



HAL
open science

Khat : une plante psychotrope de l 'Afrique de l'Est

Anissa Mohamed Zaki

► **To cite this version:**

Anissa Mohamed Zaki. Khat : une plante psychotrope de l 'Afrique de l'Est. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-03989961

HAL Id: dumas-03989961

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03989961>

Submitted on 15 Feb 2023

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

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 31 JANVIER 2023

PAR

Mme MOHAMED ZAKI Anissa

Née le 14 juillet 1996 à Madagascar

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

KHAT : UNE PLANTE PSYCHOTROPE DE L'AFRIQUE DE L'EST

JURY :

Président : Docteur **BAGHDIKIAN** Béatrice

Membres : Docteur **GARAYEV** Elnur

Docteur **LECAILLET** Laurine

Docteur **PERETTI** Claire

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	-----------------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

REMERCIEMENTS

À Docteur BAGHDIKIAN. Je vous remercie d'accepter la présidence des jurys. C'est un honneur pour moi de vous avoir à ma soutenance.

À Docteur GARAYEV. Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de diriger ma thèse. Je suis particulièrement honorée d'avoir un directeur au parcours exemplaire. Merci d'avoir cru en moi.

À Docteur LECAILLET et Docteur PERETTI.

Je suis enchantée de vous avoir comme membres de jurys. Je tiens à vous remercier pour la confiance et le soutien que vous m'accordez. Vous m'avez appris l'art du métier. C'est grâce à vous que j'apprécie autant la pharmacie.

A toute l'équipe de la pharmacie LECAILLET.

Merci pour votre soutien les filles. Avec une telle équipe, on ne peut qu'aller plus loin.

À ma famille et mes amis, je vous remercie d'avoir contribué de près et de loin à ma réussite.

À mes sœurs. Merci d'être présentes à chaque instant de ma vie. Vous m'avez épaulé et créé un environnement propice à ma réussite. À vos côtés, tout devient possible.

À mes (beaux)-frères. Je vous remercie pour toutes les belles choses que vous faites pour moi. Vous incarnez le mot « famille ».

À Imane. Je suis tellement reconnaissante de t'avoir comme amie. Tu m'as soutenu et épaulé durant toutes nos études. Merci de m'avoir accompagné dans mes projets. J'espère qu'on en réalisera bien plus, ensemble !

À mon conjoint. Tu as toujours eu les mots justes pour me motiver. Merci pour ton soutien.

À mes chers parents. Je vous remercie pour tout !

Merci de m'avoir appris à me surpasser.

Vous êtes le symbole de toutes mes réussites. Je vous aime.

SOMMAIRE

PARTIE 1 : PRÉSENTATION DE LA PLANTE	19
I. LE KHAT : HISTORIQUE ET CONSOMMATION	19
1. ORIGINE ET DECOUVERTE DE LA PLANTE	19
2. MODE DE CONSOMMATION DU KHAT.....	22
2.1. MASTICATION DE FEUILLES FRAICHES.....	22
2.2. MASTICATION DE GALETTES	22
2.3. INFUSION DE FEUILLES	23
2.4. INHALATION DE FUMÉES.....	23
3. RITES ET COUTUMES AUTOUR DU KHAT	23
II. CLASSIFICATION BOTANIQUE	27
1. ORDRE DES CELASTRALES	27
2. FAMILLE DES CELASTRACEES	28
3. SOUS FAMILLE DES CELASTROIDEAE.....	28
4. GENRE <i>CATHA</i>	28
5. ESPECE <i>CATHA EDULIS</i>	28
5.1. HISTORIQUE ET NOMENCLATURE	28
5.2. DESCRIPTION BOTANIQUE	29
5.2.1. LES FEUILLES.....	30
5.2.2. LES FLEURS	33
5.3. REPARTITION GEOGRAPHIQUE.....	35
5.4. CULTURE ET RECOLTE DE LA PLANTE.....	36
III. COMPOSITION PHYTOCHIMIQUE	40
1. GENERALITES HISTORIQUES	40
2. PHYTOCHIMIE ACTUELLE DU KHAT	44
2.1. METABOLITES SECONDAIRES	45
2.1.1. ALCALOÏDES.....	45
2.1.1.1. DERIVES DE LA PHENYLALKYLAMINE	45
2.1.1.1.1. PHENYLPROPYLAMINES.....	46
2.1.1.1.1.1. CATHINONE	46
2.1.1.1.1.2. CATHINE.....	47
2.1.1.1.1.3. AUTRES	48
2.1.1.1.2. PHENYLPENTYLAMINES.....	49
2.1.1.2. DERIVES DES CATHEDULINES	50
2.1.2. POLYPHENOLS	52
2.1.2.1. FLAVONOÏDES	52
2.1.2.2. TANINS	53
2.1.3. TERPENOÏDES	53
2.1.3.1. QUINONES TRITERPENOÏDES.....	53
2.1.3.2. HUILE ESSENTIELLE.....	53

2.2.	METABOLITES PRIMAIRES	53
2.2.1.	ACIDES AMINES ET SUCRES	53
2.2.2.	VITAMINES ET MINERAUX	54
PARTIE 2 : PRÉSENTATION DE LA DROGUE VEGETALE		55
I. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES.....		55
1.	PHARMACOLOGIE GENERALE	55
1.1.	PHARMACOCINETIQUE DES PHENYLPROPYLAMINOALCALOÏDES DU KHAT	55
1.2.	PHARMACODYNAMIE DU KHAT	59
1.2.1.	ACTION AMPHETAMINE-LIKE.....	59
1.2.1.1.	PROPRIETES AMPHETAMINIQUES SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL	59
1.2.1.2.	PROPRIETES AMPHETAMINIQUES SUR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME.....	59
1.2.2.	ACTION SUR LA TRANSMISSION NEURONALE.....	60
1.2.2.1.	ACTION SUR LES TRANSMISSIONS DOPAMINERGIQUES	60
1.2.2.2.	ACTION SUR LES TRANSMISSIONS NORADRENERGIQUES	62
1.2.2.3.	ACTION SUR LES TRANSMISSIONS SEROTONINERGIQUES	62
1.2.2.4.	ACTION BLOQUANTE MOTRICE ET ANESTHESIQUE.....	63
1.2.3.	EFFETS COMPORTEMENTAUX	63
1.2.3.1.	EFFETS STIMULANTS	63
1.2.3.2.	EFFET ANOREXIGENE.....	65
1.2.4.	EFFET ANALGESIQUE.....	66
1.2.5.	EFFETS SUR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME	66
1.2.5.1.	EFFETS CARDIOVASCULAIRES	66
1.2.5.2.	EFFET SUR LE METABOLISME.....	68
1.2.5.3.	EFFETS SUR LE SYSTEME REPRODUCTEUR	70
1.2.5.4.	AUTRES EFFETS	72
2.	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	72
2.1.	EFFETS PSYCHIQUES	72
2.1.1.	PHASE TONIQUE.....	73
2.1.2.	PHASE DEPRESSIVE.....	73
2.2.	EFFETS NEUROLOGIQUES.....	74
2.3.	EFFETS CARDIORESPIRATOIRES	74
2.4.	EFFETS DIGESTIFS.....	75
2.5.	EFFETS GENITO-URINAIRES	76
2.6.	EFFETS CHEZ LA FEMME ENCEINTE OU ALLAITANTE	77
2.7.	EFFETS DIVERS	78
II. THÉRAPEUTIQUE ET DÉRIVÉS		79
1.	USAGE MEDICAL DU KHAT.....	79
2.	MEDICAMENTS COMMERCIALISES	79
2.1.	METHYLPHENIDATE	79
2.2.	BUPROPION.....	81

3.	DROGUES : CATHINONES DE SYNTHÈSE	82
3.1.	METHCATHINONE.....	85
3.2.	MEPHEDRONE.....	85
III.	TOXICOLOGIE.....	88
1.	INTOXICATIONS	88
1.1.	COMPLICATIONS AIGÛES	88
1.2.	COMPLICATIONS CHRONIQUES	89
2.	DEPENDANCE	90
3.	TOLERANCE.....	90
4.	SEVRAGE	91
5.	POLYTOXICOMANIE.....	91
PARTIE 3 : ENJEU POLITIQUE ET SOCIO-ÉCONOMIQUE.....		92
I.	IMPACT DE L'UTILISATION DU KHAT EN AFRIQUE DE L'EST.....	92
1.	REPERCUSSIONS ECONOMIQUES	92
2.	REPERCUSSIONS SOCIALES	93
II.	LEGISLATION AUTOUR DU KHAT DANS LE MONDE.....	94
1.	LEGISLATION ACTUELLE EN AFRIQUE ET EN PENINSULE ARABIQUE.....	94
2.	LEGISLATION ACTUELLE DANS LE RESTE DU MONDE.....	95
2.1.	EN EUROPE.....	96
2.2.	EN FRANCE.....	97
2.3.	AUX ÉTATS-UNIS	98
2.4.	EN CHINE	98
III.	CONTROVERSE ENTRE ADDICTION ET ART DE VIVRE	99
1.	LUTTE CONTRE LE DEVELOPPEMENT DU KHAT EN AFRIQUE.....	99
2.	LUTTE CONTRE LA MONDIALISATION DU KHAT	100
CONCLUSION.....		101
ANNEXES.....		110
SERMENT DE GALIEN.....		117

Liste des figures

Figure 1 : Liste de dénominations du khat en 1978 (8)	20
Figure 2 : Séance de khat dans le mufredge (1)	24
Figure 3 : Chique de khat qui déforme la joue du consommateur (13)	25
Figure 4 : Arbuste de khat (25)	29
Figure 5 : Feuilles de khat (13)	30
Figure 6 : Coupe transversale d'une feuille de khat (28)	32
Figure 7 : Éléments caractéristiques de la poudre de khat (28)	33
Figure 8 : Inflorescences de khat (14)	34
Figure 9 : Capsule et graines ailées de <i>Catha edulis</i> (29)	34
Figure 10 : Les principaux pays cultivateurs et consommateurs de l'Afrique de l'Est	36
Figure 11 : Botte de khat enveloppée dans des feuilles de bananier (31)	38
Figure 12 : Quatre variétés de <i>Catha edulis</i> en fonction de la couleur des feuilles (32)	39
Figure 13 : Les qualités de khat d'Éthiopie (14)	39
Figure 14 : (+)-norpseudoéphédrine ou cathine (33)	40
Figure 15 : S- α -aminopropiophénone ou cathinone	42
Figure 16 : Schéma d'extraction du khat (33)	43
Figure 17 : Schéma d'extraction des alcaloïdes (35)	44
Figure 18 : Les alcaloïdes du khat (38)	45
Figure 19 : (S)- α -aminopropiophénone ou cathinone (41)	46
Figure 20 : Amphétamine (41)	46
Figure 21 : (1S,2S)-(+)-norpseudoéphédrine ou cathine (41)	46
Figure 22 : (1R,3S)-(-)-noréphédrine (41)	47
Figure 23 : (-)-R-noradrénaline (41)	47
Figure 24 : N-méthylation de la cathine et de la noréphédrine (44)	48
Figure 25 : Réaction métabolique (1) et réaction de décomposition de la cathinone (2-3) (33)	49
Figure 26 : Les phénylpentylamines (41)	49
Figure 27 : les khatamines du khat (42)	50
Figure 28 : Structure de l'eunyminol et des cathédulines K1 et K2 (41,45)	51
Figure 29 : Structure de flavonoïdes du khat (33)	52
Figure 30 : Concentrations plasmatiques de cathinone en fonction du temps chez 5 khateurs (49)	56
Figure 31 : Les profils de concentration plasmatique en fonction du temps pour la cathinone (a), la cathine (b) et la noréphédrine (c) chez quatre sujets (51)	57
Figure 32 : Métabolisme de la cathinone (52)	58
Figure 33 : Effet de la (-)-cathinone, de la (+)-norpseudoéphédrine et de la (+)-amphétamine, à la concentration de 4 $\mu\text{mol/L}$, sur la radioactivité de tissu du noyau caudé de lapin marqué à la dopamine tritiée (56)	60
Figure 34 : Effet chez l'homme de la mastication de khat (équivalent à 0.8 mg de cathinone/kg)	67
Figure 35 : Réponses vasoconstrictrices d'une portion d'aorte isolée d'un cobaye	67
Figure 36 : Mécanismes de vasoconstriction de la cathinone (68)	68
Figure 37 : Effets du khat et de la cathinone sur la glycémie (70)	69
Figure 38 : Structure chimique du méthylphénidate (93)	79
Figure 39 : Mélange racémique de bupropion (103)	81
Figure 40 : Structure générale d'un dérivé de la cathinone	83

Figure 41 : Exemple de synthèse de méthcathinone	85
Figure 42 : Structure chimique de la méphédrone et ses apparentés (112).....	86
Figure 43 : Synthèse stéréosélective de (S)-4-méthylcathinone (112)	86
Figure 44 : Poudre de méphédrone (114)	87
Figure 45 : Les effets toxiques du khat sur l'organisme (118)	89
Figure 46 : Risques de la consommation du khat chez les jeunes (4).....	93
Figure 47 : Le commerce du khat en Afrique et en péninsule arabique (128).....	95
Figure 48 : Contrôles et estimations des saisies de khat en Europe et en Norvège (135,137).....	97

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résumé des noms botaniques appliqués au khat (5).....	29
Tableau 2 : Caractéristiques des cathédulines identifiées (45).....	52
Tableau 3 : Les dérivés de synthèse de la cathinone (108).....	83
Tableau 4 : Les complications somatiques et psychiatriques des cathinones de synthèse (110).....	84
Tableau 5 : Statut juridique du khat en Europe en 2012 (134)	96

Liste des abréviations

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

APG : Angiosperm Phylogeny Group ou classification phylogénétique moléculaire des Angiospermes

SNC : Système Nerveux Central

HPLC : Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance

ICV : Intra-Cérébro-Ventriculaire

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

AMPC : Adénosine Monophosphate cyclique

MPH : Méthylphénidate

TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

NPS : Nouvelles Substances Psychoactives

ONU DC : Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime

OICS : Organe International de Contrôle des Stupéfiants

UE : Union Européenne

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

DEA : Drug Enforcement Administration

ONG : Organisation Non Gouvernementale

Le Khat (*Catha edulis*) est un arbuste florifère au feuillage persistant, cultivé en Afrique de l'Est et dans le sud-ouest de la péninsule arabique.

Probablement originaire des hauts plateaux d'Éthiopie où il croît spontanément, il aurait été introduit au Yémen entre le XIII^e et le XV^e siècle (1).

Cet arbuste est également connu sous le nom de Cat, Chat, Murungu, Miraa et thé des Abyssins selon les régions (2).

Depuis des siècles, les feuilles et les jeunes pousses sont machées pour bénéficier des effets stimulants.

Un savant perse, Abu Rayhan al-Biruni, considéré comme le premier des anthropologues du Xe siècle a indiqué que l'usage du Khat contribue à la bonne santé physique, et à la lutte contre l'obésité et la dépression.

Face à ces usages thérapeutiques traditionnels et marginaux, un phénomène social s'est développé autour de « séance de khat » où la consommation de ce dernier permettrait « d'attiser l'intelligence » (1).

Le khat fait ainsi partie intégrante des traditions et de la vie sociale de certaines populations comme celles du Yémen, du Kenya, de l'Éthiopie et de la Somalie.

Au-delà des rituels, l'utilisation excessive du Khat soulève des problèmes sanitaires et socio-économiques dans des pays qui comptent parmi les plus pauvres du monde.

Certes, la culture de ce dernier participe au développement de l'économie du pays mais sa consommation est controversée dans la mesure où les effets psychoactifs obtenus peuvent engendrer une toxicomanie qui pousse la population à en consommer davantage. L'économie des ménages est alors en danger, plongeant les familles dans une pauvreté extrême.

De plus, la migration massive des populations de la Corne de l'Afrique a permis la propagation de son usage en Europe et dans le reste du monde (2).

Dans ce travail, nous allons mettre en évidence l'impact de la consommation du Khat autant dans les pays d'origine que dans le reste du monde.

Dans un premier temps, nous étudierons cette plante en nous intéressant à son historique (de sa découverte à son usage), à ses caractéristiques botaniques ainsi qu'à ses composants phytochimiques.

Des dérivés de synthèse ont été développés à partir de cette plante, en se basant sur la structure chimique de ses alcaloïdes qui sont responsables des effets psychotropes, similaires à ceux de l'amphétamine. C'est cette dernière caractéristique qui lui a valu d'être classé parmi les stupéfiants par plusieurs pays comme la France (3).

Au-delà des effets néfastes, les travaux à partir des principes actifs ont aussi permis d'avoir des vertus thérapeutiques.

Nous verrons donc, dans un second temps, les propriétés pharmacologiques du Khat, les effets toxiques de sa consommation et l'exploitation de ses alcaloïdes pour le développement de drogues de synthèse et de médicaments.

La dernière partie sera consacrée à l'enjeu politique et socio-économique de la culture et la consommation du Khat qui partage le monde. Nous verrons ses répercussions sur le plan social et économique en Afrique de l'Est ainsi que la législation mise en place dans plusieurs pays du monde et les moyens de lutte contre le développement et la mondialisation de la plante. Il est tout de même important qu'on connaisse la place qu'occupe le khat dans notre pays. On traitera également son statut juridique actuel, en France et en Europe.

PARTIE 1 : PRÉSENTATION DE LA PLANTE

I. LE KHAT : HISTORIQUE ET CONSOMMATION

1. Origine et découverte de la plante

Le khat est un arbuste dont l'origine est difficile à établir car il n'existe pas d'ouvrage ancien qui détermine avec certitude la provenance et l'usage de celui-ci.

Selon les récits des conteurs de fable, l'origine de la plante alterne entre l'Éthiopie et le Yémen.

Le khat serait originaire des zones tropicales de l'Afrique orientale, en Abyssinie, qui est connue comme l'actuelle Éthiopie. Elle y pousse de manière sauvage le long des berges puis introduit dans les régions montagneuses du Yémen du sud (4).

L'historien Ibn Fadl Allah al-'Umari a décrit dans son ouvrage *Masalik al-Absar* le khat, comme étant un des arbres d'Abyssinie qui « ne porte pas de fruits, mais on mange les jeunes pousses tendres. Il stimule l'intelligence et donne du bonheur ; il permet de rester presque sans manger, boire ou avoir des rapports sexuels » (5).

Il a été rapporté que la plante fut introduite au Yémen en 1430 par un missionnaire musulman d'Harar (province éthiopienne), adepte de khat, le *Cheik Ibrahim Abou Zarbay* (6).

Une légende raconte qu'un musulman d'Abyssinie confit à un savant abyssin son expédition au Yémen où il fut sollicité par le souverain. Le roi lui a demandé quelques pousses de l'arbre du khat, en échange de ses faveurs. Il envoya alors quelqu'un chercher une bouture en Abyssinie. Celle-ci fut plantée au Yémen et récoltée par la suite. Mais le roi refusa la consommation du khat, après avoir pris connaissance des effets qui peuvent nuire à certains de ses plaisirs : le désir de manger, de boire et d'avoir des relations sexuelles (5).

Les musulmans d'Harar pensent que le khat a été découvert à la suite d'invocations divines. Ils racontent que deux saints demandèrent à Dieu d'alléger leur fatigue lors de leurs prières nocturnes. Ce dernier envoya des anges qui leur révéla le khat.

Ils acclamaient donc les vertus de la plante qui leur permettaient de poursuivre leurs prières et leurs méditations toute la nuit sans succomber au sommeil.

Une tradition issue de cette région rapporte que le khat possède 501 vertus thérapeutiques coïncidant avec la valeur numérique de son nom arabe : $Ga-a-t = 400+100+1$ (5).

Il existe différentes translittérations et appellations attribuées au khat qui démontrent l'existence d'une diversité de zone de culture. Il est présent dans plusieurs autres pays comme la Somalie, la Djibouti, le Kenya, l'Ouganda, la Tanzanie jusqu'à Madagascar (7).

On réfère 80 dénominations courantes au khat notamment qat, kat, jat, tschat, chat, ciat, chafta, catha, mbugula mabwe, thé abyssin, salade africaine, etc.

abyssinian tea	mbulu	mwandama
african tea	mbungula mabwe (Tanganika)	mzengo
arabian tea	mdimamadzi (Malawi)	namgungwe
cafta	meera	ol meera
cat	meongi (Kenya)	ol meraa
cath	mfeike	meraa
catha	mhubu	qât (arabe)
catrat	mira (Tanganika)	quat
chaat	miraa (Kenya)	seri (Tanganika)
chaaut	mirra	somali tea
chat (1)	mirungi (Kenya)	tast
chirinda redwood (Zimbabwe)	miungi (Kenya)	tchaad
ciat (1)	mlonge (Tanganika)	tchat (1)
dimina	m'mke	tchjott
djimma (Kenya)	msabukinga (Tanganika)	thé des abyssins
folium cathae	msekera	thé des catha
gat (1)	msuruti (Tanganika)	tohai
ikwe	msuvuti (Tanganika)	tohat (Kenya)
jât	muhulo (Tanganika)	tsaad
kaad	muhulu (Tanganika)	tsad
kafta	muirigi	tsat
kat (Kenya)	muirungi	tschad
kath (1)	mulungi (Tanganika)	tschat
khat (Djibouti)	mulungu	tschott
kus es Salahin	muraa (Kenya)	tschout
liruti (Tanganika)	murungu	tumayot (Kenya)
liss (Kenya)	musitate (Ouganda)	waifo (Tanganika)
mairongi (Kenya)	mutawari (Malawi)	warfi (Tanganika)
mondama	mutawhare	warfo (Tanganika)
mandoma (Tanganika)	muzaramashawa	
maonj (Kenya)		

(1) : transcriptions phonétiques du mot arabe "gât"
kat : pour les musulmans d'éthiopie
tchat : pour les chrétiens d'éthiopie

Figure 1 : Liste de dénominations du khat en 1978 (8)

On le prononce gat (avec un g dur) ou kat (avec un k doux) au Yémen mais les arabes approuvent les translittérations « qât » et « kât ».

Les transcriptions « khat » et « ghat » ne sont pas correctes car les lettres « kh » et « gh » sont prononcées différemment en arabe (8). Cependant, la translittération « khat » est reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). C'est la transcription occidentale de la dénomination locale des peuples utilisateurs et cette dernière sera retenue lors de ces travaux (4,9).

Il faut savoir que l'histoire du khat est en lien avec celle du café. Les deux plantes viennent de l'Éthiopie et coexistent en parallèle. Les noms du café « kahwa » et du khat « kafta » sont étymologiquement issus de la ville « Kaffa ». Le café était chiqué puis consommé sous forme d'infusion alors que le khat était utilisé en décoction.

Bien qu'apparemment similaires, les termes « kafta » et « khat » sont néanmoins distincts.

Selon le contexte le « khat » était utilisé pour désigner les feuilles de l'arbre et « kafta » la préparation faite à partir des feuilles (5). Néanmoins, la culture du khat a pris petit à petit de l'ampleur et d'autres modes de consommation ont vu le jour (6).

Il a été également dit que la mastication du khat résulte d'une observation d'un berger yéménite, AWZULKERNAYIEN. Il remarqua la grande vitalité et le changement de comportement de ses chèvres après avoir brouté le feuillage du khat. Il goûta alors ces feuilles et ressentit les mêmes effets.

Le berger vanta ainsi les mérites de la plante et rendit populaire la consommation du khat au point où sa culture domina toute l'économie du Yémen (1).

Cependant, les premières monographies botaniques sur le khat ont été décrites en 1763, lors d'une expédition scientifique danoise au Yémen, financée par le roi du Danemark Frédéric V (10).

Cette expédition a été organisée par le géographe Carsten NIEBUHR. En dehors de celui-ci, le voyage était composé d'un botaniste, d'un médecin zoologiste, d'un philologue, d'un dessinateur et d'un accompagnateur (7).

C'est l'explorateur et botaniste finnois, Pehr FORSSKAL qui est à l'origine des descriptions botaniques.

Il fut le premier à classer le khat dans la famille des Celastracées et lui donne le nom latin « *Catha* » en référence à son terme arabe (10). La mention « *edulis* » évoque le fait que la plante soit comestible (11).

De ces six membres, seul le géographe a survécu à cette expédition mais il apporta des échantillons de cette découverte à Copenhague.

Les monographies botaniques du khat ont été publiées en 1775 à titre posthume dans l'ouvrage « *Flora aegyptiaco-arabica* ».

En honneur à ce botaniste, NIEBUHR nomma le khat : *Catha edulis Forsskal* (4,6,7).

Le professeur VAHL, botaniste à l'Université de Copenhague, a ensuite repris les travaux FORSSKAL en 1790 et a défini le khat dans le genre *Celastrus* puis l'appela *Celastrus edulis*. En 1841, la plante a été reclassée dans la classification de Stephan Friedrich Ladislaus ENDLICHER (12).

Les premières descriptions du khat ont été entreprises en 1837 par le physicien botaniste, Paul Emile BOTTA, qui a décrit son mode de culture, sa consommation, et son commerce. Il a été envoyé par le Muséum d'Histoire Naturelle de Paris pour rassembler les « produits naturels » de la côte d'Arabie, en compagnie de son ami de FRESNEL et du botaniste RICHARD (7). Celui-ci contesta la classification de VAHL et classa à nouveau le khat dans le genre *Catha* (10).

Dès lors, le khat fut définitivement nommé *Catha edulis Forsk.*, sans remise en cause de cette dénomination.

2. Mode de consommation du khat

Il existe 4 modes d'utilisations du khat. Selon les régions, il se consomme de différentes façons : mastication de feuilles fraîches ou de galettes, infusion de feuilles ou inhalation de fumées.

2.1. Mastication de feuilles fraîches

La mastication de feuilles fraîches de khat est le mode de consommation le plus courant (6).

Les jeunes feuilles fraîches ont un goût sucré mais légèrement astringents. C'est pour cela que la mastication s'accompagne toujours de la prise de boissons afin d'éviter le dessèchement des muqueuses buccales.

Les liquides qui accompagnent la mastication de la plante sont souvent l'eau et les boissons stimulantes tels que les boissons gazeuses, le café ou le thé qui renforceraient les effets euphorisants (7,13).

Les jeunes pousses mâchées sont ensuite emmagasinées contre la joue sous forme de chique, après avoir avalé le suc du produit. Dans les régions yéménites, cette chique ne s'avale pas. Elle est crachée à la fin de la partie de khat.

En Éthiopie par exemple, le résidu des feuilles de la plante est quant à lui ingéré. Cette pratique est intéressante sur l'aspect nutritionnel, notamment en raison de la teneur en acide ascorbique (vitamine C) et bêta-carotène, qui sont fréquemment absents dans les régimes alimentaires éthiopiens.

Le khateur consomme entre 100 g et 200 g de feuilles fraîches à chaque séance. Ce qui correspond à une dose orale de 5 mg d'amphétamine (14). Pour bénéficier pleinement des effets pharmacologiques, les consommateurs vont donc chercher le khat à l'état le plus frais possible, mais en général la plante conserve sa fraîcheur jusqu'à 4 jours après la récolte (5).

2.2. Mastication de galettes

Lorsque les feuilles sont trop dures pour être machées, on utilise un procédé qui consiste à pulvériser les feuilles séchées au mortier jusqu'à formation d'une poudre. Cette poudre sera ensuite mélangée à l'eau, et parfois avec du sucre ou des épices, afin d'obtenir une pâte appelée « galette ». Elle est ensuite consommée avec une boisson, et ce, de façon systématique (6,7).

La mastication de galettes est souvent privilégiée par les personnes d'âge avancé, en particulier lorsque l'absence de dents ne permet pas de mâcher les feuilles de khat (5).

2.3. Infusion de feuilles

En 1841, HOCHSTETTER a déclaré qu'une infusion a été faite à partir des feuilles de khat en Abyssinie. Des lieutenants de la garde royale qui résidaient principalement dans une province d'Abyssinie ajoutent que « les feuilles, préparées comme du thé, donnent une infusion plutôt agréable à boire ».

RICHARD rapporte que les notes de docteur QUARTIN-DILLON faisant référence à la plante, la désignent sous le nom de « Le thé des Abyssins » (15).

Cependant, il n'est pas facile de déterminer si « le thé des Abyssins » était plus régulièrement utilisé comme un véritable thé, une infusion faite en trempant les parties de la plante dans de l'eau chaude, ou comme une décoction, faite en faisant bouillir l'eau (5).

Ce mode de consommation se fait également dans les régions où il est difficile de se procurer du khat frais mais n'est pas très répandu puisque le khat perd sa vigueur après la préparation (7).

2.4. Inhalation de fumées

Dans les régions d'Arabie, les feuilles séchées de khat sont consommées sous forme de fumée comme le tabac ou le cannabis. Ce procédé est aussi rare que contradictoire car la chaleur altère les principes actifs du khat (5).

3. Rites et coutumes autour du khat

Le khat occupe une place importante dans la société émergente notamment pour ses propriétés excitantes. Sa consommation était réservée aux nobles, aux savants, aux militaires, et aux commerçants, puis étendue au sein de la population (16).

Connu sur toute l'Afrique orientale, son usage est une coutume enracinée dans les traditions notamment au Yémen. Pour les musulmans du pays, cette plante stimulante est une alternative à l'alcool et aux drogues qui sont interdites par le coran. Elle permettrait de mieux se recueillir auprès de Dieu (7,10).

L'habitude du khat s'est répandue lorsque les Yéménites l'emportaient avec eux, quand ils émigrent dans d'autres pays. C'est ainsi qu'il fut introduit dans le nord de Madagascar puis diffusé par les musulmans comoriens (7).

Le khat se consomme quotidiennement dans les pays de l'est de l'Afrique mais on le retrouve également dans le sud du Turkestan et dans le nord d'Afghanistan (5).

Selon Fleurentin, la séance de khat rassemble et permet de socialiser le peuple du Yémen (13).

Tous les après-midis, dès 13 ou 14 heures, l'activité du pays se met en pause. Les administrations, les banques et les hôpitaux ferment leurs portes. Les hommes déjeunent rapidement et se dirigent vers le souk pour acheter leur khat.

La partie se déroule par la suite dans le mufredge, qui est la plus belle pièce de la maison hôte, située généralement à l'étage. Cette pièce est conçue pour le confort des occupants lors des parties de khat. Elle est rectangulaire, décorée avec des tapis et coussins, et offre une belle vue sur l'extérieur.

La pièce est remplie de matelas posés à même le sol, et chaque place est définie par un coussin dossier et des coussins accoudoirs.

Le mufredge est présent chez tous les Yéménites. Ce sont généralement les hommes qui occupent ces lieux. Les femmes quant-à-elles sont présentes dans les autres pièces de la maison.

Aucune invitation n'est nécessaire pour une séance de khat. Chacun apporte sa botte de feuilles fraîchement cueillie et emballée (dans des feuilles de bananier), ses boissons (eau glacée, coca-cola) et son paquet de cigarettes.

Le maître de maison ne fournit que le toit et le narghilé, appelé aussi « madha » ou « chicha » (4). Ce dernier est une sorte de pipe à eau surmonté d'un fourneau qui brûle le tabac qu'il contient (17). Un ou plusieurs longs tuyaux flexibles, muni d'un embout en bois, sont reliés au narghilé. À tour de rôles, les hommes aspirent la fumée produite par cet instrument (10).

Les hôtes sont accueillis et placés par le maître de la maison en fonction de leurs affinités et leur rang social. Chacun s'installe à côté de son ami, déballé sa botte de khat et sélectionne les jeunes feuilles, vert-jaune ou rougeâtres en fonction des variétés ; pétiolées avec les jeunes tiges, ou les tendres feuilles vertes plus âgées (figure 2).



Figure 2 : Séance de khat dans le mufredge (1)

Les feuilles sont essuyées entre les doigts pour enlever d'éventuelles saletés puis mises en bouche, à intervalles réguliers en début de séance, pour y être machées.

Les principes actifs sont extraits par la salive, puis avalés mais le feuillage est emmagasiné contre la joue sans le déglutir (figure 3). Les « khatteurs » boivent beaucoup (eau, thé ou boissons gazeuses) pour atténuer l'astringence du produit et faciliter l'extraction de principes actifs. Dix minutes après, les feuilles mastiquées sont dégarnies de substances actives, l'insalivation obtenue est avalée, et les consommateurs évacuent la chique dans un crachoir. Ils introduisent ensuite de nouvelles feuilles et recommencent invariablement le procédé (10).



Figure 3 : Chique de khat qui déforme la joue du consommateur (13)

Au bout d'une heure, la fatigue et l'endormissement après la digestion du déjeuner disparaît. On ressent une augmentation de la concentration, un accroissement de la vigilance, et une exacerbation de l'agilité intellectuelle avec un fort désir de communiquer avec son voisin. On éprouve également un besoin de créativité, une envie d'entreprendre les projets les plus ambitieux et une aptitude à résoudre les problèmes posés (1).

Différents sujets sont abordés au cours de la séance comme la politique et la littérature. On parle aussi de thèmes religieux, de science et d'actualités.

La partie de khat est une réelle institution culturelle qui permet l'échange et l'intégration car toutes les structures sociales se côtoient. Elle facilite aussi la cohésion de la communauté puisque l'ambiance joviale incite à refaire le monde ; on y règle les conflits locaux, traite des affaires, passe des marchés et amende les lois.

La séance se prolonge souvent toute l'après-midi jusque tard dans la soirée.

À la tombée de la nuit, un moment d'accalmie prend place. Les joues sont extrêmement distendues, les yeux sont larmoyants, et les conversations sont espacées de longs silences. Les hommes éliminent leur chique, se nettoient la bouche après gargarisme et se lèveront à tour de rôle pour rentrer chez eux. Certains seront dans un état léthargique et d'autres mélancoliques (16).

Dès le lendemain matin, les esprits pensent déjà à l'excitation de la partie de khat de l'après-midi (13).

