



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-theses-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>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2008

FACULTE DE PHARMACIE



**ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE D'UNE PLANTE MAL
CONNUE DANS LES PAYS OCCIDENTAUX :**

Catha edulis, Forsk.

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 Mai 2008

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Jennifer DIDIER**
née le 03 Octobre 1981 à Laxou (54)

Membres du Jury

Président : Mme. Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. Hervé HENRY, Pharmacien répartiteur- Pont-à-Mousson
M. Jean-François BRUELLE, Pharmacien- Saint-Dié-Des-Vosges

BU PHARMA-ODONTOL



D

104 079147 2

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2008

FACULTE DE PHARMACIE

**ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE D'UNE PLANTE MAL
CONNUE DANS LES PAYS OCCIDENTAUX :
Catha edulis, Forsk.**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 Mai 2008

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Jennifer DIDIER**
née le 03 Octobre 1981 à Laxou (54)

Membres du Jury

Président : Mme. Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. Hervé HENRY, Pharmacien répartiteur– Pont-à-Mousson
M. Jean-François BRUELLE, Pharmacien- Saint-Dié-Des-Vosges

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN
Chantal FINANCE
Vice-Doyen
Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales
Janine SCHWARTZBROD
Responsable de la Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la Commission Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :	Gérald CATAU
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du CEPH : (Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)	Jean-Michel SIMON
Doyen Honoraire : Claude VIGNERON	Professeur Emérite : Gérard SIEST
Professeurs Honoraires	Maîtres de Conférences Honoraires
Roger BONALY Thérèse GIRARD Maurice HOFFMAN Michel JACQUE Lucien LALLOZ Pierre LECTARD Vincent LOPPINET Marcel MIRJOLET François MORTIER Maurice PIERFITTE Louis SCHWARTZBROD	Marie-Claude FUZELLIER Marie-Andrée IMBS Marie-Hélène LIVERTOUX Jean-Louis MONAL Marie-France POCHON Anne ROVEL Maria WELLMAN-ROUSSEAU Assistante Honoraire Madame BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Alain ASTIER (en disponibilité)	Pharmacie clinique
Jeffrey ATKINSON	Pharmacologie
Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU.....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie
Pierre LEROY.....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT.....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....	Chimie thérapeutique
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS.....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN.....	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON.....	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....	Parasitologie
Mariette BEAUD.....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN.....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX.....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Gérald CATAU.....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Bernard DANGIEN.....	Botanique, Mycologie
Dominique DECOLIN.....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY.....	Chimie thérapeutique

François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL.....	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE.....	Hématologie
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Stéphanie MARCHAND.....	Chimie physique
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Patrick MENU.....	Physiologie
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER.....	Sémiologie
-------------------------	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD.....	Anglais
-------------------------	---------

ASSISTANT

Annie PAVIS.....	Bactériologie
------------------	---------------

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ (SCD)

Anne-Pascale PARRET.....	Directeur
Frédérique FERON.....	Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé 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 ».

Madame Dominique LAURAIN-MATTAR :

Merci d'avoir accepté de diriger cette étude et d'avoir pu répondre aux impératifs de temps qui m'étaient fixés.

Monsieur Hervé HENRY :

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, je suis fière d'être jugée par vous aujourd'hui... Merci pour toutes ces années et les souvenirs que j'en garde.

Monsieur Jean-François BRUELLE :

Merci d'avoir pris le temps de juger mon travail, merci à vous et à toute votre équipe de m'avoir appris les bases de mon métier.

A Jean-Michel, qui m'a permis de découvrir le khat et sans qui ce travail n'aurait sans doute jamais existé,

A mes parents, Philippe et Dolorès, mes frères et sœurs, Johann, Charles-Henri, Léa et Jules, qui m'ont toujours soutenue et encouragée dans mes choix, et qui m'ont appris la persévérance... Merci à Jules pour avoir mis son ordinateur à ma disposition durant plusieurs mois...

...A Marie, la sœur aînée que je n'ai pas, à Julia,

A Michelle et Nicole, mes grand-mères, pour leur bienveillance,

A tous ceux qui m'ont permis d'apprendre mon métier aux différentes étapes de mon cursus, mes professeurs, mes maîtres de stages et employeurs, merci à Jo...

A Zoé, Martin et Achille,

A Cécile, Marion, Alice, Caroline, Bogdan et Mathilde, à mes amis en général,

A Raymond et Robert, ils seraient fiers, j'en suis certaine.

A Geoffray enfin, qui a su me soutenir dans les moments difficiles et tout au long de mes études... Merci choune.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	4
I. Présentation (Historique et usages à travers le monde).	6
I.1. Emplois traditionnel dans la corne de l’Afrique.	6
I.1.1. Légende et littérature.....	6
I.1.2. Modalité de consommation du khat	10
I.1.3. Description d'une séance de khat. D’après J. FLEURENTIN.....	12
I.2. Aspects socio-économiques	16
I.2.1. Répercussions individuelles.....	18
I.2.2. Répercussions familiales et relationnelles	19
I.2.3. Les répercussions au travail	21
I.2.4. Aspects Economiques.....	22
I.3. Situation dans les pays occidentaux.....	24
I.3.1. Situation en Europe et aux Etats-Unis.....	24
I.3.2. Position et orientation de l’OMS.....	30
II. Description botanique	36
II.1. Données systématiques	36
II.2. Description botanique du khat.....	37
II.2.1. Caractères généraux de l’ordre des Célastrales.....	37
II.2.2. Le khat	38
II.2.2.1. La jeune plante feuillée	38
II.2.2.2. Les feuilles	39
II.2.2.3. L’inflorescence.....	43
II.2.2.4. Le disque floral	44
II.2.2.5. Le fruit et les graines	44
II.3. Répartition géographique	45
II.4. Culture et récolte du khat	48
III. Etudes chimiques.....	52
III.1. Définition alcaloïdes /protoalcaloïdes.....	52

III.2. Généralités historiques	53
III.3. Les alcaloïdes	59
III.3.1 Les phénylalkylamines.....	59
III.3.1.1 Les phénylpropylamines.....	59
III.3.1.2 Les phénylpentylamines	63
III.3.2 Les cathédulines	64
III.4. Les autres composés	66
III.4.1. Les tanins :	66
III.4.2. Les flavonoïdes	66
III.4.3. Vitamines et éléments minéraux :	67
III.4.4. Sucres et acides aminés.....	68
III.4.5 Huile essentielle	68
IV. Pharmacologie, clinique et toxicologie	71
IV.1. Aspect pharmacologique	71
IV.1.1.Métabolisme des alcaloïdes.....	71
IV.1.2. Effets au niveau du système nerveux central	76
IV.1.3.Effets somatiques.....	82
IV.1.3.1.Action cardio-vasculaire.....	82
IV.1.3.2.Effets sur le système reproducteur.....	85
IV.1.3.3.Autres effets.....	87
IV.1.4.Effets comportementaux	89
IV.1.4.1 Pouvoir stimulant.....	89
IV.1.4.2. Effet anoréxigène	91
IV.2. Aspects cliniques.....	92
IV.2.1. Effets psychiques.....	93
IV.2.1.1 Phase tonique.....	93
IV.2.1.2. Phase dépressive.....	94
IV.2.2. Effets neurologiques	95
IV.2.3. Effets cardio-respiratoires.....	95
IV.2.4.Effets digestifs	96
IV.2.5. Effets génito-urinaires.....	98
IV.2.6. Effets chez la femme enceinte ou allaitante.....	99
IV.2.7. Autres effets.....	100
IV.3.Toxicologie	101

IV.3.1Généralité.....	101
IV.3.2.Intoxications aiguës.....	102
IV.3.3.Intoxications chroniques.....	106
IV.3.3.1.Manifestations générales.....	106
IV.3.3.2.Pouvoir cancérigène.....	107
IV.3.4.Traitement.....	108
CONCLUSION.....	110
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	111

Liste des figures

- Figure 1 : Vendeuse de khat sur le marché éthiopien
- Figure 2 : Déroulement d'une séance de khat dans le Mufredge.
- Figure 3 : Un khateur. Le khat forme une chique qui déforme la joue.
- Figure 4 : Evolution des quantités de khat saisies sur le territoire français de 2000 à 2006 (en kg)
- Figure 5 et 6 : Saisies de khat par la Direction Générale des Douanes et Droits Indirects-2006
- Figure 7 : Extraits de l'enquête mondiale de l'OMS sur les comportements de santé des enfants d'âge scolaire.
- Figure 8 : Jeune plante feuillée de khat, *Catha edulis*
- Figure 9 : Feuille de khat, *Catha edulis*
- Figure 10 : Section transversale d'une feuille de khat, *Catha edulis*
- Figure 11 : Eléments caractéristiques de la poudre de khat, *Catha edulis*.
- Figure 12 : Inflorescence de khat, *Catha edulis*.
- Figure 13 : Situation géographique des pays producteurs et consommateurs de khat
- Figure 14: Répartition géographique des cultures de khat au Yémen
- Figure 15 : (+)-Norpseudoéphédrine
- Figure 16 : Schéma d'extraction du khat selon Szendrei (1980)
- Figure 17 : CATHINONE (= (-)-alpha-amino-propionophénone)
- Figure 18 : AMPHETAMINE
- Figure 19 : La CATHINE ((+) norpseudoéphédrine)
- Figure 20 : Réduction de la cathinone en cathine
- Figure 21 : EPHEDRINE
- Figure 22 : 3,6-diméthyl-2,5-diphénylpyrazine
- Figure 23 : 1-phényl-1,2-propanedione
- Figure 24: Structure des phénylpentylamines
- Figure 25 : Structure de l'Euonyminol et de quelques cathédulines.
- Figure 26 : Structure des flavonoïdes du khat
- Figure 27 : Concentrations plasmatiques de cathinone en fonction du temps chez 5 volontaires après une séance de « khatisme »
- Figure 28 : Concentration plasmatique moyenne en cathinone, noréphédrine et norpseudoéphédrine après ingestion de feuilles de khat

- Figure 29 : Concentrations plasmatiques moyennes après ingestion de feuilles de khat et après administration de cathinone pure
- Figure 30 : Métabolisme de la cathinone
- Figure 31 : Effet de la cathinone et de l'amphétamine sur la libération de dopamine à partir du noyau accumbens chez le rat, in vitro (31-a) et in vivo (31-b)
- Figure 32 : Effets chez l'homme de la mastication de khat (équivalent à 0.8 mg de cathinone/kg) et d'un placebo sur la pression artérielle (PA) diastolique et systolique
- Figure 33 : Angiogramme par IRM. L'artère cérébrale centrale gauche est invisible, signe d'une occlusion thrombotique.

Liste des tableaux

- Tableau 1 : Evolution des quantités saisies (en kg) de différentes drogues sur le territoire français de 2000 à 2006
- Tableau 2 : Lieux de saisies de khat et nombre d'affaires traitées en 2006.

INTRODUCTION

Parmi les nombreuses substances utilisées à des fins récréatives à travers le monde, le khat, *Catha edulis* Forsk, est sans doute l'une des moins connues, notamment dans les pays occidentaux. Le but de cette recherche bibliographique est de rassembler les connaissances et synthétiser les différentes études portant sur le sujet, afin de déterminer l'impact de cette drogue sur la santé, et connaître l'action des substances issues de cette plante, pour déterminer leur éventuel intérêt thérapeutique.

La première partie de ce travail sera consacré à l'historique de cette plante et à son usage à travers le monde. Nous aborderons notamment son emploi traditionnel dans la corne de l'Afrique, région productrice du khat, et les répercussions socio-économiques locales de son usage. Puis nous aborderons l'utilisation du khat dans le monde occidental, notamment en France, où cette pratique est interdite, ainsi que la position de l'OMS sur le sujet.

Nous aborderons ensuite l'aspect botanique, avec notamment la description de la plante, puis la répartition géographique des cultures. Enfin, nous aborderons les méthodes de cultures et de récolte.

La troisième partie de ce travail sera consacré à l'étude chimique. Nous définirons le terme d'alcaloïde, et nous aborderons les différentes étapes qui ont conduit à la découverte de la composition de la plante. Puis nous décrirons ces divers éléments chimiques.

Enfin, la dernière partie permettra de décrire les aspects pharmacologiques, cliniques et toxicologiques de l'usage de cette plante. Nous décrirons notamment le métabolisme des alcaloïdes du khat, les répercussions aux niveaux cellulaire, somatique et comportemental. L'aspect clinique décrira entre autres les effets psychiques et neurologiques, ainsi que les effets cardio-respiratoires, digestifs et génito-urinaires. Enfin la toxicologie nous permettra d'aborder les manifestations des intoxications aiguës et chroniques relatives à l'usage régulier du khat.

I. PRESENTATION (HISTORIQUE ET USAGES A TRAVERS LE MONDE)

I. Présentation (Historique et usages à travers le monde).

I.1. Emplois traditionnel dans la corne de l'Afrique.

I.1.1. Légende et littérature.

La diversité des lieux de culture de *Catha edulis* s'est traduite par l'existence de nombreuses dénominations pour désigner cette plante.

Ainsi en Somalie et en Ethiopie, il est appelé Ciat, Gat, Tschat, Katha ou encore Miraa, Mirungi, Mulungi au Kenya, en Ouganda et en Tanzanie. Le terme de Khat, d'origine arabe, étant le plus répandu, c'est cette orthographe qui sera retenue.

Les origines du khat demeurent difficiles à établir avec certitude d'autant qu'il n'existe aucun document ancien capable de préciser l'origine exacte de la culture et de l'usage du khat.

La légende prend donc très souvent le pas sur la réalité comme en témoignent nombre de récits transmis de génération en génération.

Ainsi certains évoquent l'histoire de ce berger yéménite ou abyssin nommé *Awzulkernayien*, qui avait remarqué l'effet euphorisant de ces feuilles sur ses chèvres. Essayant alors sur lui-même, il nota une stimulation de ses fonctions intellectuelles, ainsi qu'une sensation d'éveil qui lui permirent de prier toute la nuit.

Il vanta les mérites de cette plante et rendit la consommation si populaire que sa culture se développa tant et si bien qu'elle domine actuellement toute l'économie yéménite.

De nos jours, certains consommateurs évoquent son nom en guise d'hommage au début des séances de khat.

D'autres témoignages accordent une origine éthiopienne à cette plante, elle serait en effet originaire des hauts plateaux et notamment de Harrar, ville située à 1800 m d'altitude.

Il est à noter que de nos jours, Harrar et son district constituent le plus grand centre de production de la région.

D'autres légendes existent, comme le souligne le professeur Le Bras (1) dans son article intitulé « Le problème du kat ».

Ainsi cet ange, qui aurait révélé à deux prophètes, les propriétés du khat pour leur permettre de ne pas succomber au sommeil, et de poursuivre leurs prières et leurs méditations toute la nuit.

De même, une autre tradition rapporte que le khat aurait été introduit d'Ethiopie au Yémen par le *Cheikh Ibrahim Abou-Zarbay*, martyr venu d'Arabie vers 1430, et qui aurait été lui-même, un grand amateur de khat.

Cet aperçu légendaire témoigne du lien entre le khat et la religion musulmane. Parallèlement à cette tradition orale, il est important de noter comme le fait El-Mahi en 1962, dans sa recherche sur l'origine du mot khat, le lien qui existe entre le khat et le café. En effet, ces deux mots dérivent étymologiquement de *Kaffa*, ville éthiopienne où ces deux arbustes sont cultivés. De même le rapprochement avec le terme arabe pour désigner le café : *kahwa*. Qui plus est, en Galla, dialecte éthiopien, le khat se nomme *gofa*, ce qui évoque le terme arabe désignant la décoction réalisée à partir de feuilles de khat : *kafta*.

Il semble donc bien que le khat soit, tout comme le café, originaire de l'Afrique de l'Est, et que son extension autour de la Mer Rouge se fit avant le XVe siècle.

Selon Baasher (2), les premières mentions du khat dans la littérature orientale remontent au début du Xe siècle, dans l'ouvrage d'Al-Burini intitulé « *La pharmacie et l'art de guérir* ».

Puis c'est dans « Le manuel des drogues composées » du médecin arabe Naguib-Ad-Din de Samarcande (Ouzbékistan) en 1237 qu'est cité le khat, drogue stimulante, destinée à soulager les états mélancoliques et dépressifs.

La mention du khat apparaît également dans les chroniques des guerres du roi Amda Seyon (roi d'Éthiopie sous le nom de Gabra Masqal Ier de 1314 à 1344) contre son ennemi le musulman Sabr Ed Din qui déclarait : « *Je veux... faire de sa capitale Marhade (nom arabe de Tegulat, ancien nom d'Addis-Abeba, actuelle capitale de l'Éthiopie) ma capitale et y planter du khat* ».

De même, comme le souligne l'historien Ibn-Fedlallah Al Umari dans son livre Masalik Al Absar, le rituel du khat, avant le début des combats, entraînait dans la préparation et la mise en condition des guerriers de par ses effets euphorisants.

Tigani-El Mahi, spécialiste de l'histoire de la médecine arabe a, dans un document de l'OMS de 1962, évoqué l'existence d'auteurs et de voyageurs arabes, qui se sont intéressés au khat.

Comme ce célèbre voyageur marocain du XIV^e siècle, Ibn Batouta, qui confondit les feuilles de bétel (plante grimpante de la famille des Pipéracées dont les feuilles cordiformes ont des propriétés médicinales) avec le khat qui se mâchait dans les environs de Mogadiscio en Somalie, et dont il était d'usage d'en offrir aux hôtes de marque.

Al-Maqrizi, historien du XV^e siècle, fit dans ses écrits cette description : « *Il existe à Zeyla (Nord de la Somalie), une plante dont les feuilles ressemblent à celles du bigaradier..., ces feuilles augmentent les performances intellectuelles et les capacités de mémorisation. Cependant, tout en créant une hilarité certaine, elles provoquent une diminution de l'appétit, de la libido et du sommeil... Les habitants de ces contrées y sont très attachés...* ».

Les vertus de cette plante, qui n'est autre que le khat, étaient très appréciées des intellectuels, car elles stimulaient l'intelligence et la mémoire, prédisposaient à la jovialité, affaiblissaient la faim et dissipaient radicalement le sommeil.

Il faut attendre le XVII^e siècle pour que soit mentionné dans la littérature occidentale le khat. Les frontières entre l'Europe chrétienne et l'Orient musulman furent très certainement un frein dans la propagation des connaissances.

D'Herbelot de Moulainville dans sa *Bibliothèque orientale* éditée en 1667, décrit différents types de boissons. Certaines à base de café, d'autres à base de feuilles de khat nommé *Kafta* et jugées dangereuses en l'occurrence.

Puis De la Roque en 1715 cite, dans son ouvrage intitulé *Voyages de l'Arabie heureuse*, cette plante, qui tout comme le café, est largement consommée par les habitants d'Aden.

Malheureusement, ces quelques écrits restent toujours très flous, et le khat demeure une plante mystérieuse.

C'est à la fin du XVIII^e siècle, que paraît le livre de Niebuhr (3). Cet ouvrage, relate les résultats et les conclusions de différents travaux réalisés par d'éminents scientifiques, lors d'une expédition en Arabie, financée par le roi Frédéric V du Danemark.

De tous ces géographes, médecins, zoologues, botanistes dont le Danois Petrus Forskal, Niebuhr fut le seul rescapé. Désireux de sauvegarder le travail de ces hommes, il réussit grâce à son obstination et son dévouement, à publier en 1775 les travaux de Forskal dans *Flora Aegyptiaco-Arabica*.

Forskal fut effectivement le premier à classer le khat dans la famille des Célastracées, et à lui donner son nom latin de *Catha* (tiré du terme arabe).

Niebuhr par la suite, et en hommage à son ami, désigna le khat par le terme botanique de *Catha edulis Forsk.*

Ces travaux furent repris en 1790 par le professeur Vahl, botaniste à l'Université de Copenhague, qui le reclassa dans le genre *Celastrus* et le nomma *Celastrus edulis*.

Puis ce fut le physicien Emile Botta, qui fit les premières descriptions sérieuses du khat, tant sur son mode de culture, sa consommation, et son commerce.

Il fut chargé également de par ses qualités de botaniste, d'étudier les plantes médicinales au Yémen.

Ainsi nous pouvons lire, extrait d'un de ces comptes-rendus :

« que les environs de Haguef (village yéménite situé à environ 700 mètres d'altitude) sont extrêmement bien cultivés. Il existe des terrasses bien entretenues ; elles sont irriguées grâce à des citernes qui permettent de retenir l'eau des pluies. Les habitants cultivent ainsi du blé, de l'orge, du maïs, des arbres fruitiers et principalement du khat... C'est cette plante qui retient surtout l'attention des habitants. Elle est plantée à partir de boutures ; elle reste ensuite pendant trois ans sans soins particuliers. Au cours de la troisième année toutes les feuilles sont coupées à l'exception des bourgeons qui donneront de nouvelles pousses l'année suivante. Ces feuilles sont emballées et vendues sous le nom de « khat moubarreh » (ou khat de qualité inférieur). La cinquième année les nouvelles pousses sont cueillies : elles sont nommées « khat methani » ou seconde coupe (de meilleure qualité et donc plus chère) ».

Sous l'impulsion entre autres de Fresnel alors consul français à Djedda et ami de Botta, le gouvernement français entreprit plusieurs expéditions sur les bords de la mer Rouge dont celle en compagnie du botaniste Richard. Celui-ci rejeta la classification de Vahl pour classer à nouveau le khat dans le genre *Catha*.

Dès lors, le khat fut dénommé *Catha edulis Forsk.*, et cette dénomination ne fut plus remise en cause.

I.1.2. Modalité de consommation du khat

Le mode de consommation de cette plante s'est adapté en fonction des moyens de transport. En effet, autrefois il était consommé frais uniquement dans son aire de production. Ailleurs, du fait de voyages longs et difficiles, il ne pouvait être consommé que séché.

Différentes méthodes de consommation

-En infusion et en décoction

Ce procédé appelé *alkahwa al khatiya* en arabe ou *thé des arabes* est le plus ancien. Réduit en poudre, il était essentiellement utilisé dans les endroits où le khat ne poussait pas. Son mode de préparation comparable à celui du thé, lui a valu la dénomination de *thé des abyssins*.

A noter que les peuples éthiopiens utilisaient également les racines et les écorces en décoction. De même, le T'adj ou hydromel, boisson favorite des éthiopiens, préparé par fermentation du miel et adjonction d'eau et de plantes diverses, est souvent additionné de khat.

-En inhalation

Il semble selon Krikorian (4) que les feuilles séchées de khat étaient fumées en Arabie comme le tabac ou le cannabis. Ce procédé, bien que très peu usité, est contradictoire avec le fait que les principes actifs du khat soient détruits par la chaleur.

-En galette

Il est un mode de consommation qui consiste à préparer une pâte en mélangeant à du sucre, de l'eau et des épices des feuilles de khat sèches, pulvérisées au mortier.

A noter qu'il existait à Djibouti en 1987, un glacier salon de thé à la mode qui vendait des glaces au khat, et qu'un pharmacologue éthiopien s'apprête à commercialiser du "vin de khat", une boisson alcoolisée tirée du jus des feuilles de cet euphorisant. "Le vin de khat est aussi bon que celui tiré de la vigne et a reçu un très bon accueil de la part de buveurs de vin", assure le Dr Eyasu Haïlé Sélassié, qui affirme avoir envoyé 500 échantillons à des clients potentiels. Cette nouvelle boisson a déjà été dûment enregistrée auprès de l'organisme officiel éthiopien chargé du contrôle de la qualité des aliments. Sa commercialisation serait imminente.

Son "inventeur" est toutefois prudent sur les effets euphorisants de son breuvage qui, souligne-t-il, est purement alcoolique (5).

Mais désormais le mode de consommation le plus répandu est la mastication des jeunes pousses fraîches couramment appelé le *broutage*. Cette technique immuable s'entoure de tout un rituel lors des séances de khat ou « khat partie ».

I.1.3. Description d'une séance de khat. D'après J. FLEURENTIN (6)

Du Yémen au nord de Madagascar, en passant par l'Ethiopie, la République de Djibouti, la Somalie ou le Kenya, plusieurs millions de personnes s'adonnent quotidiennement à la mastication des feuilles de Khat. Pour les musulmans, le khat permet de mieux communiquer avec la divinité, et le coran n'a jamais rejeté cette plante stimulante. Cette drogue officielle représente également une alternative à l'alcool et aux drogues interdites par le Coran. Ainsi, dans cette région de forte consommation, toute la vie est rythmée par le khat, au point que par endroits (district de Harrar notamment), le khat est élevé au rang de divinité. Cette consommation est une coutume profondément ancrée dans les traditions, et elle exerce un rôle socialisant sur les populations.

Tous les après midi, dès 13 ou 14 heures, les administrations, les banques et les hôpitaux ferment leurs portes. Les hommes déjeunent rapidement et se hâtent vers le souk (figure 1) pour choisir et acheter le khat qu'ils emportent sous le bras vers une maison amie où ils mâcheront la plante euphorisante.



Figure 1: vendeuses de khat sur un marché éthiopien

La partie de khat se déroule dans le mufredge, la plus belle pièce de la maison, située au dernier étage, percée de larges fenêtres ouvrant sur des paysages grandioses.

Le mufredge est rectangulaire tout en longueur car la largeur des pièces de la maison est conditionnée par la dimension des poutres : au Yémen, il y a peu de grands arbres, le bois est rare et les poutres ne dépassent pas 6 mètres.

