



HAL
open science

Intérêt du kava en thérapeutique

Valentine Frot

► **To cite this version:**

| Valentine Frot. Intérêt du kava en thérapeutique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-03264504

HAL Id: dumas-03264504

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03264504>

Submitted on 18 Jun 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2018

Thèse N° :

N° attribué par la bibliothèque :

THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR

en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le 13 décembre 2018

par **FROT Valentine**

née le 08 janvier 1991

INTERET DU KAVA EN THERAPEUTIQUE

Directeur de thèse : M. le Professeur Yves BOUCHER

J U R Y

M. le Professeur Yves BOUCHER

M. le Docteur Rufino FELIZARDO

Mme la Professeure Laurence JORDAN

M. le Docteur Jean-Raphaël NEFUSSI

M. le Docteur Steve TOUPENAY

Mme la Docteure Marjorie ZANINI

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Assesseur

UNIVERSITE PARIS DIDEROT – PARIS 7

Présidente de l'Université :	Mme la Professeure Christine CLERICI
Doyenne de l'U.F.R. d'Odontologie :	Mme la Professeure Ariane BERDAL
Directrice Générale des Services :	Madame Pascale SAINT-CYR

JURY

M. le Professeur Yves BOUCHER	Président
M. le Docteur Rufino FELIZARDO	Assesseur
Mme la Professeure Laurence JORDAN	Assesseur
M. le Docteur Jean-Raphaël NEFUSSI	Assesseur
M. le Docteur Steve TOUPENAY	Assesseur
Mme la Docteure Marjorie ZANINI	Assesseur

M. le Professeur Yves BOUCHER

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Vous m'avez fait un très grand honneur en acceptant la direction de cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité constante et votre soutien durant l'élaboration de ce travail, soyez assuré de mon entière gratitude et mon plus profond respect.

M. le Docteur Rufino FELIZARDO

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde estime.

Mme la Professeure Laurence JORDAN

Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail de thèse, soyez assurée de mon respect le plus sincère et de toute ma reconnaissance.

M. le Docteur Jean-Raphaël NEFUSSI

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur en Sciences Odontologiques
Diplôme d'Etat en Odontologie
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Votre présence au sein de ce jury m'honore, je vous prie de croire en ma gratitude et mon profond respect.

M. le Docteur Steve TOUPENAY

Docteur en Chirurgie Dentaire
Maître de Conférences des Universités Associé

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde estime.

Mme la Docteure Marjorie ZANINI

Docteur en Chirurgie Dentaire
Maître de Conférences des Universités -
Praticien Hospitalier

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de juger mon travail, je vous prie de croire en mon profond respect et ma grande considération.

Introduction.....	3
1 PRESENTATION GENERALE DU KAVA.....	5
1.1 ASPECTS BOTANIQUES.....	5
1.1.1 Données taxonomiques.....	5
1.1.2 De multiples cultivars.....	6
1.1.3 Anatomie descriptive.....	6
1.1.4 Distribution géographique.....	7
1.2 TRADITIONS ET USAGES LOCAUX.....	7
1.2.1 Modes de préparation de la boisson.....	7
1.2.1 Rôle socio-culturel.....	9
1.2.2 Plante médicinale.....	10
1.3 DE LA PLANTE AU MEDICAMENT EN OCCIDENT.....	10
1.4 COMPOSITION CHIMIQUE.....	11
2 ASPECTS PHARMACOLOGIQUES.....	13
2.1 EFFET ANESTHESIQUE LOCAL.....	13
2.2 ACTION SYSTEMIQUE.....	14
2.2.1 Action antalgique.....	14
2.2.2 Action anxiolytique.....	16
2.2.3 Effet antidépresseur.....	17
2.2.4 Action sédative et modulatrice du sommeil.....	18
2.2.5 Activité myorelaxante et anticonvulsivante.....	19
2.3 AUTRES ACTIVITES.....	20
2.4 MECANISMES D’ACTION.....	22
2.4.1 Effets neurotropes.....	22
2.4.2 Inhibition des cyclo-oxygénases.....	25
2.4.3 Action sur le système endocannabinoïde.....	25
3 PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES.....	27
3.1 UN INTERET CONTRE LES DOULEURS OROFACIALES ?.....	27
3.1.1 Intérêt dans la douleur chronique.....	29
3.1.2 Douleur chronique orofaciale et contexte psychopathologique.....	30
3.1.3 Stomatodynie idiopathique.....	31
3.1.4 Le kava, des effets similaires aux benzodiazépines.....	33
3.2 ASPECTS LIMITANT SON UTILISATION.....	34
3.2.1 Hépatotoxicité.....	34
3.2.2 Autres effets indésirables.....	37
3.3 REINTRODUCTION DU KAVA SUR LE MARCHE INTERNATIONAL.....	39
4 ENQUETE EN NOUVELLE-CALEDONIE.....	41
4.1 LA COUTUME DU BAR A KAVA.....	41
4.2 EXPERIENCE PERSONNELLE.....	42
4.3 ENQUETE AUPRES DES CONSOMMATEURS.....	42
4.3.1 Objectifs.....	42
4.3.2 Matériels et Méthode.....	42
4.3.3 Résultats.....	46
4.3.4 Discussion.....	56
Conclusion.....	61
Bibliographie.....	63

Introduction

Véritable enjeu de santé publique, la prise en charge de la douleur répond à un objectif humaniste, éthique et de dignité humaine. Les douleurs orofaciales concernent un individu sur cinq, ce qui représente plusieurs millions de personnes en France (Pionchon et Melin 2011). Malheureusement il arrive que l'arsenal thérapeutique du chirurgien dentiste s'avère insuffisant et laisse les patients dans une détresse physique et psychologique conduisant à une altération de leur qualité de vie. A la lumière de ces considérations, il apparaît important de développer de nouvelles approches. De plus, l'attrait des thérapeutiques « non conventionnelles » augmente chez les patients; la consommation de plantes médicinales et aromatiques ne cesse d'augmenter dans le monde.

Au cours d'un voyage en Nouvelle-Calédonie, j'ai eu l'occasion de découvrir une plante endémique d'Océanie connue pour son action anesthésique buccale et ses effets physiologiques relaxants : le kava (*Piper methysticum*). Dès lors, j'ai cherché à en connaître davantage sur cette plante méconnue en métropole, et d'évaluer sa pertinence en thérapeutique.

Avant d'être une plante médicinale, c'est d'abord une plante d'une grande importance socio-culturelle pour les populations locales, dont les premières traces d'utilisation remontent à plus de 3000 ans. Sa popularité s'explique aussi par ses nombreux effets physiologiques, qui ont suscité l'intérêt des scientifiques européens. Attribuables à un mélange de composés appelés kavalactones, ils sont de type sédatifs, anxiolytiques, analgésiques, anesthésiques locaux, anticonvulsivants et neuroprotecteurs (Singh et Singh 2002). En occident, les avancées pharmacologiques du XXème siècle permirent la commercialisation de médicaments à base de kava, principalement contre l'anxiété. L'utilisation thérapeutique du kava en Occident a connu une envolée entre 1998 et 2001. Néanmoins sa mise en cause dans quelques cas de toxicité hépatique a ensuite entraîné son retrait de nombreux pays par mesure de précaution. Le kava est aujourd'hui sur la liste B du chapitre IV-7 de la Pharmacopée française (11^{ème} édition 2012) : plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. Les recherches plus approfondies ont cependant partiellement tempéré l'alarme initiale, ce qui permet de repenser un éventuel usage thérapeutique.

Concernant les douleurs orofaciales chroniques, peu de travaux ont été réalisés pour évaluer

l'efficacité potentielle du kava. Cependant, ses propriétés anxiolytiques pourraient rapprocher son indication de certaines douleurs à comorbidité anxio-dépressive. En effet certaines études laissent entrevoir l'espoir d'une nouvelle voie thérapeutique dans la prise en charge de ces douleurs résistantes. Cette hypothèse est aussi suggérée par certains témoignages de patients qui ont rapporté une sédation de leurs douleurs grâce à la consommation de kava.

Le but de cette thèse est d'éclairer l'éventuelle application du kava au traitement de certaines douleurs, notamment orofaciales. Au cours d'un séjour en Océanie, je suis allé à la rencontre de professionnels de santé afin de mieux comprendre les propriétés prometteuses de cette plante. En Mars 2018, j'ai mené une enquête de terrain en Nouvelle-Calédonie dont les objectifs principaux étaient de découvrir la place du kava dans la vie calédonienne et de répertorier certains effets sur la santé des consommateurs et notamment buccaux, ce qui n'avait jamais été réalisé auparavant. L'analyse a porté sur un échantillon de consommateurs ayant rempli un questionnaire distribué dans différents bars à kava de Nouvelle-Calédonie.

Ce travail présentera dans un premier temps, le kava, ses aspects botaniques, son utilisation locale et occidentale et sa composition chimique.

Dans un second temps, la partie pharmacologique s'attachera à définir les propriétés pharmacologiques du kava et d'en exposer les mécanismes d'action, grâce à une synthèse de la littérature scientifique.

La troisième partie porte sur les perspectives d'avenir de l'utilisation du kava en thérapeutique de la douleur, et notamment orofaciale. Les problèmes de santé publique seront discutés et la balance bénéfice-risque sera envisagée en s'appuyant sur une revue de littérature.

La dernière partie expose l'enquête réalisée en Nouvelle-Calédonie, incluant la description du protocole, l'analyse des données recueillies ainsi que la discussion de leur intérêt et les limites.

1 PRESENTATION GENERALE DU KAVA

Le kava désigne à la fois un arbuste et une boisson extraite à partir des racines de cette plante. Pour une meilleure compréhension de cette espèce purement Océanienne, mon étude m'a menée au Vanuatu, terre de domestication de cette plante depuis plus de 3000 ans. Je me suis également rendue à la rencontre de consommateurs de Nouvelle-Calédonie, et je me suis aussi appuyée sur trois œuvres majeures dans la littérature traitant du kava (Lebot et Cabalion 1986; Lebot 1989; Siméoni et Lebot 2014).

1.1 ASPECTS BOTANIQUES

La première description botanique du kava (ou kava-kava, ou kawa-kawa) est due au botaniste allemand J.G.A. Forster qui le nomma *Piper methysticum* (1786), signifiant « poivre enivrant ». Le terme « *Methysticum* » est la transcription latine du grec *Methustikos*, dérivé de *methu* qui signifierait « boisson enivrante ».

1.1.1 Données taxonomiques

La classification se décline comme suit :

- Classe : Dicotylédones
- Ordre : Pipérales
- Famille : Pipéracées
- Genre : Piper

Le genre Piper compte plusieurs centaines d'espèces dont une dizaine fournit des produits plus ou moins utilisés soit comme épices, soit comme drogues médicamenteuses.

1.1.2 De multiples cultivars

Il faut en réalité parler des kavas au pluriel, puisqu'il existe une grande diversité génotypique de *P. methysticum*. Aujourd'hui ses fleurs sont généralement stériles et la plante a besoin de l'intervention humaine pour se reproduire : la culture se fait par bouturage. Ce « clonage » de la plante mère garantit une stabilité génétique. On appelle un « cultivar » une variété de plante cultivée issue d'une sélection traditionnelle, visant par exemple à améliorer la qualité du breuvage et le rendement. La plus grande diversité se trouve au Vanuatu avec 82 cultivars.

1.1.3 Anatomie descriptive

Le *P. methysticum* est un arbuste robuste à tiges ligneuses qui, selon les variétés, mesure de 1 à plus de 4 mètres de hauteur (*photo 1*). Les parties encore jeunes des tiges se ramifient, mais au fur et à mesure qu'elles vieillissent, elles se détachent pour laisser des cicatrices caractéristiques sur les nœuds. Les feuilles sont cordiformes et assez grandes, de 8 à 25 cm de long.



Photo 1 : Piper methysticum (Source : Valentine Frot)

Le rhizome, partie située entre la tige et les racines est massif, ramifié, très spongieux, avec de nombreuses racines pouvant atteindre 2 mètres de long. Le poids frais du système racinaire est d'environ 1 kg au bout de 10 mois et peut atteindre 132 kgs après 4 ans (Lebot et Cabalion 1986).

1.1.4 Distribution géographique

A notre connaissance, la répartition géographique est exclusivement limitée à l'Océanie. Les îles du Pacifique sont traditionnellement groupées en trois ensembles : Mélanésie, Micronésie et Polynésie. Chaque cultivar a cependant une répartition restreinte par les multiples écosystèmes que constituent les archipels. Les interdits religieux de certaines missions chrétiennes ont restreint son aire de culture à quelques îles mais celle-ci tend aujourd'hui à s'agrandir à nouveau.

1.2 TRADITIONS ET USAGES LOCAUX

La récolte ne commence qu'à partir de la quatrième année, période où la concentration en composés psychotropes est la plus élevée. Traditionnellement, la boisson est préparée en utilisant seulement les racines et le rhizome de kava, puis elle est bue avant le repas du soir.

1.2.1 Modes de préparation de la boisson

La méthode traditionnelle est utilisée actuellement seulement dans certaines régions de Papouasie et du Vanuatu. Elle implique la mastication du rhizome frais qui est ensuite recraché sur une feuille de bananier (*photo 2*).



Photo 2 : préparation du kava par mastication du rhizome frais (Source : Valentine Frot)

Le broyat obtenu est alors humecté avec de l'eau fraîche et l'ensemble est filtré à travers les fibres du stipe de cocotier (*photo 3*).



Photo 3 : filtration du broyat (Source : Valentine Frot)

Depuis quelques décennies, la racine n'est plus mâchée pour des questions d'éthique et d'hygiène. La racine séchée ou fraîche (pour le kava dit « vert ») est réduite en poudre par pilonnage, trituration ou broyage. Après macération dans l'eau pour l'extraction des substances chimiques actives, la préparation est filtrée à travers un tamis. Cette méthode produirait un effet moindre.

1.2.1 Rôle socio-culturel

Dans les communautés insulaires du Pacifique, la consommation du kava est une coutume importante dans l'identité culturelle de l'Océanie. Elle fait partie intégrante des cérémonies traditionnelles, des grandes fêtes sociales, politiques et religieuses, pendant lesquelles elle est perçue comme un symbole de paix. En dehors des cérémonies, le kava est consommé de manière quotidienne le soir au cours de rituels collectifs historiquement réservés aux hommes d'importance dans des lieux connus sous le nom de nakamals (« la maison des hommes »). On retrouve la genèse de ces rites dans des corpus mythiques où l'apparition de la plante est associée à un acte de création, et sa transformation en boisson à la naissance d'un nouvel ordre.

La civilisation du kava perdure et a su trouver une place dans le monde moderne. Sa consommation quotidienne n'a d'ailleurs jamais cessé au Vanuatu, et depuis 2011, toute délégation étrangère y est accueillie avec ce breuvage traditionnel (*photo 4*).



Photo 4 : le prince Charles en visite au Vanuatu le 7 avril 2018, buvant le kava au nakamal des chefs à Port Vila au Vanuatu (Source : Sky News)

1.2.2 Plante médicinale

Le kava a traditionnellement été utilisé à diverses fins médicinales, y compris pour le traitement de la gonorrhée, de la syphilis et de la cystite et pour l'induction de la relaxation et du sommeil. En ne tenant compte que des données qui font référence à une perception de douleur comme symptôme d'appel, ses indications en médecine traditionnelle peuvent se résumer ainsi (Lebot et Cabalion 1986) :

- Hawaii : douleurs migraineuses fortes, céphalées, rhumatismes, douleurs oculaires, douleurs respiratoires et syndromes asthmatiformes ;
- Papouasie : anesthésiant lors des tatouages, douleurs dentaires ou pharyngées ;
- Iles Samoa américaines : douleurs dentaires;
- Iles Fidji : céphalées irradiant aux oreilles ;
- Vanuatu : otites et céphalées.

Plus généralement, le kava est traditionnellement recommandé en cas de « faiblesse générale ». Même si ces pratiques semblent empiriques et varient selon les secteurs géographiques, ces indications laissent supposer une activité antalgique, anxiolytique, anesthésique et antiseptique.

1.3 DE LA PLANTE AU MEDICAMENT EN OCCIDENT

Les premières observations européennes sur le kava datent du XVII^{ème} siècle avec les navigateurs hollandais, Schouten et Le Maire. A partir du XVIII^{ème} siècle, James Cook et son équipe de botanistes furent les premiers scientifiques à s'y intéresser.

En 1886, Lewin publia la première monographie sur le kava dans lequel il décrit notamment les effets somnifères et anxiolytiques du kava. Selon ce même auteur, le début de l'utilisation du kava dans la médecine européenne se situe vers 1820, particulièrement pour traiter la blennorragie et la cystite.

Dès les années 1920, l'extrait de kava était aussi considéré dans la pharmacopée européenne comme un « bon sédatif avec des effets hypotenseurs ». Cette indication thérapeutique a suscité un effort systématique de recherches chimiques en Allemagne dans le but d'isoler « les principes actifs ».

En 1922, on le trouve dans la pharmacopée américaine (US Dispensatory) avec pour indication les affections de la zone génito-urinaire principalement, mais aussi dans le traitement des céphalées et des névralgies idiopathiques ou réflexes et notamment du trijumeau (Felter 1922).

En 1990, la Commission E allemande (comité d'experts sur les plantes médicinales établi par le gouvernement allemand) a approuvé la racine de kava comme anxiolytique (Blumenthal 1998). Entre 1998 et 2001, l'enthousiasme des populations occidentales pour les produits à base de plantes a fortement dopé la consommation de kava.

Une succession des cas d'hépatotoxicité jusqu'en 2001 a conduit les autorités sanitaires allemandes à publier une première alerte avant d'interdire définitivement le kava en 2002, entraînant dans son sillage de nombreux pays dans le monde. Ces interdictions ont eu finalement un effet positif, puisqu'elles ont attiré l'attention des chercheurs. Ainsi, depuis une dizaine d'années, les publications visant à étudier le kava se sont intensifiées, atteignant en moyenne une publication par mois dans des revues internationales (Siméoni et Lebot 2014).

L'utilisation du kava se limite donc, pour les pays occidentaux où il n'est pas interdit, au traitement de l'anxiété. Son utilisation nutraceutique est une préparation à base d'extrait alcoolique ou acétonique. Il se présente sous forme de pilule ou d'infusion et sa consommation non traditionnelle ne revêt plus d'une dimension sociale, mais fait partie d'un processus personnel.

1.4 COMPOSITION CHIMIQUE

La boisson est une émulsion contenant des résinoïdes, des fibres et de l'amidon dans une phase aqueuse chargée de sels minéraux, de sucres et d'acides aminés. Outre des alcaloïdes et des cétones, le kava est également composé de :

- **kavalactones** : Au total 19 de ces alpha-pyrones ont été isolées des racines du kava. Elles peuvent être classées en 3 familles : celles de la kavaine, de la méthysticine et de la yangonine. Six de ces molécules représentent près de 96 % du total des kavalactones, constituant lui-même 3 à 20 % de la racine de kava ;
- **flavokavaines** : ces dihydrochalcones ont été étudiées en raison de leur possible effet hépatotoxique, mais également pour leur action anticancéreuse.

2 ASPECTS PHARMACOLOGIQUES

Les effets du kava observés chez les consommateurs de façon empirique ont motivé les recherches scientifiques. Les études pharmacologiques ont été particulièrement nombreuses pendant les années 90 durant lesquelles il connut un succès grandissant. Dans cette partie nous nous intéresserons donc aux études sur le mode d'action du kava ainsi que ses activités pharmacologiques, incluant les propriétés sédatives, anxiolytiques, analgésiques, anesthésiques, anticonvulsivantes et neuroprotectrices (Lim 2016). Suite au retrait massif des marchés européens, les études postérieures aux années 2001 ont accentué les contrôles des effets indésirables hépatiques.

2.1 EFFET ANESTHESIQUE LOCAL

D'abord décrit par Lewin (1886), l'effet anesthésique local du kava sur la muqueuse orale a été observé par Frater sur l'homme (1958) : une fine couche de pâte obtenue par mélange de poudre avec de l'eau ou de la salive, appliquée sur la muqueuse labiale, provoque en quelques minutes une légère sensation de brûlure et d'engourdissement. La sensibilité au test de pique a été diminuée comparativement au reste de la muqueuse. Des racines mâchées pendant 15 minutes sont associées à une anesthésie plus profonde.

Une étude allemande (Meyer et May 1964) a testé différentes kavalactones sur la cornée de lapin : toutes ont provoqué une anesthésie locale sans effet toxique après applications répétées. La durée et l'intensité de l'anesthésie étaient comparables à la cocaïne pour la kavaïne. L'intérêt particulier des kavalactones est de ne présenter aucune toxicité tissulaire. L'anesthésie par infiltration était légèrement moins efficace que les anesthésies de surface.

