

Valorisation d'une plante traditionnelle océanienne. Exemple du kava (*Piper methysticum* Forst f.) : questions, éléments de réponses et perspectives

Y. Barguil^{1,2*}, P. Cabalion³, T. Guillaudeau⁴, C. Isnard⁵, E. Choblet¹, E. Hnawia², M. Nour²

R
é
s
u
m
é

Le kava, boisson traditionnelle océanienne psychotrope, préparée à partir des racines du *Piper methysticum* Forster f., a connu durant une vingtaine d'années un véritable essor dans le Pacifique sous forme de boisson conviviale. Dans de nombreux pays occidentaux, la plante a été utilisée comme produit de base de spécialités de phytothérapie. Or en 2001, ont été publiées des études cliniques de cas d'hépatites mettant en cause le kava principalement sous forme de préparations pharmaceutiques et les agences de santé des pays concernés ont pris des mesures de suspension ou d'interdiction de son usage. Récemment, les études menées conjointement par le CHT-NC, l'IRD et l'Institut de Pharmacologie Clinique de Berne montrent que la toxicité du kava n'est très probablement pas liée à un surdosage en substances actives et/ou toxiques, mais plutôt à un phénomène d'idiosyncrasie métabolique ou allergénique. L'étude que nous avons menée chez les buveurs chroniques de kava et que nous décrivons ici, a mis en évidence, *in vivo*, une action inhibitrice du kava sur le cytochrome P450 1A2, famille de peroxydases multiples capable de transformer les lactones en quinones toxiques. Ainsi une consommation chronique de kava limiterait la production de métabolites réactifs (rétrocontrôle négatif). D'une part, cela permettrait d'expliquer pourquoi les accidents liés à la consommation de kava ne se sont, à notre connaissance, jamais produits chez des consommateurs réguliers ou anciens. D'autre part, l'inhibition du CYP1A2 s'oppose à la bioactivation de certains toxiques environnementaux (aflatoxines, par exemple) en composés carcinogènes. De plus, des études récentes concernant les flavokavaïnes A, B & C, seules ou complexées avec des lactones, ont montré une activité antitumorale dans des modèles *in vitro* de cancer de la vessie. Des résultats analogues récents montrent que le sujet mérite d'être approfondi. Enfin, un autre aspect positif du kava pourrait résider dans les propriétés antinociceptives reconnues de ses kavalactones qui permettraient de lutter contre certaines douleurs chroniques et d'être ainsi un traitement adjuvant de certains syndromes algodystrophiques, de la fibromyalgie, rebelles aux schémas thérapeutiques classiques.

Mots clés : Kava, *Piper methysticum*, toxicité, cytochrome P450, cancer, douleur.

INTRODUCTION

Le kava, boisson rituelle du Pacifique, est préparé à partir des racines d'un Poivrier : *Piper methysticum* Forst. f. (Piperaceae) (Figures 1 et 2). L'espèce a été pré-domestiquée en Papouasie Nouvelle-Guinée et/ou au Vanuatu à partir d'un ancêtre sauvage, *Piper wichmannii* C. DC. (Lebot et Cabalion, 1986). Le kava est bien connu en médecine océanienne. Ainsi, de façon générale, le kava est indiqué pour ses diverses vertus sédatives et myorelaxantes qui, liées à ses effets antalgiques, le font traditionnellement recommander en cas de «faiblesse générale», d'inflammation ou de troubles d'origines diverses et dans différentes perturbations de l'appareil urogénital ou du cycle ovarien.