En Éthiopie le khat a une valeur plutôt rituelle que conviviale, contrairement au Yémen. Au cours de cérémonies d'exorcisme des génies Zar, les chrétiens qui se sentent possédés mâchent le khat, pour apaiser et faire fuir les esprits.

Les derviches utilisent aussi la chique pour traiter le mal. Ils la crachent sur la personne possédée ou la partie malade en citant une prière. La salive aurait une vertu curative et protège des mauvais esprits.

Nous avons vu que le khat est la translittération de son nom arabe Gaat signifiant $400 + 100 + 1$. La plante traiterait donc 501 maladies telles que la douleur, la fièvre, le mal de gorge, les arthrites et dépressions (8).

Autrefois réservée à la corne d'Afrique, la consommation de khat s'étend désormais dans le monde entier, notamment avec le développement des moyens de transport. Bien connue pour ses effets stimulants proches de ceux des amphétaminiques, sa consommation actuelle se fait surtout à visée récréative (18).

II. CLASSIFICATION BOTANIQUE

Dans le règne végétal, le khat est classé de façon systématique comme ci-après (16) :

- **Embranchement** : Spermaphytes
- **Sous-embranchement** : Angiospermes
- **Classe** : Dicotylédones
- **Sous-classe** : Dialypétales
- **Série** : Disciflores
- **Ordre** : Celastrales
- **Famille** : Célastracées
- **Genre** : *Catha*
- **Espèce** : *edulis*

Selon la classification phylogénétique moléculaire des Angiospermes dite « APG (Angiosperm Phylogeny Group) » de 2009, présentée en annexe 2, le khat est classé de la façon suivante (19) :

- **Clade** : Angiospermes
- **Clade** : Dicotylédones varies (ou Eudicotylédones)
- **Clade** : Rosidées
- **Clade** : Fabidées (ou Eurosidées I)
- **Ordre** : Celastrales
- **Famille** : Célastracées

1. Ordre des Celastrales

Les Celastrales est un ordre de plantes dicotylédones répandues surtout dans les régions tropicales. Les plantes sont généralement ligneuses*, hétérochlamydes*, dialypétales*, discifères*, hypogynes*, dialycarpellées*, à feuilles simples opposées* (20).

Elles sont caractérisées par des fleurs régulières, de type quatre ou cinq, souvent unisexuées par avortement des étamines ou du pistil. Le disque nectarifère* se trouve en position centrale avec des étamines épisépales* et isostémones*. L'ovaire qui est toujours supère, est formé de trois à cinq carpelles* contenant quelques ovules anatropes-apatropes* (21).

Selon la classification classique des plantes à fleurs, l'ordre des Celastrales est constitué de onze familles :

- Les Aextoxicacées
- Les Aquifoliacées (famille du houx)
- Les Cardioptéridacées
- Les Célastracées
- Les Corynocarpacées
- Les Dichapétalacées
- Les Geissolomatacées
- Les Hippocratéacées
- Les Icacinacées
- Les Salvadoracées
- Les Stackhousiacées

2. Famille des Célastracées

La famille des célastracées comprend des plantes ligneuses à feuilles simples, entières et stipulées*. Elle regroupe des arbres, des arbustes, ou des lianes situées dans les régions tropicales à tempérées (16).

3. Sous famille des Celastroideae

La sous-famille des celastroideae détient plusieurs genres de plantes dont les genres *Catha*, *Brexia*, *Celastrus*, *Dicarpellum*, ou encore le genre *Euonymus* (22).

En Europe, seule le genre *Euonymus* représente cette famille avec l'*Euonymus europaeus*. Il est connu sous le nom de fusain d'Europe et se trouve aussi à l'état naturel en France (16).

4. Genre *Catha*

Le genre *Catha* est constitué d'une seule espèce très polymorphe* dont la forme domestiquée est l'espèce *Catha edulis*. Il ne possède pas de taxons* officiels mais en pratique on distingue plusieurs variétés de *Catha edulis* (12).

5. Espèce *Catha edulis*

5.1. Historique et nomenclature

Comme nous l'avons évoqué auparavant, la première description botanique a été faite par Pehr FORSSKAL en 1775. De nombreux scientifiques occidentaux se sont ensuite intéressés à cette plante, donnant alors une grande variété de noms botaniques à celle-ci (5,23).

Tableau 1 : Résumé des noms botaniques appliqués au khat (5)

Nom scientifique	Autorité	Date
<i>Celastrus edulis</i>	Vahl	1790
<i>Catha inermis</i>	Gmelin	1791
<i>Methyscophyllum glaucum</i>	Ecklon & Zeyher	1836
<i>Trigonotheca serrata</i>	Hochstetter	1841
<i>Hartogia Thea</i>	E. Meyer (cf. Drege)	1843
<i>Catha forskalii</i>	Richard	1847
<i>Celastrus Tsaad</i>	Ferret & Galinier	1847
<i>Dillonia abyssinica</i>	Sacleux	1932

Actuellement, la plante est connue sous le nom de *Catha edulis* (Vahl) Forssk. ex Endl.

Comme nous l'avons vu, il a été également décrit par le botaniste VAHL puis reclassé ENDLICHER, d'où la présence successive de Vahl, Forssk et Endl dans l'appellation scientifique (12).

5.2. Description botanique

Le khat est une plante sempervirente* avec des ramifications dimorphiques* et une petite cime* pointue (figure 4).

Le tronc de l'arbre, droit et élancé, peut atteindre 60 centimètres de circonférence. Il est recouvert d'une écorce de couleur brune grisâtre, lisse et fine chez les plantes cultivées et rugueuse chez les grands arbres. Les branches sont cylindriques, portant des jeunes rameaux vert ternes ou rougeâtres, généralement aplatis (23).

La racine est pivotante et se développe à plus de 3 mètres de profondeur (24).

Le port de l'arbre s'apparente fortement à celui du théier (7).

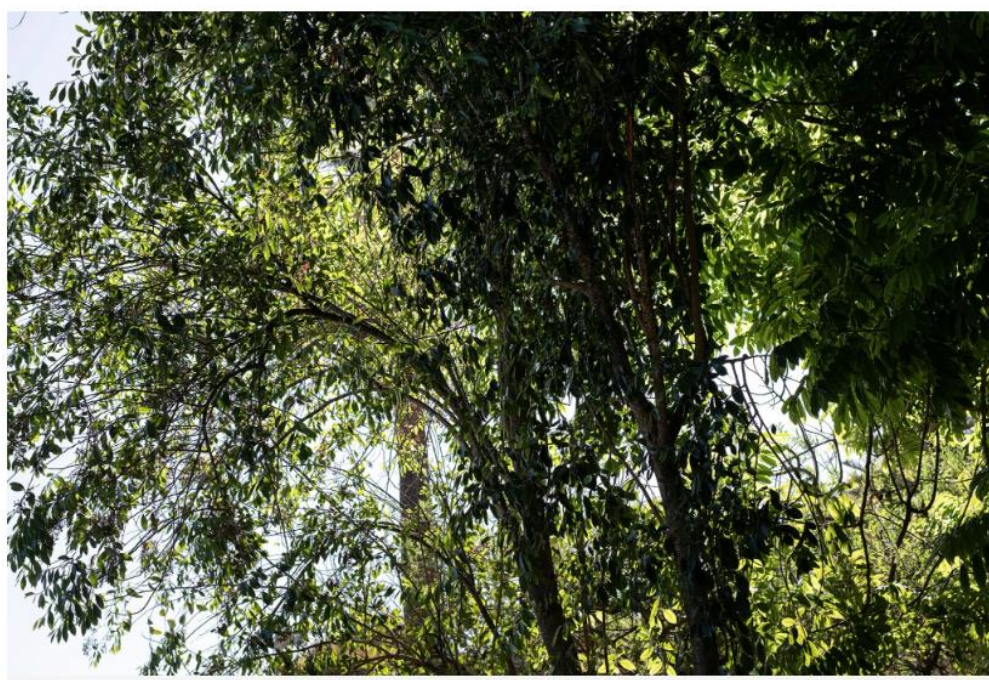


Figure 4 : Arbuste de khat (25)

5.2.1. Les feuilles

- Description macroscopique (10,26)

Les rameaux de l'arbre portent des feuilles simples, opposées* ou alternes*, de forme ovales-lancéolées avec un apex* aigu ou parfois légèrement acuminé* et une base aiguë symétrique. Ces feuilles mesurent 4 à 11 cm de long et 1,8 à 5 cm de large à la partie la plus large. Leur pétiole* est rond et court, de 3 à 7 mm de long. La marge du limbe* est dentelée sauf sur une petite partie près de la base où elle est entière (figure 5). La nervation est pennée* mais celle-ci est plus marquée sur la face inférieure que supérieure.

La majorité des nervures* latérales partent de la nervure médiane à un angle étroit (25-30°) et se recourbent immédiatement vers le haut mais quelques-unes partent à un angle assez large (45°). Près de la marge, les veines latérales s'anastomosent pour former un réseau réticulé*.



Figure 5 : Feuilles de khat (13)

En fonction de leur stade de développement, la taille, la couleur et la forme des feuilles peuvent varier.

Les plus jeunes sont fines et élancées, avec une surface mate, et une couleur verte brunâtre qui s'assombrit en séchant. Les feuilles adultes sont quant à elles verte claire, brillantes en particulier sur la face supérieure, et d'aspect coriace. La nervure centrale et les veines les plus visibles de la face inférieure du limbe peuvent varier en couleur du jaune au brun rougeâtre. Ces caractères permettent la distinction entre les types « blanc » et « rouge ».

Les feuilles de khat sont quasiment inodores et présentent un goût légèrement astringent du fait de la présence de tanins.

Cependant, l'hétérophilie des pousses de khat peuvent amener à les confondre avec son adultérant, Cassine capensis L. Seules les feuilles obcordées* trouvées occasionnellement chez *Catha edulis* présentent une certaine ressemblance avec les feuilles de Cassine.

- Description microscopique (10,26,27)

Souvent dans les marges dentelées du limbe, on distingue des saillies en forme de dent dans les angles des dentelures. La taille et la forme de ces saillies peuvent différer d'une variété de khat à une autre.

On les retrouve également sur les feuilles de certaines plantes appartenant à d'autres familles, comme le théier, ainsi que sur d'autres plantes célastracées, notamment sur la cassine. Ces éléments ne permettent donc pas l'identification du khat.

Plusieurs coupes des parties qui constituent la feuille de khat sont illustrées dans l'annexe 3.

- Le centre du limbe

La partie centrale du limbe* constitue la base d'une identification microscopique de la plante. La nervure médiane présente un cordon vasculaire en forme de croissant, en particulier dans les parties inférieures de la plante. Cette particularité est observable sur une coupe transversale du pétiole.

On retrouve des amas de cristaux d'oxalate de calcium et des cellules au contenu noirâtre dans le parenchyme* mais la présence d'amidon n'est pas avérée (10,26,27).

- L'épiderme supérieur

L'épiderme supérieur est constitué de cellules polygonales à paroi externe épaisse et anticlinale sinuose*. Ces cellules épidermiques sont disposées en couche unique, et sont recouvertes d'une cuticule* aussi lisse qu'épaisse. La face supérieure de l'épiderme est néanmoins glabre* et ne détient pas de stomates (27).

- Le mésophylle

Le mésophylle* se compose de deux types de cellules bien distincts, le parenchyme palissadique et le parenchyme lacuneux ou spongieux.

- Le parenchyme palissadique

Il est constitué de deux rangées de cellules cylindriques à parois fines, orientées de façon perpendiculaire à l'épiderme. Celles de la rangée inférieure sont généralement plus courtes et plus larges que celles de la rangée supérieure. De plus, elles sont souvent groupées par 2 ou 3, mais aussi espacées entre elles (16,27).

Il est riche en chloroplastes* sur la face foliaire supérieure, permettant ainsi la photosynthèse.

- Le parenchyme lacuneux

Le parenchyme* lacuneux ou spongieux est principalement fait de cellules à paroi mince, de forme arrondie ou allongée. Ces cellules sont régulièrement espacées entre elles et forment des lacunes qui permettent la circulation d'air et de vapeur d'eau.

Les cellules adjacentes aux cellules palissadiques sont en contact avec les cellules collectrices des faisceaux conducteurs qui sont disposées entre les deux parenchymes. Celles-ci sont souvent de grande taille et en forme de Y.

Les cellules proches de l'épiderme inférieur forment quant à elles de plus petites lacunes puisqu'elles sont plus étroitement disposées. Elles communiquent avec les stomates de l'épiderme inférieur.

Certaines cellules du mésophylle contiennent des cristaux d'oxalate de calcium en grappe, et d'autres des substances granuleuses noirâtres. Ces dernières sont des cellules à tanins, responsables de l'astringence des feuilles (10,16,27).

- Les vaisseaux conducteurs

Les vaisseaux conducteurs sont situés entre le parenchyme palissadique et le parenchyme lacuneux, au niveau des nervures les plus fines. Ils sont composés de trachéides qui sont des faisceaux du xylème* à parois lignifiées avec des ponctuations aréolées et ovales (10).

- L'épiderme inférieur

Tout comme la partie supérieure, l'épiderme inférieur est formé d'une seule couche de cellules polygonales avec des parois externes épaissies, puis recouvert d'une cuticule lisse et épaisse. Contrairement à cette dernière, les parois anticlinales ne sont que légèrement sinueuses.

Il est aussi constitué de stomates* de type renoncule, entourés de 3 ou 4 voire 5 cellules, qui renferment parfois 1 à 2 macles d'oxalate de calcium*. Ces cristaux sont groupés par paires dans la même cellule ou dans deux petites cellules adjacentes (figure 6). Ils sont toutefois difficiles à identifier dans une préparation microscopique et peuvent également apparaître chez des espèces apparentées. Ce qui ne permet pas d'affirmer l'identification du khat (26,27).

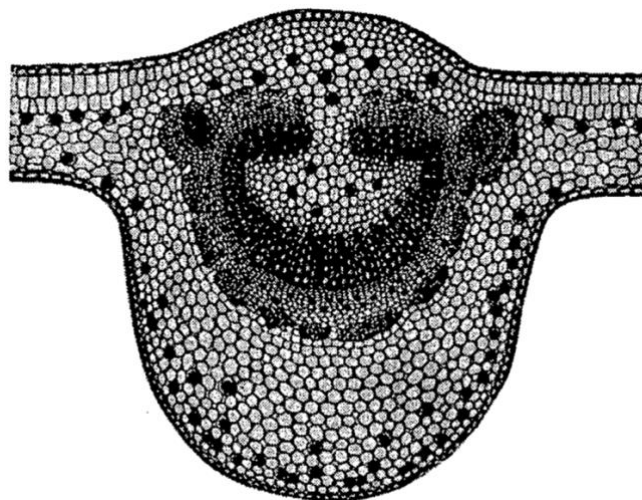
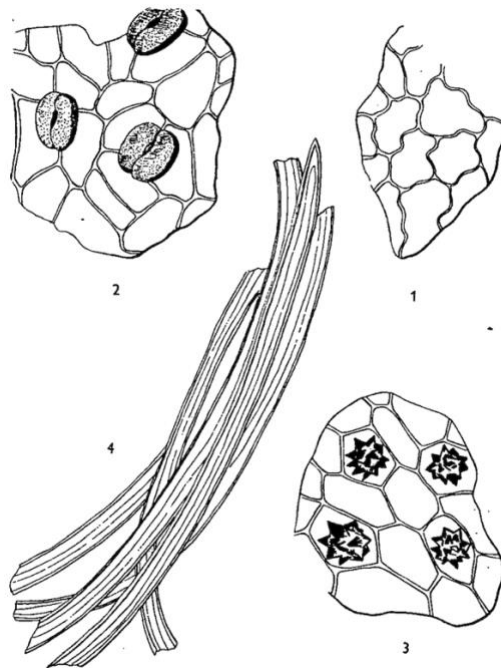


Figure 6 : Coupe transversale d'une feuille de khat (28)

○ La poudre de feuilles

La poudre de khat peut être identifiée de façon certaine par les éléments suivants, visibles dans la figure 7 (18,26) :

- des fragments de limbe à nervation réticulée
- des fragments d'épiderme inférieur avec des stomates contenant un ou deux amas de cristaux d'oxalate de calcium
- des fragments d'épiderme supérieur à parois anticlinales sinueuses
- de nombreuses fibres allongées, incolores, à lumen étroit, isolées ou en groupe
- des trachéides fibreuses avec des parois lignifiées et des fosses ovales allongées bordées



1. Épiderme supérieur, vue de face ; 2. Épiderme inférieur, vue de face ; 3. Cellules avec macles d'oxalate de calcium ; 4. fibres

Figure 7 : Éléments caractéristiques de la poudre de khat (28)

5.2.2. Les fleurs

Les fleurs, illustrées en figure 8, sont de petite taille, de couleur blanche jaunâtre, et assemblées en cyme dichotome à 5 ou 6 ramifications axillaires où chaque bifurcation est soutenue par de courtes bractées lancéolées. Parfois, la fleur terminale n'est pas complètement développée.

Ces fleurs mesurent environ 2 mm de diamètre et sont de couleur brun jaunâtre foncé, une fois séchées.

Elles sont insérées sur de courts pédoncules*, qui sont parmi les plus petites des dicotylédones.

Elles sont constituées de 5 larges sépales, 5 pétales plus longs, 5 étamines libres alternipétales et d'un ovaire libre à 3 loges (6,24).

L'ovaire est supère, ovale et trilobulaire, surmonté d'un style court qui se termine sur de petits stigmates. Le disque intra-staminal est épais, charnu et hypogyne*.

Entre l'étamine et le pistil se trouve un anneau vert formé de 5 lobes, qui sont opposés aux étamines. Généralement la floraison est propice pendant les saisons de pluie (6,16).



Figure 8 : Inflorescences de khat (14)

5.2.3. Le fruit et les graines

Le fruit est une capsule oblongue (figure 9) de 8 à 10 mm et 2 à 3 mm de diamètre, pluricarpellée* et à déhiscence loculicide*.

Il est sec, rugueux et de couleur brun clair à maturité.

La capsule forme des valves constituée de 3 ou 4 carpelles, qui s'ouvre par la partie supérieure pour laisser s'échapper les graines. Les valves individuelles sont divisées en deux locules afin de donner un fruit à 6 ou 8 loges. Cette paroi est épaisse dans la moitié inférieure mais reste fine dans la partie supérieure, afin de permettre le développement de 2 graines. Généralement, 2 ou 3 graines seulement se développent dans le fruit entier.

Les graines sont brunes, de petite taille, avec un testa (ou tégument) rugueux contenant de l'huile. Comme nous pouvons le voir dans la figure 9, elles sont recouvertes d'un fin arille sec, blanc et membraneux dans l'extrémité inférieure. Cet arille pousse parfois des deux côtés de la graine jusqu'à atteindre deux fois sa longueur (10,26).



Figure 9 : Capsule et graines ailées de *Catha edulis* (29)

5.3. Répartition géographique

Le khat ou *Catha edulis* est un arbuste à feuilles persistantes, que l'on retrouve à l'état sauvage dans les régions montagneuses humides de l'Afrique orientale (à l'est du continent) et de l'Afrique australe, en Arabie, en Afghanistan et au Turkestan (4,8).

La plante est originaire de la corne de l'Afrique (figure 10), en Éthiopie, où elle fait l'objet d'une culture intensive. Par la suite, elle a été introduite au Yémen et dans la Péninsule Arabique.

Dans un but scientifique, le khat a été implanté en Inde, en Floride, sur le pourtour méditerranéen (Lisbonne en 1890) et en France (Cap d'Antibes, orangerie du Muséum d'Histoire Naturelle). Mais cette expérience aboutit à des échecs d'acclimatation (7). Et pourtant la plante a dépassé ses frontières traditionnelles de production grâce aux ressortissants yéménites et éthiopiens.

Comme nous l'avons vu, la consommation de khat a été instituée en Éthiopie et au Yémen, en particulier dans la communauté musulmane. Elle s'est ensuite propagée dans différents pays par les émigrants musulmans (8) :

- d'Éthiopie vers Djibouti puis la Somalie ;
- de la Somalie vers le Kenya ;
- du Yémen vers le reste de l'Arabie, l'Oman, l'Arabie Saoudite puis vers l'Afghanistan et le Turkestan ;
- aux Comores puis le nord de Madagascar ;
- en Israël, en Grande-Bretagne, en Italie, aux États-Unis
- en Mozambique, au Zaïre, en Zambie, au Malawi, en Rhodésie et en Afrique du sud.



Figure 10 : Les principaux pays cultivateurs et consommateurs de l'Afrique de l'Est

Le khat croit gracieusement en altitude, lorsque les conditions normales approchent celles de son habitat naturel, soit, les hautes vallées froides bénéficiant d'une pluviosité suffisante (18). Les fortes pluies et les aires des hauts plateaux favorisent la formation de brumes et nuages, déposant des rosées qui limitent par la suite la sécheresse des sols. Cependant, le développement de gros moyens d'irrigation a permis l'expansion de plantations de khat sur les terrains arides non sujettes à sa croissance (8).

Sa taille diffère selon le climat de la zone où il se situe, allant de 1 à 2 mètres dans les régions arides à 10 mètres voire 25 mètres dans les zones tropicales (12,30).

5.4. Culture et récolte de la plante

○ Écologie

Le khat est une plante vivace qui se multiplie par bouturage (31).

Le Yémen, l'Éthiopie et le Kenya sont les trois principaux pays producteurs. Ils offrent les conditions écologiques idéales à la culture de celui-ci, avec une altitude entre 1500 et 2000 mètres, des températures comprises entre 16 °C et 30 °C, des précipitations très moyennes (entre 800 et 1000 mm sur une poignée de mois), et des sols bien drainés (12). Le khat peut être cultivé sur tout type de sol suffisamment profond, bien drainés, et riche en matière organique. Mais il ne supporte pas la salinité (4).

- Plantation et multiplication

Même si le khat est une plante à fruit, les cultivateurs n'utilisent pas les graines pour l'ensemencement mais les boutures car les graines sont peu viables.

Les boutures de khat faisant 30 à 50 cm, sont extraites des branches orthotropes* ou des drageons* à ras du sol.

Le bouturage se fait généralement dans les champs à la saison des pluies, mais aussi en pépinière.

La culture est souvent faite sur de petites parcelles de terre, en terrasse. Elle nécessite une bonne irrigation et un drainage du sol pour favoriser la récolte. Ainsi, il est primordial de mettre en place un système d'irrigation si la pluviosité n'est pas suffisante. De ce fait, il n'est pas rare de voir une polyculture où un plant de khat puisse coexister avec d'autres plantes, notamment avec le café, les oignons ou le sorgho.

Les plants de khat sont alors organisés en treilles, où chaque pied de khat est éloigné de 3 mètres du suivant. Ainsi, les espaces ménagent des zones ensoleillées favorables aux plantations vivrières. Ce système est mis en place pendant les 5 ou 6 premières années puisqu'au-delà les pieds de khat deviennent trop ombragés pour une culture intercalaire (4,12).

- Croissance et développement

Avant d'entamer une première récolte, le bon développement du khat se fait sur au moins 4 ans.

Les boutures enracinées donnent de nouvelles pousses rougeâtres avec des feuilles d'écorce et des bourgeons de remplacement. Les tiges se développent ensuite en longueur, durant 2 ans, avant de laisser apparaître les premières branches latérales aux aisselles des anciennes feuilles, puis aux aisselles des tiges verticales en vieillissant. Les jeunes feuilles rougeâtres à l'extrémité des pousses de khat deviennent vert à maturité.

Le cycle de croissance reprend lorsque de nouvelles branches apparaissent sur les tiges des branches verticales existantes. Il est important de souligner que les arbres de khat issus de bouturage sont des arbres qui donnent d'emblée de multiples tiges tandis que ceux qui poussent à l'état sauvage possèdent un tronc unique avec différentes branches, où des tiges latérales sont parfois plus hautes que d'autres.

Outre la protection des terres des nuisances (champignons, insectes et animaux domestiques) et du pillage, il faut constamment veiller à la qualité de la terre notamment à l'apport hydrique, au taux d'humidité et au drainage du sol. En cas de sécheresse, les feuilles sont cueillies pour lutter contre l'évaporation et les branches sont coupées afin de permettre l'apparition de surgeons et d'accroître la production. Ce sont les plus vieux arbres qui produisent le plus de feuilles de qualité puisqu'un arbrisseau mature peut prospérer et donner de bonnes récoltes pendant, au moins, 50 ans. Le rendement est toutefois optimal dès 5 à 8 ans après l'implantation (4,10,12,24).

De plus, l'élagage régulier des arbres cultivés permet d'entretenir une hauteur facilitant la récolte des feuilles (12).

○ Récolte

La récolte est généralement instaurée en périodes pluvieuses et nécessite beaucoup de main d'œuvre. Un premier ramassage se fait lors de la saison de « petites pluies » pour ensuite s'accroître en saison de fortes pluies. Au moins une récolte supplémentaire est possible pour les parcelles irriguées. Ce qui permet de vendre les feuilles de khat entre les saisons de pluie et à bon prix (12).

Le ramassage se fait 2 à 3 fois par semaine et à l'aube, afin de garder la fraîcheur des feuilles. Les jeunes pousses sont cueillies et coupées en longueur de 40 à 100 cm. Elles sont ensuite attachées entre elles en une botte de 500 grammes, dont 150 grammes de tendres feuilles. Ce conditionnement permet une consommation pour 4 heures de séance de mastication de khat.

Les bottes de khat sont ensuite humidifiées puis emballées dans des feuilles de plantes comme celles de bananier (figure 11). Après cela, elles sont mises dans des sacs pour être vendues le plus rapidement possible au marché. À savoir que les alcaloïdes contenus dans les feuilles de khat sont responsables des effets stimulants, mais elles sont extrêmement labiles. Une botte de khat vendue 2 à 3 jours après sa cueillette, a perdu une grande concentration d'alcaloïdes. Elle est alors de qualité moindre.

Tous ces processus établis lors de la récolte sont donc fait pour maintenir la fraîcheur du khat car plus les feuilles sont fraîches et tendres, plus elles ont de la valeur (4,12).



Figure 11 : Botte de khat enveloppée dans des feuilles de bananier (31)

○ Les cultivars locaux

En plus de ses multiples noms vernaculaires, que nous avons cité, la plante possède aussi plusieurs variétés en fonction de la localisation géographique, du mode de croissance ou du caractère morphologique comme la couleur des feuilles et la taille de la tige et la puissance de l'effet pharmacologique (4,10,21,27).

Au Yémen, quatre cultivars prédominants sont référencés sur la base de la couleur des pousses et des rameaux en croissance. Le cultivar « Abyadh » est typique de la région par sa couleur vert pâle. Il y aussi le cultivar « Azraq » qui est violacé, le cultivar « Aswad » de couleur cramoisie et le cultivar « Ahmar » de coloris intermédiaire entre « Azraq » et « Aswad », plutôt rougeâtre (figure 12).

Ces cultivars yéménites sont parfois nommés en fonction du lieu de culture ou du nom d'un emplacement comme « Sabr », « Reimi », « Taizi » et « Mathani » (14,32).



Figure 12 : Quatre variétés de *Catha edulis* en fonction de la couleur des feuilles (32)

En Éthiopie, les agriculteurs distinguent trois grandes sortes de khat dont le cultivar « Mohedella » ou « Hamercot » qui a une teinte verte à vert-olive. Les deux autres cultivars sont plus intéressants notamment le « Dallota » ou « Ahde » qui possèdent de petites feuilles vertes pâles, jaunâtres, quasiment blanches, et réputées doux au goût. Le khat « Dimma » a quant à lui un goût plutôt acidulé avec des feuilles lancéolées de couleur rouge, et appréciées pour leurs effets plus puissants (12,14,32).

Il existe quatre qualités différentes pour chacun de ces trois cultivars (figure 13) : urata, qudaa, qarxii et faqaa (aussi appelé hira ou tacharoo). Elles sont perceptibles à la manière dont elles sont emballées (10,14).

Une variété unique appelée Mira ou Miro est retrouvée en Tanzanie, au Kenya, et à Madagascar. Elle est particulière puisque sa teneur en alcaloïde est largement supérieure au khat éthiopien ou yéménite (10).

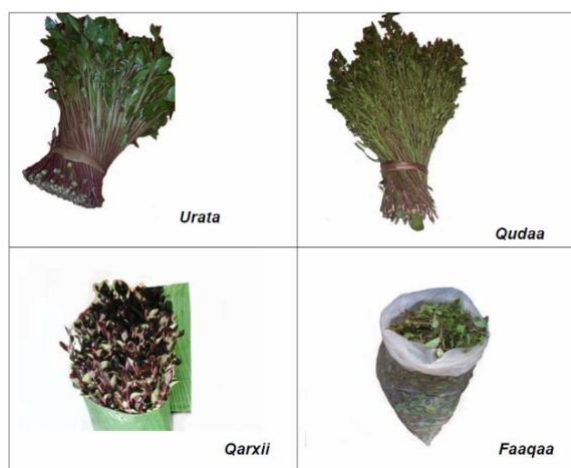


Figure 13 : Les qualités de khat d'Éthiopie (14)

III. COMPOSITION PHYTOCHIMIQUE

1. Généralités historiques

Depuis plus d'un siècle les phytochimistes et les pharmacologues ont cherché à déterminer la composition chimique du khat. Dans son rapport sur les conséquences médicaux de la mastication du khat, Halbach avait conclu que « pour une évaluation plus détaillée des effets du khat par rapport à d'autres types de psychostimulants couramment utilisés comme le café, une analyse complète de la véritable substance active de la plante de khat serait d'une grande valeur ».

L'étude phytochimique du khat remonte toutefois à 1887, lorsque FLÜCKINGER et GEROCK cherchaient à mettre en évidence la présence de caféine dans la plante. Ils ont cependant découvert un alcaloïde de structure inconnue qu'ils appelèrent katine.

En 1891, MOSSO a extrait de la plante une fraction basique dotée de propriétés sympathomimétiques, qu'il nomma célastrine.

BEITTER réalisa ensuite une étude plus approfondie sur le khat en 1900. En plus du mannitol et d'un acide tannique, il a mis en évidence des sels cristallins d'une substance qui était à la fois similaire à la katine et à la célastrine.

Un peu plus tard, en 1912, STOCKMANN a identifié trois différents alcaloïdes : la cathine, la cathidine et la cathinine, mais sans déterminer leurs structures. La cathine aurait une forte analogie à l'alcaloïde antérieurement découverte, la katine.

En 1930, les travaux de WOLFES ont permis une avancée majeure dans l'identification des substances actives puisqu'il a détecté la présence de (+)-norpseudoéphédrine (figure 14) dans le khat. Il approuve ce composé comme étant la cathine.

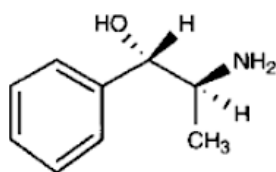


Figure 14 : (+)-norpseudoéphédrine ou cathine (33)

En 1952, MUSTARD a mis en évidence la présence d'acide ascorbique dans le khat.

Quelques années plus tard, PARIS et MOYSE ont identifié des tanins catéchiques.

En 1960, WINTERFIELD et BERNSMANN ont isolé par chromatographie 16 acides aminés du khat. Ils avaient également affirmé que la (+)-norpseudoéphédrine ou la cathine était la seule base extractible de la plante.

Elle a été longtemps considérée comme le principe actif du khat.

Dès les années 40, VON BRÜCKE a désapprouvé l'hypothèse que la (+)-norpseudoéphédrine, à elle seule, puisse être la substance active responsable de l'effet stimulant du khat.

Il constata que les études phytochimiques et pharmacologiques antérieures ont été réalisées sur le khat séché alors que les feuilles de khat sont traditionnellement consommées fraîches.

Sur la base d'expériences pharmacologiques simples, il démontra le faible potentiel de stimulation de la (+)-norpseudoéphédrine. Il prouva aussi la présence d'une faible quantité de cette molécule dans le khat frais. Ce qui atteste que la (+)-norpseudoéphédrine ne peut pas être responsable de l'intégralité de l'activité stimulante du khat. À travers ses travaux, une différence de composition entre les feuilles de khat fraîches et les feuilles séchées a été mise en lumière.

En 1957, PARIS et MOYSE ont extrait trois à six alcaloïdes dans le khat en pensant que l'un des composés était vraisemblablement l'éphédrine, mais cette hypothèse n'a pas été prouvée. Ils ont aussi mené une expérience pharmacologique, qui a démontré une influence de la consommation des feuilles fraîches de khat sur le Système Nerveux Central (SNC) de souris. Comparée au résultat obtenu avec la matière séchée, la stimulation était bien plus puissante.

C'est en 1963 que FRIEBEL et BRILLA ont mis en évidence une nouvelle substance, plus puissante que la cathine, et extraite des feuilles fraîches de khat. Des tests pharmacologiques ont été fait sur des souris afin d'étudier l'activité locomotrice. Ils ont comparé l'effet obtenu à partir d'un oxalate de (+)-norpseudoéphédrine synthétique à celle des oxalates obtenus à partir de deux échantillons de khat, l'un lyophilisé, et l'autre séché à l'air et au soleil.

Même si les trois préparations ont eu des effets qualitativement identiques, les oxalates obtenus à partir du lyophilisat de khat impactaient fortement l'activité locomotrice de l'animal. De plus, les caractéristiques physiques et chimiques étaient différentes des autres oxalates.

Ils affirment donc que la molécule isolée du lyophilisat de khat était une cathine-like, éventuellement un précurseur labile de la (+)-norpseudoéphédrine.

En 1966, EL SISSI et ABD ALLA ont isolé des flavonoïdes tels que les glucosides du kaempférol, de la myricétine et de la quercitine. Du glucose, du fructose, du galactose, du rhamose libre, de la xylose ainsi que du dulcitol ont été retrouvés.