Cependant, Baldi (1980) a testé une solution alcoolique contenant des concentrations croissantes de kavaïne en injection sous-cutanée et a noté une augmentation de la durée de l'anesthésie locale allant de plusieurs heures à plusieurs jours, mais aussi une paralysie des nerfs périphériques si la dose injectée est suffisamment élevée. L'auteur en conclut que ce principe actif ne peut être utilisé en anesthésie locale, sauf peut-être à très faible dose.

2.2 ACTION SYSTEMIQUE

L'absence de préparations réglementées et normalisées de l'extrait de kava peut se traduire par d'éventuelles incohérences entre les études, suivant l'utilisation de kavalactones isolées, voire de synthèse, ou des extraits de kava de nature acétonique, éthanolique ou aqueuse. Le type de préparation est un facteur très important à prendre en compte car il fait varier la composition en principes actifs, or, celle-ci n'est pas toujours mentionnée dans les études.

2.2.1 Action antalgique

Afin d'évaluer l'effet antalgique du kava, des études *in vivo* analysant la réaction à la douleur physique ont été réalisées chez l'animal.

- L'analyse du temps de réaction à la chaleur rayonnante (stimulus algique) a montré l'efficacité analgésique de la dihydrokavaine et de la dihydrométhysticine (Brüggemann et Meyer 1963). Les résultats sont résumés dans le tableau 1 : l'analgésie provoquée par 100-140 mg/kg de ces kavalactones en injection intrapéritonéale était supérieure à celle de l'aspirine (200 mg/kg), équivalente à celle de l'aminopyrine (100 mg/kg), mais inférieure à celle de la morphine (2.5 mg/kg). Ces kavapyrones administrées simultanément avec l'aminopyrine ou l'acide acétylsalicylique ont montré une synergie d'action analgésique.

Antalgique	Dose (mg/kg)
Morphine	2,5
Amidopyrine (antalgique non opioïde)	100
Dihydrokavaine	120
Dihydrométhysticine	140
Acide acétylsalicylique	200

Tableau 1 : Efficacité analgésique relative de différents composés incluant les dérivés du kava (Hänsel 1968)

- Deux méthodes ont été utilisées par Jamieson et Duffield (1990b) afin d'étudier les propriétés anti nociceptives du kava : la première évaluait la sensibilité thermique cutanée par le test de retrait de la queue immergée dans l'eau à 48°C chez la souris. Ce temps de réaction était prolongé après injection de l'extrait liposoluble (150 mg/kg ip) et aqueux (250 mg/kg ip) de kava par rapport au groupe témoin. La deuxième méthode analysait la sensibilité à la douleur viscérale induite par

l'injection d'acide acétique (0,1 ml/kg, 0,8 %). Le nombre de torsions induites était efficacement réduit avec le traitement préalable par la résine de kava (200 mg/kg po) ou l'extrait aqueux de kava (250 mg/kg ip). Un biais potentiel de cette étude est l'interférence d'effets myorelaxants et sédatifs avec l'analgésie.

- La sensibilité thermique mesurée par le test de la plaque chaude a été significativement réduite chez la souris par l'injection de kava (125 mg/kg ip) par rapport au groupe témoin (Sullivan et al. 2009). De plus, ces valeurs étaient très proches de celles du groupe recevant de la morphine (10 mg/kg ip).
- Une étude s'est intéressée à l'activité analgésique de certains analogues de la kavaine synthétique chez la souris (Kormann et al. 2012). Le composé 6-(4-fluorophényl)-4-méthoxy-5,6-dihydropyran-2-one (100 mg/kg ip) exerce une activité analgésique puissante en inhibant les contractions abdominales causées par l'acide acétique. Ce composé induisait également un effet analgésique dans le modèle de douleur induite par injection de formol, de capsaïcine, ou de glutamate, à l'exception du test de la plaque chaude, ce qui conduit les auteurs à souligner son potentiel thérapeutique.

Nowacki et al (2015) ont montré une réduction de la douleur orofaciale chez la souris par un extrait hydro alcoolique associant kava, Hypericum (*Hypericum perforatum*) et valériane (*Valeriana officinalis*). La douleur orofaciale a été induite par l'administration de formol dans la lèvre supérieure, qui est un modèle préclinique de douleur trigéminal mixte, nociceptive et inflammatoire. L'intensité nociceptive a été mesurée par le temps de frottement au niveau de la zone d'injection. Les résultats ont montré un meilleur effet antalgique pour la solution test que pour la carbamazépine, un anticonvulsivant utilisé en clinique pour le traitement des neuropathies périphériques. Une amélioration a été observée, tant au niveau de la conduction neuronale que de la douleur inflammatoire, sans hépatotoxicité.

2.2.2 Action anxiolytique

Plusieurs études animales ont cherché à déterminer l'efficacité anxiolytique du kava en le comparant à des médicaments de référence. Les résultats de ces études suggèrent que certaines kavalactones exerceraient un effet anxiolytique comparable à celui du Chlordiazépoxyde (Smith et al. 2001) sans en avoir les effets sédatifs (Feltenstein et al. 2003), et du diazépam avec une activité sédatrice légère à très fortes doses (Rex et al. 2002).

La plupart des études sur l'homme mesurent l'anxiété avec l'échelle d'anxiété d'Hamilton (Hamilton Anxiety Measure ou HAM-A). Présentée par Hamilton en 1959, elle reste l'échelle de référence permettant l'évaluation quantitative de l'anxiété névrotique. Elle comprend 14 items correspondant une liste de symptômes donnés à titre d'exemple et évalués à l'aide de cinq degrés de gravité, de l'absence (0) jusqu'à l'intensité invalidante (5).

Essais cliniques

Le kava a été efficace dans les Troubles de l'Anxiété Généralisée (TAG) chez l'homme (Kinzler et al. 1991; Lehmann et al. 1996; Volz et Kieser 1997; Malsch et Kieser 2001; Gastpar et Klimm 2003; Geier et Konstantinowicz 2004; Lehl 2004; Sarris et al. 2013) et dans l'anxiété péri-opératoire (Bhate et al. 1989).

Concernant les essais cliniques comparant le kava aux médicaments de référence, les résultats ont montré une efficacité du kava comparable à celle de la Buspirone et l'Opipramol dans le cas d'anxiété généralisée avec des effets indésirables plus fréquents mais non significatifs (Boerner et al. 2003) ; et comparable à l'Oxazépam contre l'anxiété aiguë sans effets indésirables (Sarris et al. 2012).

Méta-analyses

Une méta-analyse basée sur six essais contrôlés randomisés présentant une méthodologie rigoureuse conclue que les extraits de kava sont efficaces et représentent ainsi une alternative aux benzodiazépines et aux Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine dans le traitement des troubles anxieux non psychotiques (Witte et al. 2005).

Des analyses systématiques des études existantes ont été entreprises par l'organisation Cochrane afin d'évaluer les preuves de l'efficacité de l'extrait de kava dans le traitement de

l'anxiété (Pittler et Ernst 2003). Douze essais randomisés contrôlés en double aveugle vs placebo remplissaient les critères d'inclusion (n = 700). Les données issues de cette méta-analyse suggèrent un effet thérapeutique significatif favorable à l'extrait de kava avec des événements indésirables légers, passagers et peu fréquents. Son utilisation est sûre pour des traitements à court terme (de 1 à 24 semaines). Cependant, des essais rigoureux portant sur des effectifs plus importants sont nécessaires afin de dissiper les doutes existants, en particulier en ce qui concerne l'innocuité à long terme du kava.

Dans un examen complet de l'efficacité, la sûreté et la psychopharmacologie du kava, Sarris et al (2011) ont analysé six études comparant le kava au placebo dans le traitement de l'anxiété. La taille d'effet calculée pour les scores HAM-A a montré un effet largement significatif en faveur du kava. Les auteurs recommandent l'utilisation d'extrait aqueux de rhizome de cultivar noble, et déconseillent son association avec l'alcool et d'autres médicaments interagissant avec le système nerveux central. Pour un usage régulier, des tests de la fonction hépatique sont conseillés. Davantage d'études sont nécessaires pour évaluer les effets (hépatiques, cognitifs, sur la conduite) par rapport aux traitements de référence.

2.2.3 Effet antidépresseur

Le kava a été très récemment cité parmi les plantes ayant des propriétés antidépressives (Goetz 2018), et son intérêt dans la dépression a été abordé par certaines études pharmacologiques.

Dans un essai contrôlé randomisé évaluant les effets aigus du kava sur l'humeur, Thompson et al (2004) ont constaté qu'une dose unique aiguë de 300 mg d'extrait de kava (90 mg de kavalactones) augmentait la « gaieté » telle que mesurée par l'inventaire de la gaieté (STCI).

Sarris et al (2009) observent que le kava (250 mg de kavalactones par jour pendant 3 semaines) produit un effet anxiolytique et antidépresseur mesuré par les scores de l'échelle MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), sans effets indésirables. Ces données sont encourageantes mais la courte durée de l'étude empêche de tirer des conclusions définitives. De plus, l'étude n'ayant pas testé les effets antidépresseurs dans un échantillon sans anxiété concomitante, l'amélioration des scores MADRS peut-être dû à un effet de halo par la réduction de l'anxiété ou refléter un effet spécifique sur l'humeur dépressive.

La cessation d'activité ovarienne entraînant des perturbations dans les neuromédiateurs impliqués dans l'humeur, l'effet du kava en prise quotidienne sur l'anxiété ménopausique et la dépression a été étudiée dans deux essais contrôlés randomisés portant sur des femmes atteintes d'anxiété ménopausiques (Warnecke 1991) ou en ménopause stabilisée au cours des 1-12 dernières années (De Leo et al. 2001). La première étude a démontré l'efficacité du kava sur l'amélioration du score HAM-A et des autres paramètres tels que l'humeur dépressive (score DSI) et le bien-être subjectif (journal du patient) pendant les 8 semaines de traitement, associé à une bonne tolérance. La deuxième étude, réalisée sur 6 mois, conclut que l'extrait de kava associé à la thérapie hormonale substitutive (THS) représente une excellente option thérapeutique pour le traitement des femmes en ménopause stabilisée en particulier chez les personnes souffrant d'anxiété et de dépression. L'effet semble dû aux propriétés psychotropes du kava sans diminution de l'action thérapeutique des œstrogènes sur les maladies organiques, telles que l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires.

Une étude réalisée chez les patients en situation d'anxiété aiguë péri-opératoire, a montré une réduction significative de l'anxiété dans le groupe test après une semaine de traitement par le kava par rapport au placebo, ainsi qu'une augmentation significative de la vigilance et la réduction des niveaux de dépression sur la période d'observation (Neuhaus et al. 2000).

2.2.4 Action sédatrice et modulatrice du sommeil

Les produits anxiolytiques ont souvent des propriétés sédatrices et hypnotiques associées. Cependant, ce domaine d'activité du kava est beaucoup moins documenté que celui de l'anxiété.

Des études *in vivo* sur l'animal ont mis en évidence la faible activité sédatrice du kava comparativement aux benzodiazépines. Garrett et son équipe (2003) suggèrent que le kava pourrait être une alternative naturelle aux benzodiazépines, qui ont 6 fois plus d'activité sédatrice qu'anxiolytique.

Les essais contrôlés randomisés effectués chez l'homme ont surtout montré une efficacité significative dans l'amélioration de la qualité du sommeil :

- Évaluée par électro-encéphalographie lors du sommeil chez 12 volontaires sains ayant reçu 300 mg d'extrait de kava en dose unique, la latence d'endormissement et

la durée du sommeil ont été également significativement améliorés (Emser et Bartylla 1991). Les auteurs notent une réduction de la phase de sommeil léger, un allongement du sommeil profond, sans modification du sommeil paradoxal (Rapid Eye Movement) et une diminution significative de la durée des phases de réveil.

- Évaluée par le questionnaire d'autoévaluation SF-B, chez 61 patients souffrant de troubles du sommeil associés à l'anxiété et ayant reçu une dose quotidienne de 200 mg d'extrait acétonique de kava (WS[®]1490) ou placebo. L'innocuité et la tolérance étaient bonnes, sans effets indésirables liés au médicament et sans modification des paramètres cliniques ou de laboratoire (Lehrl 2004). Cette étude confirme donc l'efficacité et la sécurité du kava dans le traitement de l'insomnie associée à des troubles anxieux non-psychotiques.

Une étude quantitative a été réalisée par un questionnaire en ligne sur le site de l'université Columbia afin d'identifier la fréquence d'utilisation et le succès perçu des stratégies employées contre les troubles du sommeil chez les personnes souffrant d'insomnie (n = 300) (Homsey et O'Connell 2012). Concernant l'utilisation du kava, celle-ci serait une stratégie viable selon les auteurs. En effet, l'enquête révèle que cette stratégie montre un certain succès (M = 2,07 sur un score maximum de 4) bien que cette approche ne concerne que 4,7 % des participants (n = 14).

2.2.5 Activité myorelaxante et anticonvulsivante

Singh (1983) a étudié l'effet d'un extrait de kava sur la transmission neuromusculaire et la contractilité du muscle sartorius de la grenouille et de l'hémidiaphragme de la souris et la grenouille. L'auteur montre que le kava entraîne une relaxation musculaire par une action directe sur la contractilité du muscle. D'autres études *in vitro* ont démontré un effet antispasmodique tel que l'inhibition de l'activité contractile de l'iléon (Seitz et al. 1997a), des voies aériennes (Martin et al. 2000), ou de l'utérus (Buckley et al. 1967).

Les kavalactones pourraient aussi agir sur les muscles squelettiques par une action centrale (Cupp et Tracy 2002). Des études *in vivo* sur l'animal ont mis en évidence une inhibition significative des convulsions induites par électrochocs (Meyer et Meyer-Burg 1964) ou par la strychnine (Kretzschmar et al. 1970). Certaines kavalactones auraient un effet myorelaxant supérieur aux benzodiazépines.

2.3 AUTRES ACTIVITES

Activité hypotensive

Une étude *in vitro* démontre cette propriété particulière de la kavaïne (Martin et al. 2002). Cela provient de l'activité myorelaxante du kava au niveau des tissus vasculaires.

Activité anti-oxydante

Certaines kavalactones ont montré, *in vitro*, des propriétés anti-oxydantes modérées par méthode de piégeage des radicaux libres (Wu et al. 2002).

Activité anti-cancéreuse

Une enquête sur l'incidence des cancers (tous types confondus) chez les populations insulaires du Pacifique durant les années 80 a indiqué que celle-ci était inversement corrélée à la consommation de kava chez ces populations (Steiner 2000).

Même si tous les mécanismes ne sont pas élucidés, de nombreuses études *in vitro* sur différentes lignées cellulaires suggèrent que les flavokavaïnes A, B et C, chalcones naturellement présentes dans le kava, pourraient être des agents prometteurs dans le traitement et la prévention de certains cancers (Abu et al. 2013). Au niveau buccal, une étude *in vitro* laisse penser que la flavokavaïne B pourrait être utile pour la prévention et le traitement du carcinome adénoïde kystique. En effet, cette chalcone a inhibé de façon significative la prolifération des cellules CAK-2 de manière dose-dépendante, en induisant l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M (Zhao et al. 2011).

Des études *in vivo* sur l'animal montrent également que le kava possède des propriétés anti tumorales prometteuses dans certains cancers, comme celui de la prostate (Li et al. 2012), du colon (Triolet et al. 2012), de la vessie (Zi et Simoneau 2005; Tang et al. 2008; Liu et al. 2013), du poumon (Johnson et al. 2008, 2011; Leitzman et al. 2014; Narayanapillai et al. 2014) et du sein (Abu et al. 2015b, 2015a). Ces études ont également révélé que l'exposition au kava n'induisait pas d'effets indésirables, notamment d'hépatotoxicité.

Activité anti-inflammatoire

Les propriétés anti-inflammatoires du kava coïncident avec l'utilisation traditionnelle contre les maladies inflammatoires et l'asthme, et certains mécanismes moléculaires anti-inflammatoires ont été élucidés (Folmer et al. 2006). La flavokavaïne A diminue significativement l'expression des médiateurs pro-inflammatoires (iNOS, COX-2, NO, PGE2) induits par le lipopolysaccharide *in vitro* (Kwon et al. 2013). Dans des études *in vivo*, certains composés du kava ont induit une inhibition significative de la libération de TNF- α chez des souris diabétiques (Hashimoto et al. 2003) et une immunisation contre des doses létales de lipopolysaccharides (Pollastri et al. 2009). Cette inhibition serait due à une modulation de la voie ERK/LITAF (Tang et Amar 2016).

La parodontite est une maladie inflammatoire chronique pour laquelle il n'existe actuellement aucune approche thérapeutique définitive. Récemment Alshammari et al (2017) ont testé l'efficacité du kava-241 (un composé optimisé de *Piper methysticum*) dans un modèle de parodontite expérimentale induite par gavage oral de *Porphyromonas gingivalis* et injection d'anticorps anti-collagène de type II chez la souris pendant 15 jours. Les souris ont été traitées avec du Kava-241 de manière concomitante ou avant le gavage de *P. gingivalis* (en prévention) et comparées à des souris non traitées. Les analyses histomorphométriques ont montré une réduction significative ($p < 0,05$) de la croissance épithéliale (72 %) et de la perte osseuse alvéolaire (36 %) dans le groupe traité au Kava-241, associée à une réduction du nombre de cellules inflammatoires dans les tissus mous et à une augmentation des fibroblastes ($p < 0,05$). Ces résultats suggèrent un effet du Kava-241 thérapeutique dans la prévention et le traitement de l'inflammation et de la perte osseuse alvéolaire associée à la parodontite. D'autres expériences sont nécessaires pour déterminer les voies moléculaires ciblées par cet agent thérapeutique.

Activité neuroprotectrice

De par son action sur le système nerveux, des propriétés neuroprotectrices ont été décrites. L'extrait de kava aurait provoqué *in vivo* chez la souris et le rat une protection contre les dommages de l'ischémie cérébrale (Backhaus et Krieglstein 1992). La zone d'infarctus a été significativement réduite chez le groupe ayant reçu au préalable une administration orale ou intra-péritonéale d'extrait de kava, par rapport au placebo, et comparable à la Mémantine (antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type NMDA, utilisé pour le traitement des

maladies neurodégénératives démentielles).

Activité antiplaquettaire

Une action antithrombotique sur les plaquettes humaines a été démontrée *in vitro* (Gleitz et al. 1997). Cependant, le temps de saignement des grands consommateurs (ayant bu 3,5 g de kavalactones 12 heures avant) s'est révélé normal. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire serait donc réversible et de courte durée (De Lard 2012).

Stimulation de la mélanogenèse

Une étude *in vitro* a montré un potentiel effet stimulateur de la mélanogenèse par un extrait de kava sur des mélanocytes murins (Matsuda et al. 2006).

Activité antimicrobienne

Les marins dans le Pacifique se servaient du kava contre les gonococcies, agent pathogène des gonorrhées. Des actions amoebicides et anti trypanosomales ont été décrites (Lim 2016). Cependant, les kavalactones seraient des composés fongistatiques très sélectifs sans activité sur *Candida*, et sans pouvoir bactériostatique (Hänsel 1968).

2.4 MECANISMES D'ACTION

De nombreuses études ont tenté d'élucider les mécanismes d'action pharmacologique du kava et notamment son effet psychotrope, c'est à dire son action sur le système nerveux central (SNC).

2.4.1 Effets neurotropes

Les sites de fixation des kavalactones n'ont pas été précisément déterminés ; une étude *in vitro* en cultures cellulaires indique une fixation spécifique de la kavaine sur les neurones corticaux humains (Boonen et al. 2000). Une autre étude indique une fixation préférentiellement au niveau des noyaux gris centraux et de la formation réticulée (Holm et al. 1991).

Une étude a mis en évidence une action antalgique des kavalactones en général dont le mécanisme d'action ne semble pas être médié par la voie opiacée car les effets n'ont pas été

inhibés par la Naloxone, un antagoniste morphinique (Jamieson et Duffield 1990b).

Plusieurs cibles biologiques ont été suggérées :

2.4.1.1 Système GABA-ergique

L'acide gamma-amino-butyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. Le kava semble améliorer la transmission GABAergique : certaines kavalactones améliorent la liaison des ligands aux récepteurs GABA_A (rGABA_A - également récepteur aux benzodiazépines (BZD) et à l'alcool) (Jussofie et al. 1994). Cependant, l'effet des kavalactones ne semble pas médié par le récepteur aux benzodiazépines puisqu'elle n'altèrent pas la fixation du flunitrazepam (Davies et al. 1992). Cette fixation au rGABA_A serait à l'origine des effets antalgiques (Barguil et al. 2002) et des propriétés « kavaïne-like », tranquillisantes, légèrement sédatives et myorelaxantes (Barguil 2011).

