



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2020

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 2 novembre 2020, sur un sujet dédié à :

Mitragyna speciosa : Aspect botanique, historique, chimique et
toxicologique

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Paul GENOIS

né(e) le 5 décembre 1992

Membres du Jury

Président : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur

Juges : Mme Rosella SPINA, Maître de conférences

Mme Dorothee CASPARD, Pharmacien

Mme Carole BURTON, Pharmacien

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2020-2021

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Aline BONTEMPS

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Référent vie associative

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Filière Hôpital

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSIC

Béatrice DEMORE

Pharma Plus ENSAIA

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSGSI

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Xavier BELLANGER

Commission d'agrément des maîtres de stage

Igor CLAROT

ERASMUS

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
 Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Dominique DECOLIN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDIAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD ^H	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER ^H	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET ^H	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD

11 *Anglais*

^H *Maître de conférences titulaire HDR*

* *Disciplines du Conseil National des Universités :*

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

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

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

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

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

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

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

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

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

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

A mon Président de thèse et Directeur de thèse

Madame Dominique Laurain-Mattar,
Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail.
Je vous remercie pour votre sollicitude,
Pour l'attention que vous avez apporté à ce travail,
Je vous prie d'accepter l'expression de mon profond respect.

A mes juges
Madame Dorothée Caspard,
Madame Rosella Spina,
Madame Carole Burton,
Je vous remercie d'accepter de juger ce travail,
Et je vous suis reconnaissant pour votre présence au sein de ce jury.

A Morgane,
Pour ton soutien tout au long de ces années,
Par ces quelques mots je te remercie infiniment.

A mes parents,
Je n'aurais pu espérer meilleur soutien,
Aucun mot ne pourra exprimer ma gratitude.

SOMMAIRE

Table des matières

I. Présentation	3
A. Étymologie	3
B. Histoire	4
C. Classification systématique	8
D. Achat de Kratom sur internet.....	10
II. Description botanique de la plante	11
A. Description macroscopique de la feuille	11
1. Disposition des feuilles sur la tige	11
2. Présence de stipules	11
3. Les feuilles.....	11
4. Les pétioles	11
5. Les stipules	12
6. Les jeunes tiges.....	12
B. Description microscopique de la plante	13
1. La feuille.....	13
III. Identification de la plante	16
A. Test colorimétrique.....	16
B. Taux de cendre totale.....	17
C. Identification macroscopique.....	17
D. Identification microscopique	17
IV. Mode de consommation	19
A. Mode de consommation dans le Sud – Est asiatique.....	19
V. Épidémiologie de la consommation de Kratom.....	21
A. Épidémiologie en Asie.....	21
B. Épidémiologie aux États - Unis	22
C. Épidémiologie des intoxications à <i>Mitragyna speciosa</i>	24
VI. Chimie de <i>Mitragyna speciosa</i>	25
A. Les principes actifs de <i>Mitragyna speciosa</i>	25
B. Isolement des alcaloïdes totaux et de la mitragynine	26
1. Extraction des alcaloïdes totaux.....	26
2. Extraction de la mitragynine	27
C. Phytochimie des différentes variétés de <i>Mitragyna speciosa</i>	29
D. Les cibles moléculaires du Kratom	29
1. Les récepteurs aux opiacés	29
2. Voie des β - Arrestin.....	31
3. Autres récepteurs	32
4. Les canaux potassiques ether-à-go-go	32

5.	Les COX – 2 et PGE2.....	32
6.	Les Cytochromes P450 (CYP450).....	33
7.	Voie des PI3K.....	34
8.	Les Glutathion S-transferase.....	34
VII.	Propriétés anti oxydante et détoxifiante de <i>Mitragyna speciosa</i>	35
VIII.	Cytotoxicité de <i>Mitragyna speciosa</i>.....	37
IX.	Propriété antibactérienne de <i>Mitragyna speciosa</i>	39
X.	Essais pharmacologiques.....	40
A.	Étude pharmacodynamique.....	40
1.	Première étude des propriétés pharmacologiques de la mitragynine	40
2.	Étude des propriétés anti – inflammatoires de la mitragynine	44
3.	Étude des effets antalgiques de la mitragynine	46
4.	Étude de l’effet anti – dépresseur de la mitragynine.....	48
5.	Étude des effets antipsychotiques de <i>mitragyna speciosa</i>	51
B.	Étude pharmacocinétique	54
1.	Étude pharmacocinétique chez l’homme	54
2.	Métabolisme du Kratom	55
C.	Étude de toxicité	58
1.	Toxicité subchronique chez le rat	58
2.	Cardiotoxicité de <i>Mitragyna speciosa</i>	59
3.	Toxicité hématologique et biologique du Kratom	60
XI.	Effets indésirables, interactions et prise en charge.....	63
A.	Effets indésirables.....	63
B.	Interactions.....	63
C.	Prise en charge.....	64
1.	Patient en sevrage	64
2.	Surdosage.....	64
XII.	Étude de cas en lien avec une consommation de Kratom.....	65
A.	Cas n°1.....	65
1.	Présentation du cas	65
2.	Enquête	65
3.	Conclusion.....	65
B.	Cas n°2.....	66
1.	Présentation du cas	66
2.	Enquête	66
3.	Conclusion.....	66
C.	Cas n°3.....	67
1.	Présentation du cas	67
2.	Conclusion.....	67
D.	Cas n°4.....	68
1.	Présentation du cas	68
2.	Analyse.....	68
3.	Conclusion.....	69
E.	Cas n°5.....	69
1.	Présentation	69
2.	Analyse.....	69

F. Cas n°6	70
1. Présentation	70
2. Conclusion.....	71

INTRODUCTION

Depuis des millénaires, l'Homme utilise les plantes de son environnement pour se soigner. L'usage des plantes pour leurs propriétés thérapeutiques fut d'abord basé sur l'expérimentation et par empirisme. Par la suite, l'étude des plantes et des principes actifs qu'elles contiennent est devenue une science à part entière. Cette étude des plantes et de leurs principes actifs fait partie de la pharmacognosie, qui elle-même est l'étude des substances actives d'origines naturelles (végétales, animales ou minérales). C'est l'utilisation de ces substances actives d'origine naturelle, qui fut au centre de la médecine pendant des siècles.

Des siècles plus tard, la chimie est devenue le centre de la Pharmacie et de la Médecine moderne, l'étude de la composition moléculaire des substances actives ainsi que l'étude des différentes interactions de ces molécules entre elles sont devenues le fer de lance de la recherche médicale. L'allopathie est devenue la principale source de remède en Europe, l'utilisation d'autres sources de principes actifs, telles que la phytothérapie, l'homéopathie ou l'aromathérapie persiste.

Ces dernières années, la mondialisation et l'augmentation des flux de marchandises ont facilité l'importation de plantes en Occident. Des substances utilisées en médecines traditionnelles étrangères, notamment des plantes utilisées en médecine traditionnelle asiatique ont fait leur apparition dans le monde occidental. En Europe et en Amérique du Nord, l'échec des thérapeutiques classiques allopathiques a conduit certains patients à se tourner vers des médecines parallèles comme les médecines traditionnelles asiatiques. De plus, internet a popularisé l'utilisation des plantes, les rendant accessibles.

Mitragyna speciosa, plus connue sous le nom de Kratom est une plante vivace de la famille des Rubiaceae. Cet arbre pousse à l'état sauvage en Asie du Sud – Est, sa consommation en tant que remède ou produit récréatif est particulièrement répandue en Thaïlande et en Malaisie. La partie de l'arbre traditionnellement utilisée est la feuille, elle est utilisée pour ses propriétés sédatives à forte dose et pour son action stimulante à plus faible dose. Culturellement, dans ces pays, la manière de consommer le Kratom la plus répandue est la mastication de feuilles fraîches ou leur consommation sous forme de décoction.

Des recherches ont permis de découvrir que la feuille de *Mitragyna speciosa* contenait différents alcaloïdes responsables de son action psychotrope, mais aussi d'autres propriétés parmi lesquelles nous pouvons citer une activité anti – diabétique, anti – inflammatoire ou gastro – intestinale. Les principaux alcaloïdes responsables de l'activité pharmacologique de *Mitragyna speciosa* sont la mitragynine ainsi que son métabolite actif, la 7-hydroxymitragynine.

L'histoire de cette plante en Occident débute au XIX^{ème} siècle lorsqu'elle fut découverte par un chercheur européen. Ses effets ont déjà été étudiés en Occident au XX^{ème} siècle, mais *Mitragyna speciosa* est consommée à plus grande échelle en Occident depuis peu. De nos jours, les occidentaux peuvent commander facilement de l'extrait de Kratom par internet, c'est une des raisons qui expliquent l'augmentation de la consommation de Kratom en Occident. Cette pratique est maintenant devenue illégale dans certains pays.

Sur les sites internet de vente de Kratom, cette plante est décrite comme un complément alimentaire naturel capable de traiter les douleurs et les troubles de l'humeur comme l'anxiété ou la dépression. *Mitragyna speciosa* peut aussi être utilisée par certains patients dans un but récréatif, pour son effet stimulant semblable à celui de la cocaïne ou pour son effet sédatif semblable à celui des opiacés. L'engouement pour le Kratom est tel qu'en avril 2019, le centre américain de contrôle et de prévention des maladies a publié un article signalant que le décès de 91 personnes au États – Unis était directement lié à une consommation de Kratom.

L'émergence de cette plante en Occident est un enjeu important de santé publique. D'une part, son action sur les récepteurs aux opiacés en fait une plante toxique, d'autre part, sa pharmacologie est en grande partie méconnue et il est facile de s'en procurer sur internet.

Aujourd'hui, il est devenu primordial pour les professionnels de santé d'être informés des dangers des plantes issues des pharmacopées étrangères. Les plantes des pharmacopées étrangères représentent également un terrain de recherche pour l'étude de nouvelles molécules. La mitragynine par son pouvoir antalgique et ses nombreuses autres actions pharmacologiques, représente de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Dans ce document, nous allons d'abord présenter *Mitragyna speciosa*, puis la décrire d'un point de vue botanique, nous allons présenter ses composés chimiques et pour finir nous allons illustrer ce document par la présentation de certains cas d'intoxication à *Mitragyna speciosa* cités dans la littérature.

I. Présentation

A. Étymologie

Selon la croyance, il semblerait que la plante *Mitragyna speciosa* ait été baptisée ainsi par l'homme qui l'a découverte, Pieter Willem Korthals, en raison de la ressemblance des feuilles et des stigmates de cette plante avec la mitre d'un évêque (figure 1).(1) Une autre hypothèse suggère que le terme « Mitragyna » dérive du culte « Mithraic », une ancienne religion indo – européenne.(1)

Le terme « kratom » provient du Sanskrit (une langue indo – européenne) Kadam, qui est un terme utilisé pour nommer une autre espèce d'arbres : *Neolamarckia cadamba*, un arbre sacré dans la religion hindou. Des noms similaires à celui de Kadam ou de Kratom sont donnés à d'autres espèces indigènes du Sud – Est asiatique.(2) *Mitragyna speciosa* est connue sous différents noms selon la région, en Malaisie la plante est connue sous l'appellation de Biak – Biak ou Ketum, en Thaïlande elle est également appelée Kratom, Kakuam, Kraton, Ithang ou Thom.(3)



Figure 1 : Feuille de Kratom ressemblant selon Korthals à la mitre d'un évêque(4)

B. Histoire

Mitragyna speciosa est une plante qui pousse dans les régions tropicales et subtropicales du Sud – Est asiatique et de l’Afrique (figure 3).(3) Les premières citations de *Mitragyna speciosa* dans la littérature scientifique remontent à 1836, où il fut observé que des Malais (les habitants de la péninsule malaise) utilisaient les feuilles de *Mitragyna speciosa* comme substitut à l’opium.(5) *Mitragyna speciosa* a été décrite pour la première fois en 1839 par le botaniste hollandais Pieter Willem Korthals (1807 – 1892) qui travaillait alors pour la commission des sciences naturelles de la compagnie néerlandaise des Indes orientales (figure 2).(2)

En Thaïlande, *Mitragyna speciosa* est utilisée traditionnellement par les ouvriers pour lutter contre la fatigue et pour augmenter leur productivité.(6) Dans la péninsule malaise, cette plante est aussi utilisée pour aider à supporter le climat chaud et humide.(5) Les effets sur l’homme de la consommation de feuille de Kratom sont dose dépendants. Des doses faibles produisent des effets stimulants, alors que des quantités plus élevées produisent des effets sédatifs.(1) Traditionnellement, *Mitragyna speciosa* est consommée pour ses vertus médicinales. Parmi les indications du Kratom, nous pouvons citer le traitement de la fièvre, du diabète, des douleurs, de la diarrhée et le traitement des plaies par cataplasmes.(7)

Mitragyna speciosa a été mise sous contrôle des autorités pour la première fois en Thaïlande en 1943 en vertu de la loi Kratom. Le gouvernement thaïlandais taxait le commerce de l’opium ce qui a provoqué une augmentation de son prix pour la population. Certains usagers de l’opium se sont donc tournés vers la consommation de *Mitragyna speciosa* en substitution des opiacés. La baisse de la quantité d’opium consommée et achetée par la population a entraîné une perte de revenus pour le gouvernement, qui, voyant un concurrent dans le commerce de Kratom, décida d’en réglementer son commerce ainsi que sa consommation et sa détention.(8)

En Thaïlande, les produits narcotiques sont classés dans 5 catégories, le Kratom a été placé en 1979 dans la catégorie 5 des produits illicites rendant son achat, sa vente, son importation, sa culture et sa récolte illégales. En Malaisie, le Kratom est régulé par la loi de 1952, la culture de *Mitragyna speciosa* est légale, mais le commerce de feuilles de Kratom et l’élaboration de préparations à base de Kratom sont passibles d’une amende et d’une peine de prison. La culture de *Mitragyna speciosa* n’a pas d’intérêt autre que la consommation de ses feuilles ou d’extraits de ses feuilles. Il existe un vide juridique permettant sa culture mais son commerce et la consommation de ses préparations sont interdits. Cette situation permet aux populations locales de trouver facilement des préparations de Kratom pour leur consommation. Le Kratom est en outre aussi illégal dans d’autres pays asiatiques comme le Myanmar et le Bhoutan.(8)

Aujourd'hui, des jeunes consommateurs en Asie, ont commencé à utiliser le Kratom de façon récréative en l'associant à d'autres principes actifs, comme par exemple le cocktail « 400100 », un mélange d'infusion de Kratom, de sirop antitussif et de soda au cola.(9) La mitragynine, le principal alcaloïde présent dans les feuilles de Kratom posséderait un pouvoir anxiolytique. Il serait dû à l'affinité de la mitragynine pour les récepteurs aux opiacés et également à la diminution des taux sanguins de corticotrophine. Cette hormone glucocorticoïde serait impliquée dans des mécanismes de stress.(1) En raison de l'essor de sa vente par internet l'usage de Kratom a franchi les frontières du Sud – Est asiatique et a atteint le monde occidental.

En 2016, la DEA (Drug Enforcement Administration), l'organisme contrôlant les drogues aux États – Unis, a annoncé sa volonté de placer les principes actifs de *Mitragyna speciosa* dans l'annexe 1 des substances contrôlées par la loi. Finalement, cette mesure n'a pas été appliquée en raison de nombreuses revendications de la communauté des consommateurs de Kratom aux États – Unis.(10)

Le 7 janvier 2020, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a signalé que *Mitragyna speciosa*, la mitragynine et la 7-hydroxymitragynine sont inscrits sur la liste des substances psychotropes. Par conséquent, la détention et l'achat sont interdits en France. L'arrêté du 23 décembre 2019 demande que les professionnels de santé déclarent les cas graves d'abus, de dépendance ou d'usage détourné.(11)

En 2007, une enquête a été confiée par l'ANSM au réseau national d'addicto-vigilance. Cette enquête menée sur la période 2007 – 2018 a rapporté 20 cas de consommation de Kratom ainsi qu'une augmentation des intoxications ces dernières années. C'est cette enquête qui a incité l'ANSM à placer *Mitragyna speciosa*, la mitragynine et la 7-hydroxymitragynine sur la liste des substances psychotropes. (11)



Figure 2 : Portrait de l'explorateur hollandais Pieter Willem Korthals (1807 – 1892) qui a découvert la plante *Mitragyna speciosa* (12)



Figure 3 : Photographies de *Mitragyna speciosa* ; a – Feuille de la plante ; b – Plante poussant à l'état naturel ; c et d – Plante en culture(3)

Le nombre de recherches du terme Kratom sur Google a fortement augmenté depuis 2004. Nous pouvons constater qu'elles ont été multipliées par dix de 2004 à 2016 (figure 4).(4) Ce qui montre une forte augmentation de l'intérêt d'une partie de la population pour cette plante pendant cette période.

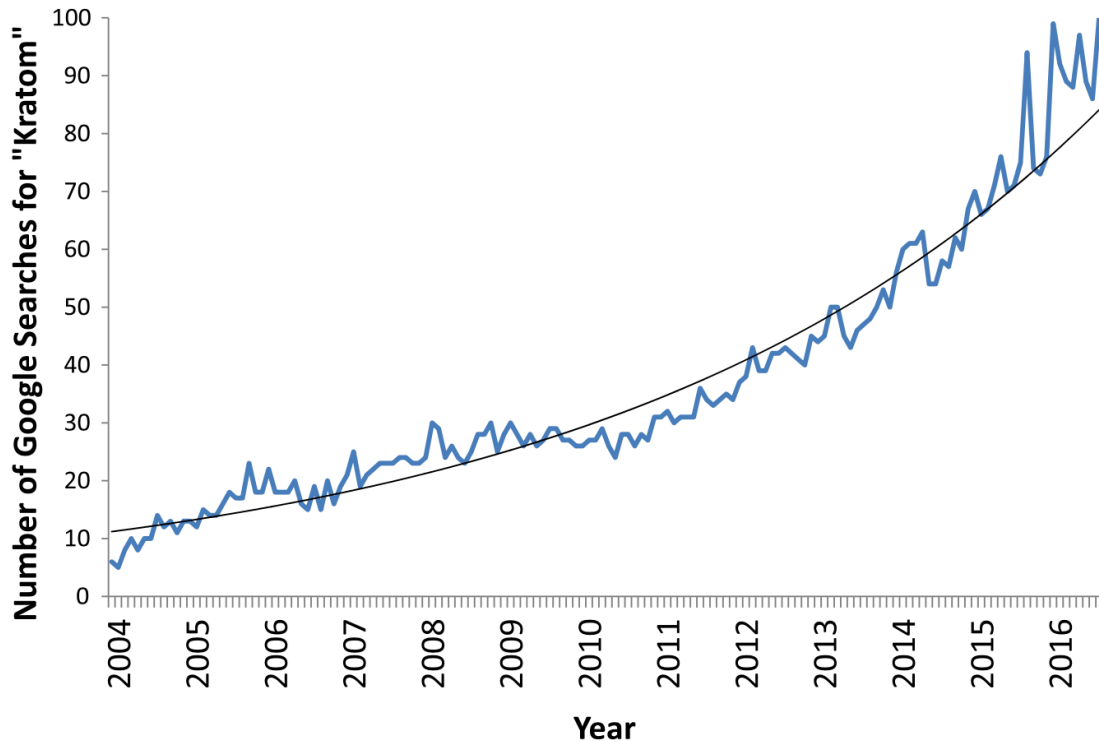


Figure 4 : Graphique montrant l'augmentation des recherches sur Google sous les termes : « Kratom » ou « *Mitragyna speciosa* » de 2004 à 2016(4)

C. Classification systématique

Mitragyna speciosa, selon la classification APG IV appartient en tant que plante à fleurs aux angiospermes, dans cette division *Mitragyna speciosa* fait partie des eudicotylédones. Parmi la classe des eudicotylédones *Mitragyna speciosa* fait partie de :

- La sous classe des *Asteridae*
- L'ordre des Rubiales
- La famille des *Rubiaceae*
- Le genre *Mitragyna*(13)

Mitragyna speciosa fait partie de la famille des *Rubiaceae* (figure 5), famille dont fait partie le caféier par exemple.(14)

Le genre *Mitragyna* comprend 10 espèces qui poussent en Afrique, en Inde, au Bangladesh, en Chine, au Sri Lanka et dans le Sud - Est asiatique. Les 10 espèces du genre *Mitragyna* sont *Mitragyna diversifolia*, *Mitragyna hirsuta*, *Mitragyna inermis*, *Mitragyna ledermanii*, *Mitragyna parvifolia*, *Mitragyna rotundifolia*, *Mitragyna rubrosipulata* et *Mitragyna stipulosa*.(4)

ANGIOSPERM PHYLOGENY

Flowering Plant Systematics

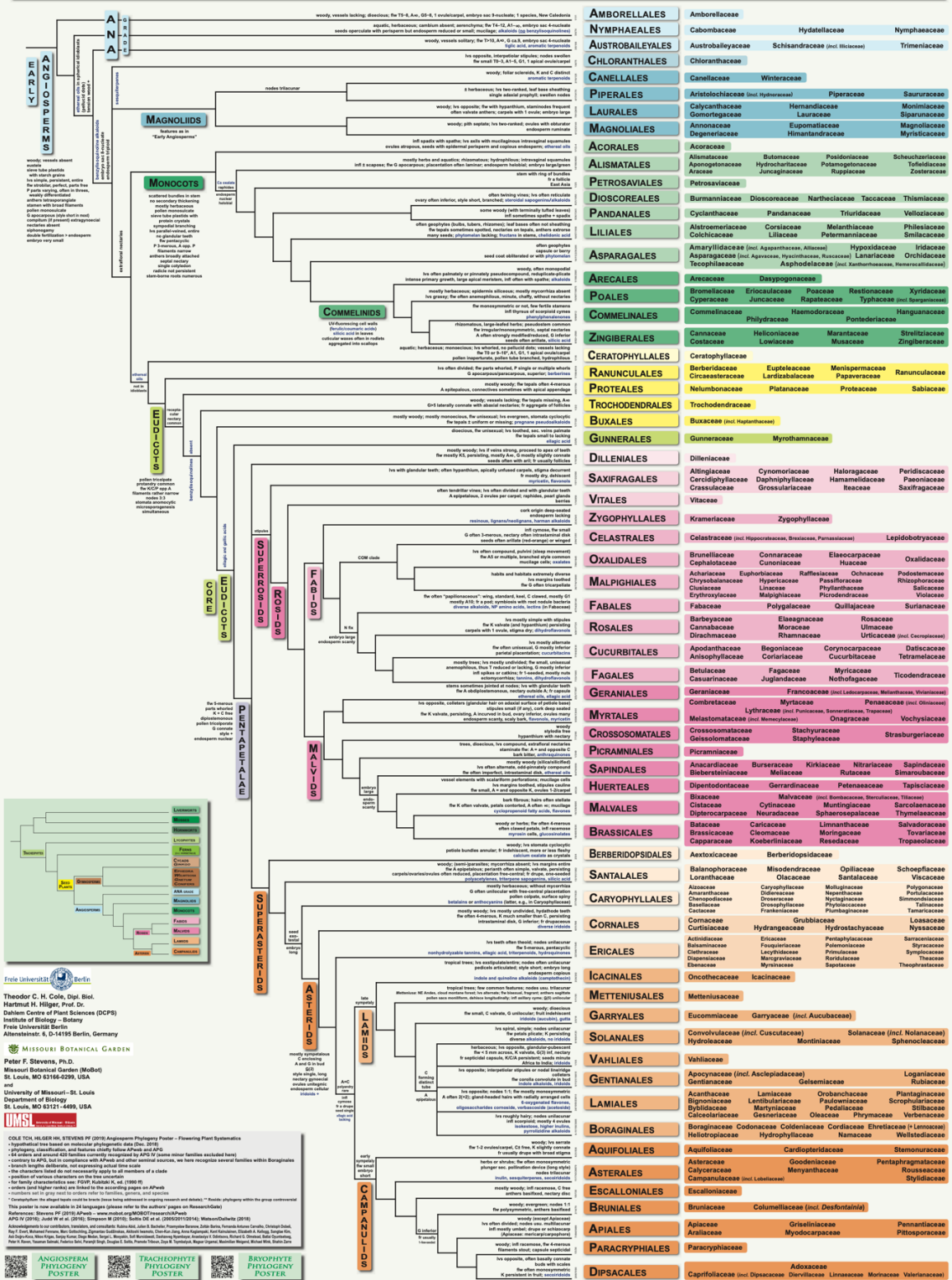


Figure 5 : Arbre représentant la classification phylogénique des angiospermes(15)

D. Achat de Kratom sur internet

Un article paru en avril 2020 a analysé les 100 sites de vente de Kratom sur internet les plus populaires des États - Unis. La majorité des vendeurs (> 84 %) était domiciliée au États – Unis, principalement dans les états de Californie, Floride et Texas. Parmi les cent sites, treize avaient même conservé une boutique sous forme physique en raison de la complexité des lois sur le Kratom aux États – Unis, un seul des cent sites était situé en France.(16)

La majorité des produits à base de Kratom sont vendus sous forme de poudre ou de capsules, 92 % des sites vendent le Kratom sous forme de poudre et 55 % des sites le proposent également sous forme de capsules. Parmi ces cent sites, 80 % vendent pour plus petite unité, une quantité égale à 28 grammes d'extrait de Kratom et son prix médian est de 9,97 \$. Une proportion de 47 % des sites de négoce de Kratom analysés dans cet article vendent d'autres substances psychoactives, principalement des produits à base de Cannabis comme le cannabidiol (CBD) (18 %) ou de la sauge *Salva divinorum* (7 %).(16)

Différents médias servent de support publicitaire pour les sites de vente de produits extraits de *Mitragyna speciosa*, 62 % des sites de vente sont présents sur Facebook, 52 % sont présents sur Twitter. Les sites de vente se servent également des réseaux sociaux pour effectuer de la propagande pro *Mitragyna speciosa* notamment en dirigeant les usagers vers les sites des différentes associations favorables à l'utilisation du Kratom comme l'American Kratom Association ou la Botanical Education Alliance. Ces sites de négoce d'extrait de Kratom présentent trois différentes indications qui sont un effet stimulant, un effet relaxant et un effet antalgique pour respectivement 56 %, 49 % et 47 % des sites internet analysés.(16)

Seulement deux contre-indications ou mise en garde sont mentionnées par les sites internet de vente de Kratom. Ils mettent en garde les patients contre les risques d'accoutumance après une consommation de *Mitragyna speciosa*. Ils mentionnent également que la vente est interdite aux personnes mineures. La méthode de vérification de l'âge des acheteurs semble inefficace pour la majorité des sites internet de vente de Kratom. Pour 84 % des vendeurs, la commande s'accompagne d'une simple déclaration de majorité par l'acheteur, 11 % des sites ne vérifient pas l'âge des acheteurs et 5 % seulement des sites de vente déclarent vérifier l'âge à la livraison ou à partir de bases de données.(16)