En plus de la cathine et de l'éphédrine, KARAWYA et ELKIEV ainsi que leurs collaborateurs ont identifié trois alcaloïdes en 1968 : la cathinine, la cathidine et l'éduline.

Le domaine de la recherche scientifique a connu de grandes avancées dans les années 70, notamment avec la mise au point de la chromatographie gaz/liquide et de la spectrométrie de masse.

Sur la recommandation de la Commission des stupéfiants, un programme de recherche a été mené par le Laboratoire des stupéfiants des Nations Unies sur la composition chimique du khat. Il porte spécifiquement sur l'isolement et la caractérisation des substances actives dans les feuilles fraîches de Khat.

Cette recherche a été la base de l'évaluation des effets de la mastication du khat sur la santé et la société.

Cependant, quelques critères ont été établis après une étude minutieuse des littératures concernant la chimie et la pharmacologie du khat. Ils stipulent que :

- l'échantillon de khat doit être frais ou avec une composition chimique proche de la plante fraîche puisqu'un précurseur labile de la cathine, actif sur le SNC, serait présent dans les feuilles fraîches
- les méthodes de séparation et de purification doivent être réalisées avec rigueur et précision afin d'éviter la formation de produits de décompositions et d'artefacts
- les différents groupes de molécules azotées doivent être fractionnés et isolés.

Pour bénéficier de la meilleure qualité possible, la matière première devait provenir des principaux pays cultivateurs et consommateurs à savoir le Kenya, Madagascar et la République arabe du Yémen. Ainsi, le khat a été cueilli frais et lyophilisé sur place. Des extraits bruts ont été concentrés sous vide mais des échantillons lyophilisés et frais ont été conservés dans un congélateur pour des études ultérieures.

Grâce à ces travaux, une fraction phénylalkylamine a été extraite de feuilles fraîches lyophilisées, isolée puis examinée. Il s'agissait bien du précurseur labile de la (+)-norpseudoéphédrine ou cathine, la S- α -aminopropiophénone, appelé cathinone (figure 15).

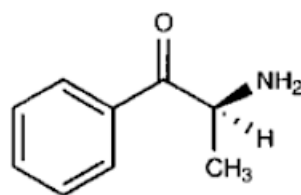


Figure 15 : S- α -aminopropiophénone ou cathinone

En plus d'alcaloïdes de type phénylalkylamine, des terpénoïdes, des glycosides polyphénoliques et des alcaloïdes hydrosolubles ont ainsi été purifiés par des techniques chromatographiques.

Il existe néanmoins des interférences avec des acides aminés et la plupart de substances azotées, rendant l'identification des composés de type phénylalkylamine difficile.

En 1980, SZENDREI a alors établi un schéma d'extraction du khat qui propose quatre principaux groupes (figure 16). Afin d'isoler les substances, un fractionnement par solvant-solvant a été appliqué à un extrait éthanolique (ou méthanolique) concentré.

Cela a permis de séparer de façon quantitative les alcaloïdes faiblement basiques des composés de type phénylalkylamine. Ces derniers se trouveront alors dans la fraction chloroformique.

Cette technique reste approximative et rend possible qu'une séparation grossière des substances. Par ce biais, les constituants du khat peuvent être classés en deux groupes : les alcaloïdes et les autres composés (5,8,10,33,34).

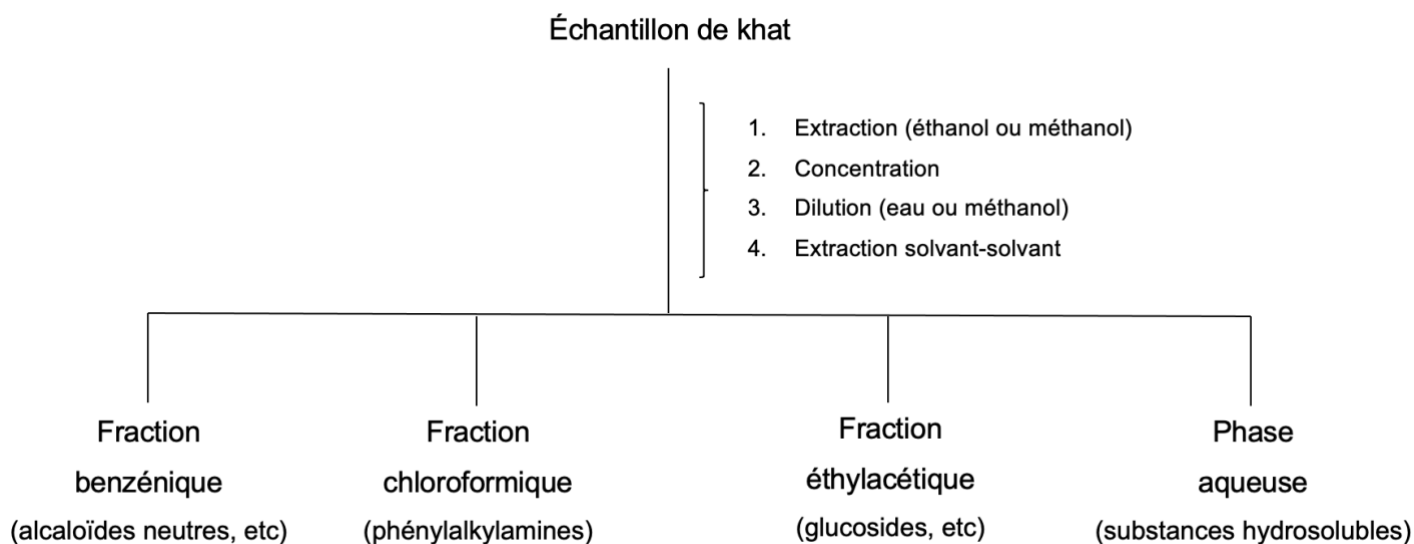


Figure 16 : Schéma d'extraction du khat (33)

Néanmoins, l'extraction des alcaloïdes dont ceux du khat, est basée sur une des propriétés physiques de ces composés qui est sa solubilité.

Lorsque les alcaloïdes sont sous forme de bases, ces derniers sont insolubles dans l'eau mais solubles dans les solvants organiques. *A contrario*, les sels d'alcaloïdes sont hydrosolubles, mais peu solubles voire insolubles dans les solvants organiques. Ainsi, l'extraction des alcaloïdes du khat à partir de la poudre de la plante est possible suivant le schéma ci-après (figure 17) (35).

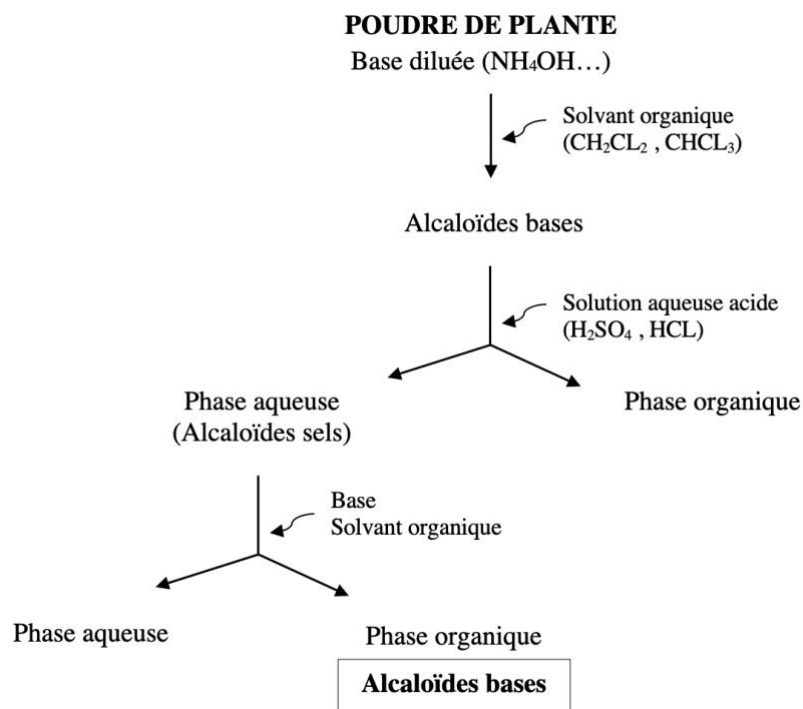


Figure 17 : Schéma d'extraction des alcaloïdes (35)

2. Phytochimie actuelle du khat

L'étude de la phytochimie du khat a été menée depuis des siècles mais la détermination précise de la substance active a été retardée. Cela s'explique notamment par la mauvaise qualité du produit de départ, des méthodes de séparation inadéquates et le manque de pureté du produit final. Les savants ne pouvaient pas entièrement expliquer les propriétés stimulantes qui sont caractéristiques des feuilles fraîches du khat, pourtant connues (33).

Aujourd'hui, la composition phytochimique du khat est bien connue. Diverses molécules sont identifiées et réparties de la façon suivante (36) :

- 15 à 30 % d'alcaloïdes
- 7 à 14 % de tanins
- des flavonoïdes
- des terpénoïdes
- des acides aminés
- des glycosides
- des vitamines et des minéraux

Le profil phytochimique des feuilles est influencé par les conditions environnementales et climatiques. En prenant l'exemple du Yémen, près de 44 différents types de khat sont présents dans diverses zones géographiques du pays (37).

2.1. Métabolites secondaires

2.1.1. Alcaloïdes

Les alcaloïdes représentent des substances naturelles qui réagissent comme des bases, comme des *alcalis*. Ce terme vient du mot arabe « *al kaly* » qui signifie la soude, et du mot grec « *eidos* » qui évoque l'aspect.

Il a été introduit au début du XIXe siècle par W. Meissner pour décrire de telles substances.

Il est toutefois difficile de donner une définition simple et précise d'un alcaloïde mais on peut le considérer comme étant « un composé organique d'origine naturelle (le plus souvent végétale), azoté, plus ou moins basique, de distribution restreinte et doué, à faible dose, de propriétés pharmacologiques marquées ».

À cette définition se complète la possibilité de réactions de précipitation avec les « réactifs généraux des alcaloïdes » (30).

Plus de 40 alcaloïdes ont été retrouvés dans le khat dont les principaux sont les phénylalkylamines et les cathédulines (37). Une classification des alcaloïdes du khat est représentée par la figure ci-dessous (figure 18).

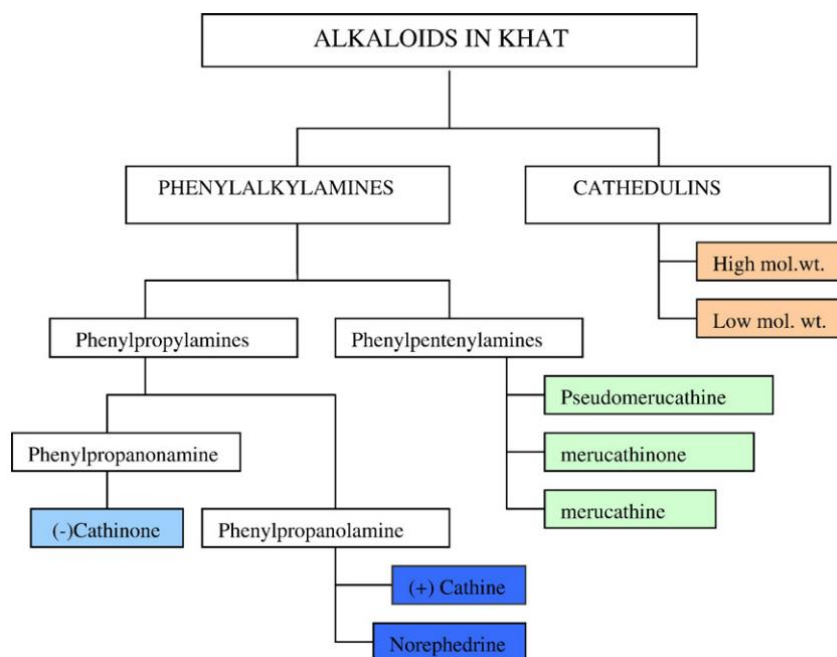


Figure 18 : Les alcaloïdes du khat (38)

2.1.1.1. Dérivés de la phénylalkylamine

Les dérivés de la phénylalkylamines sont aussi appelés les khatamines. Ce sont des composés aminés responsables de l'activité amphétamine-like de la drogue (18).

La distribution des khatamines est plus ou moins importante durant le développement de la plante. On les retrouve dans les feuilles, les inflorescences, et dans tous les tissus du khat sauf dans la racine (39).

2.1.1.1.1. Phénylpropylamines

2.1.1.1.1.1. Cathinone

La cathinone ou (*S*)- α -aminopropiophénone (figure 19) est la principale phénylalkylamine présente dans le khat frais. Découverte en 1975, sa structure chimique et sa configuration absolue ont été établies en 1978 par SCHORNO et STEINEGGER (40).

Elle est aussi connue sous le nom chimique de *S*-(-)-cathinone, *S*-(-)- α -aminopropiophénone et (*S*)-2-amino-1-phényl-1-propanone.

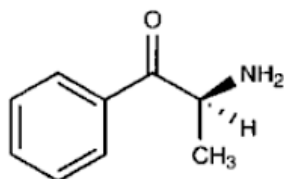


Figure 19 : (*S*)- α -aminopropiophénone ou cathinone (41)

Elle est fortement similaire à l'amphétamine (figure 20) par sa structure chimique benzylketoamphétamine et son mécanisme d'action. En effet, la cathinone est responsable des effets psychostimulants provoqués par la consommation de la plante (36).

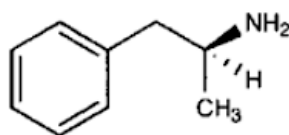


Figure 20 : Amphétamine (41)

Selon la zone géographique la teneur en (*S*)- α -aminopropiophénone ou cathinone varie de 8 à 340 mg pour 100 g de feuille. Elle est présente en grande quantité dans les jeunes feuilles de khat fraîches et plus particulièrement dans les jeunes pousses, où elle atteint une concentration maximale.

On retrouve un mélange 80-20 de (1*S*,2*S*)-(+)-norpseudoéphédrine (figure 21) et de son diastéréoisomère (1*R*,3*S*)-(-)-noréphédrine (figure 22) dans la feuille sèche comme dans la feuille âgée. Ce mélange est obtenu par réduction de la cathinone (30,33,42). L'instabilité de cet alcaloïde en présence d'oxygène explique donc sa moindre teneur 48 heures après la récolte des feuilles.

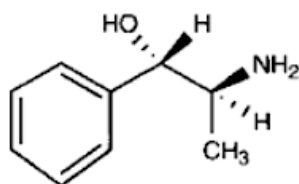


Figure 21 : (1*S*,2*S*)-(+)-norpseudoéphédrine ou cathine (41)

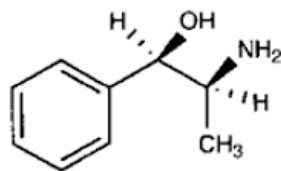


Figure 22 : (1R,3S)-(-)-noréphédrine (41)

Les deux métabolites de la cathinone présentent également une grande analogie de structure chimique avec la noradrénaline (figure 23). Une représentation des structures chimiques des alcaloïdes des phénylpropylamines de *Catha edulis* comparées à l'amphétamine et la noradrénaline se trouve en annexe 4.

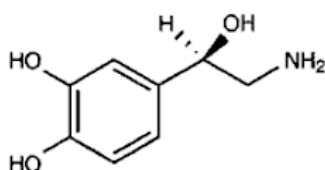


Figure 23 : (-)-R-noradrénaline (41)

2.1.1.1.1.2. Cathine

La cathine ou (1S,2S)-(+)-norpseudoéphédrine (figure 21) est une khatamine obtenue après transformation de la cathinone, en présence d'oxygène ou en milieu alcalin (33).

En effet, une réaction enzymatique impliquant la cathinone réductase dans les feuilles de khat permet de réduire la cathinone en cathine, en présence de NADPH. Ainsi, la cathinone est considérée comme un précurseur biosynthétique de la cathine et de la noréphédrine dans les feuilles de *Catha edulis* (39).

De plus, WOLFES avait mis en évidence cet alcaloïde dans le khat et la version N-méthylé a été retrouvée dans certaines espèces d'éphédra dont la (-)-éphédrine, qui est le constituant majoritaire, et la (+)-pseudoéphédrine. Elles correspondent en tout point aux alcaloïdes du khat, c'est-à-dire la noréphédrine et la norpseudoéphédrine, mais après N-méthylation (30,43). Cependant, cette étape de N-méthylation ne se produit pas dans le khat mais uniquement dans l'éphédra (figure 24).

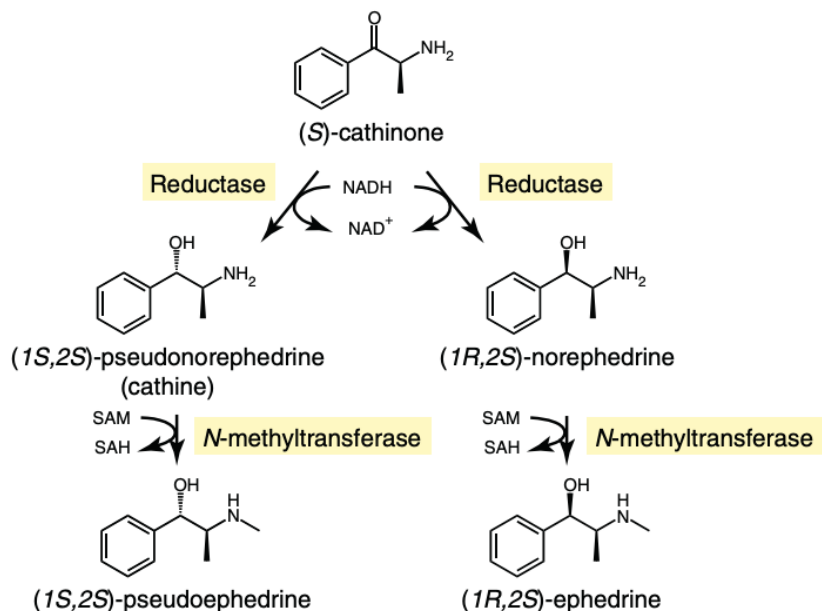


Figure 24 : N-méthylation de la cathine et de la noréphédrine (44)

La cathine est présente dans les feuilles cueillies depuis plus de 48 heures, et sa teneur augmente avec le vieillissement des feuilles. Elle possède une activité stimulante sur le SNC comparable à celle de l'éphédrine, mais sa puissance d'action est néanmoins minime comparée à celle de la cathinone (28,33,41).

La cathinone est jusqu'à dix fois plus puissante que la cathine (16).

2.1.1.1.1.3. Autres

D'autres substances ont été identifiées dans la fraction chloroformique purifiée de réactions de décomposition de la cathinone. Elles ont donné une réaction colorée en présence de ninhydrine, ce qui a révélé de façon caractéristique la présence de groupements aminés dans celles-ci.

Par la suite, ces substances ont été séparées par chromatographie sur couche mince, puis identifiées à l'aide de réactifs chimiques spécifiques et de l'étude des spectres RMN et IR (33).

Comme nous l'avons précédemment mentionné, la cathinone est très instable en présence d'oxygène et en milieu alcalin. En dehors de la cathine, la 3,6-diméthyl-2,5-diphénylpyrazine et la 1-phényl-1,2-propanedione ont été produites après la transformation de la cathinone (figure 25).

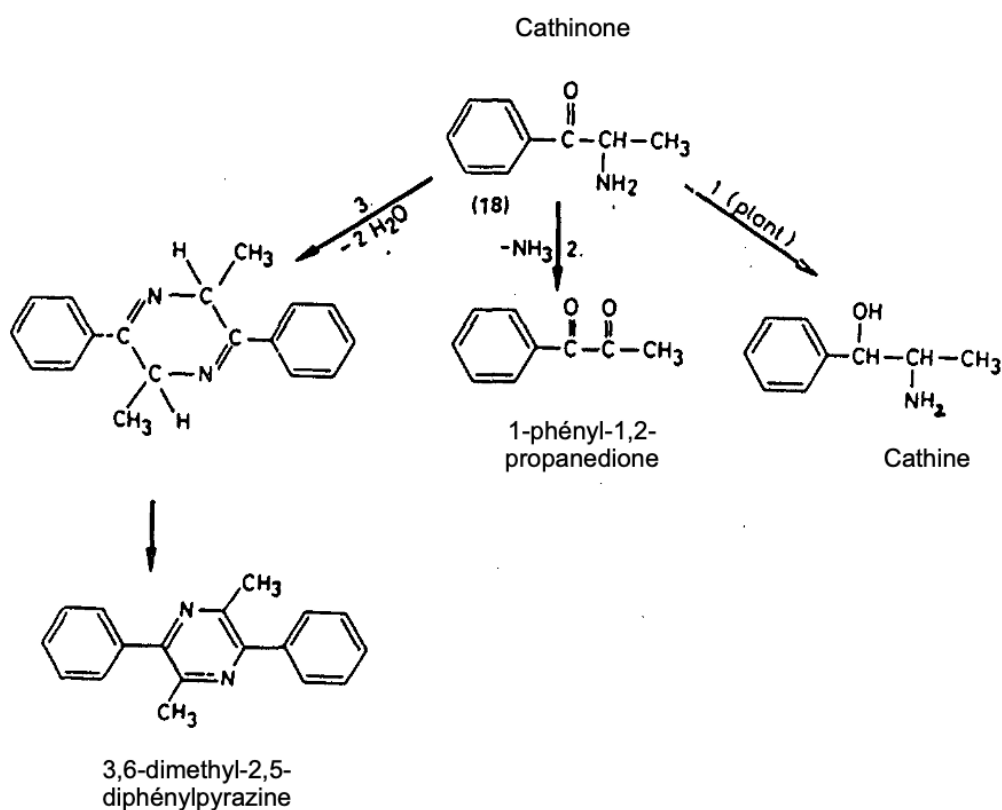


Figure 25 : Réaction métabolique (1) et réaction de décomposition de la cathinone (2-3) (33)

2.1.1.1.2. Phénylpentylamines

En poursuivant les études analytiques portant sur la recherche d'amines actives de *Catha edulis*, d'autres alcaloïdes ont été retrouvés dans la plante. Lors de cette étude, des échantillons de khat originaire d'Éthiopie, du Kenya, du Nord du Yémen et de Madagascar ont été isolés par Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance (HPLC) puis identifiés grâce aux spectres UV, IR et RMN. En effet, l'origine et le type de khat influent sur la teneur en substance psychoactive, preuve de qualité pour les vendeurs et les consommateurs.

Cette étude a permis d'obtenir les analogues pentenyl de la noréphédrine, de la cathine et de la cathinone, qui sont respectivement la mérucathine, la pseudomérucathine et la mérucathinone (figure 26).

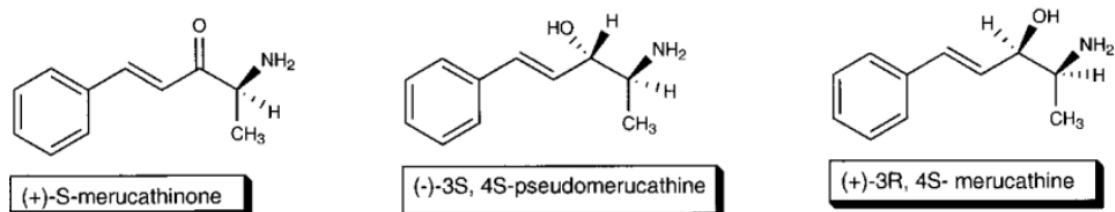


Figure 26 : Les phénylpentylamines (41)

Seuls les échantillons de khat provenant du Kenya ont une forte teneur en phénylpentylamines. Cependant, ces alcaloïdes ont une faible activité psychoactive comparée aux phénylpropylamines précédemment décrits (10,42).

Ainsi, l'étude de GEISSHUSLER et BRENNISEN faite en 1987 sur la composition de substances aminées du khat, a permis d'identifier les six khatamines (figure 27) suivantes : la cathinone, la cathine, la noréphédrine, la mérucathinone, la mérucathine et la pseudomérucathine (42).

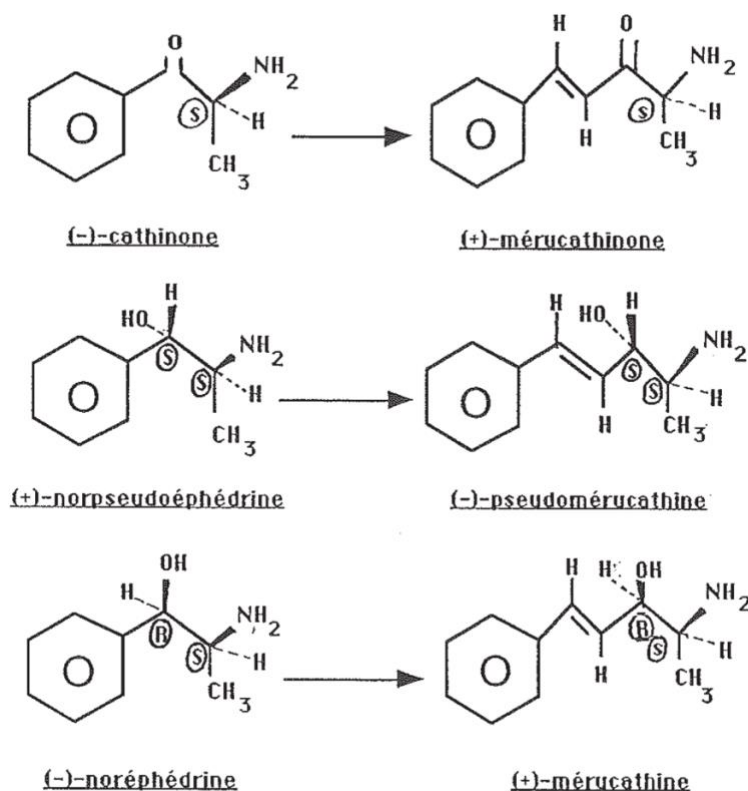


Figure 27 : les khatamines du khat (42)

2.1.1.2. Dérivés des cathédulines

En plus des phénylalkylamines, le khat contient d'autres alcaloïdes, de structure plus ou moins complexe, connus comme étant « les cathédulines ». Ce sont des polyesters ou des lactones de polyols sesquiterpéniques, ayant pour structure de base l'euonyminol (figure 28).

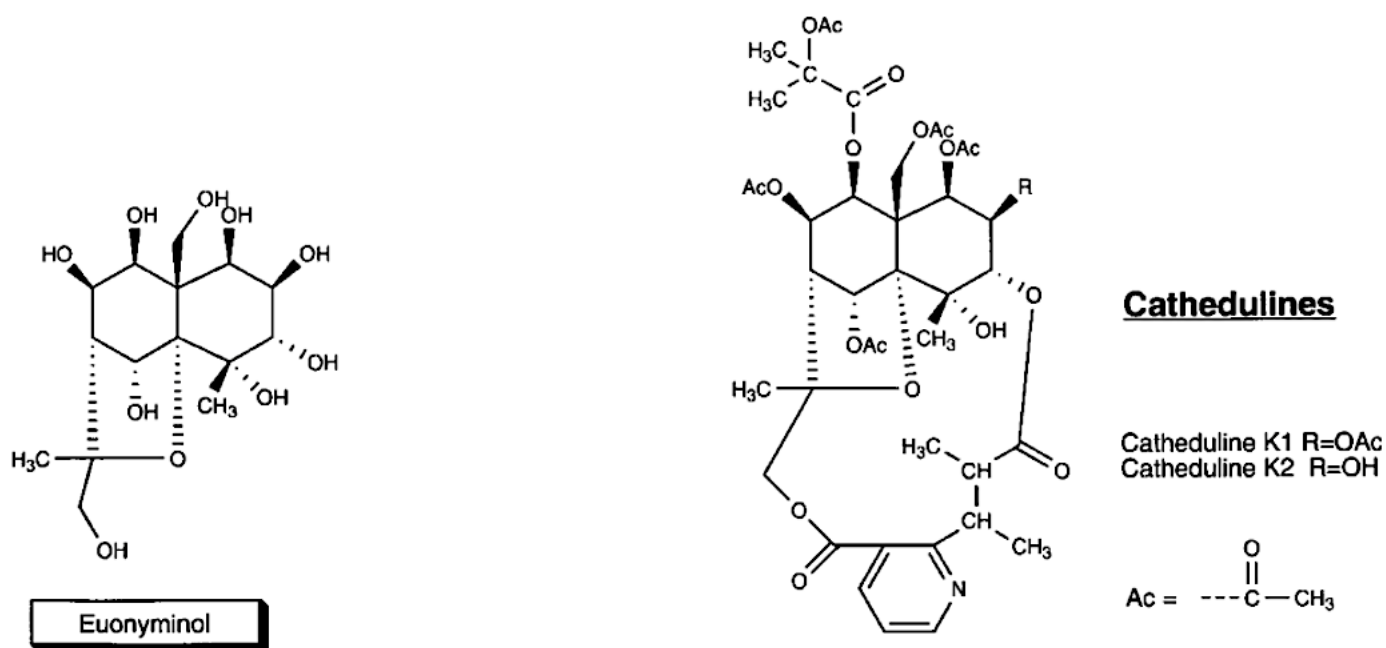


Figure 28: Structure de l'euonyminol et des cathédulines K1 et K2 (41,45)

Elles sont réparties en trois groupes, en fonction de leur poids moléculaire (45) :

- les cathédulines de bas poids moléculaire ($700 < \text{PM}$) sont des esters relativement simples
- les cathédulines de poids moléculaire moyen ($750 < \text{PM} < 900$) sont caractérisées par la présence d'un pont dilactone
- les cathédulines de haut poids moléculaire ($1000 < \text{PM} < 1200$) sont caractérisées par la présence de plusieurs fonctions esters et de ponts dilactones.

Des études ont été faites sur les feuilles et les pousses fraîches et séchées de *Catha edulis* venant d'Éthiopie, du Kenya et du Yémen. Les composés ont été isolés puis séparés par chromatographie. Des alcaloïdes ont été identifiés et classés par code, associant une lettre et un chiffre, pour indiquer leur origine ainsi que leur position sur les plaques de chromatographie :

- Y1, Y7, Y8, Y9, Y10 provenant du Yémen
- K1, K2, K6, K12, K15 provenant du Kenya
- E2, E3, E4, E5, E6, E8 provenant d'Éthiopie.

À la suite de cette étude, 11 structures chimiques de cathédulines ont été établies ainsi que leurs caractéristiques (tableau 2). De plus, il a été mis en évidence que le taux de cathéduline varie selon le biotope de la plante. Par exemple, le khat issue du Kenya est riche en cathéduline K2 (45).

Récemment, 62 cathédulines différentes issues de feuilles fraîches de khat ont été caractérisées (37).

Tout comme les phénylpentylamines, ces alcaloïdes n'ont vraisemblablement pas d'activité biologique significative (41).

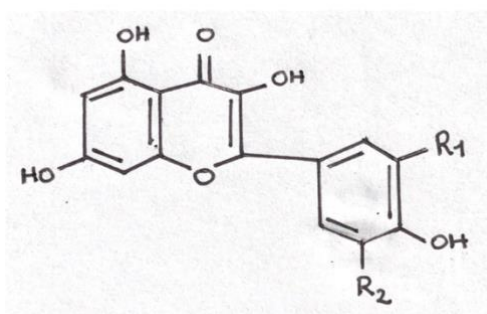
Tableau 2 : Caractéristiques des cathédulines identifiées (45)

La désignation	Formule moléculaire	Masse moléculaire	Point de fusion (°C)
E2	C ₃₈ H ₄₀ N ₂ O ₁₁	700	149-151
E8	C ₃₂ H ₃₇ NON ₁₀	595	amorphe
K1 (Y1)	C ₄₂ H ₅₃ NON ₂₀	891	amorphe
K2	C ₄₀ H ₅₁ NON ₁₉	849	181-184
K6	C ₃₈ H ₄₉ NON ₁₈	807	176-180
K15	C ₃₆ H ₄₇ NON ₁₇	765	191-194
E3 (K11)	C ₅₄ H ₆₀ N ₂ O ₂₃	1104	245-248
E4	C ₅₂ H ₅₈ N ₂ O ₂₂	1062	amorphe
E5	C ₅₉ H ₆₄ N ₂ O ₂₃	1168	amorphe
E6	C ₅₇ H ₆₂ N ₂ O ₂₂	1126	amorphe
K12	C ₅₄ H ₆₂ N ₂ O ₂₃	1106	268-272

2.1.2. Polyphénols

2.1.2.1. Flavonoïdes

En 1966, El SISSY et ABDALLA ont découvert des hétérosides flavoniques de *Catha edulis* (figure 29). Il s'agit de glucosides de kaempférol, de quercétine et de myricétine (33).



Kaempférol : R1 = R2 = H

Quercétine : R1 = OH et R2 = H

Myricétine : R1 = R2 = OH

Figure 29 : Structure de flavonoïdes du khat (33)

Plus tard, des dihydro-flavonols ont été mis en évidence notamment la dihydro-myricétine et la dihydro-myricétine-3-O- rhamnoside (46). Cependant, elles ne sont présentes que dans quelques espèces de plantes (8).

2.1.2.2. Tanins

Les tanins font partie des substances majoritairement présentes dans la plante puisqu'ils représentent 7 à 14% du poids sec de la feuille. Certains d'entre eux sont de type condensé, et forment ce qu'on appelle des tanins catéchiques.

Ils sont responsables de l'effet astringent du khat, et provoquent des maladies parodontales, des stomatites, des œsophagites et des gastrites (41,47).

2.1.3. Terpénoïdes

2.1.3.1. Quinones triterpénoïdes

Une étude sur le khat éthiopien a révélé la présence de terpénoïdes dans la racine. Elle détenait des quinones triterpénoïdes qui sont le célastrol, la pristimérine, l'iguestérine et la tingénone, ainsi qu'un mélange de tingénine A et de tingénine B (45).