2.4.1.2 Système monoaminergique et catécholaminergique

De nombreuses études ont montré que les kavapyrones peuvent exercer leurs effets en activant plusieurs systèmes de neurotransmetteurs. Une étude *in vitro* montre une inhibition réversible de la monoamine oxydase B (MAO-B) par le kava (Uebelhack et al. 1998). Ce groupe d'enzymes est responsable de la dégradation des monoamines (comme la sérotonine, dopamine et noradrénaline). L'extrait de kava augmente la concentration des neurotransmetteurs dans les synapses. Isolément, les kavalactones ont des actions différentes.

Système dopaminergique et adrénergique

L'activation des neurones dopaminergiques au niveau de la voie méso limbique serait à l'origine de l'euphorie et de l'anxiolyse (Baum et al. 1998) : l'administration intra-péritonéale des kavalactones à une forte dose augmente la concentration de dopamine dans le *Nucleus Accumbens* des rats. Les kavalactones isolées ont affecté les concentrations en dopamine de façon variable, et notamment la Yangonine serait un antagoniste dopaminergique qui contrebalance cette augmentation empêchant une forte action euphorique (effet plafond).

Selon Barguil (2002) la yangonine pourrait aider à traiter les douleurs sympathico-dépendantes des lésions nerveuses partielles, lorsque l'activité spontanée anormale des afférences nociceptives est entretenue par le système nerveux sympathique efférent. De plus, la

diminution des concentrations de dopamine, en limitant la distribution de ce neurotransmetteur du plaisir, permettrait d'éviter les abus liés à une surconsommation de kava. C'est probablement une des raisons pour lesquelles il n'y a pas de dépendance physique chez les gros consommateurs de kava. Par contre, cette diminution des concentrations en neurotransmetteur est un frein pour la restauration des contrôles inhibiteurs adrénergiques de la douleur. Cependant, la kavaine augmente les concentrations de noradrénaline dans les synapses en inhibant sa recapture (Seitz et al. 1997b).

Système sérotoninergiques (5-HT)

In-vitro, une modulation de l'activité des récepteurs sérotoninergiques 5HT 1A (Walden et al. 1997) et une modulation des niveaux de sérotonine dans le noyau accumbens (Baum et al. 1998) par le kava ont été démontrées et pourraient avoir un rôle dans la modulation du sommeil, de l'anxiété et de la douleur. Cependant aucun changement significatif des concentrations en sérotonine n'a été observé par l'équipe de Boonen dans d'autres parties du cerveau (Boonen et al. 1998).

Selon Barguil (2002) : « la concentration en sérotonine diminue, ce qui, a priori, n'est pas souhaitable chez les patients souffrant de douleurs chroniques : les voies de contrôle inhibitrices descendantes sont en effet moins performantes et, par ailleurs, il existe chez ces patients une note dépressive importante. D'autres kavalactones (méthysticine, dihydrométhysticine, déméthoxyangonine) sont sans effet sur les concentrations de neurotransmetteurs. »

2.4.1.3 Système glutamatergique

Une inhibition de la libération pré-synaptique de glutamate induite par la kavaine a été observée *in vivo* (Ferber et al. 1998). Or, le glutamate est le principal neuromédiateur excitateur et est impliqué dans l'épilepsie et dans l'excitotoxicité.

2.4.1.4 Système cholinergique

Une modulation des taux d'acétylcholine-estérase (AChE) provoquée par le kava a été observée dans différentes régions cérébrales du rat (Noor 2010) ce qui pourrait expliquer une partie de l'activité anxiolytique et hypnotique.

2.4.1.5 Inhibitions multiples des canaux ioniques

L'action neurotrophe de certaines kavalactones peut être expliquée par d'autres cibles biologiques. Plusieurs études ont démontré un effet sur les canaux ioniques des cellules nerveuses :

- Inhibition rapide, spécifique et non compétitive des canaux sodiques voltages dépendants (Na^+ -TTXs) (Gleitz et al. 1996) qui pourrait expliquer les sensations de paresthésie et anesthésie.
- Une inhibition de certains canaux calciques qui limite ainsi l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire (Grunze et al. 2001).
- Une inhibition des canaux potassium qui empêche donc la sortie de l'ion potassium (Seitz et al. 1997a).

L'action générale du kava sur les canaux calciques, sodiques et potassiques pourrait donc stabiliser la membrane neuronale post-synaptique et inhiber l'entrée calcique pré- et post-synaptique et par conséquent réduire l'excitabilité neuronale observée en cas de douleur.

2.4.2 Inhibition des cyclo-oxygénases

La première étude sur l'inhibition des COX par les kavalactones a été réalisée par Wu et al. (2002). Les composés testés (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) ont inhibé les COX I et II ce qui lui confère des propriétés anti-inflammatoires. Cette inhibition a été parfois supérieure à celle produite par les anti-inflammatoires de référence (Ibuprofène, Aspirine et Naproxène d à respectivement 2,1, 180 et 2,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Aucune donnée concernant la réversibilité ou l'irréversibilité de cette action n'est disponible.

Les kavalactones diminuent la synthèse des prostaglandines neuronales et du NO qui participent à la sensibilisation neuronale en cas de douleur (Barguil 2011).

2.4.3 Action sur le système endocannabinoïde

La kavalactone Yangonine, et elle seule, présente une bonne affinité pour le récepteur humain recombinant CB1 du système endocannabinoïde (Ligresti et al. 2012). Les récepteurs CB1 sont principalement localisés au niveau du système nerveux central et également le long des voies de la douleur (neurones afférents primaires et moelle épinière) (Agarwal et al. 2007).

3 PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Des perspectives d'avenir sur l'utilisation thérapeutique du kava ont été décrites. Avant d'être interdit, il a été prescrit, par exemple en Allemagne, pour lutter contre l'anxiété, le stress et l'agitation (Blumenthal 1998). Les kavalactones pourraient être des candidats appropriés pour le développement d'une nouvelle classe de médicaments neuroprotecteurs dans la maladie d'Alzheimer (Fragoulis et al. 2017). Le kava fait l'objet d'essais précliniques et cliniques des agents naturels dans la prévention et le traitement des cancers (Agarwal et Deep 2008). Il est également étudié pour améliorer la prise en charge des patients épileptiques (Pearl et al. 2011).

Dans cette partie, nous développons l'utilisation potentielle du kava ou de ses principes actifs comme thérapeutique alternative dans le traitement des douleurs orofaciales.

3.1 UN INTERET CONTRE LES DOULEURS OROFACIALES ?

Le kava a déjà été utilisé contre la douleur aigüe buccale. En médecine traditionnelle, il est utilisé en bain de bouche ou en mâchant des racines de kava lors de lésions de la cavité buccale. Il aurait aussi été utilisé par des dentistes allemands pour les préparations locales avant anesthésie (Barguil 2011).

Les douleurs chroniques orofaciales sont souvent des affections complexes, pour lesquelles les traitements sont parfois inefficaces ou iatrogènes. Comme le kava est consommé de manière quotidienne par les populations insulaires du Pacifique, nous nous sommes interrogés sur son éventuelle utilisation thérapeutique.

Nous avons pu recueillir au cours de notre enquête des témoignages de patients ayant eu recours au kava qui renforcent l'hypothèse d'une action thérapeutique (*Tableau 2*). De plus, le kava est parfois cité parmi les herbes médicinales pouvant être utilisées lors de certaines de ces affections, comme très récemment dans la thérapie pharmacologique du syndrome myofascial (Nabhan 2018).

<p>Mr D., suivi en centre d'addictologie de Nouméa pour obligation de soins en 2017. Le patient, alors âgé de 42 ans, souffrait d'algie vasculaire de la face (AVF).</p>	<p>Le patient n'a plus eu de douleurs pendant toute l'année et cela serait dû, selon lui, à sa consommation quotidienne de kava, associé au kratom (plante (<i>Mitragyna speciosa</i>) connue en Asie pour ses propriétés médicinales et populaire à travers le monde comme drogue récréative) afin de renforcer les effets relaxants.</p>
<p>Mme H. souffre de névralgie trigéminalle depuis une pose d'implant ayant provoqué une fracture mandibulaire en 2013. Elle relate son expérience sur un site internet dans lequel elle a évoqué le potentiel antalgique du kava. La patiente, alors âgée de 51 ans, décrit des douleurs continues associées à des crises paroxystiques, et à une perturbation importante du sommeil depuis 4 ans.</p> <p>L'entretien révèle que Madame H. a été suivie pendant 18 mois par un centre anti douleur à Londres ; elle rapporte avoir pris de nombreux autres avis de spécialistes, mais en dépit des traitements tentés, aucun n'a pu diminuer l'intensité de ses douleurs. Elle bénéficie aujourd'hui d'un traitement pharmacologique à base de 2 anti-épileptiques, de cortisone, d'AINS, d'acupan et de lidocaïne.</p> <p>Les douleurs incessantes provoquent un véritable effondrement de la qualité de vie de Madame H.</p>	<p>Elle déclare avoir essayé le kava lors d'un voyage au Vanuatu. Selon elle, cette méthode naturelle a provoqué un soulagement de ses douleurs.</p> <p>Cependant les effets analgésiques du kava semblent avoir diminué avec le temps, et le kava lui a donné une sensation de vertige qui a motivé un arrêt de la consommation. Les doses prises ne sont pas connues.</p>

Tableau 2 : Témoignages de patients rapportant un effet sur des affections douloureuses, recueillis au cours de mon enquête

3.1.1 Intérêt dans la douleur chronique

La douleur « chronique » constitue un syndrome avec une détérioration fonctionnelle et relationnelle significative (HAS, 2008). Elle doit être appréhendée selon un modèle bio-psycho-social, sa prise en charge reposant d'abord sur une démarche évaluative puis sur un traitement, souvent multimodal, dont l'objectif est réadaptatif.

L'équipe néo-calédonienne du Dr. Barguil s'intéresse à l'intérêt potentiel du kava dans le traitement de la douleur chronique (Barguil et al. 2002) avec les arguments suivants :

- l'extrait total de kava et certaines kavalactones agissent sur les quatre mécanismes générateurs de douleurs : nociceptif, inflammatoire, neuropathique et psychogène ;
- le kava, les kavalactones agissent sur les différents mécanismes périphériques et spinaux responsables de la douleur neuropathique dans les douleurs spontanées et provoquées ;
- les kavalactones peuvent aider à lutter préventivement et curativement contre l'hyperalgésie secondaire et la douleur chronique en limitant la sensibilisation des neurones spinaux ;
- enfin, l'action légèrement tranquillisante et myorelaxante, associée à une activité anti-hyperalgésiante et analgésiante, pourrait faire du kava un bon traitement adjuvant de pathologies complexes comme le syndrome d'algodystrophie ou la fibromyalgie.

Lors de mon séjour en Nouvelle-Calédonie j'ai eu la chance de pouvoir rencontrer le docteur Barguil, Chef de service du Pôle des Laboratoires de Biologie du Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret (Nouméa). Je lui ai fait part de mon enquête et il m'a donné son avis au sujet d'une éventuelle application thérapeutique à certaines douleurs orofaciales. Selon lui, cela semble plausible car d'une part, l'effet anesthésique local pourrait provoquer un soulagement immédiat (mais transitoire), et d'autre part, le kava pourrait être effectivement utile dans la douleur chronique en général. Il a attiré mon attention sur le fait que le Gouvernement de la Nouvelle-Calédonie cherche justement à promouvoir la médecine traditionnelle.

3.1.2 Douleur chronique orofaciale et contexte psychopathologique

Le kava a une action spécifique sur la douleur mais il pourrait également améliorer les plaintes associées à la douleur chronique orofaciale telles que l'anxiété, la dépression et les perturbations du sommeil. Cette partie traite donc de ces comorbidités fréquentes chez les douloureux chroniques et dont l'évaluation est essentielle pour améliorer la qualité de vie de cette population à haut risque.

Anxiété et dépression

De nombreuses études ont montré que l'anxiété et la dépression étaient les facteurs de comorbidité les plus souvent associés à la douleur chronique (Gerrits et al. 2012). La nature des liens entre douleur et anxiété/dépression n'est pas aisée à établir et cette problématique est classique en douleur chronique.

Dans les douleurs chroniques orofaciales, les anxiolytiques peuvent être prescrits. Ce ne sont pas des médicaments antalgiques mais ils peuvent aider à lutter contre les troubles de l'humeur associés (Boucher et Pionchon 2006). L'utilisation du kava pourrait se justifier : les études citées précédemment ont montré que le kava est un produit naturel efficace et sûr dans le traitement de l'anxiété non psychotique à des doses d'environ 200 mg/j de kavalactones (Pittler et Ernst 2000). Des études supplémentaires sont cependant nécessaires pour justement évaluer l'efficacité et la sécurité du kava par rapport aux médicaments de référence, à long terme, et à grande échelle.

Dans les douleurs orofaciales les antidépresseurs se justifient par une action antalgique propre, ou à cause d'une pathologie dépressive réactionnelle à la douleur. Il faut rappeler que les patients souffrant de douleurs chroniques orofaciales souffrent fréquemment de changements psychologiques et de traits de personnalité négatifs (Vickers et Boocock 2005). Le kava pourrait donc avoir une utilisation justifiée dans ce contexte, étant donné que les préparations aqueuses de kava ont démontré leur activité anxiolytique et antidépressive (Sarris et al. 2009).

Perturbation du sommeil

Les relations entre sommeil et douleur ne sont pas simples. Les sujets se plaignant de douleurs orofaciales ont souvent des perturbations du sommeil. Des études réalisées auprès de patients souffrant de douleur chronique font état d'influences bidirectionnelles : une nuit à mauvais sommeil peut être suivie d'une douleur plus intense et, vice-versa, une journée à vive douleur est souvent suivie d'une mauvaise nuit de sommeil (Raymond et al. 2001).

Un guide à l'attention du chirurgien dentiste mentionne les lignes directrices pour la gestion clinique des interactions entre sommeil - douleur chronique orofaciale (O'Donnell-Jasmin 2010). Le kava est cité parmi les produits « naturels » utilisés pour traiter la douleur et favoriser le sommeil.

3.1.3 Stomatodynie idiopathique

L'utilité du kava dans la douleur chronique orofaciale peut se justifier par les pistes évoquées précédemment. Notre intérêt initial portait plus précisément sur l'intérêt du kava dans le traitement de la stomatodynie idiopathique, car la complexité physiopathologique de cette douleur chronique et la prévalence des comorbidités rendent son traitement difficile. Par ailleurs les effets rapportés incluaient des symptômes buccaux tels que des paresthésies.

Définition

La stomatodynie est une douleur chronique caractérisée par des sensations continues et spontanées de brûlure des muqueuses buccales sans qu'aucune lésion clinique, anomalie radiologique ou biologique ne puissent être détectée. Cette définition exclut les douleurs buccales pouvant être expliquées par des facteurs étiologiques locaux ou systémiques clairement identifiables.

Le terme de Burning Mouth Syndrome (BMS) est également employé dans la littérature scientifique internationale. L'IASP (International Association for the Study of Pain) le définit comme une entité nosologique distincte caractérisée par des brûlures constantes et des douleurs orales similaires en l'absence de changements détectables de la muqueuse buccale (1994). Une classification distingue le BMS « primaire » sans cause organique identifiable, du BMS « secondaire » causée par des pathologies locales ou systémiques sous-jacentes (Scala et al. 2003). Alors que le traitement du BMS secondaire vise à traiter la cause organique sous-

jacente, un large éventail d'interventions a été proposé pour le BMS primaire.

Description clinique

La stomatodynie est caractérisée par une douleur décrite comme une sensation de brûlure prolongée de la muqueuse buccale. Elle apparaît généralement spontanément, le plus souvent à la ménopause. Son intensité moyenne est de 5-8 sur 10 sur une échelle visuelle analogique. Les critères diagnostiques imposent une douleur continue présente depuis quatre-six mois. La douleur buccale est presque toujours bilatérale et ressentie principalement sur la langue (et surtout la pointe ou les deux tiers antérieurs), la lèvre inférieure et le palais dur. Des signes subjectifs accompagnent fréquemment la plainte somesthésique : environ 70 % des patients stomatodyniques rapportent des dysgueusies persistantes, et environ 46-67 % se plaignent de xérostomie (Boucher et Descroix 2015). Des comorbidités de l'appareil masticateur ou de la région céphalique et scapulaire sont rapportées. De plus, ces patients sont rapportés comme pour être particulièrement anxieux, dépressifs et cancérphobes. Le rôle de l'anxiété semble d'ailleurs plus important que celui de la dépression (Lamey et al. 2005).

Etiopathogénie

De nombreuses hypothèses étiopathogéniques ont été formulées. Les données les plus convaincantes indiquent l'existence de changements neuropathiques périphériques affectant les petites fibres et des changements centraux liés à un hypofonctionnement des neurones dopaminergiques. De nombreux arguments indiquent une participation hormonale, à la ménopause la chute hormonale entraînerait une modification de la production de stéroïdes et donc une neurodégénérescence des petites fibres nerveuses (Jääskeläinen et Woda 2017).

Traitements

L'abondance des propositions thérapeutiques reflète le manque d'efficacité des traitements. Le clonazépam en administration topique (Gremeau-Richard et al. 2004; Rodríguez de Rivera Campillo et al. 2010) ou systémique (Heckmann et al. 2012) constitue à l'heure actuelle le meilleur outil thérapeutique rapporté par les études cliniques bien menées. Cependant le clonazépam a une restriction de prescription aux neurologues et aux pédiatres. En effet, la prescription des benzodiazépines doit être surveillée et limitée dans le temps car ils présentent de sévères effets indésirables incluant sédation, troubles mnésiques, troubles cognitifs, tolérance, pharmacodépendance physique et psychique même aux doses thérapeutiques et ce

même après un traitement de courte durée, un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement et intoxications mortelles.

3.1.4 Le kava, des effets similaires aux benzodiazépines

Le kava possède des effets similaires à ceux des benzodiazépines (anxiolyse, myorelaxant, anticonvulsivant, hypnotique) et selon certains auteurs, le marché potentiel des kavalactones est celui des molécules de substitution aux benzodiazépines (Siméoni et Lebot 2014). En plus, les kavalactones sont des substances d'origine naturelle et n'ont jamais montré d'effet amnésiant et l'effet hypnotique est moindre (Garrett et al. 2003) ce qui est un avantage. Mais son intérêt réside surtout dans son innocuité car ils n'induisent pas de dépendance (Malsch et Kieser 2001) ni de tolérance (Volz et Kieser 1997).

Une revue systématique sur les effets cognitifs du kava (LaPorte et al. 2011) portant sur 10 essais cliniques conclut que le kava n'a pas d'effets négatifs significatifs sur la cognition.

- En administration aiguë, 3 études (Saletu et al. 1989; Münte et al. 1993; Heinze et al. 1994) ont montré un effet positif du kava sur la cognition mais non significatif, et 3 autres (Russell et al. 1987; Prescott et al. 1993; Foo et Lemon 1997) n'ont pu mettre en évidence aucun effet neurocognitif délétère du kava. Une étude a montré que le kava améliorait significativement l'attention visuelle et le processus de mémoire (Thompson et al. 2004).
- En administration chronique pendant plusieurs mois, voire plusieurs années, aucun problème cognitif n'a été noté (Cairney et al. 2003a). Cependant l'attention visuelle lors d'une demande cognitive élevée a été significativement altérée (Cairney et al. 2003b).

L'avantage actuel des benzodiazépines est leur efficacité supérieure et constante, et leur action immédiate, qu'il manque aux extraits de kava.

3.2 ASPECTS LIMITANT SON UTILISATION

La toxicité hépatique est l'effet indésirable principal limitant l'utilisation du kava et qui a entraîné son retrait des marchés occidentaux.

3.2.1 Hépatotoxicité

Réglementation

En 1998 le premier cas d'hépatotoxicité apparaît en Allemagne, avec une atteinte hépatique nécrotique liée à la consommation de kava (Strahl et al. 1998). Les cas d'hépatites aiguës voire fulminantes se succèdent jusqu'en 2002 où les autorités de pharmacovigilance allemandes interdisent définitivement le kava dans un rapport s'appuyant sur 41 cas d'hépatotoxicité (BfArM 2002). Parmi ces cas, 5 patients ont subi une transplantation hépatique et 3 patients sont décédés dont 2 après une transplantation hépatique infructueuse et 1 sans transplantation hépatique. Le BfArM conclut que le kava a un potentiel hépatotoxique sévère, avec un pic d'effet à 3-4 mois après le début du traitement, et une probable augmentation de la toxicité parallèlement à l'augmentation de la dose.

