM : 1106)

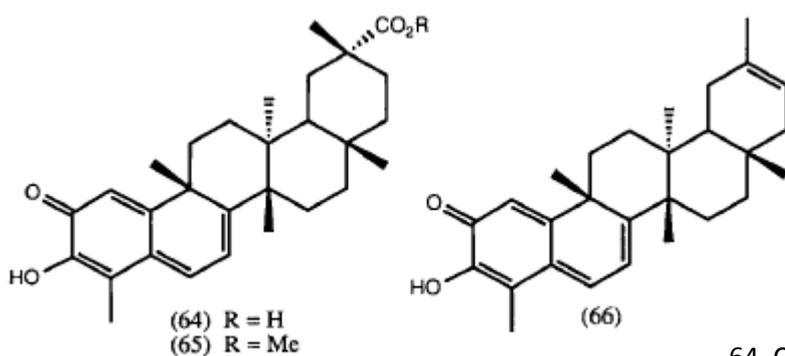
Cathéduline K20 (PM : 1166)



Cathéduline K19 (PM : 1102)

Cathéduline K17 (PM : 1166)

Annexe 6 : Triterpène quinones (31)



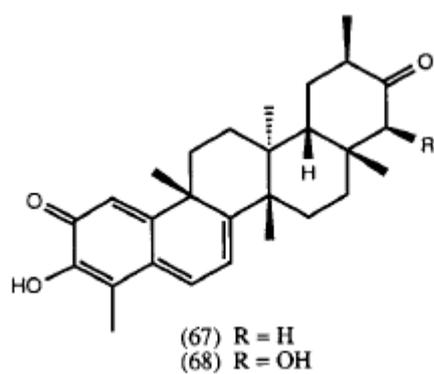
64. Célastrol

65. Pristimérine

66. Iguestérine

67. Tingénine A

68. Tingénine B



Annexe 7 : Le cas londonien (74)

Cette étude montre l'intérêt grandissant de certaines populations vis à vis de la méphédronne (74). Les données présentées ont été collectées dans deux hôpitaux londoniens : le *Guys* et le *St Thomas Hospital*.

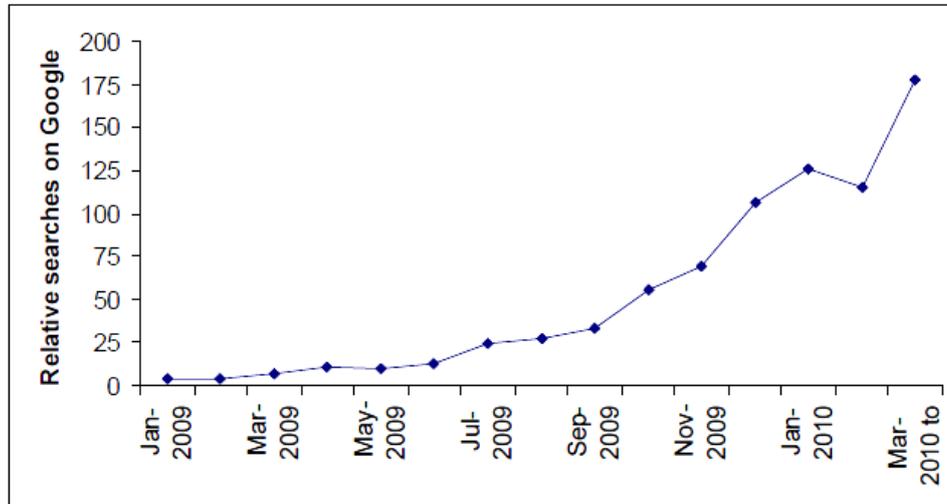


Figure 14 : Nombre de recherches sur Google avec le terme « méphédronne » (74)

Les cas suivants d'intoxication ont été confirmés, les sujets ne présentant pas d'intoxication alcoolique ou liée à d'autres drogues (Tableau 2). Le nombre de personnes admises après intoxication à la méphédronne aux urgences de ces deux hôpitaux est en relative augmentation.

Date	Nombre
De janvier à mars 2009	2
De avril à juin 2009	0
De juillet à septembre 2009	8
De octobre à décembre 2009	5
De janvier au 22 février 2010	10

Tableau 2 : Nombre d'individus présentant une intoxication à la méphédronne (74)

Le tableau 3 relève les symptômes ressentis par les personnes intoxiquées dès leur arrivée aux urgences.

Symptômes	Pourcentage (N = 25)
Agitation	52
Palpitations	20
Crise	12
Vomissement	12
Transpiration	12
Céphalée	4
Décoloration de la peau	0
Froideur des extrémités	0

Tableau 3 : Symptômes cliniques reportés sur les 25 individus présentant une intoxication à la méphédronne (74)

L'examen clinique des intoxiqués nous donne une idée des perturbations physiologiques (Tableau 4).

Examen clinique	Pourcentage (N = 25)
Tachycardie \geq 100 battements par minute	48
Tachycardie \geq 140 battements par minute	16
Hypertension (Systolique \geq 160 mmHg)	16
Score de Glasgow \leq 8/15	16
Bruxisme	4
Hyper-réflexe	4

Tableau 4 : Examen clinique des individus présentant une intoxication à la méphédronne (74)

Prise en charge des cas cités dans le tableau 3 :

- 4 (16 %) ont été traités par benzodiazépine pour l'agitation
- 20 (80 %) en observation simple
- 5 (20 %) ont été admis à l'hôpital.

Les tableaux 5 et 6 recensent les plaintes des individus intoxiqués.

Faible sévérité	Sévérité moyenne	Sévérité importante
Réduction de l'appétit	Insomnie	Besoin important de reprendre une dose, forte envie de retrouver l'euphorie
Bouche sèche	Nausée (27 %)	Changement inconfortable de la température du corps (transpiration/froideur)
Mydriase	Trismus et bruxisme	Augmentation de la tension artérielle et du rythme cardiaque, palpitations (43 %)
Sensation inhabituelle du corps	Rash cutané	Vasoconstriction importante des extrémités, doigts bleus et froids (15 %)
Perturbation de la régulation de la température du corps	Nystagmus et mydriase	Les hautes doses peuvent causer des hallucinations et des psychoses
	Douleur et inflammation du nez et de la gorge, épistaxis, sinusite	
	Déficiences de la mémoire à court terme et de la concentration	
	Vertige, hypersensibilité à la lumière	
	Céphalée	

Tableau 5 : Effets indésirables rapportés dus à la méphédronne (74)

Les effets de la méthylone (Tableau 6), autre dérivé des cathinones, sont semblables à ceux de l'ecstasy.

Sévérité faible à modérée	Sévérité importante
Augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque	Insomnie
Changement général de la conscience	Hyperthermie et transpiration
Mydriase qui peut brouiller la vision	Vertige, confusion
Difficulté de concentration, agitation	Dépersonnalisation, hallucination, paranoïa, peurs (avec des doses importantes)
Perturbation de la perception du temps	Changements de vie spirituelle non-désiré
Légère augmentation de la température du corps	Inconfort gastro-intestinal, nausée et vomissement
Muscles tendus et douloureux	Rash cutané commun
Trismus et bruxisme	« Gueule de bois » comprenant épuisement, dépression, désorientation, céphalée, amnésie

Tableau 6 : Effets indésirables rapportés du à la méthylone (74)

On ne compte pas moins 18 décès en Angleterre où la méphédrone est suspectée, 7 en Ecosse.

*Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.*



Serment de Galien



« 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(e) 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».