II. Description botanique de la plante

Mitragyna speciosa est un arbre à fleurs, les fleurs sont de couleur jaune(17). L'arbre peut atteindre une taille de 4 à 9 m de hauteur et une largeur de 5 mètres.(11) C'est un arbre à feuillage persistant, développant des feuilles de couleurs différentes selon la variété. Les feuilles peuvent être à nervures rouges, blanches ou vertes.(18)

A. Description macroscopique de la feuille

1. Disposition des feuilles sur la tige

La tige comporte 10 à 12 feuilles disposées en paires opposées et décussées. Chaque paire de feuilles est accompagnée par une paire de stipules interpétiolaires.(19)

2. Présence de stipules

Les stipules sont disposées légèrement au-dessus des pétioles perpendiculairement à la direction d'orientation des pétioles.(19)

3. Les feuilles

Les feuilles sont simples, mesurent environ 17 cm de long et 10 cm de large. L'apparence des feuilles est de couleur vert foncé sur la face supérieure et d'un vert plus clair sur la partie inférieure. Le limbe des feuilles est de forme ovale, la marge est entière, l'extrémité distale du limbe est pointue et l'extrémité proximale est de forme arrondie (figure 6).(19)

La nervation est pennée et les nervures sont proéminentes sur la face inférieure de la feuille. La nervure médiane est le prolongement du pétiole. Il peut y avoir 10 à 16 nervures latérales de chaque côté de la nervure médiane. Les nervures latérales émergent de la nervure médiane formant un angle aigu, elles sont droites puis s'arrondissent à proximité de la marge pour devenir parallèles à la marge et s'anastomosent de façon réticulée. Il y a des nervures secondaires parallèles entre elles, disposées entre les nervures latérales.(19)

La partie supérieure de la feuille est glabre, la nervure médiane et les nervures latérales sont pubescentes. On observe la présence de trichomes dans les angles formés par la nervure médiane avec les nervures latérales, les trichomes sont également présents dans les angles que forment les veines latérales avec les veines secondaires.(19)

4. Les pétioles

Les pétioles mesurent 5 cm de longueur et 1,5 mm de diamètre, ils ont une forme cylindrique aplatie sur la partie supérieure et sont rainurés longitudinalement.(19)

5. Les stipules

Les stipules, qui sont les pièces foliaires disposées légèrement au-dessus des pétioles mesurent en moyenne 5 cm de long et 2,5 cm de large. Les stipules sont de forme lancéolée avec une marge entière. Les stipules sont glabres sur la partie supérieure et légèrement pubescentes sur la partie inférieure. Les stipules sont comme les feuilles, disposés en paires opposées et de taille différente. On note au niveau de la feuille, des nervures qui sont ici parallèles avec une nervure centrale plus importante, toutes les nervures sont parallèles à la marge et se réticulent, les nervures sont ici au nombre de 9 par feuille.(19)

6. Les jeunes tiges

Les jeunes tiges sont de section rectangulaire. Le côté court mesure 1 à 3 mm et ce côté est rainuré. Le côté long mesure 2 à 5 mm et ce côté est plat ou légèrement concave. La surface de la jeune tige est recouverte de liège brun foncé présentant des lenticelles ovales à arrondies.(19)

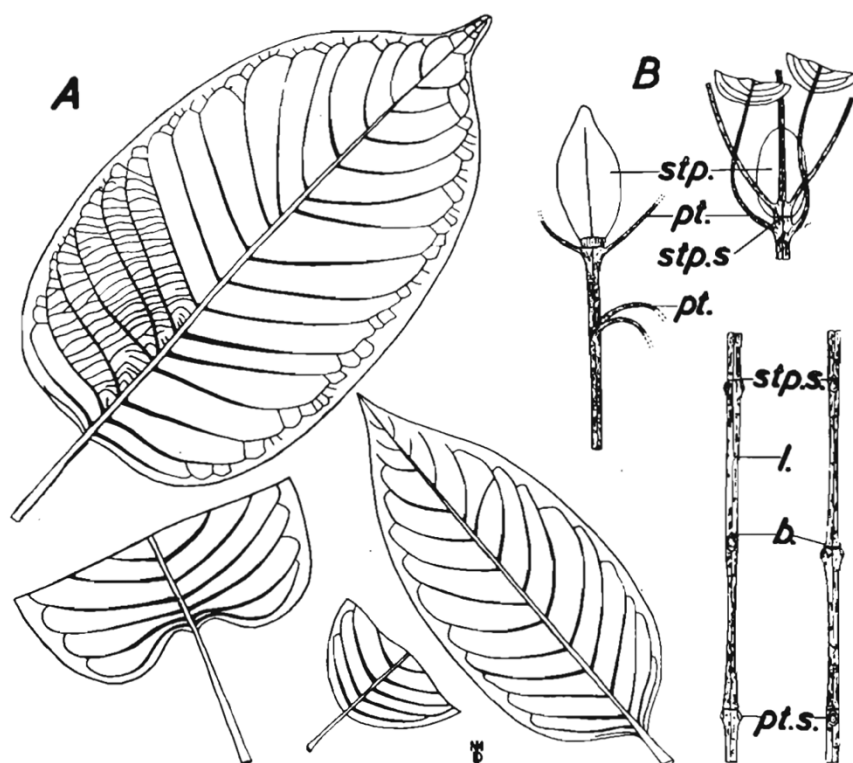


Figure 6 : Représentation schématique de différents éléments de *Mitragyna speciosa* : A. Feuille ; B. Jeunes tiges : stp., Stipule ; pt., Pétioles ; stp.s., Cicatrice de Stipule ; b., Bourgeon ; pt.s., Cicatrice de pétiole ; l., Lenticelle(19)

B. Description microscopique de la plante

1. La feuille

a) L'épiderme du limbe

L'épiderme supérieur est constitué d'une couche unicellulaire de cellules tubulaires polygonales recouvertes d'une cuticule épaisse (figure 7). Les stomates sont absents de l'épiderme supérieur et des trichomes sont présents sur les nervures les plus importantes.

Les trichomes sont unicellulaires, coniques et possèdent une cuticule épaisse. L'épiderme inférieur, est comme l'épiderme supérieur, constitué d'une couche unicellulaire mais la cuticule présente sur l'épiderme inférieur est mince. De nombreux stomates sont présents à l'exception des endroits où se trouvent des cellules allongées. Ils sont présents au pourtour des veines du parenchyme.

Les trichomes sont fréquents sur la nervure médiane et sur les nervures latérales. Ce sont les mêmes trichomes que sur la face supérieure de la feuille. En revanche, on observe des trichomes différents, plus allongés, dans les angles formés par les nervures latérales avec la nervure médiane et avec les nervures secondaires.(19)

b) Le mésophylle

Le mésophylle est divisé en deux parties : le parenchyme palissadique et le parenchyme lacuneux. Le parenchyme palissadique qui est la partie supérieure du mésophylle se compose de deux à cinq rangées de cellules cylindriques à parois minces. Le parenchyme palissadique occupe environ trois-quarts de la largeur du mésophylle.

Au niveau des nervures latérales et secondaires, le parenchyme palissadique est discontinu. Il est constitué d'un faisceau de collenchyme ou de cellules palissadiques allongées dans la même direction que la veine. Il y a des cristaux d'oxalate de calcium dans le parenchyme palissadique. Les cristaux se situent le plus souvent à proximité des veines ou directement sous l'épiderme.

Le parenchyme lacuneux est la partie inférieure du mésophylle. Il est composé d'une à deux rangées de cellules parenchymateuses irrégulières. On note la présence dans le parenchyme lacuneux de nombreux espaces aériens plus particulièrement à proximité des stomates.(19)

c) Les veines

Les veines latérales sont constituées de vaisseaux épaissis en spirales et réticulés. Du phloème est également présent dans les vaisseaux. Les faisceaux entourant les veines latérales sont constitués de cellules parenchymateuses allongées dans la même direction que les veines. La veine médiane au niveau de l'épiderme supérieur est constituée de cellules tubulaires polygonales allongées dans la même direction que la veine. Les parois cellulaires sont épaissies et il y a une fine cuticule légèrement striée par endroit. Il y a des trichomes unicellulaires au type plus court présent sur le limbe. La veine latérale au niveau de l'épiderme inférieur est recouverte de trichomes plus nombreux que sur la face supérieure. Ces trichomes sont plus longs et du même type que les trichomes présents dans les angles des nervures de la face inférieure de la feuille. Le parenchyme palissadique est formé de cellules collenchymateuses et de grappes d'oxalate de calcium.(19)

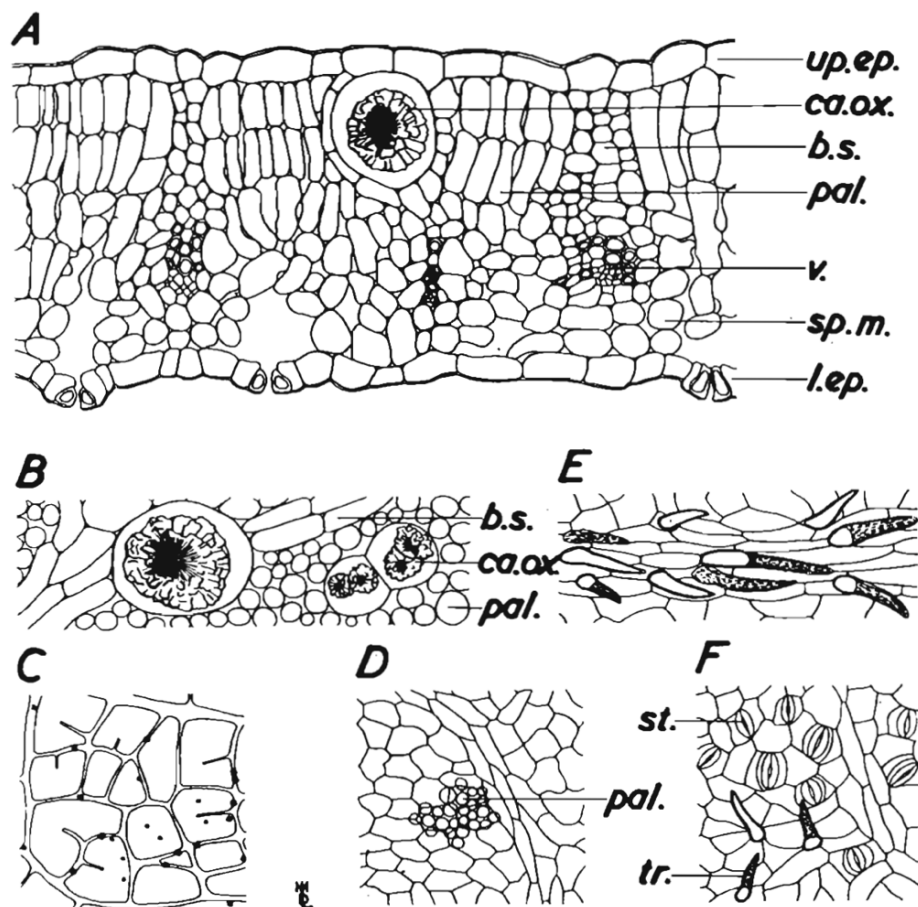


Figure 7 : Représentation schématique de différents éléments de *Mitragyna speciosa* A. Section transversale du limbe de la feuille – B. Vue de surface de parenchyme palissadique – C. Îlots veineux – D. Vue de surface de l'épiderme supérieur de la feuille – E. Vue de surface de l'épiderme inférieur de la feuille. b. s. gaine ; ca. ox. Oxalate de calcium ; l. ep. Épiderme inférieur ; pal. Parenchyme palissadique ; sp. m. parenchyme lacuneux ; st. Stomate ; tr. Trichome ; up. ep. Épiderme supérieur ; v. Veine(19)

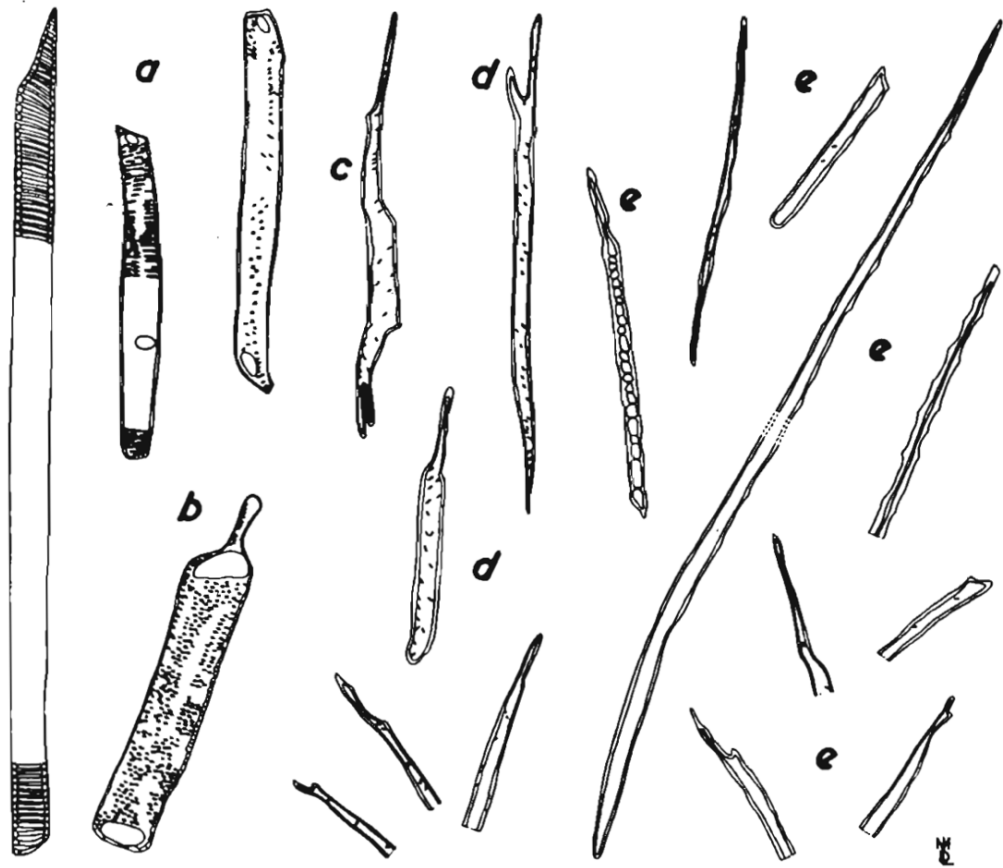


Figure 8 : Représentation schématique d'éléments isolés de *mitragyna speciosa* : a. vaisseaux trichoïdaux de la nervure centrale de la feuille ; b. vaisseaux trichoïdaux des tiges ; c. vaisseaux de xylème de la nervure centrale de la feuille ; d. fibre de xylème de la tige ; e. fibre de phloème de la tige(19)

III. Identification de la plante

Lors d'une étude menée à l'institut de recherche médicale de Kuala Lumpur, un chercheur a mis au point un certain nombre de techniques d'identification d'extraits de Kratom.(20)

A. Test colorimétrique

Les feuilles de *Mitragyna speciosa* sont pulvérisées, 10 mg sont pesés dans 7 tubes à essais. Un réactif différent est ajouté dans chacun des tubes à essai, la couleur et la clarté sont enregistrées immédiatement après ajout du réactif puis 15 minutes après l'ajout.

Les réactifs sont : l'eau ultra pure, l'acide sulfurique concentré à 95 – 97 % (H_2SO_4), l'acide chlorhydrique concentré à 37 % (HCl), l'hydroxyde de sodium concentré à 5 % (NaOH), l'hydroxyde de potassium concentré à 5 % (KOH), une solution concentrée à 25 % d'ammonium (NH_4OH) et une solution concentrée à 5 % de chlorure ferrique ($FeCl_3$). (20) Les résultats après exposition aux différents solvants sous forme du changement de couleur sont synthétisés dans le tableau ci - dessous (tableau I) :

Tableau I : Résultat du test colorimétrique d'identification d'un extrait de *Mitragyna speciosa* en présence de différents solvants

Réactif	Observation	
	Immédiatement	Après 15 minutes
Eau ultra pure	Vert clair	Vert clair
H_2SO_4	Brun	Brun foncé
HCl	Vert	Vert
NaOH	Brun	Brun foncé
KOH	Jaune	Brun foncé
NH_4OH	Brun	Brun foncé
$FeCl_3$	Jaune	Vert foncé

Cette technique permet de tenter d'identifier des groupes de molécules. L'identification d'un groupe de molécules donne un indice sur la nature de l'extrait de plantes inconnues. L'extrait est mis en contact avec les différents réactifs, la couleur est relevée immédiatement après le contact, 15 minutes après le contact et les résultats seront comparés avec l'échelle de couleur témoin.

B. Taux de cendre totale

Il n'existe pas de monographie officielle de *Mitragyna speciosa* mais une source bibliographique, basée sur la Malaysian Herbal Monograph, indique que le taux de cendre total doit être inférieur à 7 %.(21)

Lors de cette étude, un échantillon de poudre de feuilles de Kratom de 4 g est pesé puis brûlé dans un four à 400 – 600 °C jusqu'à ce qu'il ne reste aucune trace de carbone et jusqu'à ce qu'il reste une quantité de cendre stable. Le taux de cendre totale est mesuré à l'aide de la formule suivante : (20)

$$\text{taux de cendre totale} = \frac{\text{masse de cendre} \times 100}{\text{masse de l'échantillon}}$$

La teneur en composé inorganique est inférieure à 7,0 % conformément aux données trouvées dans la Malaysian Herbal Monograph.

C. Identification macroscopique

La plante peut être identifiée en tant que membre de la famille des Rubiaceae grâce à deux caractéristiques :

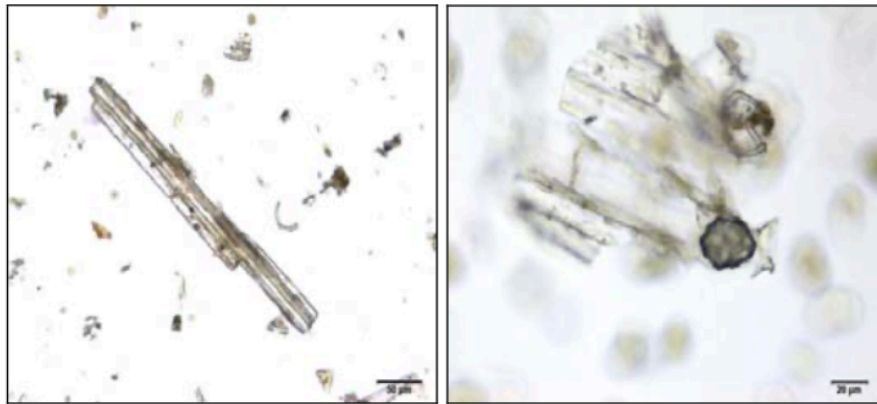
- Observation des feuilles : simples, opposées et présence de stipules interpétiolaires
- Observation de l'inflorescence : fleur gamopétale et à ovaire infère.(4)

Les caractéristiques morphologiques de la plante sont la présence de feuilles simples vertes foncées, opposées, entières, oblongues – ovales avec un sommet acuminé.

La taille des feuilles est de 8 à 15 cm de long et 4 à 10 cm de large. La base des feuilles est largement arrondie et elles sont glabres. Chaque feuille comporte 12 à 15 paires de nervures. Les pétioles mesurent 2 à 5 cm de longueur et les stipules sont lancéolées, longs de 2 cm et pubescents. Les inflorescences à l'extrémité des branches latérales sont composées de 3 à 7 têtes globuleuses, avec une tête subsessile.(19)

D. Identification microscopique

La poudre de feuille de *Mitragyna speciosa* se compose de différents éléments : des fragments de vaisseaux épaissis en spirale avec des cellules de parenchyme, des fragments de vaisseaux à piqure longitudinale (figures 8 et 9). On peut observer également des trichomes unicellulaires avec des poils unicellulaires non glandulaires et une grande quantité de fibres à paroi mince. L'observation au microscope de poudre de feuille de *Mitragyna speciosa* révèle également la présence de cellules épidermiques à paroi droite ou sinueuse et de fragments de parenchymes palissadiques et de nombreux cristaux d'oxalate de calcium.(20)



(a)

(b)



(c)

(d)



(e)

(f)

Observation de poudre de feuille de *Mitragyna speciosa* au microscope : (a) groupe de fibres ($\times 10$) ; (b) cellules parenchymateuses ($\times 100$) ; (c) fragments de vaisseaux à piqûres longitudinales ($\times 20$) ; (d) fragment de vaisseau épaissi en spirale ($\times 20$) ; (e) trichome unicellulaire non glandulaire ($\times 100$) ; (f) cellules d'épiderme ($\times 20$)(20)

IV. Mode de consommation

Les différentes espèces de *Mitragyna* sont utilisées traditionnellement pour traiter différentes pathologies. On peut consommer les feuilles, l'écorce et les racines. Pour ce qui est de l'espèce *Mitragyna speciosa*, traditionnellement, seules les feuilles de la plante sont utilisées pour leur propriétés pharmacologiques.(4)

A. Mode de consommation dans le Sud – Est asiatique

Traditionnellement les ouvriers, les agriculteurs ou les pêcheurs consomment des feuilles de Kratom pour augmenter leur productivité et leur seuil de résistance aux conditions difficiles de travail (en raison de la chaleur et du climat humide). Un homme de 75 ans, ouvrier agricole des régions rurales du Sud - Est asiatique témoignait dans un article publié par la faculté de médecine de Songkhla en Thaïlande. Dans cet article il explique que la rizière où il travaille se situe à 6 km de son domicile, il mâche quelques feuilles de Kratom lorsque la fatigue et la faim se font ressentir, ce qui a pour effet d'en atténuer la sensation.(9)

Les consommateurs de Kratom mâchent les feuilles jusqu'à ce que la saveur amère de la feuille s'atténue. Selon la littérature, il existe 2 types d'arbres, ceux produisant des feuilles à nervures vertes et ceux produisant des feuilles à nervures rouges (figure 10). Certains articles citent un troisième type d'arbre : celui produisant des feuilles à nervures blanches.(5) Plusieurs variétés de *Mitragyna speciosa* sont citées dans un autre article sous plusieurs noms, en fonction de leur couleur ou leur origine : Red Malay, Red Bali, Red Thai, White Borneo et Green Malay(18). Les ouvriers préfèrent généralement les feuilles à nervures rouges car le goût est plus amer et les effets stimulants auraient une durée d'action supérieure de 30 minutes par rapport aux feuilles à nervures vertes (fig 10).(9)



Figure 10 : Photographies représentant deux types de Kratom, l'une avec des feuilles présentant des nervures vertes, l'autre présentant des nervures rouges(9)

Les feuilles récoltées en automne auraient des effets plus puissants que celles récoltées le restant de l'année.(17) Les feuilles de Kratom sont utilisées pour traiter différentes affections comme la diarrhée, le diabète, les douleurs ou la fièvre. En Malaisie, les feuilles de Kratom peuvent aussi être consommées comme traitement de substitution aux opiacés pour limiter la manifestation d'un syndrome de sevrage.

Les feuilles fraîches ou séchées sont mâchées, fumées ou consommées sous forme de boisson (décoction ou infusion). Les feuilles de *Mitragyna speciosa* ont un goût amer, c'est pourquoi elles sont mélangées à des boissons sucrées ou du sucre pour en masquer l'amertume. En moyenne, les usagers réguliers mâchent 1 à 3 feuilles de Kratom simultanément, pour une fréquence de 3 à 10 fois par jour. Sachant que 20 feuilles de Kratom contiennent 17 mg de mitragynine.(1) En Asie, il existe une composante sociale à la consommation de Kratom. Les ouvriers mâchent des feuilles de *Mitragyna speciosa* en groupe après leur journée de travail. Ce sont principalement des hommes qui mâchent des feuilles de Kratom.(14)

L'Islam est très présent en Malaisie ainsi que dans le Sud de la Thaïlande, l'alcool étant interdit par l'Islam, de la tisane de Kratom peut être servie aux invités dans ces régions. L'alcoolisme est dans ces régions un facteur de discrimination, les consommateurs de Kratom ne sont pas stigmatisés, consommer des feuilles de *Mitragyna speciosa* n'est pas considéré comme de la toxicomanie.(14)

En Thaïlande, c'est la mastication qui est la plus répandue, quant à la Malaisie c'est la consommation de tisane de Kratom qui est majoritaire. Pour préparer cette boisson, les feuilles fraîches sont lavées à l'eau claire et placées dans de l'eau bouillante. La température est ensuite diminuée et les feuilles infusent dans l'eau pendant environ 4 heures. Le mélange est remué toutes les demi-heures. La mixture émet une odeur forte lorsqu'elle est prête à être consommée. La tisane de Kratom peut être consommée pendant 3 jours.(14)

Le « jus de Ketum », la préparation de Kratom infusée dans de l'eau est vendue le plus souvent en Malaisie en sachet de 250 mL à 300 mL. Le prix à l'unité se situe aux alentours de 1,20 \$. Cette préparation se trouve facilement au marché noir.(14)

V. Épidémiologie de la consommation de Kratom

Mitragyna speciosa est consommée traditionnellement en Thaïlande mais son utilisation dans le monde occidental est plus récente.

L'usage régulier de Kratom peut provoquer un phénomène de tolérance et de dépendance. Certains vendeurs peu scrupuleux sur le marché de l'internet font la promotion du Kratom sous la désignation d'une « drogue » (ici signifiant un produit narcotique) « légal », encourageant certaines personnes à l'utiliser de façon récréative.

Aux États-Unis et en Europe, le Kratom est utilisé d'une part dans un but récréatif, d'autre part il est consommé par certaines personnes pour traiter la douleur, l'anxiété, la dépression et la dépendance aux opiacés. Aux États-Unis l'AKA (American Kratom Association) estime que plus d'un million d'individus seraient consommateurs de Kratom.(10)

A. Épidémiologie en Asie

Une étude sur la consommation de Kratom a été menée en 2007 en Thaïlande (tableau II). 26 633 individus âgés entre 12 et 65 ans ont répondu à cette enquête. Parmi ces individus 1,24 % avait consommé des produits psychotropes au moins une fois dans l'année passée. Le Kratom arrive en première position des drogues consommées, devant le cannabis, chez les sujets qui ont utilisé un produit psychotrope au moins une fois dans l'année. Cependant, chez les usagers qui ont consommé de la drogue au moins une fois dans leur vie, mais pas durant l'année passée, c'est le cannabis qui est en première position. Cette étude nous montre que le Kratom pourrait être le produit psychotrope le plus consommé par les toxicomanes en Thaïlande.(22) Une autre étude a été menée en 2006 pour contrôler la présence de substances psychoactives chez 1635 conducteurs automobiles, parmi eux 0,9 % étaient positifs à la mitragynine.(1)

Tableau II : Nombre estimé de consommateurs de drogues en Thaïlande (%)(22)

Substance	Estimated number of people who used one or more substances (%)			
	Ever used in lifetime	Used in past year	Used in past 30 days	Used >20 times in past 30 days
Any substance	2,521,507 (5.42)	575,312 (1.24)	335,806 (0.72)	87,973 (0.19)
Krathom	1,078,152 (2.32)	378,214 (0.81)	264,522 (0.57)	63,334 (0.14)
Cannabis	1,506,300 (3.24)	57,527 (0.12)	13,558 (0.03)	6,707 (0.01)
Opium	228,988 (0.49)	3,059 (0.01)	-	-
Ecstasy	124,314 (0.27)	15,215 (0.03)	3,311 (0.01)	-
Ketamine	30,324 (0.07)	-	-	-
Cocaine	28,292 (0.06)	-	-	-
Heroin	151,029 (0.32)	3,907 (0.01)	-	-
Inhalants	261,179 (0.56)	48,849 (0.10)	30,968 (0.07)	11,218 (0.02)
Yaba	788,948 (1.70)	66,320 (0.14)	22,857 (0.05)	6,714 (0.01)
Ice	41,814 (0.09)	2,220 (0.005)	590 (0.001)	-

En Thaïlande, les saisies d'extraits de *Mitragyna speciosa* ont été multipliées par cinq de 2006 à 2011, démontrant une croissance de la consommation de Kratom. Une étude en Malaisie a montré que 55 % des consommateurs de Kratom développaient une dépendance grave(8)

Il semblerait que les modes de consommation préférentiels varient en fonction des pays. En Thaïlande le Kratom est consommé principalement par mastication de feuilles fraîches alors qu'en Malaisie, c'est la consommation de breuvage de Kratom qui est la plus répandue.(8)

Ces études montrent que le Kratom est très présent dans les différents pays d'Asie du Sud – Est. Les modes de consommation et la place de cette plante dans la culture locale varient en fonction du pays. Sa consommation est un problème de santé publique en raison des risques de dépendance.