En janvier 2003, les extraits de kava ont été interdits dans toute l'Union européenne et au Canada et ont fait l'objet de mises en garde de la FDA américaine (Clouatre 2004). En France, la restriction prend lieu le 13 Mars 2003 lorsque le directeur général de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), nouvellement ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament), publie sa décision au JORF (Journal Officiel de la République Française) : « *interdiction de la mise sur le marché, à titre gratuit ou onéreux, de la délivrance et de l'utilisation à des fins thérapeutiques du Kava (Kava-Kava, Kawa-Kawa, Piper methysticum) et de produits en contenant, sous toutes formes, à l'exception des médicaments homéopathiques à des dilutions égales ou supérieures à la cinquième dilution centésimale hahnemannienne* » (JORF 2003).

Lorsqu'en 2005 la BfArM a levé l'interdiction sur les licences des produits contenant du kava (Blumenthal 2005), la France a décidé de maintenir l'interdiction.

Contestations et difficultés de conclure à la causalité du kava

L'interdiction massive du kava a été largement considérée comme injustifiée par une grande majorité de la communauté scientifique internationale. La plupart des revues cliniques sur les rapports de cas émettent des doutes sur la causalité de l'association entre les produits à base de kava et les problèmes hépatiques. Plusieurs rapports réfutent les conclusions du BfArM notamment celui de Phytopharm (Gruenwald et al. 2003) qui souligne « *sur les 76 cas signalés que nous avons réévalués, seulement 4 pourraient probablement être liés à la consommation de kava. Ce point de vue est d'ailleurs soutenu par de nombreux scientifiques de renom et des experts du kava qui croient tous que les autorités devraient réexaminer les restrictions imposées à ce jour.* ».

L'OMS a réévalué la causalité de 93 cas internationaux d'hépatotoxicité supposés liés à la prise de kava (World Health Organization 2007) et déploré les grandes difficultés de l'évaluation des cas, dus à la diversité des paramètres incriminés. L'absence d'étude épidémiologique complique encore le problème. Il est donc difficile d'incriminer à coup sûr le kava comme agent responsable de ces cas d'hépatotoxicité.

Hypothèses d'explication d'un paradoxe

Les scientifiques n'ont eu de cesse de chercher les mécanismes responsables des cas d'hépatotoxicité dans le but de réintroduire le kava sur le marché occidental de manière sûre et efficace. Plusieurs hypothèses ont été discutées pour expliquer ce qu'ils appellent « The Pacific Kava Paradox » mais aucune ne fait l'unanimité. Il existe en effet un paradoxe entre :

- les cas rares et graves d'hépatotoxicité sévère et rapide liés à la consommation de produits commerciaux à base de kava faiblement dosés et sur une courte période en Occident ;
- et l'absence de conséquences de ce type suite à l'utilisation traditionnelle dans le Pacifique depuis des siècles à des doses beaucoup plus élevées.

Il a été proposé une hépatotoxicité intrinsèque qui n'aurait pas été mise en évidence en raison de la faible population du Pacifique et le manque d'évaluation systématique. Cependant, les études toxicologiques n'ont pas, à ce jour, prouvé formellement l'hépatotoxicité des kavalactones (Schmidt 2003).

Une autre hypothèse concerne la différence de qualité de la matière première utilisée, liée :

- au mode d'extraction : l'extrait est traditionnellement aqueux dans le Pacifique alors que des solvants organiques (alcoolique ou acétoniques) sont utilisés pour la fabrication des comprimés vendus en Occident. En effet, la méthode d'extraction fait varier incontestablement la composition de l'extrait (Teschke et Lebot 2011) et serait corrélée à l'hépatotoxicité selon certains experts (Whitton et al. 2003). Cependant, une étude comparative a montré que les solvants utilisés pour préparer les divers extraits de kava n'étaient pas liés de manière causale au développement d'une lésion hépatique (Teschke et al. 2009) ;
- à la partie de la plante utilisée : alors que les préparations traditionnelles sont à base de racines entières et pelées, l'industrie pharmaceutique aurait utilisé des parties aériennes de la plante ainsi que des épiluchures de racines pour des raisons économiques (Schmidt et al. 2005). La composition chimique diffère selon la partie de la plante et la piper méthystine, molécule présente dans le bas des tiges, présente une hépatotoxicité *in vitro* (Nerurkar et al. 2004). Cependant sa présence ne contribue pas à la pathogenèse de l'ensemble de l'hépatotoxicité du kava, comme le souligne Dr Barguil (2010) : « *Un défaut de fabrication de la médication ou de la boisson aboutissant dans cette hypothèse à un risque important lié à la piper méthystine, aurait dû provoquer une cascade d'accidents analogues et simultanés plutôt qu'un ensemble de cas isolés tel qu'il apparaît en fait* » ;
- à la qualité du cultivar : les cultivars consommés traditionnellement sont sélectionnés selon l'effet recherché (Lebot 2006). Ainsi les cultivars « nobles » sont utilisés depuis longtemps et de manière sûre dans le Pacifique, alors que les autres sont connus pour leurs effets indésirables. Or les fabricants européens ont privilégié une matière première à haute teneur en kavalactones et à croissance rapide pour répondre aux exigences du marché sans prendre en compte la notion de cultivars ;
- à la contamination des produits envoyés en Europe : selon l'équipe de Teschke (2011) les matières premières de kava pourraient avoir été contaminées par des hépatotoxines de moisissures telles que les aflatoxines lors de mauvaises conditions de séchage et de conservation. Aucune preuve ne permet à l'heure actuelle de confirmer cette hypothèse.

Teschke (2003) a rapporté que près de 80 % des patients avaient pris des kavalactones en surdosage et/ou pendant une période prolongée. Parmi les facteurs de risque supplémentaires, citons la co-médication avec jusqu'à cinq autres médicaments ou plantes avec des propriétés potentiellement hépatotoxiques. Cependant, il n'y aurait aucune relation entre l'hépatotoxicité et la dose (Schulze et al. 2003). Il pourrait donc s'agir d'hépatites liées très vraisemblablement à un phénomène d'idiosyncrasie métabolique et/ou immuno-allergique, mécanismes rares et imprévisibles, et donc sans rapport avec la dose.

3.2.2 Autres effets indésirables

Bilia et son équipe (2002) ont examiné neuf essais cliniques et constaté que trois de ces essais n'ont signalé aucun événement indésirable, alors que les six autres études ont signalé des symptômes gastro-intestinaux, de la fatigue, de l'agitation, des tremblements et des céphalées. Le nombre de patients signalant les plaintes était similaire dans les groupes placebo.

Réactions dermatologiques

Des manifestations dermatologiques après une consommation ponctuelle de produits commerciaux à base de kava ont été rapportés : des cas isolés de « rash cutané » avec démangeaisons sévères (Schmidt et Boehncke 2000), d'urticaire (Grace 2005) ou encore d'éruption dans les aires des glandes sébacées (Jappe et al. 1998; Huynh et al. 2014).

Effets extrapyramidaux

Diverses données contradictoires peuvent faire suspecter des effets extrapyramidaux, sans preuve formelle. Cinq cas de syndromes parkinsoniens associés à l'utilisation de kava ont été rapportés (Schelosky et al. 1995; Meseguer et al. 2002). Les sujets présentaient des dyskinésies, akinésies, tremblements, troubles de la marche et perte d'équilibre après une exposition à des préparations commerciales contenant du kava. Les auteurs ne connaissent pas le mécanisme responsable d'une telle évolution. Ces effets secondaires extrapyramidaux suggèrent une utilisation prudente du kava chez les personnes âgées, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et chez les patients prenant des antipsychotiques.

Changements visuels

Un volontaire sain qui n'avait jamais bu de kava auparavant a rapporté des changements visuels après l'ingestion de quantité importante de kava, tels que la réduction de l'accommodation visuelle et de la convergence, la dilatation de la pupille et les troubles de l'équilibre oculomoteur (Garner et Klinger 1985). Aucun changement concernant l'acuité visuelle n'a été enregistré.

Autres

Un rapport fait état de trois cas de syndrome méningé (céphalées intenses, nausées, raideurs de la nuque) suivant l'absorption du même extrait de kava chez trois personnes de la même famille (Sibon et al. 2002). La négativité de tous les examens de sang, de liquide céphalo-rachidien et de l'imagerie a fait suspecter une responsabilité du kava comme toxique provoquant un syndrome méningé aseptique.

Un cas de rhabdomyolyse lié temporellement à l'ingestion d'une grande quantité de kava a été rapporté par Bodkin (2012) en plus d'un cas antérieur de rhabdomyolyse lié à l'ingestion de kava. La causalité du kava n'est pas certaine.

Un homme de 61 ans a dû se rendre aux urgences à cause d'une rétention urinaire sévère. Il avait la veille participé à une réunion au cours de laquelle beaucoup de kava fut consommé, une réunion identique six mois plus tôt avait déclenché des symptômes similaires mais moins gênants (Leung 2004).

Les rapports de cas cités sont à interpréter avec prudence, une association temporelle entre effets indésirables et l'ingestion de kava ne fournit pas de preuve suffisante pour affirmer la responsabilité du kava. L'OMS déclare que l'estimation de la nature et la portée des effets indésirables observés suite à la prise de kava ne sont souvent que des suppositions (World Health Organization 2007), il est difficile de tirer des conclusions quantitatives et d'extrapoler ces cas isolés à la population générale, surtout lorsque plusieurs revues attestent de la sécurité du kava.

3.3 REINTRODUCTION DU KAVA SUR LE MARCHÉ INTERNATIONAL

Même si le rôle du kava dans les cas d'hépatotoxicité est difficile à établir, il semblerait que la mauvaise qualité de la matière première pourrait en être la cause. Des normes de qualité du kava sont nécessaires pour une utilisation sécurisée en tant que boissons relaxantes traditionnelles, médicaments et compléments diététiques récréatifs. Ainsi, Teschke et Lebot (2011) ont proposé le « Code de standardisation de la qualité du kava », dispositif visant à améliorer le contrôle et la législation quant à la production et la commercialisation du kava.

Pour une sécurité d'emploi et pour limiter au maximum l'hépatotoxicité, les experts proposent d'encadrer la prise de kava :

- les consommateurs doivent être informés de ses effets indésirables possibles ;
- les professionnels de santé doivent être suffisamment formés aux interactions médicaments-kava et aux interactions médicaments-plantes (Denham et al. 2002) ;
- devant les propriétés inhibitrices des CYP450 et le risque d'interactions potentielles, l'OMS déconseille la prise concomitante de kava avec d'autres plantes ou médicaments (World Health Organization 2007) ;
- de même, bien que l'interaction alcool-kava n'ait pas été prouvée, devant le risque potentiel de dommage hépatique, l'OMS déconseille la prise simultanée de kava et d'alcool (World Health Organization 2007).

Malheureusement, même si toutes ces normes sont mises en place un jour et scrupuleusement respectées, il y aura toujours cet aspect imprévisible que sont les réactions immuno-allergiques ou idiosyncrasiques qui semblent aujourd'hui avoir leur importance dans l'apparition de l'hépatotoxicité. Reste à savoir si l'on peut estimer ce risque, et si les autorités seront prêtes à l'accepter.

4 ENQUETE EN NOUVELLE-CALEDONIE

La Nouvelle-Calédonie est un territoire français d'outre-mer (TOM) peuplé de 278 500 habitants (recensement de 2017). Le kava ne s'y développe pas en culture organisée car le climat y est trop froid et sec. Sa consommation a été introduite par des immigrants vanuatais qui perpétuaient à l'étranger l'une de leurs pratiques culturelles. Les premiers débits de boisson datent de la seconde moitié des années 1980. Il est aujourd'hui bien implanté dans le quotidien Néo-Calédonien et le succès est tel qu'en 2011 environ 130 kava-bars étaient dénombrés sur le « Caillou » et les îles (Siméoni et Lebot 2014). Le nombre estimé de consommateurs réguliers est de l'ordre de 5 000, soit près de 3 % de la population locale (Barguil 2011). Il suscite une importation des racines sèches du Vanuatu et des Fidji.

4.1 LA COUTUME DU BAR A KAVA

Ce breuvage se vend dans des bars à kava (*photo 5*). Ces bistrotts en plein air sont indiqués depuis la rue par une lanterne rouge et les Néo-calédoniens s'y rendent après la journée de travail. Le kava est un liquide blanchâtre présenté dans un « tanoa » (un récipient taillé dans le bois réservé à l'élaboration du kava). La quantité désirée par le consommateur (50, 100, 200 ou 300 ml) est servie dans un « shell » (une demi noix de coco) et doit être bue d'un trait, le résidu présent en bouche est souvent recraché. Ensuite, on dépose le shell et on prend place sur un banc de bois du bar dans lequel règne une quasi-obscurité.



Photo 5 : Bar à kava (Source : Valentine Frot)

4.2 EXPERIENCE PERSONNELLE

Si l'on boit pour la première fois une préparation aqueuse on note un goût très fort, poivré, quelque peu désagréable, terreux et astringent. Puis, apparaissent des picotements, et un effet anesthésiant local des lèvres, du palais et de la langue. Cet effet est réversible dans les minutes suivantes.

Les effets physiques et psychiques sont observés pour des doses suffisamment importantes. La consommation du contenu d'une demi-noix de coco provoque un état de bien-être et de relaxation. Le buveur devient loquace et garde le parfait contrôle de la conscience et de la raison. Avec le second shell, les muscles semblent se relâcher et si les doses sont plus fortes, on s'endort.

Cependant, ces effets sont très variables selon les doses bues, les variétés de kava utilisées, les différents états de fraîcheur et de maturité, la méthode de préparation. De plus, il est souvent dit que les buveurs habituels ressentent les effets plus facilement que les buveurs occasionnels (Siméoni et Lebot 2014).

4.3 ENQUETE AUPRES DES CONSOMMATEURS

4.3.1 Objectifs

Les objectifs principaux de l'enquête étaient de découvrir la place du kava dans la vie calédonienne et de répertorier certains effets sur la santé des consommateurs et notamment les effets buccaux.

4.3.2 Matériels et Méthode

4.3.2.1 Schéma de l'étude

L'étude correspond à une étude observationnelle transversale utilisant un auto-questionnaire. Elle a été conduite sur une période s'étendant du 01/03/2018 au 17/04/2018, de 20 h à 23 h, correspondant aux horaires de fréquentation des bars à kava.

4.3.2.2 Population cible

Les questionnaires ont été distribués à différents consommateurs de 3 bars à kava. Les critères d'inclusion des sujets étaient l'obtention de leur accord, ainsi que leur compréhension du français.

4.3.2.3 Questionnaire

L'enquête est basée sur un questionnaire structuré comprenant 21 questions dites "dichotomiques" (réponse oui/non), ou à choix multiples (cf questionnaire infra). Le questionnaire, présenté sous forme papier comportait également un en-tête expliquant au sujet le but de l'étude et la conservation de l'anonymat du questionnaire. Le questionnaire s'articule ainsi :

- la première partie permet de recueillir les données concernant la typologie du buveur (âge, genre, fréquence et durée de consommation, doses consommées) et les raisons motivant la consommation de kava ;
- la deuxième partie se compose de questions ciblées sur les effets de la consommation de kava. Afin de répertorier les effets buccaux, nous avons proposé des items du questionnaire DN4 (Bouhassira et al. 2005) et nous avons cherché à connaître la nature des modifications sensorielles (lieu, durée, latence) produites par le kava. Au niveau des effets généraux, nous avons opté pour des questions concernant son effet sur la douleur, le sommeil, la cognition ainsi que les effets indésirables relevés par les consommateurs ;
- la troisième partie évalue les antécédents des consommateurs et leurs habitudes.

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de ma thèse de chirurgien-dentiste, je cherche à étudier les éventuels effets du kava sur la douleur et l'anxiété. C'est la raison pour laquelle je sollicite votre participation à ce projet, qui nécessitera de remplir un questionnaire de quelques minutes, dont les données personnelles resteront strictement anonymes.
(pour certaines questions, plusieurs réponses sont possibles)
En vous remerciant pour votre implication.

Date :

Age : ans Genre : Homme Femme Profession :

Vous fréquentez les nakamals ?

tous les soirs ; 2 à 6 fois par semaine ; 1 fois par semaine ; occasionnellement

Combien de shell consommez vous par soirée ?

Depuis combien d'années consommez-vous du kava ?

Dans le temps, les doses consommées tendent-elles à :

augmenter ; diminuer ; rester les mêmes

Pourquoi consommez-vous du kava ?

pour partager des moments en société;

parce que vous ne pouvez pas vous en passer

pour les sensations agréables que cela procure,

pour leur effet bénéfique sur la santé

autres raisons :

.....
.....

Boire du kava provoque t-il des modifications de vos sensations physiques dans votre corps ?:

- dans la bouche Oui ; Non

- dans la gorge Oui ; Non

- à d'autres endroits du corps Oui (lesquels ?.....) ; Non

Décrivez svp les sensations ressenties dans la bouche après avoir bu du kava?

fourmillement ; picotement ; engourdissement ; démangeaisons ;

Autres (décrivez svp).....

.....
.....
.....
.....

Combien de temps apparaissent-elles après la première gorgée ?

Citez les zones où cela apparaît, par ordre d'importance?

Pendant combien de temps ressentez-vous cette sensation?

Votre sommeil est-il modifié après consommation de kava ?

amélioré ; inchangé ; aggravé

Avez-vous déjà ressenti un effet soulageant pour une quelconque douleur ? oui ; non

Si oui, laquelle?

Remarquez-vous des effets indésirables liés à la consommation de kava ? oui ; non

Si oui, lesquels?

Votre concentration est-elle modifiée après consommation de kava ? oui ; non

Antécédents :

Souffrez-vous de douleurs chroniques dans la région (*entourez si c'est le cas*) du crâne, du visage ou de la bouche (migraine, névralgie...)? oui ; non

Avez-vous des problèmes de santé ? oui ; non

Si oui, lesquels?

Suivez -vous un traitement ? oui ; non

Si oui, précisez lequel (nom des médicaments etc.) ?

.....

Habitudes

- Tabac : non ; moins de 5 cigarettes/j ; plus de 5 cigarettes/j
- Alcool : non ; moins de 5 verres d'alcool/j ; plus de 5 verres /j
- Cannabis : non ; oui

Questionnaire employé lors de l'étude

4.3.2.4 Déroulement

Le questionnaire a été soumis à des personnes choisies au hasard à l'intérieur d'un même bar à kava. Après information sur le déroulement de l'étude et obtention de leur accord, les participants remplissaient le questionnaire. J'étais présente afin d'encadrer les consommateurs et répondre à leurs éventuelles questions. L'anonymat et la confidentialité du questionnaire ont été préservés.

4.3.2.5 Saisie et analyse des données

Les données recueillies ont été saisies par le même opérateur sur le logiciel Excel 2013 (Microsoft) et analysées. Dans un premier temps, les réponses à chaque question ont été codées. Nous avons en suite rentré dans des tableaux Excel ces différents scores et réalisé des tableaux croisés dynamiques via le logiciel Microsoft Excel. Les résultats obtenus sont présentés sous forme graphique.

4.3.3 Résultats

4.3.3.1 Typologie du buveur et motivations

Un total de 88 personnes a répondu aux questionnaires. Cinquante ont refusé d'y répondre. Les personnes n'ayant pas rempli le questionnaire ont évoqué un questionnaire trop long ou ne souhaitaient pas communiquer de données personnelles dans ce cadre « récréatif ».

Typologie du buveur

Le profil-type du buveur semble être, d'après mon analyse (*figures 1-5*), celui d'un consommateur de sexe masculin, âgé de 30 à 49 ans, se rendant régulièrement, sinon tous les soirs au bar à kava. Les consommateurs rencontrés consomment majoritairement depuis plus de 10 ans. Une grande majorité des consommateurs interrogés boivent 5 shells ou moins.