Les effets pharmacologiques du kava sont attribués aux kavalactones (KL), composés comportant un cycle gamma-lactonique relié par une chaîne carbonée à un noyau aromatique diversement substitué (Figures 3, 4 a et 4 b). Jusqu'en 1991, on

pouvait trouver dans les pharmacies françaises trois spécialités sous le nom de «*Kaviase*». Elles étaient recommandées comme «décongestionnant pelvien» puis jusque janvier 2002, la commercialisation du kava se limitait aux secteurs de la

Contact

1. Laboratoire de Biochimie et d'Hémostase, Centre Hospitalier de Nouvelle-Calédonie (CHT-NC), BP J 5, 98849 Nouméa
2. Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles du Laboratoire Insulaire du Vivant et de l'Environnement, Université de Nouvelle-Calédonie, Nouméa
3. Laboratoire Substances Naturelles Terrestres et Savoirs Traditionnels, Institut de Recherche pour le Développement, US 084 (IRD), Centre de Nouméa, BP A5, 98848 Nouméa
4. Université de Rennes 1, INSERM U917, 2 avenue du Pr Léon Bernard, 35043 Rennes
5. Cosmécél, 92 rue des Trocas BP 4159 98800 Nouméa

* Correspondance : y.barguil@cht.nc

parapharmacie et de la nutraceutique. En 2003, devant des cas d'hépatites graves survenues en Allemagne et en Suisse, l'AFSSAPS décidait l'interdiction et le retrait de toute préparation contenant des extraits ou des substances, naturelles ou de synthèse, issues du kava, qui figure aujourd'hui à la liste IV.7.B de la Pharmacopée Française. Cependant, de nos jours, le kava est toujours consommé en Nouvelle-Calédonie comme boisson d'agrément dans les nombreux «bars à kava» présents sur tout le territoire (Laroche, 2005) sans qu'il soit noté de problèmes de santé autres que des cas d'abus de la boisson (Barguil, 2006). Aussi, avons-nous tenté d'évaluer les retentissements cliniques et biologiques d'une consommation chronique sur la santé des buveurs de kava. Dans ce propos, nous décrivons des études réalisées en Nouvelle-Calédonie qui ont mené à des résultats nouveaux et permettraient d'ouvrir des perspectives de développements et d'utilisations du kava ou de ses composés en thérapeutique moderne, plus particulièrement dans le traitement de syndromes douloureux chroniques (Barguil, 2002), et également comme traitement préventif ou curatif de certaines formes de cancer, dont nous présentons ici les premiers résultats.

MÉCANISMES D'ACTION ET PHARMACOCINÉTIQUE

Le kava est surtout réputé pour ses propriétés tranquillisantes, légèrement sédatives et myorelaxantes. Ces effets découlent de l'action centrale des KL sur les récepteurs au GABA, au niveau de certains noyaux gris centraux (dont le nucleus accumbens) et peut-être aussi de l'activation de récepteurs corticaux. Le kava potentialise d'ailleurs les effets d'autres déprimeurs du SNC tels les benzodiazépines ou les barbituriques.

La pharmacocinétique des produits actifs issus d'une boisson traditionnelle de composition bien définie n'avait, à notre connaissance, jamais été rapportée. Elle reflète l'action rapide de la boisson. Nous avons demandé à un volontaire sain, homme de 42 ans, consommateur chronique de kava d'ingérer 145 mL (environ trois coupes) d'un kava de composition déterminée, après une période d'abstinence de 36 h (vérification de l'absence de KL plasmatique à $t = 0$ par LC-UV) (Barguil, 2004). Des prélèvements

Figure 1



Figure 2



Figure 3



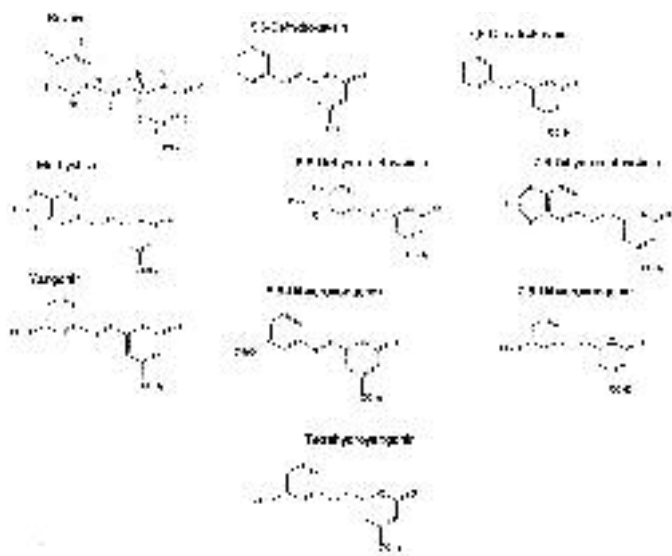


Figure 4 a : kavalactones majoritaires (d'après Tarbah, 2003)