B. Épidémiologie aux États - Unis

On estime que 3 à 5 millions d'américains ont déjà consommé du Kratom dans leur vie. La vente de Kratom aux États – Unis représente un chiffre d'affaire d'environ 1 milliard de dollars.(8)

Aux États-Unis, une étude épidémiologique a été menée en octobre 2016 sur 10 000 consommateurs de *Mitragyna speciosa* pour collecter des données sur l'âge des consommateurs, les raisons de cette consommation ainsi que le mode de consommation.(13) Cette étude révèle une estimation des modalités privilégiées de consommation de *Mitragyna speciosa*, les résultats sont les suivants :

- En poudre dans un liquide : 48,59 %
- En comprimé ou gélule : 32,64 %
- Tisane de Kratom : 13 %
- Poudre mélangée à de la nourriture : 2,19 %
- Boisson vendue préparée : 0,52 %

Cependant, dans le résultat de cette enquête 3,07 % des utilisateurs ne renseignent pas le mode de consommation. Nous pouvons ajouter l'usage de Kratom en cigarette. Cette enquête nous apprend comment le patient a été informé sur l'utilisation de Kratom comme alternative thérapeutique :

- Recherche sur internet : 45,8 %
- Amis : 27,4 %
- Membre de la famille : 8,96 %
- Réseaux sociaux : 8,26 %

Seulement 40,05% des utilisateurs de Kratom ont parlé de leur consommation à un professionnel de santé (incluant les pharmaciens, médecins et infirmiers), contre 57,48 % d'utilisateurs qui n'en ont pas informé un professionnel de santé.(23)

Une autre étude, menée en 2017, interrogeait des consommateurs de Kratom pour connaître les raisons qui les ont poussés à utiliser le Kratom, les sujets ont répondu :

- Soulager des douleurs : 91 %
- Traiter l'anxiété : 68 %
- Soigner la dépression : 65 %
- Aider à réduire ou supprimer la prise d'opiacés 41 %(13)

Le fichier des expositions à des produits toxiques aux États – Unis (National Poison Data System) recense les expositions au Kratom, entre 2011 et 2018, plus de 2312 expositions ont été enregistrées. On peut remarquer une nette augmentation entre 2016 et 2018 avec 347 expositions sur les 6 premiers mois de 2018 (figure 11).

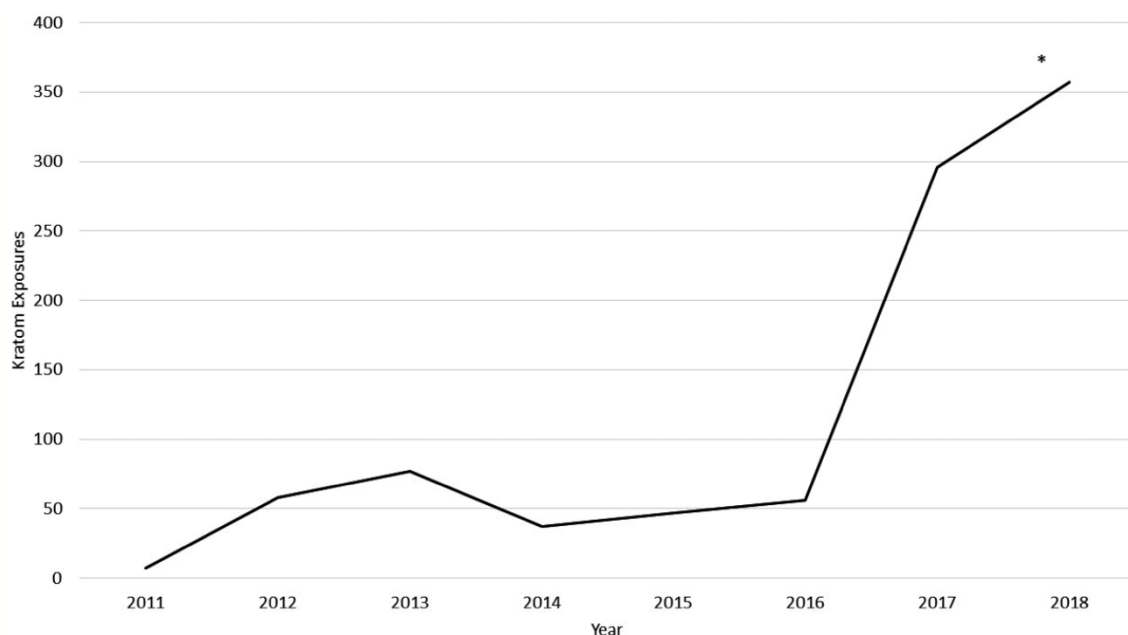


Figure 11 : Graphique représentant le nombre d'expositions au Kratom aux États – Unis déclarées au National Poison Data System (NPDS) du 1^{er} janvier 2011 au 31 juillet 2018(24)

En conséquence, ces études nous apprennent que la principale raison qui incite les consommateurs occidentaux à se tourner vers le Kratom est la difficulté à traiter des douleurs chroniques. Certains consommateurs, moins nombreux, utilisent le Kratom pour traiter des symptômes psychiatriques tels que l'anxiété ou la dépression. Cette étude a confirmé que la majorité des sujets ont connu le Kratom par recherche d'information sur internet. Aux États – Unis c'est majoritairement sous forme de poudre ou de gélules que les patients se procurent du Kratom.

C. Épidémiologie des intoxications à *Mitragyna speciosa*

Une enquête a permis de recenser les principaux effets indésirables qui peuvent survenir après une consommation de *Mitragyna speciosa* et de déterminer leurs prévalences (24) :

- Agitation : 18,6 %
- Tachycardie : 16,9 %
- Somnolence : 13,6 %
- Nausées, vomissements : 11,2 %
- Confusion : 8,1 %
- Hallucinations : 4,8 %
- Dépression respiratoire : 2,8 %
- Coma : 2,3 %
- Arrêt cardio respiratoire : 0,6 %

Deux cas d'exposition fatale au Kratom, pour lesquels il était la seule substance toxique mise en cause dans le décès ont été recensés dans la littérature. Les concentrations plasmatiques de mitragynine ont été mesurées post – mortem et ont révélé des concentrations de 260 et 1400 ng/mL ce qui nous donne un indice sur la dose létale de mitragynine chez l'homme.

Les données épidémiologiques collectées lors des différentes études nous ont permis d'avoir une meilleure connaissance de ce problème de santé publique, notamment sur le profil des consommateurs de Kratom qui varie en fonction du lieu. Les consommateurs asiatiques et occidentaux présentent certaines différences.

En Asie, il y a une composante culturelle à la consommation de Kratom, car la plante est originaire d'Asie et y pousse à l'état naturel. La consommation y est donc courante et plus importante qu'en Occident. Il existe une consommation dans les campagnes où les ouvriers l'utilisent pour supporter des conditions de vie difficiles. En parallèle, dans les villes il y a une consommation récréative. Des sujets plus jeunes utilisent le Kratom pour ses effets psychotropes. En Occident, les consommateurs utilisent le plus souvent le Kratom là où des thérapeutiques classiques ont échoué, le plus souvent pour traiter des troubles psychiatriques, une dépendance à un produit psychotrope ou des douleurs chroniques.

VI. Chimie de *Mitragyna speciosa*

A. Les principes actifs de *Mitragyna speciosa*

Les feuilles de *Mitragyna speciosa* contiennent différents alcaloïdes indolique responsables de son activité psychotrope. Les alcaloïdes présents dans les feuilles sont la mitragynine, la 7-hydroxymitragynine, la paynantheine, la speciogynine, la corynantheidine et la speciociliatine.(25)

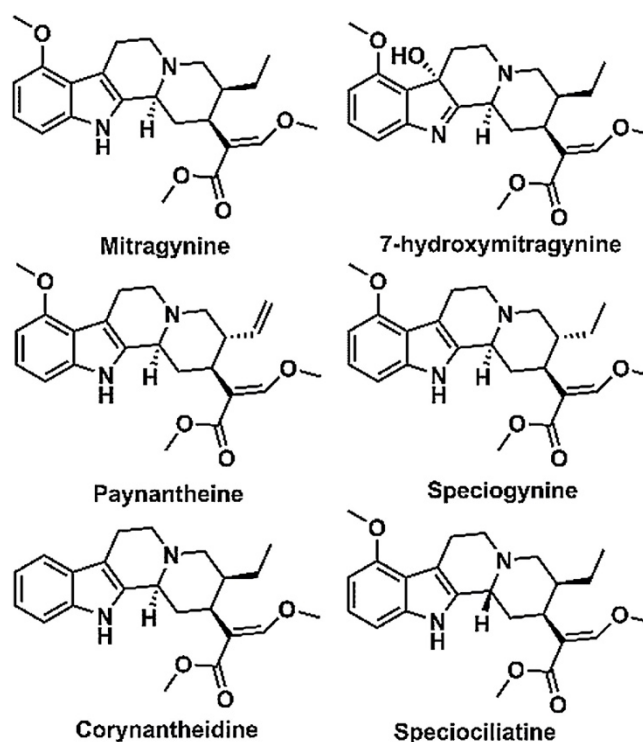


Figure 12 : Structure chimique des alcaloïdes du Kratom(25)

La mitragynine est l'alcaloïde majeur. Il représente 66 % de la quantité totale d'alcaloïde présent dans la feuille de Kratom, suivie de la paynantheine (9 %), la speciogynine (7 %), la 7-hydroxymitragynine (2 %), la Speciociliatine (1 %) et pour finir, la corynantheidine qui ne représente pas plus de 1 % de la quantité totale d'alcaloïde présent dans la feuille de Kratom (figure 12 et 13).(25)

La mitragynine est l'alcaloïde présent dans les feuilles de Kratom qui a été le plus étudié. Sa formule moléculaire est $C_{23}H_{30}N_2O_4$.(26) Le nom de la mitragynine selon la nomenclature IUPAC est methyl(E)-2-[(2S,3S,12bS)-3-ethyl-8-methoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizin-2-yl]-3-methoxyprop-2-enoate.

La masse moléculaire de la mitragynine est de 398,5 g/mol. Lorsqu'elle est purifiée, elle se présente sous la forme d'une poudre blanche amorphe. Son point de fusion est de 104 °C. Elle est soluble dans l'alcool, le chloroforme et l'acide acétique.(27)

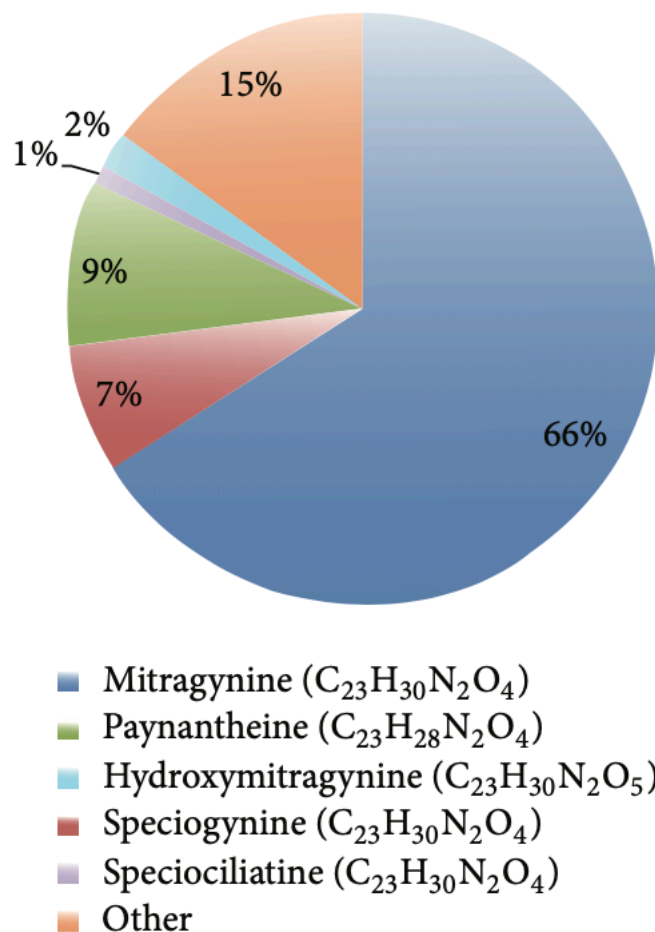


Figure 13 : Proportion en pourcentage de chaque alcaloïde sur la quantité en alcaloïde totale de la feuille(1)

B. Isolement des alcaloïdes totaux et de la mitragynine

1. Extraction des alcaloïdes totaux

Les feuilles de *Mitragyna speciosa* sont lavées et séchées à une température de 45°C puis réduites en poudre. La poudre de feuille de *Mitragyna speciosa* est ensuite macérée dans du méthanol pur pendant 72 heures. La mixture obtenue est filtrée pour éliminer les particules insolubles. Le liquide obtenu est l'extrait méthanolique.

L'extrait méthanolique est évaporé dans un évaporateur rotatif à une température de 55°C. Une solution d'acide sulfurique à une concentration de 5 % est ajoutée à l'extrait méthanolique. Le mélange est agité pendant toute une nuit. Il est ensuite filtré et le liquide jaune clair obtenu est un filtrat acide. On ajoute du carbonate de sodium jusqu'à obtenir un filtrat basique de pH 11.

On ajoute du chloroforme, les alcaloïdes passent dans la phase lipophile que l'on sépare de la phase aqueuse avec un entonnoir de séparation. On ajoute du sulfate de sodium anhydre à l'extrait d'alcaloïdes dans le chloroforme, puis la solution est évaporée. Le rendement est de 0,73 % (m/m) des feuilles fraîches.(6)

2. Extraction de la mitragynine

La mitragynine est isolée à partir de l'extrait brut d'alcaloïde par chromatographie sur gel de silice (figure 14). La mitragynine est identifiée par la technique de la résonance magnétique. Le rendement de l'isolement de la mitragynine avec des feuilles fraîches de *Mitragyna speciosa* est d'environ 0,087 % (m/m).(6)

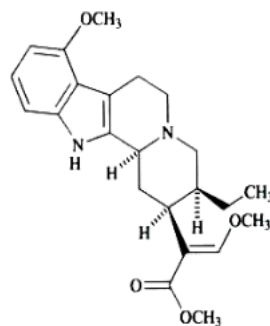
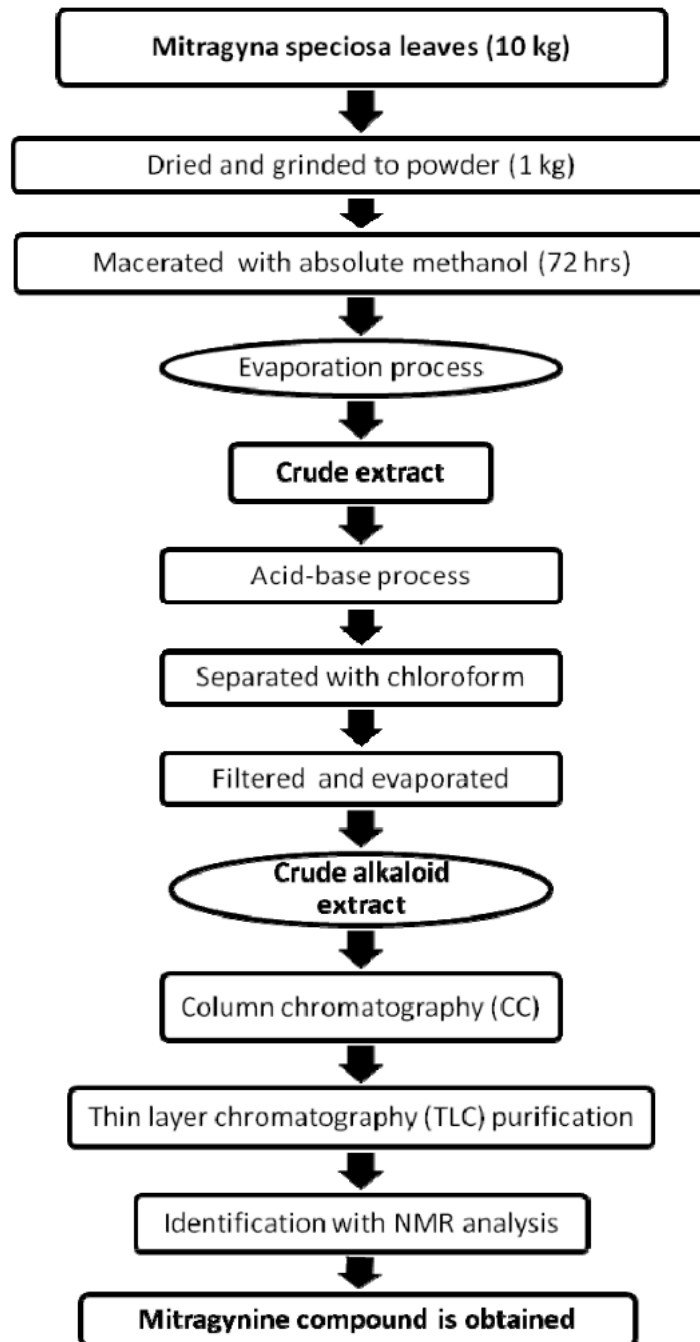


Figure 14 : Représentation schématique de l'isolement de la mitragynine à partir de feuilles de *Mitragyna speciosa*(6)

C. Phytochimie des différentes variétés de *Mitragyna speciosa*

Nous avons vu précédemment qu'il existe différentes variétés de *Mitragyna speciosa*. Ces variétés sont connues sous différents noms en fonction de la couleur des veines des feuilles et en fonction de l'origine géographique de la plante. Nous avons vu que les veines des feuilles peuvent être de couleur rouge, verte ou blanche.(18)

Une étude a été menée sur la teneur en alcaloïde dans différentes variétés de *Mitragyna speciosa*. Les teneurs en alcaloïdes des extraits de Kratom ont été calculées par chromatographie liquide haute performance. La variété qui contient la masse la plus élevée d'alcaloïdes par masse de feuille fraîche est la variété White Borneo, une variété à veines blanches originaire de Bornéo. Les variétés Green Malay et Red Bali sont les variétés qui contiennent la masse la plus élevée d'alcaloïdes par masse de feuille fraîche après la variété White Borneo (tableau III).(18)

Tableau III : Données de rendement d'extraction des alcaloïdes de feuilles de différentes variétés de *Mitragyna speciosa* : pourcentage m/m obtenu dans des feuilles fraîches ; pourcentage m/m d'alcaloïde obtenu dans un extrait méthanolique ; masse d'alcaloïde (mg) obtenue par gramme de feuilles fraîches(18)

Échantillon	Rendement (% m/m)	% m/m Alc/ext	mg/g Alc/Pl
Red Malay	0,94	61,8	5,81
Red Bali	1,20	81,8	9,84
Red Thai	1,03	84,7	8,76
White Borneo	1,43	85,1	12,2
Green Malay	1,04	94,9	9,86

D. Les cibles moléculaires du Kratom

1. Les récepteurs aux opiacés

L'opium est une substance obtenue à partir du pavot. Il est utilisé depuis des millénaires pour ses propriétés antalgiques et psychotropes. C'est à partir de l'opium que l'on a extrait la morphine, un analgésique puissant. Les récepteurs activés par la morphine ont pour nom récepteurs aux opiacés, en référence à l'opium, substance qui contient de la morphine. Les récepteurs aux opiacés sont de quatre types différents : les récepteurs aux opiacés mu (MOP), kappa (KOP), delta (DOP) et le récepteur à la nociceptine NOP.

Les récepteurs aux opiacés sont tous des récepteurs couplés aux protéines G, ce sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires. L'activation extracellulaire par le ligand des domaines transmembranaires va activer la protéine G intracellulaire, la protéine G va ainsi activer une cascade de signalisations intracellulaires. Dans le cas des récepteurs aux opiacés, l'activation de la protéine G va provoquer trois réactions intracellulaires : la fermeture des canaux calciques transmembranaires (VSCC), la stimulation de l'efflux de potassium et la réduction de la production de l'adénosine monophosphate (AMPc) par l'adénylyl cyclase (figure 15). Le concours de ces réactions intracellulaires dans les cellules nerveuses provoque une perturbation des flux ioniques transmembranaires. La cellule nerveuse n'est plus capable de conduire l'influx nerveux, le message nociceptif est inhibé.(28)

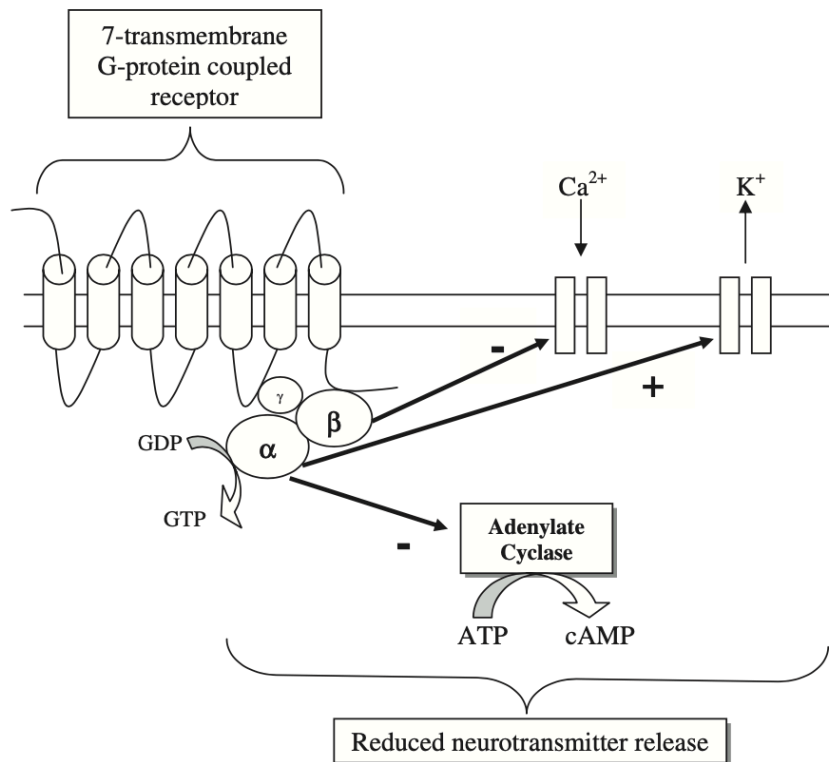


Figure 15 : Schéma de la structure d'un récepteur aux opiacés et mécanisme menant à une analgésie par stimulation de ce récepteur(28)

L'affinité de la mitragynine pour les récepteurs aux opiacés mu, delta et kappa a été étudiée. Il a été démontré que cette molécule a une forte affinité pour les récepteurs aux opiacés mu et delta et une affinité moins forte pour les récepteurs aux opiacés kappa. C'est cette affinité pour les récepteurs aux opiacés qui lui confère ses pouvoirs antalgiques et sédatifs comparables à ceux de la morphine.(29)

Une expérience menée sur des rats a montré que l'injection de mitragynine dans le quatrième ventricule de rats anesthésiés entraîne une inhibition dose dépendante de la sécrétion d'acide dans l'estomac préalablement provoqué par du 2-désoxy-D-glucose. L'effet anti-sécrétoire est inhibé par la naloxone ce qui confirme que le mécanisme est lié aux récepteurs aux opiacés.

Une autre expérience menée sur des souris a montré que l'administration d'extrait méthanolique de Kratom diminue la fréquence de défécation ainsi que le poids de matière fécale à l'exonération lors de diarrhées induites par l'administration d'huile de ricin. L'inhibition de la contraction du muscle intestinal provoquée par l'extrait méthanolique de Kratom n'est pas exacerbée lors d'une consommation prolongée.

La mitragynine et la 7-hydroxymitragynine sont toutes deux des agonistes partiels des récepteurs aux opiacés. Le calcul des données pharmacodynamiques *in vitro* de la mitragynine et de la 7-hydroxymitragynine a montré que l' EC_{50} de ces molécules était respectivement égales à 339 et 34,5 nM. L' E_{max} de la mitragynine et de la 7-hydroxymitragynine quant à elles, sont respectivement égales à 34 et 47 %. Ces données font de la 7-hydroxymitragynine un agoniste morphinique 10 fois plus puissant que la mitragynine.(30) La mitragynine est la principale responsable de l'effet antalgique. La 7-hydroxymitragynine présente à une quantité très faible dans les feuilles n'exerce pas directement d'effet antalgique. Cependant, la métabolisation *in vivo* de la mitragynine en 7-hydroxymitragynine fait de cet alcaloïde un acteur majeur des propriétés antalgiques du Kratom.

La conversion de la mitragynine en 7-hydroxymitragynine se fait par l'oxydation de la double liaison indole en 2 – 3 par les CYP450, plus précisément par le CYP3A4.