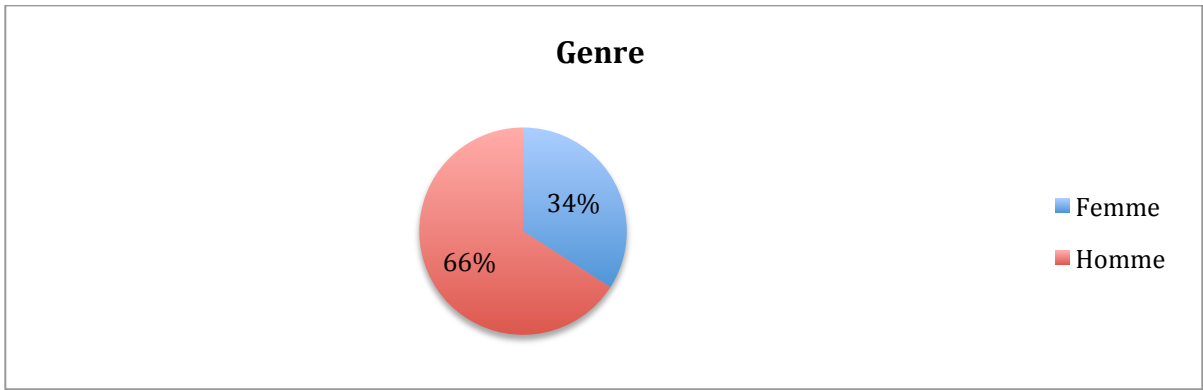


Figure 1 : Répartition de la population selon le genre (en % avec N = 88)

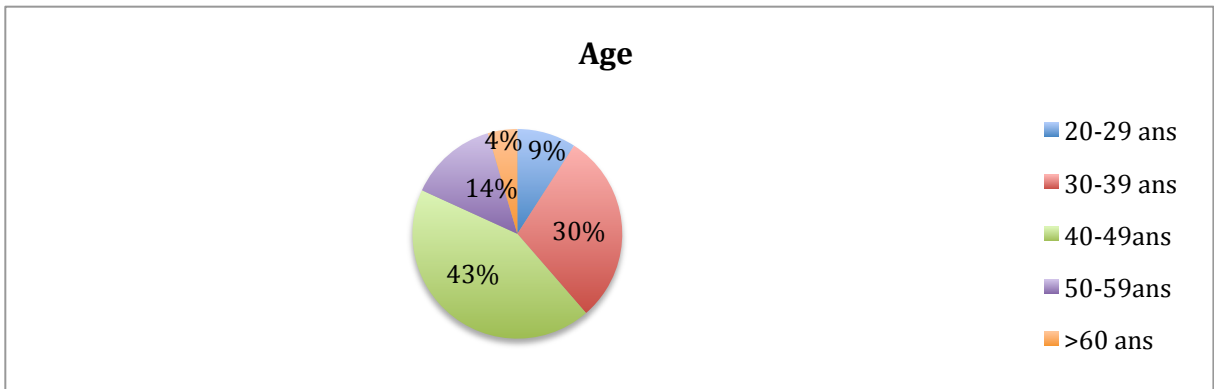


Figure 2 : Répartition de la population par tranche d'âge (en % avec N = 88)

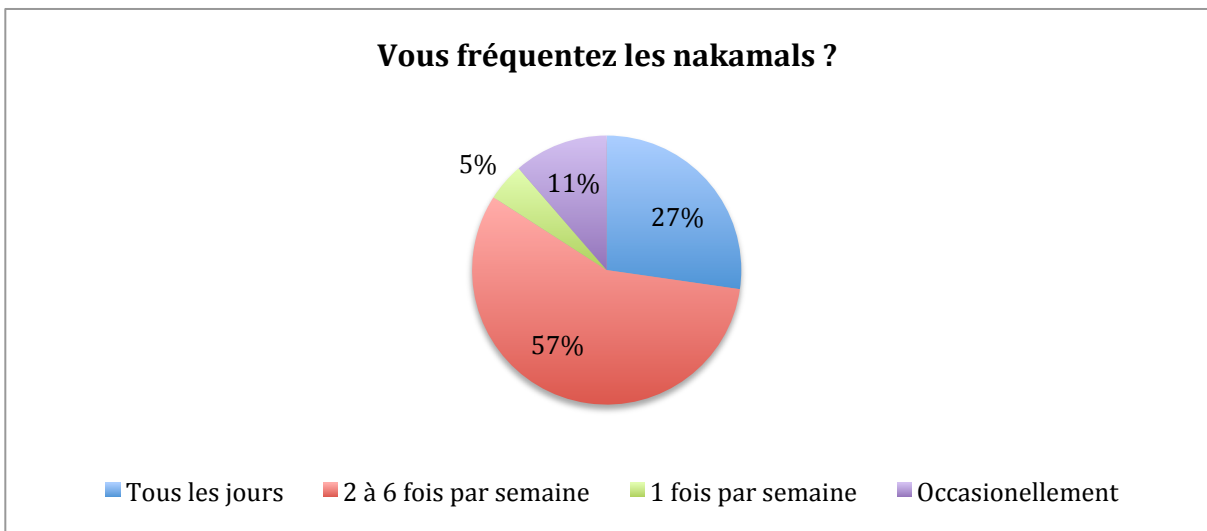
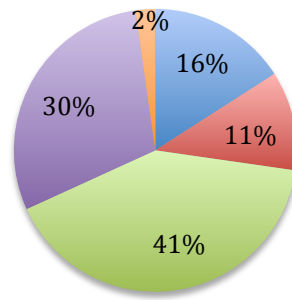


Figure 3 : Répartition de la population selon la fréquence de consommation (en % avec N = 88)

Depuis combien d'années consommez-vous du kava ?



■ 2-4ans ■ 5-9ans ■ 10-19ans ■ >20 ans ■ <2 ans

Figure 4 : Répartition de la population selon l'ancienneté de la consommation (en % avec N = 88)

Combien de shell consommez-vous par soirée ?

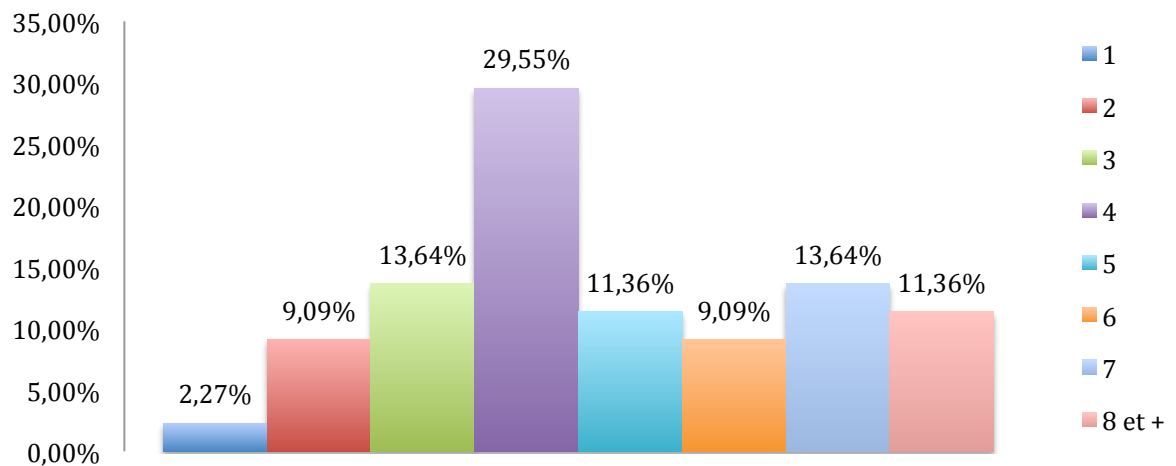


Figure 5 : Répartition de la population selon le nombre de shells consommés (en % avec N = 88)

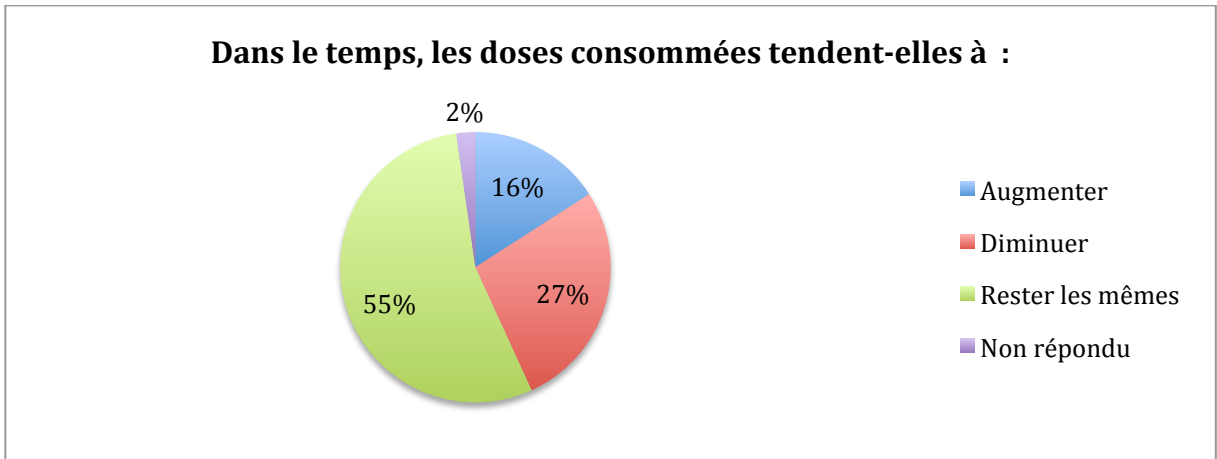


Figure 6 : Répartition de la population selon l'évolution des doses consommées (en % avec N = 88)

Motivation des consommateurs

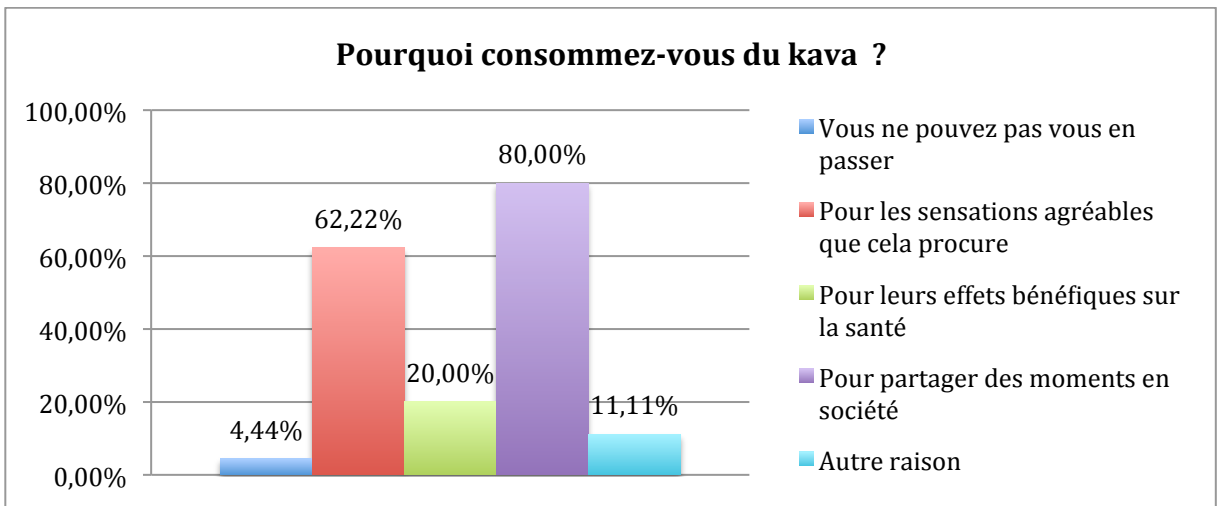


Figure 7 : Motifs de consommation évoqués chez les consommateurs.

Une large majorité de sujets consomme du kava pour partager des moments en société et pour les sensations agréables que cela procure (*figure 7*). L'usage du kava semble donc essentiellement tourné vers des fins sociales et récréatives. La Nouvelle-Calédonie illustre d'ailleurs les changements de modèle de consommation de kava, qui est une coutume du Vanuatu, étrangère à la Nouvelle-Calédonie. Ce changement de pratiques sociales pose des questions sur les influences possibles des boissons au kava en Nouvelle-Calédonie, particulièrement pour l'ordre public et la santé.

Une autre part des consommateurs note un effet bénéfique sur leur santé. Peu de consommateurs déclarent consommer du kava parce qu'ils ne « peuvent pas s'en passer »

(4,44%). Les autres raisons évoquées étaient principalement l'usage coutumier ou encore le sevrage alcoolique.

4.3.3.2 Effets sur la santé des consommateurs

Effets physiques

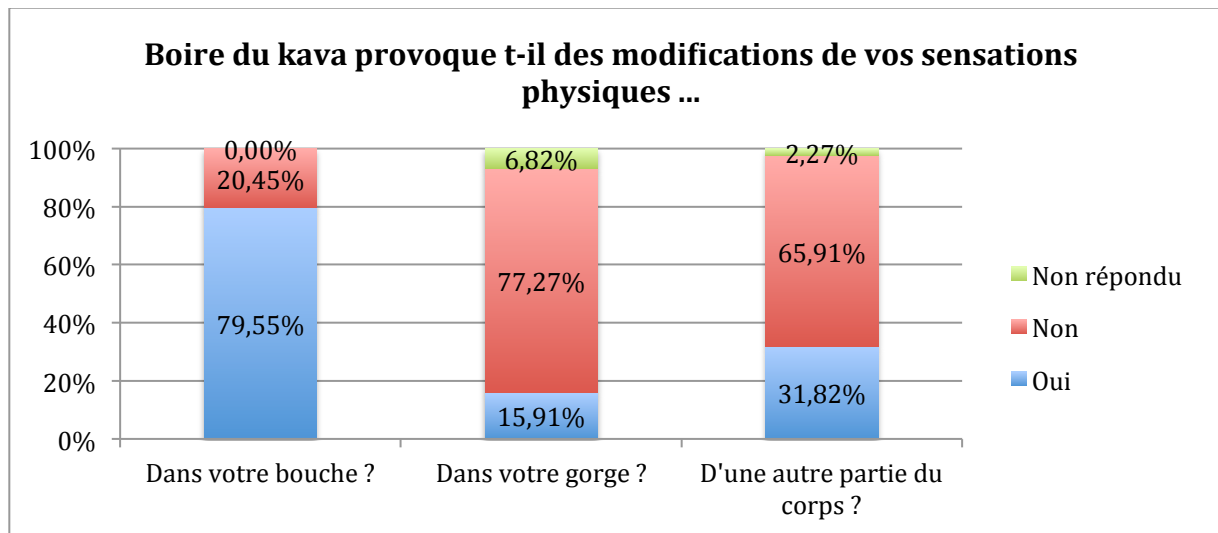


Figure 8 : Résultats concernant les modifications des sensations buccales et corporelles chez les consommateurs de kava.

A la question « vos sensations physiques ont-elles été modifiées au niveau de votre bouche ? » une large majorité a répondu affirmativement (79,55 %) (figure 8). A l'inverse, les sensations au niveau de la gorge semblent modifiées chez une minorité de consommateurs (15,91 %). Des modifications des autres sensations corporelles ont été parfois ressenties (31,82 %) mais relèvent surtout de l'effet « apaisant » et « relaxant » du kava.

Effets bucaux

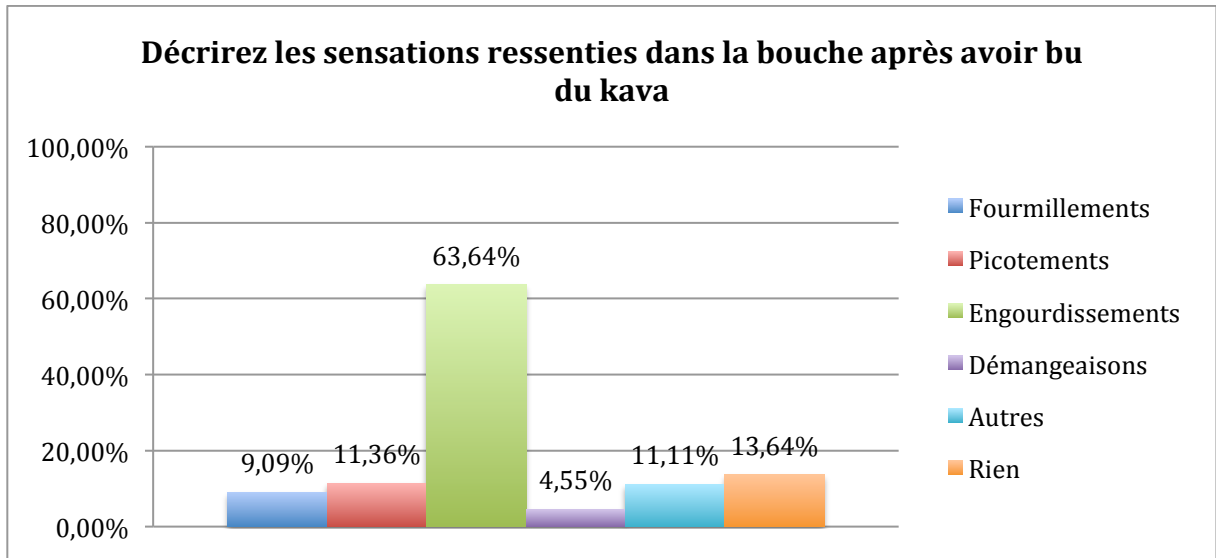
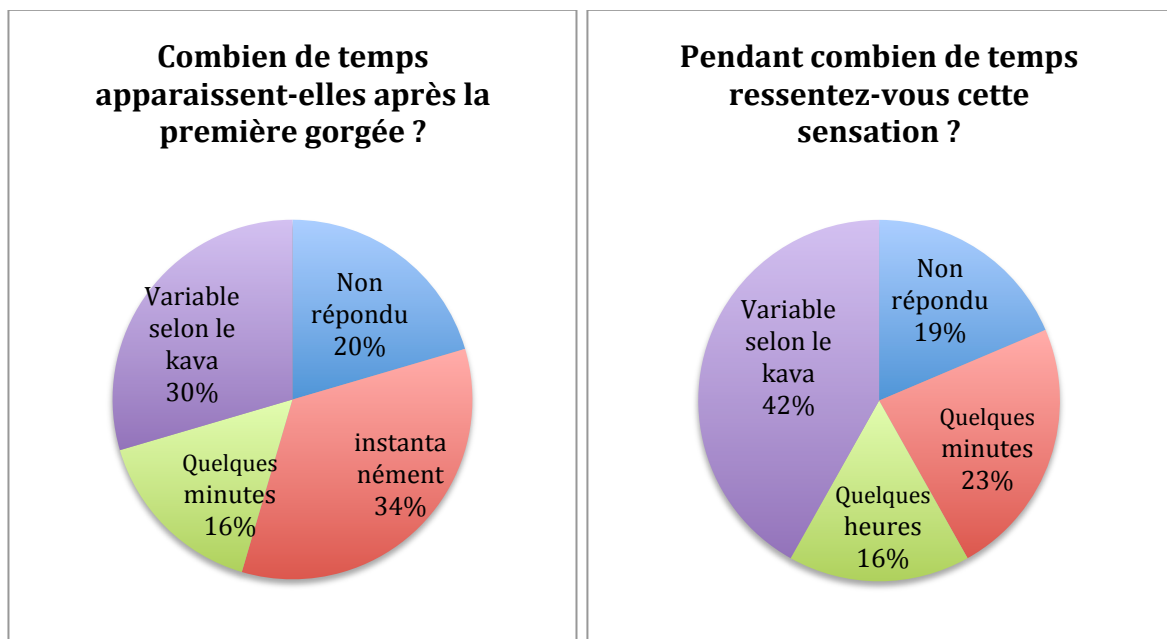


Figure 9 : Description des sensations buccales perçues suite à la consommation de kava.

Lorsqu'ils boivent du kava, la plupart des consommateurs notent des paresthésies de type « engourdissements » ou similaires (« anesthésiant », « langue endormie ») (figure 9). D'autres ayant répondu négativement à une modification sensitive au niveau buccal ont tout de même noté une modification sensorielle due au goût désagréable, terreux et astringent de cette boisson.



Figures 10 et 11 : Délais et durées de ces modifications sensibles.

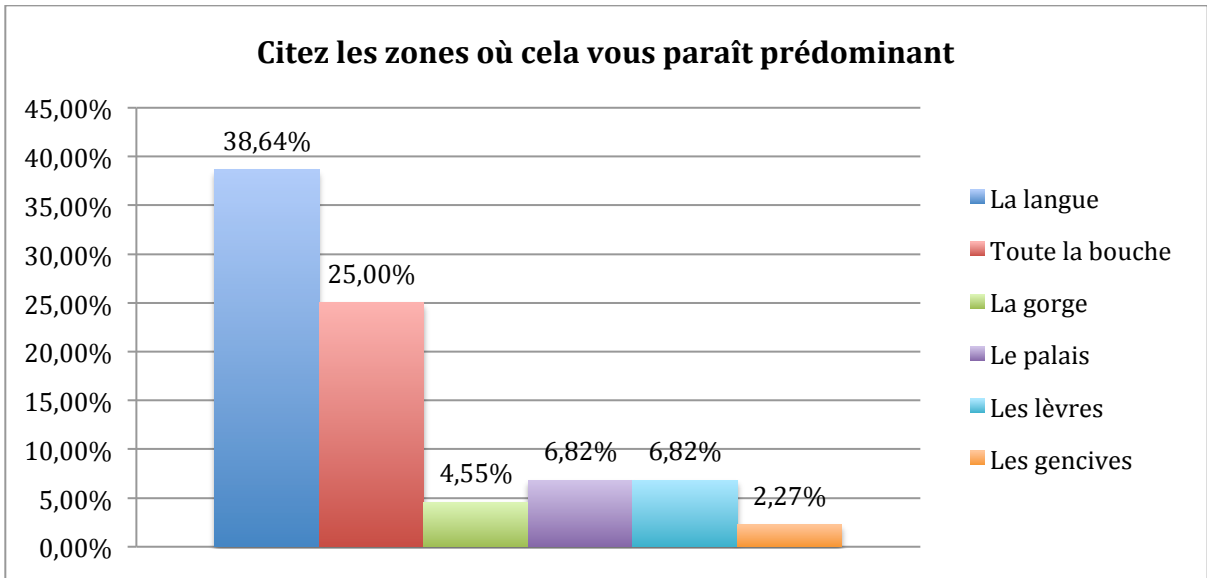


Figure 12 : Proportions des différentes zones buccales concernées par ces paresthésies.