2.1.3.2. Huile essentielle

L'huile essentielle a été obtenue après distillation de feuilles sèches et de jeunes pousses de la plante. Environ 40 composants ont été extraits dont 11 d'entre eux ont été identifiés. Il s'agit de 5 hydrocarbures (l'ocimène, le β -phellandrène, la terpinolène, α - et β - pinène), et 6 terpènes oxygénés (le nérol, le linalol, α -terpinéol, α - et β -thuyone, et le fenchone) (8,33).

2.2. Métabolites primaires

2.2.1. Acides aminés et sucres

Grâce aux techniques de chromatographie sur papier et de chromatographie par échange d'ions, plusieurs acides aminés ont été identifiés dans un lyophilisat de feuilles fraîches de khat. Parmi eux, on peut citer l'acide aspartique, la thréonine, la sérine, l'acide glutamique, la proline, la glycine, l'alanine, la valine, la leucine, l'isoleucine, la phénylalanine, la tyrosine, l'acide α -aminobutyrique, l'histidine, le tryptophane, l'ornithine, et l'arginine. La phénylalanine est très probablement le précurseur de la biosynthèse des khatamines (44).

De nombreux sucres sont aussi présents dans le khat notamment un sucre non réducteur, le dulcitol. Le glucose, la galactose (sucre réducteur majoritaire), le fructose, le rhamose libre, et la xylose font également partie de ces sucres (47).

2.2.2. Vitamines et minéraux

Une étude nutritionnelle sur le khat a été entreprise en Éthiopie en 1959. Elle a obtenu pour 100 g de mélange de feuilles et de tiges tendres fraîches (8,10,47) :

- 130 à 150 mg d'acide ascorbique (vitamine C)
- 14,8 mg de niacine (vitamine PP)
- des traces de thiamine (vitamine B1) et de riboflavine (vitamine B2)
- 1,8 mg de β -carotène
- 290 mg de calcium
- 20 mg de fer

La grande teneur d'acide ascorbique peut aller jusqu'à 324 mg dans les feuilles fraîches seules. Elle joue probablement un rôle dans l'action tonique de la drogue végétale (8,28).

Sa valeur nutritive est cependant insignifiante. Certes, le khat est riche en nutriments mais la mastication de ce dernier ne comble pas les besoins nutritionnels journaliers.

PARTIE 2 : PRÉSENTATION DE LA DROGUE VÉGÉTALE

I. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

1. Pharmacologie générale

Des manifestations cliniques sont observables chez l'homme et chez l'animal à la suite de la consommation de khat. Elles sont principalement liées aux phénylpropylaminoalcaloïdes que contient la drogue (cathinone, cathine et noréphédrine). Ils provoquent des effets assez similaires à celles de substances psychoactives et de substances sympathomimétiques bien connues tels que l'amphétamine et la noradrénaline.

Il est donc important d'intégrer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des khatamines impliquées, pour comprendre les effets cliniques.

1.1. Pharmacocinétique des phénylpropylaminoalcaloïdes du khat

Le khat est rarement consommé en infusion ou par inhalation de fumée. Les feuilles sont généralement mâchées, en intermittence, pour extraire les principes actifs par insalivation. Lors d'une seule séance de khat près de 100 à 500 g de feuilles de khat sont mastiquées, et environ 90% des alcaloïdes sont retrouvés dans la salive (48). Cette grande capacité d'extraction est expliquée par la nature légèrement alcaline de la salive humaine (39).

Au bout d'une heure de mastication, les effets stimulants de la plante commencent à se faire ressentir. Ces effets sont dus aux alcaloïdes de type phénylpropylamine, et principalement la cathinone.

Une étude a été faite par HALKET *et al.* (49) pour déterminer le taux plasmatique de cet alcaloïde après une séance de khat. Elle portait sur cinq sujets adultes en bonne santé (2 femmes de 50 à 55 kg et 3 hommes de 70 à 75 kg), âgés de 21 à 30 ans, qui n'avaient jamais consommé de khat auparavant.

Chacun d'entre eux a mâché pendant 1 heure, près de 60 g de feuilles fraîches de khat éthiopien, sans avaler les résidus. Ce qui équivaut à une dose de 0,8 à 1 mg de cathinone/kg de poids corporel (50).

Par la suite, des prises de sang ont été faites à différents temps après le début de la séance (de 0 à 24 heures) et les concentrations en cathinone ont été mesurées par HPLC et par chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse.

Les résultats ont été reportés sous forme de courbe, illustrée par la figure 30, ci-après.

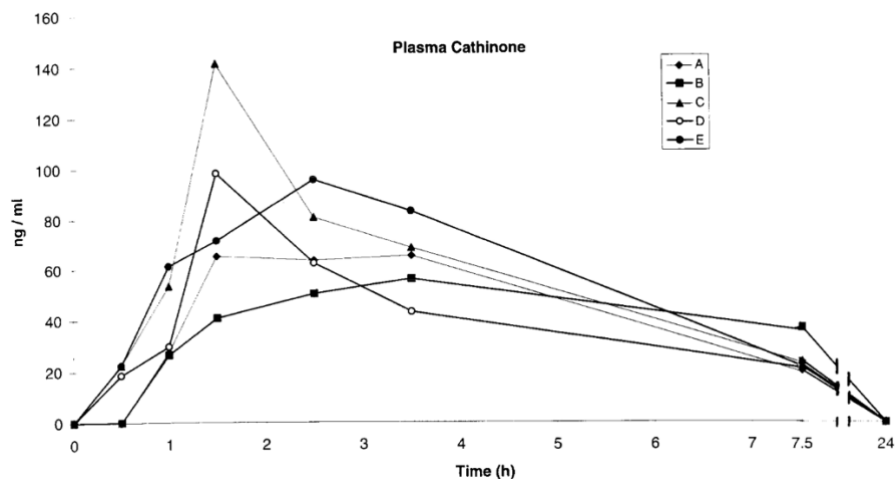


Figure 30 : Concentrations plasmatiques de cathinone en fonction du temps chez 5 khateurs (49)

Les résultats montrent que les concentrations plasmatiques sont maximales 1,5 à 3,5 heures après le début de la mastication, pour un taux de cathinone qui varie entre 41 à 141 ng/ml selon l'individu (valeur moyenne = 83 ng/ml). Néanmoins, les taux sanguins de cathinone diminuent assez rapidement 7,5 heures après la consommation de khat et devient indétectable 24 heures après. Ce qui prouve que les effets de la drogue ne sont présents que quelques heures après sa consommation.

Cependant, la mastication du khat devient une pratique de plus en plus courante dans les pays occidentaux notamment en raison de la migration, mais le profil pharmacocinétique de la cathinone contenu dans les feuilles de khat n'a été déterminé que sur une courte période d'observation.

TOENNES *et al.* (51) ont étudié le modèle pharmacocinétique des phénylpropylaminoalcoïdes du khat (cathinone, noréphédrine et norpseudoéphédrine) sur 80 heures.

Cette étude a été menée sur quatre volontaires en bonne santé dont deux hommes et deux femmes, non toxicomanes et âgés de 26 à 57 ans. Ils ont mâché pendant 1 heure une quantité de 0,6 g de feuilles de khat par kg de poids corporel soit 36 à 59 g de khat. Les résidus de mastication des feuilles ont été analysés afin de déterminer la teneur en cathinone, en norpseudoéphédrine (cathine) et en noréphédrine ingérée. La concentration plasmatique de ces alcaloïdes ont été dosée par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, puis analysée selon des modèles pharmacocinétiques compartimentaux. De plus, des paramètres somatiques et psychiques ont été évalués comme les pressions artérielles, la fréquence cardiaque, ainsi que l'état des fonctions psychiques (la réactivité, le niveau d'attention et de concentration).

La plupart des alcaloïdes ont été extraits dans la salive car seulement 10% du contenu original a été retrouvé dans les résidus de feuilles.

Les résultats ont montré que les volontaires avaient ingéré une dose moyenne équivalente à $0,63 \pm 0,04$ mg de cathinone, $0,45 \pm 0,03$ mg de cathine et $0,26 \pm 0,01$ mg de noréphédrine par kg de poids corporel ; et les concentrations plasmatiques maximales (t_{max}) ont été atteintes en moyenne après 2,3 heures pour la cathinone,

2,6 heures pour la cathine et 2,8 heures pour la noréphédrine. Les profils de concentration plasmatique de ces alcaloïdes sont représentés dans la figure 31.

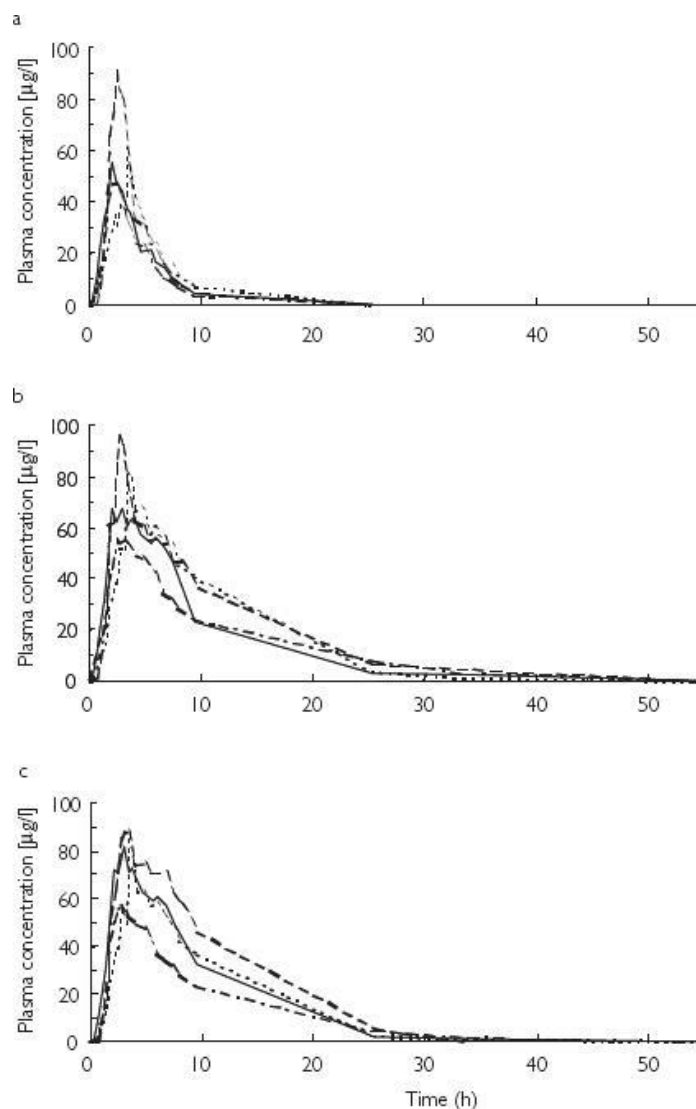


Figure 31 : Les profils de concentration plasmatique en fonction du temps pour la cathinone (a), la cathine (b) et la noréphédrine (c) chez quatre sujets (51)

Cependant, la phase d'élimination a été décrite par un modèle à deux compartiments avec une demi-vie d'élimination de $1,5 \pm 0,8$ heures (médiane 1,5 h) pour la cathinone et de $5,2 \pm 3,4$ heures (médiane 4,0 h) pour la cathine. Le temps de séjour moyen de la cathine ($10,2 \pm 2,6$ h) était le double de celui de la cathinone ($4,5 \pm 0,1$ h).

Cette étude montre que l'absorption des trois alcaloïdes du khat se ferait probablement en deux phases, d'abord au niveau sublingual puis au niveau de l'estomac et/ou l'intestin grêle. La cavité buccale serait considérée comme le premier segment d'absorption où 59 % de la cathinone et 80 % de la cathine y sont absorbées (18).

BRENNEISEN et GEISSHÜSLER ont démontré que la S-(-)-cathinone, présente à l'état naturel dans le khat, est métabolisée de façon stéréosélective en R,S-(-)-noréphédrine. Son isomère R-(+)-cathinone permet quant à lui la formation de R,R(-)-norpseudoéphédrine. Une racémisation partielle de la S-(-)-cathinone en R-(+)-cathinone est probable lors de l'absorption du khat (52).

La noréphédrine et la norpseudoéphédrine (cathine) proviennent directement des feuilles mais aussi du métabolisme de la cathinone (figure 32).

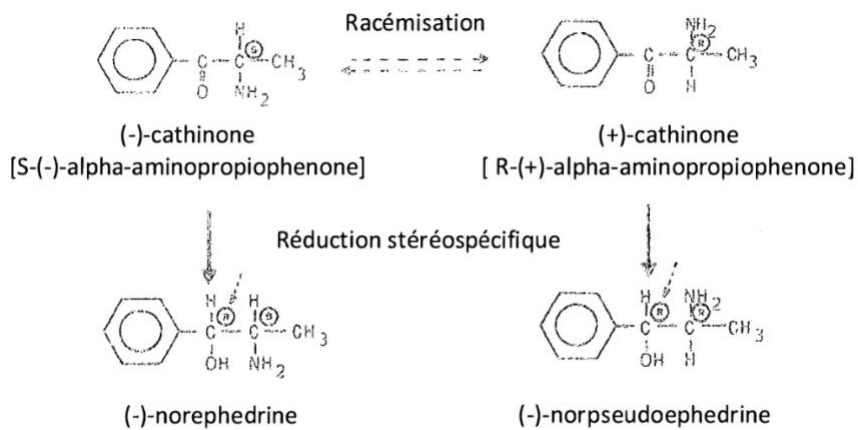


Figure 32 : Métabolisme de la cathinone (52)

Dans l'étude de TOENNES *et al.* (51), le métabolisme de la cathinone en noréphédrine peut donc influencer sur la concentration plasmatique en noréphédrine d'autant plus que la quantité moyenne de noréphédrine excrétée était beaucoup plus élevée que la quantité ingérée. Ainsi, aucune conclusion concernant l'absorption, la distribution et l'élimination de la noréphédrine n'a pu être tirée.

Au cours de cette étude, il n'y a pas eu de changement de la fréquence cardiaque, de la taille de la pupille et de la réactivité à la lumière. Aucune altération de la réaction ou de l'état psychique n'a pas été trouvée. Les pressions artérielles systolique et diastolique ont toutefois augmenté pendant 3 heures après la mastication, et les volontaires ont décrit un sentiment personnel d'être alerte et « énergique ». Ce qui prouve que les effets du khat sont assez modérés, et non perceptibles à faible dose.

Ainsi, la pharmacocinétique des alcaloïdes du khat chez l'homme explique pourquoi la mastication de khat est favorisée aux autres modes de consommation, d'autant plus qu'elle ne provoque pas d'effets indésirables graves même chez les consommateurs chroniques (51).

1.2. Pharmacodynamie du khat

1.2.1. Action amphétamine-like

Il est important de rappeler que les alcaloïdes de *Catha edulis* possèdent une structure chimique assez similaire aux dérivés amphétaminiques de base, qui sont l'amphétamine et la méthyl-amphétamine. Des études ont montré que cette similitude est également d'ordre pharmacologique, qualifiant le khat « d'amphétamine végétale » (16).

Contrairement aux principes actifs du khat, les amphétamines n'existent pas naturellement (18,41,53). Cependant, leurs actions pharmacologiques sont bien connues. De ce fait, nous allons aborder les différentes propriétés des amphétamines sur l'organisme puisqu'elles sont identiques à celles du khat.

1.2.1.1. Propriétés amphétaminiques sur le système nerveux central

Au niveau central, l'action des amphétamines provoque la libération des catécholamines à partir des sites de stockage pré-synaptique. Ces molécules aminées comprennent la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline.

Elles agissent également sur les transmissions sérotoninergiques.

Les amphétamines augmentent aussi l'activité électrique corticale et permettent la stimulation du système réticulé activateur ascendant.

A dose standard d'amphétamines, il existe différents retentissements au niveau du SNC comme (8) :

- une augmentation des activités intellectuelles avec une hypermnésie
- une stimulation thymique se traduisant par une euphorie et/ou une angoisse
- une baisse de la fatigue
- un accroissement de la vigilance
- une hyperactivité auditive et visuelle
- une diminution de la sensation de faim

1.2.1.2. Propriétés amphétaminiques sur le système nerveux autonome

Les amphétamines possèdent des propriétés sympathomimétiques. Elles agissent sur les récepteurs α et β du système nerveux périphérique. Au niveau cardiovasculaire, elles provoquent un effet dose-dépendant :

- à faible dose, elles entraînent une hypotension par vasodilatation (stimulation des récepteurs β périphériques)
- à dose moyenne, elles provoquent une hypertension brutale (action sur les récepteurs β cardiaques)
- à forte dose, elles induisent une hypertension par vasoconstriction (excitation des récepteurs α)

Elles provoquent également une mydriase, une hyposialie, une inhibition de la motilité et de la sécrétion gastrique, une diminution du péristaltisme intestinal, une hypertonie des sphincters lisses, un relâchement de la vessie, ainsi qu'une glyco-génolyse hépatique (8).

1.2.2. Action sur la transmission neuronale

Tout comme l'amphétamine, la cathinone est responsable de l'hyperactivité, l'agitation, l'euphorie, et l'excitabilité. Selon AL-MOTARREB *et al.*, ces effets centraux seraient liés à la capacité de ces molécules à stimuler la libération de monoamines (dopamine, noradrénaline et sérotonine). Dans le khat, ces propriétés stimulantes, amphétamine-like, sont principalement dues à la S-(-)-cathinone qui est présente en grande quantité dans les feuilles fraîches. Ainsi, de nombreuses études ont conduit à évaluer l'action de la cathinone au niveau du SNC (41).

1.2.2.1. Action sur les transmissions dopaminergiques

En 1980, KALIX (54) a mené une expérience *in vitro* sur une structure riche en synapses dopaminergiques. Elle a été faite sur un fragment de noyau caudé de l'encéphale de lapin, marqué à la dopamine tritiée. Ensuite, le tissu striatal a été perfusé avec une solution de lavage.

Lorsque le liquide de perfusion contient de la cathinone ($4\mu\text{mol/L}$), la radioactivité augmente au niveau de la solution de lavage. Ce qui démontre la libération de dopamine au niveau du noyau caudé de l'encéphale.

Cette radioactivité est d'autant plus importante lorsque l'amphétamine est présente dans le liquide de perfusion, à concentration égale à la cathinone (figure 33).

Les mêmes résultats ont été obtenus chez le rat, au niveau du noyau accumbens (55).

Par la suite, KALIX a montré que l'effet libérateur de la dopamine était stéréospécifique. La (-)-cathinone et la (+)-amphétamine se sont révélées plus puissantes que leurs isomères (8).

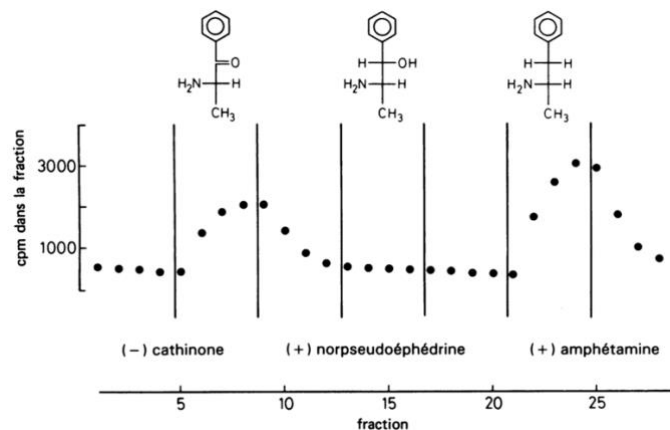


Figure 33 : Effet de la (-)-cathinone, de la (+)-norpseudoéphédrine et de la (+)-amphétamine, à la concentration de $4\mu\text{mol/L}$, sur la radioactivité de tissu du noyau caudé de lapin marqué à la dopamine tritiée (56)

Des expériences ont montré une perte de la médiation dopaminergique sur des sujets prétraités par l'halopéridol, un antagoniste des récepteurs dopaminergiques (55). Dans l'une d'entre elles, des rats étaient entraînés à différencier une solution saline d'une solution de (-)-cathinone. Ces derniers perdaient cette faculté lorsqu'ils sont prétraités par l'halopéridol. Ce qui démontre les effets de la cathinone sur les transmissions dopaminergiques.

De plus, la cathinone et l'amphétamine provoquent une diminution d'activité des transporteurs protéiques impliqués dans la recapture de la dopamine (57).

En 1992, CALCAGNETTI et SCHECHTER ont mis en évidence le rôle des canaux calciques dans la libération de dopamine provoquée par la cathinone ou l'amphétamine. Pour cela, ils ont mené une expérience qui s'est déroulée en deux étapes (58).

Dans la première partie, chaque rongeur a été placé dans une cage traversée par des faisceaux IR. En sachant qu'une unité d'activité représente une rupture de faisceaux IR, l'activité des rats a été évaluée après administration Intra-Cérébro-Ventriculaire (ICV) de la cathinone et de l'amphétamine. Les résultats ont montré une augmentation brutale de l'activité spontanée chez le rat.

Par la suite, les auteurs ont étudié l'action de deux inhibiteurs de la libération de dopamine sur les rats :

- le CGS ou maléate de 5-(4-méthyl-1-pipérazinyl)imidazol(2,1-b)(1,3,5)-benzothiadiazépine, qui est une benzothiadiazépine qui inhibe la libération de la dopamine sans interférer avec le métabolisme de la dopamine ni avec ses récepteurs.
- L'isradipine qui est un puissant inhibiteur des canaux calciques de type L. En effet, la synthèse et la libération de dopamine *in vivo* induites par les amphétamines sont régulées par le calcium, via les canaux calciques voltage-dépendants de la surface neuronale.

Les rats ont reçu une injection périphérique de CGS ou d'isradipine, avant l'administration IVC de cathinone ou d'amphétamine. Puis, leur activité spontanée a été évaluée toutes les 5 minutes, pendant une heure, en comparant le nombre de ruptures des faisceaux IR.

Le CGS et l'isradipine ont fortement diminué les effets stimulants de la cathinone et de l'amphétamine.

Les conclusions montrent que le mécanisme d'action de ces psychostimulants implique bien les voies dopaminergiques, et la libération de dopamine dépend des canaux calciques situés au niveau des neurones présynaptiques.

VISLOBOKOV *et al.* ont approuvé l'implication des canaux calciques dans leur étude concernant l'action de la cathinone et de l'amphétamine sur des neurones d'escargot (59). Elles agiraient en deux temps sur les canaux calciques avec une phase d'activation qui provoque la libération de dopamine, et une phase d'inhibition à des concentrations élevées de dopamine.

NENCINI *et al.* ont mis en évidence une puissante activité inhibitrice de la cathinone sur la monoamine oxydase (60). Cette dernière est une enzyme qui permet le métabolisme des monoamines dont la transformation de la dopamine en 3,4-dihydroxyphénylalanine ou dopa. Dans l'expérience, la cathinone a entraîné une diminution

dose-dépendante du métabolite de la dopamine. Cette action a été 200 fois plus importante que celle de l'amphétamine (60,61).

Concernant la cathine, une étude a été faite par KALIX pour évaluer le comportement de souris sous l'influence des khatamines. Il a mis en évidence que l'effet de la cathine est apparu deux à trois heures après son administration comparé à celui de la cathinone, qui a été immédiat mais plus courte (8).

De plus, il constate que cet effet est huit fois moins puissant que celui de la cathinone au niveau du SNC (10). Puisque que la cathine est peu lipophile, elle passe moins facilement la barrière hémato-encéphalique pour atteindre les sites d'action du SNC.

Contrairement à la cathinone, la cathine n'agit pas sur le blocage de la recapture de la dopamine ni sur l'inhibition de la monoamine oxydase (8,60).

Cependant, les analogues pentenyl des phénylpropylaminoalcaloïdes du khat (mérucathine, pseudomérucathine et mérucathinone) n'ont pas d'effet libérateur de dopamine. Ils ne sont présents qu'en faible quantité dans les feuilles de khat et seraient responsables de l'inhibition de la recapture des catécholamines au niveau du SNC. Ainsi, ces alcaloïdes n'auraient pas d'effets psychostimulants lors de la mastication du khat (8,10).

1.2.2.2. Action sur les transmissions noradrénergiques

La cathinone possède des propriétés sympathomimétiques comparables à celles de l'amphétamine. Elle provoque aussi la libération de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses (62).

KALIX a constaté lors de son expérience sur le fragment de cœur de lapin, que la cathinone provoque la libération de noradrénaline à partir des sites de stockage périphériques (54).

L'effet libérateur de ce neurotransmetteur se fait sur les deux isomères de la cathinone. De plus, la (+)-norpseudoéphédrine (cathine) possède la même puissance d'action que la cathinone sur les transmissions noradrénergiques. Cependant, l'amphétamine est deux fois plus puissante que ces derniers (8,54,61).

1.2.2.3. Action sur les transmissions sérotoninergiques

Des expériences montrant l'action pharmacologique de la S(-)-cathinone ont été effectuées sur un tissu striatal de rat, marqué à la sérotonine tritiée. En effet, ce tissu est également riche en terminaisons sérotoninergiques.

Les résultats ont montré que la S(-)-cathinone induit une libération de sérotonine à partir des vésicules de réserve présynaptiques. De plus, l'affinité de la (-)cathinone aux récepteurs sérotoninergiques est quatre fois plus importante que celle de l'amphétamine (61). Elle entraîne aussi une diminution de l'activité des transporteurs protéiques impliqués dans la recapture de la sérotonine (41,57).

Même si les effets comportementaux du khat sont principalement dus à la catécholamine dopaminergique, la pertinence des voies sérotoninergiques dans les effets centraux n'est pas négligeable. Le blocage des récepteurs sérotoninergiques n'influe pas sur les actions comportementales mais l'inhibition sélective de la recapture de la sérotonine a fait ses preuves sur la diminution de l'état dépressif.

Il est donc probable que la sérotonine soit impliquée dans la survenue d'effet euphorique de la cathinone (41).

Ainsi, la (-)-cathinone est le seul alcaloïde du khat, qui exerce une action significative au niveau du SNC. Ses effets amphétamine-like permettent la libération de dopamine, de sérotonine et de noradrénaline des sites de stockage présynaptiques. Elle augmente également le tonus catécholaminergique et sérotoninergique en bloquant la recapture de ces neuromédiateurs et leur métabolisme (par inhibition de la monoamine oxydase) (61).

1.2.2.4. Action bloquante motrice et anesthésique

Selon CUSSON, GUANTAI aurait mis en évidence une action bloquante directe de la plaque neuromusculaire. Dans son expérience, la cathinone et la cathine ont diminué les contractions des muscles squelettiques après une stimulation électrique directe et indirecte. De plus, le traitement par un α -bloquant et par un β -bloquant n'interfèrent pas sur l'activité de la cathinone et de la cathine. Ce qui montre que ces alcaloïdes n'ont pas d'activité sympathomimétique dépendant des récepteurs cholinergiques. Ils bloquent la plaque neuromusculaire, de façon directe et dose dépendante.

Il a aussi constaté que la cathinone et la cathine possèdent un effet anesthésique local qui se rapproche de celui de la lidocaïne. À forte dose, elles bloquent la transmission des fibres sensibles (8).

1.2.3. Effets comportementaux

1.2.3.1. Effets stimulants

Les effets stimulants du khat ont longtemps été attribués à la cathine. La découverte de la cathinone a remis en question cette hypothèse puisque cette dernière possède une activité pharmacologique significativement plus puissante que la cathine. L'étude de l'activité locomotrice et du comportement stéréotypé a alors permis d'évaluer l'effet stimulant du khat.

○ Effet locomoteur

En 1979, KNOLL a étudié le comportement des souris sous l'influence des isomères de la cathinone et la cathine. Il a découvert que l'activité locomotrice spontanée augmentaient fortement pour des doses sous-cutanées allant de 30 à 180 mg/kg.

Chez les souris traitées à la cathinone, il y a eu une augmentation de l'activité locomotrice. La réponse a été maximale 30 minutes après l'administration de celle-ci, mais diminuait de plus de 50% une heure après.

Le pouvoir stimulant de la cathinone a mis en évidence une relation dose-effet, représenté par une courbe en « U » inversé. Lors de la consommation de khat, cette courbe représente la phase d'excitation en début de séance, qui aboutira ensuite à une phase de dépression.

Cette représentation est également obtenue avec l'amphétamine, mais elle est quatre fois plus puissante que celle de la cathinone.

Chez les souris traitées à la cathine, l'expérience a montré un accroissement progressif de l'activité locomotrice. Elle s'élève lentement durant les 30 premières minutes et atteint son maximum 90 à 120 minutes après l'administration de la cathine. Contrairement à la cathinone et à l'amphétamine, cette activité reste constante pendant 3 heures environ.

KALIX fut le premier à démontrer cet effet à travers le mécanisme d'action de la cathinone. Il a étudié l'augmentation de l'activité locomotrice chez le rat et chez la souris après administration parentérale de cathinone et de cathine. Lors de son expérience, il a constaté que les antagonistes de récepteurs dopaminergiques (halopéridol, spiropéridol, ou pimozide) inhibent la réponse locomotrice de la cathinone. Il a conclu que l'effet stimulant du khat est provoqué par la libération de dopamine, induite par la cathinone (8,16,52,61,63).

○ Comportements stéréotypés

ZELGER et *al.* (64) ont étudié les comportements stéréotypés des rats après une injection intrapéritonéale de cathinone, de cathine, et d'amphétamine. Les animaux ont été placés individuellement dans des cages grillagées. Puis, leurs comportements ont été enregistrés après l'administration de chaque composé, toutes les 5 minutes pendant 3 heures. Les comportements stéréotypés ont été caractérisés par le reniflement, la verticalisation, le nombre de morsures et léchages sur la cage grillagée. Pour chaque composé administré, 5 rats ont été utilisés.

Ils ont comparé l'activité de ces composés à celle de l'apomorphine (agoniste dopaminergique) et de la nomifensine (inhibiteur de la recapture des catécholamines) en utilisant des rats et des souris.

Par la suite, des rats ont été prétraités par des inhibiteurs dopaminergiques (α -méthyl-para-tyrosine, réserpine, halopéridol) afin de comprendre le mécanisme de stimulation.

Les résultats ont montré que :

- les comportements stéréotypés induits par les alcaloïdes de *Catha edulis* se rapprochaient des effets de l'amphétamine et de l'apomorphine.
- Le prétraitement par l' α -méthyl-para-tyrosine, qui est un inhibiteur de la synthèse des catécholamines, annulait totalement les comportements stéréotypés.

- Le prétraitement par l'halopéridol, un antagoniste de récepteurs dopaminergiques, diminuait des composantes du comportement des voies dopaminergiques.
- Le prétraitement par la réserpine, a montré le développement d'un comportement significativement moins stéréotypé. Cette substance agit par déplétion des stocks de catécholamines et de sérotonine.

L'expérience montre que la cathinone n'agit pas comme un agoniste direct. L'effet stimulant du khat est donc expliqué par la libération de dopamine, induite par les alcaloïdes cités ci-dessus.

1.2.3.2. Effet anorexigène

○ Perte d'appétit

Le khat a été longtemps utilisé comme coupe-faim. ZELGER *et al.* ont étudié l'effet anorexigène de cette plante en analysant et comparant l'effet des khatamines et de l'amphétamine sur les rats, après une administration intra-péritonéale et intracérébrale de ces composés.

Ils ont observé que la cathinone et la cathine diminuent la prise alimentaire des rats lorsqu'elles sont administrées de façon aiguë. Elles entraînent également une perte de poids, lorsque ces alcaloïdes sont administrés de façon chronique.

Cependant, l'action anorexigène de l'amphétamine est significativement supérieure aux deux alcaloïdes du khat. De plus, l'administration répétée de cathinone engendre des signes de tolérance. Une tolérance croisée peut aussi se développer avec l'amphétamine. Cependant, l'effet de la cathinone sur la prise alimentaire est deux fois plus présent qu'avec l'amphétamine. Face à ce phénomène, on constate que l'organisme répond moyennement aux effets de ces drogues (65).

○ Reflexe de dégoût

Les khatamines induisent également un effet « d'aversion conditionnée ». Des expériences ont été faites sur des rats habitués à boire de l'eau après traitement par cathine et cathinone. Il s'avère qu'ils ont développé un réflexe de dégoût face un nouveau régime à base d'eau sucrée.

Comparé au khat, ce comportement a été 17 fois plus puissant avec l'amphétamine (66).

1.2.4. Effet analgésique

La cathinone possède des propriétés analgésiques comme certaines substances psychostimulantes.

CONNOR *et al.* ont étudié les propriétés analgésiques du khat, de l'amphétamine et de l'ibuprofène chez la souris. Après administration intragastrique de ces substances, ils ont testé la réaction des souris aux stimuli thermiques, nociceptifs et chimiques. Ils ont alors utilisé les tests de la plaque chauffante, de la pulsion sur la queue et de contorsion douloureuses induite par l'acide acétique.

A fortes doses, ces drogues induisaient une réduction de la perception de la douleur mais l'efficacité était variable selon le test. Le khat était néanmoins le moins efficace.

Ces différences peuvent être expliquées par les modes et les sites d'action, ainsi que le type de douleur provoqué par ces stimuli (67).

D'autres expériences ont montré que les effets analgésiques du khat sont antagonisés par la déplétion monoaminergique, par un antagoniste des récepteurs adrénergiques (naloxone) et par un antagoniste opioïde.

Ce qui révèle que l'effet analgésique du khat dépend des mécanismes adrénergiques, opioïdes et sérotoninergiques (65).

1.2.5. Effets sur le système nerveux autonome

1.2.5.1. Effets cardiovasculaires

Les effets cardio-vasculaires résultent des propriétés sympathomimétiques de la cathinone et de la norpseudoéphédrine (ou cathine) au niveau périphérique. Ces actions pharmacologiques sont dues à la libération des catécholamines à partir des sites de stockage des neurones.