2. Voie des β - Arrestin

La β - Arrestin est une protéine qui joue un rôle de régulation dans le mécanisme des récepteurs couplés aux protéines G. L'activation de la voie des β - Arrestin lors de la stimulation des récepteurs aux opiacés favorise l'apparition d'effets indésirables typiques des opiacés tels que la dépression respiratoire, la sédation et la constipation. La mitragynine inhibe la voie des β - Arrestin, ce qui diminue le risque de survenue de dépression respiratoire, de sédation et de constipation. La mitragynine pourrait représenter un profil plus intéressant que la codéine produisant un effet antalgique plus puissant conjugué à un risque d'apparition de dépression respiratoire moins élevé. Cette donnée est d'autant plus intéressante qu'il est notable que la codéine et la mitragynine sont des principes actifs à l'activité comparable. Ces deux alcaloïdes sont métabolisés *in vivo* par les CYP450 en alcaloïdes au pouvoir antalgique plus puissant. La mitragynine est métabolisée en 7-hydroxymitragynine. Un principe actif au pouvoir antalgique 10 fois plus puissant, par les CYP3A4. La codéine, elle, est métabolisée en morphine par les CYP2D6.(32)

La mitragynine avec son mode d'action sur les récepteurs aux opiacés sans recruter la voie des β - Arrestin, minimise le risque de survenue d'effets indésirables spécifiques des opiacés. Grâce à cela, la mitragynine représente un profil intéressant pour la recherche de nouveaux principes actifs antalgiques opioïdes. De plus ne pas recruter la voie des β - Arrestin diminue la vitesse d'apparition du phénomène de tolérance aux opiacés. La mitragynine pseudo-indoxyle est l'isoforme de la mitragynine qui représente le meilleur profil antalgique en raison du risque d'apparition d'effets indésirables des opiacés plus faible que les autres formes.(33)

3. Autres récepteurs

La mitragynine possède un effet inhibiteur sur plusieurs autres récepteurs : les récepteurs α_2 adrénergiques, les récepteurs dopaminergiques D_2 et les récepteurs sérotoninergiques $5HT_{2c}$ et $5HT_7$.(34)

4. Les canaux potassiques ether-à-go-go

Les canaux potassiques ether-à-go-go (EAG) forment une super famille de canaux potassiques codés par les gènes $KCNH$. Parmi ces gènes $KCNH$, certains sont exprimés dans les cellules cardiaques pour coder des protéines de canaux potassiques spécifiques au tissu cardiaque, les gènes ERG (eag-related gene ; $Kv11$). Ces canaux contribuent à la repolarisation du potentiel d'action et donc au maintien du rythme cardiaque.(35)

Par ailleurs, une étude sur des cardiomyocytes humains a démontré que la mitragynine supprimait les courants potassiques médiés par les récepteurs hERG par un mécanisme n'étant pas élucidé, le risque de survenue d'arythmie de type de torsade de pointe augmente lors de la consommation de mitragynine.(36)

5. Les COX – 2 et PGE2

Les cyclooxygénases 1 et 2 (COX - 1 et COX - 2) sont des enzymes responsables de la métabolisation de l'acide arachidonique en prostaglandine (PGE_2), la PGE_2 est un médiateur pro – inflammatoire, jouant un rôle dans de nombreux processus physiopathologiques comme l'inflammation, la douleur, la thrombose vasculaire et le contrôle de la température. Les COX sont les cibles des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Leur inhibition provoque un effet anti-inflammatoire par diminution de la synthèse de PGE_2 . La diminution de la synthèse de PGE_2 par les COX - 2 diminue la réponse inflammatoire mais la diminution de la production de prostaglandine gastrique par les COX - 1 provoque des effets indésirables gastriques par augmentation de l'acidité des sucs gastriques.(37)

La mitragynine possède des propriétés anti – inflammatoires par diminution de l'expression de l'ARNm des COX – 2. Il en résulte une diminution de production de COX – 2 et donc de PGE₂ dose – dépendante. Il semblerait qu'à faible dose la mitragynine n'inhibe pas la production de COX – 1 ce qui a pour effet de minorer le risque de survenue d'effets indésirables gastriques, cependant il est possible qu'à plus forte dose, la production de COX – 1 soit également inhibée.(37)

6. Les Cytochromes P450 (CYP450)

Les cytochromes P450 (CYP450) sont des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments. Ils jouent un rôle majeur dans de nombreuses interactions médicamenteuses dont ils conditionnent l'existence, car une diminution ou une augmentation de l'activité de ces cytochromes, qui seraient provoquées par un certain principe actif, peuvent entraîner une augmentation ou une diminution de l'activité d'autres médicaments.(25)

Une étude parue en février 2020 a mis en évidence l'action de certains alcaloïdes du Kratom sur les CYP450. Lors de cette étude, les six alcaloïdes du Kratom (mitragynine, 7-hydroxymitragynine, corynantheidine, speciociliatine, speciogynine et paynantheine) ont été obtenus par purification ou par synthèse, leur capacité à activer ou inhiber les différents CYP450 a été mesurée dans des microsomes hépatiques humains, pour se rapprocher *in vitro* des conditions d'une réaction dans des cellules hépatiques humaines.(25)

Les différents alcaloïdes sont incubés dans les microsomes hépatiques humains avec les différents CYP450. L'activation ou l'inhibition des CYP450 sont mesurées en dosant la concentration de métabolites des substrats des CYP450 en fonction des alcaloïdes présents.(25)

Les résultats de cette étude ont montré que la mitragynine et la corynantheidine sont des inhibiteurs puissants des CYP2D6, la speciogynine et la paynantheine sont des inhibiteurs modérés des CYP2D6. La speciociliatine, la speciogynine et la mitragynine inhibent de façon modérée l'activité des CYP2C19. La mitragynine, corynantheidine et la paynantheine semblent inhiber modérément l'activité des CYP3A4 mais seulement pour le métabolisme du midazolam.

Le risque le plus important est celui d'interaction de la mitragynine avec des substrats du CYP2D6 car la mitragynine est l'alcaloïde le plus important en quantité et c'est sur le CYP2D6 que son pouvoir inhibiteur est le plus puissant.(25)

7. Voie des PI3K

Le transport du glucose depuis le plasma vers le cytoplasme des cellules musculaires à travers la membrane plasmatique se fait par les récepteurs GLUT. Les récepteurs GLUT sont situés dans le cytoplasme des cellules musculaires (figure 16). Leur déplacement vers la membrane cellulaire est provoqué par différentes voies de signalisation, l'une d'elle est la voie de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K).(38)

La mitragynine augmente le bourgeonnement des récepteurs GLUT4 via la voie des PI3K, mais n'a pas d'incidence sur le nombre de récepteurs GLUT4. Cependant il est possible que la mitragynine provoque une augmentation du nombre de récepteurs GLUT1.(39)

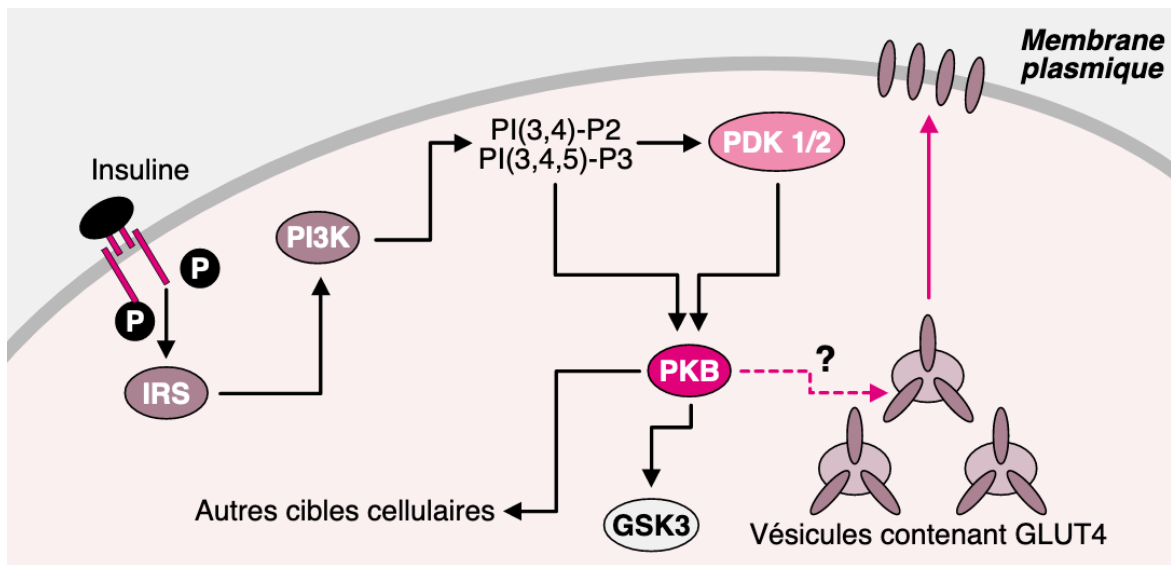


Figure 16 : Rôle de la voie de signalisation PI3K dans le transport du glucose dans la cellule.(39)

8. Les Glutathion S-transferase

Les glutathion S transférase (GST) sont des enzymes présentes dans l'organisme. Leur rôle est de catalyser la réaction de conjugaison entre des composés électrophiles et le glutathion. Ces enzymes sont présentes en grandes quantités dans les cellules hépatiques. Ces enzymes peuvent représenter jusqu'à 10 % du total des protéines présentes dans les cellules hépatiques. Cette enzyme possède une action détoxifiante et antioxydante. L'extrait aqueux de *Mitragyna speciosa* provoque une augmentation de l'activité des GSTs conférant au Kratom un pouvoir antioxydant.(40)

VII. Propriétés anti oxydante et détoxifiante de *Mitragyna speciosa*

L'ATP est un nucléotide qui est considéré comme le carburant de l'organisme. Lors des étapes de production de cette molécule, des radicaux libres ou ions supers oxydes sont produits. Ces radicaux libres sont une des principales sources de dommages cellulaires.

L'activité antioxydante de l'extrait de feuille de *Mitragyna speciosa* a été étudiée. Pour connaître le potentiel antioxydant de *Mitragyna speciosa*, c'est l'extrait méthanolique de feuille séchée et hachée qui a été utilisé.

Le pouvoir antioxydant de l'extrait de *Mitragyna speciosa* est mesuré avec le test DPPH, le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH) est un composé passant d'une couleur violette à une couleur jaune, à mesure que les radicaux libres du DPPH sont neutralisés par les antioxydants présents dans l'extrait de *Mitragyna speciosa*.

Les concentrations inhibitrices médianes IC₅₀ ont été calculées pour différents extraits : L'IC₅₀ de l'extrait méthanolique est de 37,08 g/mL, l'IC₅₀ de l'extrait aqueux est de 213,45 g/mL et l'IC₅₀ de l'extrait d'alcaloïde est de 104,81 g/mL. L'IC₅₀ la plus faible est celle de l'extrait méthanolique car il est l'extrait le plus concentré en phénols et en flavonoïdes.(41)

Mitragyna speciosa pourrait jouer un rôle dans la détoxification de l'organisme au niveau des enzymes glutathion S transférase (GST). Ces enzymes, principalement présentes dans les cellules hépatiques catalysent la réaction de conjugaison entre le glutathion et les composés électrophiles présents dans l'organisme. Les composés électrophiles sont des produits du métabolisme cellulaire qui sont hautement réactifs et potentiellement responsables de dommages cellulaires. Les GSTs ont également une activité détoxifiante intrinsèque car elles possèdent une activité peroxydase qui élimine les composés peroxydes toxiques.

Dans une étude menée sur des rats, différents extraits de Kratom ont été administrés à des rats pendant 14 jours. Le Kratom a été administré aux rats sous la forme d'extrait aqueux, d'extrait méthanolique et d'extrait d'alcaloïde total. Les doses étaient de 50, 100 et 200 mg/kg pour les extraits aqueux et méthanoliques. Pour les extraits d'alcaloïdes, les différentes posologies étaient de 5, 10 et 20 mg/kg. Dans cette expérience, il n'y a que l'extrait aqueux, à une posologie de 100 mg/kg, qui a provoqué une hausse significative de l'activité des GST. L'activité mesurée était de 129 %. Ces résultats confirment la possibilité d'une activité antioxydante attribuable à *Mitragyna speciosa* mais une étude approfondie serait nécessaire pour le prouver.

L'augmentation de l'activité des GST favoriserait l'élimination de différents composés toxiques responsables de dommages cellulaires. Cette élimination de composés toxiques serait un facteur de diminution du risque de survenue de maladies neurodégénératives et de pathologies cancéreuses. Cependant la surexpression des GST peut aussi être associée à la survenue d'évènements indésirables comme la résistance aux agents alkylants dans les pathologies cancéreuses ou l'augmentation de la métabolisation de xénobiotiques en composés toxiques.(40)

VIII. Cytotoxicité de *Mitragyna speciosa*

L'extrait méthanolique de *Mitragyna speciosa* possède une activité cytotoxique principalement provoquée par la mitragynine. La cible de la mitragynine est le système nerveux central. Une étude menée sur différentes lignées cellulaires a montré que la lignée la plus sensible est la lignée cellulaire neuroblastome.

Cette étude a montré que le mécanisme provoquant la mort cellulaire varie selon la lignée cellulaire utilisée et selon le produit utilisé. L'utilisation d'extrait méthanolique de Kratom sur la lignée cellulaire SH-SY5Y (cellule neuroblastome) provoque la mort cellulaire par apoptose alors que son utilisation sur la lignée HEK provoque un phénomène nécrotique.

L'utilisation d'extrait méthanolique de Kratom semble provoquer la mort cellulaire par un mécanisme indépendant de la voie des p53/p21 alors que cette voie métabolique est stimulée lors de l'utilisation de la mitragynine.

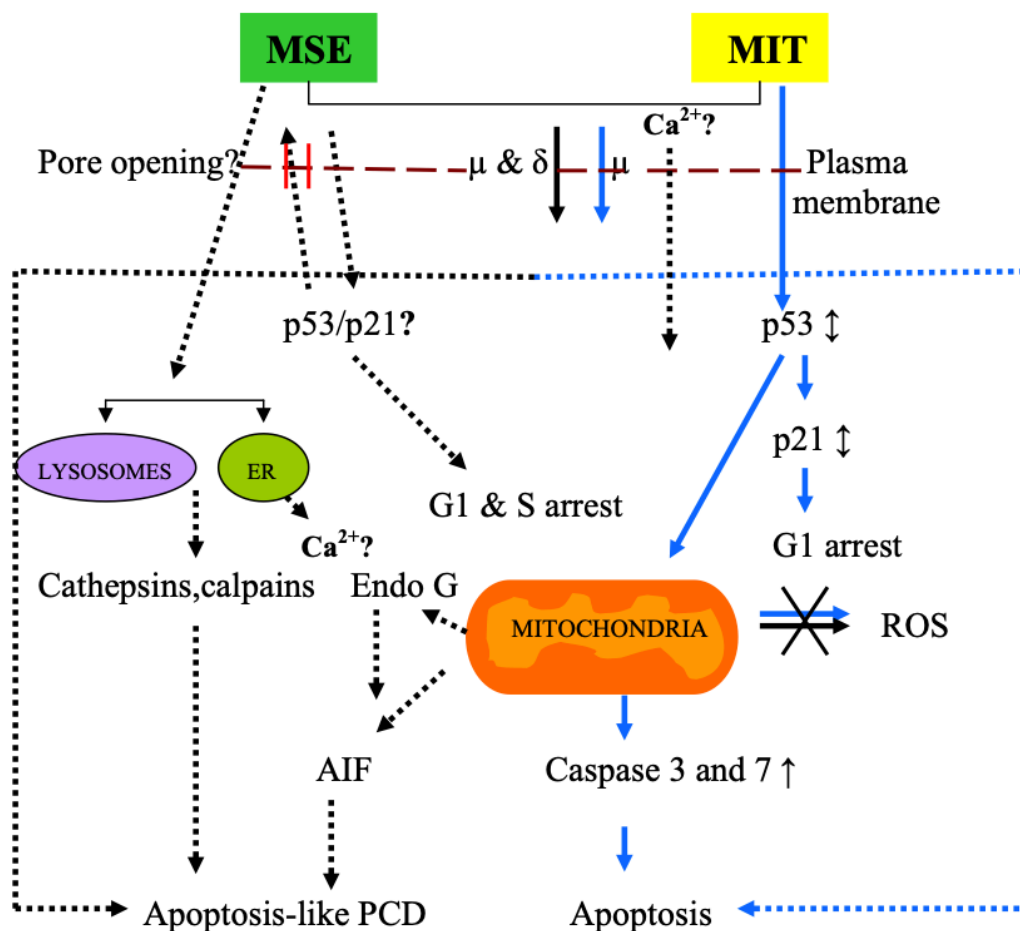


Figure 17 : Schéma décrivant l'activité cytotoxique de *Mitragyna speciosa*(42)

La voie provoquant la mort cellulaire par l'extrait méthanolique semble dépendre des lysosomes et du réticulum endoplasmique. Les lysosomes et le réticulum endoplasmique libèreraient des cathepsines et des calpaïnes, qui sont des molécules signal de mort cellulaire non apoptotique. La mort cellulaire provoquée par la mitragynine suit une voie différente. La mitragynine stimule l'expression de la protéine p53. La protéine p53 va alors stimuler les caspases 3 et 7, ce qui va provoquer la mort cellulaire par apoptose (figure 17). Cette étude permet d'affirmer que *Mitragyna speciosa* peut exercer un effet cytotoxique par voie apoptotique ou par nécrose.(42)

IX. Propriété antibactérienne de *Mitragyna speciosa*

Dans certaines médecines traditionnelles du Sud – Est asiatique, les feuilles de *Mitragyna speciosa* sont utilisées en cataplasme pour traiter les plaies. Il semblerait que cette plante ait des vertus antiseptiques.(7)

Les propriétés antibactériennes de *Mitragyna speciosa* ont été testées, les extraits de plante utilisés, l'étaient sous la forme d'un extrait méthanolique, d'extrait aqueux et d'un extrait d'alcaloïdes. L'activité antibactérienne de *Mitragyna speciosa* a été testée en mesurant les zones d'inhibition de développement de colonies bactériennes et la concentration minimale d'inhibition (MIC) du développement des bactéries sur des souches Mueller - Hinton. Les souches bactériennes utilisées sont des souches Gram + et Gram – incluant des souches de *Salmonella typhi*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*. Les mesures des zones d'inhibition et de la MIC du Chloramphénicol sont utilisées comme valeur témoin. Le chloramphénicol est un antibiotique bactériostatique.

Tableau IV : Mesures des zones d'inhibition et des concentrations minimales d'inhibition MIC des extraits de *Mitragyna speciosa* sur les différentes souches bactériennes.(41)

Microorganism	Zone of inhibition (mm) ^a				MIC (mg/mL) ^b of the extract		
	MeOH extract	Aqueous extract	Alkaloid extract	Chloramphenicol	MeOH extract	Aqueous extract	Alkaloid extract
<i>Salmonella typhi</i>	29 ± 2.3	-	30 ± 2.1	23	6.25	-	3.12
<i>Bacillus subtilis</i>	30 ± 2.1	-	33 ± 2.5	24	6.25	-	3.12
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	22	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	23	-	-	-

Nous pouvons noter par l'absence de zone d'inhibition de développement des colonies bactériennes que l'extrait aqueux ne semble pas montrer d'activité antibactérienne. Les extraits méthanoliques et extraits d'alcaloïdes montrent une activité antibactérienne uniquement sur *Salmonella typhi* et *Bacillus subtilis* (tableau IV).

La MIC et le diamètre de la zone d'inhibition des extraits d'alcaloïdes et d'extraits méthanoliques sont en faveur de l'extrait d'alcaloïdes. Cela suggère que ce sont les alcaloïdes qui exercent une activité antibactérienne et non une autre substance présente dans cette plante.

Mitragyna speciosa semble avoir un pouvoir anti – bactérien. Les alcaloïdes contenus dans ses feuilles pourraient être à l'origine de ce pouvoir antiseptique. Cela pourrait confirmer la croyance dans la culture asiatique selon laquelle cette plante a des propriétés antiseptiques.(41)

X. Essais pharmacologiques

A. Étude pharmacodynamique

1. Première étude des propriétés pharmacologiques de la mitragynine

Historiquement, la première étude des propriétés pharmacologiques de la mitragynine disponible dans la littérature remonte à l'année 1932 et a été menée à l'université de Cambridge en Angleterre. Dans cette étude, les chercheurs ont effectué différentes expérimentations, l'activité de la mitragynine a été étudiée sur différents systèmes et appareils biologiques : les systèmes d'oxydation cellulaire, les cellules musculaires et l'appareil cardiovasculaire.(43)

a) Activité sur les systèmes d'oxydation cellulaire

Pour mesurer le pouvoir anti oxydant de la mitragynine, les chercheurs ont placé des cellules hépatiques de porc en suspension dans un appareil de Barcroft. L'appareil de Barcroft permet de mesurer l'apport en oxygène d'un système. Trois milieux différents ont été utilisés, un milieu contrôle témoin, composé d'une solution de Ringer, un milieu composé de quinine hydrochloride qui est une substance anti oxydante, un milieu composé de mitragynine.

Les mesures ont montré une diminution de l'apport d'oxygène dans le milieu composé de mitragynine. Cette diminution est supérieure à celle opérant dans le milieu composé de quinine hydrochloride. Cette expérience tend à prouver que la mitragynine a un pouvoir anti oxydant.

b) Activité sur les cellules musculaires

(1) Activité sur les cellules musculaires lisses de l'intestin

L'étude des mouvements d'un intestin isolé de lapin plongé dans une solution de mitragynine diluée au 1/100^{ème}, a montré que la mitragynine provoque une diminution de l'amplitude des mouvements de l'intestin et une diminution de la tonicité de ce muscle (figure 18).

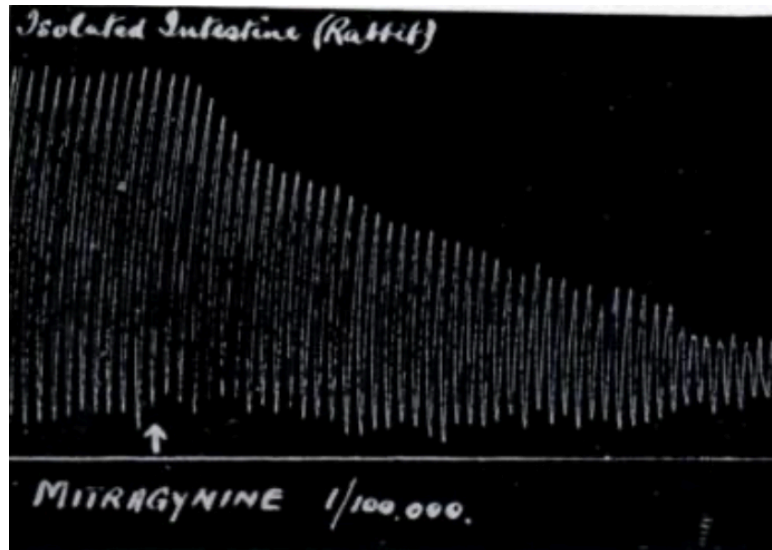


Figure 18 : Mesure de la diminution des mouvements intestinaux d'un intestin de lapin plongé dans une solution de mitragynine(43)

(2) Activité sur les muscles de la vessie et de l'utérus

La mitragynine a un effet myorelaxant sur les muscles lisses de l'utérus de porc et de vessie de lapin lorsqu'une contraction est provoquée.

(3) Activité sur les cellules musculaires striées

L'effet de la mitragynine sur les cellules musculaires striées a été exploré en stimulant un muscle gastrocnémien de grenouille (figure 19). La contraction a été provoquée par stimulation électrique toutes les 10 minutes. La contraction du muscle a été comparée pour un muscle plongé dans du liquide de Ringer et pour un muscle plongé dans une solution de mitragynine diluée au 1/15^{ème}. Cette expérience montre une inhibition de la contraction du muscle gastrocnémien par la mitragynine.

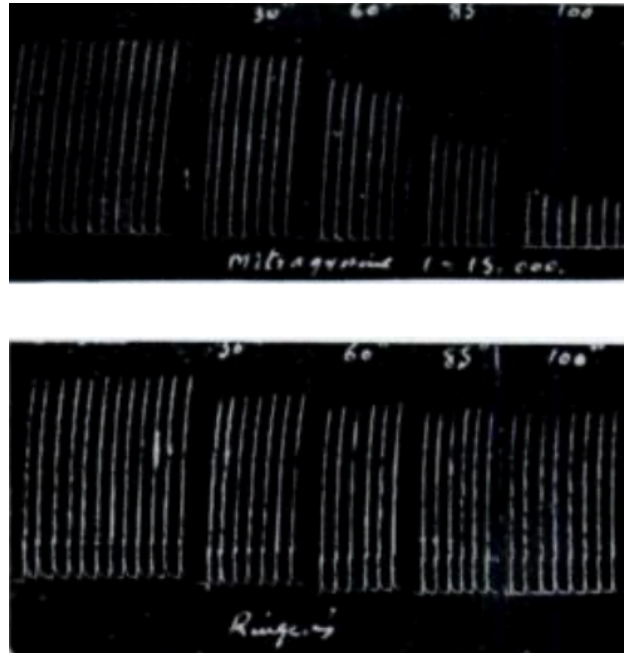


Figure 19 : Mesure des contractions d'un muscle gastrocnémien de grenouille après stimulation, image du haut le muscle est plongé dans une solution de mitragynine ; image du bas le muscle est plongé dans une solution de Ringer.(43)

c) Activité sur l'appareil cardiovasculaire

(1) Activité sur la fréquence cardiaque

Lors de cette étude, un cœur de grenouille a été plongé dans une solution de Ringer puis perfusé par une solution de mitragynine diluée au 1/50^{ème}. Dans cette expérience, nous remarquons une chute de la fréquence de contraction du muscle cardiaque au moment de l'administration de mitragynine, puis la fréquence cardiaque augmente lors de la substitution de la mitragynine par du liquide de Ringer (figure 20).

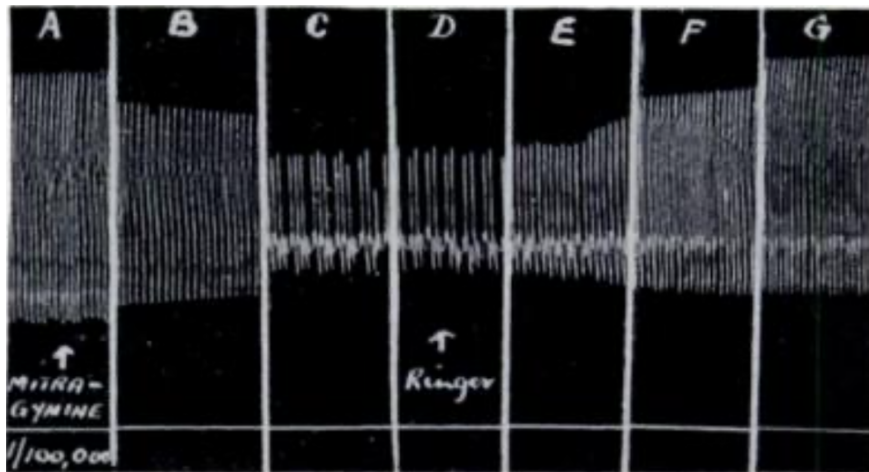


Figure 20 : Mesure des variations de la fréquence de contraction du muscle cardiaque d'un cœur de grenouille ; A : de la mitragynine est injectée dans le système ; B : de la solution de Ringer est injectée dans le système(43)

(2) Activité sur la pression artérielle

Pour explorer l'activité de la mitragynine sur la pression artérielle, 2,5 mg de mitragynine ont été administrés par voie intraveineuse à des animaux anesthésiés, montrant une diminution de la pression artérielle, dû à l'effet vasodilatateur de la mitragynine. Dans cette expérience, il a été constaté une augmentation de la fréquence cardiaque due à la diminution de la pression artérielle(43) (figure 21).