Chacun apporte sa botte de feuilles fraîches soigneusement emballée, sa thermos d'eau glacée, son coca-cola, son paquet de cigarettes et vient s'asseoir auprès de ses amis. La maison est ouverte, pas besoin d'invitation car chacun amène ce qu'il consomme et le maître de maison ne fournit que le toit et le madahar : cette grande pipe à eau d'un mètre de haut, surmontée d'un foyer en poterie dans lequel se consomment les braises et le tabac. Du narguilé s'échappe un long tuyau muni d'un embout en bois que l'on se passe à tour de rôle, aspirant la fumée lavée qui ronronne dans l'eau.

Des matelas posés à même le sol garnissent la pièce et chaque place est délimitée par un cousin dossier et par des coussins accoudoirs. Le maître de maison

accueille ses hôtes et les place dans le mufredge en fonction de leurs affinités et de leur rang social. On laisse ses chaussures à l'entrée du salon et l'on s'assied jambes allongées aux cotés de ses amis (figure 2). Chacun déballe sa botte de khat fraîchement cueilli le matin et emballée dans des feuilles de bananier pour conserver la fraîcheur. On sélectionne les jeunes feuilles, vert-jaune ou rougeâtre selon les variétés ; certaines sont munies de leurs pétioles avec leurs jeunes tiges, d'autres ne comportant que les feuilles tendres vert foncé plus âgées sans les pétioles. On les essuie entre les doigts pour enlever les éventuelles traces de terre ou de pesticides et pour éviter d'avaler accidentellement certaines chenilles qui parasitent fréquemment les feuilles. Puis celles-ci sont mises dans la bouche et mâchées lentement, sans les avaler, de manière à constituer une boule, communément appelée *takhzeen*, de la grosseur d'une noix, et placée sous la joue. Certains vieillards édentés broient au préalable les feuilles de khat à l'aide d'un mortier.



Figure 2 : Déroulement d'une séance de khat dans le Mufredge.

Cette chique ainsi emmagasinée déforme et gonfle petit à petit la joue (figure 3). Pour lutter contre l'astringence du produit et faciliter l'extraction du principe actif, les « khateurs » boivent en même temps de grandes quantités d'eau, de thé ou de boissons gazeuses.

Au bout de 10 minutes, après avoir avalé tout le liquide chargé de la substance du khat, ils rejettent dans un crachoir les fibres épuisées ou avalent la chique. Introduisant dans leur bouche de nouvelles feuilles, ils recommencent ainsi inlassablement la même opération. Les cigarettes et le narguilé qui sont consommés en grande quantité lors de ces séances rendent rapidement l'atmosphère irrespirable et étouffante.



Figure 3 : Un khateur. Le khat forme une chique qui déforme la joue.

Le sol est jonché de rameaux de khat en quelques instants car seules les jeunes pousses sont « emmagasinées », traduction littérale de « murrhazzin » : expression désignant la mastication.

On parle de politique, de thèmes religieux, de littérature et d'actualité ; c'est là que les cheikhs prennent connaissance de tout ce qui se passe dans le village et que l'information circule. L'humeur est gaie, amicale, on lit des poèmes, on joue d'un instrument traditionnel à corde, le 'ud (sorte de luth à manche court).

Les Yéménites de passage sont rapidement intégrés et le visiteur étranger invité à se joindre au groupe. On lui choisit les pousses les meilleures et les plus tendres en signe d'amitié et l'on s'esclaffe de rire devant ses hésitations et ses grimaces.

C'est un extraordinaire facteur de cohésion sociale car tous s'y retrouvent : les notables, les commerçants, les artisans, les agriculteurs, les chauffeurs et il n'est pas rare de voir le paysan exposer ses difficultés au cheikh tout en mâchonnant à ses côtés. Le broutage est un des rares moments où le subordonné peut contredire son chef, où le pauvre se croit aussi comblé que le riche.

Cette demande directe, sans intermédiaire, facilite bien souvent le règlement des problèmes ou des conflits. La partie de khat suspend les inhibitions sociales, crée le lien social et facilite les échanges de points de vue en communauté. Bien plus que dans les bureaux ou dans les assemblées, c'est autour du khat que l'on signe les contrats, passe les marchés et amende les lois.

A la tombée de la nuit, l'assistance entre dans une période plus calme. Les joues distendues à l'extrême, les yeux larmoyants, les conversations espacées de longs silences, plongé dans ses pensées, on est merveilleusement bien entre amis. On voudrait refaire le monde et on échafaude des dizaines de projets. A la nuit tombée, les hommes se lèveront tour à tour pour rentrer chez eux. Les derniers ne retrouveront plus forcément leur paire de tongues disposées à l'entrée du mufredge. Dès le lendemain matin, on reprend le travail en pensant à la partie de khat de l'après-midi.

I.2. Aspects socio-économiques

Kandela (7) estime que la consommation régulière de khat au Yémen touche au moins 80% des hommes, 60% des femmes et un nombre croissant d'enfants de moins de 10 ans. Bien que le Yémen importe du khat, notamment d'Ethiopie, la culture de cette plante représente environ 40% des terres arables irriguées, dépassant ainsi le café

et les céréales. Au Yémen, l'économie informelle du khat représenterait, selon la Banque mondiale, 16% des emplois.

La consommation actuelle dans la corne de l'Afrique s'est développée dans un contexte totalement dénué de sens traditionnel, culturel, social. Cette dérive d'un rite social vers une toxicomanie de masse provient principalement de deux facteurs associés relativement fréquents :

-Le dérèglement de la structure familiale traditionnelle.

De loin la principale cause, elle est la conséquence logique de la colonisation de ces pays aux sociétés traditionnelles qui subissent de profondes mutations déstabilisantes socialement avec l'arrivée des valeurs occidentales.

Nous assistons ainsi à la disparition de la structure patriarcale propre aux pays africains dont la vie familiale s'organise autour des anciens.

Cet éloignement des valeurs traditionnelles et de la forme répressive qu'elles pouvaient représenter a créé une société de consommation avec des besoins nouveaux.

-le développement des modes de transport.

Le trafic du khat du fait des caractéristiques de la plante, qui doit être consommée dans les 48 heures suivant la cueillette, n'a pu se faire que par le développement des moyens de transport. La rapidité de livraison devant se concilier avec un volume conséquent, la modernisation des transports est donc la condition essentielle qui a permis l'augmentation de la consommation.

Le développement du réseau routier, des chemins de fer (construction de 1894 à 1915 du chemin de fer reliant Djibouti à Addis-Abeba, la capitale de l'Ethiopie), du réseau aérien, a largement contribué à l'extension et à l'augmentation du trafic de khat. Pour exemple, l'*avion du khat* a été remplacé par les An 26 et le C130 de la compagnie aérienne Ethiopian Airlines. Ces avions permettent aujourd'hui d'importer

quotidiennement d’Ethiopie vers Djibouti entre 8 et 10 tonnes de khat contre 750 kg en 1950.

Ainsi de part et d’autre de la Mer Rouge, certaines villes comme Addis-Abeba et Harar en Ethiopie, Aden, Hodeidah, Mokha et Sanaa au Yémen, Assab, Massawa, en Erythrée et Djibouti sont devenues de véritables plaques tournantes du khat.

Ainsi le khat, comme nous allons le voir, est devenu un véritable fléau social qui, par son ampleur, présente diverses répercussions catastrophiques tant au niveau individuel que communautaire.

Sa consommation a conduit à des conséquences désastreuses d’appauvrissement et de dégradation à la fois individuelle et sociale nullement comparables aux conséquences cliniques induites par la consommation traditionnelle de cette plante.

I.2.1. Répercussions individuelles

Concernant les hommes, de nombreuses heures sont consacrées à « Sa Majesté » le khat. La vie Yéménite est rythmée par le khat, et l’impact de cette pratique sur la vie est considérable. Le khateur passe beaucoup de temps pour acheter et consommer la plante, ce qui affecte le temps de travail et les relations familiales. Le prix de la drogue est variable selon la qualité des feuilles, mais pour certains consommateurs, le coût journalier de cette activité dépasse les dépenses de nourriture pour la famille.

Pour exemple, un khateur Djiboutien consacre environ 15000 à 20000 FDJ par mois dans l’achat de son khat pour un salaire mensuel moyen de 35000 FDJ. Le khat absorbe plus de la moitié du budget d’un travailleur.

Comme pour les hommes, il existe une longue tradition de consommation parmi les femmes, qui tiennent leurs propres séances, mais moins fréquemment. En revanche, phénomène nouveau depuis une vingtaine d’années, leur consommation

évolue vers de nouvelles tendances. Nous pouvons ainsi distinguer deux types de séances (7).

Tout d'abord les séances associées à des occasions sociales particulières (mariage, funérailles, naissance) qui concernent les femmes plus âgées ainsi que les femmes mariées. En revanche, les jeunes femmes non mariées n'ont pas le droit d'y participer, hormis pour les mariages.

Le deuxième type, plus récent, correspond à un usage régulier. Il concerne les filles et les femmes non mariées, qui se regroupent en petit comité, généralement entre amies de même niveau social. Ces séances se tiennent principalement le jeudi (veille du repos hebdomadaire), bien que certaines femmes commencent à khater quotidiennement. Pour certaines femmes, le khat joue un rôle d'émancipation important dans ces sociétés islamiques qui élèvent la séparation des sexes au rang d'une institution, par la prise de conscience de leurs conditions de sexe « affaibli ».

Généralement, les maris achètent les feuilles de khat pour leur femme, comme un devoir marital. Sans le soutien financier et moral du mari, la consommation du khat chez la femme serait inférieure.

Enfin, quelques enfants commencent à khater vers l'âge de 8 ans. En général, ils sont encouragés par leur père, lors d'occasions particulières (mariage, funérailles). De même, certains pères donnent à leurs enfants scolarisés des feuilles de khat pour les stimuler, pensant que la drogue va augmenter les capacités à mieux étudier. Aussi, les jeunes adolescents tiennent leurs propres séances de khat dès qu'ils commencent à former un groupe d'amis.

I.2.2. Répercussions familiales et relationnelles

Fondement des sociétés Africaines, la famille traditionnelle fonctionne comme une unité économique, sociale et culturelle avec sa propre identité. Cette cohérence et cette solidité familiale s'organisent autour du père, modèle viril et patriarcal, de qui dépendent la reproduction et la conservation de la cellule familiale. L'autorité

paternelle est d'autant plus importante et remarquable dans cette région de l'Afrique, du fait qu'il s'agit, pour la majorité, de pays musulmans.

Le passage au mode de vie urbain, dans des conditions souvent inconfortables ou incorrectement planifiées n'a pas été sans entraîner une crise des structures familiales et sociales traditionnelles, et tend, sous l'effet de contraintes et de contradictions diverses, à la faire éclater.

Le khat, révélateur de ces crises déjà latentes, demeure désormais le protagoniste des conflits familiaux.

Estimant que plus de la moitié, voire les deux tiers de la masse salariale indigène est consacrée au khat, sa cherté ruine le budget familial et sacrifie la subsistance et les autres besoins élémentaires de la famille comme les vêtements, fournitures scolaires...

Cette situation de dépendance vis à vis de cette drogue crée au sein du foyer des états d'insatisfaction particulièrement aigus.

En effet, ces dépenses exorbitantes pour les plus pauvres, entraînent toutes les conséquences habituelles du sous-développement : la désagrégation de la cellule familiale traditionnelle, l'apparition de maladies telles que la tuberculose sévissant à l'état endémique, l'augmentation de la morbidité surtout dans le domaine pédiatrique. La malnutrition parmi tous ces états constitue le problème le plus épineux.

Ce phénomène s'observe également de plus en plus au niveau de la population jeune.

En 1984 selon l'OMS, plus de la moitié des consommateurs interrogés ont commencé cette habitude avant 25 ans et 10% d'entre eux avant 10 ans (8).

Ainsi nous constatons que des familles entières consomment le khat et ne font qu'aggraver leurs difficultés et le budget familial conduisant à la paupérisation des ménages.

L'insatisfaction des besoins matériels des familles compromet toute chance d'éducation correcte pour les jeunes générations et annihile ainsi leur devenir culturel, intellectuel et social.

Dans cette atmosphère familiale instable, et tendue, les jeunes, premières victimes de ces conflits, souffrent psychologiquement du manque d'affection, délaissés par un père qui n'incarne plus le modèle d'autorité et de justice mythifié par la tradition, et une mère de plus en plus absente, contrainte de remplacer son mari.

L'enfant assimilant son échec scolaire à sa vision perturbée de la famille et de la société, peut avoir tendance à se réfugier dans la rue. Rodant en bandes dans les villes, certains se livrent à la mendicité, au vagabondage, à la délinquance juvénile et à la prostitution.

Les femmes souffrant également du manque d'attention, d'affection et de collaboration de leur mari peuvent parfois avoir tendance à fuir le foyer. L'adultère et les divorces sont de plus en plus fréquents.

La consommation du khat aboutit à l'éclatement du noyau familial et à une situation socio-économique désastreuse. Rapportée à l'échelle de la société, celle-ci entraîne aussi des répercussions néfastes sur le travail et l'économie nationale.

1.2.3. Les répercussions au travail

De nouveau, les effets propres à l'alcaloïde sont en cause dans la détérioration des règles de vie sur les lieux de travail.

En effet, une fois l'action euphorisante et stimulante passée, le travailleur est envahi par un sentiment d'irritabilité, de désœuvrement, d'apathie. Ce manque d'énergie, cette baisse des activités morales, intellectuelles et physiques sont imputables d'une part aux effets cliniques immédiats, mais aussi à l'état de démobilisation générale créé par la dépendance psychique du produit (9).

Il en résulte donc un relâchement général et un manque de conscience professionnelle qui se traduisent à plusieurs niveaux par un manque de ponctualité et d'assiduité, une inattention au travail accompagnée d'un manque de soin et d'application, un désintéressement des tâches, un taux d'absentéisme important, ainsi qu'un refus des responsabilités et un manque d'initiative.

La frénésie du khat obsède l'individu, elle paraît freiner des aspirations supérieures, favoriser une certaine stagnation intellectuelle, réduisant ainsi l'homme à son vice.

Cet enchaînement logique de comportement et d'attitudes conduit à l'affaiblissement de l'activité professionnelle et à l'inexorable déclin économique du pays.

Parallèlement, le khat génère une véritable délinquance professionnelle, attitude que certains appelle « à l'Africaine », et qui est la traduction principale de l'absence de morale professionnelle.

Ainsi l'absentéisme, la corruption et le manque de rationalisme conduisent à une baisse des rendements et à un manque considérable de productivité.

La consommation de khat est un phénomène de masse qui engendre des problèmes médicaux et sociaux. Les khateurs réguliers passent beaucoup de temps à cette activité, au détriment du temps passé au travail. Mais au delà de l'impact sur le développement social personnel que peut engendrer une telle consommation, voyons maintenant quels sont les enjeux économiques d'une telle pratique, à travers l'exemple de la République de Djibouti.

I.2.4. Aspects Economiques

Historiquement, Djibouti est une ville récente qui s'est développée autour de son port au début du 20^{ème} siècle. Ce sont probablement les commerçants Yéménites venus s'y installer qui introduisirent l'usage du khat. En 1957, la France classa le khat parmi les substances stupéfiantes. La plante fut donc interdite sur le territoire ainsi que

dans les possessions françaises par un décret. Celui-ci ne fut jamais promulgué à Djibouti, qui a acquis son indépendance en 1977. Les délibérations de la chambre des députés du Territoire des Afars et des Issas (actuelle République de Djibouti) du 30 décembre 1967 et du 7 janvier 1969 autorisent et réglementent l'importation et la vente du khat à Djibouti, créant ainsi une situation de quasi monopole gouvernemental (10).

Le khat est importé d'Ethiopie, plus précisément de la région de Harar. Le transport se fait principalement par avion, mais également par voie ferroviaire pour une moindre quantité ; le trajet est plus long et la marchandise moins fraîche. Actuellement, ce sont environ 12 tonnes de khat qui arrivent quotidiennement à Djibouti. Jusqu'en 1991, date de sa faillite, « Air Djibouti » assurait le transport, générant ainsi 8500 \$ par jour. Actuellement, la société « Ethiopians Airlines » a pris le relais. Le khat arrive à l'aéroport de Djibouti au moment de midi, et la vente a lieu généralement à partir de 13-14 heures. Ce sont majoritairement les femmes qui s'occupent de la vente de la drogue, qui se fait au coin des rues. Une fois la drogue acquise, la ville va se vider de sa population pour plusieurs heures, sous l'effet conjugué de la chaleur et des séances de khat dans les « mabraz ». Nous pouvons imaginer sans difficulté l'effet pervers de cette activité dans la vie sociale et économique de Djibouti, qui semble alors assoupie. Certains observateurs ont lié cet endormissement à une volonté politique, sous-entendant deux notions :

- il peut être jugé plus opportun que les opinions défavorables aux politiques s'élaborent au sein des « mabraz », et n'en sortent pas sous d'autres formes.

- la drogue est une alternative aisée à une existence démotivante et économiquement difficile (chômage important, niveau de vie peu élevé, vie sociale sous-développée, *etc.*)

La position de l'Etat Djiboutien face au commerce du khat peut paraître ambiguë, avec d'une part, une volonté de limiter les importations, et d'autre part, l'intérêt de les maintenir en raison des recettes fiscales. Les 12 tonnes de khat importées quotidiennement représentent 9 à 15 % de l'ensemble des taxes perçues à

l'importation par l'Etat. La proportion de ces taxes sur le khat est capitale pour l'économie Djiboutienne. Rappelons que le climat, l'aridité et la pauvreté des sols ne permettent pas à la République de Djibouti de produire des ressources commercialisables et que l'activité de Djibouti repose essentiellement sur le secteur tertiaire, et sur l'activité de son port et de son chemin de fer. De ce fait, la balance du commerce extérieur est fortement déséquilibrée, et l'argent dépensé pour le khat profite essentiellement à l'Ethiopie. C'est pourquoi la situation économique de la République de Djibouti, gros importateur de khat, est préoccupante.

Cependant, la République de Djibouti entretient des liens étroits avec l'Ethiopie ; Djibouti constitue une sortie vers la mer pour l'Ethiopie, et l'Ethiopie est un partenaire privilégié pour l'approvisionnement de produits frais (légumes, fruits). Des rencontres bilatérales entre ces deux pays se tiennent fréquemment pour revoir les accords sur l'organisation du commerce du khat ; Ainsi, le khat est traité comme un produit commercialisable normal, et non comme une drogue à éradiquer. Face aux sommes colossales mises en jeu dans ce commerce, des solutions durables visant à diminuer la consommation du khat devront impliquer tous les acteurs de ce commerce (producteurs, importateurs, consommateurs, etc.).

I.3. Situation dans les pays occidentaux

I.3.1. Situation en Europe et aux Etats-Unis

Avec le développement des moyens de transport aériens, la mastication des feuilles de khat a pu s'étendre à d'autres zones que celles où la plante est produite et habituellement consommée. Ainsi, cet usage a été observé aux Etats-Unis, en Grande Bretagne, en Italie, aux Pays-Bas, en Suisse ainsi qu'en France.

Les conséquences socio-économiques et médicales de l'usage du khat dans l'ancien territoire des Afars et des Issas (actuelle République de Djibouti) ont engendré l'inscription du khat sur la liste française des stupéfiants (décret du 2 avril 1957). De même, la cathinone (principe actif du khat) est inscrite à l'annexe III de l'arrêté du 22

février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants (Journal Officiel du 7 juin 1990). L'arrêté du 19 juillet 1995 (JO du 29 juillet 1995) modifie celui du 22 février 1990 ; dans son annexe IV, il est ajouté le khat (feuilles de *Catha edulis*, Célastracées).

Ainsi, depuis 1957, le khat suit le régime des stupéfiants. L'importation, l'exportation, la production, le commerce et l'emploi de cette plante sont interdits en France. En revanche, dans certains pays de la Communauté Européenne comme le Royaume Uni ou les Pays-Bas, l'importation et l'utilisation des feuilles de khat sont légales.

Actuellement, en France, contrairement à d'autres usages abusifs de drogues (cannabis, alcool, cocaïne, héroïne, ecstasy, etc.), le khatisme est un phénomène peu développé. La direction générale des douanes et droits indirects nous a fourni des renseignements concernant l'usage et le trafic de produits stupéfiants en France.

Tout d'abord, les saisies de khat ont augmenté sur la période de 2000 à 2006 (tableau 1 et figure 4). Le tableau suivant reprend cette évolution, comparativement à celle d'autres drogues.

Tableau 1 : Evolution des quantités saisies (en kg) de différentes drogues sur le territoire français de 2000 à 2006

Type / Années	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Résine de cannabis	37 500	45 400	39 200	62 670	75 500	68 425	49 264
Cocaïne	1 200	1 906,5	2 580	3 933,9	3 055	2 626	3 270
Herbe de cannabis	3 500	3 590,8	4 117	2 302,4	1 635,4	1 842,6	2 701,4
Héroïne	318	180,2	178,8	335,1	350,3	433,1	782,1
Khat	29	201,9	336,2	255,5	254,7	835,3	4 052
Amphétamines	448,5	45,7	154,8	272,3	76,93	73,6	69,3
Ecstasy (doses)	2 028 118	1 285 221	1 891 854	1 899 872	940 313	485 012	1 346 170

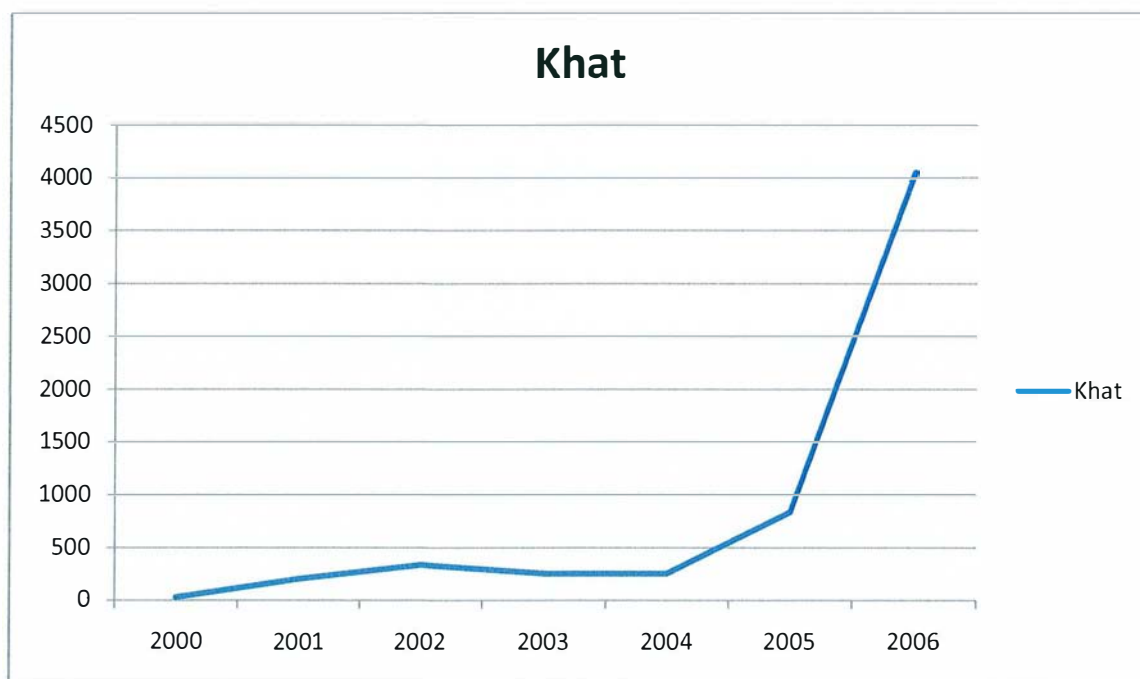


Figure 4 : Evolution des quantités de khat saisies sur le territoire français de 2000 à 2006 (en kg)

Nous remarquons que les saisies de khat ont été quasiment multipliées par 140, passant de 29 kg en 2000 à plus de 4000 kg en 2006. Comparativement aux autres drogues, l'usage de khat apparaît comme marginal, même si les saisies en général ne sont le reflet que d'une mineure partie des conduites addictives. Ces résultats sont confirmés par l'évolution du nombre d'interpellations des usagers qui reste faible (2 en 2002, 4 en 2003, 11 en 2004, 1 en 2005, 2 en 2006) et du nombre d'interpellations pour trafic et usage revente qui ne cesse d'augmenter (11 en 2002, 13 en 2003, 9 en 2004, 24 en 2005, 24 en 2006).

L'augmentation des quantités de khat saisies peut être due au fait que le trafic de khat s'intensifie en France, ou au fait que les services répressifs ont une meilleure connaissance d'une toxicomanie nouvelle en pleine expansion, rendant la lutte contre le khat plus efficace.

Enfin, selon l'OCTRIS (Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants) (11), l'usage du khat et les interpellations relatives à ce phénomène sont

pratiquement inexistants en France en 2006. Cette drogue est consommée par une population relativement âgée comparativement à l'usage des autres drogues. Les deux individus interpellés pour usage étaient de sexe masculin, l'un djiboutien, l'autre somalien, sans profession, le premier à Strasbourg et le second à Lille.

Sur les 24 trafiquants interpellés en 2006, on retrouve 6 français, 6 somaliens, 4 néerlandais, 2 djiboutiens, 1 angolais, 1 belge, 1 canadien, 1 irakien, 1 britannique et 1 suisse. 21 personnes étaient de sexe masculin, 3 de sexe féminin. 14 étaient sans profession, 6 employés, 3 ouvriers et 1 étudiant lycéen. L'âge moyen de ces personnes était de 36.5 ans.