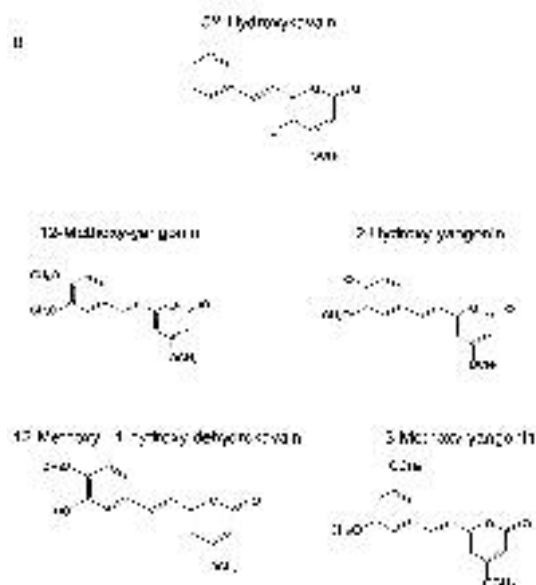


Figure 4 b : kavalactones minoritaires (d'après Tarbah, 2003)

sanguins itératifs ont été réalisés jusqu'à $t = 1440'$ (Figures 5 a et 5 b). Les principales KL et leurs métabolites ont été dosés par LC-UV et CPG/SM, de même que quelques KL minoritaires et leurs métabolites. Après absorption orale d'une dose équivalant à trois coupes du commerce, les pics plasmatiques apparaissaient en 45 min reflétant la rapide installation des effets psychotropes du kava. Au bout de 13 heures, on retrouvait toujours des traces de kavalactones dans le plasma. La demi-vie ($t : 1/2$) était d'environ 150 min pour la kavaïne et la 7,8-dihydrokavaïne et de 135 min pour le mélange 7,8-dihydroéthylméthysticine + méthysticine, la biodisponibilité orale des kavalactones de la boisson traditionnelle étant d'environ 0.05% pour la kavaïne, 0.15% pour la 7,8-dihydrokavaïne et de 0.20% pour le mélange 7,8-dihydroéthylméthysticine + méthysticine. Après 24 heures, aucun principe actif n'était retrouvé. Cependant, nous avons précédemment démontré la persistance au niveau plasmatique de KL après 24 heures chez un buveur au mode de consommation abusif, ce qui témoignait d'une possible accumulation des produits actifs (Barguil, 2003).

IMPACT D'UNE CONSOMMATION CHRONIQUE DE KAVA SUR L'ORGANISME

(Barguil, 2001; Russmann, 2003)

27 buveurs néo-calédoniens étaient tous consommateurs de kava depuis au moins 5 années. Seuls un bilan hépatique avec éventuellement échographie hépatique en cas d'anomalie, l'état de la peau, les effets sur la mémoire et une possible asthénie ont été étudiés ; une pré-enquête ayant permis d'éliminer d'autres anomalies. Un contrôle de la positivité des urines par LC-UV était réalisé afin de vérifier la réalité de la consommation de kava. Les facteurs alcool et cannabis étaient pris en compte dans l'analyse statistique. L'analyse montrait une élévation isolée du taux plasmatique de Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT) à des