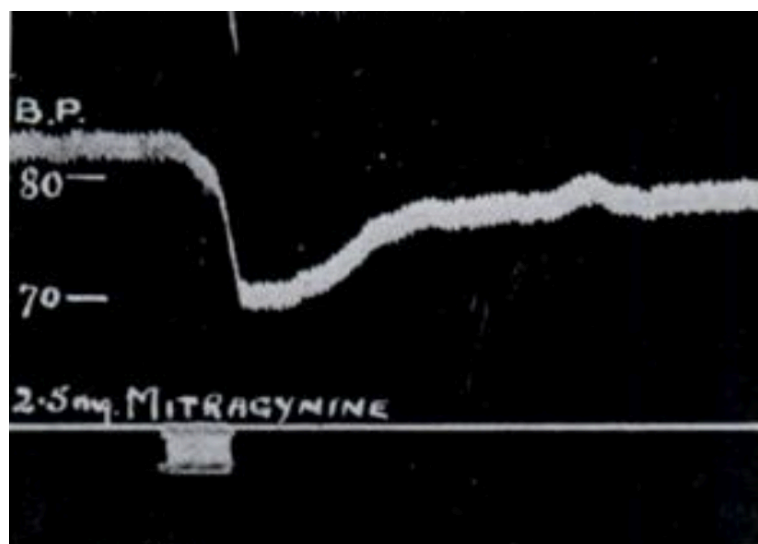


Figure 21 : Mesure de l'impact d'une injection de 2,5 mg de mitragynine sur la pression artérielle chez un chat(43)

2. Étude des propriétés anti – inflammatoires de la mitragynine

Une étude menée par le Ministry of Science Technology and Innovation (MOSTI) en Malaisie a étudié le potentiel anti-inflammatoire de la mitragynine. L'étude a été menée sur des lignées de cellules macrophages RAW264.7. Les macrophages sont stimulés par des lipopolysaccharides (LPS) pour produire une réponse inflammatoire.(37)

Le but de cette expérience était de comparer le pouvoir anti – inflammatoire de la mitragynine par rapport à des anti – inflammatoires connus. Les cellules ont donc reçu différents traitements : le celecoxib qui est un inhibiteur sélectif des COX – 2, l'aspirine et l'indométacine qui sont des inhibiteurs non sélectifs des COX – 2 et pour finir les derniers groupes sont traités par de la mitragynine à différents dosages (figure 22 et 23).

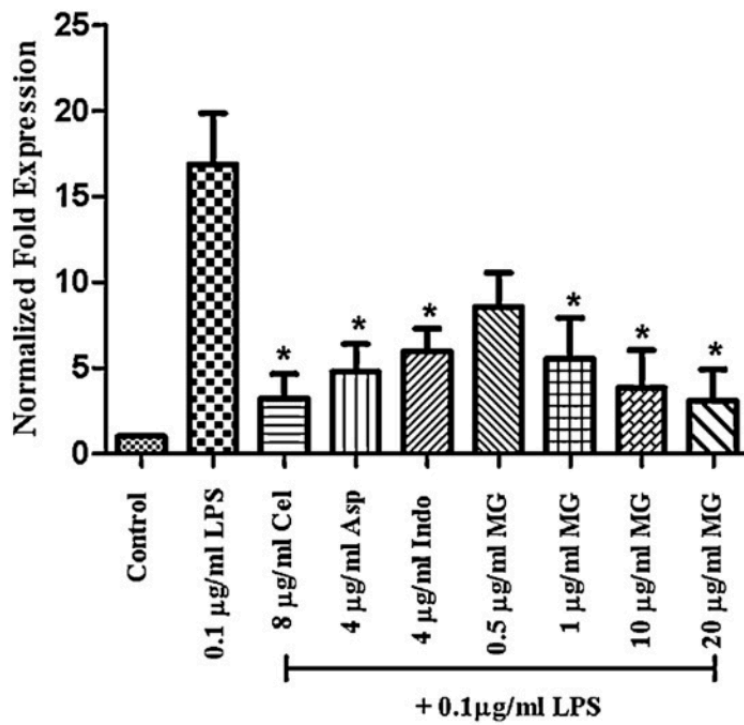


Figure 22 : Effet de *Mitragyna speciosa*, de l'aspirine, du celecoxib et de Lipopolysaccharides sur l'expression de Cox – 2(37)

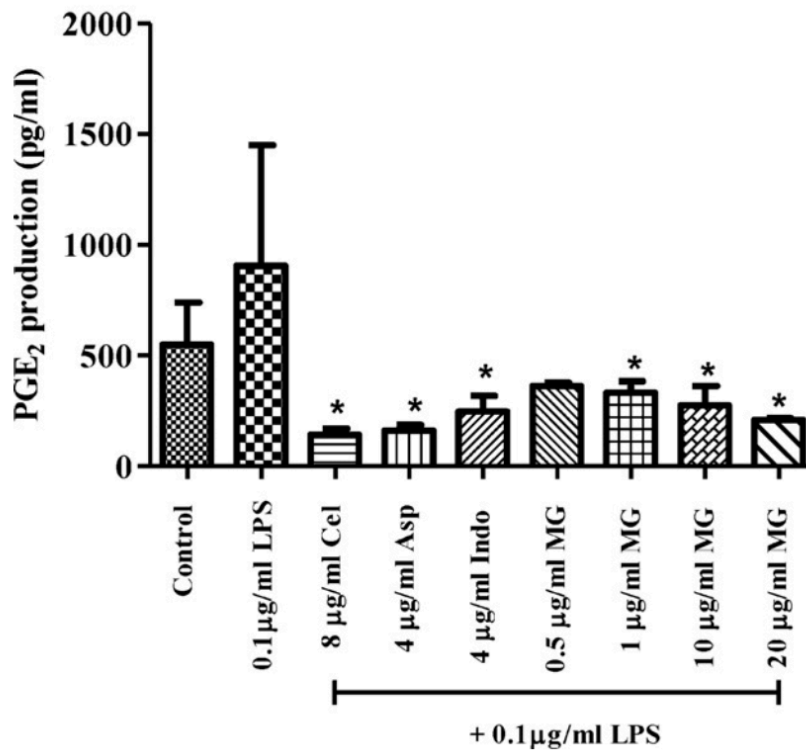


Figure 23 : Les effets de la mitragynine, des lipopolysaccharides, du celecoxib, de l'aspirine et l'indométacine sur la production de PGE₂ dans des macrophages RAW264.7(37)

Dans cette étude, il a été prouvé que la mitragynine possède un pouvoir anti-inflammatoire donc antipyrétique et antalgique dû à une inhibition des COX impliqués dans la réponse pro-inflammatoire. Le pouvoir anti – inflammatoire vient s'ajouter au pouvoir antalgique induit par l'activité agoniste partielle sur les récepteurs aux opiacés et permet d'expliquer plus encore pourquoi les peuples d'Asie du Sud – Est utilisent cette plante dans l'indication du traitement de la fièvre ou de douleurs inflammatoires.

3. Étude des effets antalgiques de la mitragynine

Une étude menée en Malaisie a exploré le pouvoir antalgique de la mitragynine. La mitragynine est le principal alcaloïde présent dans les feuilles de Kratom. Les chercheurs ont d'abord isolé la mitragynine puis l'ont administrée à des rats.

Le but de la première expérimentation était d'étudier le pouvoir antalgique de la mitragynine et de calculer sa dose efficace (DE_{50}) pour l'activité antalgique. La DE_{50} est la dose nécessaire pour obtenir 50 % de l'activité antalgique. Pour cette expérience, c'est le test de la plaque chaude (HPT) qui a été choisi. Dans ce test les rats sont soumis à un stimulus nociceptif et le temps de latence entre le contact avec la plaque chauffante et la réaction de l'animal détermine la puissance de l'effet antalgique du principe actif testé. Différentes doses de mitragynine ont été administrées à des rats par voie intrapéritonéale (3 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg et 35 mg/kg). Un groupe témoin a été utilisé, il a reçu une solution saline. Un dernier groupe a été traité par une dose de morphine de 3 mg/kg pour comparer le pouvoir antalgique de la morphine et de la mitragynine. La mitragynine à 35 mg/kg par voie intrapéritonéale a un pouvoir antalgique plus puissant que la morphine à une posologie de 3 mg/kg (figure 24). Cette expérience a permis de calculer la DE_{50} de la mitragynine pour son activité antalgique, qui est ici de 30 mg/kg.(29)

Dans une deuxième expérimentation, la mitragynine a été administrée conjointement à différents antagonistes des récepteurs aux opiacés pour déterminer si la mitragynine agit spécifiquement sur les récepteurs aux opiacés μ , κ ou δ . : La naloxone qui est un antagoniste non spécifique des récepteurs aux opiacés provoque une disparition totale de l'effet antalgique de la mitragynine. Le naltrindole, la naloxonazine et la norbinaltorpimine qui sont respectivement des antagonistes des récepteurs aux opiacés δ , μ_1 , et κ sont administrés à des rats en même temps que la mitragynine (figure 25).

Les résultats ont montré une diminution de l'effet antalgique de la mitragynine avec chacun des antagonistes spécifiques de chaque type de récepteur. Cette expérience prouve que la mitragynine agit sur les récepteurs aux opiacés μ , κ et δ de façon non spécifique.(29)

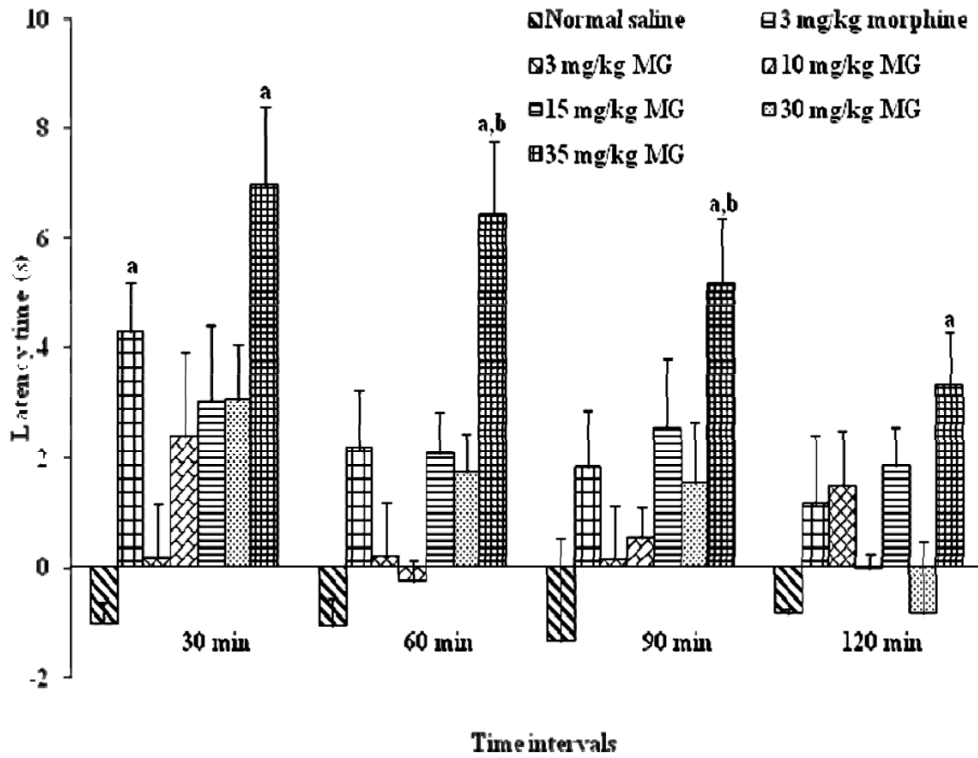


Figure 24 : Effet de la mitragynine et de la morphine administrées par voie intrapéritonéale à des rats sur le temps de réponse à un stimulus nociceptif dans le test HPT(29)

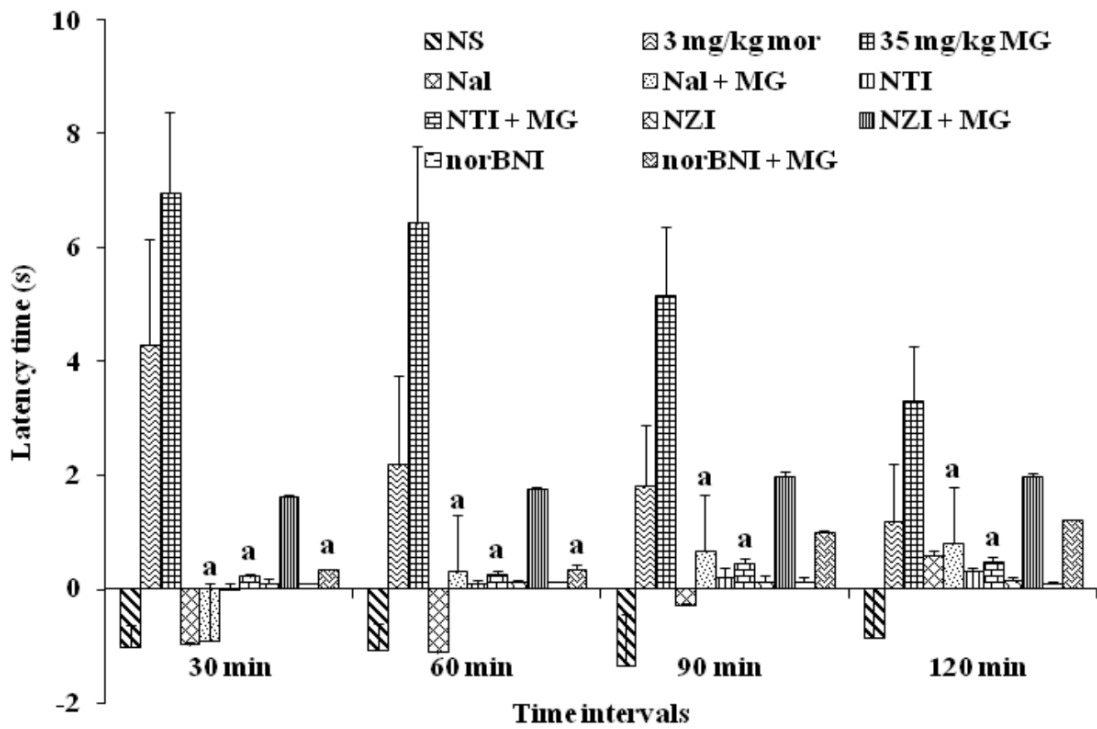


Figure 25 : Effet antalgique de la mitragynine administrée en association avec différents antagonistes des récepteurs aux opiacés(29)

4. Étude de l'effet anti – dépresseur de la mitragynine

Une étude dont les résultats ont été publiés en 2011 dans le journal « Phytomedicine » a évalué le potentiel de la mitragynine comme anti dépresseur. La souris a été choisie comme modèle dans cette étude. Pour mesurer le potentiel antidépresseur de la mitragynine, plusieurs expériences ont été réalisées, d'une part, les réactions à des stimuli stressants chez des souris traitées par un extrait de mitragynine ont été analysées, d'autre part, les taux sériques d'hormones corticostéroïdes des souris ont été mesurés lorsque les souris étaient soumises à des conditions de stress.

a) *Test FST et TST*

Dans le test FST, la souris est placée dans un cylindre d'une hauteur de 20 cm avec de l'eau à hauteur de 15 cm, la souris est alors forcée de nager pour se maintenir émergée. On mesure le temps que la souris passe à se maintenir à la surface en nageant. L'absence de comportement de survie simule un état de dépression, de sidération.

Le test TST est similaire au test FST sur certains points. La souris est placée dans une situation de survie où l'absence de réaction de stress de sa part évoque une situation de dépression chez elle. À la différence du test FST, la souris est placée dans un environnement où elle ne voit rien et n'entend rien et elle est suspendue par la queue par du ruban adhésif. On mesure le temps en mouvement de la souris.

Dans le test FST et le test TST, c'est le temps d'immobilité de la souris qui va déterminer le potentiel antidépresseur de la substance administrée. Moins la souris est immobile, moins elle est dans un état qui modélise la dépression, et plus le potentiel anti dépresseur du produit est testé. Les mouvements des souris sont mesurés dans plusieurs groupes : des souris traitées par une dose de 5, 10 et 30 mg/kg de mitragynine, des souris traitées par de la fluoxétine, de l'amitryptiline et un groupe témoin non traité (figure 26 et 27).

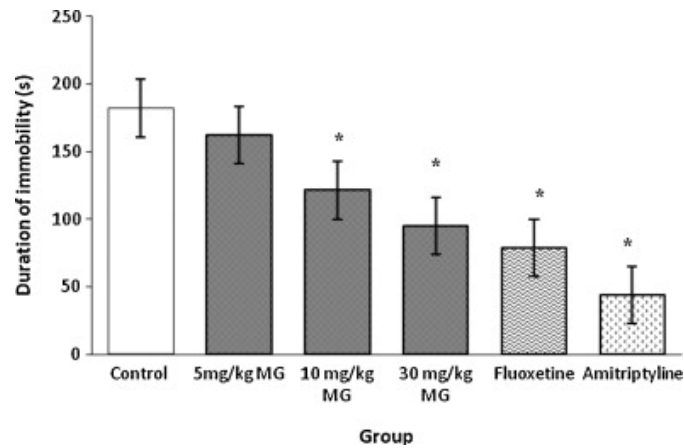


Figure 26 : Effet de la mitragynine sur l'immobilité de la souris dans le test de la nage forcée, durée d'immobilité en fonction des traitements chez la souris(44)

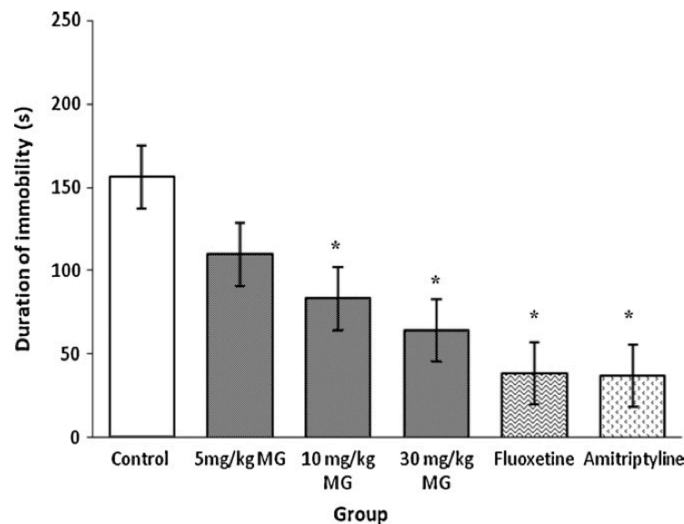


Figure 27 : Effet de la mitragynine (5 mg/kg ; 10 mg/kg ; 30 mg/kg), de la fluoxetine et de l'amitriptyline sur l'immobilité dans le test de la suspension par la queue chez la souris(44)

Lors des tests FST et TST, la durée d'immobilité des souris traitées par de la mitragynine est inférieure à la durée d'immobilité du groupe contrôle et supérieure aux groupes traités par la fluoxetine et l'amitriptyline. Selon le modèle de dépression illustré par les tests FST et TST que nous avons décrit précédemment, la mitragynine semble posséder un pouvoir antidépresseur. Ce pouvoir antidépresseur serait inférieur à celui des thérapeutiques classiques anti dépressives que sont la fluoxetine et l'amitriptyline.

b) Taux sériques d'hormones corticostéroïdes

Une diminution des taux sériques d'hormones corticostéroïdes témoigne d'une inhibition de l'axe hypothalamo – hypophyso – surrénalien. Dans le cas opposé, une hyperactivité de l'axe hypothalamo – hypophyso – surrénalien peut être un indicateur de dépression consécutive à une situation stressante. La finalité est le plus souvent une surproduction d'hormone glucocorticoïde.

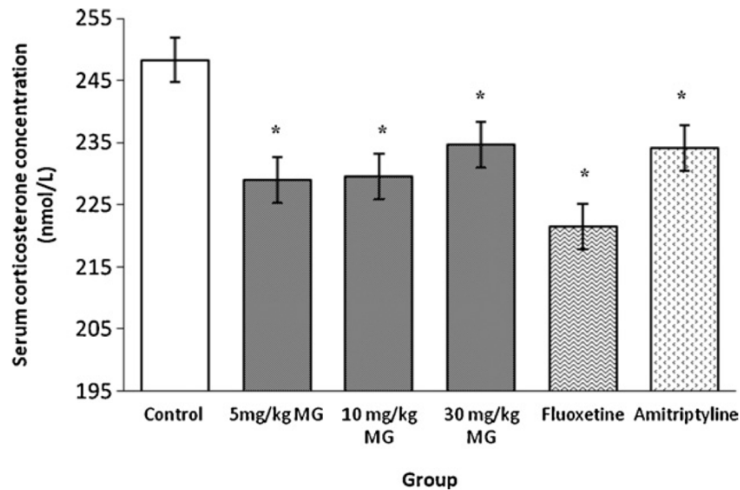


Figure 28 : Effet de la mitragynine (5 mg/kg ; 10 mg/kg ; 30 mg/kg), de la fluoxetine et de l'amitriptyline sur la concentration sérique de corticostérone dans le test de la nage forcée chez la souris(44)

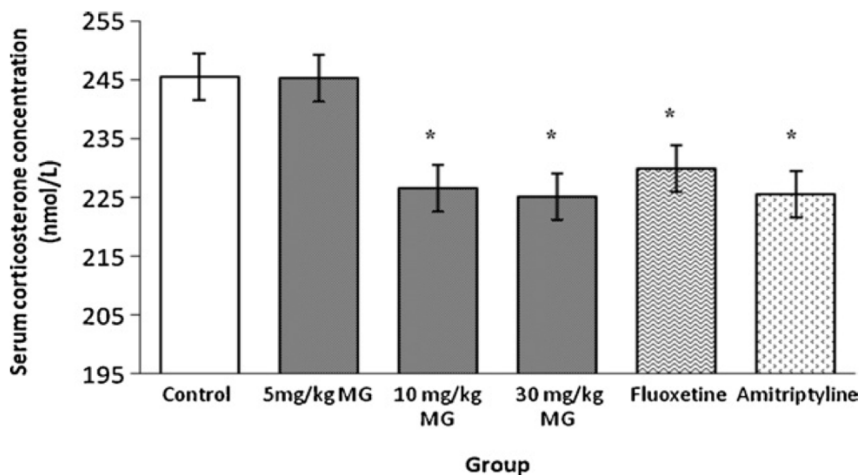


Figure 29 : Effet de la mitragynine (5 mg/kg ; 10 mg/kg ; 30 mg/kg), de la fluoxetine et de l'amitriptyline sur la concentration sérique de corticostérone dans le test de la suspension par la queue chez la souris(44)

Dans cette expérience, le groupe de souris traité par de la mitragynine à une dose de 30 mg/kg a montré une baisse de la concentration sérique d'hormone corticostéroïde par rapport au groupe témoin. Les concentrations sériques du groupe traité par une dose de 30 mg/kg de mitragynine sont comparables à celles des groupes traités par un antidépresseur.

Les chercheurs menant cette étude ont utilisé des modèles de la dépression chez la souris qui peuvent montrer quelques limites. La pertinence de ces modèles peut être discutée. Cependant nous pouvons constater que la mitragynine administrée aux souris produit des résultats sur la sécrétion d'hormones corticoïdes et sur les mouvements des souris soumises aux différents tests (figure 28 et 29). Les résultats obtenus par l'administration de mitragynine sont comparables à ceux obtenus par administration d'antidépresseurs.(44)

5. Étude des effets antipsychotiques de *mitragyna speciosa*

Il a été reconnu que la mitragynine possède une activité inhibitrice sur l'activation des récepteurs dopaminergiques, histaminiques et adrénergiques. Nous pouvons comparer les propriétés de la mitragynine à celles des antipsychotiques atypiques utilisés pour traiter certaines maladies psychiatriques comme la psychose. Les antipsychotiques atypiques ou antipsychotiques de deuxième génération comme l'aripiprazole, la clozapine ou la rispéridone bloquent les récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques et adrénergiques. Le blocage de ces 3 types de récepteurs permet de lutter à la fois contre les symptômes positifs tels que les hallucinations et contre les symptômes négatifs comme l'anhédonie. En raison des similitudes entre le mode d'action de la mitragynine et des antipsychotiques atypiques, une équipe de chercheurs de la faculté de médecine Kuala Lumpur en Malaisie a mené des recherches sur le potentiel antipsychotique de l'extrait méthanolique de Kratom.(34)

Cette étude est basée sur trois expérimentations, chacune évaluant l'effet anti psychotique de l'extrait méthanolique de Kratom sur des souris. L'extrait méthanolique est testé sur : le comportement d'exploration par escalade induit par injection d'apomorphine, la catalepsie induite par l'administration d'halopéridol puis finalement, sur les comportements sociaux après administration de kétamine.

Le but de la première expérience, est de prouver le potentiel anti dopaminergique de l'extrait de Kratom en le comparant à une substance agoniste dopaminergique. L'apomorphine est un agoniste dopaminergique. Dans la première expérience, les souris ont été réparties en 8 groupes, le groupe 1 est le groupe témoin, le groupe 2 a reçu une injection d'apomorphine, les groupes 3 à 8 ont reçu une injection d'extrait méthanolique de Kratom à différents dosages. Les souris ont été placées dans des cylindres, les souris escaladent les parois, le score d'escalade est déterminé en fonction de la hauteur escaladée, plus la hauteur est élevée, plus le score est élevé (figure 30). L'apomorphine en tant qu'agoniste dopaminergique provoque un comportement chez la souris qui favorise l'escalade du cylindre. La mitragynine à 75 mg/kg et à 100 mg/kg semble jouer un rôle d'antagoniste dopaminergique en diminuant le score d'escalade.