Les principaux consommateurs sont des ressortissants des pays producteurs : pour l'heure, « brouter du khat », selon l'expression consacrée, demeure une pratique confinée à ces communautés, sans signe de généralisation au reste de la population. En France, les régions les plus touchées correspondent aux zones d'immigration traditionnelles (région parisienne et marseillaise en particulier) comme le prouve les lieux de saisie de la plante en 2006. (Tableau 2)

Tableau 2 : Lieux de saisies de khat et nombre d'affaires traitées en 2006.

Départements	Quantités	Affaires
Val-d'Oise	2273,980 kg	35
Paris	513,110 kg	6
Nord	505,150 kg	6
Seine-Saint-Denis	183,5 kg	2
Hauts-de-Seine	155 kg	1
Marne	84 kg	1
Gard	60 kg	1
Ain	53 kg	1
Bouches-du-Rhône	42,035 kg	2
Pas-de-Calais	35,73 kg	1
Haute-Savoie	24 kg	1
Loire Atlantique	20 kg	1

Le fait que les feuilles nécessitent d'être utilisées fraîches pour conserver tous leurs effets joue un rôle notamment sur la marginalité du phénomène, mais également sur le prix que peut atteindre cette plante dans les pays occidentaux. Selon la DEA (Drug Enforcement Administration, organisme américain chargé de la lutte contre le trafic de stupéfiants), un kilo de khat est généralement acheté 1 dollar aux cultivateurs africains et revendu autour de 200 dollars le kilo aux intermédiaires et entre 300 et 6000 dollars aux consommateurs.

Depuis 2004, les douanes françaises ont multiplié les saisies dans les courriers express (type Fedex ou DHL) depuis les Pays-Bas ou la Grande Bretagne à destination du Canada et des Etats-Unis. Fin janvier 2006, par exemple, les douanes ont démantelé une filière d'approvisionnement en Lorraine. En ayant recours à des sociétés fictives prétendument domiciliées en France, le réseau acheminait du khat des Pays-Bas vers la France pour ensuite l'expédier aux Etats-Unis. Au total, une tonne de feuilles a ainsi été expédiée, soit une valeur de 1 million d'euros. (Figure 5 et 6)





Figure 5 et 6 : Saisies de khat par la Direction Générale des Douanes et Droits Indirects-2006

Selon un responsable de l'OCTRIS, une partie importante des saisies correspond à du khat en transit en France, en direction des Etats-Unis, ou d'autres pays européens.

La tendance se retrouve aux Etats-Unis, où la DEA fait état d'une augmentation continue du trafic depuis 1995. Mercredi 26 Juillet 2006, l'administration a annoncé avoir effectué la plus importante saisie de khat jamais réalisée outre-Atlantique. Cinq tonnes ont été interceptées et un réseau d'une quarantaine de trafiquants somaliens démantelé. Au total, cette filière avait réussi à importer 25 tonnes en moins de deux ans. (Source : Luc Bronner (12)).

Au-delà des méthodes d'approvisionnement classiques, notons qu'il est également possible de se procurer des graines de khat en les commandant sur le site ebotashop.org (7.49 € les 10 graines) (13). Sur ce site, on trouve tous les renseignements utiles à la culture de la plante, bien qu'il soit stipulé : «*Nous ne*

proposons ces graines que pour l'intérêt légitime de collection et de conservation. [...] Renseignements fournis à titre d'information seulement. Ils ne doivent en aucun cas être interprétés comme des recommandations relatives à la culture de cette plante ».Le site précise également que le khat a été ajouté à la liste des stupéfiants le 19/07/1995.

Quoi qu'il en soit, en France, et plus généralement en dehors de la corne de l'Afrique et du Sud de la péninsule arabique, le khat reste une drogue assez peu connue, et la mastication des ses feuilles est un phénomène très marginal comparé à l'utilisation d'autres drogues. En revanche, dans certains pays de la Communauté Européenne comme le Royaume Uni ou les Pays-Bas, le fait que l'importation et l'utilisation des feuilles soient légales fait que la consommation de khat est un phénomène plus marqué qu'en France. Ainsi, face à une pratique qui risque de prendre de plus en plus d'ampleur dans le monde occidental, une lutte efficace contre cette toxicomanie devrait passer par une harmonisation de la législation, notamment au sein des pays de la Communauté Européenne.

I.3.2. Position et orientation de l'OMS

L'extension de la consommation du khat au 20^{ème} siècle est devenue un sujet de préoccupation. Depuis les années 70, l'OMS a mené des études afin de sensibiliser le milieu médical, mais aussi les gouvernements locaux, sur les conséquences désastreuses de cette pratique culturellement très ancrée dans les traditions. Il est également important de rappeler que l'OMS n'exerce aucun pouvoir décisionnel sur les gouvernements nationaux, et qu'elle n'émet que des recommandations.

Selon l'OMS, « La pharmacodépendance est un état psychique et quelques fois physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion à prendre la substance de façon continue ou

périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance ».

Compte tenu de cette définition de l'OMS, nous pouvons dégager un certain nombre d'éléments :

- la notion d'interaction entre un organisme vivant et une substance » convient parfaitement au khat, qui est consommé pour son effet stimulant.

- l'usage chronique du khat peut être compulsif. La plupart des individus consomment la drogue dans un but d'intégration sociale et communautaire. Il est également intéressant de noter la différence entre l'atmosphère tendue et électrique lors de l'attente de la drogue sur les marchés, et l'exaltation et l'allégresse lorsque le khateur a acquis sa ration.

- par contre, la dépendance physique ne semble pas exister lors de l'usage de khat. Cependant, un syndrome de manque, mineur, a été décrit, mais les symptômes physiques du manque, comme ceux observés avec la morphine ou l'alcool, n'apparaissent pas chez le consommateur de khat. Les symptômes de manque comprennent en général une léthargie, des cauchemars et de légers tremblements (14). Ces effets doivent être interprétés plutôt comme la manifestation de l'aliénation sociale qui en résulte que comme un malaise de privation.

- la tolérance, observée chez le khateur chronique, n'entraîne pas une augmentation des doses de khat ingérées. La nature de la drogue et son mode d'ingestion constituent également une limite à l'augmentation des doses. Cette tolérance peut s'expliquer par deux phénomènes ; tout d'abord par une déplétion chronique du système nerveux central en catécholamines, mais aussi par un phénomène de « down-regulation ».

L'usage traditionnel du khat ne correspond donc pas tout à fait à une pharmacodépendance telle qu'elle est définie par l'OMS.

L'examen des substances psychoactives par l'organisation s'effectue en deux temps. Le premier constitue le pré examen ; c'est un examen préliminaire effectué par le comité d'experts de la pharmacodépendance afin de déterminer s'il faut procéder ou

non à un examen plus complet et documenté, qui constitue l'examen critique, effectué dans un deuxième temps. Le 33^{ème} rapport du comité OMS d'experts de la pharmacodépendance datant de 2003 fait état du pré examen du khat. Comme nous venons de le voir, la consommation de khat ne correspond pas tout à fait à la définition de la pharmacodépendance. En revanche, le khatisme a des répercussions désastreuses au niveau socio-économique et en termes de santé publique sur les populations de la corne de l'Afrique et de la péninsule Arabique. Cette consommation de masse constitue un véritable fléau social. Récemment, la migration des consommateurs de khat a entraîné l'extension de ce type de consommation dans des pays situés dans d'autres régions du monde, notamment en Europe et aux Etats-Unis. Cette extension a été facilitée par le développement des moyens de transport aérien. Pour toutes ces raisons, le comité OMS d'experts de la pharmacodépendance a considéré qu'il y avait suffisamment d'informations sur le khat pour justifier son examen critique.

Cet examen critique a donc été présenté dans le trente-quatrième rapport du comité d'experts en mars 2006. Le comité ayant examiné les données relatives au khat, a estimé que le potentiel d'abus et de dépendance de cette substance est faible. La consommation abusive de khat et la menace qu'elle représente pour la santé publique ne sont pas suffisantes pour justifier que cette substance soit placée sous contrôle. Dans ces conditions, le comité n'a pas recommandé l'inscription du khat à un tableau de la convention. Le Comité a admis que la consommation excessive de khat entraîne des problèmes sociaux ainsi que certains problèmes sanitaires, et il a proposé d'entreprendre des campagnes nationales éducatives contre la consommation de cette substance dans la mesure où celle-ci pourrait avoir des conséquences indésirables. Ainsi en 2006, dans l'enquête mondiale des comportements de santé des enfants d'âge scolaire de L'OMS (figure 7), cinq questions portaient sur la consommation de khat.

DOCUMENT FINAL
ENQUETE MONDIALE DES COMPORTEMENTS DE SANTE
DES ENFANTS D'AGE SCOLAIRE
(GSHS)
MODULES DE QUESTIONNAIRES DE BASE – 2006

[...]

Les 5 questions suivantes portent sur la consommation de Khat.

33. Au cours des 30 derniers jours, combien de jours estimes-tu avoir consommé au moins un paquet de 200 grammes de Khat ?

0 jour

1 à 2 jours

3 à 5 jours

6 à 9 jours

10 à 19 jours

20 à 29 jours

Les 30 jours

34. Au cours des 30 derniers jours, les jours où tu as consommé du Khat, combien de paquets de 200 grammes par jour as-tu khaté **en général**?

Je n'ai pas khaté au cours des 30 derniers jours

Moins d'un paquet

1 paquet

2 paquets

3 paquets

4 paquets

5 paquets ou plus

35. Au cours des 30 derniers jours, comment t'es-tu **en général** procuré le khat que tu as consommé ? **CHOISISSEZ UNE SEULE REPONSE**

Je n'ai pas khaté au cours des 30 derniers jours

Je l'ai acheté a un vendeur de rue

J'ai donné de l'argent à quelqu'un pour qu'il me l'achète
Je l'ai eu par mes amis
Je l'avais chez moi
Je l'ai volé
Je l'ai eu d'une autre façon

36. Au cours de ta vie, combien de fois as-tu Khaté une telle quantité de khat que cela t'as empêché de dormir ?

0 fois
1 ou 2 fois
3 à 9 fois
10 fois ou plus

37. Au cours de ta vie, combien de fois t'es-tu senti malade, t'es-tu fâché avec ta famille ou tes amis; as-tu manqué l'école ou t'es-tu battu lorsque tu ne trouvais pas de khat,

0 fois
1 ou 2 fois
3 à 9 fois
10 fois ou plus

Figure 7 : Extraits de l'enquête mondiale de l'OMS sur les comportements de santé des enfants d'âge scolaire.

Ainsi, depuis une vingtaine d'année, une certaine prise de conscience des effets néfastes du khat sur la santé, la société et l'économie a émergé. Mais une politique globale de lutte contre le khatisme sera très longue à mettre en place, et elle va nécessiter des efforts immenses avec la participation active des gouvernements des pays concernés. La consommation de khat est néanmoins interdite au Soudan et en Arabie Saoudite, et plus récemment en Somalie, où l'Union des tribunaux islamiques qui a pris le pouvoir à Mogadiscio en juin 2006, en a interdit la consommation (15).

II.ASPECTS BOTANIKUES

II. Description botanique

II.1. Données systématiques

Comme nous l'avons déjà vu, la première description botanique revient à Forskal, et la plante fut dénommée par Niebuhr en l'honneur de son ami botaniste, *Catha edulis* Forsk.

Cette espèce possède un grand nombre de noms vernaculaires. Il est possible de classer les différentes variétés de khat selon le pays d'origine.

Ainsi en Ethiopie il existe deux principales variétés : le khat blanc et le khat rouge, la différence ne tenant qu'à la teneur en tanin plus élevé du dernier lui conférant ainsi sa couleur plus foncée presque rouge. Ces deux variétés se répartissent en diverses appellations de *Khouda*, *Harari*, *Arroussi*, *Ourreta* et *Tachira*.

Au Yémen, trois variétés principales existent : le *Mokfari* du district de Makatra, le *Mouli* et enfin le *Beleci*.

Au Kenya, en Tanzanie et à Madagascar, pousse une variété unique appelée *Mira* ou *Miro* en langue swahili dont la teneur en alcaloïde est bien supérieure au khat éthiopien ou yéménite.

Du point de vue systématique strict, le khat, *Catha edulis* Forsk., se situe, au niveau du règne végétal, dans :

- L'embranchement des Spermaphytes
- le sous-embranchement des Angiospermes
- la classe des Dicotylédones
- la sous-classe des Dialypétales
- la série des Disciflores
- l'ordre des Célastrales

-la famille des Célastracées

La famille des Célastracées regroupe plus de soixante-dix espèces.

Selon Bruneton (16), elle se compose de genres tropicaux ou subtropicaux : *Maytenus*, *Salacia*, *Hippocratea*, *Celastrus*, ... En Europe, cette famille n'est représentée que par le genre *Euonymus*, qui comprend une espèce très courante, le fusain d'Europe, ou *Euonymus europaeus*.

La famille des Célastracées comprend des plantes ligneuses à feuilles simples, entières et stipulées. Les Fleurs, de type 4 ou 5, comportent un disque épais. Le fruit est souvent une capsule loculicide.

II.2. Description botanique du khat

II.2.1. Caractères généraux de l'ordre des Célastrales (17) (18)

Les Célastrales constituent un ordre de plantes dicotylédones dialipétales disciflores isostémones.

Les fleurs sont régulières, discrètes, de type quatre ou cinq, unisexuées par avortement des étamines ou du pistil. Elles sont caractérisées par un disque nectarifère central. Autour de ce cœur rayonnant, des étamines sont positionnées en face des sépales en alternance avec les pétales (isostémonie).

L'ovaire est supère, formé de trois à cinq carpelles et ne contient que quelques ovules anatropes-apotropes.

L'ordre des Célastrales comprend onze familles :

- Les Aextoxicacées
- Les Aquifoliacées (famille du houx).
- Les Cardioptéridacées

- Les Célastracées
- Les Corynocarpacées
- Les Dichapétalacées
- Les Geissolomatacées
- Les Hippocratéacées
- Les Icacinacées
- Les Salvadoracées
- Les Stackhousiacées

II.2.2. Le khat

Le khat est un arbuste de un à deux mètres de haut des lieux arides, pouvant atteindre dix mètres et plus en zone équatoriale.

II.2.2.1. La jeune plante feuillée

Les feuilles sont opposées ou alternes, parfois on retrouve ces deux dispositions sur le même rameau. Les jeunes pousses sont ovales lancéolées, parfois plus petites et cordiformes (19) (figure 8).



Figure 8 : Jeune plante feuillée de khat, *Catha edulis*

II.2.2.2. Les feuilles

II.2.2.2.1 Description macroscopique

Les feuilles sont persistantes et coriaces (20).

Leur taille et leur couleur varient en fonction de leur stade de développement.

Elles sont simples, généralement ovales, avec un apex aigu et une base simple et symétrique (figure 9).

Elles mesurent de 4 à 11 cm de long et ont une largeur comprise de 1.8 à 5 cm. Elles sont stipulées à la base du pétiole généralement très court (entre 3 et 7 mm de long) (21).

Les jeunes feuilles sont fragiles et minces, de couleur plutôt terne, brun verdâtre, et brunissant lorsqu'elles s'assèchent. Les feuilles adultes sont d'un vert brillant surtout dans leur partie supérieure et ont un aspect tanné au toucher.

Les feuilles ont une odeur légèrement aromatique et un goût astringent du fait de la présence de tanins.

La marge du limbe est en dents de scie.

La nervure médiane donne naissance à des nervures secondaires en formant un angle de 45°. Ces nervures secondaires se rejoignent au bord de la feuille pour former un réseau taché réticulé.

La nervure médiane ainsi que les nervures secondaires principales de la partie inférieure du limbe ont une couleur qui varie du jaune au rouge-brun (22).



Figure 9 : Feuille de khat, *Catha edulis*

II.2.2.2.1. Description microscopique (23) (24)

Souvent on observe des petites saillies en forme de dent au niveau des angles formés par le bord denté du limbe. La forme et la taille de ces saillies varient considérablement entre deux espèces de khat. D'ailleurs, ce caractère n'est pas propre aux feuilles de khat ; on le retrouve sur les feuilles de cassine et de théier (Caméliacées).

Cet élément n'est donc pas fondamental à l'identification du khat.

Le centre du limbe :

Il révèle un caractère d'identification très important ; la nervure médiane forme, surtout à la base de la feuille, une sorte de cordage vasculaire en forme de demi-lune. Ceci se retrouve aussi à l'observation d'une coupe transversale du pétiole.

-Le parenchyme :

On y détecte la présence de macles d'oxalate de calcium ainsi que des cellules au contenu noirâtre. En revanche, il n'y a pas d'amidon.

L'épiderme supérieur :

Il est constitué de parois épaisses et sinueuses, recouverte d'une épaisse cuticule. Il est glabre et n'a aucun stomate.

Les cellules épidermiques sont polygonales et sont disposées en une simple assise. Elles mesurent entre 12 et 15 microns de long et entre 10 et 36 microns de hauteur.

Le mésophylle :

Asymétrique, il est composé de 2 assises de cellules : le parenchyme palissadique et le parenchyme lacuneux ou spongieux.

-Le parenchyme palissadique :

Les cellules palissadiques sont cylindriques à paroi mince. Celles de l'assise inférieure sont plus courtes et plus large que celles de l'assise supérieure et sont souvent par 2 ou 3 ; un espace séparant chaque groupe de cellules.

-Le parenchyme lacuneux :

Comme l'indique son nom, les cellules à parois minces de forme allongées ou arrondies sont disposées de sorte à former des intervalles réguliers : les lacunes.

Les cellules les plus proches du parenchyme palissadique sont plus grandes et en forme de Y, elles rentrent en contact avec les cellules collectrices des faisceaux conducteurs situés à l'interface des 2 parenchymes.

Les cellules plus proches du parenchyme inférieur sont disposées de façon plus serrées, formant des lacunes plus petites, et communiquent avec les stomates de l'épiderme inférieur.

Les vaisseaux conducteurs :

A la frontière entre le parenchyme palissadique et le parenchyme lacuneux, au niveau des plus fines nervures, les faisceaux ne sont constitués que par les faisceaux du xylème : les trachéides.

La paroi de ces trachéides est lignifiée et percée de nombreuses ponctuations aréolées et ovales.

L'épiderme inférieur :

Il est constitué de stomates bordés de 3 à 4 cellules, parfois même 5, dont certaines renferment 1 à 2 macles d'oxalate de calcium. Ces macles sont groupées par 2 dans une même cellule ou dans deux petites cellules adjacentes (figure 10).

Ce caractère est assez difficile à voir et ne se retrouve pas chez toutes les espèces de khat.

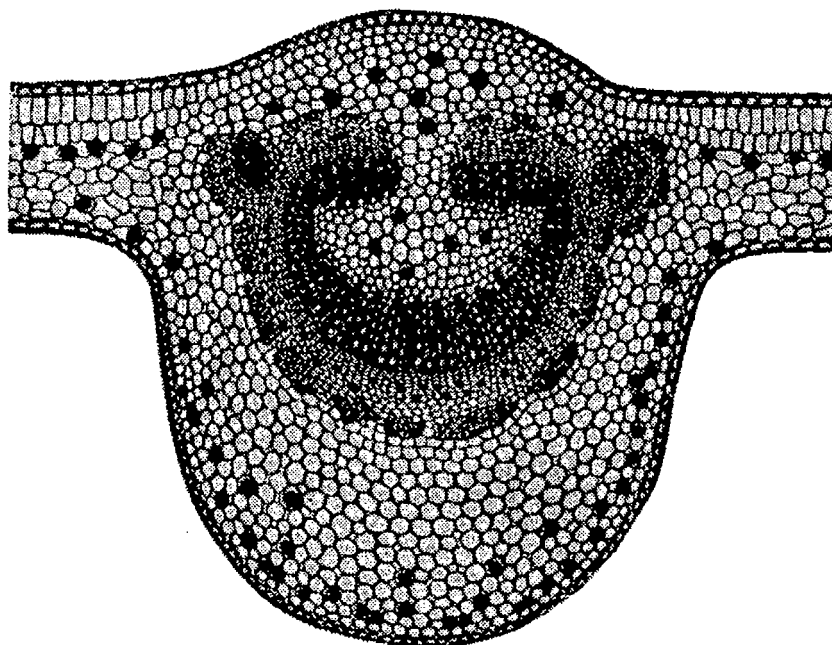
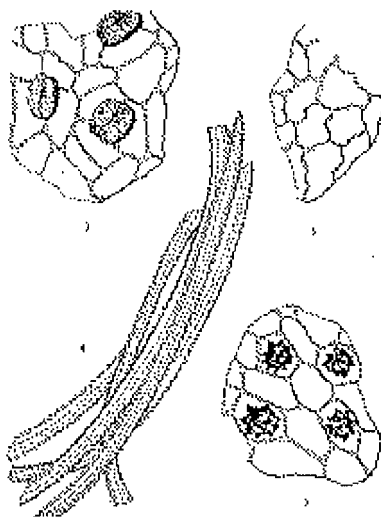


Figure 10 : Section transversale d'une feuille de khat, *Catha edulis*

La poudre :

D'après Paris et Moyse (25), la poudre peut être identifiée au microscope, par les éléments suivants (figure 11):

- de nombreuses fibres incolores, allongées, à lumen étroit, isolées ou en groupe.
- des petits cristaux d'oxalate de calcium, isolés, ou en séries à l'intérieur de cellules unisériées.
- des fragments d'épiderme inférieur avec des stomates et des cellules légèrement sinuées.
- des fragments d'épiderme supérieur avec des cellules très sinuées, assez caractéristiques.



1; Epiderme supérieur, vue de face. 2; Epiderme inférieur, vue de face. 3; Cellules unisériées contenant des cristaux d'oxalate de calcium. 4; Fibres incolores en groupe.

Figure 11 : Eléments caractéristiques de la poudre de khat, *Catha edulis*.

II.2.2.3. L'inflorescence

Les fleurs séchées font environ 2 mm de diamètre et vont du jaune foncé au brun.

Les fleurs ont un court pédoncule. Elles sont constituées de 5 pétales, blancs jaunâtres alternant avec les sépales (figure 12).

L'inflorescence est une cime axillaire dichotomique typique. Parfois la fleur terminale n'est pas complètement développée. Chaque bifurcation est soutenue par une courte bractée lancéolée.

Les étamines sont au nombre de 5, alternipétales. Les filets sont subulés (terminés en pointe) et les anthères sont courtes subdidymes introrsés et déhiscentes par 2 fentes longitudinales.

Le pistil est formé d'un ovaire surmonté d'un style court à petits lobes stigmatiques et contenant 3 à 4 loges à 2 ovules ascendants.



Figure 12 : Inflorescence de khat, *Catha edulis*.

II.2.2.4. Le disque floral

Il est épais, charnu et hypogyne (périanthe et androcée au dessous de l'ovaire). La périphérie des fleurs s'insère à la bordure de ce disque. La base du disque est recouverte d'un calice formé de 5 sépales larges et ovales.

II.2.2.5. Le fruit et les graines

Le fruit est sec et déhiscent : c'est une capsule oblongue de 8 à 10 mm de long et de 2 à 3 mm de diamètre. La capsule est pluricarpellée (3 à 4 carpelles), loculicide. Le fruit mûr est brun clair et rugueux au toucher.

A maturité, la capsule s'ouvre par le haut, laissant s'échapper ainsi les graines et formant des valves. Chaque valve détermine 2 loges séparées par une membrane. Le fruit a donc en fait 6 à 8 loges selon que la capsule a 3 ou 4 carpelles. La membrane de séparation s'épaissit dans la moitié inférieure mais reste mince en haut permettant le développement de 2 graines. Cependant, seules 2 à 3 graines par fruit réussissent à se développer complètement.

Les graines sont petites, brunes et recouvertes d'un arille membraneux blanc et sec. Parfois cet arille pousse de part et d'autre de la graine pouvant atteindre jusqu'à 2 fois la longueur de la graine.

II.3. Répartition géographique

Le khat pousse à l'état spontané en Afrique orientale et en Arabie du Sud, entre le 15° degré de latitude nord et le 30° degré de latitude sud.

C'est entre 1000 et 2000 mètres d'altitude que les conditions climatiques sont les meilleures pour sa culture.

Il est donc essentiellement retrouvé en Ethiopie, au Yémen, mais également au Kenya, en Ouganda, au Rwanda, au Burundi, en Tanzanie, au nord de la Zambie, dans la province du Kivu au Zaïre (actuelle République Démocratique du Congo), au Zimbabwe, au Mozambique, au nord de Madagascar, dans l'archipel des Comores, au nord-est de l'Afrique du Sud, en Arabie Saoudite ainsi que dans le territoire d'Oman.(Figure 13)

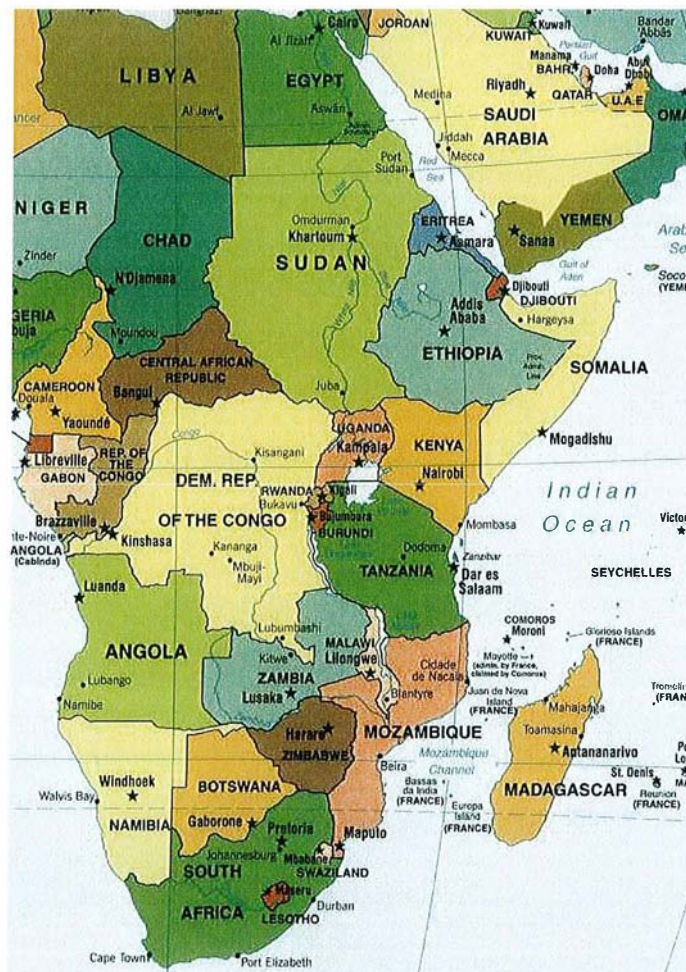


Figure 13 : Situation géographique des pays producteurs et consommateurs de khat

En Ethiopie, berceau le plus probable du khat, il est cultivé de manière intensive dans la région humide d'Harrar ainsi que dans les provinces de Kaffa et de Choa.