valeurs généralement considérées comme pathologiques, cette élévation étant dépendante de la dose de kava absorbée ($r = 0.48$; $p = 0.01$), et réversible à l'arrêt de la consommation ($p = 0.002$) et associée à une sécheresse de la peau (Figure 6). Cette élévation isolée de GGT n'était pas associée à une atteinte hépatique virale (sérologies négatives) ou bactérienne (marqueur de l'inflammation négatif) ni surtout à un effet toxique. Après sevrage ou diminution de la consommation de kava, le taux de GGT baissait très rapidement et redevenait normal en 15 jours ce qui n'est pas compatible avec une hépatite toxique. De plus, la clinique était normale et surtout l'échographie hépatique ne révélait aucune anomalie. Les marqueurs de la cytolyse hépatique étaient négatifs. Parallèlement, la fréquence de sécheresse de la peau ou l'ichtyose augmentait en fonction de la dose de kava absorbée et était réversible à l'arrêt de la consommation.

Pour savoir si l'on pouvait extrapoler les résultats de l'étude néo-calédonienne à d'autres populations d'origine différente, une étude clinico-biologique a été ensuite réalisée portant sur 53 buveurs chroniques de kava par comparaison à 21 non-buveurs futuniens (Warter, 2003).

Dans cette île (Futuna, archipel de Wallis & Futuna), la boisson est extraite d'un pied de kava frais au cours d'un processus comprenant 5 à 10 extractions successives. Le produit ainsi obtenu diffère donc du kava bu au Vanuatu par son mode de préparation et par une teneur plus modeste en principes actifs. La moyenne en KL était en effet de 0.9 g/L, soit près du dixième de la concentration du kava consommé à Nouméa, car plus dilué. Cependant, le buveur futunien compense cette relative faiblesse du breuvage en absorbant davantage de coupes. Il absorbe ainsi jusqu'à environ 5 g de kavalactones par soirée. Les consommateurs considérés, de sexe masculin uniquement, ingéraient en moyenne 2.8 g/j de kavalactones depuis une vingtaine d'années. Un examen clinico-biologique très large était réalisé pour chaque sujet. La probabilité d'une atteinte hépatique d'origine virale était écartée chez les

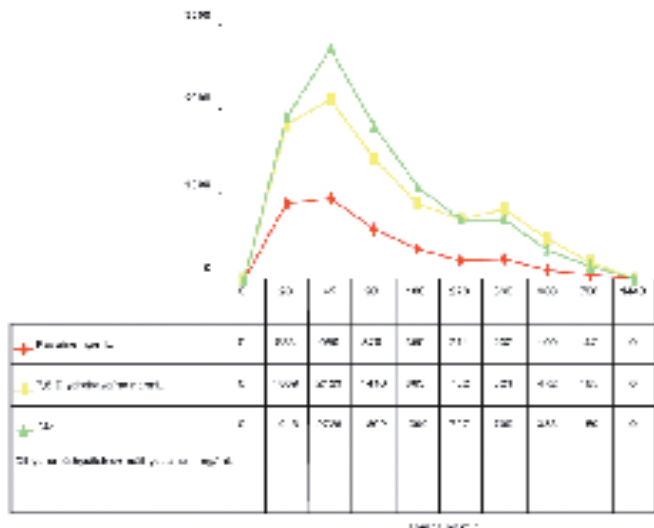


Figure 5 a : Concentrations plasmatiques de kavalactones majoritaires après ingestion de 145 mL de kava néo-calédonien (équivalent de 2.5 coupes consommées dans un bar à kava)

sujeets retenus pour l'étude. On observait aussi chez les buveurs une peau sèche pouvant aller jusqu'à l'ichtyose, l'intensité de cette dernière étant dose-dépendante ; l'élévation de la GGT plasmatique était à deux fois la limite supérieure des valeurs de référence, cette augmentation étant proportionnelle à la quantité de kava ingérée ($r = 0.43 ; p < 0.05$) mais indépendante de l'antériorité de la consommation. On constatait une réversibilité rapide des perturbations observées, à l'arrêt ou à la diminution de la consommation ; ainsi qu'une normalité de l'examen clinique, ce qui permettait d'exclure une atteinte hépatique.