Lorsqu'ils sont constatés, ces effets semblent majoritairement immédiats et réversibles en quelques minutes et prédominants au niveau lingual (figure 10-12). Cependant la durée d'action et l'intensité varient en fonction de la qualité du kava, de sa quantité et du temps de contact avec la muqueuse buccale lors de l'ingestion (beaucoup recrachent le résidu à cause de son mauvais goût). Ces effets sont aussi dépendants du temps de présence au bar à kava, en moyenne d'une heure, plusieurs heures pour certains.

Action antalgique

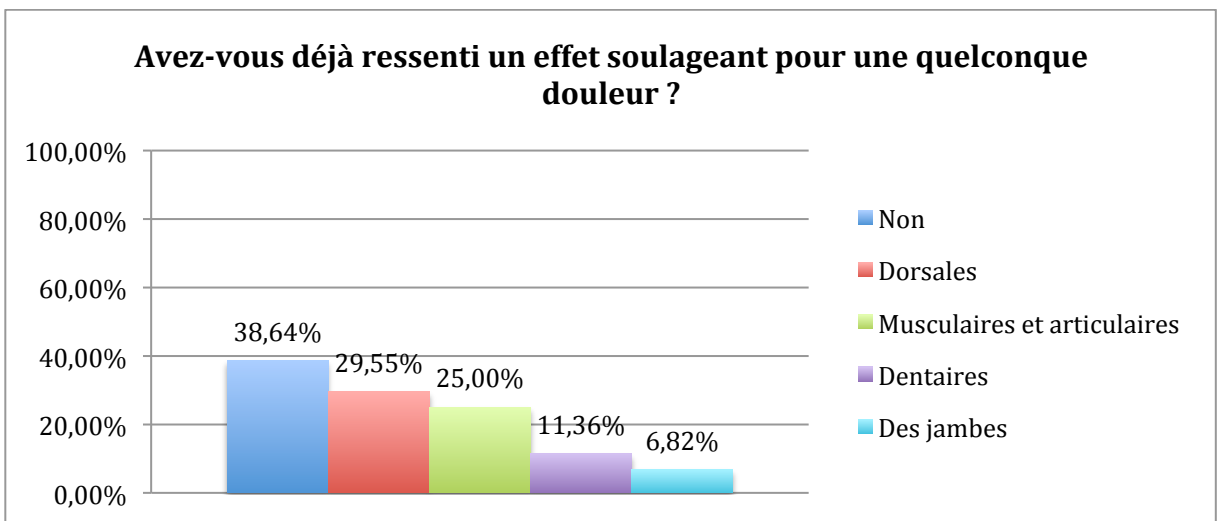


Figure 13 : Part des consommateurs ayant senti un effet antalgique.

Nous pouvons constater qu'une majorité des personnes interrogées ressentent un effet

positif contre les douleurs suite à la consommation de kava (38,64 % ont répondu n'avoir ressenti aucun effet soulageant contre une quelconque douleur) (figure 13). Certains consommateurs rencontrés avaient même bu du kava suite à une extraction dentaire pour son effet analgésique. Néanmoins étant donné l'absence de réponse positive à la question « souffrez-vous de douleurs chroniques de la face ou du cou ? » nous n'avons pas d'information sur un éventuel effet thérapeutique.

Effets indésirables

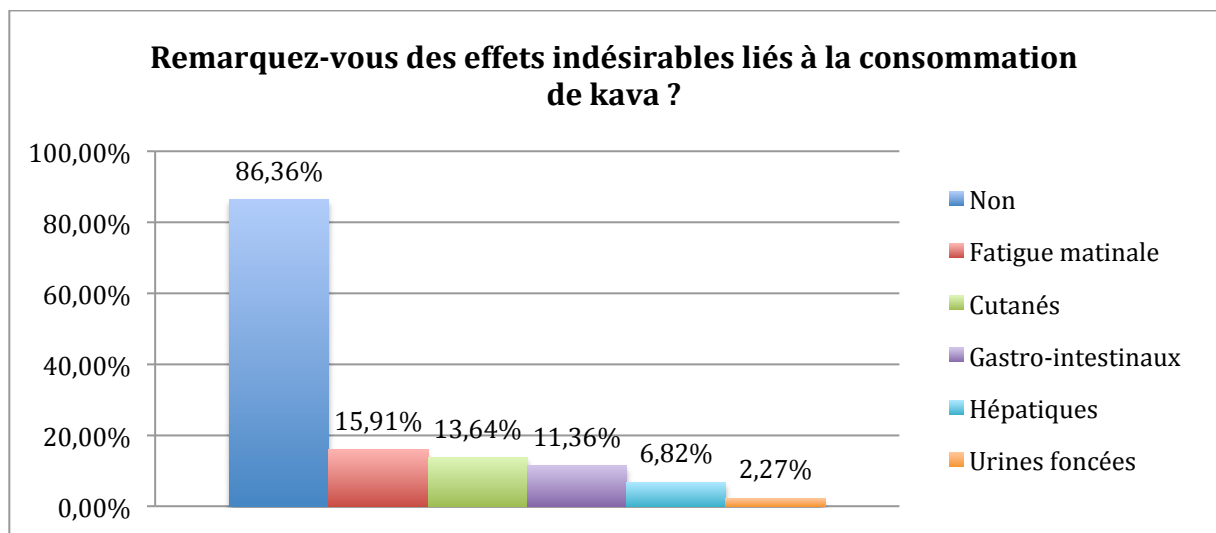


Figure 14 : Proportions des effets indésirables évoqués par les consommateurs.

Une majorité de consommateurs déclarent n'avoir remarqué aucun effet indésirable (86,36 %) (figure 14). Les autres ont constaté des effets indésirables imputés au kava pouvant être de nature assez variée.

Effets sur le sommeil

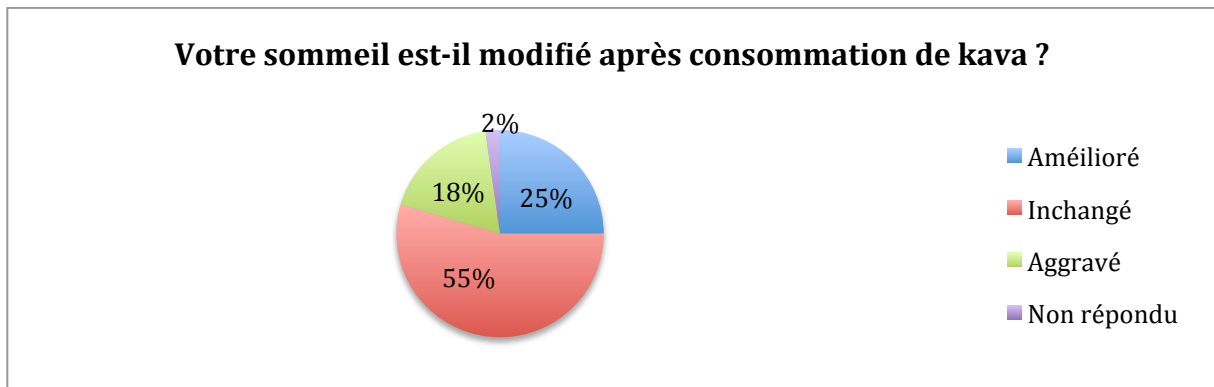


Figure 15 : Répartition de la population selon l'effet ressenti sur le sommeil

Une majorité des consommateurs déclarent ne ressentir aucune perturbation du sommeil suite à la consommation de kava (figure 15). Un quart constate une amélioration du sommeil, alors que des troubles du sommeil semblent se manifester chez 18 % des personnes interrogées.

Effets sur la cognition

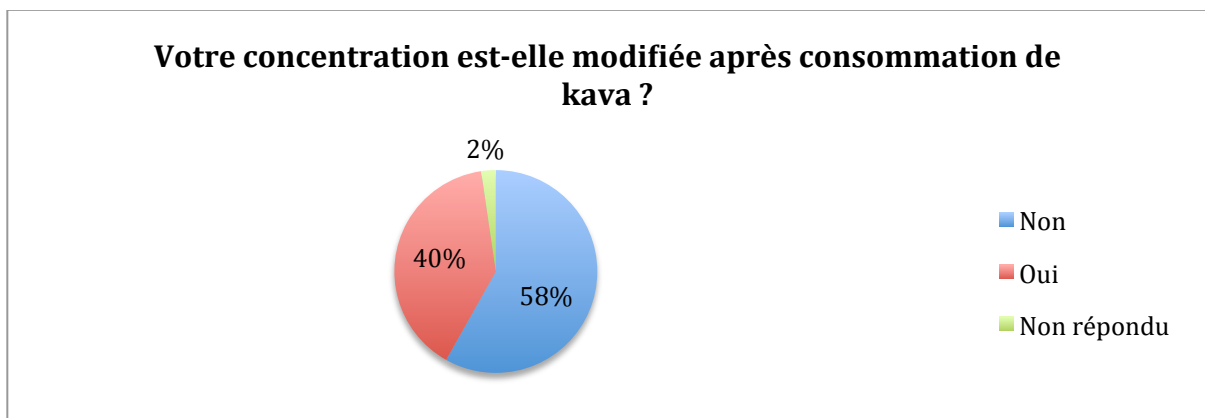


Figure 16 : Répartition de la population selon l'effet ressenti sur la concentration.

Parmi les consommateurs sondés 58 % déclarent ne ressentir aucune modification de leur concentration suite à la consommation de kava (figure 16). Pour les autres, il aurait été intéressant de les questionner sur la nature de cette modification.

4.3.3.3 Habitudes et antécédents des consommateurs

Le kava est associé à la consommation de cigarettes dans 70 % des cas, de cannabis dans 39 % des cas et d'alcool dans 70 % des cas (*figures 17-19*)

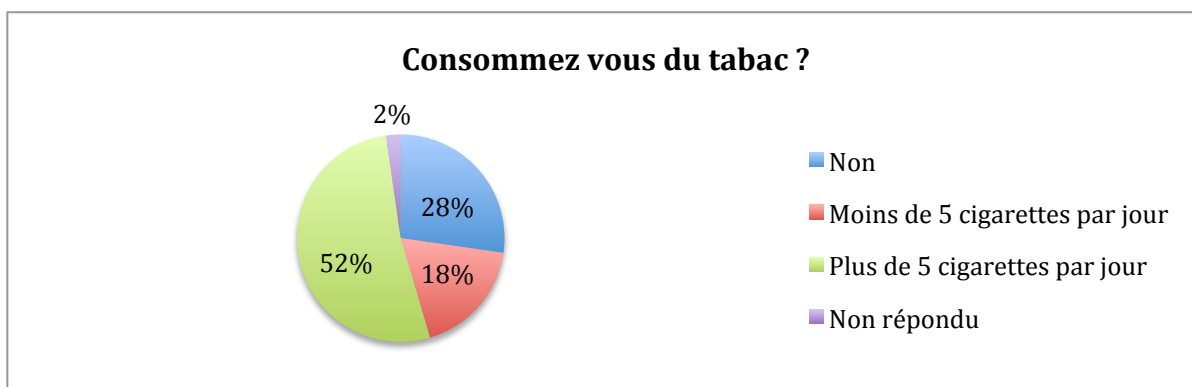


Figure 17 : Pourcentage de fumeurs (cigarettes) chez les buveurs de kava.

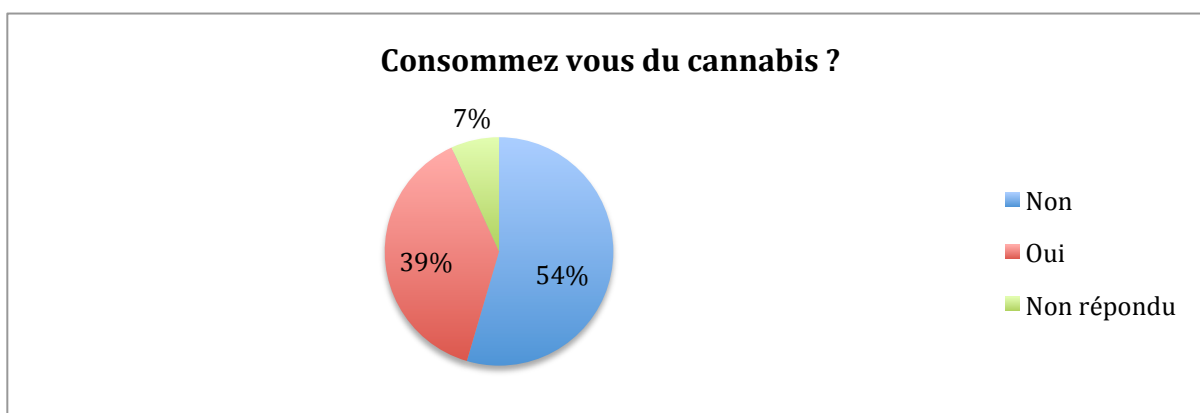


Figure 18 : Pourcentage de fumeurs (cannabis) chez les buveurs de kava.

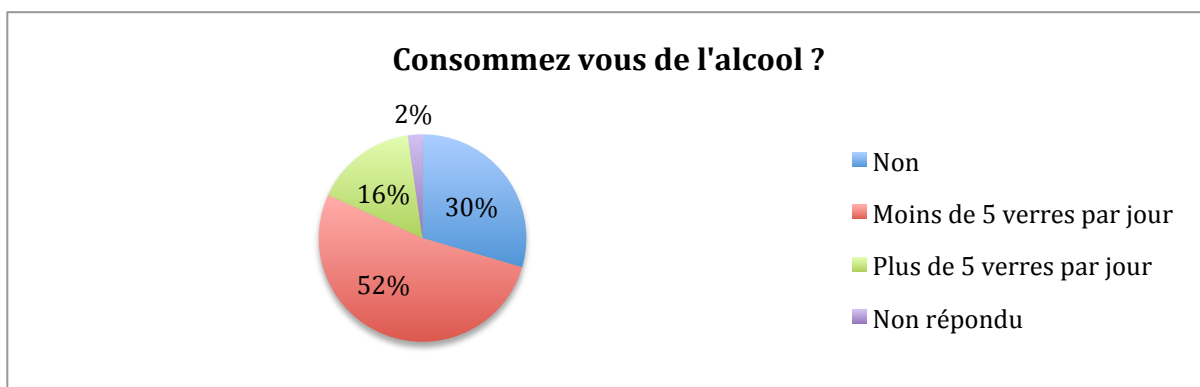


Figure 19 : Consommation d'alcool chez les buveurs de kava.

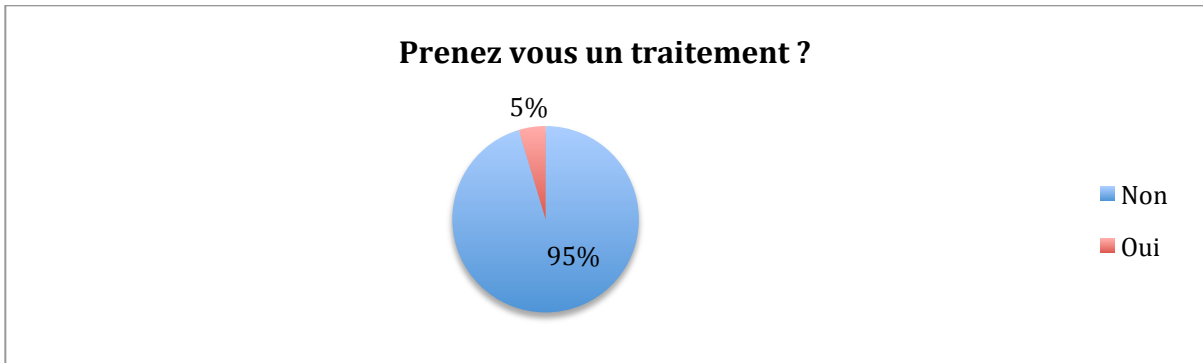


Figure 20 : Pourcentage des buveurs de kava prenant un traitement.

4.3.4 Discussion

L'étude de notre échantillon nous indique des tendances générales qui restent à confirmer par un plus large sondage.

Certains consommateurs étaient peu enclins à partager leurs données personnelles avec une personne inconnue venue de métropole et nombreux se sont interrogés sur ma démarche. Un effort particulier a été réalisé dans l'explication de l'intérêt de ce questionnaire, mais malgré cela des difficultés sont apparues.

Les buveurs restaient parfois peu loquaces, considérant le bar à kava comme un lieu de détente non propice à la recherche. Les répondants ayant mal compris certaines questions ou considérant le questionnaire trop long n'ont parfois rempli le questionnaire que partiellement sans demander plus d'explication. Certains participants peuvent aussi avoir donné des réponses socialement acceptables dans ce lieu de convivialité.

Dépendance et tolérance

L'extrait aqueux de kava n'est pas considéré comme une "drogue" car il n'induit aucune dépendance physique prouvée. L'enquête indique que seuls 4,4 % ne pouvaient pas s'en passer. Cependant cette réponse peut exprimer qu'ils consomment du kava pour son action relaxante ou curative, comme un bénéfice psycho-physique plutôt qu'une dépendance.

La question visant à analyser l'évolution des doses de kava consommées dans le temps a mis en évidence que ces dernières tendaient majoritairement à rester les mêmes, ce qui ne plaide pas en faveur d'une accoutumance.

Efficacité thérapeutique

Il faut noter que certains buveurs recherchent dans la prise de kava un effet qu'ils jugent thérapeutique, par exemple des effets anti-inflammatoires, une action analgésique ou des effets sur la qualité et/ou le maintien de l'état de sommeil.

Une des perspectives intéressantes de mon séjour en Nouvelle-Calédonie était d'étudier l'effet du kava chez des patients stomatodysiques. Je me suis donc rapprochée de dentistes fréquentant les bars à kava mais le manque de données sur l'efficacité réelle du kava rend sa recommandation difficile. Par ailleurs, le kava souffre d'une mauvaise réputation chez les non consommateurs qui peuvent parfois assimiler ce produit à une drogue. En dépit de mes tentatives, je n'ai malheureusement identifié aucune personne souffrant de stomatodysie parmi les consommateurs de kava. Cela peut s'expliquer par la prévalence réelle faible de cette affection qui se situe aux alentours de 0,5 % dans la population générale et qui de plus affecte surtout les femmes de plus de cinquante ans, peu présentes chez les buveurs de kava.

Effets indésirables

La fatigue matinale peut être liée à des veilles prolongées. Les troubles cutanés associés à l'utilisation traditionnelle du kava apparaissent à une fréquence de 13 % et sont bien connus dans la littérature (Norton et Ruze 1994). L'ingestion chronique de kava peut conduire à une dermopathie ichtyosiforme se traduisant par une sécheresse cutanée et un aspect écailleux de la peau plus particulièrement sur la paume des mains, la plante des pieds. Le mécanisme exact est inconnu mais il a été supposé que le kava pouvait interférer avec le métabolisme du cholestérol. Ces lésions se retrouvent suite à une consommation de kava régulière, voire quotidienne, pendant plusieurs mois ou années et sont réversibles à l'arrêt ou à la diminution de la consommation de kava (Mathews et al. 1988).

Le pourcentage de 11 % de buveurs qui déclare des effets d'ordre gastro-intestinal semble dû aux conditions d'hygiène entourant la préparation du kava et non au kava lui-même.

Des urines foncées (signalées à une fréquence de 2 %) s'expliquent par une simple concentration des urines, en l'absence d'autres symptômes, à type d'ictère par exemple.