Harrar, province de prédilection, culmine à 2500 mètres d'altitude. Ces cultures massives font de l'Ethiopie le plus grand exportateur au monde.

Au Yémen, ou le khat semble être cultivé surtout pour une consommation locale, il occupe environ 4% des terres arables soit 110000 à 130000 hectares à la suite d'une forte demande, depuis la réunification du pays en mai 1990.

Dans les vallées de l'Hadramaout, d'Upas et d'Aphis, le Le-haj au sud, Makatra au nord et la région de Sanaa, les plantations de khat partagent, avec les caféiers, les terrasses humides et fertiles de ces régions bien délimitées (figure 14).

Force est de constater que ces deux plantes, le khat et le café, fleurissent et se côtoient sur le même type de terrain, et dans les mêmes conditions climatiques. L'arbuste du khat servait primitivement à protéger du vent le caféier.

L'extension géographique de la culture du khat, et l'introduction de sa consommation, sont liées aux luttes et conquêtes religieuses du royaume abyssin et du peuple yéménite.

Quand l'Ethiopie partit conquérir le Yémen pour sauver les chrétiens face aux arabo-islamistes, ils emportèrent avec eux du café, mais aussi du khat.

De même les Yéménites, réputés pour leur esprit d'aventure et leurs qualités de navigateurs, ont été à l'origine de l'extension du khat sur les côtes de l'Afrique Orientale jusqu'à Madagascar. Les pieds de ces arbustes transportés avec leurs racines, n'eurent aucun mal à s'implanter sur les aires d'occupation.

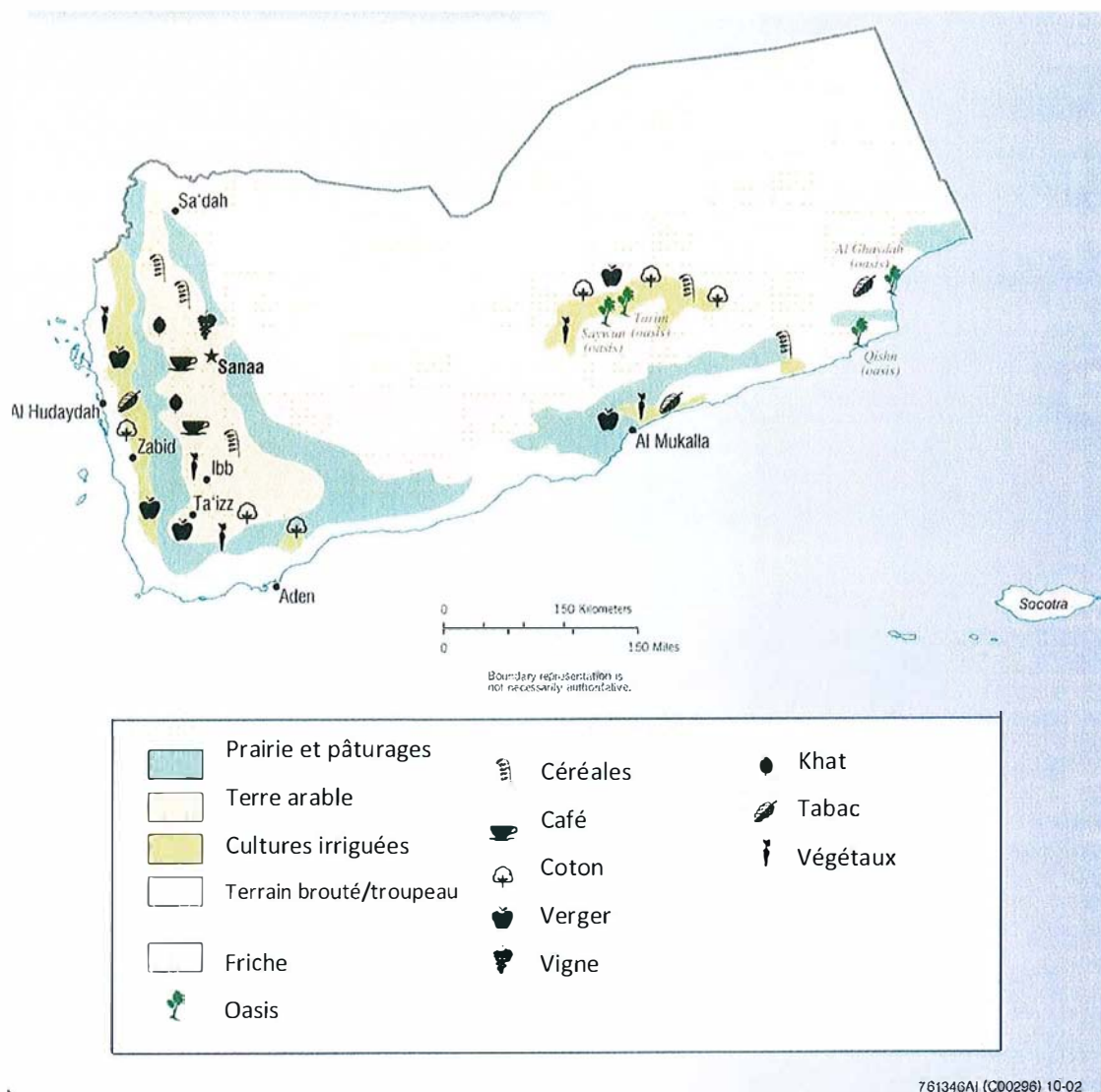


Figure 14 : répartition géographique des cultures de khat au Yémen

De nos jours, malgré les échecs d'acclimatation dans un but scientifique, en Inde, en Floride, sur le pourtour méditerranéen (LISBONNE en 1890) et en France (Cap d'ANTIBE, orangerie du Muséum d'Histoire Naturelle), le khat a franchi ses frontières traditionnelles de production.

Les migrations de population éthiopiennes et yéménites ont permis son implantation dans les pays industrialisés où vivent ces ressortissants, comme au Royaume-Uni ou aux Etats-Unis.

II.4. Culture et récolte du khat

Les principales zones de culture se situent donc dans la province d'Harrar en Ethiopie, et au Yémen. La nature des sols est sans grande importance, ils sont en général neutres ou légèrement acides, pauvres en azote et riches en calcium.

Sa culture se fait sur des plantations en terrasses, à flanc de montagnes ; alors qu'à Madagascar et au Kenya, il pousse plutôt sur de grandes étendues planes.

Le khat est une plante robuste, s'adaptant aux différents sols, aux zones ensoleillées ou ombragées, mais qui demande un apport hydrique important, mais il ne supporte pas les sols trop humides ou mal irrigués. Les besoins en eau jouent un rôle primordial sur la qualité et la quantité de la récolte.

Ainsi il arrive quelquefois, lors d'irrigations difficiles ou de sécheresses, que les feuilles soient cueillies pour lutter contre l'évaporation.

A l'état sauvage, le khat se reproduit à partir de branches et de jeunes pousses au ras du sol. Bien que cet arbuste donne des fruits, les cultivateurs n'utilisent pas les graines pour la reproduction, mais les boutures faites à partir des branches.

Le bouturage a lieu en général pendant l'été, en Août, lors de la saison des grandes pluies. Ces boutures sont arrosées pendant une quarantaine de jours et ne reçoivent plus ensuite que l'eau des pluies.

Les plants sont alignés tous les mètres environ ou intercalés avec des caféiers, du sorgho (*Sorghum bicolor*, plante herbacée annuelle de la famille des *Poaceae* (Graminées). Le sorgho est la cinquième céréale mondiale, après le maïs, le riz, le blé et l'orge.

Ces terres sont, suivant un programme précis, labourées, irriguées plusieurs fois dans l'année, pendant 3 ou 4 ans, de manière à obtenir des pieds de khat robustes, vigoureux et sains.

Les arbres sont taillés une fois l'an pour que leur hauteur ne dépasse pas 5 mètres environ. Ceux-ci pourront assurer ainsi pendant de nombreuses années, des productions maximales, d'autant plus que ce sont des arbres de 20 à 25 ans qui donnent les meilleures récoltes.

La culture de cette plante demande donc beaucoup de travail les premières années ; puis par la suite, de l'attention et de la surveillance, contre les divers dommages créés par certains champignons tel l'oïdium, les insectes, les animaux domestiques, et les voleurs.

Puis il faut observer après deux années de récolte, une période de repos de quatre ans, pour exploiter de nouveau l'arbuste.

Lors de la récolte, qui a lieu soit à l'aube soit tard le soir, ils cueillent, 2 à 3 fois par semaines, l'extrémité des branches pour ne laisser que quelques bourgeons qui donneront à leur tour de jeunes pousses.

Le khat destiné à l'exportation est ramassé tôt le matin ou le soir, lié en botte de 250 grammes à 1 kilogramme, et enveloppé dans des feuilles vertes de bananier, pour limiter son dessèchement.

Ces bottes, minutieusement constituées d'une quarantaine de rameaux de feuilles tendres, doivent garder toute leur fraîcheur, gage de leur qualité.

En effet, à la différence des divers stupéfiants et toniques utilisés dans d'autres pays, tels que hachisch, opium, noix de kola, bétel... le khat doit être consommé frais, pratiquement dans les quarante-huit heures qui suivent la cueillette des feuilles.

A cela s'ajoute également l'année, qui permet de différencier le *khat moubarek* de qualité médiocre et de première année de récolte, du khat de deuxième année, produit considéré comme de qualité supérieure, beaucoup plus recherché, estimé, et vendu sous l'appellation *khat methani*.

A noter l'existence du khat beledi c'est-à-dire un khat poussant à l'état sauvage avec des effets plus puissants mais moins utilisé.

Barbier de Meynard soutenait que les variations de la puissance des effets du khat étaient dues aux différences de composition des sols de production.

Il distinguait ainsi trois type de khat : le premier avec des effets plus marqués sur le cerveau pouvant conduire à la folie ; le second moins fort aux effets comparables à ceux de l'alcool ; et le troisième aux effets insomniacque.

Le khat est donc destiné soit à l'exportation, soit vendu sur des petits marchés locaux. Pour preuve, cet avion de l'Ethiopian Airlines qui provenant d'Addis Abeba *via* dire Dawa décharge quotidiennement sur le tarmac de Djibouti, ses huit tonnes de khat.

La cargaison est immédiatement répartie entre une dizaine d'importateurs, qui approvisionnent chacun une dizaine de détaillants. Dès le début de l'après-midi, le khat sera vendu à chaque coin de rue de la ville.

Ce sont les femmes en général qui le revendent, en prenant soin d'arroser régulièrement les bottes fusiformes. Il règne autour de ces étals une ferveur impressionnante, qui salue l'arrivée de sa majesté le khat pour reprendre le titre de l'article d'Ali Moussa Iye paru dans la revue *Autrement* (26).

Les hommes, l'œil hagard, se bousculent, reniflent, contrôle soigneusement chaque botte pour vérifier sa fraîcheur, qualité, et négocient fermement le prix de la « salade ».

III. CHIMIE

III. Etudes chimiques

III.1. Définition alcaloïdes /protoalcaloïdes

Avant de développer la description chimique du khat, nous nous devons de préciser un point important concernant la classification du constituant majeur du khat, la cathinone parmi les alcaloïdes.

Selon J. BRUNETON (27), le terme d'alcaloïde a été introduit par W.MEISNER au début du XIX^e siècle pour désigner des substances naturelles réagissant comme des bases, comme des alcalis (de l'arabe *al kaly*, la soude, et du grec *eidos*, l'aspect).

Il n'existe pas de définition simple et précise des alcaloïdes, et il est parfois difficile de situer les frontières qui séparent les alcaloïdes des autres métabolites azotés naturels.

Les alcaloïdes ont une structure complexe. Leur atome d'azote est inclus dans un système hétérocyclique et ils possèdent une activité pharmacologique significative. Pour certains auteurs, ils sont issus du seul règne végétal. Ils existent à l'état de sels et l'on peut ajouter qu'ils sont biosynthétiquement formés à partir d'un acide aminé.

Ces éléments caractérisent ce que l'on peut appeler des alcaloïdes vrais. Nombres d'auteurs distinguent par ailleurs les pseudo-alcaloïdes et les protoalcaloïdes.

La cathinone et son dérivé la cathine, appartiennent à cette dernière catégorie.

Les protoalcaloïdes sont des amines simples dont l'azote n'est pas inclus dans un système hétérocyclique, ils ont une réaction basique et sont élaborés *in vivo* à partir d'acides aminés.

Pour des questions de commodité, les protoalcaloïdes du khat sont dénommés alcaloïdes dans cet exposé.

III.2. Généralités historiques

Depuis plus d'un siècle, le khat a fait l'objet de nombreuses études qui ont permis de déterminer progressivement les différentes substances contenues dans cette plante, en effet la composition chimique du khat jusqu'à une date récente, était sujette à controverse.

Plusieurs paramètres peuvent expliquer ce flou et cette lenteur concernant la composition exacte du khat.

Ainsi la mauvaise qualité du produit de départ, l'imperfection des méthodes de séparation et le manque de pureté du produit final, ont retardé la détermination précise du véritable principe actif du khat.

Les constituants du khat peuvent se répartir en deux groupes : Les alcaloïdes et les autres composés.

Nous y retrouvons : (28,9,10)

- 15 à 30% d'alcaloïdes, classés de la façon suivante :
 - Les phénylalkylamines :-Phénylpropylamines (cathinone et cathine)
-Phénylpentylamines (Merucathine et pseudomerucathine)

- Les cathédulines, qui regroupent de nombreuses molécules de nature sesquiterpénique

- D'autres composés, parmi lesquels, en simplifiant :

- 10% d'eau
- 7 à 14% de tanins
- des flavonoïdes
- des vitamines et des éléments minéraux
- des acides aminés
- des sucres
- des huiles essentielles en faible quantité.

Szendrei (29), du département de Pharmacognosie de la Faculté de Médecine de Szeged en Hongrie, a repris les étapes successives qui ont permis de découvrir les principes actifs du khat. Nous nous baserons sur ce modèle historique pour les décrire.

Flückinger et Gerock (30) furent les premiers à réaliser l'étude chimique du khat en 1887. Ayant remarqué les propriétés stimulantes du khat, ils cherchaient à mettre en évidence la présence de caféine. Au lieu de cela, ils isolèrent un alcaloïde qu'ils baptisèrent *katine*.

En 1891, Mosso (31) réussit à son tour l'extraction d'une molécule, qu'il nomma *célastrine*. Il remarqua que cette molécule était douée de propriétés sympathomimétiques.

C'est en 1900 que Beitter (32) réalisa la première étude approfondie. Il isola des cristaux de sels qui s'avérèrent être identiques à la katine de Flückinger et à la célastrine de Mosso.

En 1912, Stockmann (33) isola trois alcaloïdes distincts : la *cathine*, la *cathidine* et la *cathinine*, sans pour autant en déterminer leurs structures. Il semble, selon toute vraisemblance, que le cathine de Stockmann soit identique à la katine de ces prédécesseurs.

Dans les années 30, une avancée importante fut donnée grâce aux travaux de Wolfe (34), qui mit en évidence la (+)-norpseudoéphédrine (figure 15) et détermina qu'il s'agissait en réalité de la cathine découverte auparavant, et dont la structure est la suivante :

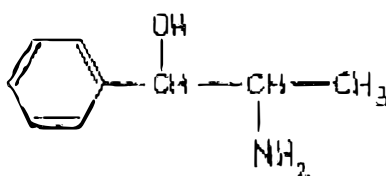


Figure 15 : (+)-Norpseudoéphédrine

Dès lors, plusieurs auteurs considérèrent la cathine comme le principe actif du khat.

Cependant, Von Brücke (35), au début des années quarante, remit quelques peu en doute ces conclusions, en démontrant par de simples expériences, que la cathine, substance peu puissante et présente en faible quantité dans une botte de khat, ne pouvait expliquer de tels effets.

De plus, toutes les expériences réalisées jusqu'alors, avaient été faites sur des échantillons de plantes desséchées, alors que l'habitude traditionnelle veut que les feuilles de khat soient consommées fraîches.

L'hypothèse d'une différence de composition entre feuilles fraîches et feuilles sèches fut lancée.

Cette théorie fut approfondie en 1963 par Friebel et Brilla (36), qui démontrèrent par leurs travaux sur l'activité locomotrice de la souris, l'existence d'une nouvelle substance cristalline extraite de feuilles de khat fraîches.

Ils comparèrent l'influence d'un oxalate de norpseudoéphédrine synthétique à celle des oxalates obtenus à partir de deux échantillons de khat, l'un lyophilisé, l'autre séché à l'air et au soleil.

Les trois préparations présentaient qualitativement des effets similaires, cependant, les oxalates obtenus à partir des plants de khat lyophilisés influençaient de façon plus importante l'activité locomotrice chez l'animal et présentaient des caractéristiques physiques et chimiques différentes des autres oxalates. Ainsi, d'après les deux chercheurs, la substance isolée des plants de khat lyophilisés était proche de la cathine, probablement même un précurseur labile de la cathine.

C'est vers la fin des années soixante, grâce aux travaux menés par le laboratoire des stupéfiants des Nations Unies, parallèlement aux progrès de la recherche scientifique (mise au point de la chromatographie gaz/liquide et de la spectrométrie de masse) que fut examinée plus précisément la fraction phénylalkylamine, extraite de feuilles fraîches lyophilisées. Il a alors été possible d'isoler et de déterminer la structure de ce précurseur labile : la S-alpha-aminopropiophénone, qui fut dénommée *cathinone*.

Dans les années 70, suite aux difficultés rencontrées concernant les techniques de séparation et d'identification des constituants du khat, la *commission on narcotics drugs*, initialisée par le *united nations narcotics laboratory* émit des recommandations afin d'établir un programme de recherche concernant la chimie du khat. Ce programme insistait particulièrement sur les techniques d'isolement et de caractérisation des substances chimiques. Ainsi, après étude rigoureuse des écrits mentionnant la chimie et la pharmacologie du khat, plusieurs points fondamentaux furent mentionnés :

-Il est essentiel d'utiliser le khat à l'état frais ou des composants chimiques aussi proches que possible de ceux de la plante fraîche.

-Les techniques de séparation et de purification doivent être effectuées de façon précise et méticuleuse afin d'éviter la formation de produits de décomposition ou d'artéfacts.

-L'utilisation des techniques de pointes concernant les procédés de fractionnement et d'isolement des différents groupes de composés azotés est primordiale.

Dès lors et d'après ces recommandations, la matière première provient de pays où le khat est à la fois cultivé et consommé (Ethiopie, Kenya, Madagascar, Yémen).

Elle est cueillie et lyophilisée directement sur place. Les extraits bruts de la plante sont concentrés sous vide, tandis que les lyophilisats et certaines parties fraîches de la plante sont conservées dans un congélateur en attendant une utilisation future.

Des alcaloïdes de type phénylalkylamine, des terpènes, des glycosides polyphénoliques et des alcaloïdes solubles dans l'eau ont ainsi été mis en évidence par chromatographie sur couche mince et par chromatographie gaz/liquide.

Les composés de type phénylalkylamine n'ont pas été facilement identifiables par chromatographie pour cause d'interférences avec des acides aminés et de nombreuses substances azotées.

D'une manière générale, jusque dans les années soixante dix, les différents constituants du khat n'ont pas été séparés de façon suffisamment satisfaisante. Une purification mieux établie de la matière première était donc nécessaire.

Ainsi Szendrei (29) a proposé en 1980, grâce à son schéma d'extraction du khat, quatre groupes principaux (figure 16).

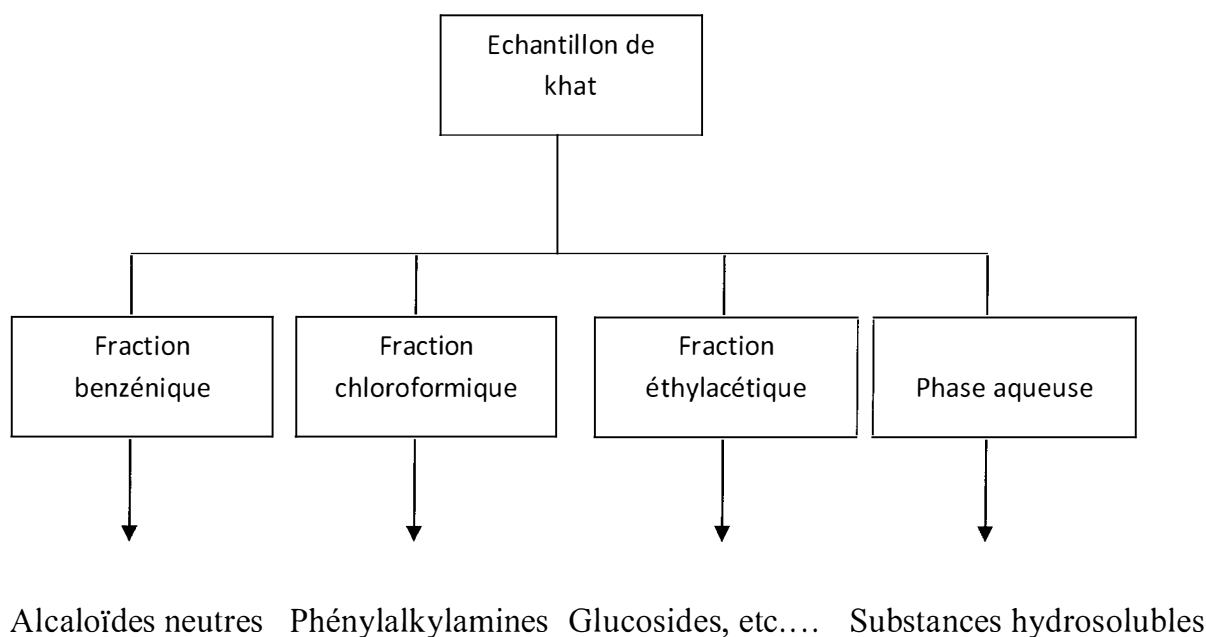


Figure 16 : Schéma d'extraction du khat selon Szendrei (1980)

Ce procédé de séparation en quatre groupes, certes approximatifs, a permis de séparer de façon quantitative les alcaloïdes faiblement basiques des composés de type phénylalkylamine.

III.3. Les alcaloïdes

III.3.1 Les phénylalkylamines (37, 38)

III.3.1.1 Les phénylpropylamines

III.3.1.1.1 La cathinone

Elle fut découverte en 1975, sa structure chimique et sa configuration absolue furent établies en 1978 par Schorno et Steinegger : c'est une alpha-aminopropiophénone (figure 17).

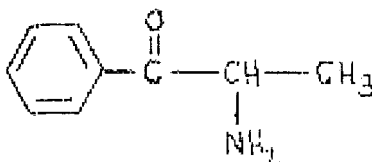


Figure 17 : CATHINONE (= (-)-alpha-amino-propiophénone)

On en parlera de façon officielle à la fin des années soixante dix lors d'un congrès organisé par l'OMS et dont le but était de parler du problème du khat.

La cathinone est la principale phénylalkylamine présente dans la plante fraîche et serait le composé principalement responsable des propriétés stimulantes du khat.

La cathinone est donc le principal constituant psychoactif de *Catha edulis*. Ceci peut s'expliquer par rapport à sa formule chimique : c'est l'un des deux isomères optiques de la benzylketoamphétamine. La benzylketoamphétamine a des propriétés proches de celles de l'amphétamine, de part sa structure chimique qui ressemble fortement (figure 18).

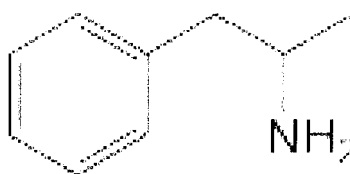


Figure 18 : AMPHETAMINE

La cathinone est uniquement présente dans la feuille fraîche du khat, puisque 48 heures après sa récolte, la feuille ne renferme quasiment plus de cathinone, mais de la cathine.

Dans la drogue sèche et dans les feuilles âgées, La cathinone est convertie par réduction en un mélange 80-20 de (S,S)-(+)-norpseudoéphédrine et de (R,S)-(-)-noréphédrine.

III.3.1.1.2. La cathine

D'un point de vue chimique, la cathine n'est autre que la d-norpseudoéphédrine (39) (figure 19). Il s'agit donc d'un alcaloïde satellite de l'éphédrine lévogyre que l'on

trouve dans l'éphédra (*Ephedra vulgaris* considérée en Chine comme une plante magique).