Parallèlement à ces travaux, nous avons réalisé une enquête rétrospective sur 10 ans concernant les hépatites liées à la

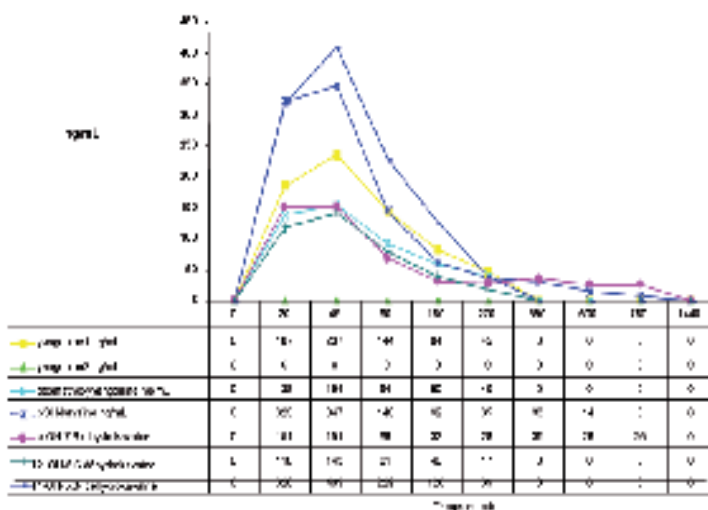


Figure 5 b : Concentrations plasmatiques de kavalactones minoritaires et de métabolites après ingestion de 145 mL de kava néo-calédonien (équivalent de 2.5 coupes consommées dans un bar à kava)

consommation de kava traditionnel en Nouvelle-Calédonie (Russmann, 2003).

En près de 10 ans, trois cas d'hépatites non fulminantes ont été recensés. Depuis lors, aucun nouveau cas n'a été rapporté alors qu'à titre indicatif, en 2006, on estimait à plusieurs milliers de personnes la population consommant quotidiennement du kava en Nouvelle-Calédonie et à Futuna (environ 3 000 personnes par jour en NC, et 1000 par jour à Futuna). L'exclusion d'autres causes possibles des lésions hépatiques, l'intervalle de temps entre le début de la consommation de la boisson kava et l'apparition des symptômes ainsi que la normalisation des paramètres biochimiques après abstinence de kava font fortement penser qu'une consommation de la boisson kava (qui est une suspension dans l'eau) est à l'origine de ces rares cas d'atteintes hépatiques.

De plus, la similarité du tableau clinique des cas déjà rapportés associés aux extraits alcooliques ou acétoniques de kava, suggérait l'existence chez le kava d'un potentiel hépatotoxique indépendant de la dose et du mode de préparation. Les mécanismes conduisant à l'atteinte hépatique ne sont toujours pas clairement identifiés et pourraient effectivement se rapporter à une idiosyncrasie métabolique et/ou allergénique. L'intervention d'un composé allergénique peut être suggérée étant donnée la faible incidence apparente des cas, le temps de latence de plusieurs semaines rapporté dans tous les cas, l'éosinophilie notée dans un cas néo-calédonien et la positivité du test de transformation lymphoblastique d'un cas européen.

Récemment, une équipe australienne a mis en évidence un potentiel hépatotoxique de la DL-