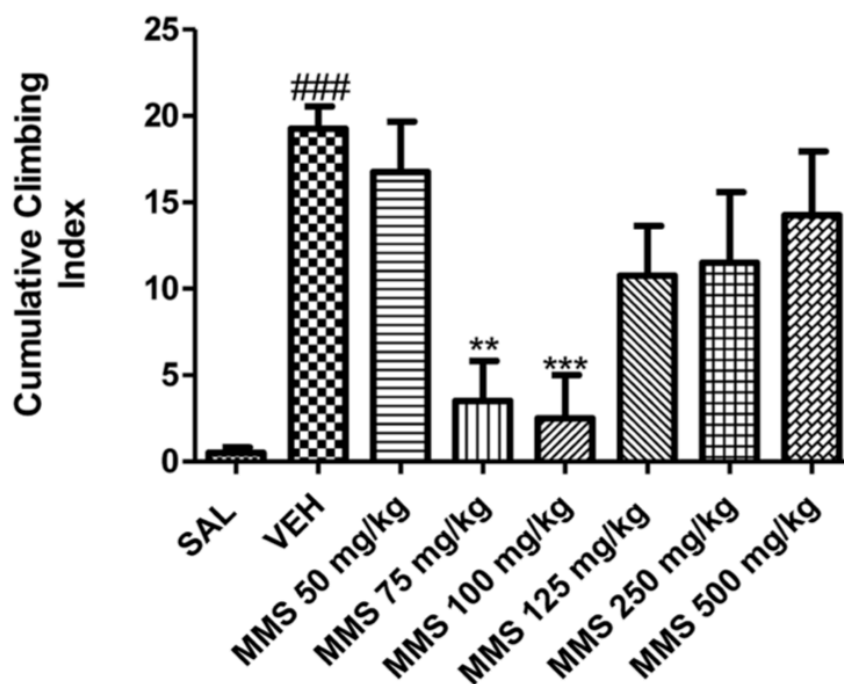


Figure 30 : Effet de la mitragynine sur le score d'escalade en fonction de la dose administrée(34)

La catalepsie est l'absence de mouvement musculaire. Elle est l'un des principaux effets indésirables des antipsychotiques antidopaminergiques que sont les antipsychotiques classiques. Ce syndrome cataleptique est mieux connu sous le nom de syndrome extra pyramidal. Le risque d'apparition de ce syndrome extra pyramidal est plus faible lors de l'utilisation d'antipsychotiques atypiques grâce au blocage des voies sérotoninergiques qui est absent du mécanisme des antipsychotiques classiques. Le but de cette deuxième expérience est de montrer que l'extrait méthanolique de Kratom possède une activité proche des antipsychotiques atypiques par une moindre apparition de symptômes extra pyramidaux. Des souris ont été séparées en 3 groupes : 1 groupe témoin et 2 groupes recevant une administration d'extrait méthanolique de Kratom. Les 3 groupes ont ensuite reçu de l'halopéridol, la durée de catalepsie a été mesurée en posant les pattes avant de la souris sur une barre et en mesurant le temps avant que la souris retire ses pattes de la barre (figure 31). La mitragynine semble diminuer la catalepsie de façon dose dépendante, la mitragynine semble donc lutter contre le syndrome extra – pyramidal.

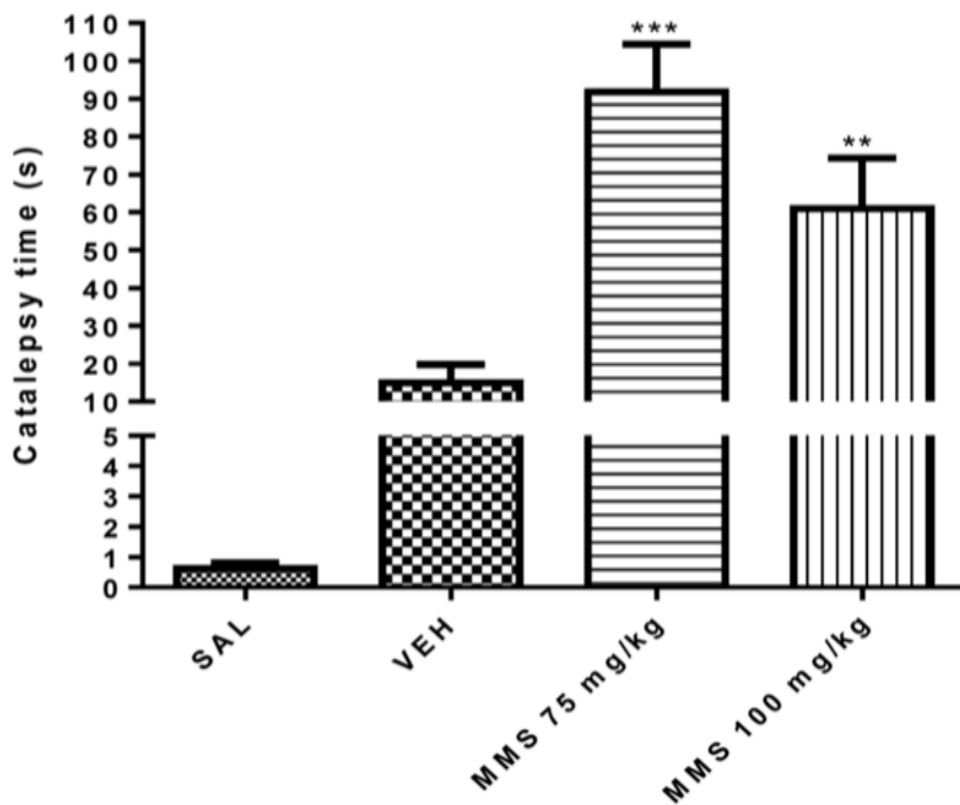


Figure 31 : Durée de la catalepsie chez la souris en fonction de la dose de mitragynine administrée(34)

La troisième expérience est basée sur l'apparition de symptômes négatifs provoqués par une administration de kétamine. Des souris venant de groupes différents ont été placées par paires dans un environnement clos et les interactions sociales entre les souris ont été décomptées (figure 32). A des doses administrées de 75 mg/kg et 100 mg/kg, la mitragynine semble augmenter le nombre d'interaction entre les souris. Cela pourrait montrer une diminution des symptômes négatifs induits par la kétamine.

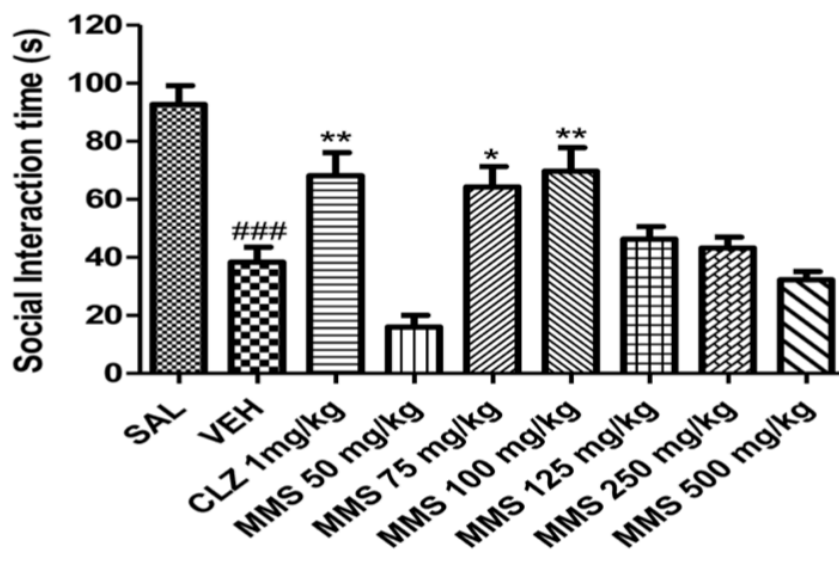


Figure 32 : Nombre d'interactions sociales entre des souris en fonction de la dose de mitragynine administrée(34)

Cette étude a permis d'analyser le potentiel antipsychotique de *Mitragyna speciosa*. Elle a permis de démontrer que le Kratom a une activité anti dopaminergique comparable à celle des antipsychotiques, le Kratom possède des effets comparables aux anti psychotiques atypiques en diminuant le risque de survenue de symptômes extra pyramidaux.

B. Étude pharmacocinétique

1. Étude pharmacocinétique chez l'homme

En 2015, un article a publié les résultats d'une étude menée en Thaïlande sur la cinétique de la mitragynine chez l'homme. Les sujets participant à l'étude sont tous des patients consommateurs de Kratom depuis au moins 6 mois.

a) Mise en place de l'étude

Une tisane de Kratom a été préparée avec 40 g de feuilles fraîches de Kratom bouillies dans 2 litres d'eau. Les concentrations en mitragynine de la préparation ont été mesurées, 3 concentrations différentes en mitragynine ont été préparées : 0.10, 0.16 et 0.19 mg/mL. Chaque sujet a consommé 60 mL de tisane de Kratom quotidiennement pendant 7 jours. Le 8^{ème} jour de l'étude une dose de 60 ou 120 mL de tisane de Kratom est administrée à chaque sujet et 17 prélèvements de plasma sont réalisés au cours de la journée : à t₀ (juste avant l'administration du Kratom) puis à t = 15, 30, 45 minutes et t = 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 6, 9, 12, 19 et 24 heures. Des échantillons d'urine ont également été collectés au long de la journée.

Les quantités de mitragynine présentes dans les échantillons de Kratom, de plasma et d'urine ont été quantifiées grâce à une méthode de spectrométrie de masse et de chromatographie liquide.

b) Résultats

L'analyse des résultats a permis d'obtenir des données sur la cinétique de la mitragynine dans le corps humain. La concentration maximale après administration est obtenue 0,83 heure ($T_{\max} = 0,83$ h), le temps de demi-vie d'élimination est obtenu après 23,24 heures ($t_{1/2} = 23,24$ h). Le volume de distribution de la mitragynine est 38,04 L/kg ($Vd/F = 38,04$ L/kg) et la clairance rénale de la mitragynine est de 98,1 L/h.kg ($Cl/F = 98,1$ L/h.kg).

D'une part, cette étude a permis de fournir des données pharmacocinétiques numériques de la mitragynine chez l'homme, d'autre part, elle nous informe que la cinétique de la mitragynine est linéaire, qu'elle suit un modèle à 2 compartiments. Le temps de demi-vie est long et son excrétion rénale est faible. La limite de cette étude est le fait qu'elle ait été menée sur des individus consommateurs chroniques de *Mitragyna speciosa*, il est possible que la cinétique de la mitragynine chez un individu lambda diffère dans une certaine mesure de celle constatée chez un consommateur chronique.(45)

2. Métabolisme du Kratom

Une étude publiée en mai 2019 analyse le métabolisme de la mitragynine et établit le lien entre la mitragynine et la 7-hydroxymitragynine. L'hypothèse émise au départ de cette étude est celle de l'existence d'un métabolite actif de la mitragynine agissant également sur les récepteurs aux opiacés. Cette hypothèse a été émise car l'efficacité de la mitragynine était paradoxalement plus élevée lors d'une administration orale que lors d'une administration parentérale. Cette donnée suggère que la mitragynine subit une transformation lors de son administration orale en un métabolite d'une efficacité supérieure sur l'activation des récepteurs aux opiacés.(30)

De la mitragynine a été incubée dans des microsomes humain et murin, la quantité de mitragynine et de 7-hydroxymitragynine a été mesurée en continu durant tout l'expérience grâce à une technique combinée de spectroscopie de masse et de chromatographie liquide. Les résultats de l'expérience ont montré une diminution progressive de la quantité de mitragynine dans les microsomes avec une augmentation de la quantité de 7-hydroxymitragynine. La stabilité de la mitragynine et la 7-hydroxymitragynine dans le plasma a été testée pour exclure la possibilité que la transformation de la mitragynine en 7-hydroxymitragynine soit la conséquence d'une hydrolyse plasmatisque. Ces deux molécules ont montré une grande stabilité dans le plasma. Ces expériences ont permis d'affirmer que la 7-hydroxymitragynine est le résultat du métabolisme hépatique de la mitragynine.(30)

Pour identifier le cytochrome hépatique responsable du métabolisme de la mitragynine, de la mitragynine a été incubée avec différentes isoformes des CYP séparément pendant 60 minutes. Les isoformes des CYP utilisées sont les CYP3A4, 2C19, 2C9, 1A2 et 2D6. La mitragynine incubée avec le CYP3A4 a montré une forte métabolisation. En effet, la mitragynine était présente à 2 % de la quantité initiale après 60 minutes d'incubation. Les isoformes CYP2C19, 2C9, 1A2 et 2D6 ont montré une métabolisation inférieure. Les quantités persistantes de mitragynine après 60 minutes d'incubation étaient respectivement de 77, 99, 96 et 82 % (figure 33). Cette expérience a permis d'identifier le CYP3A4 comme enzyme principalement responsable du métabolisme hépatique de la mitragynine en 7-hydroxymitragynine.(30)

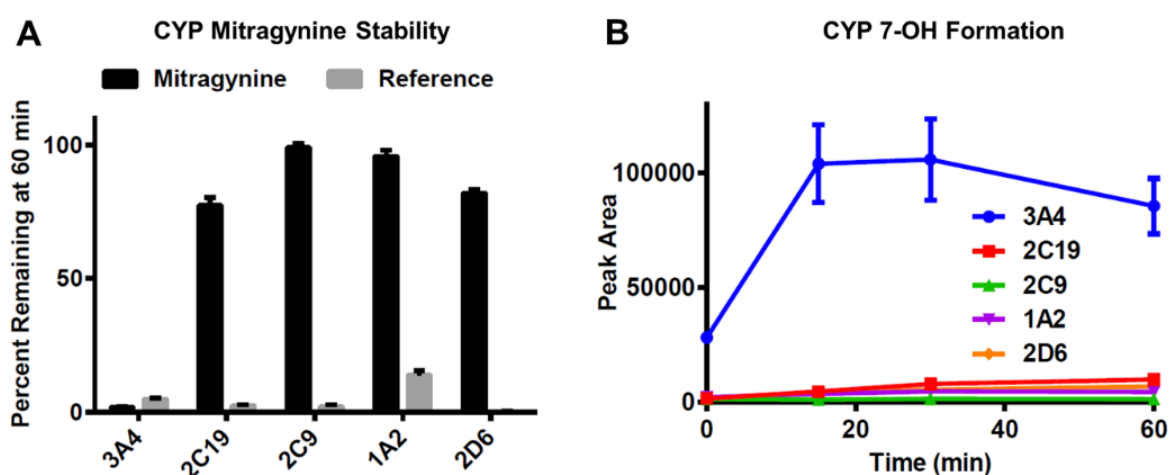


Figure 33 : (A) : Pourcentage de mitragynine restant après incubation avec les différentes isoformes des CYP, l'efficacité des CYP est contrôlée grâce à la présence du substrat de référence de chaque CYP450 ; (B) : Formation de 7-hydroxymitragynine en fonction de la présence des différentes isoformes des CYP450(30)

Tableau V : Compilation des résultats de différentes études pharmacocinétiques sur le rat et l'homme (C_{max} : Concentration maximum ; T_{max} : temps pour atteindre la C_{max} ; V_d : volume de distribution ; T_{1/2} : Temps de demi – vie ; K_e : Constante d'élimination)(6)

Référence	Espèces	Poids (g)	Échantillon de mesure	C _{max} μM	T _{max} Heure	V _d L/kg	Clairance rénale L/h.kg	T _{1/2} Heure	K _e 1/h
Administration intraveineuse de mitragynine à des rats (1,5 – 10 mg/kg)									
(Parthasarathy et al., 2010)	Rats mâle SD	280 – 315	Plasma	5,77	1,2	0,79	0,29	2,9	-
(Vuppala et al., 2011)	Rats mâle SD	150 – 250	Plasma	9,79	1 min	8,2	1,2	2,6	-
(Kong et al., 2017)	Rats femelle SD	250 – 300	Plasma	3,81	0,5	9,84	2,26	13,14	0,24
Administration orale de mitragynine à des rats (20 – 50 mg/kg)									
(Jancharwee et al., 2007)	Rats mâle Wistar	220 – 290	Sérum	1,58	1,83	89,50	7,3	9,43	0,07
(de Moraes et al., 2009)	Rats mâle Wistar	200 – 250	Plasma	1,06	1,26	37,90	6,35	3,85	0,18
(Parthasarathy et al., 2010)	Rats mâle SD	280 – 315	Plasma	1,76	4,5	64	7,0	6,6	0,105
Sujets humains									
(Trakulsrichai et al., 2015)	Volontaires sans pathologies	-	Plasma et urine	0,26	0,83	38,04	98,1	3 heures	-

Tableau VI : Les différents métabolites de la mitragynine

Métabolites de la mitragynine	
Métabolite de phase I	Métabolites de phase II
16-carboxymitragynine	9-O-demethylmitragynine glucuronide
9-O-demethyl-16-carboxymitragynine	9-O-demethylmitragynine sulfate
17-O-demethyl-16,17-dihydromitragynine	16-carboxymitragynine glucuronide
9,17-O-bisdemethyl-16,17-dihydromitragynine	9-O-demethyl-16-carboxymitragynine glucuronide
17-carboxy-16,17-dihydromitragynine	9-O-demethyl-16-carboxymitragynine sulfate
9-O-demethyl-17-carboxy-16,17-dihydromitragynine	17-O-demethyl-16,17-dihydromitragynine glucuronide
9-O-demethyl mitragynine	9,17-O-bisdemethyl-16,17-dihydromitragynine glucuronide
	9,17-O-bisdemethyl-16,17-dihydromitragynine sulfate

C. Étude de toxicité

1. Toxicité subchronique chez le rat

Une étude menée en Malaisie et publiée en 2015 a étudié la toxicité subchronique d'un extrait méthanolique de *Mitragyna speciosa*. L'extrait méthanolique a été obtenu en faisant macérer 100 g de feuilles séchées de *Mitragyna speciosa* dans du méthanol (100 % V/V). L'extrait obtenu a été réduit avec un évaporateur rotatif, puis dilué dans de l'eau distillée et ensuite administré pendant 28 jours, par voie orale à des rats, répartis en 3 groupes à une posologie de 100, 200 et 500 mg/kg/j en ajoutant un groupe témoin. La masse des rats est mesurée quotidiennement du début à la fin de l'expérimentation.(46) Après 28 jours d'expérimentation, les rats sont sacrifiés et sont collectés pour analyse : du sang, le cerveau, les poumons, le cœur, les reins, le foie, le nerf sciatique et la moelle épinière.(46)

a) Histopathologie

Le cerveau, la moelle épinière, le cœur et le nerf sciatique n'ont pas été affectés par l'exposition à l'extrait de Kratom contrairement au foie, aux reins et aux poumons qui ont montré des signes de dégénérescence pour les groupes traités par des doses de 200 et 500 mg/kg/j. Lors de l'observation histologique, il a été observé que des œdèmes sont apparus dans la médullaire et dans le cortex rénal, des cellules polynucléaires neutrophiles sont apparues dans les sections de tissu hépatique ainsi qu'une prolifération anormale de voies biliaires montrant une dégénérescence hépatique. L'observation histologique des poumons a montré l'apparition d'un emphysème.(46)

b) Paramètres biologiques et hématologiques

Les paramètres hématologiques qui ont été mesurés sont : les leucocytes, les érythrocytes, l'hémoglobine, les plaquettes, le volume globulaire moyen, la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine et l'hématocrite. Aucun paramètre hématologique ne différait significativement de ceux du groupe témoin.

Les paramètres biologiques qui ont été mesurés sont les constantes hépatiques (ALAT et ASAT), le phosphate, les constantes rénales (créatinine et urée), les protéines plasmatiques (protéine totale, albumine et globuline), le cholestérol, le glucose et les lactate déshydrogénases. On observe une augmentation de l'uricémie et de la créatininémie dans les groupes traités avec de la mitragynine ce qui peut être évocateur d'une atteinte rénale. Les taux sanguins d'ASAT sont plus élevés pour le groupe traité par 100 et 200 mg/kg/j ce qui peut être le signe d'une souffrance hépatique. Dans le groupe traité par 500 mg/kg/j, on observe des taux d'ASAT plus bas que dans le groupe témoin, dans les cas de nécroses hépatiques, les taux observés sont plus bas que la normale.(46)

c) Conclusion de l'étude

La combinaison des résultats biologiques et de l'observation histopathologique permet de montrer qu'une consommation subchronique de Kratom est toxique. *Mitragyna speciosa* provoque une dégénérescence hépatique, rénale et de l'emphysème pulmonaire.(46)

2. Cardiotoxicité de *Mitragyna speciosa*

Un article paru en 2014 a publié les résultats d'une étude menée en 2014 sur la toxicité cardiologique de la mitragynine contenue dans *Mitragyna speciosa*. Cette étude a exploré deux aspects du risque cardiologique que le Kratom pouvait représenter, d'une part le risque d'arythmie et d'autre part la toxicité pour les cellules du tissu musculaire cardiaque.(36)

a) Étude du potentiel pro-arythmie de la mitragynine

Pour des raisons de viabilité, des cardiomyocytes humains n'ont pu être utilisés pour cette expérimentation, ce sont des cellules humaines embryonnaires rénales qui ont servi de modèle. Dans ces cellules une surexpression du gène hERG a été obtenue par génie génétique. Le gène hERG code pour la sous – unité α du canal potassique EAG. Cette sous – unité est responsable du courant potassique rectifiant sortant (I_{Kr}). Ce courant I_{Kr} est une composante des courants ioniques responsables de la repolarisation qui suit la dépolarisation.

Les courants ioniques ont été mesurés et ont montré un allongement du potentiel d'action avec un trouble de la repolarisation (figure 34). Le mécanisme provoquant le déficit de fonctionnement des canaux potassiques ne semble pas avoir pour origine une diminution d'expression du gene hERG puisque les effets de la mitragynine surviennent seulement 10 minutes après l'administration.

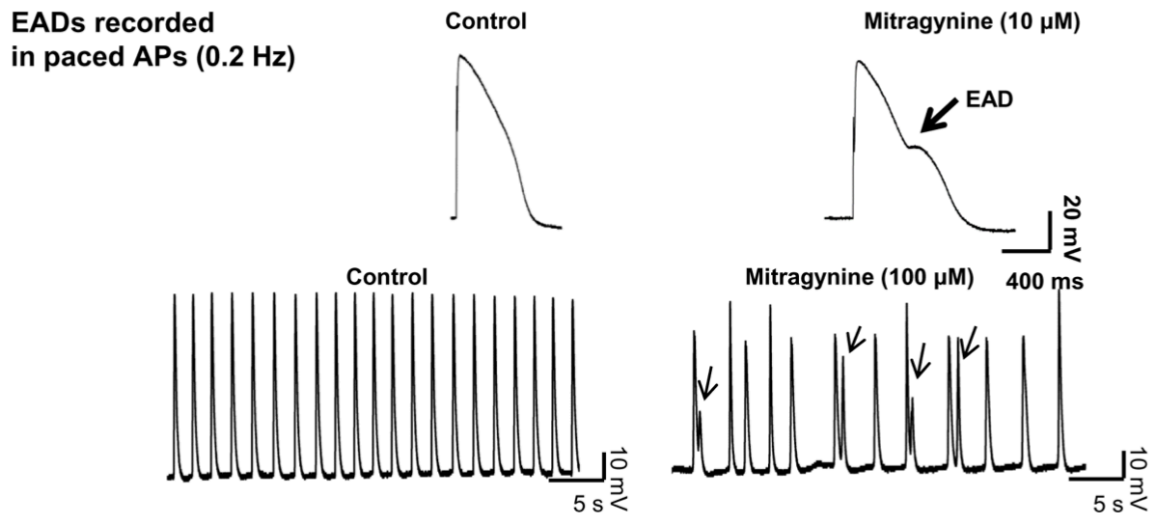


Figure 34 : Mesure du potentiel d'action dans les cellules montrant un trouble de la repolarisation dans les cellules où la mitragynine est injectée(36)

b) Étude de la toxicité cellulaire cardiaque du Kratom

Les cellules humaines embryonnaires rénales qui ont servi de modèle pour les cardiomyocytes ont été traitées avec de la mitragynine pendant 24h. La viabilité des cellules a été observée avec le bleu de Trypan montrant plus de 80 % de viabilité. La technique de la capsase 3 ne montre pas de mortalité. Cette expérience permet de conclure que la mitragynine n'a pas de toxicité cellulaire par apoptose.(36)

3. Toxicité hématologique et biologique du Kratom

Peu d'études portant sur *Mitragyna speciosa* ont été réalisées sur l'homme. Cependant, en 2018 sont parus dans le journal « Journal of Ethnopharmacologie » les résultats d'une étude menée en Malaisie à propos des effets du Kratom sur les constantes hématologiques et biologiques chez l'homme. Pour cette étude, 77 sujets ont été recrutés, les sujets étaient tous adultes, consommateurs réguliers de *Mitragyna speciosa*, ne consommaient pas d'autres produits psychotropes et n'étaient pas atteints de pathologies hépatiques ou cardiovasculaires (tableau VII).

a) Toxicité biologique

Chez les sujets consommateurs de Kratom les mesures de cholestérol HDL et LDL étaient plus élevées que la normale, ce qui montre une altération du profil lipidique chez ces patients. Nous pouvons noter une élévation de la créatininémie et une baisse de l'albuminémie chez les patients consommateurs de Kratom en comparaison aux patients non-consommateurs mais les valeurs sériques de l'albumine et de la créatinine restent toutefois dans la norme.

b) Toxicité hématologique

Les résultats hématologiques montrent une diminution de la concentration sérique des érythrocytes, de l'hémoglobine et des lymphocytes chez les sujets consommateurs de Kratom en comparaison aux sujets non-consommateurs, cependant ces résultats restent dans la norme.

c) Conclusion

Cette étude n'a pas montré de différences significatives entre le profil biologique et hématologique des consommateurs de Kratom et des sujets non-consommateurs. Cette étude n'a pas permis d'observer un phénomène de toxicité hépatique, dont les manifestations auraient pu être une élévation des taux sériques de transaminases ou une élévation de la bilirubinémie.