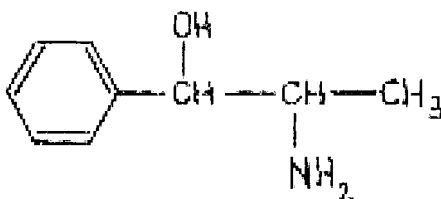


Figure 19 : La CATHINE ((+) norpseudoéphédrine)

La cathine est issue de la transformation de la cathinone au fur et à mesure que la feuille vieillie (figure 20).

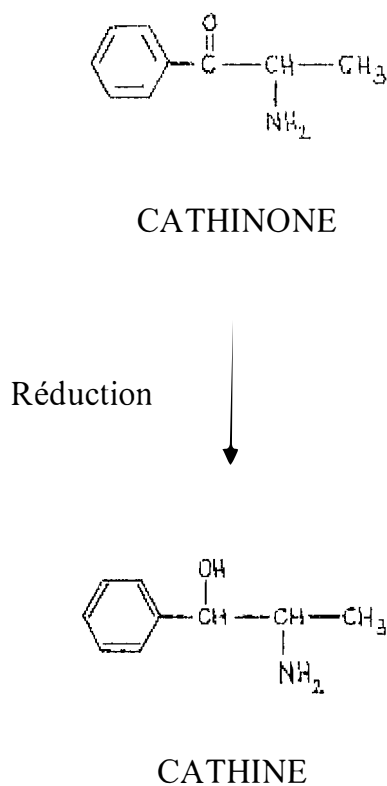


Figure 20 : Réduction de la cathinone en cathine

La cathine est donc essentiellement présente dans les feuilles de khat récoltées depuis au moins 48 heures. Ces feuilles présentent un goût bien moins amer et surtout des effets stimulants moindres par rapport aux feuilles fraîches. La cathine est en fait une drogue moins puissante que la cathinone. Les propriétés stimulantes centrales de la cathine sont comparables à celles de l'éphédrine (figure 21), toutes deux ayant une structure chimique proche.

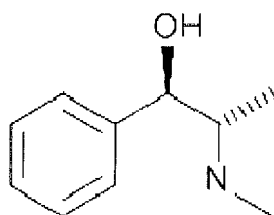


Figure 21 : EPHEDRINE

III.3.1.1.3. Autres produits de dégradation de la cathinone.

Il s'agit de la 3,6-diméthyl-2,5-diphénylpyrazine (figure 22) et de la 1-phényl-1,2-propanedione (figure 23).

Lors des techniques de recherche de la cathinone, les scientifiques notèrent l'existence dans la fraction chloroformique purifiée d'autres substances qui donnaient une réaction colorée caractéristique en présence de ninhydrine, révélant la présence de groupements aminés (40).

Ces deux substances sont séparées par chromatographie sur couche mince. A l'aide de réactifs chimiques spécifiques et de l'étude des spectres RMN et IR, l'identification et la détermination de leurs structures chimiques furent rendues possible.

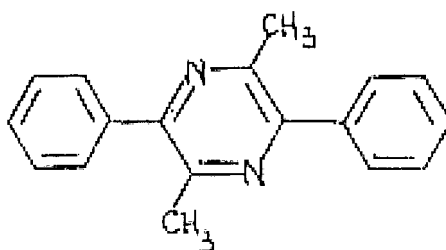


Figure 22 : 3,6-diméthyl-2,5-diphénylpyrazine

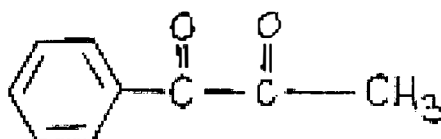


Figure 23 : 1-phényl-1,2-propanedione

III.3.1.2 Les phénylpentylamines

Selon Brenneisen et Geisshüsler (41), d'autres études analytiques portant sur les amines actives du khat ont permis de mettre en évidence la présence d'autres alcaloïdes que ceux vu précédemment. Ces études ont été réalisées sur des échantillons de khat provenant de diverses régions. Elles ont abouti à l'isolation du 4-amino-3-hydroxy-1-phényl-1-trans-pentène (ou mérucathine) par Brenneisen *et al.*, à partir d'un échantillon provenant du district de Méru, au Kenya. Ensuite, deux nouvelles molécules ont pu être identifiées dans les feuilles de khat : le diastéréoisomère de la mérucathine, la pseudomérucathine, et l'analogue de la cathinone, la mérucathinone (figure 24). Selon Al-Motarreb, Baker et Broadley (9), ces alcaloïdes de type phénylpentylamine ne possèderaient pas d'activité biologique significative.

Ces trois molécules répondent aux formules développées suivantes :

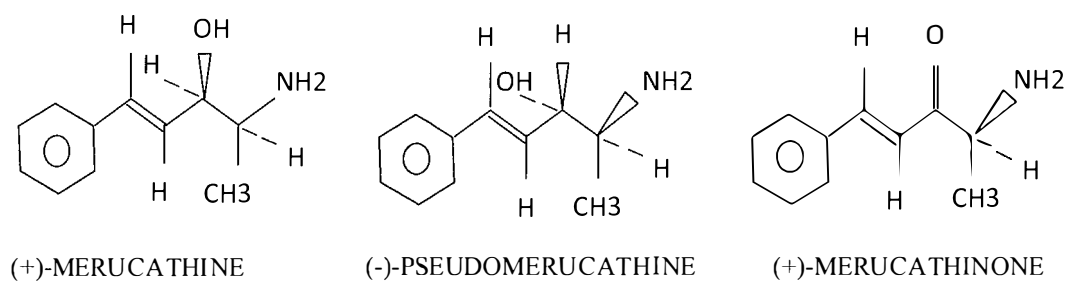


Figure 24 : Structure des phénylpentylamines

Ces phénylpentylamines sont présentes en quantité significative uniquement dans les échantillons de khat originaires du Kenya.

Selon Brenneisen et Geissb  sler (41), ces composés peuvent être isolés par HPLC ; leur identification repose sur les différents spectres UV, IR et RMN. De même, la présence ou non de ces composés, ainsi que leur taux et leur proportion dans la plante présentent un intérêt chimiotaxonomique pour le genre *Catha*.

III.3.2 Les cathédulines

Outre les alcaloïdes de type phénylalkylamine, le khat renferme une deuxième catégorie d'alcaloïdes : les cathédulines.

Selon Al-Motarreb, *et al.* (9), ces molécules aux propriétés encore peu connues, ne poss  deraient pas d'activité biologique significative.

Selon Abdoul-Ilah (42), plus de 40 alcaloïdes de ce type ont été décelés par chromatographie. La structure des 11 principaux a pu être établie et codée par un système numérique indiquant la position des alcaloïdes sur les plaques de chromatographie ainsi que leur origine :

Y1, Y7, Y8, Y9, Y10 provenant du Yémen

K1, K2, K6, K12, K15 provenant du Kenya

E2, E3, E4, E5, E6, E8 provenant d’Ethiopie.

Du point de vue structural, toutes ces molécules, plus ou moins complexes, sont de nature sesquiterpénique, avec pour structure de base l’euonyminol (figure 25). Ces composés sont soit des polyesters, soit des lactones. Les cathédulines se répartissent ainsi en trois groupes, en fonction de leur poids moléculaire :

- Les cathédulines de faible poids moléculaire ($PM < 700$), qui sont des esters simples.

- Les cathédulines de poids moléculaire moyen ($750 < PM < 900$), caractérisées par la présence d’un pont dilactone.

- Les cathédulines de poids moléculaire élevé ($1000 < PM < 1200$), de structure complexe, qui sont caractérisées par la présence de plusieurs fonctions esters et des ponts dilactones.

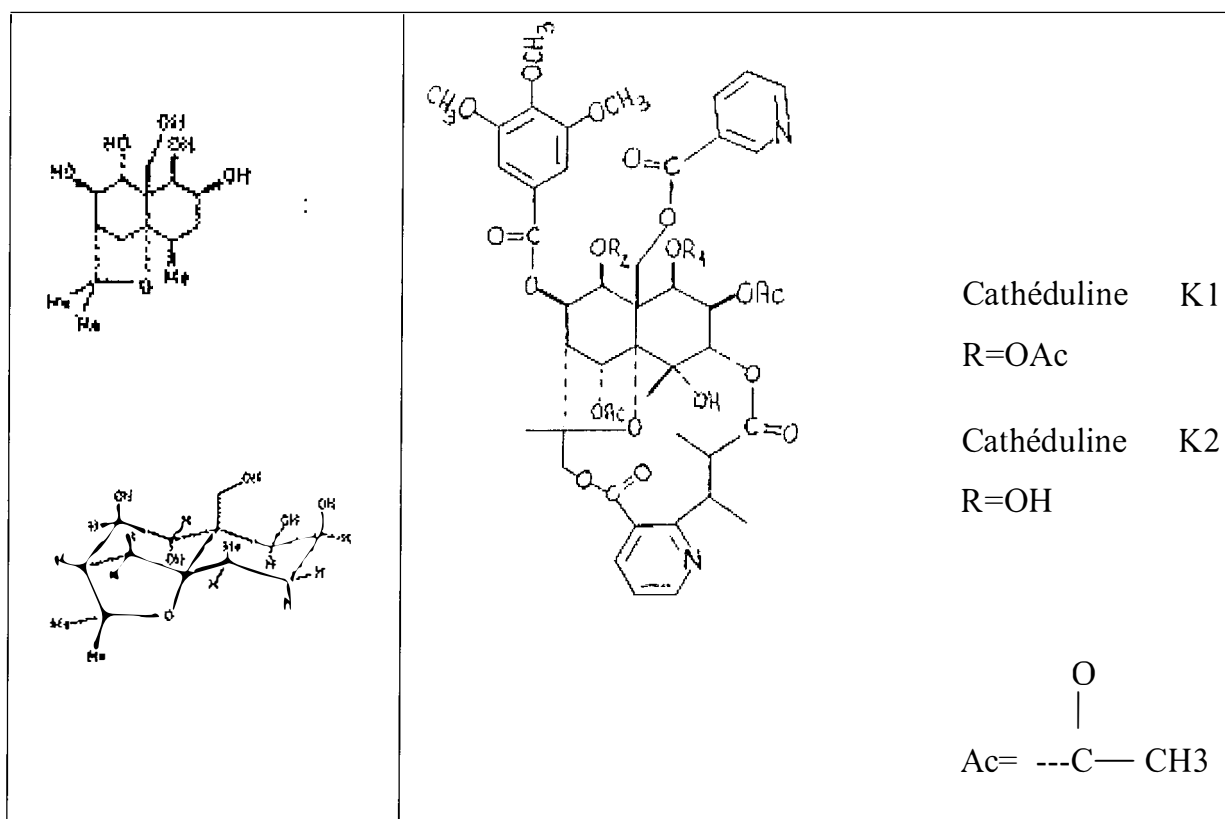


Figure 25 : Structure de l'Euonyminol et de quelques cathédulines.

Le taux de ces cathédulines varie selon l'origine de la plante, par exemple, pour le khat originaire du Kenya, la cathéduline K2 est la plus abondante.

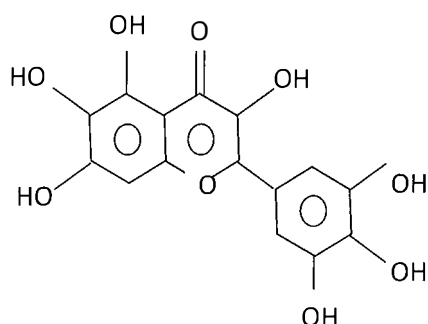
III.4. Les autres composés

III.4.1. Les tanins :

Ils sont en quantité assez importante dans le khat. Ils représentent 7 à 14% du poids sec des feuilles. Ces tanins sont responsables de la sécheresse de la bouche qui accompagne la consommation de khat (10).

III.4.2. Les flavonoïdes

Selon Abdoul-Ilah (42), des composés de nature flavonoïque ont été identifiés en 1966 par El Sissy et Abdalla. Il s'agit de glucosides : Le Kaempférol, la quercétine et la myricétine, dont les structures sont illustrées par la figure 26



Kaempférol : R1=R2=H

Quercétine : R1=OH et R2=H

Myricétine : R1=R2=OH

Figure 26 : Structure des flavonoïdes du khat (43)

Plus tard, un autre flavonoïde a été découvert ; il s'agit du dihydro-3-O-rhamnoside.

III.4.3. Vitamines et éléments minéraux :

Selon Abdoul-Ilah et Grelaud (28), et selon Al-Motarreb, Baker et Broadley (9), 100 grammes de feuilles et de tiges tendres fraîches renferment :

- 130 à 150 mg d'acide ascorbique (vitamine C)
- environ 15 mg de niacine (vitamine PP)
- des traces de thiamine (vitamine B1) et de riboflavine (vitamine B2)

-290 mg de calcium

-20 mg de fer

De plus, partant du constat que les consommateurs de khat yéménites développaient très peu de caries, Hattab et Angmar-Mansson (43) ont évalué la teneur en fluor dans les feuilles de khat. Leurs résultats montrent des quantités négligeables de fluor, ne permettant pas de faire la corrélation entre la faible prévalence des caries et la teneur en fluor dans les feuilles de khat.

III.4.4. Sucres et acides aminés.

Selon Abdoul-Ilah (42), de nombreux acides aminés ont pu être isolés et identifiés par chromatographie. Nous retrouvons la thréonine, la sérine, l'acide glutamique, la proline, la glycine, l'alanine, la valine, la leucine, l'isoleucine, la phénylalanine, la tyrosine, l'acide aminobutyrique, l'histidine, le tryptophane, l'ornithine et l'arginine.

De même, nous retrouvons un certain nombre de sucres réducteurs, représentés principalement par le galactose (1,4%). Un sucre non réducteur est également présent ; il s'agit d'un polyol, le dulcitol.

Pour conclure, il est important de noter que la valeur nutritive du khat est quasiment nulle.

III.4.5 Huile essentielle

D'après Krikorian et Getahun (1973) (44), elle est obtenue par distillation de la plante et contient 40 constituants dont 11 ont été identifiés : L'ocimène, la bêta phellandrène, la terpinolène, l'alpha et bêta pinène, le nérol, le linalol, l'alpha terpinol, l'alpha et bêta thuyone et le fenchone.

Ainsi la chimie du khat a été sujette à de nombreuses méprises et controverses.

A l'heure actuelle, il est possible d'affirmer que la cathine ou (+) norpseudoéphédrine, sympathomimétique connu, longtemps considérée comme seul principe actif du khat, n'est en fait qu'un des produits de dégradation de l'alcaloïde principal de la plante fraîche : la cathinone ou S-alpha-aminopropiophénone.

La cathinone, puissant alcaloïde, mais chimiquement labile, se transforme en cathine lors du séchage des feuilles.

La cathine et son précurseur dont les effets sont comparables à ceux de l'amphétamine, sont les deux principaux alcaloïdes du groupe des phénylalkylamines.

Il a été découvert récemment que le khat contenait également une faible quantité de noréphédrine et un groupe d'alcaloïdes appelés cathédulines à l'action pharmacodynamique beaucoup moins importante.

IV.PHARMACOLOGIE, CLINIQUE ET TOXICOLOGIE

IV. Pharmacologie, clinique et toxicologie

IV.1. Aspect pharmacologique

Les alcaloïdes du khat, avec principalement la cathinone, de structure très proche de l'amphétamine, sont les principaux responsables des manifestations cliniques observées chez l'homme et chez l'animal après ingestion de la drogue.

IV.1.1.Métabolisme des alcaloïdes

Pour comprendre le mécanisme d'action et le métabolisme des alcaloïdes du khat, il est important de commencer par étudier le profil pharmacocinétique de la cathinone.

Tout d'abord, l'étude de Halket *et al.* (45) a permis de définir les paramètres pharmacocinétiques de la cathinone à partir de la mesure des concentrations plasmatiques de cet alcaloïde après une séance de Khatisme. Cette étude a porté sur cinq adultes en bonne santé (2 femmes et 3 hommes), âgés de 21 à 30 ans, et naïfs envers le khat. Les volontaires ont mâché pendant une heure, environ 60 grammes de feuilles fraîches de khat éthiopien, ce qui équivaut à une dose de 0.8 à 1 mg de cathinone/kg de poids corporel. Ensuite, des prises de sang ont été effectuées à différents temps (de 0 à 24 heures) après le début de la séance, et les concentrations en cathinone ont été mesurées par HPLC et par chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse. La courbe concentration-temps ainsi obtenue est illustrée par la figure 27.

Ces résultats montrent un pic plasmatique à t_{max} = 1.5-3.5 heures ; la valeur des concentrations maximum C_{max} dépend des individus (de 41 à 141 ng/ml avec valeur moyenne 83 ng/ml). Ensuite, le taux plasmatique de cathinone diminue assez rapidement pour devenir indétectable au bout de 24 heures.

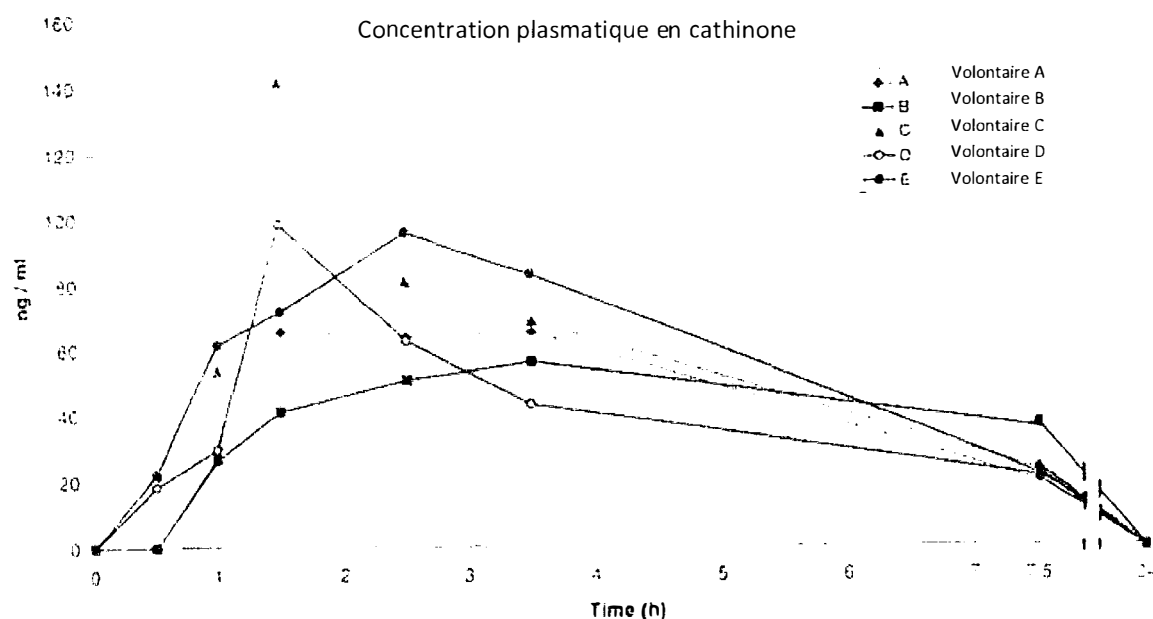


Figure 27 : Concentrations plasmatiques de cathinone en fonction du temps chez 5 volontaires après une séance de « khatisme » (45)

Ces résultats se retrouvent également dans une autre étude pharmacocinétique des alcaloïdes du khat réalisée par Widler *et al* (46). Cette étude a porté sur 6 hommes sains, d'âge moyen de 30 ans, et naïfs envers le khat. Ces volontaires ont reçu de 54 à 71 grammes de feuilles fraîches de khat originaire du Kenya, ce qui correspond à une dose de 0.8 mg de cathinone / kg de poids corporel. La mastication a duré une heure. L'analyse par HPLC des échantillons sanguins prélevés à différents temps a permis de définir les paramètres pharmacocinétiques de la cathinone, de la noréphédrine et de la norpseudoéphédrine. Ces résultats sont illustrés par la figure 28.

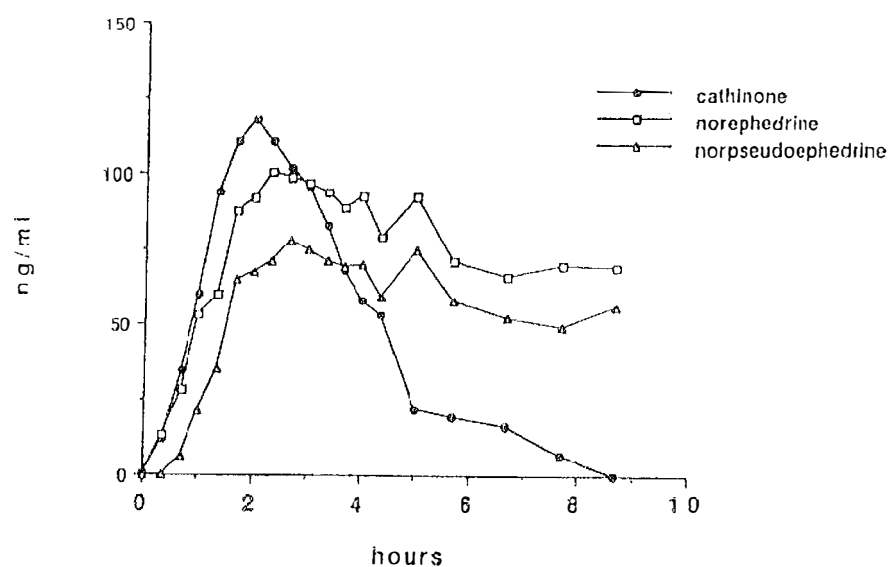


Figure 28 : Concentration plasmatique moyenne en cathinone, noréphédrine et norpseudoéphédrine après ingestion de feuilles de khat (46).

Ainsi nous retrouvons pour :

-La cathinone : -un pic plasmatique $C_{max} = 127 \pm 53$ ng/ml pour $t_{max} = 127 \pm 30$ min

-une demi-vie d'élimination $t_{1/2} = 260 \pm 102$ min

-La noréphédrine : un pic plasmatique $C_{max} = 110 \pm 51$ ng/ml à $t_{max} = 200 \pm 134$ min

-la norpseudoéphédrine : $C_{max} = 89 \pm 49$ ng/ml à $t_{max} = 183 \pm 73$ min

En revanche, après administration orale de cathinone pure, à la dose de 0.5 mg/kg de poids corporel, le pic plasmatique apparaît plus tôt à $t_{\max} = 72 \pm 33 \text{ min}$ (figure 29). Par contre, la demi-vie d'élimination ne présente pas de différence significative, avec $t_{1/2} = 289 \pm 63 \text{ min}$.

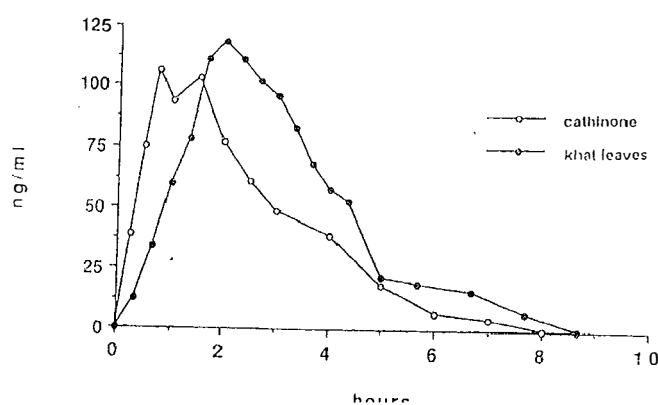


Figure 29 : concentrations plasmatiques moyennes après ingestion de feuilles de khat et après administration de cathinone pure (46)

Ainsi, lors de la mastication des feuilles de khat, la cathinone est libérée progressivement, et l'absorption se fait lentement, au niveau de l'estomac principalement, mais aussi au niveau sublingual pour une faible part.

Brenneisen et Geissb sler (41) ont étudié le métabolisme de la cathinone chez 3 hommes volontaires. Des capsules contenant de la S(-)-cathinone, R(+)-cathinone et la racémique (+/-)-cathinone ( quivalent à 24 mg de cathinone base) ont été administrées par voie orale. Des échantillons d'urine ont été recueillis sur 24 heures. L'analyse par

HPLC de ces échantillons a montré un métabolisme différent sur le plan qualitatif et quantitatif pour les deux isomères. La cathinone est métabolisée en amino-alcools par réduction du carbone portant la fonction cétone (C-2) ; les métabolites principaux sont la noréphédrine et la norpseudoéphédrine. Il apparaît que :

-La S(-)-cathinone est métabolisée en R/S(-)-noréphédrine par réduction stéréospécifique.

-La R(+)-cathinone est métabolisée en R/R(-)-norpseudoéphédrine de façon similaire.

Ainsi, la noréphédrine et la norpseudoéphédrine proviennent à la fois des feuilles directement, et du métabolisme de la cathinone (figure 30).