○ Effet hypertenseur

Une expérience a montré que la consommation de khat induit une hypertension artérielle. L'administration de 1 mg/kg de (-)-cathinone et de son isomère (+) par voie intraveineuse sur des chats anesthésiés, a provoqué une augmentation temporaire de la pression sanguine de 30 à 35 mm de Hg.

La même effet a été observé sur l'amphétamine et la cathine mais cette dernière était moins puissante que la (-)-cathinone (68).

Des études menées sur l'homme ont également montré que la cathinone provoque une augmentation significative de la pression artérielle.

WILDER *et al.* (69) ont réalisé une expérience sur 6 volontaires sains, entre 30 +/- 5 ans et naïfs aux drogues. Pendant une heure, les individus ont maché des feuilles fraîches de khat avec l'équivalent de 0,8 mg de cathinone/kg de poids corporel, soit 54 à 71 grammes. Le même procédé a été réitéré sur les volontaires avec le placebo (khat sans alcaloïde).

Les résultats ont montré une élévation de la pression artérielle systolique et diastolique après consommation de khat « actif », pendant près de 4 heures (figure 34). De plus, ces observations sont corrélées aux propriétés pharmacocinétiques de la cathinone.

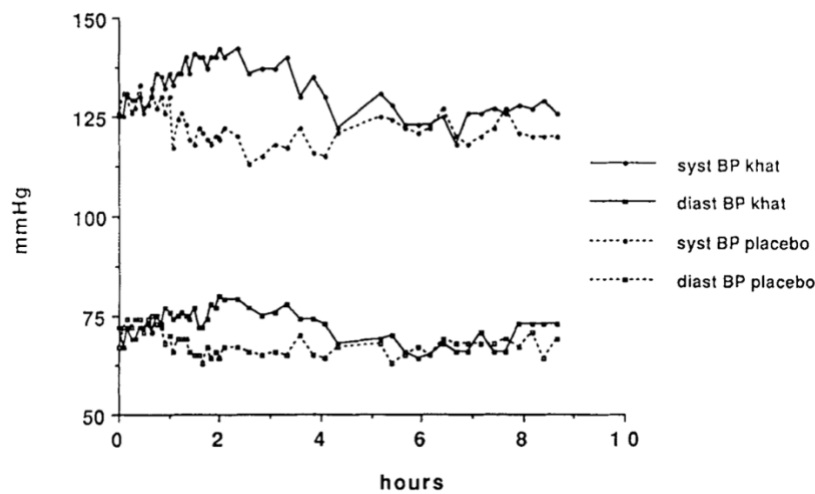


Figure 34 : Effet chez l'homme de la mastication de khat (équivalent à 0.8 mg de cathinone/kg) et d'un placebo sur la pression artérielle diastolique et systolique (69)

D'autre part, la cathinone exerce aussi un effet vasoconstricteur.

Dans une expérience sur un lapin, la cathinone a facilité la stimulation électrique aboutissant à la vasoconstriction isolée des oreillettes et des artères pulmonaires. Ce phénomène est potentialisé et dépend de la libération de la noradrénaline au niveau des sites de stockage périphérique. Une action qui est facilitée par la cathinone et l'amphétamine (41). Ce qui montre des propriétés sympathomimétiques indirectes de la cathinone.

AL-MOTARREB *et al.* ont également admis l'effet vasoconstricteur direct et dose-dépendante de la cathinone (figure 35).

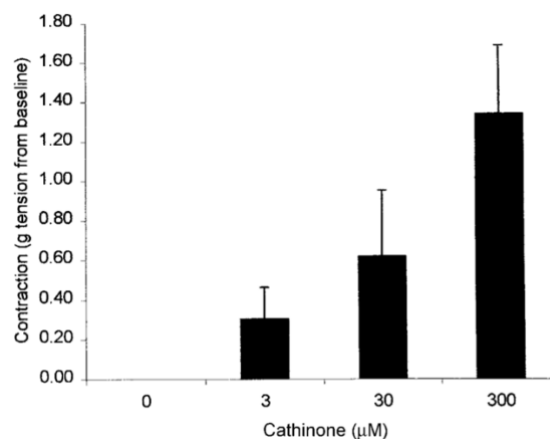


Figure 35 : Réponses vasoconstrictrices d'une portion d'aorte isolée d'un cobaye en réponse à des bolus d'injection de cathinone de 0 à 300 µM (41)

Comme illustré par la figure 36, la cathinone agirait comme une amine sympathomimétique à action indirecte (*ISA mechanism*) par absorption et libération de noradrénaline. De plus, elle interviendrait directement sur un récepteur de trace de type amine (*TAAR mechanism*) (70).

L'ensemble de ces actions aboutissent donc à l'effet hypertenseur du khat.

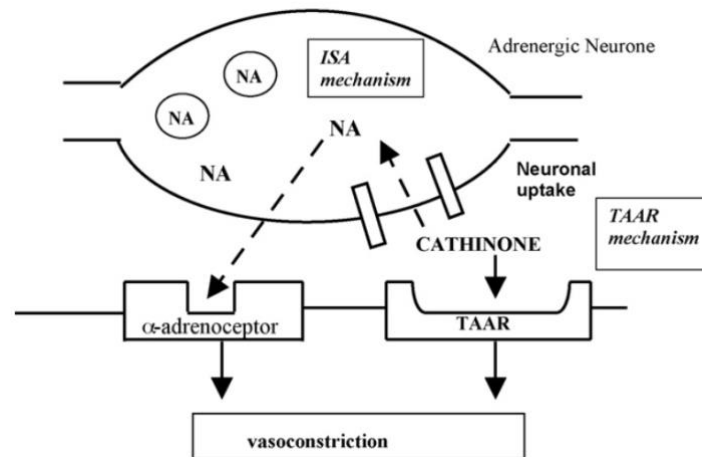


Figure 36 : Mécanismes de vasoconstriction de la cathinone (68)

- Effet inotrope et chronotrope positif

Le khat exerce également une action sur la contractilité et le rythme cardiaque.

YANAGITA a démontré une augmentation de la force contractile et de la fréquence cardiaque de rats anesthésiés, après une injection intraveineuse de 1 mg/kg de cathinone.

La même observation a été faite sur des oreillettes isolées de cobaye, à une concentration de bain de 10⁻⁵g/ml.

Ces effets inotropes et chronotropes positifs sont aussi des propriétés que partage la cathinone et la cathine avec l'amphétamine (61,68,71).

- Effet sur la circulation placentaire

NENCINI et al. ont rapporté que la cathine a augmenté la résistance vasculaire du placenta des cobayes gravides, entraînant alors une diminution du flux sanguin placentaire. Le même résultat a été obtenu chez des cobayes nourries aux feuilles de khat.

Ainsi, cet effet expliquerait l'altération de la croissance fœtale chez les femmes enceintes consommatrices de khat (61).

1.2.5.2. Effet sur le métabolisme

- Effets sur les fonctions adrénocorticales

AHMED et EL-QIRBI ont évalué l'action du khat sur les fonctions adrénocorticales (72). Pour cela, ils ont mené une expérience sur des lapins domestiques et ont comparé les effets obtenus après administration d'extrait de *Catha edulis*, de cathinone et de cathine.

Ils ont alors constaté :

- une augmentation de la concentration plasmatique en acides gras libres. L'action lipolytique du khat est indirecte, probablement médiée par un mécanisme central et nécessite l'intégrité des réserves de catécholamines.
 - une diminution significative du cholestérol et une faible augmentation des concentrations en stéroïdes dans les urines. En effet, la consommation de khat entraîne une augmentation de la concentration plasmatique en ACTH, permettant le métabolisme du cholestérol en cortisol.
- o Effet sur la glycémie

L'expérience d'AHMED et EL-QIRBI a montré une diminution significative de glycogène chez les lapins. Ceci résulte de la hausse de taux d'ACTH, favorisant l'activité de la phosphorylase. Cette enzyme est impliquée dans la dégradation du glycogène en glucose (72).

Comme l'illustre la figure 37, AL-MOTARREB *et al.* ont décrit les effets probables du khat et de la cathinone sur le glucose sanguin (70).

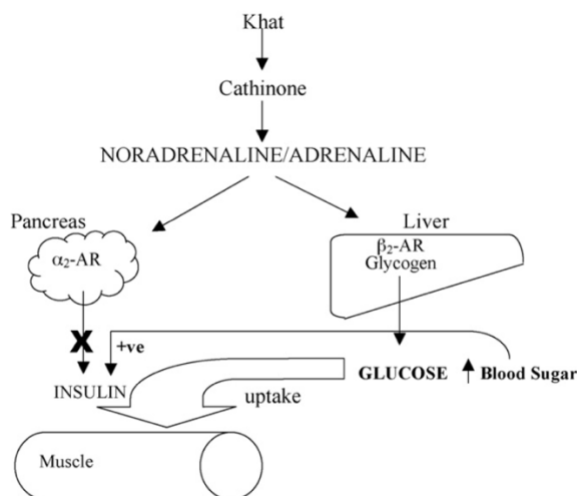


Figure 37 : Effets du khat et de la cathinone sur la glycémie (70)

Ils agissent sur les propriétés sympathomimétiques en libérant les catécholamines dans le sang. Elles activent alors les récepteurs β 2-adrénergiques du foie (β 2-AR) et induisent une glycogénolyse.

Au niveau du pancréas, ces monoamines agissent sur les récepteurs α 2-adrénergiques (α 2-AR) et inhibent la libération de l'insuline depuis les cellules β pancréatiques.

Ainsi, l'ensemble de ces actions amènent à une hyperglycémie.

SAIF-ALI *et al.* ont également étudié les effets du khat sur la glycémie. Ils ont observé que la consommation régulière de khat entraîne une augmentation significative de la glycémie chez les diabétiques de type II. En revanche, la mastication de khat n'a montré aucun impact sur la glycémie des volontaires non diabétiques (73). Ceci s'explique sûrement par le mécanisme de compensation où l'augmentation de la glycémie induit la sécrétion d'insuline. Par la suite, le glucose est assimilé par le muscle et on constate une diminution du taux de glucose dans le sang.

1.2.5.3. Effets sur le système reproducteur

Le khat a induit plusieurs anomalies de la reproduction chez les animaux notamment (74,75) :

- une diminution de la fécondation des œufs, du volume de sperme et du nombre de spermatozoïdes chez le coq
- une diminution du nombre et de la motilité de spermatozoïdes chez les rats
- une augmentation de la fréquences de spermatozoïdes anormaux chez les souris

Chez l'homme, l'expérimentation portant sur la fonction de reproduction est peu documentée pour des raisons éthiques. Cependant, une étude a été faite sur des babouins qui sont phylogénétiquement proches de l'homme. Elle a révélé une augmentation de la concentration plasmatique de testostérone (76). Cette observation est contradictoire comparés aux autres études antérieures.

Plusieurs études rapportent des effets divergents du khat sur la fertilité masculine.

En 2021, ABOU-ELHAMD *et al.* ont étudié l'effet d'un extrait de khat sur la maturation testiculaire chez les rats prépubères et pubères (77). Ils ont constaté un développement anormal des testicules de rats en maturation. De plus, ils ont observé une diminution de la concentration sérique des hormones de reproduction (LH, prolactine et testostérone). Pour les groupes testés à fortes doses d'extrait de khat, le niveau de testostérone a été significativement abaissé.

L'examen histopathologique des testicules des animaux traités au khat a montré une dégénérescence du tissu interstitiel avec une atrophie des cellules de Leydig et de Sertoli, ainsi qu'une diminution du nombre de spermatozoïdes (72).

NYONGESA a rapporté que la testostérone augmentait avec des doses plus faibles et atteignait un pic avec une dose moyenne puis diminuait avec une dose élevée de Khat chez le singe (78). L'administration de khat pourrait d'abord stimuler la sécrétion de testostérone, puis la déplétion des cellules de Leydig induirait la diminution de celle-ci (77).

ABDULWAHEB *et al.* ont conclu que le khat a un effet euphorisant à faible dose et inhibe le comportement sexuel à des doses plus élevées (79).

L'effet du khat sur le taux sérique de testostérone dépendrait donc de la dose, de la durée d'administration et probablement de l'espèce exposée (77).

Il a été démontré que la libération de plusieurs hormones de l'hypophyse antérieure est inhibée par la cathinone. De plus, la cathinone et l'amphétamine ont produit un syndrome semblable au stress, entraînant une libération massive de catécholamines. Le stress et les agents sympathomimétiques sont connus pour bloquer la fonction gonadique et diminuer les niveaux de testostérone.

D'autre part, l'effet cytotoxique de la cathinone peut être responsable de la déficience androgénique (72).

Selon les croyances la mastication de khat aurait des effets aphrodisiaques, mais à long terme elle impacte aussi la fertilité masculine notamment la qualité du sperme.

Une expérience a été menée sur du sperme de souris et d'humain exposé à la cathine et à la noréphédrine. Elle étudiait la capacitation et la réaction acrosomiale des spermatozoïdes (80). Les alcaloïdes ont induit la capacitation du sperme de souris alors qu'ils ont empêché la réaction acrosomiale.

La cathine a montré des effets similaires sur le sperme humain. De plus, elle a stimulé la production d'Adénosine Monophosphate cyclique (AMPC) dans le sperme incapable, tout en inhibant dans le sperme capable.

Il faut noter que l'AMPC joue un rôle prépondérant dans la mobilité des spermatozoïdes et leur potentiel fécondant. Ainsi, l'inhibition de l'AMPC dans les cellules capables permettrait aux spermatozoïdes de conserver leur potentiel fécondant, par blocage de la réaction acrosomiale spontanée. Ces alcaloïdes bloquent donc le signal mais pas la réaction acrosomiale en elle-même, induite par l'œuf.

Cette étude démontre bien le pouvoir régulateur de la cathine sur la disponibilité de l'AMPC. D'autre part, les observations recueillies pourraient être utilisées pour accentuer la fertilité naturelle des couples lors des tentatives de fécondation, mais aussi dans les traitements FIV (fécondation *in vitro*) pour les couples infertiles (10,80).

Cependant, l'usage chronique de khat a révélé une réduction du volume de sperme ainsi que la quantité et la motilité des spermatozoïdes (41). De plus, une grande proportion de spermatozoïdes anormaux a été mise en évidence chez les consommateurs réguliers.

1.2.5.4. Autres effets

○ Action thermorégulatrice

Un changement de la température corporelle a été observé chez le lapin et le rat après administration de la cathinone et d'amphétamine.

Elles ont augmenté la température rectale des lapins mais la réponse hyperthermique a été bloquée, après prétraitement des animaux avec des inhibiteurs dopaminergiques (halopéridol, pimozide) (55,61).

Elles ont également abaissé la température corporelle de rats pré-exposés à un environnement froid (63).

On peut donc supposer que la cathinone et l'amphétamine ont le même mécanisme d'action sur la thermorégulation.

○ Effet mutagène et cytotoxique

L'injection d'un extrait brut de khat chez des rats a provoqué des anomalies chromosomiques dans la moelle osseuse avec une réduction de mitose et de la synthèse d'ADN, d'ARN et de protéines totales, dans le cerveau et le foie. L'activité clastogène de la cathinone peut être à l'origine de l'effet mutagène de l'extrait brut de khat (61).

Dans l'étude de DIMBA *et al.* (81), un extrait organique de khat a provoqué l'apoptose des lignées cellulaires de leucémie humaine et des leucocytes périphériques primaires.

Ils ont également constaté que l'action individuelle de la cathinone et la cathine induisaient la mort cellulaire. De plus, l'effet cytotoxique devenait considérable lors de l'association de ces alcaloïdes.

La mort des cellules induite par le khat l'activation des caspases 1, 3, et 8 et dépend de la synthèse protéique *de novo*. Elle est rapide, synchrone et dose-dépendante. Cependant, elle est réversible après élimination de la drogue.

2. Pharmacologie clinique

La mastication des feuilles fraîches de khat entraîne divers effets cliniques dont certains d'entre eux sont des effets recherchés par les consommateurs. Depuis des siècles, cette plante est connue pour ces propriétés stimulantes. Elle est considérée comme une drogue naturelle qui procure des effets similaires à l'amphétamine. Cependant, la réponse clinique est variable selon l'individu et la qualité de la drogue.

2.1. Effets psychiques

Les manifestations psychiques sont les principaux effets recherchés de la mastication de khat. Elles sont significativement présentes avec des feuilles fraîches de la plante.

Durant les séances de khat d'environ 6 heures, plusieurs phases successives sont observées dont les principales sont la phase tonique et la phase dépressive (10,41).

2.1.1. Phase tonique

La phase tonique survient en premier lieu et comprend une période d'euphorie qui dure 1 à 2 heures, puis une période d'illusions psychiques et physiques de 2 à 3 heures.

○ Stade euphorique

Il s'agit de l'expression immédiate de l'activité du khat sur le cerveau. Elle se manifeste par de l'euphorie, la gaieté, l'optimisme et l'excitation. Les consommateurs deviennent communicatifs voire logorrhéiques. Ils abordent différents sujets dans une ambiance joviale et avec une certaine irritabilité émotionnelle.

Après la phase de l'exaltation de l'humeur survient celle de l'exaltation des processus psychiques puis physiques.

○ Stades illusoires

Dans cette phase, les consommateurs de khat sont face à des illusions psychiques, physiques et sexuelles.

Ils éprouvent une aisance intellectuelle et un bien-être physique. Ils se sentent très intelligents, énergiques, et débordent d'idées et de projets surréalistes. Mais au bout de 2 heures, la stimulation intellectuelle s'atténue progressivement et la concentration devient de plus en plus difficile.

De plus, la résistance physique et la puissance sexuelle des khateurs semble être accentuée puisqu'ils ne ressentent pas de fatigue et leur libido est exacerbée. Ce dernier aboutit souvent par des troubles de l'érection ou d'éjaculation précoce chez les hommes.

On constate également des accès de tachycardie et des bouffées vasomotrices chez ces individus.

Cependant, la consommation excessive de khat ou d'une variété riche en produits actifs, amène à des états de nervosité ou d'agitation voire des délires psychotiques.

2.1.2. Phase dépressive

La phase dépressive survient en fin de séance de khat et se prolonge dans la soirée. Il s'agit d'une phase d'abattement et correspond à l'élimination progressive du khat. Elle dure 5 à 7 heures et se caractérise par une grande inquiétude, une tristesse, une vision pessimiste, un sentiment de remords, de dégoût et de culpabilité.

Les consommateurs éprouvent alors de l'anxiété et un épuisement mental. Ils sont irrités et n'ont plus cœur au bavardage mais à la solitude. De plus, ils ne ressentent pas la faim et deviennent insomniaque. Le lendemain, une grande lassitude, une léthargie et une somnolence accompagnent le réveil. Les idées enthousiastes de la veille ne sont plus aussi claires.

Durant cette phase, le khateur peut esquisser l'envie d'arrêter la mastication des feuilles de khat. Mais le jour qui suit, dès la fin de matinée, le désir de réitérer les séances de khat est déjà présent. Ce sentiment est trop intense pour résister à la promesse d'arrêt.

2.2. Effets neurologiques

Des effets neurologiques sont observables à la suite de la mastication de khat.

Lors de la phase tonique, le khateur peut avoir des problèmes de coordination motrice. Il est maladroit et imprécis dans ses gestes. Des tremblements sont aussi présents chez les consommateurs, occasionnels et chroniques (10,36).

2.3. Effets cardiorespiratoires

Les effets cardiorespiratoires sont les résultats de la stimulation sympathique par la cathinone. Ils apparaissent dès le début de la mastication des feuilles de khat (47). Les consommateurs ont un « coup de fouet circulatoire » accompagné de congestion des muqueuses et des bouffées de chaleur. Cet effet est fugace et moins intense que le flash amphétaminique (10,16).

Les khateurs présentent également d'autres manifestations comme :

- une tachypnée, qui provient de la stimulation du centre respiratoire et d'une bronchodilatation. Elle est aussi considérée comme un mécanisme de régulation de l'hyperthermie lors de la consommation de khat (10,16).
- une tachycardie, des palpitations et parfois des extrasystoles. La fréquence cardiaque peut atteindre 120 à 140 pulsations par minute (47)
- une labilité de la tension artérielle avec une mauvaise adaptation à l'effort

DIDIER a rapporté qu'une étude du Centre Hospitalier des Armées Bouffard a mesuré l'évolution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque pendant la consommation de khat à Djibouti (10).

Cette étude a révélé que la consommation de khat provoquait une élévation de la pression artérielle systolique et diastolique. Néanmoins, cet effet n'a pas été observé chez certains consommateurs. En revanche, les personnes hypertendues sont exposées à des crises hypertensives et des augmentations de la consommation d'oxygène myocardique. Des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques peuvent alors survenir chez les personnes prédisposées.

Toutefois, la moindre activité physique induit une modification de la tension artérielle.

2.4. Effets digestifs

Les effets digestifs sont nombreux, variables et concernent l'ensemble du tractus.

○ Atteintes bucco-dentaires

Chez les khateurs, on aperçoit une coloration verte de la langue. C'est une caractéristique de la mastication des feuilles de khat. En effet, les consommateurs ont une langue saburrale recouverte d'un enduit allant du vert au brun. Chez les consommateurs réguliers, les dents sont de couleur brun.

On cite également la sécheresse des muqueuses bucco-pharyngées, induite par l'action astringente des tanins du khat et l'effet sympathomimétique des alcaloïdes. Pour remédier à cette soif intense, les consommateurs boivent de grandes quantités de boissons. Celles-ci sont de préférence sucrées (thé ou le coca-cola) afin d'atténuer l'amertume de la plante (10).

La mastication de khat expose fortement les consommateurs aux caries, aux pathologies parodontales et aux problèmes de l'articulation temporo-mandibulaire (82,83).

○ Atteintes gastro-œsophagiennes

Des gastrites, des stomatites et des œsophagites, qui sont observées chez les consommateurs chroniques. Elles sont probablement liées à l'action astringente des tanins. De plus, une importante consommation de tabac peut accentuer l'œsophagite. Ce facteur augmente l'incidence des cancers digestifs chez les khateurs (47).

Des cas d'ulcères sténosants et non hémorragiques peuvent apparaître après consommation de khat. Ils peuvent être liés à l'*Helicobacter pilori* associé à la mastication, aux boissons consommées lors des séances, aux pesticides sur les feuilles ou aux constituants chimiques du khat (70).

Les consommateurs présentent également une perte d'appétit et une indigestion, qui est liée aux fortes teneurs en tanins et en lignine (75).

Des modifications du transit intestinal avec apparition de ballonnement et de météorisme abdominal, accompagné de nausées sont rapportés. Une constipation opiniâtre peut survenir après l'inconfort abdominal. Elle est souvent résistante aux laxatifs usuels et dure 24 à 48 heures après la consommation de khat. La constipation est corrélée aux caractères astringents des tanins et à l'action antispasmodique des alcaloïdes du khat (10,13,16).

On dénombre beaucoup de crises hémorroïdaires chez les consommateurs chroniques (84).

- Atteintes hépatiques

La mastication de khat provoque aussi des pathologies hépatiques, qui sont confirmées par les paramètres histopathologiques et biochimiques. Il a été mis en évidence une augmentation dose-dépendante des PAL, ALAT et ASAT lors d'observations animales étalées sur 6 mois. Les dissections animales ont aussi révélé des signes d'inflammations chroniques (85).

De plus, on retrouve chez les khateurs une congestion des veines centrales du foie, une dégénérescence hépatocellulaire et une fibrose hépatique. Cette dernière peut donner des nodules et évoluer en cirrhose voire en carcinome hépatocellulaire. Ces atteintes sont également influencées par l'action vasoconstrictrice de la cathinone. De plus, la consommation de khat peut induire une parasitose après contact avec la grande douve du foie, *Fasciola hepatica*, qui est présente sur les feuilles. Cette infection est toutefois rare (70).

2.5. Effets génito-urinaires

Les effets urinaires et génitaux sont étroitement liés. Ils sont dus aux actions des alcaloïdes sympathomimétiques du khat sur les récepteurs α -adrénergiques de la vessie. Les hommes décrivent des difficultés à la miction ainsi qu'un flux hésitant et réduit (86). Ces symptômes apparaissent dès la 4^e heure de consommation de khat.

L'absorption d'une grande quantité de boissons provoque quant à elle une importante diurèse.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le khat augmente la libido des consommateurs. Une étude a montré que de faibles doses d'extrait de khat (200 mg/kg/jour) ont augmenté la motivation et l'excitation sexuelle, tandis que de fortes doses (400 mg/kg/jour) ont produit des effets opposés sur la libido et la performance sexuelle chez des rats mâles. En dehors de l'action de la testostérone, les effets de la cathinone sur le taux de dopamine (à faible dose) et/ou de sérotonine (à forte dose) dans le SNC expliquerait le comportement sexuel biphasique des rats après l'administration de khat (38).

Ces effets en deux phases sont également évoqués avec les antidépresseurs, notamment avec les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS). Parmi les dysfonctions sexuelles, on note aussi une diminution des fonctions érectiles chez l'homme et une anorgasmie chez la femme (87).

Une étude a comparé la qualité de sperme de consommateurs et non-consommateurs de khat. Les résultats ont montré une réduction de volume de sperme ainsi que le nombre et la motilité des spermatozoïdes chez les khateurs. De plus, une grande quantité de spermatozoïdes aberrants a été retrouvée (41).

2.6. Effets chez la femme enceinte ou allaitante

○ Chez la femme enceinte

Une étude a révélé que l'usage de khat chez la femme enceinte diminue les paramètres de croissance du nouveau-né comme le poids de naissance, la taille, la circonférence de la tête, le poids du placenta et le score d'Apgar à 1 et 5 minutes (88). Le test d'Apgar permet d'évaluer des caractéristiques du nourrisson comme :

- Apparence (coloration de la peau)
- Pouls (fréquence cardiaque)
- Grimace (réactivité aux stimuli)
- Activité (tonus musculaire)
- Respiration (fréquence et efforts respiratoires)

La diminution de ces paramètres a été confirmée après comparaison avec les mères exemptes de khat.

Les auteurs ont également constaté que l'effet du khat sur le nouveau-né augmentait avec la fréquence et la durée de la mastication de la drogue pendant la grossesse.

Une expérience menée sur des rats a montré l'impact du khat sur la croissance intra-utérine du fœtus. Elle a mis en évidence une réduction du poids du fœtus et de ses organes, ainsi que des modifications dans la composition chimique des organes fœtaux notamment le foie, le cœur et les reins (89).

ISLAM *et al.* ont aussi prouvé le potentiel embryotoxique et tératogène du khat. Il provoque un retard de croissance fœtal avec des malformations viscérales et squelettiques, qui augmente avec la dose (90).

D'autre part, l'action vasoconstrictrice de la cathine au niveau du placenta favorise des avortements spontanés par la réduction de flux sanguin placentaire (61).

Ainsi, la mastication de khat durant la grossesse est fortement déconseillée.

○ Chez la femme allaitante

Une étude a mis en évidence la présence de cathine dans le lait maternel des femmes allaitantes exposées au khat. De plus, ce composé a été retrouvé dans l'urine d'un nourrisson allaité.

Chez ces femmes, la consommation de khat diminue la lactation. Ce phénomène est probablement lié à la cathine qui exerce une action inhibitrice de la sécrétion de prolactine. Cependant, les effets néfastes du khat peuvent se manifester chez les nourrissons tels que les troubles gastro-intestinaux. L'effet anorexigène est néanmoins le plus préoccupant car il provoque la malnutrition infantile (86,91)

2.7. Effets divers

○ Effets oculaires

Au niveau des yeux, la mydriase est l'effet caractéristique de la consommation de khat. Elle est la conséquence de l'action sympathomimétique des alcaloïdes du khat.

Après la consommation de khat, le consommateur a un regard fixe ou une pseudo-exophtalmie. La vision de près est aussi altérée. De plus, la lecture et la perception des couleurs deviennent difficile en raison de la fatigue visuelle. Celle-ci peut engendrer des maux de tête et des signes d'irritations.

Le khat aurait également une incidence sur l'apparition de cataractes séniles fréquemment observées chez des consommateurs de moins de 45 ans (10).

○ Malnutrition

La malnutrition résulte de l'anorexie associée aux troubles digestifs (constipation) et à l'inflammation du tube digestif. Face à ces circonstances, les consommateurs réguliers sont fragilisés et deviennent sensibles aux maladies infectieuses (10).

○ Anesthésie

Le khat induirait des difficultés à l'induction anesthésique chez les consommateurs réguliers (10).

II. THÉRAPEUTIQUE ET DÉRIVÉS

1. Usage médical du khat

Le khat fait partie intégrante de la culture des peuples indigènes de la corne l'Afrique, du Yémen et de leurs diasporas à l'international. Ces populations l'utilisent traditionnellement dans la lutte contre le sommeil et la fatigue. En Éthiopie, les feuilles et les racines sont utilisées pour soigner la grippe, la toux, la gonorrhée, l'asthme et diverses pathologies pulmonaires (14).

Un pharmacien de Londres a élaboré en 1913 trois produits dont 2 d'entre eux sont à visée stimulante et tonique (lait de *Catha cacao* et *Catha cacao glycérophosphate*). Le dernier produit était un laxatif doux tonique (*Catha phénolphtaléine*) (4,16).

Selon l'EMCDDA, des préparations à base de cathine ont été dispensées sur ordonnance en Allemagne. Elles comprenaient jusqu'à 5% de cathine en solution (dose maximale de 1600 mg par unité de conditionnement) ou jusqu'à 40 mg de cathine par unité de prise.

Néanmoins, la plante a été rarement adoptée en médecine européenne, bien que des écrivains antérieurs tels que Dujardin Beaumetz, Leloup et J. Chevalier l'ont recommandé comme stimulant physique et excitant psychique (28).

Actuellement, il n'y a pas d'usage thérapeutique reconnu pour le khat et ses alcaloïdes. Le British Pharmaceutical Codex de 1949 le répertorie comme substitut ou adultérant du thé (28).

En sus, le khat n'est pas inscrit dans les pharmacopées, aussi bien la pharmacopée française que l'europpéenne.

2. Médicaments commercialisés

2.1. Méthylphénidate

Tout comme le khat, le méthylphénidate (MPH) est un stimulant du SNC proche des amphétamines notamment du point de vue pharmacologique. Il partage une partie de sa structure fondamentale avec les catécholamines. C'est un dérivé de phényléthylamine et de benzylpipéridine.

Il est considéré comme un dérivé cyclisé de l'amphétamine mais il n'est structurellement pas une amphétamine (figure 38) (92).

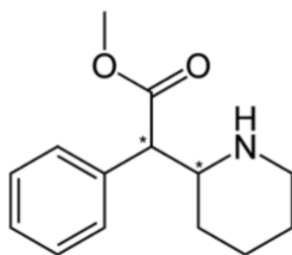


Figure 38 : Structure chimique du méthylphénidate (93)

Le méthylphénidate a été synthétisé en 1944 puis breveté en 1954 (94). Il est disponible sous forme de chlorhydrate de méthylphénidate, à libération immédiate et à libération modifiée.

Il est indiqué dans la prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes (95). Il est également indiqué dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Dans les TDAH la posologie recommandée est de 0,3 mg/kg/j, avec une posologie maximale de 1 mg/kg/j en 2 ou 3 prises (96,97).

En France le méthylphénidate est commercialisé sous les spécialités Ritaline[®], Medikinet[®], Quasym[®], et Concerta[®]. Il était exclusivement disponible sous forme racémique, avec un mélange 50/50 d'isomères dextrogyre et lévogyre. Depuis 2002, seule la formulation contenant uniquement le dérivé dextrogyre d-MPH est disponible pour une utilisation thérapeutique. En effet, l'activité pharmacologique du méthylphénidate est associée au dérivé dextrogyre d-MPH (98).

Le méthylphénidate augmente la concentration des monoamines (dopamine, noradrénaline) dans l'espace synaptique (99). Cependant, il ne possède pas l'effet de libération massive de neuromédiateurs que détient les amphétamines.

Il agit en inhibant le transporteur de la dopamine (DAT), et bloque ainsi la recapture pré-synaptique de la dopamine. Par conséquent, les concentrations de dopamine extracellulaire sont augmentées dans le cerveau notamment au niveau du striatum. De plus, le méthylphénidate agit sur le système noradrénergique par inhibition allostérique des transporteurs pré-synaptiques de noradrénaline (NET) (94,100).

L'utilisation du méthylphénidate est soumise à un risque d'usage détourné, de mésusage ou d'abus selon le rapport de l'ANSM. Ce qui explique les conditions de prescription et de délivrance particulières soumises à ce médicament (96).

Depuis le 13 septembre 2021, la prescription initiale hospitalière n'est plus requise. Un médecin spécialiste en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie, exerçant à l'hôpital ou en ville, pourra être à l'origine de la prescription initiale annuelle. Le renouvellement est possible par tout médecin dans cet intervalle d'un an (101).

Les spécialités contenant du méthylphénidate sont classées sur la liste des stupéfiants, par conséquent (96) :

- la prescription des médicaments en contenant est limitée à 28 jours et doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée,
- la posologie, la durée de traitement et les quantités prescrites doivent être indiquées en toutes lettres,
- la délivrance est exécutée dans sa totalité uniquement si elle est présentée dans les 3 jours suivant sa date d'établissement. Au-delà de ce délai, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à courir,
- le renouvellement de la délivrance de la même prescription est strictement interdit,
- une copie de chaque ordonnance doit être archivée par le pharmacien pendant 3 ans après exécution et apposition des mentions obligatoires sur l'ordonnance.

A long terme, l'usage du méthylphénidate peut entraîner à des effets indésirables graves avec des risques neuropsychiatriques, des risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires, ainsi qu'un retentissement staturo-pondéral. D'autre part, l'usage chronique abusif de méthylphénidate peut provoquer une tolérance et une dépendance psychique, associées à des troubles comportementaux d'intensité variable. En raison de ces risques, un suivi renforcé d'addictovigilance est déployé (96).