Tableau VII : Profil hématologique et biologique des utilisateurs réguliers de Kratom(47)

Parameters	Kratom Users (N=58) Mean ± SD	Healthy Controls (N=19) Mean ± SD	Reference range ^a
HEMATOLOGY			
ESR (mm/h)	8.16 ± 2.90	9.47 ± 12.38	0–10
RBC (X10 ¹² /L)	5.10 ± 0.49*	5.44 ± 0.73	4.5–6.5
Haemoglobin (g/dL)	14.37 ± 0.94*	14.98 ± 1.25	13.0–18.0
PCV (%)	42.43 ± 2.68	43.95 ± 3.52	40–54
MCV (fL)	83.72 ± 6.65	81.58 ± 6.41	76–96
MCH (pg)	28.44 ± 2.48	27.79 ± 2.42	27–32
MCHC (g/dL)	33.88 ± 1.08	34.21 ± 1.03	32–36
Platelet (X10 ⁹ /L)	290.03 ± 75.76	272.63 ± 80.13	150–400
WBC (X10 ⁹ /L)	9.02 ± 2.46*	7.34 ± 2.76	4.0–11.0
DIFFERENTIAL COUNT			
Neutrophil (%)	51.50 ± 9.69	53.11 ± 8.96	40–75
Lymphocyte (%)	36.28 ± 8.71	34.47 ± 7.51	20–45
Monocyte (%)	8.03 ± 1.82	8.16 ± 1.89	2–10
Eosinophil (%)	3.97 ± 3.86	3.89 ± 1.94	0–6
Basophil (%)	0.17 ± 0.34	0.37 ± 0.50	0–2
Atypical lymphocyte (%)	0.09 ± 0.28*	0.00 ± 0	
SERUM BIOCHEMISTRY			
Iron (µmol/L)	15.72 ± 5.13	16.17 ± 5.53	10.5–28.3
DIABETES SCREEN			
Glucose (mmol/L)	5.10 ± 1.11	5.73 ± 3.29	Non fasting < 8.0
KIDNEY FUNCTION TESTS			
Urea (mmol/L)	3.11 ± 0.98*	3.81 ± 0.93	1.7–8.4
Creatinine (µmol/L)	86.36 ± 9.46	89.16 ± 13.24	62–115
eGFR (mL/min)	> 60	> 60	> 60
Calcium (mmol/L)	2.25 ± 0.11*	2.31 ± 0.11	2.12–2.52
Inorganic phosphate (mmol/L)	1.15 ± 0.18*	1.00 ± 0.16	0.78–1.65
Uric acid (mmol/L)	0.31 ± 0.06	0.32 ± 0.57	0.20–0.42
Sodium (mmol/L)	141.75 ± 3.54	142.16 ± 2.52	137–150
Potassium (mmol/L)	4.68 ± 0.55	4.54 ± 0.48	3.5–5.3
Chloride (mmol/L)	101.22 ± 3.32	102.42 ± 3.37	96–108
LIPID PROFILE			
Total cholesterol (mmol/L)	5.19 ± 0.99	5.12 ± 1.47	< 5.2
HDL cholesterol (mmol/ L)	1.55 ± 0.38*	1.38 ± 0.19	> 1.04
LDL cholesterol (mmol/ L)	2.94 ± 0.80	3.12 ± 1.40	< 2.6
Triglycerides (mmol/L)	1.56 ± 0.96	1.56 ± 1.26	< 1.7
TOTAL cholesterol/HDL ratio	3.53 ± 1.09	3.76 ± 1.09	< 5.0
LIVER FUNCTION TESTS			
Total protein (g/L)	76.95 ± 3.73	77.63 ± 0.47	64–83
Albumin (g/L)	46.90 ± 2.66	46.89 ± 2.90	30–50
Globulin (g/L)	30.05 ± 2.78	30.74 ± 3.60	20–50
A/G ratio	1.57 ± 0.19	1.54 ± 0.19	1.2–2.5
Total bilirubin	7.48 ± 4.09*	12.21 ± 6.61	< 17
Alkaline phosphatase (IU/L)	80.05 ± 23.03	78.89 ± 26.42	39–117
AST (IU/L)	31.45 ± 18.36	29.68 ± 9.87	0–40
ALT (IU/L)	24.05 ± 26.16	30.21 ± 17.39	0–53
THYROID SCREEN			
Free T4	14.45 ± 2.41	14.89 ± 1.75	11.5–22.7
SEROLOGY			
VDRL	Non-reactive		

XI. Effets indésirables, interactions et prise en charge

A. Effets indésirables

La toxicité et les risques d'apparition d'effets indésirables après une consommation de Kratom sont dépendants de la quantité consommée. Les symptômes aigus apparaissent le plus souvent lorsque la quantité consommée excède 8 g d'extrait sec par prise(48). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'agitation, la nausée, la tachycardie et l'état confusionnel. La toxicité de *Mitragyna speciosa* a une influence sur de nombreux organes. La consommation de Kratom peut être toxique pour les reins, pour l'appareil cardio vasculaire en provoquant des arythmies, pour la glande thyroïde en provoquant une hypothyroïdie, pour l'appareil respiratoire en produisant une détresse respiratoire ou un emphysème. La consommation de Kratom est également néfaste pour le système nerveux.

La toxicité hépatique du Kratom est une des complications les plus graves mais elle reste rare. Cet effet hépatotoxique se produit le plus souvent lors de consommation de quantité très élevée ou lors de consommation chronique. Une étude de toxicité du Kratom chez l'animal a montré des dommages hépatiques et également rénaux chez le rat pour une dose administrée d'extrait méthanolique de Kratom et une dose de mitragynine respectivement de 1000 mg/kg et 100 mg/kg.(5)

B. Interactions

Nous avons vu précédemment que la consommation de *Mitragyna speciosa* provoque une altération du fonctionnement des canaux potassiques dans les cardiomyocytes. Ce phénomène augmente le risque d'apparition d'arythmie. Nous pouvons postuler que l'association de Kratom et de médicaments torsadogènes majorerait le risque d'apparition de troubles du rythme cardiaque. Parmi les médicaments susceptibles de provoquer des torsades et représentant un risque d'arythmies en association avec le Kratom, nous pouvons citer de façon non exhaustive : l'amiodarone, le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone et le sotalol.(49)

Nous avons également constaté que la mitragynine, l'alcaloïde majoritaire de la feuille de Kratom était un puissant inhibiteur des CYP2D6. La consommation de Kratom associée à l'administration d'un traitement métabolisé par les CYP2D6 pourrait alors dans certains cas diminuer la métabolisation de ces traitements, leur concentration plasmatique se verrait augmentée et le risque de survenue d'effets indésirables dû à ces traitements serait majoré. Les médicaments substrat du CYP2D6 que nous pouvons citer et qui présentent un risque potentiel sont : le tamoxifène, le métoprolol et le flecaïnide.(50)

Pour finir, l'association du Kratom à un ou plusieurs principes actifs stimulant les récepteurs aux opiacés pourrait majorer le risque d'apparition d'effets indésirables spécifiques aux opiacés, notamment le risque de dépression respiratoire pouvant être fatal dans certains cas. Les médicaments agonistes des récepteurs aux opiacés qui représentent un risque potentiel seraient : la codéine, la morphine, l'oxycodone, le fentanyl et le tramadol.

C. Prise en charge

1. Patient en sevrage

Pour un patient en sevrage, le but de la prise en charge serait de maintenir la sobriété, et de traiter les éventuels symptômes de sevrage comme l'irritabilité, les douleurs, les diarrhées, les nausées et l'anxiété. Parmi les traitements évoqués pouvant diminuer les symptômes physiques et psychologiques, il y a : la naloxone et la buprénorphine en association. D'autres traitements semblent selon la littérature avoir une efficacité : la clonidine et l'hydroxyzine. Pour éviter la reprise de la consommation de Kratom les patients pourraient être suivis de la même façon que les patients toxicomanes aux opiacés comme l'héroïne ou à la morphine, avec un suivi psychiatrique et un traitement substitutif à base de buprénorphine ou de méthadone.

2. Surdosage

Un surdosage de Kratom produisant un syndrome semblable à une overdose aux opiacés peut survenir après une consommation de grande quantité de Kratom. La quantité consommée lors d'un surdosage excède le plus souvent les 15 g d'extrait sec. La prise en charge dépendra des symptômes et des organes atteints. Lorsqu'il y a un risque d'atteintes hépatiques, un traitement avec de l'N-acétyl-cystéine peut être proposé. Quand des dommages neurologiques sont possibles, certaines sources suggèrent qu'un traitement par des antiépileptiques peut limiter les dommages neurologiques.(32)

XII. Étude de cas en lien avec une consommation de Kratom

A. Cas n°1

1. Présentation du cas

Le premier cas est celui d'une femme de 56 ans décédée au Canada.(51) La pathologie dont souffrait cette personne était une broncho-pneumopathie chronique obstructive avec plus récemment des manifestations de type toux et dyspnée.

Les médicaments prescrits pour cette patiente étaient du lorazepam (anxiolytique) et du Percocet (une association de paracétamol et d'oxycodone). Le contenu des flacons de médicaments retrouvés lors de l'enquête laisse supposer que cette personne consommait ses traitements à une posologie supérieure à celle prescrite. Cette personne consommait de l'huile de cannabis et une poudre de plante originaire d'Indonésie qui se révélera être de la poudre de *Mitragyna speciosa*.

2. Enquête

Un examen histologique du foie évoque une hépatopathie, visiblement due à une congestion veineuse liée à une défaillance du cœur droit. Des cicatrices sont également visibles sur les reins. Une première analyse de sang veineux de la veine fémorale a permis de détecter trois substances psychoactives : L'oxycodone, le lorazepam et la mitragynine. Cette première analyse a permis de déterminer les concentrations plasmatiques d'oxycodone et de lorazepam qui sont respectivement de 0,19 mg/L et de 63 ng/L.

Une deuxième analyse de sang veineux de la veine fémorale a permis de quantifier une concentration de mitragynine égale à 2500 ng/mL, au moment où cette mesure a été réalisée cette quantité de mitragynine était la plus élevée jamais mesurée chez un être humain. La concentration potentiellement létale de *Mitragyna speciosa* était estimée de 20 – 1060 ng/mL. La concentration plasmatique du lorazepam correspond à celle d'un usage normal. La concentration plasmatique d'oxycodone est inférieure au seuil létal qui est de 0,21 mg/L.(51)

3. Conclusion

Cet article nous renseigne sur le caractère potentiellement létal d'une consommation de *Mitragyna speciosa* en association avec d'autres principes actifs. Ici le Kratom s'est montré létal en association avec un autre opiacé : l'oxycodone. La mort a été causée par l'association de la mitragynine avec l'oxycodone. L'association a produit une synergie des effets dépressifs de l'appareil respiratoire et du système nerveux central. La mort a été causée par l'association de l'oxycontin et de la mitragynine, cependant les médecins ont estimé que la concentration plasmatique de la mitragynine seule était si élevée qu'elle aurait pu être létale.

B. Cas n°2

1. Présentation du cas

Un homme de 22 ans était atteint de fortes céphalées qu'il décrivait comme des palpitations à l'arrière du crâne.(52) Les douleurs n'ont pas été soulagées par du paracétamol et le sujet décrivait également des vertiges et une légère confusion.

2. Enquête

Le patient a subi une tomodensitométrie du cerveau qui a révélé une anomalie de densité bilatérale qui correspondait à un œdème dans les deux hémisphères cérébraux. Dans les lobes pariétaux et dans les lobes occipitaux. Ces examens ont permis de diagnostiquer une leucoencéphalopathie postérieure réversible (PRES). La conclusion de l'enquête est la suivante : L'association de Kratom et de dextroamphétamines a provoqué l'augmentation de la pression artérielle, ce qui a provoqué la PRES.(52)

3. Conclusion

Les effets indésirables les plus fréquemment cités dans la littérature chez les utilisateurs de Kratom sont les suivants : La précipitation des épisodes maniaques ou psychotiques, les convulsions, l'hypothyroïdie, les lésions cholestatiques intrahépatiques et les troubles du rythme cardiaque.

Chez les utilisateurs chroniques de Kratom les effets indésirables les plus fréquents sont : dépression, psychose, anxiété, tremblements et perte de poids. Il serait intéressant de relever certains éléments dans le bilan médicamenteux des patients identifiés comme utilisateurs de Kratom :

- Contrôle des interaction mitragynine/médicaments
- Identification de l'origine du Kratom
- ECG
- Examens neurologiques et psychiatriques
- Contrôle de la fonction hépatique
- Contrôle de la fonction thyroïdienne(53)

Dans certains cas, l'utilisation chronique de *Mitragyna speciosa* a provoqué des atteintes hépatiques aiguës. Les lésions hépatiques apparaissent entre 2 et 8 semaines après l'utilisation de Kratom. Les symptômes associés à cette hépatite sont la fatigue, la nausée, des prurits et des urines foncées.

Les lésions hépatiques sont cholestatiques. On peut remarquer des taux sériques de bilirubine supérieurs à 20 mg/dL. La cholestase disparaît généralement spontanément, dans certains cas une corticothérapie a été utilisée pour traiter la cholestase mais son efficacité n'a jamais été prouvée.(54)

C. Cas n°3

1. Présentation du cas

Il existe dans la littérature le cas d'une grossesse exposée au Kratom. La patiente est une femme de 29 ans admise dans un hôpital dans le but de diminuer sa consommation à deux jours de post partum, après 3 avortements. A l'origine, la patiente était atteinte d'anxiété et de lombalgie traitée par de l'oxycodone, après un mésusage de l'oxycontin, la patiente a participé à un programme de désintoxication des opiacés et le traitement par opiacé a été arrêté.

Deux ans après l'arrêt de l'oxycontin, les lombalgies sont réapparues. La patiente a été initiée au Kratom par une connaissance qui lui a présenté le Kratom comme un complément alimentaire à base de plantes pour traiter les douleurs et l'anxiété. La patiente a constaté une atténuation des symptômes tels que l'anxiété et la douleur. La patiente a continué à consommer du Kratom lorsque sa grossesse a été déclarée. La consommation quotidienne de Kratom de la patiente était de 18 à 20 g de poudre de Kratom 3 fois par jour. Lorsque la consommation de Kratom était retardée de 6h, la patiente était atteinte de symptômes semblables à ceux d'un sevrage aux opiacés : myalgies, anxiété, diarrhées et nausées.

Le nourrisson a été traité par morphine intraveineuse pour lutter contre les symptômes de sevrage à une posologie maximum de 10 g/kg/h. Le sevrage de la mère a été opéré de la manière suivante : consommation de 10 mg de morphine par prise 3 fois par jour avec diminution de moitié de la consommation de Kratom : 10 g de poudre de Kratom 3 fois par jour, dans les jours suivants, la diminution de posologie alterne entre diminution de la morphine et du Kratom. Dans les 4 semaines suivantes, la patiente ne consommait plus de Kratom ni de morphine.(55)

2. Conclusion

La toxicomanie au Kratom est en expansion en Europe et en Amérique ce qui conduit à des comportements tels que la consommation chez la femme enceinte. Les professionnels de santé doivent être prêts à faire face à un cas d'exposition *in utero*. Cet article nous montre les effets d'une exposition *in utero* à la mitragynine au travers de la consommation de Kratom par la femme enceinte. Les conséquences semblent être comme pour les opiacés (héroïne, codéine, oxycontin etc.) un syndrome de sevrage ici traité par administration de morphine intraveineuse à une posologie de 10 g/kg/h.

D. Cas n°4

1. Présentation du cas

Un homme de 26 ans a été admis aux urgences pour un arrêt cardiorespiratoire(17). La personne présentée dans ce cas n'a pas d'antécédents médicaux particuliers ni de traitements chroniques. Cet homme avait ingéré une quantité inconnue de Kratom dans les 24 heures précédant son admission à l'hôpital. Une analyse toxicologique urinaire a montré que le patient a consommé de la codéine à une dose thérapeutique.

Durant l'arrêt cardiorespiratoire, les médecins ont pu enregistrer une activité cardiaque mais associée à une absence de pouls et une brève période d'arythmie ventriculaire. L'équipe médicale a injecté du bicarbonate de sodium pour traiter l'acidose et de la naloxone pour traiter les symptômes respiratoires de la mitragynine qui agit sur les récepteurs aux opiacés. La naloxone n'a pas montré de bénéfices directs. Les médecins ont réussi à rétablir une circulation sanguine spontanée après 1 heure de prise en charge.

Un scanner a montré une hernie cérébrale, puis a permis de constater une défaillance multiviscérale. L'équipe médicale décide de traiter la défaillance cardiaque en injectant une dose standard d'intralipide, qui aura pour effet d'améliorer l'oxygénation et la ventilation. Malgré une brève amélioration, la fonction cardiorespiratoire a continué à se détériorer, entraînant la défaillance de plusieurs organes dont le système nerveux. Avec l'accord de la famille, l'équipe médicale décide d'arrêter le traitement. Le patient est décédé dans les 12 h.(17)

2. Analyse

Les médecins ont déterminé que l'ingestion de Kratom est la cause directe de l'arrêt cardiorespiratoire qui a conduit au décès du patient. Lors du traitement mis place par les médecins, la naloxone n'a pas montré d'amélioration significative. Malgré l'effet antagoniste des récepteurs aux opiacés, les études sur des rats montraient une diminution des effets de la mitragynine après injection de naloxone. Le traitement par intralipide malgré son échec pour maintenir le patient en vie, a montré une diminution de l'insuffisance respiratoire causée par la mitragynine.

Les recommandations pour traiter un trouble du rythme cardiaque sont : l'injection d'un bolus initial d'intralipide de 1,5 mL/Kg puis une perfusion de 0,25 mL/kg sur 30 à 60 minutes. En pratique, des doses plus élevées peuvent être tolérées. Dans la littérature, il existe le cas d'une intoxication à l'amlodipine qui a été traitée par une injection d'intralipide. Deux litres d'intralipide ont été accidentellement injecté sur 60 minutes, cette posologie a été tolérée. Un traitement par insuline a été suggéré mais il n'a pas été mis place. L'injection d'insuline ayant fait ses preuves dans le traitement des troubles cardiaques causés par des principes actifs bloqueurs de canaux calciques.(56)

3. Conclusion

L'étude de ce cas a permis de mettre en évidence que la consommation de *Mitragyna speciosa* largement décrite par certains commerçants de Kratom comme bénigne peut être fatale, la toxicité cardiaque de la plante par blocage des canaux calciques semble être le principal danger. Cet article nous apprend également que le traitement de l'arythmie par injection d'intralipide peut faire partie du traitement d'un surdosage de mitragynine.

E. Cas n°5

1. Présentation

Un homme de 43 ans est hospitalisé après un épisode de convulsion. Le patient est également atteint de douleurs chroniques thoraciques. Le patient traitait ses douleurs avec de l'hydromorphone, il broyait les comprimés d'hydromorphone et les injectait par voie sous cutanée. Quand le patient ne pouvait plus avoir de l'hydromorphone, il traitait les douleurs avec du Kratom acheté sur internet.

Le patient a arrêté la consommation de d'hydromorphone en consommant une infusion de Kratom quatre fois par jour. Il éprouvait moins de somnolence avec le Kratom que lors du traitement par hydromorphone. Le patient a décidé d'associer du modafénil à sa consommation de Kratom pour diminuer la somnolence, ce qui a provoqué directement une crise d'épilepsie. A l'arrêt de la consommation de Kratom, le patient ressentait des symptômes de manque tels que des myalgies persistantes, des rhinorrhées et de l'insomnie jusque 10 jours après l'arrêt des prises. Son médecin décida de traiter les symptômes de sevrage au Kratom par du Suboxone.(57)

2. Analyse

Lorsque le patient utilisait le Kratom pour traiter les symptômes de sevrage des opiacés, le patient déclarait que le Kratom diminuait les douleurs et que le Kratom provoquait chez lui moins de somnolence que les opiacés. Les symptômes de sevrage au Kratom était décrit par le patient comme moins intenses que les symptômes associés au manque d'hydromorphone. Cependant le patient déclare que le syndrome de sevrage est plus long, plus persistant avec le Kratom qu'avec les autres opiacés.(57)

F. Cas n°6

1. Présentation

Le cas présenté est celui d'un homme de 42 ans, consommateur de Kratom, se présentant à une consultation chez son médecin généraliste car il se sent atteint d'une fatigue inhabituelle et sa libido est diminuée. Le patient déclare ne pas consommer de drogue ni d'hormone stéroïdienne de synthèse. La fonction thyroïdienne a été explorée et n'a pas montré d'anomalie chez ce patient.

Les taux plasmatiques de différentes hormones sont mesurés. Les analyses témoignent d'un taux anormalement bas de testostérone et d'un taux de prolactine plus élevé que la normale (tableau VIII). Dans les 2 mois suivants, les taux sériques de testostérone et de prolactine du patient sont redevenus conformes aux valeurs de référence, le patient déclare avoir eu une consommation de Kratom avant les premières analyses, une consommation qu'il a arrêtée par la suite.(58)

Tableau VIII : Mesure des taux sériques de prolactine, testostérone, LH, FSH et TSH d'un patient après une consommation de Kratom et après l'arrêt de cette consommation de Kratom(58)

	On Kratom	After Stopping	Reference Range
Prolactin	24	6	2.6-13 ng/mL
Testosterone	8.4	14.6	8.7-25.1 pg/mL
LH	6.8	ND	1-9 mIU/mL
FSH	7.7	ND	1-19 mIU/mL
TSH	0.77	ND	0.4-4.5 mIU/mL

Abbreviations: LH, luteinizing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; ND, not done.

2. Conclusion

L'étude de ce cas nous renseigne sur un des effets indésirables potentiels de la consommation de Kratom qui est l'augmentation de la prolactinémie. L'hyperprolactinémie peut avoir différentes origines, comme la présence d'un adénome sécrétoire ou une dysthyroïdie. L'usage de certains principes actifs peut provoquer une hyperprolactinémie, comme certains neuroleptiques, des inhibiteurs des canaux calciques, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou encore certains antiémétiques. Chez l'homme cet effet indésirable est plus difficilement détectable car les signes cliniques sont plus discrets. Chez l'homme cela se manifeste par une baisse de la libido. Chez la femme cela se manifeste le plus souvent par une irrégularité des cycles menstruels.

Il existe deux hypothèses sur le mécanisme physiopathologique à l'origine de cette hyperprolactinémie. D'une part la mitragynine par sa fixation sur les récepteurs aux opiacés provoquerait une augmentation de la prolactine et d'autre part différents composés de *Mitragyna speciosa* pourraient avoir des effets œstrogéniques. L'hypothèse la plus probable serait celle de la fixation aux récepteurs aux opiacés car il n'existe pas dans la littérature, de mentions d'effets œstrogéniques des composés de *Mitragyna speciosa*.(58)

CONCLUSION

Dans ce document nous avons abordé l'histoire de *Mitragyna speciosa*. Nous avons noté que cette plante est originaire d'Asie du Sud – Est et qu'elle est connue sous différents noms.

Cette plante est nommée *Mitragyna speciosa* par l'explorateur européen qui l'a découverte au XVIII^{ème} siècle. Elle est aussi connue sous le nom de Kratom, un terme dérivant du sanskrit.

Mitragyna speciosa est consommée traditionnellement en Thaïlande et en Malaisie. Les populations locales mâchent les feuilles de Kratom ou préparent des tisanes de Kratom. Ce produit est apprécié pour ses propriétés relaxantes à forte dose lors d'un usage récréatif. Les ouvriers de ces régions consomment du Kratom à faible dose pour ses vertus stimulantes dans le but de supporter des conditions de travail difficiles. Dans la culture asiatique, le Kratom possède de nombreuses vertus thérapeutiques parmi lesquelles nous pouvons citer le traitement des douleurs, des troubles de l'humeur, du diabète, de la diarrhée et de la dépendance aux opiacés. Le statut légal du Kratom varie d'un pays à un autre, il est interdit sous toutes ses formes en Thaïlande alors que sa culture est légale en Malaisie. En France, sa détention et son achat sont interdits depuis janvier 2020.

Mitragyna speciosa a franchi les frontières asiatiques, cette plante est aujourd'hui consommée en Amérique du Nord et en Europe. Plusieurs cas d'intoxication mortelle en lien avec une consommation de Kratom ont été rapportés alors que des sites internet de vente de Kratom présentent cette plante comme un complément alimentaire sans danger.

Nous avons abordé les caractéristiques botaniques de *Mitragyna speciosa*. Cette plante fait partie de la famille des Rubiaceae au même titre que le caféier. Les arbres peuvent atteindre une hauteur de 9 mètres et produisent des feuilles disposées en paires opposées et décussées comportant des nervures de couleur verte, rouge ou blanche selon la variété et l'origine géographique. Nous avons exposé les caractéristiques microscopiques de cette plante. Nous avons notamment détaillé les différentes couches cellulaires présentes dans la feuille : l'épiderme unicellulaire surmonté de trichomes, le mésophylle composé de parenchyme lacuneux et palissadique, les veines et les cristaux d'oxalate de calcium présents dans le mésophylle.

Plusieurs études statistiques nous ont permis de mieux connaître les raisons qui ont conduit certains patients en occident à consommer du Kratom et d'analyser le profil des consommateurs de Kratom en Asie et en Occident. Nous avons pu constater certaines différences dans les modes de consommation du Kratom selon le lieu. En Malaisie c'est la consommation de tisane de Kratom qui est la plus répandue, en Thaïlande la mastication de feuilles fraîches est majoritairement pratiquée. Aux États – Unis, c'est sous forme de poudre que l'on trouve le plus facilement du Kratom.

En étudiant les cibles moléculaires des principes actifs de *Mitragyna speciosa*, ainsi que différentes études menées, *in vitro* et *in vivo*, nous avons pu voir que certaines des vertus thérapeutiques supposées du Kratom ont une explication scientifique. La mitragynine est le principal alcaloïde, présent dans les feuilles de Kratom à hauteur de 66 % du taux d'alcaloïdes total, soit environ 0,85 g de mitragynine par feuille. La mitragynine est un agoniste non sélectif des récepteurs aux opiacés, un antagoniste de certains récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques et α -adrénergiques. C'est la stimulation des récepteurs morphiniques qui procure cet effet antalgique à la mitragynine. La stimulation des récepteurs morphiniques et l'action sur les systèmes sérotoninergiques, dopaminergiques et adrénnergiques donnent à la mitragynine des propriétés psychotropes. Nous avons également vu que la mitragynine a un rôle dans le mécanisme de l'inflammation en diminuant la production des COX donc des phénomènes inflammatoires et par extension participe à l'effet antalgique. La mitragynine a une action sur les récepteurs GLUT par la voie des PI3K, ce qui a pour effet de faciliter le transport du glucose vers l'intérieur des cellules. La mitragynine aurait un effet insuline-like pour lutter contre le diabète.

Nous constatons également l'influence de l'extrait de Kratom sur le développement de certaines colonies bactériennes, ce qui reste inexpliqué. Une expérience a mis en évidence le pouvoir bactériostatique de l'extrait de Kratom sur certaines colonies bactériennes : *Bacillus subtilis* et *Salmonella typhi*. Cette expérience ne tient pas lieu de preuve, mais elle fournit une possible explication sur l'utilisation, dans la culture asiatique, d'extrait de Kratom en cataplasme pour traiter les plaies.

Nous avons vu que cette plante représente de nombreux dangers. Sa consommation en grande quantité peut provoquer des troubles cardiologiques et neurologiques et une consommation à long terme peut provoquer des dommages hépatiques. Les consommateurs peuvent développer une accoutumance et une tolérance aux effets de cette plante. Ils peuvent aussi subir un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal des prises de Kratom. Dans certains cas, les plus graves, l'association à d'autres substances psychotropes sous prescription médicale ou non, peut être fatale. La toxicité cardiologique est également un danger lié directement au Kratom. La mitragynine agit sur les canaux potassiques des cellules conductrices du tissu cardiaque et peut potentiellement provoquer des arythmies. D'autre part la mitragynine est un inhibiteur de certains cytochromes, elle provoque notamment une puissante inhibition des CYP2D6 ce qui représente un risque d'interaction entre la mitragynine et certains traitements médicamenteux.

Décrite par certains comme une plante bénigne à l'utilisation ou comme un complément alimentaire servant à lutter contre l'anxiété ou la douleur nous avons démontré que la consommation de Kratom pouvait induire de nouvelles pathologies et pouvait conduire au décès. Dans le but de démontrer la dangerosité de la consommation de Kratom, nous avons illustré ce document d'une part avec des études sur la toxicité et d'autre part avec des cas existants dans la littérature, présentés comme des intoxications au Kratom.