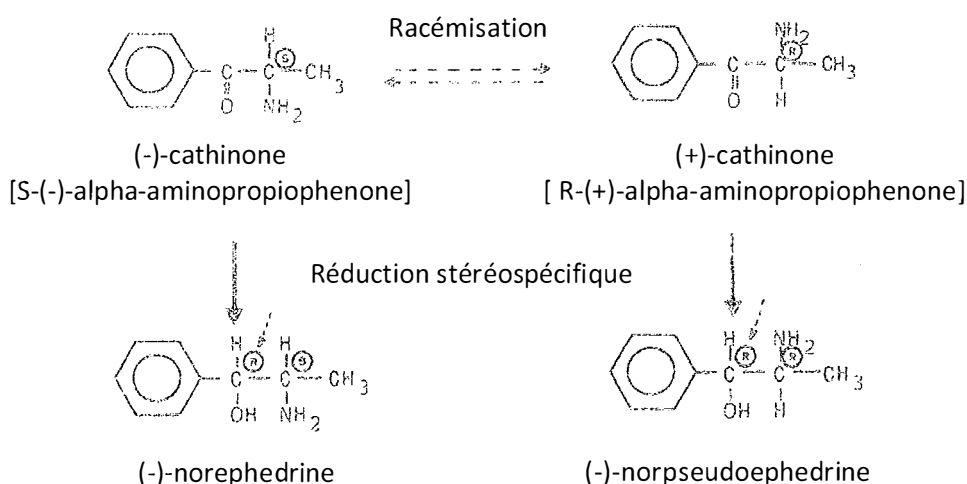


Figure 30 : Métabolisme de la cathinone

A l'état naturel, le khat contient uniquement de la S(-)-cathinone. La présence simultanée de noréphédrine et de norpseudoéphédrine, après administration de S(-)-

cathinone, est probablement due à une racémisation partielle de la cathinone lors de l'absorption.

Enfin, une très faible quantité de cathinone (0.6 à 3.3 %) est éliminée dans les urines sous forme inchangée. Les métabolites, noréphédrine et norpseudoéphédrine, sont excrétés dans les urines sous forme inchangée principalement, dans les 24 heures suivant la prise de khat.

IV.1.2. Effets au niveau du système nerveux central

Les études effectuées sur la cathinone et l'amphétamine ont montré une très grande similitude entre ces deux molécules aussi bien au niveau structural qu'au niveau pharmacologique. Ceci a permis à certains auteurs de qualifier le khat « d'amphétamine végétale » ; les différences observées entre les effets de la plante et ceux de l'amphétamine synthétique sont plus quantitatives que qualitatives. Compte tenu des connaissances acquises sur le mécanisme d'action de l'amphétamine, la similitude des effets cliniques de ces deux drogues a donc naturellement conduit à l'étude de l'action de la cathinone au niveau du système nerveux central, notamment sur les transmissions catécholaminergiques et sérotoninergiques. Selon AL-Motarreb *et al.* (9), les effets centraux observés après administration de cathinone ou d'amphétamine, comme l'hyperactivité, l'euphorie, l'excitabilité, l'agitation et l'anorexie, seraient dus à l'aptitude de ces molécules à stimuler la libération de dopamine, de noradrénaline et de sérotonine.

-Action au niveau des transmissions dopaminergiques :

De nombreuses expériences, menées conjointement avec les alcaloïdes du khat et l'amphétamine, ont permis de démontrer l'implication des voies dopaminergiques dans le mécanisme d'action de ces substances.

-KALIX (14) rapporte les résultats d'une expérience réalisée *in vitro* sur un tissu striatal isolé de lapin, préalablement marqué à la dopamine tritiée. Le striatum (noyau caudé et putamen) est une structure riche en synapses dopaminergiques. Le tissu striatal marqué radioactivement est perfusé avec une solution de lavage. Lorsque la cathinone ou l'amphétamine est rajoutée au liquide de perfusion, la radioactivité augmente au niveau de la solution de lavage ; ceci reflète la libération de dopamine au niveau du tissu striatal.

Des résultats similaires ont été obtenus chez le rat avec d'autres structures du système nerveux central ; la cathinone et l'amphétamine induisent *in vitro* une libération de dopamine au niveau du noyau accumbens, comme le montre la figure 31-a.

Ces résultats sont confirmés par l'expérience *in vitro* (figure 31-b) : l'administration intra péritonéale de cathinone ou d'amphétamine induit une augmentation de la concentration extracellulaire en dopamine au niveau du noyau accumbens.

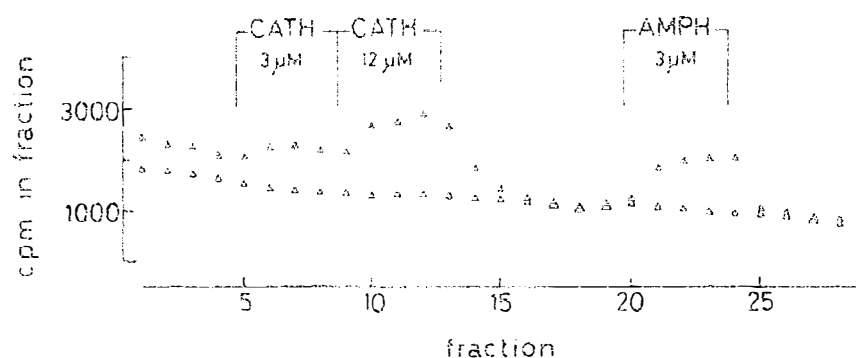


Figure 31-a : Radioactivité issue d'un tissu striatal isolé de lapin traité à la dopamine tritiée et perfusée avec une solution saline à laquelle on ajoute périodiquement cathinone ou amphétamine. Les triangles évidés représentent la radioactivité mesurée dans une préparation témoin non traitée à la dopamine tritiée et perfusée simultanément

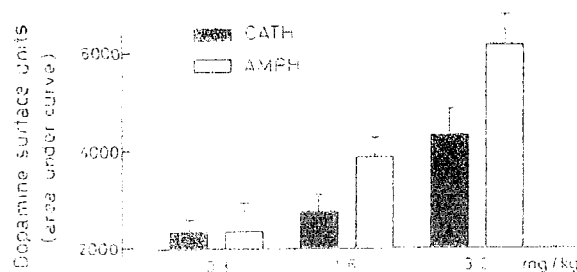


Figure 31-b : Quantité de dopamine relarguée *in vivo* à partir d'un noyau accumbens de rat après injection intra-péritonéale de diverses quantité de cathinone et d'amphétamine. La concentration en dopamine est déterminée par micro-dialyse. La taille des colonnes est proportionnelle à l'aire sous la courbe représentative des quantités de dopamine dosées dans les tissus en fonction du temps.

Figure 31 : Effet de la cathinone et de l'amphétamine sur la libération de dopamine à partir du noyau accumbens chez le rat, *in vitro* (31-a) et *in vivo* (31-b) (14)

Egalement, ABDOUL-ILAH (42) rapporte les résultats d'une autre expérience ; des rats entraînés à différencier une solution de (-)-cathinone d'une solution saline perdent cette faculté lorsqu'ils sont prétraités par l'halopéridol, un antagoniste des récepteurs dopaminergiques.

Toutes ces observations permettent de conclure que les effets de la cathinone, tout comme ceux de l'amphétamine, impliquent une médiation dopaminergique.

En 1999, FLECKENSTEIN *et al.* (47) ont mis en évidence une diminution d'activité des transporteurs protéiques impliqués dans la recapture de la dopamine, après administration de cathinone et d'amphétamine.

-Dans leur étude sur l'action de deux inhibiteurs de la libération de dopamine (48), CALCAGNETTI et SCHECHTER ont pu mettre en évidence le rôle des canaux calciques dans la libération de dopamine induite par la cathinone ou l'amphétamine.

Dans un premier temps, ils ont quantifié le pouvoir stimulant de la cathinone et de l'amphétamine après administration intra-cérébro-ventriculaire (ICV), en évaluant l'activité des rats. Pour cela, chaque rat a été placé dans une cage traversée par des faisceaux IR disposés régulièrement le long de la cage ; chaque rupture de faisceaux correspond à une unité d'activité. Les premiers résultats ont montré que l'administration ICV de cathinone ou d'amphétamine produit une augmentation brusque de l'activité spontanée chez le rat.

La seconde partie de l'étude a consisté à évaluer l'effet de deux inhibiteurs de la libération de dopamine :

- Le CGS (maléate de 5-(4-méthyl-1-pipérazinyl)imidazol(2,1-b)(1,3,5)-benzothiadiazépine) qui est un neuroleptique atypique de la classe des benzothiadiazépines : il inhibe la libération de la dopamine (mécanisme d'action inconnu) sans interférer avec le métabolisme de la dopamine ni avec ses récepteurs.

- l'isradipine, qui est un puissant bloqueur des canaux calciques de type L. L'utilisation de cette molécule repose sur une constatation : *in vivo*, la synthèse et la libération de dopamine induites par les amphétamines sont régulées par le calcium *via* les canaux calciques voltage-dépendants de la surface neuronale.

Les rats ont donc reçu avant l'administration IVC de cathinone ou d'amphétamine une injection périphérique de CGS ou d'isradipine. L'activité spontanée des rats a ensuite été évaluée en comparant le nombre de ruptures des faisceaux IR par période de 5 min, pendant la durée de l'expérience (1 heure).

Ces expériences ont permis de tirer les conclusions suivantes :

- Le CGS atténue de façon significative les effets de la cathinone et de l'amphétamine. Le mécanisme d'action de ces psychostimulants implique bien les voies dopaminergiques.

-L'isradipine atténue également de façon significative les effets de la cathinone et de l'amphétamine. La libération de dopamine induite par ces substances dépend donc probablement des canaux calciques présents sur la surface membranaire des neurones présynaptiques. Ceci est particulièrement prometteur pour envisager une alternative au traitement des intoxications par les neuroleptiques.

L'implication des canaux calciques est confirmée par l'étude de VISLOBOKOV *et al.* (49). Ils ont étudié l'action de la cathinone et de l'amphétamine sur des neurones d'escargot. Ils ont abouti à la conclusion que ces molécules ont une action biphasique sur les canaux calciques : une activation, induisant une libération de dopamine, et une inhibition pour des concentrations plus élevées.

-Enfin, d'autres études ont été effectuées pour évaluer la capacité de la cathine ainsi que des phénylpentylamines (mérucathinone, mérucathine, pseudomérucathine) à induire la libération de radioactivité dans un tissu striatal de rat marqué à la dopamine tritiée (42). La cathine est huit fois moins puissante que la cathinone au niveau de tissus isolés du système nerveux central (50). Egaleme nt, du fait de la faible lipophilie de la cathine, cette molécule passe moins facilement la barrière hémato-encéphalique pour atteindre les sites d'action du système nerveux central.

Ces alcaloïdes ont donc un faible effet sur la libération de dopamine ; il est donc improbable que ces molécules aient un rôle dans les effets centraux de la mastication du khat.

-Action au niveau des transmissions sérotoninergiques :

Nous savons que l'amphétamine exerce une action au niveau des voies sérotoninergiques en provoquant une libération dose-dépendante de sérotonine dans le striatum de rats (42).

AL-MOTARREB *et al.* (9) rapportent les résultats d'une expérience effectuée sur un tissu striatal de rat marqué à la sérotonine tritiée ; la S(-)-cathinone entraîne une libération de sérotonine à partir des vésicules de réserve présynaptiques.

De même, FLECKENSTEIN *et al.* (47) ont montré que la S(-)-cathinone, tout comme l'amphétamine, entraîne une diminution de l'activité des transporteurs protéiques impliqués dans la recapture de la sérotonine.

Il en ressort donc de ces observations que l'implication des voies sérotoninergiques dans les effets euphorisants de la cathinone ne peut être exclue.

-Action au niveau des voies noradrénergiques :

L'amphétamine possède des propriétés sympathomimétiques, en induisant une libération de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses. CARVALHO (51) rapporte des propriétés similaires pour la cathinone.

En effet, à partir d'un fragment de cœur de lapin marqué à la noradrénaline tritiée, la cathinone induit une libération de noradrénaline depuis ses sites de stockage au niveau

périphérique. Ceci confirme les propriétés sympathomimétiques indirectes de la cathinone.

Pour conclure sur les effets cellulaires, la cathinone est le seul alcaloïde du khat à avoir une action significative au niveau central. Elle possède le même mécanisme d'action que l'amphétamine :

- une augmentation de la libération de dopamine, de sérotonine et de noradrénaline, avec l'implication des canaux calciques voltage-dépendants de type L.

- et dans une moindre mesure, un blocage de la recapture de ces neuromédiateurs.

IV.1.3.Effets somatiques

IV.1.3.1.Action cardio-vasculaire

Les effets cardio-vasculaires observés résultent des propriétés sympathomimétiques de la cathinone et de la norpseudoéphédrine au niveau périphérique.

- Effet hypertenseur

KNOLL (52) en 1979 montra que l'administration de 1 mg/kg par voie intraveineuse de (-) cathinone et de son isomère (+) sur des chats anesthésiés entraînait une élévation passagère de la pression sanguine de 30 à 35 mm de Hg.

Le même effet a été observé après l'administration d'amphétamine, et de manière moins puissante avec la cathine.

Chez l'homme, la cathinone entraîne une augmentation significative de la pression artérielle (46). La figure 32 illustre l'évolution chez l'homme de la pression artérielle après administration d'un extrait de khat ou après administration d'un placebo.

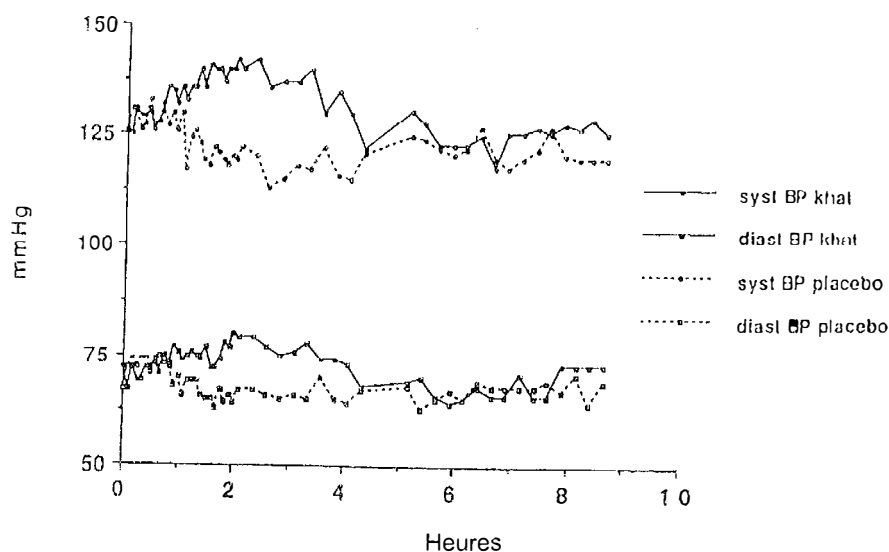


Figure 32 : Effets chez l'homme de la mastication de khat (équivalent à 0.8 mg de cathinone/kg) et d'un placebo sur la pression artérielle (PA) diastolique et systolique (46).

Les effets des alcaloïdes du khat sur la pression artérielle peuvent être corrélés très facilement aux propriétés pharmacocinétiques de la cathinone vues précédemment (pic plasmatique à $t_{max} = 127 \pm 30$ min, et $t_{1/2} = 260 \pm 102$ min). Les effets vasculaires durent environ 4 heures.

Al-MOTARREB *et al.* (9) rapportent les résultats d'une découverte plus récente : la S-(-)-cathinone exerce également un effet vasoconstricteur direct, cette vasoconstriction étant dose-dépendante.

-Effet inotrope et chronotrope positif

La cathinone et la norpseudoéphédrine agissent indirectement en facilitant la libération de catécholamines à partir des terminaisons nerveuses sympathiques. L'administration de cathinone ou d'amphétamine chez des chiens anesthésiés provoque une augmentation du rythme cardiaque, de la force contractile du myocarde ainsi qu'une élévation de la pression artérielle (9).

KNOLL (53) en 1979 constata aussi les effets inotropes et chronotrope de la cathinone sur des oreillettes de cœur de cobaye isolées et plongées dans un bain ayant une concentration de 10 microgrammes/ml.

Cette augmentation de la force contractile et de la fréquence cardiaque furent également prouvées par YANAGITA (53) en 1979 après l'injection en intraveineux de 1 mg/kg de cathinone sur des rats anesthésiés.

Ainsi, la cathinone, la norpseudoéphédrine et l'amphétamine, de par leurs propriétés sympathomimétiques, exercent les mêmes effets au niveau cardiovasculaire.

- Effet sur le flux sanguin placentaire

En 1989, Nencini *et al.* (54) rapportent l'action de la cathine sur des truies en gestation. Son effet vasoconstricteur au niveau placentaire favorise les avortements spontanés en réduisant le flux sanguin placentaire.

IV.1.3.2.Effets sur le système reproducteur

-Spermatorrhée

Selon ABDOUL-ILAH (42), la S(-)-cathinone renforce chez le cobaye la constriction du canal déférent induite par stimulation électrique. Ceci peut être rapproché de la spermatorrhée dont se plaignent les consommateurs réguliers de khat.

-Action sur les cellules interstitielles de souris. (55)

Des cellules interstitielles de souris isolées ont été incubées avec des extraits de khat à différentes concentrations (0,06 mg/ml, 0,6 mg/ml, 6 mg/ml, 30 mg/ml, 60 mg/ml). La viabilité des cellules et la concentration en testostérone ont été mesurées toutes les 30 minutes pendant une période d'incubation de 3 heures.

Les extraits les plus concentrés (30 et 60 mg/ml) inhibent significativement la production de testostérone, alors que les concentrations les plus faibles (0,06 ; 0,6 et – mg/ml), au contraire, stimulent significativement cette production.

De même, pour des concentrations de 30 et 60 mg/ml, on constate une réduction significative de la viabilité des cellules, alors que pour des concentrations de 0,06 ; 0,6 et 6 mg/ml, cette réduction n'apparaît pas.

-Etude sur la fertilité masculine (56)

Les avis divergent quant aux effets des phenylpropanolamines (PPA) sur la fertilité masculine.

Parmi les personnes qui mâchent des feuilles de khat, il existe une croyance selon laquelle ces feuilles mâchées augmenteraient les pulsions sexuelles masculines et permettraient de maintenir l'érection, mais il semblerait qu'une utilisation prolongée

de cette substance affecte le système reproducteur mâle, avec notamment la possibilité d'observer un sperme anormal.

Le Dr Susan Adeoya-Osiguwa, chercheur associé au King's College de Londres, et le Pr. Fraser (56) ont incubé du sperme de souris et d'humain avec de la cathine et ont testé le sperme pour voir quels effets elle avait sur la capacitation et sur la réaction acrosomiale, cette réaction étant la phase finale de la capacitation, lorsque la cape (acrosome) présent sur les têtes de spermatozoïdes se rompt et relâche des enzymes permettant la fusion avec l'œuf.

Le sperme de souris a également été testé avec la noréphédrine.

Elles ont trouvé que la cathine et la noréphédrine stimulaient significativement la capacitation du sperme de souris, alors qu'elles empêchaient la réaction acrosomiale.

Cette cathine a eu les mêmes effets sur le sperme humain.

La cathine stimulait aussi la production d'AMPC (Adenosine Monophosphate cyclique, messenger chimique inclus dans les cellules) dans le sperme incapable, alors qu'elle l'inhibait dans le sperme capable.

Le Professeur Lynn Fraser explique : « Nous savons que l'AMPC stimule la mobilité des spermatozoïdes, et que cela joue un rôle important dans la phosphorylation de nombreuses protéines, dont certaines permettraient aux spermatozoïdes d'acquérir leur potentiel fécondant. »

Cette recherche fournit la première preuve que la cathine peut réguler la disponibilité de l'AMPC, d'abord en stimulant, puis en inhibant sa production, et que l'inhibition de l'AMPC dans les cellules capables apparaît comme étant la base moléculaire pour empêcher une réaction acrosomiale spontanée, permettant ainsi aux spermatozoïdes de conserver leur potentiel fécondant.

Toute fois, si les PPA bloquent une réaction acrosomiale spontanée en inhibant un signal, elles ne bloquent pas cette réaction si elle a été induite par l'œuf. Lorsque l'acrosome accoste sur l'œuf, c'est un autre mécanisme qui entre en jeu, permettant d'engendrer une « véritable » réaction acrosomiale.

Ces premières données suggèrent que les PPA, à dose appropriées, peuvent fournir une nouvelle approche pour accroître la fertilité naturelle.

Lynn Fraser, Professeur de biologie reproductive au King's college de Londres, pense que ces premiers résultats pourraient permettre aux couples de booster leur fertilité naturelle durant les tentatives de concevoir un enfant et pourraient également aider les couples infertiles durant les traitements FIV.

Pour l'instant, le Professeur Fraser et le Docteur Adeoya-Osiguwa cherchent à confirmer leurs résultats par une autre étude qui montre que la production de spermatozoïdes chez le lapin est stimulée après que les lapins aient subi un régime alimentaire contenant des feuilles de khat séchées.

IV.1.3.3. Autres effets

-Action hyperthermisante (42)

L'amphétamine provoque une augmentation de la température corporelle. Cette hyperthermie, observée lors de la consommation de khat, a été reproduite chez le lapin après injection péritonéale de S(-)-cathinone.

Cette hyperthermie est à l'origine de l'augmentation du métabolisme de base et de la consommation d'oxygène ; ceci peut expliquer la tachypnée concomitante à la consommation de khat.

Enfin, nous pouvons noter que l'amphétamine et la cathinone abaissent la température corporelle de lapins préalablement exposés à un environnement froid.

-Mydriase (42)

Cet effet résulte des propriétés sympathomimétiques des alcaloïdes du khat. Cette mydriase a également été observée chez le singe après administration de S(-)-cathinone.

-Effets sur les fonctions adrénocorticales :

L'étude de AHMED et EL-QIRBI (57) a mis en évidence un effet stimulant du khat sur les fonctions adrénocorticales. Ils ont observé chez le lapin :

- ✓ Une augmentation de la concentration plasmatique en acides gras libres, due à une action lipolytique indirecte d'origine probablement centrale.
- ✓ Une diminution significative du cholestérol ; la consommation de khat entraîne une augmentation de la concentration plasmatique en ACTH, ce qui a pour conséquence la conversion du cholestérol en cortisol. Il en résulte également une très légère augmentation des concentrations en stéroïdes dans les urines.
- ✓ Une diminution significative du glycogène, due à l'augmentation de l'activité de la phosphorylase induite par l'augmentation de la concentration en ACTH.

Egalement, SAIF-ALI *et al.* (58) ont étudié les effets du khat sur la glycémie. La mastication régulière de khat entraîne une augmentation significative de la glycémie uniquement chez le diabétique de type II. Chez le non diabétique, cette consommation n'a pas d'effet significatif sur la glycémie.

-Induction de l'apoptose dans les cellules leucémiques (59)

L'équipe des docteurs Dimba et Gjertsen a montré qu'un extrait organique du khat induisait la mort sélective ayant toutes les caractéristiques morphologique et biochimiques de l'apoptose d'un certain type de cellule. La cathine et la cathinone, qu'elles soient utilisées seules ou en association, induisent l'apoptose qui survient simultanément dans diverses lignées cellulaires humaines (HL-60, NB4, Jurkat), après 8 heures d'exposition. Cette réaction est partiellement réversible après retrait des extraits de khat, et les effets dépendent de la synthèse *de novo* des protéines. La mort cellulaire induite par le khat induit plus spécifiquement les cellules leucémiques que les cellules sanguines périphériques. Cette mort cellulaire précipitée par apoptose induit des mécanismes mettant en jeu l'activation des caspases 1, 3, et 8.

IV.1.4.Effets comportementaux

IV.1.4.1 Pouvoir stimulant

De tout temps le khat a été recherché pour ses effets stimulants naguère attribués à l'action pharmacologique de la norpseudoéphédrine ou cathine puis finalement attribués à la cathinone, substance à l'action pharmacologique plus puissante.

-Effet locomoteur

Depuis le début du siècle, le pouvoir stimulant de la norpseudoéphédrine a été démontré par un certain nombre d'auteurs.

Les expériences se sont multipliées depuis une vingtaine d'années permettant ainsi de mieux définir les propriétés de chaque substance.

Ainsi Knoll en 1979 (52) par ces expériences sur les souris a montré que les isomères de la cathinone et la cathine augmentaient fortement l'activité locomotrice spontanée pour des doses sous-cutanées variant de 30 à 180 mg/kg. La seule différence observée

fut le temps d'apparition des effets après l'administration des produits, soit 30 mn pour le cathinone et 90 à 120 mn pour la cathine.

En 1982, lors d'expérience sur des rats et des souris, Kalix et Valterio (61) ont réussi à quantifier l'effet stimulant de la cathinone, démontrant ainsi une relation dose réponse de la cathinone suivant une courbe en « U inversé », caractéristique des stimulants amphétaminiques.

L'activité de la souris recevant le placebo se situe à 230 impulsions toutes les 15 mn, pour atteindre rapidement son maximum pour une dose de 18 mg/kg. Ce maximum d'activité situé 3.5 fois au dessus du seuil est suivi d'un rapide déclin.

Cette courbe rappelle le schéma décrit par les consommateurs de khat avec un stade excitatoire suivi rapidement par une longue phase dépressive.

Il est à noter également que la courbe d'activité locomotrice de la cathinone identique à celle de l'amphétamine, s'est révélée 4 fois moins efficace.

Le schéma d'activité de la cathine est quant à lui plus en plateau avec un accroissement de l'activité motrice retardé, n'atteignant son maximum qu'au bout d'une heure pour persister pendant au moins une heure.

Kalix et Braenden (62) en 1985 ont montré au cours d'autres études que l'activité locomotrice induite par la cathinone pouvait être partiellement inhibée par la réserpine (qui dégranule les réserves de catécholamines) et l'halopéridol (antagoniste des voies dopaminergiques).

-Induction de comportement stéréotypé

Kalix et Valterio 1982 (61) ont observé chez des lapins l'induction de mouvements stéréotypés de la sphère buccale comme le léchage et le grignotage après de fortes doses de cathinone (45 mg/kg).

L'équipe de Zelger (61) a également étudié ces comportements stéréotypés comme les mouvements de la tête.

Ces différentes expériences ont été approfondies en l'occurrence sur des animaux présentant des lésions unilatérales du *locus niger*, en vue de connaître le mode d'action de la cathinone.