Au niveau hépatique, certaines études portant sur les effets indésirables dus à la consommation de kava ont été réalisées. Elles portent sur la consommation chronique, en

grande quantité, d'un extrait aqueux de kava (Clough et al. 2003b, 2003a; Mathews et al. 1988; Russmann et al. 2003; Warter 2003; Brown et al. 2007). Ces études rapportent seulement une augmentation isolée des gamma-glutamyltransférases (γ GT) proportionnelle à la dose de kava consommée, avec une réversibilité des taux à l'arrêt ou à la diminution du kava (Clough et al. 2003a). Ces études ont conclu que non seulement les extraits de kava préparés de manière traditionnelle peuvent, dans de très rares cas, provoquer des dommages hépatiques et que l'activité accrue de la γ GT chez les consommateurs de kava lourd en présence de transaminases normales ou faiblement élevées n'était probablement pas un signe de lésion hépatique, mais reflétait plutôt une induction des enzymes du CYP450 (Russmann et al. 2003). De plus, dans aucune de ces études, aucune preuve cliniquement pertinente de dommages hépatocellulaires, n'a été identifiée, ce qui contribue à soutenir le concept du *Pacific Kava Paradox*.

Habitudes des consommateurs

Parmi les personnes interrogées, 70 % consomment de l'alcool et du kava. Cependant, j'ai pu remarquer que certains consommateurs ont utilisé le kava pour les aider à surmonter l'alcoolisme. Le kava pourrait en effet avoir des effets favorisant ce sevrage, ce qui avait d'ailleurs été observé chez le rat rendu dépendant de l'éthanol.

Fumer du cannabis est une pratique courante en Nouvelle-Calédonie (il y pousse facilement) et 39 % des buveurs de kava déclarent spontanément en fumer. Ainsi, les résultats des études au sujet des buveurs de kava pourraient souffrir de ces interactions.

Interactions

Cinq pourcent des consommateurs de kava déclarent associer leur consommation avec un traitement médicamenteux, alors que la prise concomitante de kava et de médicaments est généralement déconseillée.

En modulant l'activité de la glycoprotéine P (Weiss et al. 2005) et/ou des isoenzymes du cytochrome p450 (Guo et al. 2009), enzymes responsables de la majorité du métabolisme des agents pharmaceutiques, le kava est susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses indésirables, et potentiellement une hépatotoxicité. Par mesure de précaution, il est conseillé de ne pas utiliser le paracétamol en association avec le kava, en particulier à fortes doses pendant des périodes prolongées, car cette association risque d'augmenter le risque d'hépatotoxicité (Abebe 2002). Le kava est cité comme étant l'un des remèdes aux États-Unis susceptibles

d'avoir des interactions indésirables potentielles avec des agents anticancéreux (Sparreboom et al. 2004).

Les effets des kavalactones sur le SNC nécessitent des précautions lors de l'association avec l'alcool, les barbituriques et les psychotropes. Le kava pourrait potentialiser les effets de certains médicaments anticonvulsivants ou prolonger les effets de certains anesthésiques (Larkin 1999). Il est probable que l'administration d'analgésiques opioïdes chez les patients prenant du kava puisse provoquer une sédation accrue du SNC et la prudence est donc nécessaire si ces substances sont utilisées ensemble (Abebe 2002). Une étude met en évidence une potentialisation réciproque de l'action hypnotique entre l'éthanol et le kava, et indique que l'éthanol augmente nettement la toxicité du kava (Jamieson et Duffield 1990a). Cette interaction a d'importantes conséquences cliniques et sociales car le kava est maintenant souvent pris simultanément avec des boissons alcoolisées.

L'association du kava avec les benzodiazépines doit être évitée en raison des possibles interactions médicamenteuses et potentialisation d'effets (Hirota et al. 2001). Un rapport de cas suggère une interaction médicamenteuse possible entre le kava et une benzodiazépine (alprazolam) responsable de l'hospitalisation d'un homme de 54 ans à l'état léthargique et désorienté (Almeida et Grimsley 1996).

D'autre part, le kava était l'un des huit suppléments à base de plantes identifiés comme pouvant présenter les plus grands risques potentiels chez les patients chirurgicaux aux Etats-Unis (Temple et al. 2005). Concernant la pratique dentaire, comme pour la cocaïne, l'inhibition de l'absorption d'adrénaline par le kava pourrait avoir de graves conséquences cardiaques pour les patients recevant des anesthésiques locaux contenant de l'adrénaline (Meredith 2001).

Conclusion

Le kava est un vaste sujet d'étude pour les scientifiques du monde entier et certains de ses effets et vertus, notamment sur le stress, l'anxiété et l'insomnie, pourraient être intéressants à exploiter dans un cadre médical. Les perspectives d'utilisation thérapeutiques potentielles ont été évoquées et certaines concernent le domaine bucco-dentaire. Outre son action anesthésique buccale et ses propriétés anxiolytiques, des activités myorelaxantes, anti-cancéreuses (y compris sur les cancers oraux) et anti-inflammatoires (pouvant influencer les maladies parodontales) ont été décrites.

Des recherches pharmacologiques ont tenté de percer certains des mécanismes d'action neuropsychotropes du kava, qui suggèrent un rôle thérapeutique en algologie. Les propriétés antinociceptives reconnues des kavalactones permettraient de lutter contre certaines douleurs chroniques et de constituer ainsi un traitement adjuvant de certains syndromes rebelles aux schémas thérapeutiques classiques. L'intérêt du kava réside aussi dans l'absence des effets indésirables que possèdent les médicaments traditionnels. Les données actuelles dans la modulation de la douleur laissent donc entrevoir une voie thérapeutique intéressante pour améliorer la prise en charge de ces patients. Cependant, nous sommes vite confrontés au manque d'essais cliniques pour étayer cette hypothèse. Cela impose de procéder à des essais cliniques randomisés et contrôlés qui seraient nécessaires afin de tester l'efficacité éventuelle de cette molécule ainsi que la sécurité et les modalités de traitement.

Il reste également de nombreux progrès à effectuer pour assurer la qualité des médicaments à base de kava car les facteurs pathogéniques des cas d'hépatotoxicité sont discutés et pèsent sur son utilisation. Toutefois, la réintroduction du kava sur le marché de la phytothérapie semble être possible.

Mon enquête m'a menée en Océanie, où boire du kava tient de traditions ancestrales. Pour la plupart des consommateurs, certains effets physiques du kava, comme des sensations « paresthésiques » au niveau buccal apparaissent après un seul shell. Les habitués avisent qu'il faut plusieurs verres pour atteindre le niveau désiré de relaxation. Pour certains, la boisson offre une alternative thérapeutique à certains médicaments, sans affecter la fonction cognitive. Mais soucieux de préserver leurs coutumes, leur façon de vivre et leur environnement, les micronésiens sont conscients des qualités du kava que pourraient s'approprier des groupes industriels. Le kava connaît d'ailleurs actuellement une renaissance, et devient de plus en plus

présent à New York et ailleurs : entre 2012 et 2016, les exportations de kava en provenance des seules îles Fidji ont plus que doublé.

Ce travail également peut servir à sensibiliser les odontologues sur l'utilisation de produits naturels. L'usage des plantes en général peut interférer avec la pratique et la plupart des médicaments naturels peuvent interagir avec les médicaments traditionnels. Étant donné la popularité croissante de ces produits, les dentistes devraient interroger leurs patients sur leur consommation phytothérapique avant d'envisager une chirurgie ou la prescription d'un médicament; la combinaison pourrait entraîner par exemple une potentialisation d'effet sédatif ou causer une interaction médicamenteuse nocive.

Bibliographie

- Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J Clin Pharm Ther.* 2002;27(6):391-401.
- Abu N, Ho WY, Yeap SK, Akhtar MN, Abdullah MP, Omar AR, et al. The flavokawains: uprising medicinal chalcones. *Cancer Cell Int.* 2013;13(1):102.
- Abu N, Mohamed NE, Yeap SK, Lim KL, Akhtar MN, Zulfadli AJ, et al. In vivo antitumor and antimetastatic effects of flavokawain B in 4T1 breast cancer cell-challenged mice. *Drug Devel Ther.* 2015a;9:1401-17.
- Abu N, Mohamed NE, Yeap SK, Lim KL, Akhtar MN, Zulfadli AJ, et al. In Vivo Anti-Tumor Effects of Flavokawain A in 4T1 Breast Cancer Cell-Challenged Mice. *Anticancer Agents Med Chem.* 2015b;15(7):905-15.
- Agarwal N, Pacher P, Tegeder I, Amaya F, Constantin CE, Brenner GJ, et al. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosci.* 2007;10(7):870-9.
- Agarwal R, Deep G. Kava, a Tonic for Relieving the Irrational Development of Natural Preventive Agents. *Cancer Prev Res Phila.* 2008;1(6):409-12.
- Almeida JC, Grimsley EW. Coma from the health food store: interaction between kava and alprazolam. *Ann Intern Med.* 1996;125(11):940-1.
- Alshammari A, Patel J, Al-Hashemi J, Cai B, Panek J, Huck O, et al. Kava-241 reduced periodontal destruction in a collagen antibody primed Porphyromonas gingivalis model of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2017;44(11):1123-32.
- Backhauf C, Krieglstein J. Extract of kava (*Piper methysticum*) and its methysticin constituents protect brain tissue against ischemic damage in rodents. *Eur J Pharmacol.* 1992;215(2):265-69.
- Baldi D. Sulle proprietà farmacologiche del *Piper methysticum*. *Ter Mod.* 1980;359-64.
- Barguil Y. Etude de trois plantes psychotropes consommées en Nouvelle-Calédonie : Kava, Cannabis et Datura. Aspects médicaux et médico-légaux [Thèse de Doctorat en Chimie des biomolécules]. [Nouméa]: Université de la Nouvelle-Calédonie; 2011.
- Barguil Y, Cabalion P, Guillaudeux T, Isnard C, Choblet E, Hnawia E, et al. Valorisation d'une plante traditionnelle océanienne : exemple du kava (*Piper methysticum* Forst f.) : questions, éléments de réponses et perspectives. *Ethnopharmacologia.* 2010;45:27-34.
- Barguil Y, Sebat C, Cabalion P, Muller A. Intérêt potentiel du kava dans le traitement de la douleur chronique. *Douleurs.* 2002;3(5):226-32.
- Baum SS, Hill R, Rommelspacher H. Effect of kava extract and individual kavapyrones on neurotransmitter levels in the nucleus accumbens of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1998;22(7):1105-20.
- BfArM. Rejection of Drug Risks, Step II : Kava-Kava (*Piper methysticum*)-containing, and kavain containing drugs, including homeopathic preparations with a final concentration up to, and including D4. Bonn: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 2002.
- Bhate H, Gerster G, Gracza E. Orale prämedikation mit zubereitungen aus *Piper methysticum*

- bei operativen eingriffen in epiduralanästhesie. *Erfahrungsheilkunde*. 1989;6:339-45.
- Bilia AR, Gallori S, Vincieri FF. Kava-kava and anxiety: Growing knowledge about the efficacy and safety. *Life Sci*. 2002;70(22):2581-97.
- Blumenthal M. *The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. Austin: American Botanical Council; 1998.
- Blumenthal M. German government reconsiders Kava. *Herbalgram*. 2005;67:21-2.
- Bodkin R, Schneider S, Rekkerth D, Spillane L, Kamali M. Rhabdomyolysis associated with kava ingestion. *Am J Emerg Med*. 2012;30(4):635.e1-635.e3.
- Boerner RJ, Sommer H, Berger W, Kuhn U, Schmidt U, Mannel M. Kava-kava extract LI 150 is as effective as Opipramol and Buspirone in Generalized Anxiety Disorder - An 8-week randomized, double-blind multi-center clinical trial in 129 out-patients. *Phytomedicine*. 2003;10 Suppl 4(4):38-49.
- Boonen G, Feger B, Kuschinsky K, Häberlein H. In vivo effects of the kavapyrones (+)-dihydromethysticin and (+/-)-kavain on dopamine, 3,4- dihydroxyphenylacetic acid, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in striatal and cortical brain regions. *Planta Med*. 1998;64(6):507-10.
- Boonen G, Pramanik A, Riqler R, Haberlein H. Evidence for specific interactions between kavain and human cortical neurons monitored by fluorescence correlation spectroscopy. *Planta Med*. 2000;66(1):7-10.
- Boucher Y, Descroix V. Stomatodynie idiopathique. *Douleurs*. 2015;16(2):86-98.
- Boucher Y, Pionchon P. *Douleurs orofaciales: diagnostic et traitement*. Paris: CdP; 2006.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36.
- Brown AC, Onopa J, Holck P, Kaufusi P, Kabasawa D, Craig WJ, et al. Traditional kava beverage consumption and liver function tests in a predominantly Tongan population in Hawaii. *Clin Toxicol Phila*. 2007;45(5):549-56.
- Brüggemann F, Meyer HJ. Die analgetische wirkung der kawa-inhaltsstoffe dihydrokawain und dihydromethysticin. *Arzneim Forsch*. 1963;13:407-9.
- Buckley JP, Furgiuele AR, O'Hara MJ. Pharmacology of kava. 2. *Psychopharmacol Bull*. 1967;4(3):11-2.
- Cairney S, Clough AR, Maruff P, Collie A, Currie BJ, Currie J. Saccade and cognitive function in chronic kava users. *Neuropsychopharmacology*. 2003a;28(2):389-96.
- Cairney S, Maruff P, Clough AR, Collie A, Currie J, Currie BJ. Saccade and cognitive impairment associated with kava intoxication. *Hum Psychopharmacol*. 2003b;18(7):525-33.
- Clouatre DL. Kava kava: examining new reports of toxicity. *Toxicol Lett*. 2004;150(1):85-96.
- Clough AR, Bailie RS, Currie B. Liver function test abnormalities in users of aqueous kava extracts. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003a;41(6):821-9.
- Clough AR, Jacups SP, Wang Z, Burns CB, Bailie RS, Cairney SJ, et al. Health effects of kava use in an eastern Arnhem Land Aboriginal community. *Intern Med J*. 2003b;33(8):336-40.

- Cupp MJ, Tracy TS. *Dietary Supplements: Toxicology and Clinical Pharmacology*. New York: Springer Science & Business Media; 2002.
- Davies LP, Drew CA, Duffield P, Johnston GA, Jamieson DD. Kava pyrones and resin: studies on GABAA, GABAB and benzodiazepine binding sites in rodent brain. *Pharmacol Toxicol*. 1992;71(2):120-6.
- De Lard F. *Le kava (Piper methysticum): un débat d'actualité entre efficacité et toxicité [Thèse d'exercice en pharmacie]*. [Marseille]: Université d'Aix-Marseille; 2012.
- De Leo V, la Marca A, Morgante G, Lanzetta D, Florio P, Petraglia F. Evaluation of combining kava extract with hormone replacement therapy in the treatment of postmenopausal anxiety. *Maturitas*. 2001;39(2):185-8.
- Denham A, McIntyre M, Whitehouse J. Kava - the unfolding story: report on a work-in-progress. *J Altern Complement Med*. 2002;8(3):237-63.
- Descroix V, Boucher Y. Douleurs orofaciales idiopathiques, étiologies, physiopathologie et propositions thérapeutiques. *Douleur Analg*. 2016;29(1):2-9.
- Emser W, Bartylla K. Verbesserung der schlafqualität. Zur wirkung von kava-extrakt WS 1490 auf das schlafmuster bei gesunden. *TW Neurol Psychiatr*. 1991;5:636-42.
- Feltenstein MW, Lambdin LC, Ganzera M, Ranjith H, Dharmaratne W, Nanayakkara NP, et al. Anxiolytic properties of Piper methysticum extract samples and fractions in the chick social-separation-stress procedure. *Phytother Res*. 2003;17(3):210-6.
- Felter HW. *The eclectic materia medica, pharmacology and therapeutics*. Portland: Eclectic Materia Medica Publications; 1922.
- Ferger B, Boonen G, Häberlein H, Kuschinsky K. In vivo microdialysis study of (+/-)-kavain on veratridine-induced glutamate release. *Eur J Pharmacol*. 1998;347(2-3):211-4.
- Folmer F, Blasius R, Morceau F, Tabudravu J, Dicato M, Jaspars M, et al. Inhibition of TNF α -induced activation of nuclear factor κ B by kava (Piper methysticum) derivatives. *Biochem Pharmacol*. 2006;71(8):1206-18.
- Foo H, Lemon J. Acute effects of kava, alone or in combination with alcohol, on subjective measures of impairment and intoxication and on cognitive performance. *Drug Alcohol Rev*. 1997;16(2):147-55.
- Fragoulis A, Siegl S, Fendt M, Jansen S, Soppa U, Brandenburg L-O, et al. Oral administration of methysticin improves cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Redox Biol*. 2017;12:843-53.
- Frater AS. Medical aspects of kava. *Trans Proc Fiji Soc*. 1958;5(2):31-9.
- Garner LF, Klinger JD. Some visual effects caused by the beverage kava. *J Ethnopharmacol*. 1985;13(3):307-11.
- Garrett KM, Basmadjian G, Khan IA, Schaneberg BT, Seale TW. Extracts of kava (Piper methysticum) induce acute anxiolytic-like behavioral changes in mice. *Psychopharmacol Berl*. 2003;170(1):33-41.
- Gastpar M, Klimm HD. Treatment of anxiety, tension and restlessness states with Kava special extract WS 1490 in general practice: a randomized placebo-controlled double-blind multicenter trial. *Phytomedicine*. 2003;10(8):631-9.
- Geier FP, Konstantinowicz T. Kava treatment in patients with anxiety. *Phytother Res*.

- 2004;18(4):297-300.
- Gerrits MMJG, Vogelzangs N, van Oppen P, van Marwijk HWJ, van der Horst H, Penninx BWJH. Impact of pain on the course of depressive and anxiety disorders. *Pain*. 2012;153(2):429-36.
- Gleitz J, Beile A, Wilkens P, Ameri A, Peters T. Antithrombotic action of the kava pyrone (+)-kavain prepared from *Piper methysticum* on human platelets. *Planta Med*. 1997;63(1):27-30.
- Gleitz J, Friese J, Beile A, Ameri A, Peters T. Anticonvulsive action of (±)-kavain estimated from its properties on stimulated synaptosomes and Na⁺ channel receptor sites. *Eur J Pharmacol*. 1996;315(1):89-97.
- Goetz P. Traiter la dépression en 2018. *Phytothérapie*. 2018;16(1):38-44.
- Grace R. Kava-induced urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(5):906.
- Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC, et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain*. 2004;108(1-2):51-7.
- Gruenwald J, Mueller C, Skrabal J. Kava-Report-2003. In-depth investigation into EU member states market restrictions on Kava Products [Internet]. 2003 [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.ikec.org/sites/default/files/KavaReport2003.pdf>
- Grunze H, Langosch J, Schirmacher K, Bingmann D, Von Wegerer J, Walden J. Kava pyrones exert effects on neuronal transmission and transmembraneous cation currents similar to established mood stabilizers - a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001;25(8):1555-70.
- Guo L, Li Q, Xia Q, Dial S, Chan PC, Fu. Analysis of gene expression changes of drug metabolizing enzymes in the livers of F344 rats following oral treatment with kava extract. *Food Chem Toxicol*. 2009;47(2):433-42.
- Hänsel R. Characterisation and physiological activity of some kava constituents. *Pac Sci*. 1968;22:293-313.
- Hashimoto T, Suganuma M, Fujiki H, Yamada M, Kohno T, Asakawa Y. Isolation and synthesis of TNF- α release inhibitors from Fijian kava (*Piper methysticum*). *Phytomedicine*. 2003;10:309-17.
- Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope*. 2012;122(4):813-6.
- Heinze HJ, Münthe TF, Steitz J, Matzke M. Pharmacopsychological effects of oxazepam and kava-extract in a visual search paradigm assessed with event-related potentials. *Pharmacopsychiatry*. 1994;27(6):224-30.
- Hirota N, Ito K, Iwatsubo T, Green CE, Tyson CA, Shimoda N, et al. In vivo/in vitro scaling of alprazolam metabolism by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. *Biopharm Drug Dispos*. 2001;22(2):53-71.
- Holm E, Staedt U, Heep J, Kortsik C, Behne F, Kaske A, et al. [The action profile of D,L-kavain. Cerebral sites and sleep-wakefulness-rhythm in animals]. *Arzneim Forsch*. 1991;41(7):673-83.
- Homsey M, O'Connell K. Use and success of pharmacologic and non pharmacologic

- strategies for sleep problems. *J Am Acad Nurse Pr.* 2012;24:612-23.
- Huynh JC, Asgari MM, Moore MM. Sebrotropic eruption associated with use of oral kava kava supplement. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(7):816-8.
- Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. *Cephalalgia.* 2017;37(7):627-47.
- Jamieson DD, Duffield PH. Positive interaction of ethanol and kava resin in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1990a;17(7):509-14.
- Jamieson DD, Duffield PH. The antinociceptive actions of kava components in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1990b;17(7):495-507.
- Jappe U, Franke I, Reinhold D, Gollnick HP. Sebrotropic drug reaction resulting from kava-kava extract therapy: a new entity? *J Am Acad Dermatol.* 1998;38(1):104-6.
- Johnson TE, Hermanson D, Wang L, Kassie F, Upadhyaya P, O'Sullivan MG, et al. Lung tumorigenesis suppressing effects of a commercial kava extract and its selected compounds in A/J mice. *Am J Chin Med.* 2011;39(4):727-42.
- Johnson TE, Kassie F, O'Sullivan MG, Negia M, Hanson TE, Upadhyaya P, et al. Chemopreventive effect of kava on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone plus benzo[a]pyrene-induced lung tumorigenesis in A/J mice. *Cancer Prev Res Phila.* 2008;1(6):430-8.
- JORF. Décision du 13 mars 2003 portant interdiction de la mise sur le marché, à titre gratuit ou onéreux, de la délivrance et de l'utilisation à des fins thérapeutiques du kava (Kava-kava, Kawa-Kawa, Piper methysticum) et de produits en contenant, sous toutes formes, à l'exception des médicaments homéopathiques à des dilutions égales ou supérieures à la 5e dilution centésimale hahnemannienne [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decision/2003/3/13/SANM0320940S/jo/texte>
- Jussofie A, Schmitz A, Hiemke C. Kavapyrone enriched extract from Piper methysticum as modulator of the GABA binding site in different regions of rat brain. *Psychopharmacol Berl.* 1994;116(4):469-74.
- Kinzler E, Krömer J, Lehmann E. Effect of a special kava extract in patients with anxiety-, tension-, and excitation states of non-psychotic genesis. Double blind study with placebos over 4 weeks. *Arzneim Forsch.* 1991;41(6):584-8.
- Kormann EC, Amaral P de A, David M, Eifler-Lima VL, Cechinel Filho V, Campos Buzzi F. Kavain analogues as potential analgesic agents. *Pharmacol Rep.* 2012;64(6):1419-26.
- Kretzschmar R, Meyer HJ, Teschendorf HJ. Strychnine antagonistic potency of pyrone compounds of the kavaroot Piper methysticum Forst. *Experientia.* 1970;26(3):283-4.
- Kwon DJ, Ju SM, Youn GS, Choi SY, Park J. Suppression of iNOS and COX-2 expression by flavo-kawain A via blockade of NF- κ B and AP-1 activation in RAW 264.7 macrophages. *Food Chem Toxicol.* 2013;58:479-86.
- Lamey P-J, Freeman R, Eddie S-A, Pankhurst C, Rees T. Vulnerability and presenting symptoms in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99(1):48-54.
- LaPorte E, Sarris J, Stough C, Scholey A. Neurocognitive effects of kava (Piper methysticum): a systematic review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2011;26(2):102-11.
- Larkin M. Surgery patients at risk for herb-anaesthesia interactions. *Lancet.* 1999;354(9187):1362.