2.2. Bupropion

Le Bupropion, anciennement appelé amfébutamone, est une aminocétone proche des amphétamines et des phénéthylamines (102). Il est administré sous la forme d'un mélange racémique de S- et R-bupropion (figure 39) et subit un métabolisme stéréosélectif, illustré en annexe 5 (103).

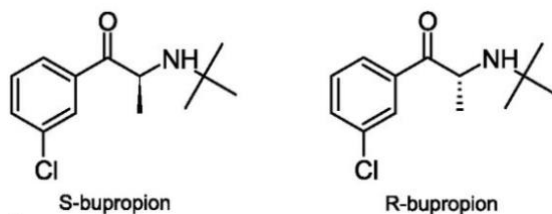


Figure 39 : Mélange racémique de bupropion (103)

Aux États-Unis, le bupropion fut commercialisé pour le traitement de la dépression (Wellbutrin SR[®]), et approuvé comme une aide à l'arrêt du tabac (Zyban[®]) (104).

En France, il a reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) uniquement dans le sevrage tabagique. Le Bupropion est indiqué comme aide au sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac chez les patients présentant une dépendance à la nicotine (105).

C'est un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Il agit également comme antagoniste central des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (102). Les mécanismes précis du mode d'action du Bupropion ne sont pas totalement élucidés, mais son action dopaminergique semble jouer un rôle sur le circuit de la récompense. En effet, la dopamine est responsable du plaisir ressenti dans le tabagisme.

Par ailleurs, l'activité pharmacologique et les effets secondaires du bupropion sont attribués à la molécule et à ses métabolites S,S- et R,R-OH-bupropion, thréohydrobupropion et érythrohydrobupropion (103).

Lors d'un sevrage tabagique, le médecin peut initier le traitement par Zyban® après avoir écarté les facteurs de risque chez le patient. La durée du traitement est de 7 à 9 semaines. Cependant, il est préférable de débiter ce traitement avant l'arrêt effectif du tabac et de décider d'une date précise d'arrêt, idéalement pendant la deuxième semaine de traitement.

La posologie initiale est de 150 mg par jour pendant les six premiers jours puis 300 mg/jour en 2 prises quotidiennes à partir du 7^e jour. Au-delà de la septième semaine, le traitement par bupropion ne devra pas être poursuivi en cas d'inefficacité (105).

Selon la revue Prescrire (106), même si le bupropion est autorisé dans le sevrage tabagique, cet amphétaminique n'est pas plus efficace que la nicotine puisqu'il expose le consommateur à :

- des troubles neuropsychiques (dont des agressivités, des dépressions, des idées suicidaires),
- des réactions allergiques parfois graves (dont des angioedèmes, des syndromes de Stevens-Johnson),
- des dépendances,
- des malformations cardiaques congénitales en cas d'exposition in utero.

En aide médicamenteuse au sevrage tabagique, la nicotine est un meilleur choix, malgré ses limites.

3. Drogues : cathinones de synthèse

Les « Nouvelles Substances Psychoactives » appelées également « NPS » font parties des drogues, à usage récréatif, particulièrement utilisé surtout dans le milieu festif.

L'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDD) désigne les NPS comme étant « toute substance consommée à des fins abusives, pure ou en préparation, n'étant contrôlée ni par la Convention unique des Nations unies sur les stupéfiants de 1961, ni par la Convention des Nations unies sur les substances psychotropes de 1971, et qui peut qui peut représenter une menace pour la santé publique » (107).

La synthèse des dérivés de la cathinone date de la fin des années 1920. Ce sont des β -cétos analogues d'une phénéthylamine correspondante (108). Comme la cathinone, ces dérivés peuvent exister sous formes de stéréoisomères. La structure générale de ces dérivés est présentée par figure ci-dessous (figure 40). En fonction des groupements rattachés à la structure générale, on peut retrouver la substance correspondantes (tableau 3).



Figure 40 : Structure générale d'un dérivé de la cathinone présentant des schémas de substitution (108)

Tableau 3 : Les dérivés de synthèse de la cathinone (108)

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

Actuellement, on compte plus d'une cinquantaine de cathinones, classée en 3 séries de molécules :

- Une première série avec des substituants simples (cathinones, méphédronne, 4-MEC et bupropion).
- Une deuxième série avec l'azote de la fonction amine, inséré dans un cycle pyrrolidinyl (exemple alpha-pyrrolidinovalérophénone ou PVP). Cette modification confère aux molécules une lipophilie plus importante.
- La troisième série avec un cycle « méthylène dioxy » accolé au cycle phényl (exemple méthylone). Cette série est inspirée de la structure des amines de type MDMA (méthylènedioxy-méthamphétamine) appelé également ecstasy (107).

L'amfépramone, le bupropion et la pyrovalérone sont des molécules utilisées en tant que composants pharmaceutiques actifs. Actuellement, le bupropion est le seul composé employé à des fins thérapeutiques (108). Depuis le milieu des années 2000, on constate une augmentation de l'utilisation des cathinones de synthèse en Europe. Les effets recherchés sont comparables à ceux de la cocaïne, de l'amphétamine ou de la MDMA.

Ces produits sont commercialisés sur internet et via les « head shops » (magasins légaux qui vendent des produits psychoactifs récréatifs) sous forme de poudres amorphes ou cristallines, blanche ou brune, avec un degré de pureté élevé. Elles sont parfois conditionnées sous forme de gélules (14,106,108).

Toutefois, les cathinones de synthèse sont à l'origine de nombreuses complications, somatiques et psychiatriques.

Tableau 4 : Les complications somatiques et psychiatriques des cathinones de synthèse (110)

Complications somatiques	Complications psychiatriques
<ul style="list-style-type: none"> • Générales : asthénie, fièvre, bouffées de chaleur, sueurs, sécheresse buccale, cauchemars, incurie • Infectieuses : VIH, VHB, VHC, infections sexuellement transmissibles • Complications de la pratique intraveineuse (slam) : abcès aux points d'injection au niveau des membres, dommages veineux, anomalies de la coagulation résultant de la toxicité du produit, de la cristallisation des produits lors de la dilution et des pratiques de rinçage • Neurologiques : céphalées, vertiges, tremblements, convulsions, confusion • Cardiovasculaires : tachycardie, hypertension artérielle, douleur thoracique, palpitations, dyspnée, myocardite • ORL : épistaxis, douleurs nasales ou oropharyngées, lésions de la cloison nasale, acouphènes, bruxisme • Digestives et hépatiques : douleurs abdominales, perte d'appétit, nausées, vomissements, insuffisance hépatique aiguë • Ophtalmologiques : flou visuel, mydriase, nystagmus • Génito-urinaires : troubles de la fonction érectile, anorgasmie, trouble de la libido • Rénales : hyponatrémie, hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë, rhabdomyolyse • Musculo-squelettiques : élévation des CPK, vasoconstriction périphérique 	<ul style="list-style-type: none"> • Anxiété • Attaque de panique prolongée • État délirant aigu • Hallucinations • Paranoïa • Insomnie • Épisode dépressif • Idées suicidaires • Troubles cognitifs (mémoire, attention, concentration, prise de décision)

3.1. Méthcathinone

À la suite des découvertes successives des molécules constituant les principes actifs du khat, des scientifiques occidentaux ont cherché à synthétiser des substances analogues à des fins thérapeutiques. Ainsi, la méthcathinone a été synthétisée par Hyde et ses collaborateurs en 1928 puis utilisée en Russie comme antidépresseur, dans les années 1930 (110). Dans les années 1950, elle fut adoptée comme anorexigène en Occident (107).

De plus, elle fait partie des premières cathinones de synthèses apparues sur le marché des drogues récréatives.

Elle est le produit de la substitution par un groupe méthyle sur la fonction amine de la cathinone. C'est également la version cétone de la méthamphétamine et de la pseudoéphédrine, d'où son appellation β -céto-méthamphétamine, éphédron ou N-méthylcathinone (108).

La méthcathinone peut être synthétisée artisanalement par oxydation de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine. Plusieurs protocoles sont décrits en fonction de l'oxydant utilisé (figure 41).

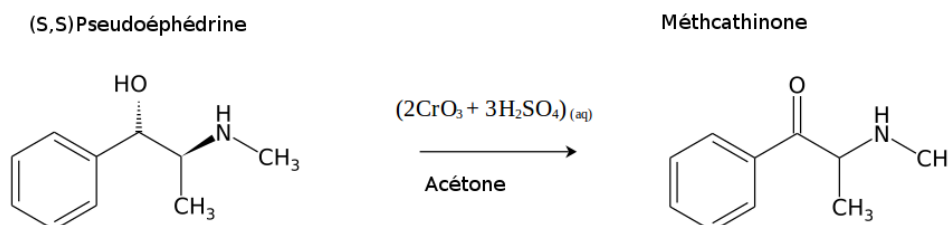


Figure 41 : Exemple de synthèse de méthcathinone

Ses propriétés pharmacologiques sont proches de celles de la cocaïne, de l'amphétamine ou 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine (MDMA). Connue sous le nom de « cat » aux États-Unis et de « Jeff » ou « mulka » en Russie, son usage récréatif s'est répandu dans les années 1970 et 1980. Elle est présentée en vente comme une substance fertilisante, sels de bain, ou produits chimiques « non destiné à la consommation humaine ».

Des cas de consommation et de complications secondaires à l'utilisation de méthcathinone sont rares, voire non décrits. Cependant, un cas d'atteinte neurologique serait en lien avec une consommation de méthcathinone (111).

3.2. Méphédron

Synthétisée en 1929, la méphédron ou 4-méthyl-cathinone est le dérivé issu du khat qui est le plus utilisé (107,109). Elle est connue sous plusieurs noms comme Miaow, Drone, 4-MMC, MD3, Roxy, Mefedron (en Norvège), Krabba (en Suède), Meow Meow/Miaow Miaow (au Royaume-Uni), Bubbles (en Écosse), Meph, Rush, Plant feeder, White Magic et Challenge (mélange de méphédron et de kétamine) (109).

Elle possède un effet stimulant et empathogène similaire à celui des amphétamines, de la méthylamphétamine, de la cocaïne et du MDMA, dont elle est structurellement proche (figure 42).

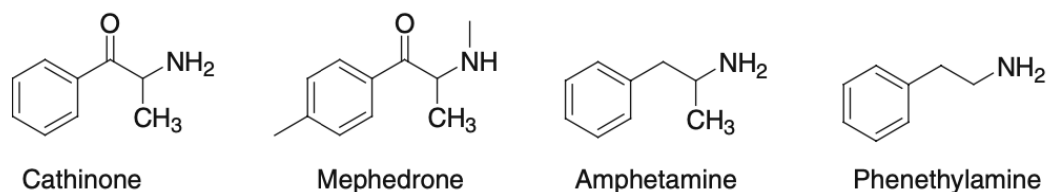


Figure 42 : Structure chimique de la méphédrone et ses apparentés (112)

L'apparition de la méphédrone au Royaume-Uni s'est faite suite à la diminution de la pureté de l'ecstasy et de la cocaïne. De plus, sa circulation a été favorisée par une politique de marketing assez agressive sur internet.

Comme la cathinone, la méphédrone possède deux formes énantiomériques. Ainsi, l'énantiomère (S)-4-méthylcathinone est probablement plus active que le (R)-4-méthylcathinone.

La (S)-4-méthylcathinone est obtenue par une acylation de son précurseur (figure 43).

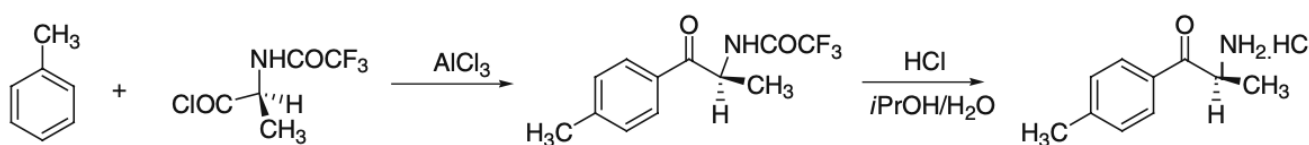


Figure 43 : Synthèse stéréosélective de (S)-4-méthylcathinone (112)

D'autre part, la méphédrone se synthétise aussi facilement hors laboratoire professionnel en utilisant un autre procédé. Cependant, la synthèse stéréosélective de (S)-4-méthylcathinone est possible en utilisant une seule forme énantiomérique de la 4-méthyl-éphédrine (112).

La méphédrone possède un mécanisme d'action comparable à celui des amphétamines. Elle potentialise la libération des catécholamines pré-synaptiques, expliquant les propriétés stimulantes (113). Il agit particulièrement sur les transporteurs des catécholamines (dopamine, noradrénaline et sérotonine) au niveau de la membrane plasmique (112).

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

Contrairement aux autres drogues récréatives contrôlées, comme la MDMA, la vente de méphédrone se ferait majoritairement via internet et les « head shops ». En ligne, elle est vendue comme des aliments végétaux ou de sels de bain « non destinés à la consommation humaine », sous les acronymes « Miaow miaow », « miaou miaou », « neige » et « bulles ». Elle se présente sous forme de poudre cristalline blanche à jaune pâle (figure 44), avec une odeur assez particulière.



Figure 44 : Poudre de méphédronne (114)

La méphédronne est souvent consommée par insufflation de la poudre. L'administration par voie orale est également appréciée des consommateurs mais elle est moins utilisée. Ce mode de consommation se fait en ingérant la méphédronne sous forme de comprimés, de capsules ou en « bombing ». Ce dernier consiste à envelopper la poudre de méphédronne dans du papier à cigarette et à l'avalier.

Cette drogue agit en quelques minutes après insufflation. Le pic d'effet est atteint en moins de trente minutes, avec une descente rapide qui s'en suit. En cas d'ingestion, le délai d'action est d'environ 45 minutes et les effets psychoactifs durent plus longtemps (jusqu'à 2 à 4 heures). Par ailleurs, l'apparition de ces effets est dépendante de l'alimentation. Ils sont plus intenses lorsque la méphédronne est prise à jeun.

Étant hydrosoluble, la méphédronne est également administrée par voie rectale ainsi qu'en injection intraveineuse ou intramusculaire. Cependant, ces modes de consommation sont rares (109,112).

Sa consommation est souvent associée à d'autres produits psychoactifs comme l'alcool, la méthylone, la cocaïne, la kétamine, l'ecstasy, l'héroïne, le cannabis, et des stimulants pharmaceutiques (modafinil, viagra). De plus, elle présente de nombreux effets secondaires tels que des tachycardies, une forte irritation nasale suite à l'inhalation de la poudre, un bruxisme (grincement compulsif des dents) ainsi qu'une nervosité et une forte envie de reprendre immédiatement une autre dose (115). Une utilisation intensive conduit à diverses toxicités (psychiques, cardiaques, hépatiques, rénales...) et peut conduire au décès.

La prise en charge des intoxications à la méphédronne consiste en une période d'observation de quelques heures avec l'administration d'un soluté de réhydratation et de benzodiazépine en cas de besoin (112,114).

En France, la méphédronne a été classée comme stupéfiant par un arrêté publié au journal officiel du 11 juin 2010. Cette drogue est détectable par un test urinaire, par la chromatographie en phase gazeuse suivi de la spectrométrie de masse. Cependant elle n'est pas détectée par un test standard des drogues (109,115).

III. TOXICOLOGIE

1. Intoxications

1.1. Complications aiguës

Il est rare d'observer des intoxications aiguës lors de la consommation des feuilles de khat, mais des événements indésirables sont probables chez les consommateurs réguliers. En effet, la mastication ne permet d'ingérer que de petites quantités de drogues. De plus, il y a une libération lente et progressive des substances actives, contrairement aux amphétamines synthétiques. D'autre part, la consommation des feuilles de khat au plus frais est moins courante notamment avec des demandes hors pays cultivateurs et le développement de moyens d'acheminement comme le transport aérien.

Le symptôme le plus fréquent est un état de grande stimulation qui peut durer plusieurs heures. Il se manifeste par la disparition de la fatigue et une insomnie d'apparition brutale, qui est plus présente chez les consommateurs novices (10).

Parmi ces symptômes aigus, on peut citer :

- les troubles digestifs survenant lors de la mastication de khat, dont l'occlusion intestinale. Elle se manifeste par des douleurs abdominales diffuses, peu violentes, d'apparition brutale et qui disparaissent spontanément trois ou quatre jours après. L'arrêt immédiat de ce trouble digestif est possible après la prise de physostigmine, antidote agissant sur les effets anticholinergiques centraux et périphériques (10).
- Une Hépatite aiguë, avec résolution des lésions hépatiques à l'arrêt de khat et une rechute après réexposition (116).
- Des Accidents cardiovasculaires qui surviennent particulièrement chez des sujets à risque, comme les coronariens, les hypertendus ou les insuffisants cardiaques. Chez ces sujets, la consommation régulière de khat est associée à une augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde. Ce phénomène est dû à la stimulation sympathique qui induit une augmentation du rythme cardiaque, de la pression artérielle, ainsi que de la contractilité du myocarde et de ses besoins en oxygène.

De plus, une consommation chronique de khat augmente le risque de développer une insuffisance ventriculaire, une arythmie cardiaque et un œdème aigu du poumon. Des cas de décès par hémorragies cérébrales et des cas d'hémiplégie secondaire à la prise de khat ont été également observés (10).

- Des troubles psychiques tels qu'une excitation, une euphorie, une agressivité et des traits dissociatifs (117).

1.2. Complications chroniques

L'usage chronique de khat provoque plusieurs manifestations comme nous l'avons vu précédemment.

Il induit divers effets (figure 45) principalement sur le SNC et le système cardiovasculaire. Le khat agit également sur la reproduction et possède un pouvoir cancérogène.

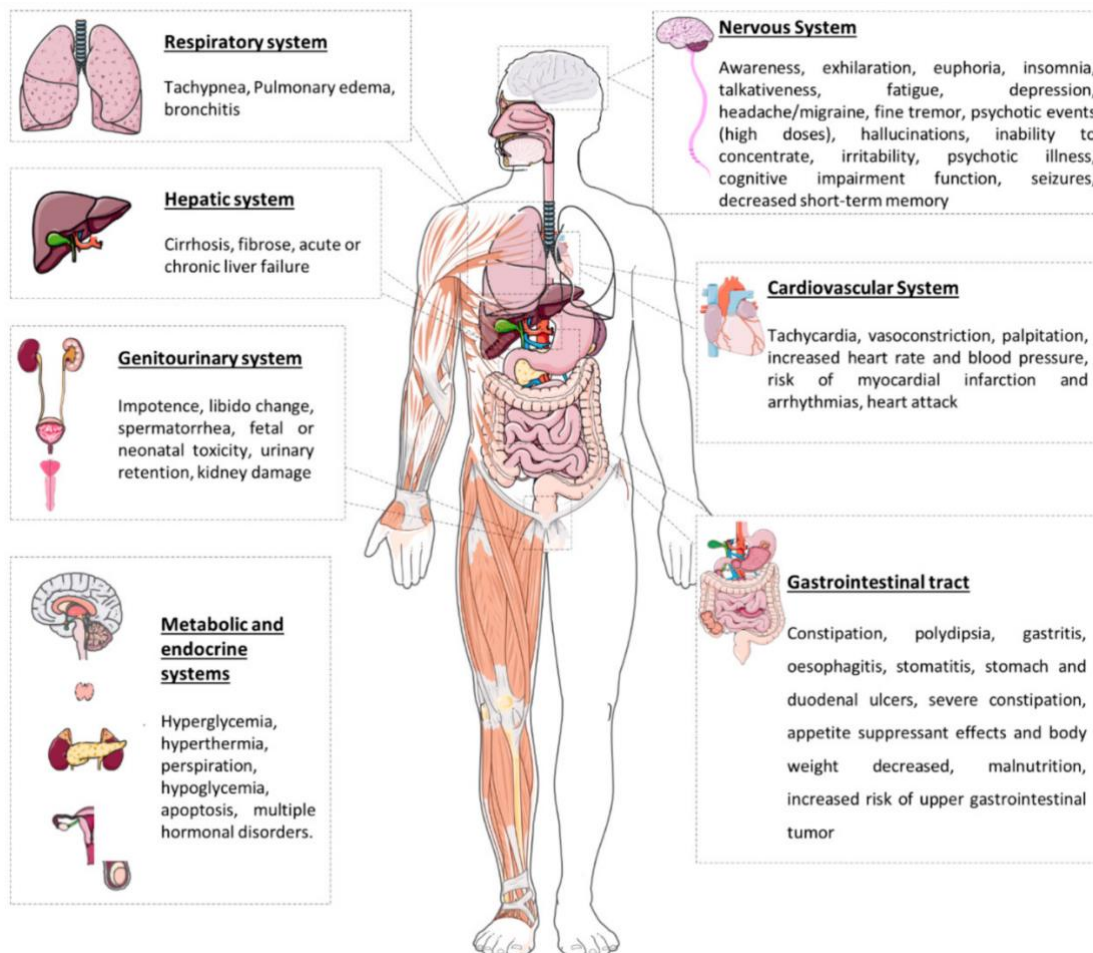


Figure 45 : Les effets toxiques du khat sur l'organisme (118)

Parmi ces manifestations chroniques on cite :

- une hypertension artérielle, une augmentation de l'incidence des vasospasmes coronariens aigües, des infarctus du myocarde, et des œdèmes aigües du poumon.
- Une constipation, des œsophagites, des gastrites, des brûlures gastriques et des ulcères duodénaux.
- Des néphrites.
- Une fibrose, des nodules hépatiques, voire une cirrhose.
- Une impuissance et une diminution de la fertilité.
- Des cancers de la cavité buccale et des voies digestives hautes, notamment l'œsophage et l'estomac.

La plupart de ces manifestations diminuent rapidement après la suppression du khat.

2. Dépendance

L'usage continu de khat est lié aux facteurs culturels, profondément ancrés, et à l'action stimulante de la plante. En 1973, le Comité d'experts de l'OMS sur la dépendance aux drogues a inscrit les préparations de *Catha edulis* comme « drogues génératrices de dépendance » (119).

Selon l'OMS la pharmacodépendance est « un état psychique et quelques fois physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion à prendre la substance de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance » (120).

En effet, le khat provoque un état de manque chez les consommateurs. Ce manque est néanmoins minime, et se manifeste généralement par une léthargie, des cauchemars et de légers tremblements. Ce sont les effets agréables que procurent le khat qui incitent les consommateurs à répéter et à prolonger la mastication de khat.

Cette dépendance psychique est similaire à celle de l'amphétamine. Cependant, elle est moins puissante et de courte durée.

La dépendance psychique au khat est donc modérée, mais elle est persistante (119). Une action stimulante de courte durée ainsi qu'une anxiété développée après les prises de khat favorise une consommation compulsive. De plus, le consommateur peut ressentir des troubles dépressifs à l'arrêt du khat (121).

Contrairement à l'amphétamine, la dépendance physique au khat est peu probable. À l'arrêt de la consommation de la drogue, aucun changement n'a été observé entre les consommateurs habituels et les sujets nocives au Khat (61,119).

3. Tolérance

La tolérance est définie par l'OMS comme « un état d'adaptation caractérisé par des réactions diminuées à la même quantité d'une drogue ou par le fait qu'il en faut une dose plus forte pour produire un effet pharmacodynamique de même intensité » (120).

Ce phénomène est observable chez le consommateur chronique mais il n'induit pas une augmentation des doses de khat ingérées. En effet, la nature de la drogue et son mode d'ingestion (mastication) constituent une limite à l'augmentation des doses. Cette tolérance peut s'expliquer par une déplétion chronique du système nerveux central en catécholamines, mais également par un phénomène de « down-regulation » correspondant à une diminution du nombre de récepteurs à la surface de la cellule (internalisation des récepteurs) (10,117,120).

Cependant, il existe une tolérance croisée avec l'amphétamine lors d'un usage abusif de khat (99).

4. Sevrage

Les symptômes physiques de sevrage chez les consommateurs de khat ne sont pas comparables aux autres drogues. L'arrêt de la mastication de khat chez un consommateur chronique peut provoquer quelques manifestations comme une léthargie, des troubles du sommeil (cauchemars) et de légers tremblements. Ces symptômes ne sont présents que quelques jours, et disparaissent dans le temps.

Ainsi, on ne considère pas de symptômes physiques liés au sevrage du khat. Les conséquences de la suppression du khat sur la santé est généralement bénéfique, avec une amélioration du sommeil, de l'appétit, et une diminution de problèmes de constipation (41,119).

Cependant, des cas de psychose aiguë avec agressivité et traits dissociatifs ont été rapportés. Puisque la cathinone interfère avec les voies dopaminergiques centrales, le sevrage a été facilité par l'utilisation de la bromocriptine (117,122). Cette dernière est un dérivé des alcaloïdes de l'ergot de seigle ayant des effets agonistes dopaminergiques et des propriétés antagonistes α -adrénergiques, qui sont mineures (123).

5. Polytoxicomanie

L'utilisation du khat est répandue en Moyen-Orient et en Afrique pour ses effets stimulants. Dans ces pays interdisant la consommation d'alcool, le khat a longtemps été utilisé comme drogue récréative alternative. Actuellement, l'usage du khat seul est rare. Il est souvent associé au tabac, au narguilé, et au thé lors des parties de khat. Avec l'émergence de la consommation de drogues, le khat est également associé à d'autres substances stimulantes telles que l'alcool et les drogues psychoactives (amphétamine, cocaïne ou cannabis). Les consommateurs cherchent soit à entraîner un effet ou des sensations, soit à atténuer les effets de certains produits. Plusieurs cas de polytoxicomanie nécessitant une prise en charge en urgence ont été référencés dans les littératures. Les individus ont consommé du khat et présentaient divers symptômes dont la psychose (122).

La polyconsommation engendre des problèmes pour la santé avec un risque accru d'évolution vers un usage nocif ou une dépendance.

Ce mode de consommation complique la prise en charge car il est difficile de mener des sevrages multiples, simultanés ou séquentiels. De plus, il est difficile d'établir le diagnostic en cas d'intoxication aiguë. Par conséquent, la prise en charge devient délicate. D'autre part, il y a un risque d'apparition de consommations dites de substitution où le sevrage d'une substance entraîne la consommation d'une autre (124).

PARTIE 3 : ENJEU POLITIQUE ET SOCIO-ÉCONOMIQUE

I. IMPACT DE L'UTILISATION DU KHAT EN AFRIQUE DE L'EST

1. Répercussions économiques

En Afrique de l'Est, l'usage du khat fait partie des traditions. En raison des propriétés stimulantes recherchées par les populations de la région, le khat a acquis une importance sociale, culturelle et économique considérable.

Par exemple, la culture de la plante en Éthiopie dépasse celle du café ou du thé, pourtant présente depuis des siècles.

Comme nous l'avons vu, le khat se développe sur la plupart des sols, toute l'année, tant que les conditions propices à sa croissance sont remplies. Un demi-million de personnes vivraient directement de la production de la plante (125). Dans les pays cultivateurs, il constitue une source d'emplois pour la population, de revenus complémentaires pour les agriculteurs et de revenus fiscaux conséquente pour l'état. Il rapporte 10 fois plus de revenus que le café et 25 à 30 fois plus que le sorgho.

À Djibouti, l'économie du khat offre plus de 50 millions d'euros par an, pour un pays de moins d'un million d'habitants. Dans ce pays, le khat provient entièrement d'Éthiopie et l'importation est librement permise aux commerçants ayant une licence. De plus, les pouvoirs publics imposent une taxe sur la marchandise importée. Ainsi, pour chaque kilo de khat passant la frontière, l'état empoche 6 euros. Sur l'année, 15 % des recettes fiscales totales du pays sont représentées par la commercialisation du khat (126).

Bien que l'état profite ardemment du commerce de cette marchandise, il est important de souligner que les effets financiers de la consommation de cette drogue sont désastreux. En effet, le khat affecte le budget de la population, notamment celui des jeunes et des pauvres. Dans certains ménages, les consommateurs consacrent près de 42 % du budget de la famille à la mastication de khat. On constate également que les familles pauvres consommeraient davantage que les ménages les plus aisés. Le budget consacré au khat passe avant les dépenses consacrées à l'éducation et la santé. C'est le deuxième poste de dépenses des ménages Djiboutiens après l'alimentation. Ce qui expliquerait pourquoi la malnutrition serait plus présente dans cette tranche de la population.

D'autre part, la consommation de khat aurait un impact sur la productivité de travail. Chaque après-midi, les activités sont suspendues pour les séances de mastication. Sur l'ensemble de l'économie, plus de 900 milles heures de travail sont perdues chaque jour, au détriment des parties de khat (4). On retrouve également une hausse d'absentéisme et un manque d'initiative au travail au lendemain de séances, qui sont liés aux effets de la drogue (fatigue, apathie) (16).

Enfin, les restrictions sur le commerce de khat à l'étrangers constituent aussi un manque à gagner pour les pays cultivateurs car plusieurs pays interdisent la consommation de cette drogue.

2. Répercussions sociales

Le khat a été longtemps considéré comme un facteur d'intégration sociale. La mastication rassemblerait le pays car elle permet l'échange et l'intégration lors des séances de khat. Elle facilite également la cohésion de la communauté puisqu'on y règle les conflits locaux, traite des affaires, passe des marchés et amende les lois (13). Cependant, elle peut être à l'origine d'une disparité sociale. Des consommateurs sont victimes d'exclusion sociale par faute de pouvoir d'achat consacré au khat.

Dans la plupart des cas, la mastication de khat est une échappatoire à la réalité de la vie. La drogue est considérée comme un inoffensif loisir destiné à tuer le temps.

Pour les jeunes, la consommation de la plante s'apparente à un rite d'initiation. C'est une façon de braver les interdits et faire ces premiers pas vers l'indépendance. La possibilité de pratiquer une séance de khat dans le domicile familial sans avoir à se dissimuler est la preuve de la reconnaissance parentale de leur maturité et de leur accession à la responsabilité. Cela traduit également la capacité du jeune à assurer son indépendance financière. Ce qui lui garantit une place de décisionnaire dans le cercle familial.

Pour les jeunes femmes, le khat serait un moyen d'accès aux ressources financières. Elles s'orientent par défaut vers l'économie du khat pour faire face à la pauvreté. Cependant, certaines d'entre elles sont contraintes de se prostituer occasionnellement pour non seulement échapper à leur misère, mais également pour leur dépendance au khat. Les prostituées consommeraient du khat afin d'oublier leurs conditions de vie.

De plus, la consommation du khat pourrait faciliter une sexualité à risques entraînant un nombre croissant de grossesses chez les jeunes filles. Cette pratique induit également d'autres risques chez les jeunes. Ces derniers sont illustrés par le schéma ci-dessous (figure 46).

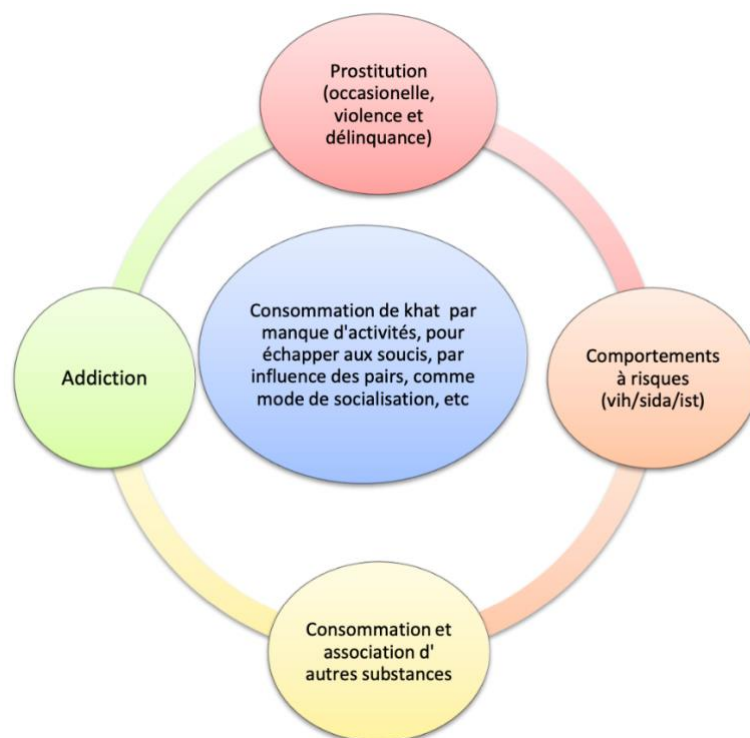


Figure 46 : Risques de la consommation du khat chez les jeunes (4)

Par ailleurs, la consommation de khat réduit la cohésion et les échanges familiaux. Elle affecte alors l'éducation des enfants ainsi que les valeurs familiales et culturelles (4).

II. LEGISLATION AUTOUR DU KHAT DANS LE MONDE

1. Législation actuelle en Afrique et en péninsule arabique

Dans les pays utilisant traditionnellement le khat, la mastication de la plante est bien légale et très répandue. Dans certains pays d'Afrique, le commerce du khat est lié au développement des moyens de transports tel que le transport aérien.

Par exemple, le khat étalé sur les marchés somaliens provient exclusivement du Kenya ou de l'Éthiopie. En 2016, l'importation aérienne de la plante vers la Somalie a été suspendue sans raisons particulières. Toutefois, cette interdiction pourrait revêtir un aspect politique notamment à cause des relations diplomatiques tumultueuses entre le Kenya et la Somalie. En 2020, la Somalie avait rompu ses relations diplomatiques avec le Kenya et l'acheminement aérien du khat a été stoppé (127). Cette décision a été compliquée par la fermeture des liaisons aériennes dues à l'épidémie de Covid-19. Cependant, cette interdiction a été récemment levée après accords commerciaux des deux pays (128,129).