Le pré-traitement par alpha méthyl tyrosine (bloqueur de la synthèse des catécholamines) annulait complètement les comportements stéréotypés.

Le prétraitement par l'halopéridol (antagoniste dopaminergique) réduisait certaines composantes du comportement des voies dopaminergiques.

IV.1.4.2. Effet anorexigène

Connu depuis toujours comme étant un coupe-faim, le khat est largement utilisé notamment par les populations rurales pour diminuer la sensation de faim.

-La diminution de l'appétit

L'action anorexigène du khat a été étudiée par Zelger *et al.* en 1980 (60) qui ont analysé et comparé l'effet des cathamines et de l'amphétamine sur les rats après administration intra-péritonéale et intracérébrale.

Ces injections ont engendré une diminution de la prise alimentaire et une perte de poids. L'action anorexigène de l'amphétamine est largement supérieure aux deux alcaloïdes du khat.

De plus l'organisme développe après l'administration répétée de cathinone des signes de tolérance. Cette diminution des effets de la drogue apparaît deux fois plus rapidement qu'avec l'amphétamine mais agit de la même manière comme en témoigne la tolérance croisée entre ces deux substances.

-Le réflexe de dégoût

Goudie et Newton (63) ont en 1985 démontré l'effet « d'aversion conditionnée » induite par ces substances. Les expériences réalisées consistaient à proposer un nouveau régime à base d'eau sucrée, chez des rats préalablement habitués à de l'eau et traités par cathine et cathinone.

Leurs réactions furent celle de dégoût vis-à-vis du nouveau liquide. Cette néophobie envers la nourriture est 17 fois plus puissante avec l'amphétamine.

IV.2. Aspects cliniques

La littérature nous offre de nombreuses descriptions des manifestations cliniques observées lors des séances de khat. La mastication des feuilles fraîches de khat entraîne divers effets, dont certains, recherchés par les consommateurs, sont à l'origine des conduites toxicophiles. Comme avec les autres drogues utilisées de façon

récréative, les manifestations cliniques dépendent de la personne et de la qualité de la drogue. Les séances de khat durent en moyenne 6 heures, durant lesquelles les effets peuvent être scindés en deux phases successives (28) :

- une première phase tonique, qui comprend une période euphorique de 1 à 2 heures, suivie d'une période d'illusions psychiques et physiques qui dure 2 à 3 heures.

- une phase dépressive, qui survient en fin de séance et qui se prolonge dans la soirée. A ces effets viennent s'ajouter d'autres effets, cardio-vasculaires, digestifs, etc....

IV.2.1. Effets psychiques

IV.2.1.1 Phase tonique

Cette phase dure donc 3 à 5 heures. Les effets observés sont de type amphétaminique, et nous retrouvons deux stades :

- Stade d'euphorie :

Elle dure 1 à 2 heures et correspond aux effets immédiats du khat sur l'activité cérébrale. Cette stimulation tant recherchée par les khateurs se manifeste par l'euphorie, l'optimisme, la jovialité, une expansivité soudaine du sujet pour reprendre l'expression de Le Bras et Frétilière (64).

Les individus deviennent hilares, communicatifs voire logorrhéiques. Ainsi cet habitué qui expliquait que lorsqu'il mâchait du khat, il avait l'impression que le monde lui appartenait et que la terre entière tenait dans le creux de sa main.

Le début de la séance est donc gai, animé de grandes discussions abordant les sujets de la société. Cette phase d'exaltation de l'humeur est suivie d'une phase d'exaltation des processus psychiques.

- Stade d'illusions

Elle se caractérise par une sensation d'aisance intellectuelle et de bien être physique. Un sentiment de puissance s'installe chez le sujet qui se sent alors très intelligent, plein d'énergie, débordant d'idées et de projets irréalistes. Cette seconde phase qui dure environ 2 heures est celle des illusions :

- Les illusions psychiques : l'hyperstimulation intellectuelle fait place rapidement à une idéation floue et lente, un pouvoir de concentration de plus en plus difficile.

- Les illusions physiques : la résistance physique semble augmentée d'autant plus que la sensation de fatigue disparaît. Parallèlement des accès de tachycardie, des coups de fouet circulatoires responsables de bouffées vasomotrices sont constatés. Il a été constaté également devant une consommation excessive, ou de khat particulièrement concentré en produits actifs, l'apparition d'états nerveux, d'agitation pouvant conduire parfois à des délires psychotiques.

Les illusions de puissance sexuelle : cette libido exacerbée se manifeste très souvent par des troubles de l'érection ou d'éjaculation précoce.

Cette première phase d'exaltation est ponctuée de projets ambitieux et d'imaginaires effrénées. Elle va s'estomper progressivement pour laisser place à une phase dépressive.

IV.2.1.2. Phase dépressive

Cette seconde phase, qui correspond à l'élimination progressive du khat, signe la fin de la « khat-partie ». L'atmosphère devient alors terne. Un sentiment d'épuisement mental s'instaure. Il s'agit d'une phase d'abattement. Une certaine anxiété s'empare des invités qui ne se sentent plus enclins au bavardage mais au contraire à un réel repli sur soi-même. Cette phase de mutisme, communément appelée *mirkhane* est la plus épuisante et la plus insupportable. Maussade et très irritable, le « khateur » n'éprouve aucun appétit et devient insomniaque. Lorsqu'enfin il trouve le sommeil, se repos compensateur se ponctue par un réveil pénible, avec une asthénie physique et psychique, une grande lassitude, voire de la tristesse, des céphalées, des pesanteurs

abdomino-pelviennes, une sécheresse buccale accompagnée d'une mauvaise haleine et d'une langue saburrale.

Cette phase dépressive qui dure entre 5 et 7 heures se caractérise par la solitude, la tristesse, un sentiment de dégoût, de remords et de culpabilité. Se sentant mal à l'aise, s'accusant d'être irresponsable ou accumulant impuissance et refoulement, le khateur désire quitter ce monde pour retrouver un cadre et une atmosphère plus gais.

Durant cette phase, il se promet très souvent d'arrêter la mastication des feuilles de khat. Mais le lendemain, en fin de matinée, il commence à s'impatienter pour la séance du jour. Ce sentiment est trop fort pour pouvoir tenir les promesses faites la veille.

IV.2.2. Effets neurologiques

Nous retrouvons :

- une incoordination motrice qui apparaît durant la phase tonique, dès la première heure de mastication. Le consommateur est maladroit et imprécis(10).

- des tremblements, observés aussi bien chez le consommateur chronique que chez le consommateur occasionnel(42).

IV.2.3. Effets cardio-respiratoires

Ces effets apparaissent très rapidement après le début de la mastication des feuilles de khat. Ils sont la conséquence de la stimulation sympathique par la cathinone. ABDOUL-ILAH et GRELAUD (28) parlent de « coup de fouet circulatoire ».

Parmi ces effets, nous pouvons noter :

- une congestion des muqueuses et des bouffées de chaleur. Ces effets apparaissent très rapidement, laissant supposer une absorption de la cathinone par la muqueuse buccale (28).

- une augmentation de la fréquence cardiaque, avec un pouls en début de mastication qui peut atteindre 140 pulsations par minute (42).

-une tachypnée, qui peut être considérée comme un mécanisme régulateur de l'hyperthermie observée lors de la consommation de khat. Aussi, dans les mabraz, l'atmosphère chaude, peu aérée et humide, peut accentuer les effets cardio-respiratoires du khat, tout comme la consommation excessive de tabac lors des séances (42).

-les points de vue divergent en ce qui concerne les données tensionnelles, mais les auteurs s'accordent sur la labilité de la tension artérielle et la mauvaise adaptation à l'effort.

En 1997, l'équipe du Dr Mion (65) du Centre Hospitalier des Armées Bouffard a mesuré l'évolution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque pendant la consommation de khat à Djibouti.

L'étude qui portait sur 7 patients a permis de conclure que la consommation de khat provoquait une élévation de la pression artérielle systolique et diastolique.

Cependant, certains « khateur » échappaient à ces effets néfastes. En revanche, les hypertendus (et probablement tous les malades cardiovasculaires, et particulièrement les coronariens) sont exposés à des crises hypertensives et à des augmentations de consommation d'oxygène myocardique.

Le lendemain d'une séance, la tension artérielle est abaissée et il est observé une bradycardie qui traduit une probable parasympathicotomie secondaire à un phénomène de « rebond » après consommation d'une amine sympathomimétique.

IV.2.4.Effets digestifs

Ils sont extrêmement variable, mais nous retrouvons de façon constante une atteinte buccale avec présence d'une langue saburrale recouverte d'enduit caractéristique allant du vert au brun : c'est « le signe de la langue verte » dû à la mastication des feuilles.

La sécheresse importante des muqueuses bucco-pharyngées est provoquée par l'action astringente des tanins de la plante et l'effet sympathomimétique des alcaloïdes.

Les consommateurs remédient à cette soif intense par l'absorption importante de boissons de préférence sucrées (thé, coca-cola...) pour couper l'amertume de la plante.

L'action astringente des tanins, associée à une consommation tabagique importante, entraîne des œsophagites chroniques le plus souvent du tiers moyen.

Il est observé également très fréquemment des gastrites aggravées par une perte de l'appétit et la carence vitamino-protéique qui en résulte.

En ce qui concerne les ulcères gastroduodénaux, les patients atteints d'un ulcère digestif, voient leur douleur diminuée par la prise de khat.

Les avis restent cependant partagés, et certains auteurs comme Pellizari (66) pensent que des ulcères gastroduodénaux sténosants et non hémorragiques seraient dus à l'action astringente des tanins du khat.

Mataï (67) quant à lui a montré en 1977 qu'en introduisant 15% de khat dans la nourriture de rats, ceux-ci présentaient 6 jours plus tard des gastrites hémorragiques et des duodénites.

L'incidence des cancers digestifs est supérieure chez les consommateurs de khat, démontrant ainsi que le khat associé à l'usage abusif de tabac est un facteur de risque.

Au début des « parties de khat », certains consommateurs présentent une selle impérieuse, liquide et réflexe après l'absorption des premières feuilles. Il apparaît par la suite des modifications du transit intestinal avec l'apparition de ballonnement, de météorisme abdominal associé à des nausées, des palpitations.

Quoi qu'il en soit, la consommation de khat se traduit toujours par un inconfort abdominal et une constipation opiniâtre, résistant très souvent aux laxatifs usuels. La constipation est due aux caractères astringents des tanins et à l'action antispasmodique des alcaloïdes.

La consommation excessive de khat peut entraîner des crises hémorroïdaires. Ceci est confirmé par AL-MOTARREB *et al.* (9) qui rapportent une forte incidence

d'hémorroïdes chez le khateur chronique. En effet, au Yémen, environ 65% des consommateurs réguliers de khat souffrent d'hémorroïdes contre 4% parmi les non-consommateurs.

IV.2.5. Effets génito-urinaires

Les troubles urinaires semblent découler des effets génitaux. La dysurie et la pollakiurie apparaissent vers la 4^{ème} heure de consommation, et sont liées à la congestion prostatique en rapport avec les troubles génitaux dus aux alcaloïdes sympathomimétiques.

La diurèse importante résulte quant à elle de l'absorption abondante de boissons.

Les troubles génitaux ont une origine psychique due à l'exacerbation de la libido. Ces effets pénibles, toujours mal ressentis, se caractérisent par de vives douleurs testiculaires accompagnées de pesanteur pelvienne.

Les khateurs se plaignent rarement de troubles de l'érection, mais de troubles de l'éjaculation avec une éjaculation précoce, ou retardée voire impossible et un orgasme inexistant.

L'enquête du Dr Absieh(68), médecin Djiboutien, auprès de 40 consommateurs a montré que 34 reconnaissent l'existence d'une stimulation de leur libido et que 29 se plaignaient de la qualité des rapports sexuels. Cette rêverie érotique accompagnée d'une envie irrésistible de rapports sexuels est dépourvue de moyens pour reprendre les termes de Serise (69).

De plus, une consommation quotidienne et prolongée peut aboutir à une impuissance totale.

AL-MOTARREB *et al.* (9) rapportent les résultats d'une comparaison de la qualité du sperme entre les consommateurs de khat et des non-consommateurs. Il apparaît que le volume de sperme, le nombre et la motilité des spermatozoïdes sont inférieurs chez le

khateur. Aussi, les khateurs présentent une plus grande proportion de spermatozoïdes aberrants.

IV.2.6. Effets chez la femme enceinte ou allaitante.

-Chez la femme enceinte :

ISLAM *et al.* (70) ont étudié le potentiel embryotoxique et tératogène du khat chez le rat. Leurs résultats et la littérature existant sur le sujet montrent que le khat entraîne un taux de mortalité périnatal élevé, chez la femme et chez l'animal. De même, chez l'animal, le khat a montré une action mutagène, anti-nidation et abortive. La plante entraîne également un retard de croissance *in utero* et des malformations au niveau des organes vitaux. Chez le rat, le retard de croissance intra-utérine et la diminution de la taille des portées peuvent être associées à d'autres facteurs secondaires à la consommation de khat, comme la diminution de la prise alimentaire de la mère ou la diminution du flux sanguin placentaire. Aussi, compte tenu des expériences pratiquées chez l'animal et des observations faites chez la femme, nous pouvons conclure que le khat possède des propriétés mutagènes foetotoxiques et tératogènes. Ces effets délétères sont dose-dépendants, et la consommation de khat durant la grossesse est à bannir.

-Chez la femme allaitante :

Selon ABDOUL-ILAH et GRELAUD (28), les études menées chez la femme allaitante ont montré que :

-la consommation de khat diminue la lactation. Ceci s'explique par l'augmentation de la libération de dopamine par la cathinone ; la dopamine inhibe la sécrétion de prolactine.

-les métabolites de la cathinone sont retrouvés dans les urines de l'enfant allaité.

IV.2.7. Autres effets

-Effets oculaires (42)

La consommation de khat entraîne généralement une mydriase peu importante. Après l'ingestion d'une quantité importante de khat, le consommateur a généralement le regard fixe ou une pseudo exophtalmie. De même, la vision des couleurs paraît parfois perturbée. Enfin, si la vision de loin n'est pas perturbée, la vision de près et la lecture sont parfois difficiles en raison d'une asthénopie (fatigue de l'œil surtout lors d'accommodation soutenue et qui provoque des signes d'irritation, une sensation de brûlure et des maux de tête).

Au long cours, le khat serait responsable d'un vieillissement précoce et jouerait ainsi un rôle dans l'incidence des cataractes séniles fréquemment rencontrées chez des consommateurs de moins de 45 ans.

-Malnutrition :

L'anorexie créée par le khat associé à une inflammation chronique du tube digestif et à une constipation chronique contribue à la malnutrition. Les consommateurs réguliers sont particulièrement fragilisés, et donc plus sensibles aux germes environnementaux. Certains auteurs parlent ainsi de « porte ouvertes » aux maladies infectieuses.

-Maladies infectieuses

Comme nous venons de le voir, il est certain que le khat, indirectement, provoque une moindre résistance aux maladies infectieuses. Parmi celles-ci, nous retrouvons la tuberculose, qui est très fréquente au niveau de la corne de l'Afrique. Le tabagisme est un facteur aggravant.

De même, de par certains modes de consommation de la plante, notamment dans les mabraz mixtes, les relations sexuelles sont fréquentes. Ceci contribue à la transmission du virus du SIDA qui est déjà très présent dans cette partie du monde.

Enfin, ATTEF *et al.* (71) ont étudié la biodisponibilité de deux antibiotiques lors de la consommation de khat. Il s'agit de l'ampicilline et de l'amoxicilline, qui sont largement utilisés au Yémen. Ils ont montré que la biodisponibilité de l'ampicilline

diminue significativement lors de la séance, sauf quand l'antibiotique est administré 2 heures après la séance. En ce qui concerne l'amoxicilline, la biodisponibilité reste inchangée sauf quand l'antibiotique est administré au milieu de la séance. Les auteurs ont donc pu mettre en place des recommandations pour continuer à utiliser de façon rationnelle ces deux antibiotiques lors d'épisodes infectieux.

Anesthésie :

Selon MION *et al.* (72), des difficultés à l'induction anesthésique ont été observées chez des patients qui consomment régulièrement le khat.

En conclusion, nous remarquons que la mastication des feuilles de khat provoque des effets très divers, mais il semble que le consommateur chronique développe une certaine tolérance vis-à-vis des effets indésirables, tout en appréciant toujours l'euphorie et la sensation de bien-être induites par la drogue.

IV.3.Toxicologie

IV.3.1Généralité

Les effets du khat apparaissent limités lors de la consommation, pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le mode traditionnel de consommation, qui est la mastication, ne permet d'ingérer que des quantités limitées de drogues. Ensuite, les caractéristiques de la drogue, constituées par les feuilles, entraînent une libération lente et progressive des substances actives, ne provoquant pas de flash comme avec les amphétamines synthétiques. Enfin, les feuilles de khat ne sont actives qu'à l'état frais, mais comme nous l'avons vu, cette limite à l'usage tend à disparaître avec le développement des moyens de transport aériens. Pour toutes ces raisons, la consommation des feuilles de khat n'engendre pas d'intoxications aiguës au sens strictes du terme, mais des accidents aigus survenant chez des consommateurs réguliers.

IV.3.2.Intoxications aiguës

-Troubles digestifs

Selon ABDOUL-ILAH (42) l'accident digestif le plus fréquent est l'iléus paralytique. Ce trouble se manifeste par des douleurs abdominales d'apparition brutale, peu violentes, mais diffuses et pénibles, qui surviennent lors de la mastication. En général, cette occlusion intestinale est de rémission spontanée après trois ou quatre jours. Cependant, la physostigmine permet la guérison immédiate ; ceci montre l'origine sympathique de ce trouble digestif.

-Hépatite aigüe (73)

Le cas d'un patient de 35 ans originaire de la corne de L'Afrique a été décrit en 2005 par J.M. BROSTOFF *et al.* du département de médecine du *Central Middlesex Hospital* de Londres. Ce patient se plaignait à son arrivé d'une « jaunice » observée depuis une dizaine de jours, d'émission d'urines foncées, et de selles claires, ainsi que d'un prurit. Il ne présentait aucun autre symptôme, pas d'antécédent de transfusion sanguine, pas de traitement médicamenteux régulier, aucun voyage ou contact infectieux, et pas d'antécédents familiaux. Il n'était pas fumeur, consommait environ dix unités d'alcool par semaine, et avait récemment commencé à mâcher du khat quotidiennement. Il ne consommait pas d'autre drogue. Les examens pratiqués ont montrés une augmentation des ALanines Amino-Transférases (ALAT) à 2732 UI/L (NR 10-50), de la phosphatase alcaline à 231 UI/L (NR 40-135), et de la bilirubine à 181µmol/L (NR 1-17). Aucune infection virale ou autoimmune n'ont été mises en cause. Le diagnostic d'une hépatite aigüe secondaire à l'ingestion de khat à donc été posé. Un traitement symptomatique à été mis en place, permettant la correction des anormalités biochimiques.

-Accidents cardio-vasculaires

La consommation régulière de khat entraîne une stimulation adrénergique délétère à l'origine d'accidents cardio-vasculaires. Ces accidents touchent surtout des sujets à risque, comme les hypertendus, les coronariens ou les insuffisants cardiaques.

Accidents cardiaques

Le DR SAGAR de the heart Hospital à Londres décrivait en 2006 le cas d'un patient originaire de la corne de l'Afrique âgé de 33 ans présentant des signes de cardiomyopathie sévère à son arrivée à l'hôpital (74). Ce patient était fumeur, mais ne présentait aucun autre facteur de risque cardio-vasculaire. Ce patient avait mâché du khat constamment depuis 2 ou 3 jours, mais n'était pas un utilisateur régulier. Un infarctus du myocarde a été diagnostiqué. Après sa sortie de l'hôpital, il n'a pas stoppé sa consommation de khat ; Il a été reçu plusieurs fois dans le service les mois suivants, avec, à chaque fois, une aggravation de son état cardio-vasculaire.

Selon MION *et al.* (75), la consommation régulière de khat est associée, chez les sujets à risques, à une augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde. Ce phénomène résulte de la stimulation sympathique qui entraîne une augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle, ainsi que de la contractilité du myocarde et de ses besoins en oxygène. Ces accidents sont donc généralement plus fréquents chez l'hypertendu, l'insuffisant cardiaque ou le coronarien. Mais la mastication chronique est également liée à un risque plus important de développer une insuffisance ventriculaire et un œdème aigu du poumon. Aussi, des décompensations brutales chez des cardiaques équilibrés sont décrites dans la littérature (28). De même, le khat possède un potentiel arythmogène découlant de la stimulation du système sympathique(72).

Accidents vasculaires cérébraux

La littérature rapporte des cas de décès par hémorragies cérébrales, ainsi que des cas d'hémiplégie secondaire à la prise de khat (42). Ces accidents semblent être liés aux effets vasculaires de la drogue, qui peut déclencher des hémorragies cérébrales sur un terrain fragilisé (angiopathie, anévrysmes). Les troubles métaboliques comme le diabète, ou le tabagisme, constituent des facteurs de risque supplémentaires.

En 2007, S. DE RIDDER *et al.* (76) rapportaient le cas d'un homme de 28 ans arrivé aux urgences de l'hôpital universitaire de Maastricht avec une douleur thoracique, une

somnolence et une aphasie survenue après consommation de khat. Le patient avait consommé une grande quantité de feuilles lors d'un festival. L'infarctus du myocarde a rapidement été diagnostiqué, mais la somnolence et l'aphasie du patient ont conduit l'équipe à poursuivre leur recherche pour expliquer ce symptôme. Un angiogramme cérébral a été réalisé, et a permis de mettre en cause un infarctus cérébral dû à l'occlusion d'une artère cérébrale (figure 33). Le patient n'a pas conservé de séquelles de l'accident cardiaque, en revanche, la rémission neurologique fut incomplète. Le patient a conservé des signes d'aphasie.

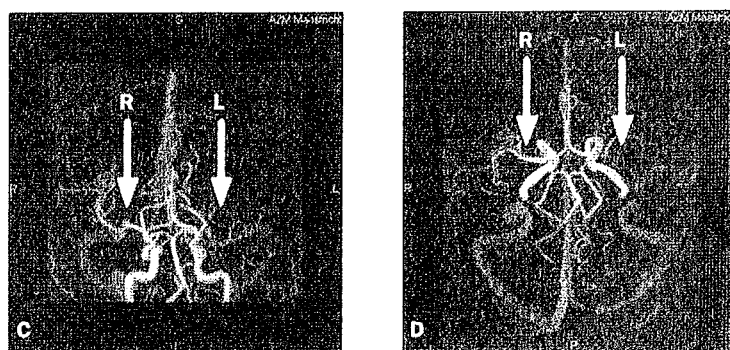


Figure 33: Angiogramme par IRM. L'artère cérébrale centrale gauche est invisible, signe d'une occlusion thrombotique.

-Troubles psychiques

YOUSSEF *et al.* (77) ont réalisé une synthèse épidémiologique de 16 cas de psychoses induites par le khat décrites dans la littérature. Ces épisodes psychotiques aigus ont touché majoritairement des hommes (94%, soit 15 sur 16) âgés de 20 à 36 ans et ayant un passé psychiatrique pour deux d'entre eux. Pour 94% des sujets, l'épisode psychotique a été précédé d'un abus important de khat. 4 consommateurs ont été rétablis spontanément, alors que les douze autres ont nécessité un traitement à base de neuroleptiques. Parmi les symptômes rencontrés, les auteurs ont répertorié une agressivité chez 11 patients, un stress important chez 9 patients, des troubles paranoïaques chez 11 sujets, ainsi que des hallucinations auditives (43,75%, soit 7 sur 16), tactiles ou olfactives (6,25, soit 1 personne sur 16). Ainsi, les symptômes ne sont pas spécifiques, et ils sont variables en fonction des individus.

MION *et al.* (72) ont décrit le cas d'un épisode psychotique aigu induit par le khat. Il s'agit d'un Djiboutien de 34 ans, d'ethnie somalienne. Ce patient présentait des antécédents de névrose traumatique, qui ont entraîné des modifications de sa personnalité, avec dégradation de ses relations sociales et affectives. Après une phase de mutisme, il a été sujet à des accès d'angoisse accompagnés de sensations physiques d'oppression thoracique et de cauchemars fréquents. Il consommait très peu de khat, mais à la suite d'une prise, il a été victime d'une attaque de panique avec la sensation d'être « téléguidé ». Lors de son admission aux urgences le lendemain, le patient était calme, assez abattu, mais capable de décrire avec précision les troubles qu'il ressentait. L'examen cardiovasculaire s'est révélé normal. Dans ce cas précis, la prise de drogue a entraîné une décompensation des troubles psychiques latents, sur un mode psychotique (impression d'être guidé par une force étrangère), avec agitation, angoisses, et hétéro agressivité. De même, d'autres cas de psychoses aiguës, avec agressivité et traits dissociés ont été rapportés.

D'autres troubles psychiques non spécifiques ont été décrits (42) :

- Une insomnie d'apparition brutale, plus marquée chez les consommateurs novices.

- Des états d'excitation avec agressivité ou des crises hystériques peuvent apparaître chez le sujet venant de prendre la drogue. Cela se manifeste par des mouvements désordonnés et incessants, et par un discours incohérent.

- Des bouffées délirantes, qui rappellent celles rencontrées lors d'intoxications par les amphétamines. En général, ces délires comportent des idées de grandeurs et de persécution.

Pour conclure sur ces troubles psychiques, nous pouvons noter que dans la corne de l'Afrique, l'effet du khat appelé « mirghan » fait référence aux individus pseudo autistiques qui sont plus ou moins introvertis sous l'effet de la drogue (28).