Nous avons mis en évidence les différentes actions pharmacologiques du Kratom. Certaines propriétés représentent un intérêt thérapeutique. Le Kratom a un pouvoir antalgique semblable aux opiacés, un pouvoir anti – inflammatoire et diminuerait les symptômes d'un sevrage aux opiacés. La mitragynine présente dans le Kratom est un alcaloïde intéressant d'un point de vue pharmacologique car il stimule les récepteurs morphiniques sans passer par la voie des β -Arrestin. Cela diminue le risque d'apparition des effets indésirables des opiacés ainsi que la vitesse d'apparition du phénomène de tolérance. La possibilité d'utilisation du Kratom en France répond à des critères d'évaluation tel que l'efficacité, la qualité et la sécurité de l'administration de la plante, qui doivent être démontrées sur la base d'essais cliniques et pré-cliniques. Sur présentation d'un dossier complet contenant ces informations l'ANSM pourra éventuellement délivrer une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Pour obtenir l'AMM, la première étape nécessite de fournir un dossier contenant les informations chimiques et pharmaceutiques de la plante. Ces informations concernent les substances actives, leur nomenclature, leur structure et leurs propriétés pharmacologiques. La procédure de fabrication des extraits doit être détaillée ainsi que les procédures de contrôle des substances actives. Le dossier doit contenir les études de stabilité ainsi que le conditionnement.

Les essais pré – cliniques permettent de savoir si l'utilisation de la plante chez l'homme représente un risque acceptable. Des extraits de *Mitragyna speciosa* seront administré à des animaux dans le but d'étudier plusieurs paramètres : La toxicité aiguë, la toxicité chronique, l'impact de la plante sur la fonction de reproduction, le potentiel tératogène et cancérigène de la plante ainsi que le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de la plante.

Une fois que l'on a estimé, sur la base d'essai préclinique, que l'utilisation chez l'homme est possible, pour le commercialiser, le Kratom doit être soumis à un essai clinique en 4 phases.

- La phase 1 permettrait d'étudier la sécurité et la toxicité de la plante sur des individus sains, en traitant un petit nombre de personnes en bonne santé.
- La phase 2 permettrait d'évaluer l'efficacité du Kratom comme traitement antalgique, anti-inflammatoire ou contre le syndrome de sevrage au opiacés. Le Kratom serait testé sur un petit nombre de sujets malades.
- La phase 3 permettrait de comparer l'efficacité du Kratom à un placebo et au traitement de référence : le Kratom pourrait être comparé à la codéine en tant qu'antalgique ou à la buprénorphine en tant que traitement substitutif aux opiacés. Dans cette étude, c'est un grand nombre de sujets malades qui serait ciblé. Cette phase se déroulerait dans des hôpitaux en double aveugle.
- La phase 4 est la phase de surveillance post commercialisation.

Mitragyna speciosa est présente en Europe depuis peu de temps et si des études sont menées pour envisager sa commercialisation, cela durerait plusieurs décennies. Dans un futur proche le Kratom ne sera pas un médicament commercialisé. Cependant sa pharmacologie doit être connue par les professionnels de santé car il représente un danger pour la santé de ses usagers s'il est utilisé en tant que produit narcotique.

TABLE DES ILLUSTRATIONS :

Tableaux :

Tableau I : Résultat du test colorimétrique d'identification d'un extrait de *Mitragyna speciosa* en présence de différents solvants

Tableau II : Nombre estimé de consommateurs de drogues en Thaïlande (%)

Tableau III : Données de rendement d'extraction des alcaloïdes de feuilles de différentes variétés de *Mitragyna speciosa* : pourcentage m/m obtenu dans des feuilles fraîches ; pourcentage m/m d'alcaloïde obtenu dans un extrait méthanolique ; masse d'alcaloïde (mg) obtenue par gramme de feuilles fraîches

Tableau IV : Mesures des zones d'inhibition et des concentrations minimales d'inhibition MIC des extraits de *Mitragyna speciosa* sur les différentes souches bactériennes.

Tableau V : Compilation des résultats de différentes études pharmacocinétiques sur le rat et l'homme (C_{max} : Concentration maximum ; T_{max} : temps pour atteindre la C_{max} ; V_d : volume de distribution ; T_{1/2} : Temps de demi – vie ; K_e : Constante d'élimination)

Tableau VI : Les différents métabolites de la mitragynine

Tableau VII : Profil hématologique et biologique des utilisateurs réguliers de Kratom

Tableau VIII : Mesure des taux sériques de prolactine, testostérone, LH, FSH et TSH d'un patient après une consommation de Kratom et après l'arrêt de cette consommation de Kratom

Figures :

Figure 1 : Feuille de Kratom ressemblant selon Korthals à la mitre d'un évêque

Figure 2 : Portrait de l'explorateur hollandais Pieter Willem Korthals (1807 – 1892) qui a découvert la plante *Mitragyna speciosa*

Figure 3 : Photographies de *Mitragyna speciosa* ; a – Feuille de la plante ; b – Plante poussant à l'état naturel ; c et d – Plante en culture

Figure 4 : Graphique montrant l'augmentation des recherches sur Google sous les termes : « Kratom » ou « *Mitragyna speciosa* » de 2004 à 2016

Figure 5 : Arbre représentant la classification phylogénique des angiospermes

Figure 6 : Représentation schématique de différents éléments de *Mitragyna speciosa* : A. Feuille ; B. Jeunes tiges : stp., Stipule ; pt., Pétioles ; stp.s., Cicatrice de Stipule ; b., Bourgeon ; pt.s., Cicatrice de pétiole ; l., Lenticelle

Figure 7 : Représentation schématique de différents éléments de *Mitragyna speciosa* A. Section transversale du limbe de la feuille – B. Vue de surface de parenchyme palissadique – C. Îlots veineux – D. Vue de surface de l'épiderme supérieur de la feuille – E. Vue de surface de l'épiderme inférieur de la feuille. b. s. gaine ; ca. ox. Oxalate de calcium ; l. ep. Épiderme inférieur ; pal. Parenchyme palissadique ; sp. m. parenchyme lacuneux ; st. Stomate ; tr. Trichome ; up. ep. Épiderme supérieur ; v. Veine

Figure 8 : Représentation schématique d'éléments isolés de *mitragyna speciosa* : a. vaisseaux trichoïdaux de la nervure centrale de la feuille ; b. vaisseaux trichoïdaux des tiges ; c. vaisseaux de xylème de la nervure centrale de la feuille ; d. fibre de xylème de la tige ; e. fibre de phloème de la tige

Figure 9 : Observation de poudre de feuille de *Mitragyna speciosa* au microscope : (a) groupe de fibres ($\times 10$) ; (b) cellules parenchymateuses ($\times 100$) ; (c) fragments de vaisseaux à piqûres longitudinales ($\times 20$) ; (d) fragment de vaisseau épaissi en spirale ($\times 20$) ; (e) trichome unicellulaire non glandulaire ($\times 100$) ; (f) cellules d'épiderme ($\times 20$)

Figure 10 : Photographies représentant deux types de Kratom, l'une avec des feuilles présentant des nervures vertes, l'autre présentant des nervures rouges

Figure 11 : Graphique représentant le nombre d'expositions au Kratom aux États – Unis déclarées au National Poison Data System (NPDS) du 1^{er} janvier 2011 au 31 juillet 2018

Figure 12 : Structure chimique des alcaloïdes du Kratom

Figure 13 : Proportion en pourcentage de chaque alcaloïde sur la quantité en alcaloïde totale de la feuille

Figure 14 : Représentation schématique de l'isolement de la mitragynine à partir de feuilles de *Mitragyna speciosa*

Figure 15 : Schéma de la structure d'un récepteur aux opiacés et mécanisme menant à une analgésie par stimulation de ce récepteur

Figure 16 : Rôle de la voie de signalisation PI3K dans le transport du glucose dans la cellule

Figure 17 : Schéma décrivant l'activité cytotoxique de *Mitragyna speciosa*

Figure 18 : Mesure de la diminution des mouvements intestinaux d'un intestin de lapin plongé dans une solution de mitragynine

Figure 19 : Mesure des contractions d'un muscle gastrocnémien de grenouille après stimulation, image du haut le muscle est plongé dans une solution de mitragynine ; image du bas le muscle est plongé dans une solution de Ringer.

Figure 20 : Mesure des variations de la fréquence de contraction du muscle cardiaque d'un cœur de grenouille ; A : de la mitragynine est injectée dans le système ; B : de la solution de Ringer est injectée dans le système

Figure 21 : Mesure de l'impact d'une injection de 2,5 mg de mitragynine sur la pression artérielle chez un chat

Figure 22 : Effet de *Mitragyna speciosa*, de l'aspirine, du celecoxib et de Lipopolysaccharides sur l'expression de Cox – 2

Figure 23 : Les effets de la mitragynine, des lipopolysaccharides, du celecoxib, de l'aspirine et l'indométacine sur la production de PGE₂ dans des macrophages RAW264.7

Figure 24 : Effet de la mitragynine et de la morphine administrées par voie intrapéritonéale à des rats sur le temps de réponse à un stimulus nociceptif dans le test HPT

Figure 25 : Effet antalgique de la mitragynine administrée en association avec différents antagonistes des récepteurs aux opiacés

Figure 26 : Effet de la mitragynine sur l'immobilité de la souris dans le test de la nage forcée, durée d'immobilité en fonction des traitements chez la souris

Figure 27 : Effet de la mitragynine (5 mg/kg ; 10 mg/kg ; 30 mg/kg), de la fluoxétine et de l'amitryptiline sur l'immobilité dans le test de la suspension par la queue chez la souris

Figure 28 : Effet de la mitragynine (5 mg/kg ; 10 mg/kg ; 30 mg/kg), de la fluoxétine et de l'amitryptiline sur la concentration sérique de corticostérone dans le test de la nage forcée chez la souris

Figure 29 : Effet de la mitragynine (5 mg/kg ; 10 mg/kg ; 30 mg/kg), de la fluoxétine et de l'amitryptiline sur la concentration sérique de corticostérone dans le test de la suspension par la queue chez la souris

Figure 30 : Effet de la mitragynine sur le score d'escalade en fonction de la dose administrée

Figure 31 : Durée de la catalepsie chez la souris en fonction de la dose de mitragynine administrée

Figure 32 : Nombre d'interactions sociales entre des souris en fonction de la dose de mitragynine administrée

Figure 33 : (A) : Pourcentage de mitragynine restant après incubation avec les différentes isoformes des CYP, l'efficacité des CYP est contrôlée grâce à la présence du substrat de référence de chaque CYP450 ; (B) : Formation de 7-hydroxymitragynine en fonction de la présence des différentes isoformes des CYP450

Figure 34 : Mesure du potentiel d'action dans les cellules montrant un trouble de la repolarisation dans les cellules où la mitragynine est injectée

1. CINSI E, MARTINOTTI G, SIMONATO P, SINGH D, DEMETROVICS Z, ROMAN-URRESTARAZU A, ET AL.
Following “the Roots” of Kratom (*Mitragyna speciosa*): The Evolution of an Enhancer from a Traditional Use to Increase Work and Productivity in Southeast Asia to a Recreational Psychoactive Drug in Western Countries.
Biomed Res Int [Internet]. 2015 [cité 27 oct 2019];2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4657101/>

2. RAFFA RB.
Kratom and Other Mitragynines: The Chemistry and Pharmacology of Opioids from a Non-Opium Source.
CRC Press; 2014. 356 p.

3. HASSAN Z, MUZAIMI M, NAVARATNAM V, YUSOFF NHM, SUHAIMI FW, VADIVELU R, ET AL.
From Kratom to mitragynine and its derivatives: Physiological and behavioural effects related to use, abuse, and addiction.
Neuroscience & Biobehavioral Reviews. févr 2013;37(2):138-51.

4. BROWN PN, LUND JA, MURCH SJ.
A botanical, phytochemical and ethnomedicinal review of the genus *Mitragyna* korth: Implications for products sold as kratom.
J Ethnopharmacol. 18 avr 2017;202:302-25.

5. VELTRI C, GRUNDMANN O.
Current perspectives on the impact of Kratom use.
Subst Abuse Rehabil. 1 juill 2019;10:23-31.

6. YA K, TANGAMORNSUKSAN W, SCHOLFIELD CN, METHANEETHORN J, LOHITNAVY M.
Pharmacokinetics of mitragynine, a major analgesic alkaloid in kratom (*Mitragyna speciosa*): A systematic review.
Asian J Psychiatr. juin 2019;43:73-82.

7. MEIRELES V, ROSADO T, BARROSO M, SOARES S, GONÇALVES J, LUIS Â, ET AL.
Mitragyna speciosa: Clinical, Toxicological Aspects and Analysis in Biological and Non-Biological Samples.
Medicines (Basel) [Internet]. 4 mars 2019 [cité 27 oct 2019];6(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473843/>

8. SINGH D, NARAYANAN S, VICKNASINGAM B.
Traditional and non-traditional uses of Mitragynine (Kratom): A survey of the literature.
Brain Research Bulletin. sept 2016;126:41-6.

9. SAINGAM D, ASSANANGKORNCHAI S, GEATER AF, BALTHIP Q.
Pattern and consequences of krathom (*Mitragyna speciosa* Korth.) use among male villagers in southern Thailand: A qualitative study.
International Journal of Drug Policy. juill 2013;24(4):351-8.

10. PROZIALECK WC, AVERY BA, BOYER EW, GRUNDMANN O, HENNINGFIELD JE, KRUEGEL AC, ET AL.
Kratom policy: The challenge of balancing therapeutic potential with public safety.
International Journal of Drug Policy. 1 août 2019;70:70-7.
11. ANSM.
Inscription du kratom sur la liste des psychotropes - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 janv 2020].
Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Inscription-du-kratom-sur-la-liste-des-psychotropes-Point-d-Information>
12. MANSE M.
Kennis is macht: de veelzijdige expedities van botanicus Pieter Willem Korthals (1807–1892).
Studium. 12 août 2013;6:42.
13. HENNINGFIELD JE, FANT RV, WANG DW.
The abuse potential of kratom according the 8 factors of the controlled substances act: implications for regulation and research.
Psychopharmacology (Berl). 2018;235(2):573-89.
14. SINGH D, NARAYANAN S, VICKNASINGAM B, CORAZZA O, SANTACROCE R, ROMAN-URRESTARAZU A.
Changing trends in the use of kratom (*Mitragyna speciosa*) in Southeast Asia.
Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2017;32(3):e2582.
15. COLE TCH, HILGER HH, STEVENS PF.
Angiosperm phylogeny.
Freie Universität Berlin; 2019.
16. WILLIAMS RS, NIKITIN D.
The Internet market for Kratom, an opioid alternative and variably legal recreational drug.
International
Journal of Drug Policy. 1 avr 2020;78:102715.
17. AGGARWAL G, ROBERTSON E, MCKINLAY J, WALTER E.
Death from Kratom toxicity and the possible role of intralipid.
J Intensive Care Soc. févr 2018;19(1):61-3.
18. BOFFA L, GHE C, BARGE A, MUCCIOLI G, CRAVOTTO G.
Alkaloid Profiles and Activity in Different *Mitragyna speciosa* Strains.
Natural Product Communications. sept 2018;13(9):1111-6.
19. SHELLARD E.
The mitragyna species of asia part v
School of Pharmacy, Chelsea College of science and Technology, London

20. RANGGASAMY R, GHAFAR ZA, JEAN SW, HUSSAIN H, JAPRI N, BADRON UH, ET AL.
Herbal monograph methodology for identification of *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil. leaves. :7.
21. GLOBINMED
Mitragyna speciosa (Korth.) Havil [Internet]. [cité 11 août 2020]. Disponible sur: https://www.globinmed.com/index.php?option=com_content&view=article&id=105563:mitragyna-speciosa-korth-havil-105563&catid=209&Itemid=143
22. SAWITRI ASSANANGKORNCHAI MD, APINUN ARAMRATTANA MD, PERNGPARN U, KANATO M, KANIKA N, AYUDHYA ASN.
Current situation of substance-related problems in Thailand.
23. GRUNDMANN O.
Patterns of Kratom use and health impact in the US-Results from an online survey. *Drug Alcohol Depend.* 01 2017;176:63-70.
24. EGGLESTON W, STOPPACHER R, SUEN K, MARRAFFA JM, NELSON LS.
Kratom Use and Toxicities in the United States. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2019;39(7):775-7.
25. KAMBLE SH, SHARMA A, KING TI, BERTHOLD EC, LEON F, MEYER PKL, ET AL.
Exploration of cytochrome P450 inhibition mediated drug-drug interaction potential of kratom alkaloids. *Toxicol Lett.* 1 févr 2020;319:148-54.
26. RAMANATHAN S, PARTHASARATHY S, MURUGAIYAH V, MAGOSSO E, TAN SC, MANSOR SM.
Understanding the Physicochemical Properties of Mitragynine, a Principal Alkaloid of *Mitragyna speciosa*, for Preclinical Evaluation. *Molecules.* 18 mars 2015;20(3):4915-27.
27. PUBCHEM
Mitragynine | C₂₃H₃₀N₂O₄ - [Internet]. [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mitragynine#section=WIPO-IPC>
28. MCDONALD J, LAMBERT DG.
Opioid receptors. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 1 févr 2005;5(1):22-5.
29. SHAMIMA AR, FAKURAZI S, HIDAYAT MT, HAIRUSZAH I, MOKLAS MAM, ARULSELVAN P.
Antinociceptive action of isolated mitragynine from *Mitragyna Speciosa* through activation of opioid receptor system. *Int J Mol Sci.* 2012;13(9):11427-42.

30. KRUEGEL AC, UPRETY R, GRINNELL SG, LANGRECK C, PEKARSKAYA EA, LE ROUZIC V, ET AL.
7-Hydroxymitragynine Is an Active Metabolite of Mitragynine and a Key Mediator of Its Analgesic Effects.
ACS Cent Sci. 26 juin 2019;5(6):992-1001.
31. RAEHAL KM, BOHN LM.
The role of beta-arrestin2 in the severity of antinociceptive tolerance and physical dependence induced by different opioid pain therapeutics.
Neuropharmacology. janv 2011;60(1):58-65.
32. EASTLACK SC, CORNETT EM, KAYE AD.
Kratom-Pharmacology, Clinical Implications, and Outlook: A Comprehensive Review.
Pain Ther. 28 janv 2020;
33. VARADI A, MARRONE GF, PALMER TC, NARAYAN A, SZABO MR, LE ROUZIC V, ET AL.
Mitragynine/Corynantheidine Pseudoindoxyls As Opioid Analgesics with Mu Agonism and Delta Antagonism, Which Do Not Recruit β -Arrestin-2.
J Med Chem. 22 sept 2016;59(18):8381-97.
34. VIJEEPALLAM K, PANDY V, KUNASEGARAN T, MURUGAN DD, NAIDU M.
Mitragyna speciosa Leaf Extract Exhibits Antipsychotic-Like Effect with the Potential to Alleviate Positive and Negative Symptoms of Psychosis in Mice.
Front Pharmacol. 2016;7:464.
35. BAUER CK, SCHWARZ JR.
Ether-à-go-go K⁺ channels: effective modulators of neuronal excitability.
J Physiol (Lond). 01 2018;596(5):769-83.
36. LU J, WEI H, WU J, JAMIL MFA, TAN ML, ADENAN MI, ET AL.
Evaluation of the cardiotoxicity of mitragynine and its analogues using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes.
PLoS ONE. 2014;9(12):e115648.
37. UTAR Z, MAJID MIA, ADENAN MI, JAMIL MFA, LAN TM.
Mitragynine inhibits the COX-2 mRNA expression and prostaglandin E2 production induced by lipopolysaccharide in RAW264.7 macrophage cells.
Journal of Ethnopharmacology. juin 2011;136(1):75-82.
38. HAJDUCH É.
Transport de glucose dans les tissus sensibles à l'insuline : implication de la protéine kinase B.
Med Sci (Paris). 2001;17(10):1084.
39. PURINTRAPIBAN J, KEAWPRADUB N, KANSENALAK S, CHITTRAKARN S, JANCHAWEE B, SAWANGJAROEN K.
Study on glucose transport in muscle cells by extracts from Mitragyna speciosa (Korth) and mitragynine.
Nat Prod Res. sept 2011;25(15):1379-87.

40. AZIZI J, ISMAIL S, MORDI MN, RAMANATHAN S, SAID MIM, MANSOR SM. In vitro and in vivo effects of three different *Mitragyna speciosa* korth leaf extracts on phase II drug metabolizing enzymes--glutathione transferases (GSTs). *Molecules*. 20 janv 2010;15(1):432-41.
41. PARTHASARATHY S, BIN AZIZI J, RAMANATHAN S, ISMAIL S, SASIDHARAN S, SAID MIM, ET AL. Evaluation of antioxidant and antibacterial activities of aqueous, methanolic and alkaloid extracts from *Mitragyna speciosa* (Rubiaceae family) leaves. *Molecules*. 9 oct 2009;14(10):3964-74.
42. SAIDIN NA. Cytotoxicity of extract of Malaysian *Mitragyna speciosa* Korth and its dominant alkaloid mitragynine
43. KHEM SG. Observations on the pharmacology of mitragynine. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* [Internet]. 12 juin 1932 [cité 13 juin 2020];46(3). Disponible sur: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.998.7074&rep=rep1&type=pdf>
44. FARAH IDAYU N, TAUFIK HIDAYAT M, MOKLAS MAM, SHARIDA F, NURUL RAUDZAH AR, SHAMIMA AR, ET AL. Antidepressant-like effect of mitragynine isolated from *Mitragyna speciosa* Korth in mice model of depression. *Phytomedicine*. 15 mars 2011;18(5):402-7.
45. TRAKULSRICHAI S, SATHIRAKUL K, AUPARAKKITANON S, KRONGVORAKUL J, SUEAJAI J, NOUMJAD N, ET AL. Pharmacokinetics of mitragynine in man. *Drug Des Devel Ther*. 29 avr 2015;9:2421-9.
46. ILMIE MU, JAAFAR H, MANSOR SM, ABDULLAH JM. Subchronic toxicity study of standardized methanolic extract of *Mitragyna speciosa* Korth in Sprague-Dawley Rats. *Front Neurosci* [Internet]. 17 juin 2015 [cité 13 avr 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470260/>
47. SINGH D, MÜLLER CP, MURUGAIYAH V, HAMID SBS, VICKNASINGAM BK, AVERY B, ET AL. Evaluating the hematological and clinical-chemistry parameters of kratom (*Mitragyna speciosa*) users in Malaysia. *Journal of Ethnopharmacology*. mars 2018;214:197-206.

48. JOHNSON LE, BALYAN L, MAGDALANY A, SAEED F, SALINAS R, WALLACE S, ET AL.
The Potential for Kratom as an Antidepressant and Antipsychotic.
Yale J Biol Med. 29 juin 2020;93(2):283-9.
49. ANSM.
Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2019; Disponible sur:
https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0002510e4ab3a9c13793a1fdc0d4c955.pdf
50. ANSM.
Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur:
[https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
51. WANG C, WALKER AE.
Fatal Mitragynine-Associated Toxicity in Canada: A Case Report and Review of the Literature.
Acad Forensic Pathol. juin 2018;8(2):340-6.
52. CASTILLO A, PAYNE JD, NUGENT K.
Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome after kratom ingestion.
Proc (Bayl Univ Med Cent). juill 2017;30(3):355-7.
53. TAVAKOLI HR, BUCHHOLZ AC, KABIR IK, DEB A, GAYK JN.
Kratom: A New Product in an Expanding Substance Abuse Market.
Fed Pract. nov 2016;33(11):32-6.
54. BETHESDA
Kratom. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. 2012 [cité 18 nov 2019]. Disponible sur:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548231/>
55. MACKAY L, ABRAHAMS R.
Novel case of maternal and neonatal kratom dependence and withdrawal.
Can Fam Physician. févr 2018;64(2):121-2.
56. ENGBRETSSEN KM, KACZMAREK KM, MORGAN J, HOLGER JS.
High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning.
Clin Toxicol (Phila). avr 2011;49(4):277-83.
57. BOYER EW, BABU KM, ADKINS JE, MCCURDY CR, HALPERN JH.
Self-treatment of opioid withdrawal using kratom (*Mitragynia speciosa korth*).
Addiction. juin 2008;103(6):1048-50.
58. LABRYER L, SHARMA R, CHAUDHARI KS, TALSANIA M, SCOFIELD RH.
Kratom, an Emerging Drug of Abuse, Raises Prolactin and Causes Secondary Hypogonadism: Case Report.
J Investig Med High Impact Case Rep. déc 2018;6:1-3.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 2 novembre 2020

FACULTE DE PHARMACIE

26 OCT. 2020

ARRIVEE

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Paul GENOIS</p> <p><u>Sujet :</u></p> <p><i>Mitragyna speciosa</i> : Aspect botanique, historique, chimique et toxicologique</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : Mme D. LAURAIN-MATTAR, Professeur Directeur : Mme D. LAURAIN-MATTAR, Professeur Juges : Mme D. CASPARD, Pharmacien Mme R. SPINA, Maître de conférences Mme C. BURTON, Pharmacien</p>	<p>Vu, Nancy, le 30/09/2020</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p>M.  M. </p>
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 08.10.2020</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p> Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p>Vu, Nancy, le 23.10.2020</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 11483 C</p>

N° d'identification :

TITRE

MITRAGYNA SPECIOSA : ASPECT BOTANIQUE, HISTORIQUE, CHIMIQUE ET TOXICOLOGIQUE

Thèse soutenue le 2 novembre 2020

Par Paul GENOIS

RESUME :

Mitragyna speciosa aussi connue sous le nom de Kratom est une plante qui appartient à la famille des Rubiaceae. Cette plante est largement consommée dans certains pays du Sud - Est asiatique tels que la Thaïlande et la Malaisie. Cette plante est utilisée traditionnellement dans ces pays comme stimulant pour lutter contre la fatigue et pour ses vertus thérapeutiques. *Mitragyna speciosa* est une plante riche en alcaloïdes. La mitragynine est l'alcaloïde du Kratom principalement responsable de son action pharmacologique. La mitragynine agit notamment sur les récepteurs aux opiacés, lui conférant un pouvoir antalgique. Selon certaines croyances, le Kratom permettrait de lutter contre d'autres affections, tels que le diabète, la diarrhée, les infections, la dépression, l'anxiété et les symptômes de sevrage aux opiacés. Le Kratom a une action psychotrope, c'est pourquoi il est aussi consommé de façon récréative en Asie, posant un véritable problème de santé publique car sa consommation peut entraîner une toxicomanie. Le Kratom a franchi les frontières de l'Asie pour être consommé par certains occidentaux. Le Kratom a attiré l'attention des autorités sanitaires de plusieurs pays car de nombreux cas d'intoxications ont été rapportés. Des décès dus directement ou indirectement à une consommation de Kratom ont été rapportés aux États - Unis. En France le Kratom a été placé par l'ANSM sur la liste des substances psychotropes, la rendant interdite à la détention sur le territoire

MOTS CLES : Mitragyna speciosa, Mitragynine, Kratom

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Mme Dominique LAURAIN-MATTAR</u>	Laboratoire de pharmacognosie	Bibliographique

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---