À Djibouti et au Somaliland, le khat est importé d'Éthiopie. Les politiciens récriminent les bénéfices qu'apportent le commerce de khat à leurs voisins éthiopiens.

Que ce soit en termes d'âge ou de sexe, cette drogue n'est soumise à aucune restriction au Yémen, en Éthiopie, en Somalie, à Djibouti, en Ouganda, au Kenya ainsi qu'à Madagascar (130). Ailleurs en Afrique de l'Est, le khat est illégal en Érythrée et en Tanzanie, même s'il est largement présent dans ses pays.

Néanmoins, la commercialisation et l'utilisation du khat sont interdites dans plusieurs pays africains et en Arabie dont l'Arabie saoudite, le Soudan, et l'Égypte (figure 47). Il est également considéré comme stupéfiant en Afrique du Sud (131,132). Par ailleurs, son usage et sa culture intensive sont autorisés au Yémen du Nord. En revanche, son utilisation est tolérée au Yémen du Sud (18).

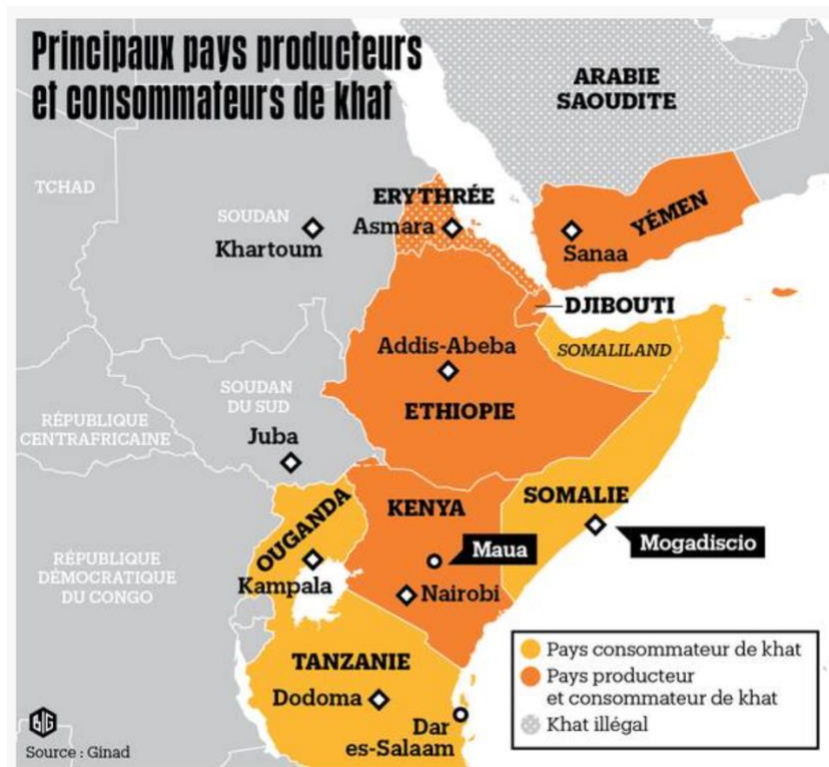


Figure 47 : Le commerce du khat en Afrique et en péninsule arabique (128)

2. Législation actuelle dans le reste du monde

En effet, la commercialisation du khat s'est accentuée avec le développement des moyens de transport ainsi que l'émergence des techniques de conservation. Son usage et sa propagation sont également liés à la migration massive des populations de l'Afrique de l'Est et du Yémen.

Au niveau mondial, plusieurs conventions internationales ont été établies par l'Organisation des Nations Unies pour contrôler les stupéfiants et les psychotropes. L'évaluation de ces substances, relevant des conventions de 1961 et 1971, est sous la responsabilité de l'OMS notamment son comité d'experts de la pharmacodépendance. L'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) est quant à lui chargé de la lutte contre le trafic illicite de stupéfiants, conformément à la Convention de 1988 (133).

La cathine et la cathinone, substances actives du khat, sont inscrites dans les tableaux de convention unique sur les substances psychotropes de 1971 (134). Pour autant, le khat n'est pas soumis au contrôle au titre des conventions internationales. Le Comité d'experts de la pharmacodépendance de l'OMS « a déterminé que le potentiel d'abus et de dépendance est faible » pour justifier le contrôle international du khat (130). Ainsi, chaque pays possède sa propre législation en matière de contrôle (135).

La cathinone est classée au tableau I de la liste des substances psychotropes sous contrôle international. Cette classification concerne « les substances dont le potentiel d'abus présente un risque grave pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est faible ».

La cathine est quant à elle classée dans le tableau III de la convention de 1971, correspondant « aux substances ayant un potentiel d’abus présentant un risque sérieux pour la santé publique mais possédant une valeur thérapeutique moyenne à grande » (134,136).

Cette classification a pour but de limiter la production et le commerce de substances psychotropes synthétiques. C’est pourquoi la majorité des substances dérivant de la cathinone font également l’objet de contrôle au niveau mondial (108).

2.1. En Europe

En Europe, la consommation de khat est réponde chez les immigrés de l’Afrique de l’Est et du Yémen, et leurs descendants. Elle était limitée à ces populations mais on constate une augmentation du nombre de consommateurs au fil des années. Ce phénomène est lié au fait que les jeunes européens s’intéressent de plus en plus à la consommation de plantes et de substances psychotropes non réglementées. Cependant, il est difficile de connaître avec précision les prévalences d’usage (134).

Par ailleurs, tous les pays de l’Union Européenne (UE) n’effectuent pas de contrôle du khat (tableau 5). On observe en conséquence une expansion du commerce de la plante mais également du trafic de celle-ci.

Tableau 5 : Statut juridique du khat en Europe en 2012 (134)

Contrôle du khat en tant que stupéfiant	Contrôle de la cathinone en tant que stupéfiant	Absence de contrôle
Allemagne	Hongrie	Autriche
Belgique		Bulgarie
Danemark		Chypre
Finlande		Espagne
France		Estonie
Grèce		Malte
Irlande		Pays-Bas
Italie		Portugal
Lettonie		République tchèque
Lituanie		Roumanie
Luxembourg		Royaume-Uni
Norvège (hors UE)		Slovaquie
Pologne		
Slovénie		
Suède		

UE : Union européenne.

L’importation du khat n’était pas contrôlée par la législation sur les drogues au Royaume-Uni et aux Pays-Bas. Ces deux pays servaient de transbordement vers d’autres pays européens, le Canada et les États-Unis (figure 48). En 2004, on estimait à 6 tonnes par semaine, la quantité de khat en provenance du Kenya, de l’Éthiopie et du Yémen en transit dans les aéroports de Londres. Ce qui équivaut à plus de 300 tonnes par an de khat redistribué.

Certains pays européens servent aussi de points de transit vers les marchés nord-américains, où le khat se vend à profit (environ six fois plus qu'au Royaume-Uni).

De plus, le nombre croissant des saisies de cette drogue témoigne bien de la présence de son marché à l'international. Les saisies mondiales de khat ont été estimées à 106,9 tonnes en 2004, 97,5 en 2005 et 101,4 tonnes en 2006. Cependant, près de 40 % de ces saisies étaient européennes (137).

La douane française a intercepté plus de 2100 kg en 2010, essentiellement dans le fret express et le tri postal (134).

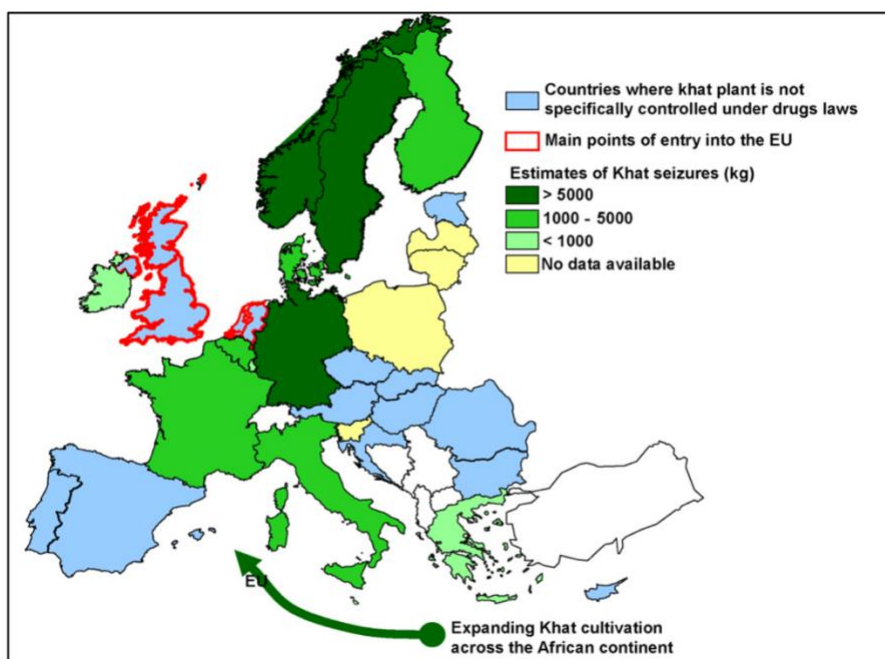


Figure 48 : Contrôles et estimations des saisies de khat en Europe et en Norvège (135,137)

En effet, le statut juridique du khat est variable en Europe (tableau 5). Jusqu'en 2014, il était illégal dans 17 des 27 États membres de l'UE dont la France (135,138). Dans ces pays, le khat est classé comme stupéfiant et il est soumis aux contrôles appropriés. Cependant, nous ne disposons pas de données récentes affirmant le statut juridique actuel du khat en Europe. Néanmoins, cette drogue est également interdite au Pays-Bas, au Royaume-Uni et en Norvège. Ces derniers sont des pays qui sont en étroite relation avec l'UE (135,138,139).

2.2. En France

En France, le khat a été inscrit sur la liste des substances classées comme stupéfiants en 1956.

La cathinone figure également sur cette liste et son usage est interdit selon l'article R-5179 du code de la santé publique. La cathine figure quant à elle sur la liste I des substances vénéneuses et sur la liste des substances classées comme psychotropes (tableau III de la convention de Vienne) (18).

« La production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi du khat et des préparations contenant ou préparées à partir du khat » sont interdites en France. Ces interdictions sont régies par l'article R5132-85 du Code de la santé publique, modifié par le décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5) (140).

Selon l'article L3421-1 du Code de la Santé Publique, l'usage illicite de stupéfiants, notamment le khat, est puni d'une amende maximale de 3 750 euros et d'une peine pouvant aller jusqu'à un an d'emprisonnement.

Le trafic est quant à lui puni d'une amende pouvant aller jusqu'à 75 000 euros et d'une peine maximale de 30 ans de réclusion criminelle. De plus, l'interpellation d'une personne consommant des stupéfiants ou en possession de petites quantités, peut donner lieu à une amende forfaitaire de 200 euros délivrée immédiatement par les forces de l'ordre (138,141).

La consommation de khat est particulièrement présente dans les régions d'immigration traditionnelles comme la région parisienne et marseillaise. En provenance de l'Afrique de l'Est, la marchandise transite d'abord au Royaume-Uni avant d'arriver au port de Calais.

Depuis l'interdiction du khat au Pays-Bas et au Royaume-Uni, l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) a relevé une forte augmentation des saisies. Cette dernière est liée à la modification des circuits d'importation de la drogue, plaçant la France comme un pays de transit notamment par sa position géographique (138).

2.3. Aux États-Unis

Aux États-Unis, les principaux alcaloïdes du khat sont définis comme substances psychotropes contrôlés par la Convention des Nations Unies de 1971 depuis 1988.

La Drug Enforcement Administration (DEA) avait inscrit la cathine au tableau IV de cette convention tandis que la cathinone a été inscrite au tableau I en 1993, où cette dernière est soumise aux restrictions les plus strictes.

Le khat lui-même n'est présent dans aucun tableau de la convention des Nations Unies et son statut est assez confus aux États-Unis. La plante est classée au tableau I ou IV en fonction de la présence de cathine ou de cathinone dans sa composition chimique.

Quoi qu'il en soit, la loi fédérale américaine interdit l'achat, la vente, la possession et la consommation de khat aux États-Unis. Cependant, les consommateurs remettent souvent en cause l'illégalité du khat puisqu'ils ne sont pas informés de la présence de la cathinone et de la cathine dans le khat (130).

2.4. En Chine

Le commerce de khat touche également le continent asiatique notamment grâce à l'immigration des populations de l'Afrique de l'Est. Cependant, l'exportation de la plante des pays producteurs vers la Chine est surtout basée sur la diversification des marchés d'approvisionnement. De plus, les vertus médicinales traditionnelles intéressantes du khat permettraient l'expansion de sa commercialisation (142). Classée comme psychotrope, la plante n'a été interdite qu'en 2014 en Chine (143,144).

III. CONTROVERSE ENTRE ADDICTION ET ART DE VIVRE

1. Lutte contre le développement du khat en Afrique

Compte-tenu de la crise économique et de la pauvreté en Afrique, le commerce du khat est un facteur politiquement et socialement stabilisateur. Il facilite les interactions sociales tout en générant de l'emploi et des revenus aux ménages. De plus, le khat remplit les caisses des États notamment par la taxation de cette marchandise. Par exemple, les taxes à l'importation du khat à Djibouti en 2009, représentent 15 % des recettes fiscales soit 4 % du PIB du pays.

Le khat représente effectivement une solution au chômage et à la pauvreté mais la consommation de ce dernier constitue aussi de réels problèmes économiques et sociaux. Comme nous l'avons vu, ce sont les ménages les plus pauvres qui consomment fréquemment cette plante. Par ailleurs, le khat est à l'origine de nombreux comportements inappropriés au sein de la société notamment l'exclusion sociale. Celle-ci est liée à l'incapacité des individus à se payer le khat. De plus, la consommation de khat pourrait causer des conflits au sein des ménages et être à l'origine de divorces.

Le khat constitue un réel problème de santé publique notamment par ses effets néfastes sur la santé et les comportements à risques qu'il provoque comme l'addiction et la prostitution.

En Afrique, des mesures de lutte ont été adoptées dont l'initiative intitulée « Argumentaire sur la problématique du khat à Djibouti », entreprise en 2009. Ce projet a été financé par l'UNICEF et regroupait 5 ministères à savoir le ministère de la Jeunesse et des Sports, le ministère de la Santé, le ministère de l'Éducation, le ministère de la Promotion de la Femme et le ministère des Biens et Waqfs. L'objectif principal du projet était la prise en charge des effets du khat dans sa globalité. Ainsi, il portait sur la lutte contre le tabac, contre l'oisiveté et l'amélioration de tous les facteurs susceptibles d'influer vers un changement de comportement.

Plusieurs recommandations ont été faites dont celles du Directeur des Douanes et Droits Indirects proposant une sensibilisation sur les méfaits du khat à travers les médias mais aussi dans les centres de développement communautaire.

Les ministères ont également travaillé sur :

- la sensibilisation des citoyens, notamment les jeunes, sur les méfaits du khat du point de vue religieux, social, sanitaire et économique.

Celle-ci s'est faite par le biais de conférences, de séminaires et d'ateliers animés dans les écoles et à l'université. Des brochures et des affiches sur la lutte contre le khat, ainsi qu'un petit manuel sur les dangers et les effets néfastes du khat sur la société, ont été envisagés. L'adoption des risques de la consommation du khat dans les programmes éducatifs a été également préconisée.

- La création d'associations visant à promouvoir les méfaits et les dangers du khat. De plus, l'organisation d'une semaine nationale de lutte contre le khat a porté à réflexion.
- La création de centres de soutien et de réhabilitation des individus s'abstenant de consommer du khat.
- Les moyens et des décisions relatives à la réduction de la consommation du khat ainsi que l'interdiction de son usage sur les lieux de travail. Une programmation de l'heure d'arrivée du khat au pays a été pensée. Celle-ci serait réceptionner après les heures de travail.
- La vente du khat dont l'attribution de places réservées au commerce de la plante. Les alternatives et les possibilités d'emplois pour les vendeurs et négociateurs de khat ont été aussi abordées (4).

Le projet associant l'UNICEF et les 5 ministères Djiboutiens est un bon exemple de moyen de lutte contre le développement du khat en Afrique, plus précisément contre l'abus et le mésusage du khat.

Le gouvernement est conscient que la prohibition de cette marchandise ouvrirait la porte à la contrebande, aux violences, aux rapports de pouvoir délicats, ainsi qu'à la misère du pays (4,144,145).

Par ailleurs, la création d'associations ou d'Organisation Non Gouvernementale (ONG) traitant exclusivement du khat serait profitable. Les plans d'actions devront être reconduits chaque année, et élargis sur l'ensemble du continent Africain voire dans le reste du monde.

2. Lutte contre la mondialisation du khat

Dans la majorité des cas, la consommation de khat est centrée sur les populations émigrées d'Afrique de l'Est et de la péninsule arabique. En effet, cette plante fait partie intégrante de ces communautés.

Même si le khat n'est pas soumis au contrôle international, le Comité d'experts de la pharmacodépendance de l'OMS reconnaît que « des problèmes sociaux et certains problèmes de santé résultent de l'usage excessif du khat ». Il a donc suggéré l'adoption de campagnes nationales d'éducation pour dissuader l'usage de la plante à l'origine de « conséquences néfastes » (130). De plus, chaque pays est libre de légiférer sa conduite à tenir vis-à-vis du khat.

D'autre part, la lutte contre la mondialisation du khat ne se limite pas seulement à l'interdiction de la plante et aux plans d'action relatifs au mésusage de cette dernière. Cette initiative passe également par la lutte mondiale contre le terrorisme. En effet, les revenus obtenus par le commerce du khat financeraient le terrorisme, notamment des groupes terroristes somaliens.

Enfin, le suivi des transports de khat permet d'apprécier les marchés internationaux de la marchandise et cerner les enjeux économiques et politiques de celle-ci (144).

CONCLUSION

Le khat est une plante stimulante traditionnellement utilisée en Afrique de l'Est et dans la péninsule arabique notamment pour lutter contre la fatigue. Sa consommation avait un impact positif sur la société puisqu'elle crée un moment de convivialité, d'échanges et de partage au sein de la communauté.

De nos jours, l'usage du khat est exclusivement lié à ses propriétés pharmacologiques. Il est utilisé pour ses effets psychostimulants notamment l'augmentation des activités intellectuelles, l'accroissement de la vigilance, et la baisse de la fatigue. Il est également consommé comme une substance à usage récréatif du fait des effets amphotaminiques qu'il exerce sur le SNC.

Par ailleurs, son usage ne se limite pas à la corne de l'Afrique et à l'Arabie puisque la plante est retrouvée sur divers marchés mondiaux. Elle est surtout consommée par les immigrants des « pays du khat ».

Cependant, le khat est à l'origine de nombreux problèmes sanitaires, économiques et sociaux.

Sur le plan sanitaire, il est responsable de plusieurs effets néfastes (insomnies, léthargie, dépression, légers tremblements) dont les conséquences peuvent être désastreuses sur la santé des consommateurs, notamment avec le développement de maladies graves (accident vasculaire cérébral, cancers).

Par ailleurs, la découverte des propriétés des alcaloïdes du khat a permis le développement de produits pharmaceutiques, mais aussi l'arrivée des NPS issues du khat. Les cathinones de synthèse telles que la méphédronne et la méthcatinone, sont particulièrement utilisées dans le milieu festif.

Utilisées pour leurs effets comparables à certaines drogues traditionnelles (cocaïne, amphétamine, MDMA), ces NPS sont responsables de sérieuses complications somatiques et psychiatriques. C'est pourquoi « la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi du khat et des préparations contenant ou préparées à partir du khat » sont interdites en France (l'article R5132-85 du Code de la santé publique).

Néanmoins, la législation sur le khat n'est pas uniforme dans le monde. Ce qui interroge sur le statut qu'occupe cette plante dans chaque pays.

Sur le plan économique, le commerce du khat est controversé. Il permet le développement économique de certains pays (recettes fiscales) et accroît les revenus des ménages. Mais sa consommation impacte également sur le budget des foyers notamment celui des plus démunis. En effet, les familles pauvres consomment beaucoup de khat et dans la majorité des cas, les dépenses consacrées au khat se font au détriment de dépenses essentielles comme la santé ou l'éducation.

D'autre part, le khat renforcerait les liens sociaux par les séances dédiées à la mastication de celui-ci. Mais cette activité est surtout synonyme de perte de temps. Sachant que la balance bénéfique/risque n'est pas favorable dans la consommation du khat, le temps consacré à cette activité pourrait être utilisé autrement.

De plus, la féminisation du khat et l'augmentation de sa consommation chez les jeunes accentuent les conflits au sein des familles, et les pertes de repères sociaux.

Même si le khat est une drogue moins puissante que ces analogues traditionnels, les campagnes d'éducation sur cette plante devraient être démultipliées. Les populations doivent être informé des effets qu'elle provoque, d'autant plus que la consommation de substances dérivées du khat est de plus en plus populaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jacques FLEURENTIN. Plantes des dieux, des démons et des hommes. 207 p.
2. odOEDT110705.pdf [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/odOEDT110705.pdf>
3. Le dico des drogues - Khat [Internet]. Drogues Info Service. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Khat>
4. 628230FRENCH0P0KHAT0Banque0mondiale.pdf [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/732701468247481705/pdf/628230FRENCH0P0KHAT0Banque0mondiale.pdf>
5. Krikorian AD. Kat and its use: An historical perspective. J Ethnopharmacol. nov 1984;12(2):115-78.
6. GOUEZO Philippe. Contribution à l'étude chimique et toxicologique du khat. Marseille; 1983.
7. Radt C. Contribution à l'histoire ethnobotanique d'une plante stimulante : le Kat. Le Kat au Yemen (Note Préliminaire). J Agric Tradit Bot Appliquée. 1969;16(2):215-43.
8. CUSSON Martine. Consommation massive du khat au Yémen : Phénomène biologique et/ou social ? [Brive-la-Gaillarde]; 1991.
9. Griffiths P, Lopez D, Sedefov R, Gallegos A, Hughes B, Noor A, et al. Khat use and monitoring drug use in Europe: The current situation and issues for the future. J Ethnopharmacol. déc 2010;132(3):578-83.
10. Didier J. le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. :136.
11. Khat [Internet]. Muséum national d'Histoire naturelle. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.mnhn.fr/fr/khat>
12. Lesourd C. Chapitre IV. Les mains vertes. Des champs aux étals. In: Puissance khat [Internet]. Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2019 [cité 30 oct 2022]. p. 151-97. (Hors collection). Disponible sur: <https://www.cairn.info/puissance-khat--9782130815280-p-151.htm>
13. Fleurentin Jacques. Guérisseurs et plantes médicinales du Yémen. Karthala. 2004. 142-152 p.
14. Zakar N. De l'Orient à l'Occident, une plante hallucinogène : le Khat. :100.
15. Richard A (1794 1852) A du texte. Voyage en Abyssinie exécuté pendant les années 1839, 1841, 1842, 1843 par une commission scientifique composée de MM. Théophile Lefebvre,... A. Petit,... et Quartin-Dillon,... Vignaud,... Troisième partie, Histoire naturelle, botanique. Partie 3, tome 4 / publ. par ordre du Roi sous les auspices de M. le vice-amiral baron de Mackau,... ; par M. A. Richard,... [Internet]. 1847 [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k96804v>
16. Barbançon Léna. Dieu khat : « ange » ou démon, « paradis » ou enfer. Etude d'une plante traditionnelle du Yémen. Aix-Marseille; 2014.
17. française A. Dictionnaire de l'Académie française [Internet]. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9N0073-B>
18. Deveaux M, Pépin G. Dosage de la cathinone et de la cathine dans des feuilles de khat (*Catha edulis*) saisies. Le khat pose-t-il un nouveau problème d'addiction ? Ann Toxicol Anal. 2006;18(1):77-83.
19. The Angiosperm Phylogeny Group. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. Bot J Linn Soc. mai 2016;181(1):1-20.
20. Rodolphe-Edouard Spichiger, Murielle Figeat, Daniel Jeanmonod. Botanique systématique - Avec une introduction aux grands groupes de champignons. 4e éd. Presses Polytechniques Et Universitaires Romandes; 2016. 448 p.
21. BERNARD-NENAULT C, MIÈGE J. CÉLASTRALES. In Encyclopædia Universalis; [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com.lama.univ-amu.fr/encyclopedie/celastrales/>
22. naturelle M national d'Histoire. Celastraceae R.Br., 1814 [nom. cons.] [Internet]. Inventaire National du Patrimoine Naturel. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/187336
23. H.A.M. van der Vossen. *Catha edulis* (Vahl) Forssk. ex Endl [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: [https://prota4u.org/database/protav8.asp?fr=1&p=Catha+edulis+\(Vahl\)+Forssk.+ex+Endl](https://prota4u.org/database/protav8.asp?fr=1&p=Catha+edulis+(Vahl)+Forssk.+ex+Endl)

24. Al-Motarreb A, Baker K, Broadley KJ. Khat: pharmacological and medical aspects and its social use in Yemen. *Phytother Res.* 2002;16(5):403-13.
25. Khat [Internet]. Muséum national d'Histoire naturelle. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.mnhn.fr/fr/khat>
26. NORDAL Arnold. UNODC - Bulletin on Narcotics - 1980 Issue 3 - 004 [Internet]. United Nations : Office on Drugs and Crime. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1980-01-01_3_page005.html](http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1980-01-01_3_page005.html)
27. Shadan P, Shellard EJ. An Anatomical Study of Ethiopian Khat (leaf of *Catha Edulis* Forsk). *J Pharm Pharmacol.* 1962;14(1):110-8.
28. R. Paris, H. Moyses. UNODC - Bulletin on Narcotics - 1958 Issue 2 - 006 [Internet]. United Nations : Office on Drugs and Crime. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1958-01-01_2_page007.html](http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1958-01-01_2_page007.html)
29. Armstrong W.P. Capsule de graine et petites graines ailées de khat. 2007.
30. Bruneton Jean. *Pharmacognosie phytochimie - plantes médicinales*. 5e éd. Lavoisier; 1487 p.
31. Lamina S. Khat (*Catha edulis*): The herb with officio-legal, socio-cultural and economic uncertainty. *South Afr J Sci.* :4.
32. Al-Thobhani MAH, Sathyanarayana BN, Simon L, Sondur SN. First Comparative Genotypic Study on Khat (*Catha edulis* Forsk.) Genotypes from Yemen. :8.
33. K. SZENDREI. UNODC - Bulletin on Narcotics - 1980 Issue 3 - 002 [Internet]. United Nations : Office on Drugs and Crime. 1980 [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1980-01-01_3_page003.html](http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1980-01-01_3_page003.html)
34. Kalix P. The pharmacology of khat. *Gen Pharmacol Vasc Syst.* janv 1984;15(3):179-87.
35. B. BAGHDIKIAN, E. GARAYEV. Substances Bioactives issues du métabolisme végétal.
36. ADAM F., HASSELOT N. MISE AU POINT SUR LA LEGISLATION DU CATH. *Médecine Afr Noire.* 1994;3.
37. Wabe NT. Chemistry, Pharmacology, and Toxicology of Khat (*Catha Edulis* Forsk): A Review. *Addict Health.* 2011;3(3-4):137-49.
38. Feyissa AM, Kelly JP. A review of the neuropharmacological properties of khat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* juill 2008;32(5):1147-66.
39. Krizevski R, Dudai N, Bar E, Lewinsohn E. Developmental patterns of phenylpropylamino alkaloids accumulation in khat (*Catha edulis*, Forsk.). *J Ethnopharmacol.* déc 2007;114(3):432-8.
40. JL ZELGER, Hj. X. SCHORNO, EA CARLINI. UNODC - Bulletin on Narcotics - 1980 Issue 3 - 006 [Internet]. United Nations : Office on Drugs and Crime. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1980-01-01_3_page007.html](http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1980-01-01_3_page007.html)
41. Al-Motarreb A, Baker K, Broadley KJ. Khat: pharmacological and medical aspects and its social use in Yemen. *Phytother Res.* 2002;16(5):403-13.
42. Geissshusler S, Brenneisen R. THE CONTENT OF PSYCHOACTIVE PHENYLPROPYL AND PHENYLPENTENYL KHATAMIN~S IN CATHA EDULIS FORSK. OF DIFFERENT ORIGIN. :9.
43. Alles GA, Fairchild MD, Jensen M, Alles A. Chemical Pharmacology of *Catha Edulis*. *J Med Pharm Chem.* mars 1961;3(2):323-52.
44. Hagel JM, Krizevski R, Marsolais F, Lewinsohn E, Facchini PJ. Biosynthesis of amphetamine analogs in plants. *Trends Plant Sci.* 1 juill 2012;17(7):404-12.
45. CROMBIE. UNODC - Bulletin on Narcotics - 1980 Issue 3 - 003 [Internet]. United Nations : Office on Drugs and Crime. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1980-01-01_3_page004.html](http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1980-01-01_3_page004.html)
46. Tsegu Kiros. Non-Alkaloidal Compounds from Khat (*Catha edulis*) Leaves. 2020;9(2):81-9.
47. Halbach H. Medical aspects of the chewing of khat leaves. *Bull World Health Organ.* 1972;47(1):21-9.
48. Khat | Encyclopédie MDPI [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur:

49. Halket JM. Plasma cathinone levels following chewing khat leaves (*Catha edulis* Forsk.). :3.
50. Wabel N. Psychopharmacological aspects of *Catha edulis* (khat) and consequences of long term use: a review. *J Mood Disord.* 2011;1(4):187.
51. Toennes SW, Harder S, Schramm M, Niess C, Kauert GF. Pharmacokinetics of cathinone, cathine and norephedrine after the chewing of khat leaves. *Br J Clin Pharmacol.* juill 2003;56(1):125-30.
52. Brenneisen R, Geisshüsler S, Schorno X. Metabolism of cathinone to (-)-norephedrine and (-)-norpseudoephedrine. *J Pharm Pharmacol.* 1986;38(4):298-300.
53. Torrents R, Simon N. 100. Pharmacologie des opiacés, de la cocaïne et des amphétamines. In: *Traité d'addictologie* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2016 [cité 29 nov 2022]. p. 701-6. (Traités; vol. 2e éd.). Disponible sur: <https://www.cairn.info/traite-d-addictologie--9782257206503-p-701.htm>
54. Kalix P. The pharmacology of khat. *Gen Pharmacol Vasc Syst.* janv 1984;15(3):179-87.
55. Kalix P. Pharmacological properties of the stimulant khat. *Pharmacol Ther.* janv 1990;48(3):397-416.
56. Kalix P, Khan I. Khat: an amphetamine-like plant material. *Bull World Health Organ.* 1984;62(5):681-6.
57. Fleckenstein AE, Haughey HM, Metzger RR, Kokoshka JM, Riddle EL, Hanson JE, et al. Differential effects of psychostimulants and related agents on dopaminergic and serotonergic transporter function. *Eur J Pharmacol.* oct 1999;382(1):45-9.
58. Calcagnetti DJ, Schechter MD. Psychostimulant-induced activity is attenuated by two putative dopamine release inhibitors. *Pharmacol Biochem Behav.* déc 1992;43(4):1023-31.
59. Vislobokov AI, Mantsev VV, Kuzmin AV. Cocaine, amphetamine and cathinone, but not nomifensine and pargyline increase calcium inward current in internally perfused neurons. *Life Sci.* janv 1993;52(23):PL261-5.
60. NENCINIa P, Amiconi' G. POSSIBLE INVOLVEMENT OF AMINE OXIDASE INHIBITION IN THE SYMPATHETIC ACTIVATION INDUCED BY KHAT (*CATHA EDUZ.ZS*) CHEWING IN HUMANS. :8.
61. Nencini P, Ahmed AM. Khat consumption: a pharmacological review. *Drug Alcohol Depend.* janv 1989;23(1):19-29.
62. Carvalho F. The toxicological potential of khat. *J Ethnopharmacol.* juill 2003;87(1):1-2.
63. Kalix P, Braenden O. Pharmacological aspects of the chewing of khat leaves. *Pharmacol Rev.* 1 juin 1985;37(2):149-64.
64. JL ZELGER, Hj. X. SCHORNO, EA CARLINI. UNODC - Bulletin on Narcotics - 1980 Issue 3 - 006 [Internet]. United Nations : Office on Drugs and Crime. [cité 4 déc 2022]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1980-01-01_3_page007.html](http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1980-01-01_3_page007.html)
65. Graziani M, Milella MS, Nencini P. Khat Chewing from the Pharmacological Point of View: An Update. *Subst Use Misuse.* avr 2008;43(6):762-83.
66. Goudie AJ, Newton T. The puzzle of drug-induced conditioned taste aversion: Comparative studies with cathinone and amphetamine. *Psychopharmacology (Berl).* nov 1985;87(3):328-33.
67. Connor J, Makonnen E, Rostom A. Comparison of Analgesic Effects of Khat (*Catha edulis* Forsk) Extract, D-Amphetamine and Ibuprofen in Mice. *J Pharm Pharmacol.* 2000;52(1):107-10.
68. UNODC - Bulletin on Narcotics - 1980 Issue 3 - 007 [Internet]. United Nations : Office on Drugs and Crime. [cité 9 déc 2022]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1980-01-01_3_page008.html](http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1980-01-01_3_page008.html)
69. Widler P, Mathys K, Brenneisen R, Kalix P, Fisch HU. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of khat: A controlled study. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;55(5):556-62.
70. Al-Motarreb A, Al-Habori M, Broadley KJ. Khat chewing, cardiovascular diseases and other internal medical problems: The current situation and directions for future research. *J Ethnopharmacol.* déc 2010;132(3):540-8.
71. Yanagita. Studies on cathinones: cardiovascular and behavioral effects in rats and self-administration experiment in rhesus monkeys. 1979;27:326-7.