IV.3.3.Intoxications chroniques

IV.3.3.1.Manifestations générales

Habituellement, les troubles d'ordre général sont plutôt bien tolérés chez les consommateurs chroniques ; ils développent une certaine tolérance envers ces effets. De même, la plupart de ces manifestations régressent plus ou moins rapidement après la suppression du khat. Parmi ces troubles d'ordre général, nous retrouvons :

- L'anorexie, qui est directement liée à la quantité de khat absorbée. Les conséquences de cet effet sont l'amaigrissement et la dénutrition, avec des carences multiples (42). Ceci contribue à l'affaiblissement de l'organisme, notamment vis-à-vis des maladies infectieuses.

- Au niveau gastro-intestinal, l'usage régulier de khat peut avoir différentes conséquences. Parmi celle-ci, nous retrouvons une constipation plus ou moins chronique ; les khateurs expérimentés consomment généralement avant les séances des repas à base de légumes (potages) et de viande. Aussi, l'usage chronique de la drogue provoque des phénomènes inflammatoires, et les œsophagites et les gastrites sont fréquentes. De même, les brûlures gastriques et les ulcères duodénaux font partie des conséquences de l'intoxication chronique au khat.

- L'usage chronique de khat entraîne également une toxicité cardio-vasculaire. La conséquence la plus fréquente est l'hypertension artérielle. Cette consommation entraîne également une augmentation de l'incidence des vasospasmes coronariens aigus et des infarctus du myocarde, ainsi que des œdèmes aigus du poumon (51). Ces effets sont plus fréquents chez les sujets à risque (hypertendus, coronariens, insuffisants cardiaques). Il existe donc une disparité individuelle face aux effets du khat, qui peut s'expliquer en partie par le développement d'une tolérance chez le khateur chronique. Celle-ci peut être le résultat d'une déplétion chronique du système nerveux central en catécholamines, associée à un phénomène de « down-regulation ». La conséquence est une baisse du tonus adrénergique en dehors des périodes de consommation de la drogue. En revanche, les sujets prédisposés, échappent aux effets

bénéfiques de cette tolérance et répondent de façon exacerbée aux effets presseurs de la cathinone (23).

-AL-HABORI *et al.* ont réalisé deux études sur la toxicité du khat chez le lapin, l'une après 3 mois de consommation régulière (78), et l'autre après 6 mois (79). Dans les deux cas, les auteurs ont mis en évidence une augmentation significative des concentrations plasmatiques ALAT, en phosphatase alcalines et en bilirubine totale. Après 6 mois d'usage régulier, l'étude histopathologique du foie a montré un état inflammatoire chronique, susceptible d'engendrer une fibrose ; la propagation de cette fibrose peut conduire ensuite à des nodules hépatiques, voire à une cirrhose. L'usage chronique du khat entraîne donc des dommages hépatocellulaires.

-Dans ces mêmes études, une toxicité au niveau rénale a été mise en évidence au bout de 3 mois de consommation régulière. Les lésions sont dose-dépendantes et elles provoquent des néphrites. Il est possible que l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité soient dues en partie aux radicaux libres générés par le stress oxydatif induit par le khat.

-KASSIE *et al.* (80) rapportent le développement d'une impuissance chez l'homme, après une utilisation régulière de la drogue. Ils mettent en évidence une diminution de la fertilité, ce qui rejoint les effets génitaux décrits précédemment.

IV.3.3.2.Pouvoir cancérigène

Dans leur étude sur les effets génotoxiques du khat (80), KASSIE *et al.* ont mis en évidence le pouvoir cancérigène du khat. Ils ont montré que chez la bactérie, l'extrait de khat entraîne des mutations génétiques et des aberrations structurales des chromosomes. Ils ont également montré que le risque de cancer oropharyngé est similaire chez le gros consommateur de khat et chez le gros fumeur. Cet effet carcinogène pourrait être dû à la cathinone et/ou aux tanins (mutagènes et cancérigènes chez l'animal en laboratoire). Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'épaississement du mucus de l'œsophage et de l'oropharynx induit par les tanins pourrait provoquer le caractère malin. Ainsi, les résultats de cette étude suggèrent que le khat peut induire des cancers de la cavité buccale et des voies digestives hautes (œsophage, estomac).

Cette hypothèse est confirmée par le rapport de FASANMADE.A et *al.* (81), qui décrit le cas d'une patiente de 42 ans présentant une lésion bicolore (blanche et rouge) d'environ 1,5 cm au niveau du plancher buccal. Cette lésion semblait évoluer en taille depuis 6 semaines, mais ne causait pas d'autres symptômes. Elle fumait 30 à 40 cigarettes par jour depuis 15 ans, et consommait environ 50 unités d'alcool par semaine. La position de la lésion coïncidait avec le positionnement de la boule de feuilles de khat dans la bouche lors des séances. Une biopsie a permis de mettre en évidence le caractère malin de la lésion. Dans ce cas, étant donné que la patiente présentait 2 autres facteurs de risque de cancer buccal, il semblerait que le khat ait été un facteur précipitant l'apparition de la lésion.

De nombreuses autres études viennent confirmer les propriétés mutagènes et carcinogènes du khat. Pour CARVALHO (51), il est possible que la diminution du métabolisme des radicaux libres induite par le khat soit en cause. Les dommages oxydatifs de l'ADN, des lipides et des protéines pourraient engendrer le développement de pathologies comme les cancers, des maladies neurodégénératives, etc. Ainsi, l'incidence des cancers des voies digestives hautes, notamment de l'œsophage, est plus élevée chez les khateurs habituels.

IV.3.4.Traitement

Les feuilles de khat peuvent entraîner de nombreux effets, cardio-vasculaires, digestifs, neurologiques, dont la plupart vont régresser spontanément sans traitement après l'arrêt de la drogue. Aussi, les khateurs chroniques développent généralement une certaine tolérance vis-à-vis des effets indésirables, et de ce fait, ils ne sont pas toujours demandeurs de soins. Cependant, certaines intoxications vont nécessiter un traitement médicamenteux. Celui-ci sera alors symptomatique.

Du fait de la capacité de la cathinone à induire une libération de dopamine, le traitement de choix des crises aiguës sera à base de neuroleptiques, qui vont antagoniser les effets de la dopamine. Dans l'épisode psychotique aigu induit par le

khat rapporté par MION *et al.* (72), et décrit auparavant, un traitement à base d'halopéridol et de clorazepate a été prescrit. Après deux mois de traitement, les symptômes délirants, l'agressivité et l'agitation n'avaient pas récidivé, malgré une reprise occasionnelle du khat.

Enfin le sevrage du khat peut être facilité par un traitement à base de bromocriptine, un agoniste dopaminergique (72).

CONCLUSION

Traditionnellement utilisé lors de réunions festives, le khat permettait autrefois de renforcer les liens sociaux, de partager avec son voisin un moment de convivialité et d'échanges. De nos jours, il semblerait qu'une certaine dérive se soit installée dans les habitudes de consommation de la plante. Les consommateurs sont de plus en plus jeunes, ils se féminisent, et semblent pratiquer le « broutage » sans occasion particulière, de plus en plus fréquemment.

Cette évolution de la consommation de khat joue un rôle essentiel sur la santé des consommateurs, sur leurs relations sociales. On constate un éclatement de la cellule familiale, qui peut se traduire par un manque de repères pour les plus jeunes. La productivité de l'individu est considérablement diminuée, ce qui se traduit par une moindre qualité du travail fourni. Si l'on rapporte ce problème à l'échelle nationale, on imagine aisément les répercussions économiques que peut entraîner une telle pratique.

La particularité de cette drogue réside dans le fait qu'elle doive être rapidement consommée après récolte, son principal principe actif, la cathinone n'étant pas stable dans les feuilles. Pour cette raison, son usage de reste très limité en dehors de la corne de l'Afrique, notamment dans les pays occidentaux.

Les différentes études menées sur le khat depuis sa découverte ont permis de mettre à jour les propriétés pharmacologiques de la plante. La plupart de ces recherches ont mis en évidence des propriétés semblables à celle de l'amphétamine, mais d'intensité moindre. Cependant, aujourd'hui, il semblerait que l'on puisse envisager d'utiliser ces alcaloïdes à des fins thérapeutiques, notamment dans le domaine du traitement de la stérilité et de l'oncologie.

Après des dizaines d'années de recherche sur le sujet, il semblerait donc que le khat commence tout juste à livrer ses secrets. Au delà de l'aspect récréatif et toxicomanogène de la plante, l'intérêt pharmaceutique semble se profiler. Néanmoins, les résultats les plus prometteurs observés l'on été sur des cellules, et les recherches nécessaires sont encore longues pour pouvoir envisager une éventuelle utilisation chez l'homme. Le khat, *Catha edulis*, Forsk. sera donc sans doute encore le sujet de nombreuses études dans les années à venir.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1.LEMORDANT D.

Le problème du khat.

Le mois en Afrique, 1983 ; 127-134

2.BAASHER T.A.

Utilisation du khat : un stimulant à distribution régionale.

Les problèmes de la drogue dans leur contexte socioculturel.

Cahiers de santé publique (OMS), 1982 ; 73 : 96-103.

3.NIEBUHR C.

Description de l'Arabie, Paris, 1779 ; II : 204.

4.KRIKORIAN A.D.

Khat and its use : an historical perspective.

J. of ethnopharmacol., 1984 ; 12 : 115-178.

5.TSEGAYE TADESSE

Version française Jean-Loup Fiévet

<http://today.reuters.fr>

Consulté en février 2008.

6.FLEURENTIN.J

Guérisseurs et plantes médicinales du Yémen

Ed. Karthala, 2004 ; 142-152 .

7. KANDELA P.

Women's rights, a tourist boom, and the power of khat in Yemen.

Lancet 2000 Apr ; 355 (9213) : 1437.

8. GARCIA WAIS Y.

<http://membres.lycos.fr/afriqueenpartage/khatdjib.htm>

Consulté en janvier 2008.

9. AL MOTAREB A, BAKER K, BROADLEY KJ . Khat : pharmacological and medical aspects and its social use in Yemen.

Phytother Res. 2002 Aug ; 16(5) : 403-13.

10. ADAM F, HASSELOT N.

Mise au point sur la législation du cath.

Med Afr Noire 1994 ; 41 (2) : 76-78.

11.OCTRIS

Données 2006

12.BRONNER. L

Le trafic de feuilles de khat en plein essor en France
« Le Monde » 5 Aout 2006

13.www.ebotashop.org

<http://www.ebotashop.org/ebotashop/ebota-plus-5614ODIuMTI2LjIyLjQ=639054843777.html>

Consulté en Février 2008

14. KALIX P.

Khat, an amphetamine-like stimulant.

J Psychoactive Drugs 1994 Jan-Mar ; 26 (1) : 69-74.

15.www.wikipedia.fr

[http://fr.wikipedia.org/wiki/Khat_\(botanique\)](http://fr.wikipedia.org/wiki/Khat_(botanique))

Consulté en Février 2008.

16. BRUNETON J.

Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'homme et les animaux.

2^{ème} éd. Paris : Editions Tec & Doc et Editions médicales internationales.

17. ALBIN M.

Les célastrales

Dictionnaire de la Botanique, 1999 : 211-213.

18.PARIS R, MOYSE H.

Le Khat (*Catha edulis forsk*).

Précis de matière médicale, Masson, 1982, 320-321.

19. NORDAL A.

Le Khat : aspects pharmacognostiques.

Bull. Stup., 1980 ; 32 : 51-64.

20. PETTERS

Khat : its history, botany, chemistry and toxicology

The Pharmaceutical journal, 1952, 169 : 17-18, 36-37.

21. GETAHUN A., KRITORIAN A.D.
Chat : coffe's rival from Harar, Ethiopia, botany cultivation and use
Economic Botany, 1973, 27 : 353-377.
22. BEITTER
Etude pharmacologique et chimique de *Catha edulis*
Arch. De Pharm., 1901, 239(17) : 1332.
23. SHADAN, SHELLARD
An anatomical study of Ethiopian kath (leaf of *Catha edulis* FORSK)
Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1962, 14 : 110-118.
24. NORDAL, LAANE
The identification of khat
Maddelester fra Norsk farmaceutisk Selskap, 1978, 40 : 1-18.
25. PARIS R, MOYSE H.
Abyssinian tea (*Catha eduli* Forsk., Celastraceae).
http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1958-01-01_2_page007.html, consulté en Janvier 2008.
26. MOUSSA IYE A.
La corne de l'Afrique
Rev. Autrement, Jan 1987, 21
27. BRUNETON J.
Pharmacognosie : Phytochimie, plantes médicinales
3^e éd. Rev. et augm. 05/11/1999
Ed. Tech.&Doc/ Lavoisier
28. ABDOUL-ILAH A, GRELAUD G.
La toxicomanie au Khat : aspects botaniques, chimiques, pharmacotoxicologiques et sociologiques.
Lyon Pharm 1996 ; 47 (6) :286-292.
29. SZENDREI K.
La chimie du Khat.
Bull. Stup., 1980 . 32 :5-36.

30.FLÜCKIGER F.A., GEROCK J.E.

Contribution to the knowledge of *Catha edulis*.

Pharm. J. Trans., 1887 ; 18 : 221.

31.MOSSO U.

Rev. Clin. Milano, 1891 ; 30 : 65.

(cité par KALIX et BRAENDEN, 1985).

32.BEITTER A.

Pharmakognostisch-chemische Untersuchung von *Catha edulis*.

Arch. Pharm. Weinheim, 1901 ; 239 : 17-33.

33.STOCKMANN R.

Pharmac. Journ. And Pharmac., 1912 ; 89 : 676.

34.WOLFES O.

Über das Vorkommen von d-nor-iso-ephedrine in *Catha edulis*.

Arch. Pharm., 1930 ; 268 : 81-83.

35.VON BRÜCKE F.

Über die zentralerregende Wirkung des Alkaloides Cathin.

Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 1941 ; 198 : 100-106

36.FRIEBEL H., BRILLA R

Über den Wirkstoff der frischen Blätter und Zweigspitzen von *Catha edulis*.

Naturwissenschaften, 1963 ; 50 : 354-355.

37.ROSECRANS J.A.

Problems of drug dependence : Discriminative Stimulus and Neurochemical Mechanisms of Cathinone : A Primary Study

National Institute on Drug Abuse, 1980 : 328.

38.GLENNON R.A., SHOWALTER D.

The effects of cathinone and several related derivatives on locomotor activity

Research of Commun Substances of Abuse, 1981, 2: 186-191.

39.ALLES A., FAIRCHILD M.D., JENSEN M.

Chemical pharmacology of *catha edulis*

Journal of Medicinal and pharmaseutical Chemistry, 1961, 3 : 323-352.

40. PARIS M.R., ET MOYSE H.

Essai de caractérisation du Khat ou thé des Abyssins (*Catha edulis* Forsk., Célastracées), drogue récemment inscrite au tableau B
Annales pharmaceutiques françaises, 1957, 15 : 89.

41. BRENNEISEN R, GEISSHUSLER S.

Psychotropic drugs. Part 3. Analytical and chemical aspects of *Catha edulis* Forsk.
Pharm Acta Helv 1985 ; 60 (11) : 290-301.

42. ABDOUL-ILAH A.

Le thé des Abyssins ou Khat (*Catha edulis* Forsk.) : Un toxique peu connu.
Th D Pharm, Lyon I ; 1991.

43. HATTAB FN, ANGMAR-MANSSON B.

Fluoride content in Khat (*Catha edulis*) Chewing leaves.
Arch Oral Biol 2000 Mar ; 45 (3) 253-5.

44. KRIKORIAN A.D., GETAHUN A.

Khat : coffee's rival from Harar, Ethiopia; II-Chemistry composition.
Econ.bot., 1973 ; 27 : 378-389.

45. HALKET JM, KARASU Z, MURRAY-LYON IM.

Plasma cathinone levels following chewing khat leaves (*Catha edulis* Forsk.).
J Ethnopharmacol. 1995 Dec ; 49 (2) : 111-3.

46. WILDER P, MATHYS K, BRENNEISEN R, KALIX P, FISCH HU.

Pharmacodynamics and pharmacokinetics of khat : a controlled study.
Clin Pharmacol Ther. 1994 May ; 55 (5) : 556-62.

47. FLECKENSTEIN AE *et al.*

Differential effects of psychostimulants and related agents on dopaminergic and serotonergic transporter function .
Eur J Pharmacol 1999 Oct ; 382 (1) : 45-9.

48. CALCAGNETTI DJ, SCHECHTER MD.

Psychostimulant-induced activity is attenuated by two putative dopaminergic release inhibitors.
Pharmacol Biochem Behav 1992 Dec ; 43 (4) : 1023-31.

- 49.VISLOBOKOV AI, MANTSEV VV, KUZMIN AV.
Cocaïne, amphetamine and cathinone, but not nomifensine and pargyline increase calcium inward current in internally perfused neurons.
Life Sci 1993 ; 52 (23) : 261-5.
- 50.Glennon RA, YOUNG R, MARTIN BR, DAL CASON TA.
Mecathinone (“cat”) : an enantiomeric potency comparison.
Pharmacol Biochem Behav 1995 Apr ; 50 (4) : 601-6.
- 51.CARVALHO F.
The toxicological potential of khat.
J. Ethnopharmacol 2003 Jul ; 87 (1) : 1-2
- 52.KNOLL J.
Study on the effects of (-) cathinone – Problems of drug dependence.
NIDA Research Monograph, Washington DC, 1979 ; 322-323
- 53.YANAGITA T.
Studies on cathinone : cardiovascular and behavioural effects in rats and self-administration experiments in monkeys – Problems of drug dependence.
NIDA Research Monograph, Washington DC, 1979, 326-327
- 54.NENCINI P., AHMED A.M
Khat consumption : a pharmacological review.
Drug Alcohol Depend., 1989 ; 23 : 19-29.
55. W.NYONGESA A. et al
In vitro study of the effects of khat (*Catha edulis* Forsk) extract on isolated mouse interstitial cells.
J. Ethnopharmacol. 2007 ; 110 : 401-405
- 56.ADEOYA-OSIGUWA S.A., FRASER L.R.
Cathine and norephedrine, both phenylpropanolamines, accelerate capacitation and then inhibit spontaneous acrosome loss.
Human reproduction 2005; 20 : 198-207.
- 57.AHMED MB, EL-QIRBI AB.
Biochemical effects of *Catha edulis*, cathine and cathinone on adrenocortical functions.
J Ethnopharmacol. 1993 Aug ; 39 (3) : 213-6

- 58.SAIF-ALI R., AL-QIRBI A., AL-GEIRY A, AL-HABORI M.
Effects of *Catha edulis* on plasma glucose and C-peptide in both type 2 diabetics and non-diabetics.
J Ethnopharmacol. 2003 May ; 86 (1) : 45-9.
59. DIMBA EAO., GJERTSEN BT., et *al.*
Khat (*Catha edulis*)- induced apoptosis is inhibited by antagonist of caspase-1 and -8 in human leukemia cells
British Journal of Cancer, 2004, 91: 1726-1734
- 60.ZELGER J.L., SCHORNO X., CARLINI E.A
Effets sur le comportement de la cathinone, amine extraite de *Catha edulis* Forsk : comparaison avec l'amphétamine, la norpseudoéphédrine, l'apomorphine et la nomifensine.
Bull. Stup. 1980 ; 32 : 67-82.
- 61.KALIX P., VALTERIO C .
The effects of the alkaloid (-) cathinone on the motor activity on mice.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1982 ; 255 : 196-203.
62. KALIX P., BRAENDEN O.
Pharmacological aspects of the chewing of khat leaves.
Pharmacological reviews, 1985 ; 37 : 149-164.
- 63.GOUDIE A.J., NEWTON T.
The puzzle of drug-induced conditioned taste aversion : comparative studies with cathinone and amphetamine.
Psychopharmacology., 1985 ; 85 : 328-333.
- 64.LE BRAS., FRETILLERE Y.
Les aspects médicaux de la consommation habituelle du khat.
Méd. Trop., 1965 ; 25 : 730-732.
- 65.MION G., AVERSENQ C., RUTTIMAN M., OBERTI M.
Le « cat » va-t-il remplacer la cocaïne ?
3èmes journées médicales de la corne de l'Afrique. Djibouti. Avril 1997.
- 66.PELLIZZARI C.
Le khat et sa toxicomanie en Afrique de l'Est et dans la péninsule Arabique.

Thèse Pharmacie. Montpellier, 1987.

67.MATAI C.K.

The toxicity of the plant *Catha edulis* in rats.

Toxicol., 1977; 15 : 363-366

68. ABSIEH A.

Le khat, toxique du territoire des Afars et des Issas.

Thèse médecine. Bordeaux II, 1973

69.SERISE M., L'EPEE P., LAZARINI H.J., al.

Le khat, toxique du territoire des Afars et Issas

Méd. Lég. Et Dommages Corp., 1974 ; 7 : 145-150.

70.ISLAM MW, AL-SHABANAH OA, AL-HARBI MM, AL-GHARABLY NM.

Evaluation of teratogenic potential of khat (*Catha edulis* forsk.) in rats.

Drug Chem Toxicol 1994 ; 17 (1) : 51-68.

71.ATTEF OA, ALI AA, ALI HM.

Effect of khat chewing on the bioavailability of ampicillin and amoxicillin.

J. Antimicrob Chemother 1997 Apr ; 39 (4) : 523-5.

72.MION G, RUTTINAN M, OBERTI M, AVERSENQ C.

Episode psychotique aigu induit par le Qât.

Ann Fr Anesth Reanim. 1997 ; 16 (2) : 201-2.

73.BROSTOFF J.M., PLYMEN C., BIRNS J.

Khat- a novel cause of drug-induced hepatitis

Eur. J. of Internal Medicine 2006, 17: 383

74.SAHA S., DOLLERY C.

Severe ischaemic cardiomyopathy associated with khat chewing

J.R. Soc. Med. 2006; 99 : 316-318

75. MION G, OBERTI M, RUTTINAN M, SAISSY JL, LAMBERT E.

Retentissement cardiovasculaire de la toxicomanie au Qât.

Cardiol Trp 1998 ; 24 (95) : 89.

76.DE RIDDER S., EERENS F., HOFSTRA L.

Khat rings twice : khat-induced thrombosis in two vascular territories

77. YOUSEF G, HUQ Z, LAMBERT T.

A study of Khat induced psychosis.

Eur psychiatry 1996; 11 (4) : 400-1.

78. AL-MAMARY M, AL-HABORI M, AL-AGHBARI AM, BAKER MM.

Investigation into the toxicological effects of *Catha edulis* leaves : a short term study in animals.

Phytoter. Res. 2002 Mar ; 16 (2) : 127-32.

79. AL-HABORI M, AL-AGHBARI AM, AL-MAMARY M, BAKER MM.

Toxicological evaluation of *Catha edulis* leaves: a long term feeding experiment in animals.

J. Ethnopharmacol. 2002 Dec ; 83 (3) : 209-17.

80. KASSIE F, DARROUDI F, KUNDI M, SCHULTE –HERMANN R, KNASMULLER

S. Khat (*Catha edulis*) consumption causes genotoxic effects in humans.

Int J. Cancer 2001 May ; 92 (3) : 329-32.

81. FASANMADE A., KWOK E., NEWMAN L.

Oral squamous cell carcinoma associated with khat chewing

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 104: 53-55

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 30 Mai 2008

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par Jennifer DIDIER

Sujet : Etude bibliographique d'une plante mal connue dans les
pays occidentaux : *Catha edulis*, Forsk.Jury :

Président : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur

Juges : M. Hervé HENRY, Pharmacien
M. Jean-François BRUELLE, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 5 mai 2008

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse



Vu et approuvé,

Nancy, le 5 mai 2008

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1.
Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le 13.05.08

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1.


Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement :

3008.

TITRE

Etude bibliographique d'une plante mal connue dans les pays occidentaux : *Catha edulis*, Forsk.

Thèse soutenue le 30 Mai 2008

Par Jennifer DIDIER

RESUME :

Le khat, *Catha edulis*, Forsk., est une plante cultivée et consommée presque exclusivement dans les pays de la corne de l'Afrique (Ethiopie, Yémen, Djibouti,...). Le mode de consommation habituel de ce végétal est la mastication des feuilles, lors de rassemblements appelés « Khat-parties ». Les effets ressentis à la suite de ces séances sont proches des effets amphétaminiques : agitation, euphorie, sentiment de toute puissance... Puis s'ensuit un état léthargique et dépressif, accompagné de somnolences et des difficultés d'endormissement... Le « broutage », pour reprendre l'expression généralement utilisée par les consommateurs, a un effet dévastateur sur l'économie de la région, et sur la santé de ses habitants.

Le khat contient un certain nombre de composés chimiques, notamment la cathine et la cathinone. Cette dernière est responsable des effets de la plante et est rapidement transformée en cathine dès lors que la feuille est cueillie. C'est pourquoi les feuilles de khat doivent être consommées dans les 48 heures qui suivent la récolte pour conserver leurs effets. Ceci explique en partie que cette plante soit pratiquement inconnue dans nos pays occidentaux. De nombreuses études ont été menées pour décrire les effets du khat et découvrir une éventuelle utilisation thérapeutique de la plante. Les études les plus récentes semblent démontrer une utilisation possible de la cathinone dans le traitement de certaines leucémies et l'amélioration de la fertilité masculine.

MOTS CLES : Catha edulis, khat, alcaloïdes, amphétamine, toxicomanie,

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Dominique LAURAIN-MATTAR</u>	Pharmacognosie	Expérimentale ☐
		Bibliographique ☒
		Thème ☐

Thèmes

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