- Lebot V. L'histoire du kava commence par sa découverte. *J Société Océan.* 1989;88(1):89-114.
- Lebot V. The quality of Kava consumed in the South. *HerbalGram.* 2006;71:34-7.
- Lebot V, Cabalion P. Les Kavas de Vanuatu: cultivars de *Piper methysticum* Forst. Paris: ORSTOM; 1986.
- Lehmann E, Kinzler E, Friedemann J. Efficacy of a special Kava extract (*Piper methysticum*) in patients with states of anxiety, tension and excitedness of non-mental origin - A double-blind placebo-controlled study of four weeks treatment. *Phytomedicine.* 1996;3(2):113-9.
- Lehrl S. Clinical efficacy of kava extract WS®1490 in sleep disturbances associated with anxiety disorders - results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *J Affect Disord.* 2004;78(2):101-10.
- Leitzman P, Narayanapillai SC, Balbo S, Zhou B, Upadhyaya P, Shaik AA, et al. Kava Blocks 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced Lung Tumorigenesis in Association with Reducing O6-methylguanine DNA Adduct in A/J Mice. *Cancer Prev Res Phila.* 2014;7(1):86-96.
- Leung N. Acute urinary retention secondary to kava ingestion. *Emerg Med Australas.* 2004;16(1):94.
- Lewin L. Über *Piper methysticum* (Kawa). Berlin: A.Hirschwald ed; 1886.
- Ligresti A, Villano R, Allarà M, Ujváry I, Di Marzo V. Kavalactones and the endocannabinoid system: the plant-derived yangonin is a novel CB1 receptor ligand. *Pharmacol Res.* 2012;66(2):163-9.
- Lim TK. *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants.* Dordrecht: Springer; 2016.
- Liu ZB, Xu X, Li XS, Liu SM, Simoneau AR, He F, et al. Kava chalcone, flavokawain A, inhibits urothelial tumorigenesis in the UPII-SV40T transgenic mouse model. *Cancer Prev Res Phila.* 2013;6(12):1365-75.
- Malsch U, Kieser M. Efficacy of kava-kava in the treatment of non-psychotic anxiety, following pretreatment with benzodiazepines. *Psychopharmacol Berl.* 2001;157(3):277-83.
- Martin HB, McCallum M, Stofer WD, Eichinger MR. Kavain attenuates vascular contractility through inhibition of calcium channels. *Planta Med.* 2002;68(9):784-9.
- Martin HB, Stofer WD, Eichinger MR. Kavain inhibits murine airway smooth muscle contraction. *Planta Med.* 2000;66(7):601-6.
- Mathews JD, Riley MD, Fejo L, Munoz E, Milns NR, Gardner ID, et al. Effects of the heavy usage of kava on physical health: summary of a pilot survey in an aboriginal community. *Med J Aust.* 1988;148(11):548-55.
- Matsuda H, Hirata N, Kawaguchi Y, Naruto S, Takata T, Oyama M, et al. Melanogenesis stimulation in murine B16 melanoma cells by Kava (*Piper methysticum*) rhizome extract and kavalactones. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(4):834-7.
- Meredith MJ. Herbal nutraceuticals: a primer for dentists and dental hygienists. *J Contemp Dent Pr.* 2001;2(2):1-24.
- Meseguer E, Taboada R, Sánchez V, Mena MA, Campos V, García de Yébenes J. Life-threatening parkinsonism induced by kava-kava. *Mov Disord.* 2002;17(1):195-6.

- Meyer HJ, May HU. Lokalanaesthetische Eigenschaften nattirlicher Kawa-Pyrone Local anesthetic properties of natural kawa pyrones. *Klin Wochenschr.* 1964;42(8):407.
- Meyer HJ, Meyer-Burg J. Hemmung des elektrokrampfes durch die kawa-pyrone dihydromethysticin und dihydrokawain. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1964;148:97-110.
- Münste TF, Heinze HJ, Matzke M, Steitz J. Effects of oxazepam and an extract of kava roots (*Piper methysticum*) on event-related potentials in a word recognition task. *Neuropsychobiology.* 1993;27(1):46-53.
- Nabhan AB. Enigma of myofascial pain-dysfunction syndrome - A revisit of review of literature. *Asian Pac J Health Sci.* 2018;5(1):7.
- Narayanapillai SC, Leitzman P, O'Sullivan MG, Xing C. Flavokawains A and B in kava, not dihydro-methysticin, potentiate acetaminophen-induced hepatotoxicity in C57BL/6 mice. *Chem Res Toxicol.* 2014;27(10):1871-6.
- Nerurkar PV, Dragull K, Tang C-S. In vitro toxicity of kava alkaloid, pipermethystine, in HepG2 cells compared to kavalactones. *Toxicol Sci.* 2004;79(1):106-11.
- Neuhaus W, Ghaemi Y, Schmidt T, Lehmann E. Treatment of perioperative anxiety in suspected breast carcinoma with a phytogetic tranquilizer. *Zentralbl Gynakol.* 2000;122(11):561-5.
- Noor NA. Anxiolytic action and safety of kava: effect on rat brain acetylcholinesterase activity and some serum biochemical parameters. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2010;4(11):823-8.
- Norton SA, Ruze P. Kava dermatopathy. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(1):89-97.
- Nowacki L.C, Worfel P.R, Martins P.F.A, Santos R.S, Stechman-Neto J, de Souza W.M, et al. Analgesic effect of *Hypericum perforatum*, *Valeriana officinalis* and *Piper methysticum* for orofacial pain. *Braz J Oral Sci.* 2015;14(1):60-5.
- O'Donnell-Jasmin L. Faire équipe Face à la Douleur Chronique: Un Ouvrage Conçu Pour les Patients et écrit Par Leurs Professionnels de la Santé. Laval: Les Productions Odon, Incorporated; 2010.
- Pearl PL, Drillings M, Conry JA. Herbs in epilepsy: Evidence for efficacy, toxicity, and interactions. *Semin Pediatr Neurol.* 2011;18:203-8.
- Pionchon P, Melin C. La prise en charge des douleurs orofaciales en France : vers une démarche intégrée. *Actual Odonto-Stomatol.* 2011;(256):377-87.
- Pittler MH, Ernst E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(1):84-9.
- Pittler MH, Ernst E. Kava extract for treating anxiety. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD003383.
- Pollastri MP, Whitty A, Merrill JC, Tang X, Ashton TD, Amar S. Identification and characterization of kava-derived compounds mediating TNF-alpha suppression. *Chem Biol Drug Des.* 2009;74(2):121-8.
- Prescott J, Jamieson D, Emdur N, Duffield P. Acute effects of kava on measures of cognitive performance, physiological function and mood. *Drug Alcohol Rev.* 1993;49-57.
- Raymond I, Nielsen TA, Lavigne G, Manzini C, Choinière M. Quality of sleep and its daily relationship to pain intensity in hospitalized adult burn patients. *Pain.* 2001;92(3):381-8.

- Rex A, Morgenstern E, Fink H. Anxiolytic-like effects of kava-kava in the elevated plus maze test - a comparison with diazepam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(5):855-60.
- Rodríguez de Rivera Campillo E, López-López J, Chimenos-Küstner E. Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*. 2010;49(1):19-29.
- Russell PN, Barker D, Singh NN. The effects of kava on alerting and speed of access of information from long-term memory. *Bull Psychon Soc*. 1987;25(4):236-7.
- Russmann S, Barguil Y, Cabalion P, Kritsanida M, Duhet D, Lauterburg BH. Hepatic injury due to traditional aqueous extracts of kava root in New Caledonia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(9):1033-6.
- Saletu B, Grünberger J, Linzmayer L, Anderer P. EEG-Brain mapping, psychometric and psychophysiological studies on central effects of kavain - a kava plant derivative. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 1989;4(3):169-90.
- Sarris J, Kavanagh DJ, Byrne G, Bone KM, Adams J, Deed G. The Kava Anxiety Depression Spectrum Study (KADSS): a randomized, placebo-controlled crossover trial using an aqueous extract of *Piper methysticum*. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;205(3):399-407.
- Sarris J, LaPorte E, Schweitzer I. Kava: a comprehensive review of efficacy, safety, and psychopharmacology. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45(1):27-35.
- Sarris J, Scholey A, Schweitzer I, Bousman C, Laporte E, Ng C, et al. The acute effects of kava and oxazepam on anxiety, mood, neurocognition; and genetic correlates: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Hum Psychopharmacol*. 2012;27(3):262-9.
- Sarris J, Stough C, Bousman CA, Wahid ZT, Murray G, Teschke R, et al. Kava in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(5):643-8.
- Scala A, Checchi L, Montevicchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(4):275-91.
- Schelosky L, Raffauf C, Jendroska K, Poewe W. Kava and dopamine antagonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(5):639-40.
- Schmidt M. Are kavalactones the hepatotoxic principle of kava extracts? The pitfalls of the glutathione theory. *J Altern Complement Med*. 2003;9(2):183-7.
- Schmidt M, Morgan M, Bone K, McMillan J. Kava: a risk-benefit assessment. In: Mills S, Bone K, éditeurs. *The essential Guide to Herbal Safety*. Edinburgh: Elsevier; 2005. p. 155-201.
- Schmidt P, Boehncke WH. Delayed-type hypersensitivity reaction to kava-kava extract. *Contact Dermatis*. 2000;42:363-4.
- Schulze J, Raasch W, Siegers C-P. Toxicity of kava pyrones, drug safety and precautions - a case study. *Phytomedicine*. 2003;10 Suppl 4(4):68-73.
- Seitz U, Ameri A, Pelzer H, Gleitz J, Peters T. Relaxation of evoked contractile activity of isolated guinea-pig ileum by (+/-)-kavain. *Planta Med*. 1997a;63(4):303-6.

- Seitz U, Schule A, Gleitz J. [3H]-monoamine uptake inhibition properties of kava pyrones. *Planta Med.* 1997b;63(6):548-9.
- Sibon I, Rosier E, Orgogozo JM. Syndrome méningé après absorption de kava-kava. *Rev Neurol (Paris)*. 2002;158(121):1205-6.
- Siméoni P, Lebot V. Buveurs de kava. *Port Vila: Géo-consulte*; 2014.
- Singh YN. Effects of kava on neuromuscular transmission and muscle contractility. *J Ethnopharmacol.* 1983;7(3):267-76.
- Singh YN, Singh NN. Therapeutic potential of kava in the treatment of anxiety disorders. *CNS Drugs.* 2002;16(11):731-43.
- Smith KK, Dharmaratne HR, Feltenstein MW, Broom SL, Roach JT, Nanayakkara NP, et al. Anxiolytic effects of kava extract and kavalactones in the chick social separation-stress paradigm. *Psychopharmacol Berl.* 2001;155(1):86-90.
- Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal Remedies in the United States: Potential Adverse Interactions With Anticancer Agents. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2489-503.
- Steiner GG. The correlation between cancer incidence and kava consumption. *Hawaii Med J.* 2000;59(11):420-2.
- Strahl S, Ehret V, Dahm HH, Maier KP. Necrotizing hepatitis after taking herbal remedies. *Dtsch Med Wochenschr.* 1998;123(47):1410-4.
- Sullivan J, Romm J, Reilly M. A brief report of student research: mechanism of analgesic effect and efficacy and anesthesia interactions of kava in the male Sprague-Dawley rat. *Dimens Crit Care Nurs.* 2009;28(3):138-40.
- Tang X, Amar S. Kavain Inhibition of LPS-Induced TNF- α via ERK/LITAF. *Toxicol Res.* 2016;5(1):188-96.
- Tang YX, Simoneau AR, Xie J, Shahandeh B, Zi XL. Effects of the kava chalcone flavokawain A differ in bladder cancer cells with wild-type versus mutant p53. *Cancer Prev Res Phila Pa.* 2008;1(6):439-51.
- Temple MD, Fagerlund K, Saewyc E. A national survey of certified registered nurse anesthetists' knowledge, beliefs, and assessment of herbal supplements in the anesthesia setting. *AANA J.* 2005;73(5):368-77.
- Teschke R. Kava, kavapyrones and toxic liver injury. *Z Gastroenterol.* 2003;41(5):395-404.
- Teschke R, Genthner A, Wolff A. Kava hepatotoxicity: Comparison of aqueous, ethanolic, acetic kava extracts and kava-herbs mixtures. *J Ethnopharmacol.* 2009;123(3):378-84.
- Teschke R, Lebot V. Proposal for a Kava Quality Standardization Code. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(10):2503-16.
- Teschke R, Qiu SX, Lebot V. Herbal hepatotoxicity by kava: Update on pipermethystine, flavokavain B, and mould hepatotoxins as primarily assumed culprits. *Dig Liver Dis.* 2011;43(9):676-81.
- Thompson R, Ruch W, Hasenöhrl RU. Enhanced cognitive performance and cheerful mood by standardized extracts of *Piper methysticum* (Kava-kava). *Hum Psychopharmacol.* 2004;19(4):243-50.
- Triolet J, Shaik AA, Gallaher DD, O'Sullivan MG, Xing C. Reduction in colon cancer risk by

- consumption of kava or kava fractions in carcinogen-treated rats. *Nutr Cancer*. 2012;64(6):838-46.
- Uebelhack R, Franke L, Schewe HJ. Inhibition of platelet MAO-B by kava pyrone-enriched extract from *Piper methysticum* Forster (kava-kava). *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(5):187-92.
- Vickers ER, Boocock H. Chronic orofacial pain is associated with psychological morbidity and negative personality changes: a comparison to the general population. *Aust Dent J*. 2005;50(1):21-30.
- Volz HP, Kieser M. Kava-kava extract WS®1490 versus placebo in anxiety disorders - a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial. *Pharmacopsychiatry*. 1997;30(1):1-5.
- Walden J, von Wegerer J, Winter U, Berger M. Actions of kavain and dihydromethysticin on ipsapirone-induced field potential changes in the hippocampus. *Hum Psychopharmacol*. 1997;12(3):265-70.
- Warnecke G. Psychosomatische dysfunktionen im weiblichen klimakterium. Klinische wirksamkeit und verträglichkeit von kawa-extrakt WS 1490. *Fortschr Med*. 1991;109(4):119-22.
- Warter S. Etude de populations exposées au Kava en Nouvelle-Calédonie et à Futuna.: Contribution à la connaissance de la toxicité du Kava [Thèse d'exercice en médecine générale]. [Strasbourg]: Université Louis Pasteur; 2003.
- Weiss J, Sauer A, Frank A, Unger M. Extracts and kavalactones of *Piper methysticum* G. Forst (kava-kava) inhibit P-glycoprotein in vitro. *Drug Metab Dispos*. 2005;33(11):1580-3.
- Whitton PA, Lau A, Salisbury A, Whitehouse J, Evans CS. Kava lactones and the kava-kava controversy. *Phytochemistry*. 2003;64(3):673-9.
- Witte S, Loew D, Gaus W. Meta-analysis of the efficacy of the acetonetic kava-kava extract WS1490 in patients with non-psychotic anxiety disorders. *Phytother Res*. 2005;19(3):183-8.
- World Health Organization. Assessment of the risk of hepatotoxicity with kava products. Geneva: WHO Document Production Services; 2007.
- Wu D, Yu L, Nair MG, DeWitt DL, Ramsewak RS. Cyclooxygenase enzyme inhibitory compounds with antioxidant activities from *Piper methysticum* (kava kava) roots. *Phytomedicine*. 2002;9(1):41-47.
- Zhao X, Chao YL, Wan QB, Chen XM, Su P, Sun J, et al. Flavokawain B induces apoptosis of human oral adenoid cystic cancer ACC-2 cells via up-regulation of Bim and down-regulation of Bcl-2 expression. *Can J Physiol Pharmacol*. 2011;89(12):875-883.
- Zi X, Simoneau AR. Flavokawain A, a novel chalcone from kava extract, induces apoptosis in bladder cancer cells by involvement of Bax protein-dependent and mitochondria-dependent apoptotic pathway and suppresses tumor growth in mice. *Cancer Res*. 2005;65(8):3479-86.

Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ni improbation de la Faculté de Chirurgie Dentaire.

Frot Valentine. Intérêt du kava en thérapeutique. 2018, 73 p. : ill., graph., tabl. Réf. Biblio. : 63 - 72

Sous la direction de M. le Professeur Yves BOUCHER

Th : Chir Dent. : Paris 7 : 2018

RESUME :

Le kava (*Piper methysticum*) désigne une plante originaire d'Océanie connue pour son action anesthésique buccale et ses effets physiologiques relaxants. Avant d'être une plante médicinale, c'est d'abord une plante d'une grande importance socio-culturelle pour les populations locales.

En occident, le kava a été utilisé contre l'anxiété et la dépression, avant d'être interdit dans quelques pays à cause du risque d'hépatotoxicité. Concernant les douleurs orofaciales chroniques, ses propriétés antalgiques et anxiolytiques pourraient rapprocher son indication de certaines douleurs à comorbidité anxio-dépressive et certaines études laissent entrevoir l'espoir d'une nouvelle voie thérapeutique dans la prise en charge de ces douleurs résistantes.

C'est dans ce contexte que ce travail tente de mettre en avant l'intérêt du kava en thérapeutique, à travers une analyse des études pharmacologiques relatives au kava. L'analyse de questionnaires remplis dans 3 bars à kava différents de Nouvelle-Calédonie au cours d'un mois d'enquête a permis de recueillir des données « à dire de consommateurs » visant à découvrir la place du kava dans la vie calédonienne et de répertorier certains effets, notamment buccaux, sur la santé des consommateurs.

TITRE en anglais : benefit of kava in therapeutics

DISCIPLINE : Sciences biologiques, Pharmacologie

MOTS-CLES Français : kava (FMeSH) ; thérapeutique (FMeSH) ; douleur chronique (FMeSH) ; thérapies complémentaires (FMeSH) ; stomatodynie (FMeSH) ; analgésiques (FMeSH) ; anxiolytiques (FMeSH) ; algie faciale (FMeSH).

MOTS-CLES Anglais : kava (MeSH) ; therapeutics (MeSH) ; chronic pain (MeSH) ; complementary therapies (MeSH) ; burning mouth syndrome (MeSH) ; analgesics (MeSH) ; anti-anxiety agents (MeSH) ; facial pain (MeSH).