72. Ahmed MB, El-Qirbi AB. Biochemical effects of *Catha edulis*, cathine and cathinone on adrenocortical functions. *J Ethnopharmacol.* août 1993;39(3):213-6.
73. Saif-Ali R, Al-Qirbi A, Al-Geiry A, AL-Habori M. Effect of *Catha edulis* on plasma glucose and C-peptide in both type 2 diabetics and non-diabetics. *J Ethnopharmacol.* mai 2003;86(1):45-9.
74. Qureshi S, Tariq M, Parmar NS, Al-meshal IA. Cytological Effects of Khat (*Catha Edulis*) in Somatic and Male Germ Cells of Mice. *Drug Chem Toxicol.* 1 janv 1988;11(2):151-65.
75. Islam MW, Tariq M, Ageel AM, El-Ferally FS, Al-Meshal IA, Ashraf I. An evaluation of the male reproductive toxicity of cathinone. *Toxicology.* mars 1990;60(3):223-34.
76. Mwenda JM, Owuor RA, Kyama CM, Wango EO, M'Arimi M, Langat DK. Khat (*Catha edulis*) up-regulates testosterone and decreases prolactin and cortisol levels in the baboon. *J Ethnopharmacol.* févr 2006;103(3):379-84.
77. Abou-Elhamd AS, Sumayli S, Steger K, Ali AKM, Zayed AE. Effect of Khat (*Catha edulis* Forsk) extract on testicular maturation in pre-pubertal and pubertal rats: A morphological and biochemical study. *Anat Histol Embryol.* 2021;50(2):271-83.
78. Nyongesa AW. Mechanism of action of cathinone from khat (*Catha edulis*) on behavioural and reproductive function in vervet monkey (*Chlorocebus aethiops*). 2013;271.
79. Abdulwaheb M, Makonnen E, Debella A, Abebe D. Effect of *Catha edulis* forsk (khat) extracts on male rat sexual behavior. *J Ethnopharmacol.* 21 mars 2007;110(2):250-6.
80. Adeoya-Osiguwa SA, Fraser LR. Cathine and norephedrine, both phenylpropanolamines, accelerate capacitation and then inhibit spontaneous acrosome loss. *Hum Reprod.* 1 janv 2005;20(1):198-207.
81. Dimba EAO, Gjertsen BT, Bredholt T, Fossan KO, Costea DE, Francis GW, et al. Khat (*Catha edulis*)-induced apoptosis is inhibited by antagonists of caspase-1 and -8 in human leukaemia cells. *Br J Cancer.* 1 nov 2004;91(9):1726-34.
82. Nichols T, Khondkar P, Gibbons S. The psychostimulant drug khat (*Catha edulis*): A mini-review. *Phytochem Lett.* 1 sept 2015;13:127-33.
83. Al-hebshi N, Al-haroni M, Skaug N. In vitro antimicrobial and resistance-modifying activities of aqueous crude khat extracts against oral microorganisms. *Arch Oral Biol.* mars 2006;51(3):183-8.
84. Al-Motarreb A, Baker K, Broadley KJ. Khat: pharmacological and medical aspects and its social use in Yemen. *Phytother Res.* 2002;16(5):403-13.
85. Al-Habori M, Al-Aghbari A, Al-Mamary M, Baker M. Toxicological evaluation of *Catha edulis* leaves: a long term feeding experiment in animals. *J Ethnopharmacol.* déc 2002;83(3):209-17.
86. Hassan N a. GM, Gunaid AA, Murray Lyon IM. Khat [*Catha edulis*]: health aspects of khat chewing. *EMHJ - East Mediterr Health J* 13 3 706-718 2007 [Internet]. 2007 [cité 18 déc 2022]; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/117302>
87. Pan RMD, Baumann P. Dysfonctions sexuelles induites par les antidépresseurs et les antipsychotiques et leurs traitements. *Rev Médicale Suisse.* 2008;
88. Abd-El-Aziz GS, Ahmed K. Neonatal parameters and placental weight in khat-chewing mothers in Jimma. 1998;39-45.
89. El-Aziz GSA. Effect of Khat administration on the intrauterine fetal growth in the rat.
90. Islam MW, al-Shabanah OA, al-Harbi MM, al-Gharably NM. Evaluation of teratogenic potential of khat (*Catha edulis* Forsk.) in rats. *Drug Chem Toxicol.* 1994;17(1):51-68.
91. Kristiansson B, Ghani NA, Eriksson M, Garle M, Qirbi A. Use of khat in lactating women: A pilot study on breast-milk secretion. *J Ethnopharmacol.* 1 sept 1987;21(1):85-90.
92. Schweri MM, Skolnick P, Rafferty MF, Rice KC, Janowsky AJ, Paul SM. [³H]Threo-(±)-Methylphenidate Binding to 3,4-Dihydroxyphenylethylamine Uptake Sites in Corpus Striatum: Correlation with the Stimulant Properties of Ritalinic Acid Esters. *J Neurochem.* 1985;45(4):1062-70.
93. Singh S. Chemistry, Design, and Structure–Activity Relationship of Cocaine Antagonists. *Chem Rev.* 1 mars 2000;100(3):925-1024.

94. Morton WA, Stockton GG. Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. oct 2000;2(5):159-64.
95. CT-19405_RITALINE_LP_PIC_EI_AvisDef_CT19405.pdf [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19405_RITALINE%20LP_PIC_EI_AvisDef_CT19405.pdf
96. Actualité - Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France - ANSM [Internet]. [cité 25 déc 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/methylphenidate-donnees-dutilisation-et-de-securite-demploi-en-france>
97. Lp R. RITALINE 10 mg, comprimé sécable.
98. Bartl J, Palazzesi F, Parrinello M, Hommers L, Riederer P, Walitza S, et al. The impact of methylphenidate and its enantiomers on dopamine synthesis and metabolism in vitro. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. oct 2017;79:281-8.
99. Laure P, Richard D, Senon JL, Pirot S. 1 Psychostimulants et amphétamines.
100. Heraud I. La prise en charge à l'officine du patient sous méthylphénidate.
101. Meddispar - Médicaments à base de méthylphénidate (Concerta LP, Ritaline, Ritaline LP, Medikinet, Quasym LP et génériques) : modification des conditions de pre... [Internet]. [cité 25 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Actualites/2021/Medicaments-a-base-de-methylphenidate-Concerta-LP-Ritaline-Ritaline-LP-Medikinet-Quasym-LP-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance>
102. PubChem. Bupropion hydrochloride [Internet]. [cité 25 déc 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/62884>
103. Sager JE, Price LSL, Isoherranen N. Stereoselective Metabolism of Bupropion to OH-bupropion, Threohydrobupropion, Erythrohydrobupropion, and 4'-OH-bupropion in vitro. *Drug Metab Dispos*. 1 oct 2016;44(10):1709-19.
104. Perrier C. Accompagnement au sevrage tabagique: moyens actuels, rôles du pharmacien et enquête auprès des pharmaciens d'officine de Grenoble. 2001;
105. Résumé des caractéristiques du produit - ZYBAN L.P. 150 mg, comprimé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 déc 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64556383&typedoc=R>
106. Bupropione (Zyban®) - un médicament à écarter des soins [Internet]. [cité 25 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/Fr/202/1872/56027/0/PositionDetails.aspx>
107. Batisse A, Grégoire M, Marillier M, Fortias M, Djeddar S. Usage de cathinones à Paris. *L'Encéphale*. 1 août 2016;42(4):354-60.
108. Les cathinones de synthèse: fiche drogue | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [cité 26 déc 2022]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones_fr#
109. Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou Ch. Drugs for youth via Internet and the example of mephedrone. *Toxicol Lett*. mars 2011;201(3):191-5.
110. Karila L, Benyamina A. Les cathinones de synthèse : un nouvel aspect du spectre des addictions. *PSN*. 2018;16(1):33-44.
111. Paradis C, Vaucel JA, Bragança C, Gardère O, Saint-Val T, Daveluy A, et al. Atteinte neurologique définitive dans un contexte de consommation intraveineuse de méthcathinone (éphédrone). *Toxicol Anal Clin*. déc 2022;34(4):289-96.
112. Schifano F, Albanese A, Fergus S, Stair J, Deluca P, Corazza O, et al. Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology (Berl)*. 1 nov 2010;214:593-602.
113. Wood DM, Greene SL, Dargan PI. Clinical pattern of toxicity associated with the novel synthetic cathinone mephedrone. *Emerg Med J*. 1 avr 2011;28(4):280-2.
114. Pierre-André Dubé. Méphédrone et autres dérivés synthétiques de la cathinone | Toxicologie clinique [Internet]. INSPQ. 2010 [cité 29 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/mephedrone-et-autres-derives-synthetiques-de-la-cathinone>
115. Emmanuel Lahaie, Agnès Cadet-Tairou. Méphédrone et autres nouveaux stimulants de synthèse en circulation. *OFTD*. 2010;
116. Palacios Argueta P, Attar B, Sikavi C, Alagiozian-Angelova V, Mishra S. Drug-Induced Liver Injury Caused by "Khat," an Herbal

- Stimulant. ACG Case Rep J. 23 nov 2020;7(11):e00480.
117. Mion G, Rüttimann M, Oberti M, Aversenq C. Épisode psychotique aigu induit par le Qât. Ann Francaises Anesth Reanim - ANN FR ANESTH REANIM. 31 déc 1997;16:201-2.
 118. Khat | Encyclopedia MDPI [Internet]. [cité 1 janv 2023]. Disponible sur: https://encyclopedia.pub/entry/history/compare_revision/46715/-1#ref_50
 119. Pantelis C, Hindler CG, Taylor JC. Use and abuse of khat (*Catha edulis*) : a review of the distribution, pharmacology, side effects and a description of psychosis attributed to khat chewing. Psychol Med. août 1989;19(3):657-68.
 120. J. F. KRAMER, D. C. CAMERON. La pharmacodépendance. OMS. 1975;13-41.
 121. Le dico des drogues - Cathinones [Internet]. Drogues Info Service. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Cathinones>
 122. Giannini AJ, Miller NS, Turner CE. Treatment of khat addiction. J Subst Abuse Treat. sept 1992;9(4):379-82.
 123. Kearney TE. Chapter 171. Bromocriptine. In: Olson KR, éditeur. Poisoning & Drug Overdose [Internet]. 6° éd. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2012 [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=55987024
 124. La polyconsommation : addiction à plusieurs substances [Internet]. Santé.fr. 2019 [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/la-polyconsommation-addiction-plusieurs-substances>
 125. Ayad C. Le Yémen sous l'emprise du qat Très prisée des Yéménites, la plante euphorisante a supplanté toutes les autres cultures du pays. [Internet]. Libération. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: https://www.liberation.fr/planete/1998/04/16/le-yemen-sous-l-emprise-du-qattres-prisee-des-yemenites-la-plante-euphorisante-a-supplante-toutes-le_233209/
 126. AfricaNews. A la découverte du khat, la petite plante qui dope l'économie à Djibouti [Internet]. Africanews. 2016 [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: <https://fr.africanews.com/2016/05/20/a-la-decouverte-du-khat-la-petite-plante-qui-dope-l-economie-a-djibouti/>
 127. Somalie : l'interdiction des importations de khat provoque l'incompréhension – Jeune Afrique [Internet]. JeuneAfrique.com. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.jeuneafrique.com/355633/politique/somalie-linterdiction-importations-de-khat-provoque-lincomprehension/>
 128. Renouil B. Corne de l'Afrique: le khat et le territoire [Internet]. Libération. [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: https://www.liberation.fr/planete/2016/12/29/corne-de-l-afrique-le-khat-et-le-territoire_1538072/
 129. AfricaNews. La Somalie va lever les restrictions sur les importations de khat kényan [Internet]. Africanews. 2022 [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://fr.africanews.com/2022/06/10/la-somalie-va-lever-les-restrictions-sur-les-importations-de-khat-kenyan/>
 130. Anderson DM, Carrier NCM. Khat: Social harms and legislation a literature review. 2011;
 131. Al-Duais MA, Al-Awthan YS. Khat Chewing and Lipid Profile in Human and Experimental Animals. BioMed Res Int. 24 déc 2021;2021:6001885.
 132. Patel NB. Khat (*Catha edulis* Forsk) – And now there are three. Brain Res Bull. févr 2019;145:92-6.
 133. Organe international de contrôle des stupéfiants OICS. Liste des substances psychotropes placées sous contrôle international. 2020;
 134. Bouvet R, Hugbart C, Baert A, Lopez I, Le Gueut M. La toxicité du khat impose-t-elle une modification de la réglementation de son usage en Europe? Ann Toxicol Anal. 2012;24(3):113-8.
 135. EMCDDA. Objectif drogues. 2011;
 136. ANSM. Classement des stupéfiants et des psychotropes au niveau international. 2013;3.
 137. Griffiths P, Lopez D, Sedefov R, Gallegos A, Hughes B, Noor A, et al. Khat use and monitoring drug use in Europe: The current situation and issues for the future. J Ethnopharmacol. déc 2010;132(3):578-83.
 138. Les saisies explosent mais, au fait, c'est quoi le khat? [Internet]. Europe 1. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.europe1.fr/societe/Les-saisies-explosent-mais-au-fait-c-est-quoi-le-khat-919450>

139. Khat interdit au Royaume-Uni [Internet]. LEFIGARO. 2013 [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/flash-actu/2013/07/03/97001-20130703FILWWW00613-khat-interdit-au-royaume-uni.php>
140. Article R5132-85 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025787523
141. Article L3421-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043343299
142. Les producteurs de khat kényans visent le marché chinois – Jeune Afrique [Internet]. JeuneAfrique.com. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.jeuneafrique.com/depeches/124956/politique/les-producteurs-de-khat-kenyans-visent-le-marche-chinois/>
143. Avis aux voyageurs : ne pas porter de khat en Chine [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: http://gn.china-embassy.gov.cn/fra/zxxx/201405/t20140507_5778413.htm
144. Céline Lesourd. La propagation du Khat dans un marché mondialisé [Internet]. Franceinfo. 2019 [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/monde/afrique/kenya/la-propagation-du-khat-dans-un-marche-mondialise_3500521
145. Céline Lesourd, Mahdi A. Human Village - Puissance khat [Internet]. 2019 [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <https://human-village.org/spip.php?article524>
146. BOULLARD Bernard. Dictionnaire de botanique. Ellipses; 2008.

ANNEXES

Annexe 1 : Lexique botanique* (146)

Alternes : disposition des pièces alternativement, et non en face l'une de l'autre.

Apex acuminé : partie sommitale qui s'amenuise brusquement en se prolongeant.

Capsule : fruit sec déhiscent, renfermant des graines et s'ouvrant spontanément.

Carpelles : éléments constituant le pistil ou gynécée de la fleur.

Cime : partie sommitale d'un arbre, supportée par le tronc.

Chloroplastes : organites intracellulaires contenant de la chlorophylle et assurant la photosynthèse.

Cuticule : dépôt protecteur de cutine à la surface de l'épiderme des feuilles.

Déhiscence loculicide : ouverture spontanée au niveau de la nervure dorsale de chacune des feuilles carpellaires constituant une capsule.

Dialycarpellées : se dit du gynécée d'une fleur dont les carpelles ne sont pas soudés entre eux.

Dialypétales : se dit de fleurs dont les pétales sont libres.

Dimorphiques : dualité de formes pour un même type d'organe chez une plante donnée.

Discifères : qui portent des disques nectarifères.

Disque nectarifère : organe charnu qui élabore du nectar.

Dragons : formations souterraines élaborées par des racines donnant des bourgeons adventifs, générateur de nouveaux individus.

Épiderme glabre : épiderme dépourvu de poils.

Étamines épisépales et isostémones : étamines insérées vis-à-vis des sépales et possédant le même nombre d'étamines que de pétales.

Feuilles stipulées : feuilles avec des petits appendices foliacés qui se situent de part et d'autre du point d'insertion de la feuille sur la tige.

Hétérochlamydes : les pétales et les sépales sont bien séparés et distingués.

Hypogynes : fleurs dont la pièce florale s'insère au-dessous de l'ovaire.

Lacunes : espaces intercellulaires de taille supérieure à la taille moyenne des cellules qui le bordent.

Limbe : partie élargie d'une feuille, siège de la photosynthèse.

Macles d'oxalate de calcium : regroupements de plusieurs cristaux d'oxalate de calcium.

Mésophylle : désigne une région anatomique d'une feuille, au niveau limbe, entre les épidermes. Il est constitué de parenchyme passiladique et de parenchyme lacuneux.

Nervation pennée : disposition des nervures au niveau du limbe.

Nervures : éléments conducteurs au niveau d'un limbe foliaire.

Obcordées : qualificatif d'organes ayant la forme d'un cœur renversé.

Opposées : caractère d'organes qui s'insèrent par deux à un même niveau, en se faisant face.

Orthotropes : se dit d'ovules symétriques par rapport à un axe qui prolongerait le funicule.

Ovules anatropes-apatropes : ovules entièrement renversées où nucelles et téguments sont rabattus contre son funicule.

Parenchyme : tissu végétal constitué de cellules plus ou moins spécialisées dans l'activité physiologique de la plante.

Pédoncule : axe portant la fleur, puis le fruit, né à l'aisselle d'une bractée.

Pétiole : partie basale de feuilles qui sert d'intermédiaire entre le limbe et la tige.

Pluricarpellée : avec plusieurs carpelles

Polymorphe : propriété de certains végétaux capable de se différencier sous plusieurs formes.

Réticulé : réseau de nervures (ou de stries) de forme semblable aux mailles d'un filet.

Sempervirent : se dit des végétaux ligneux qui conservent leur feuillage vert durant toute l'année.

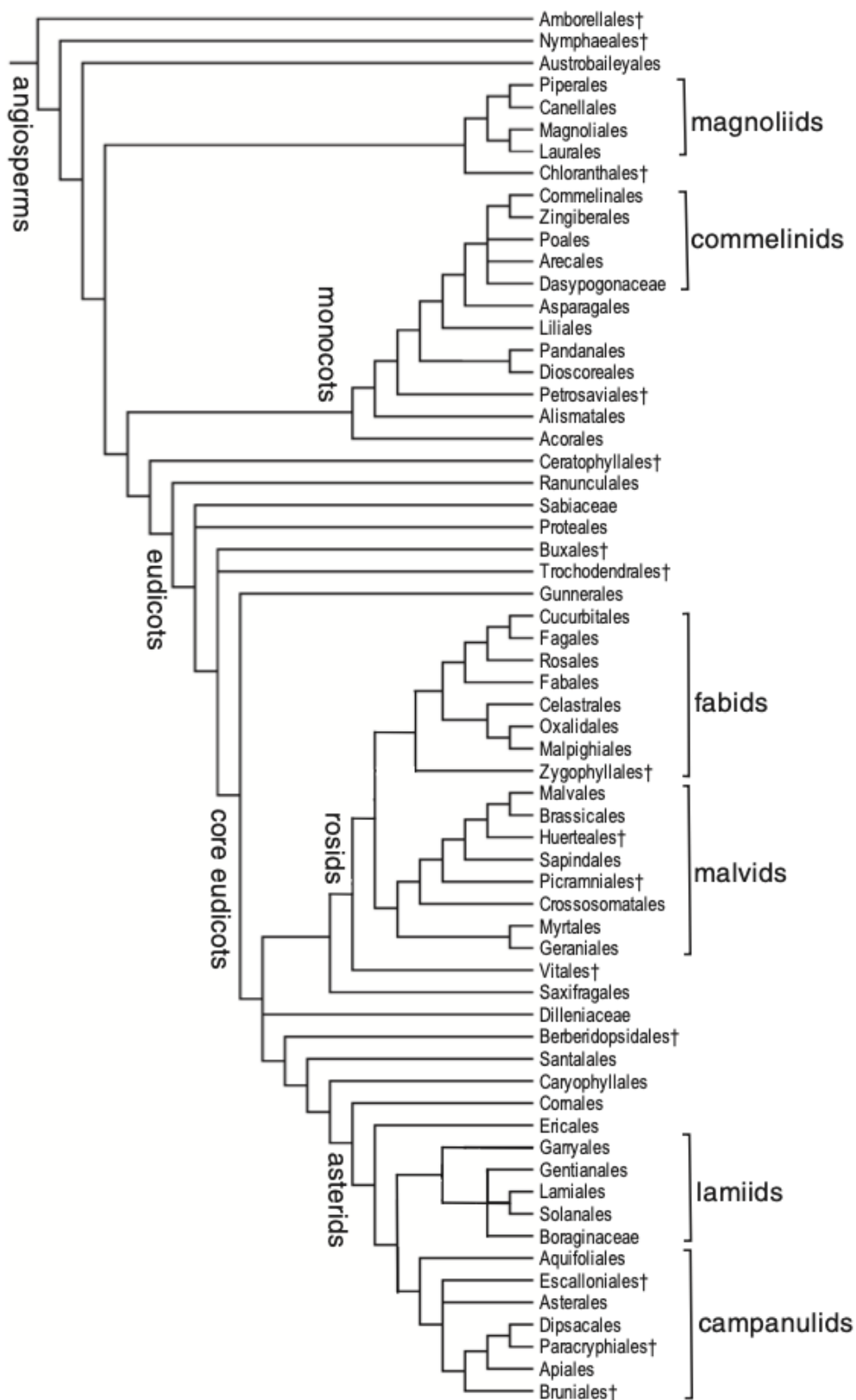
Stomates : cellules épidermiques très différenciées qui jouent un rôle essentiel dans les échanges gazeux.

Supère : position de l'ovaire ou du fruit au-dessus du niveau d'insertion sur le réceptacle des autres pièces.

Taxons : appellation générale pour désigner toute unité systématique comme le genre, l'espèce, la variété et la forme.

Xylème : tissu vasculaire ligneux de plantes qui conduisant la sève brute des racines vers les feuilles. Il constitue le bois des arbres.

Annexe 2 : Classification APG III du khat (19)



Annexe 3 : Différentes coupes des parties de la feuille de khat (27)

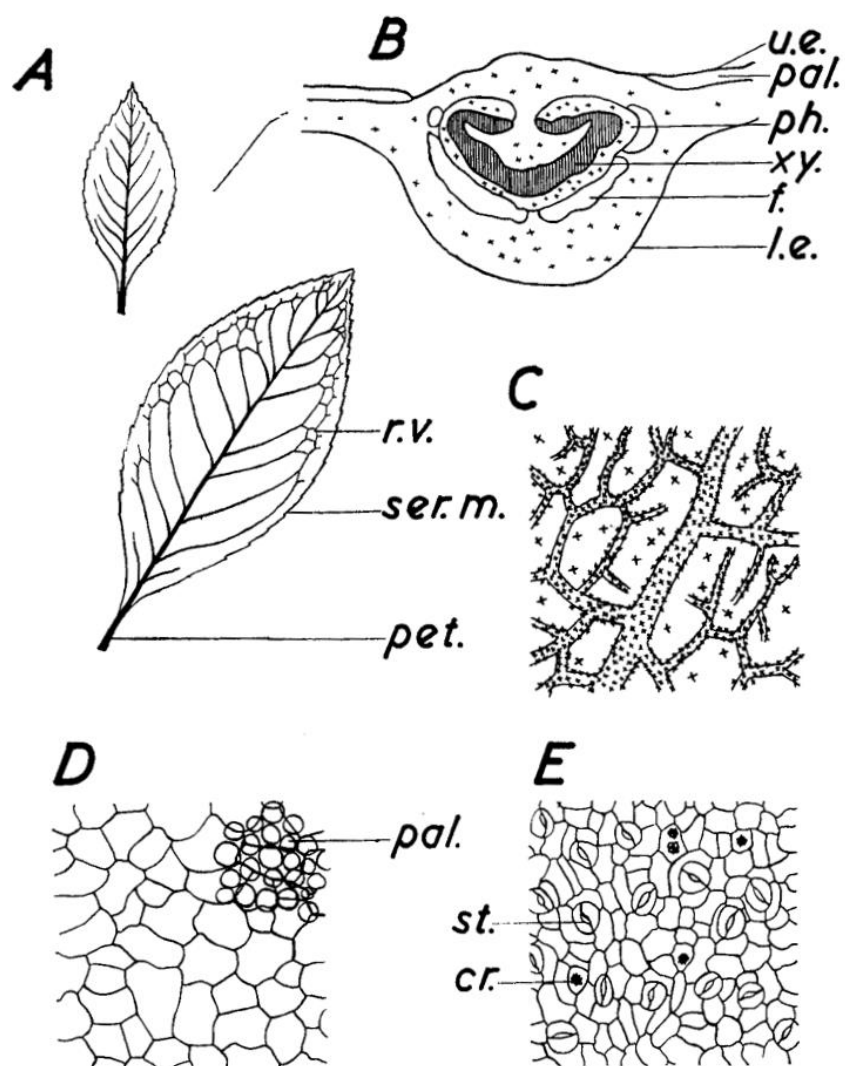


FIG. 1. A, Leaf, natural size. B, Transverse section through midrib $\times 15$. C, Lamina showing venation and distribution of calcium oxalate $\times 240$. The x represents cluster crystals. D, Upper epidermis (surface view) $\times 240$. E, Lower epidermis (surface view) $\times 240$. cr., cluster crystals of calcium oxalate; f., fibres; l.e., lower epidermis; pal., palisade; pet., petiole; ph., phloem; r.v., reticulate venation; ser.m., serrate margin; st., stomata; u.e., upper epidermis; xy., xylem.

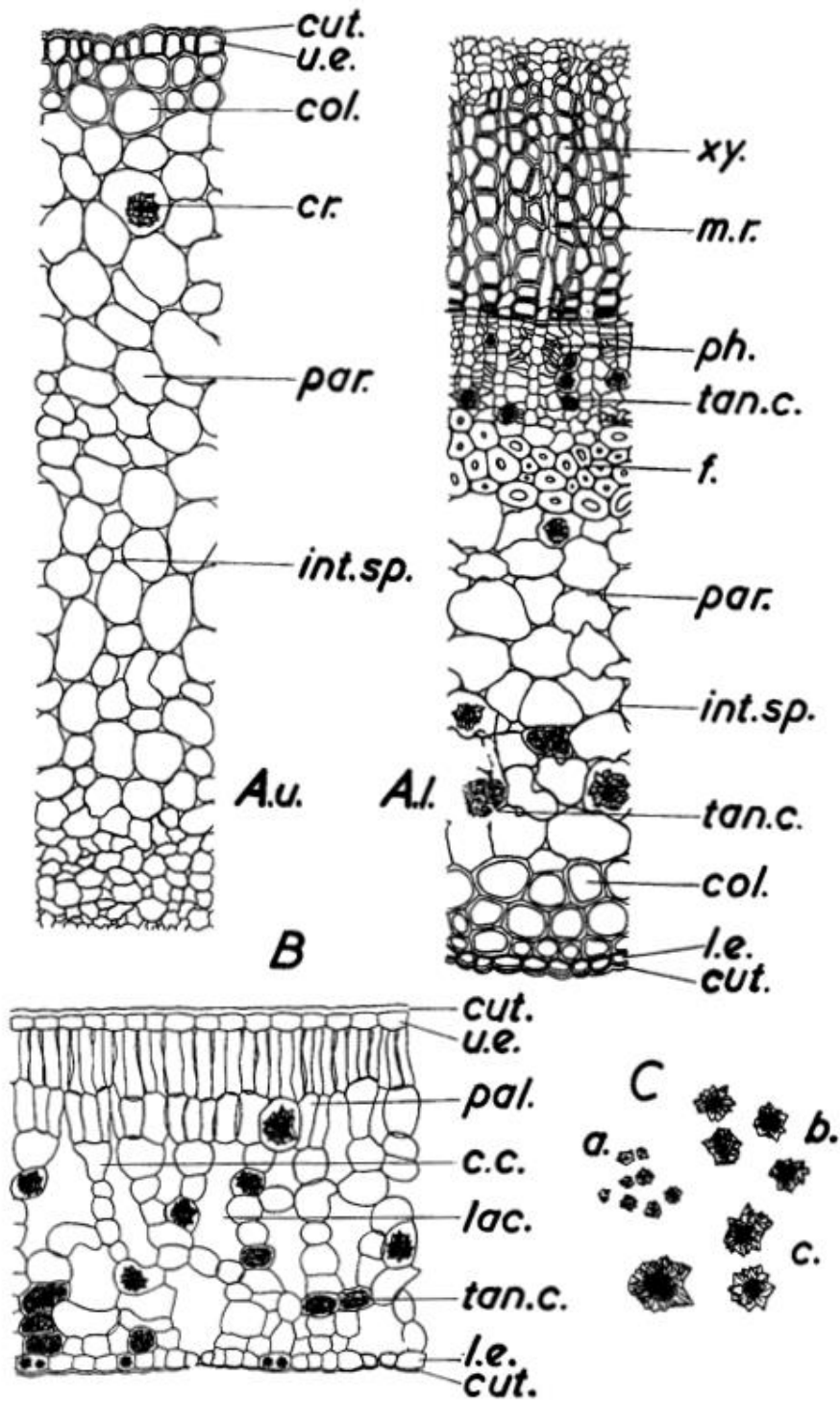
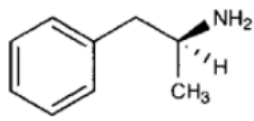
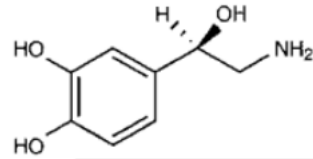


FIG. 2. A, Transverse section through midrib $\times 180$. A u., upper portion, A l., lower portion. B, Transverse section through lamina $\times 180$. C, Cluster crystals of calcium oxalate $\times 275$: a, from the lower epidermis; b, from the phloem; c, from the parenchyma and mesophyll. c.c., collecting cell; cr., cluster crystals of calcium oxalate; col., collenchyma; cut., cuticle; f., fibres; int.sp., intercellular space; lac., lacunae; l.e., lower epidermis; m.r., medullary ray; par., parenchyma; ph., phloem; tan.c., tanniferous cell; u.e., upper epidermis; xy., xylem.

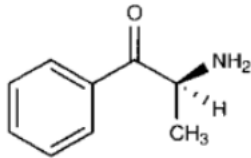
Annexe 4 : L'amphétamine, la noradrénaline et les phénylpropylamines du khat (41)



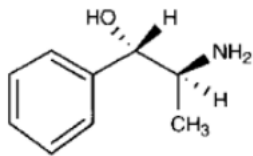
(+)-S-amphetamine



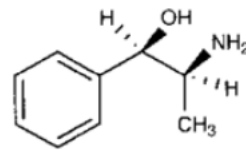
(-)-R-noradrenaline



(-)-S-cathinone

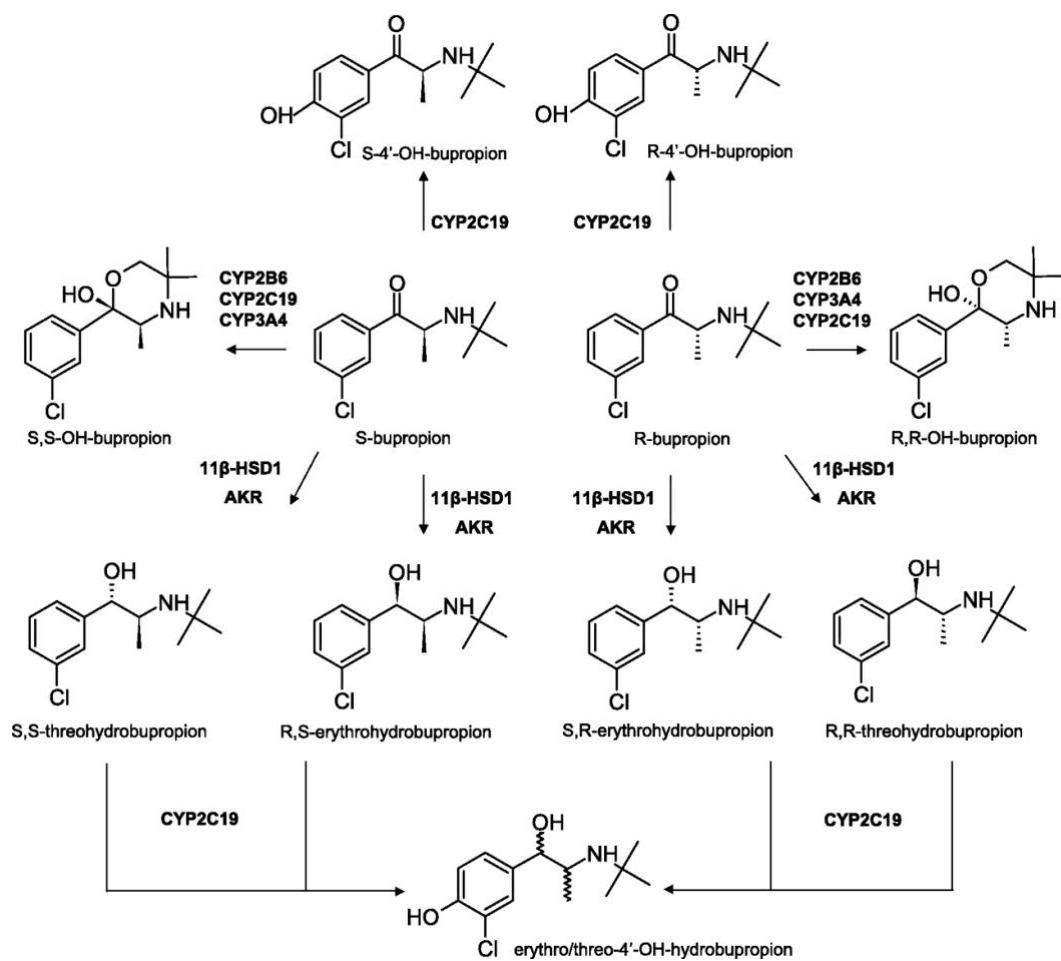


(+)-1S,2S-norpseudoephedrine (cathine)



(-)-1R, 2S-norephedrine

Annexe 5 : Le métabolisme des stéréoisomères du bupropion (103)



SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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