Figure 6 : sécheresse de la peau

kavaïne dans le modèle du foie de rat isolé et perfusé (Fu, 2008). Pour leur étude, il a été utilisé des concentrations en kavaïne de synthèse correspondant aux concentrations en kavaïne relevées par notre équipe dans un cas médico-légal (Tarbah, 2003). Trois remarques s'imposent : la kavaïne naturelle est exclusivement composée de D-kavaïne et un isomère pourrait avoir une toxicité différente ; les concentrations de kavaïne utilisées sont comparées à celles d'un de nos cas médico-légaux où le prélèvement sanguin avait été réalisé en intracardiaque, or il existe des phénomènes de redistributions post-mortem des produits contenus dans l'estomac vers les gros vaisseaux et le cœur ainsi que des redistributions des produits stockés dans les tissus vers le compartiment sanguin, qui font que des concentrations sanguines post-mortem, surestimées, doivent être interprétées avec grande réserve *a fortiori* lorsqu'il s'agit de sang cardiaque. Enfin, compte tenu de la très faible résorption des kavalactones administrées *per os* (Barguil, 2004) en aucune façon la perfusion directe de kavaïne dans un foie isolé (ayant, de plus, probablement subi un choc ischémique lors du prélèvement, ou un stress oxydatif lors de la reperfusion) ne reflèterait l'administration orale et progressive d'un mélange de kavalactones tel qu'il est observé lors de sessions traditionnelles.

ACTION SUR LES VOIES DE DÉTOXIFICATION

Nous avons déterminé *in vivo* l'impact du kava, en tant que boisson traditionnelle, sur les voies métaboliques de détoxification des xénobiotiques (Russmann, 2005).

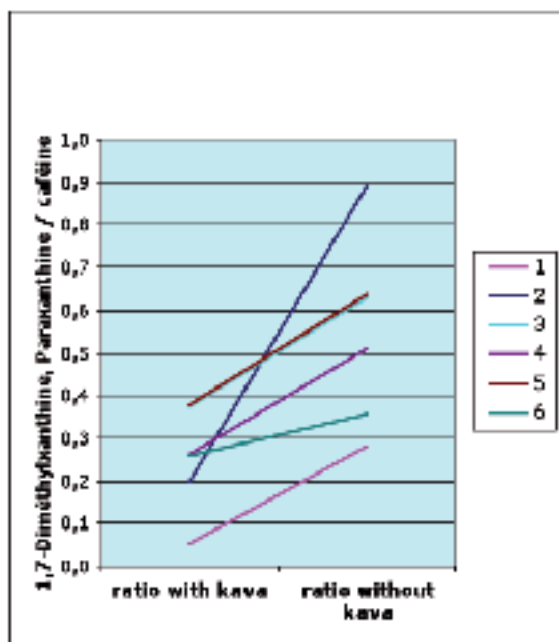


Figure 7 : Conséquences, chez 6 buveurs chroniques de kava, de l'arrêt de la consommation de kava durant 30 jours sur la métabolisation de 100 mg p.o. de caféine, substrat du cytochrome P450 1A2 (d'après Russmann, 2005). On note une levée de l'inhibition des enzymes métabolisant la caféine

Des études *in vitro* précédentes suggéraient que les kavalactones sont métabolisées par les enzymes du CYP450, elles-mêmes inhibées par les kavalactones, ce qui pourrait provoquer des interactions médicamenteuses. Nous pensons que le phénomène serait aussi une explication du mécanisme par lequel le kava engendre un phénomène de rare hépatotoxicité. En accord avec la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale de Nouvelle-Calédonie, nous avons demandé à 6 volontaires sains, buveurs de kava, d'absorber des cocktails de sondes médicamenteuses en deux jours consécutifs, au terme d'une période de consommation habituelle de kava (7 à 27 g/semaine depuis 6 ans ou plus) et après une abstinence totale de kava de 4 semaines.

Les mesures des profils phénotypiques étaient faites pour les enzymes responsables du métabolisme des xénobiotiques du CYP450 : CYP1A2, CYP3A4, CYP2E1, CYP2D6, CYP2C9 (Frye, 1997). Il a ainsi été démontré *in vivo* qu'une consommation chronique de kava inhibait significativement les enzymes du CYP1A2 (Figure 7) mais n'affectait pas les activités des autres enzymes étudiées.

HYPOTHÈSE DE L'INHIBITION DES NITRICOXYDE SYNTHASES

(Figure 8) (Barguil, 2003)

De l'étude précédente est issue une hypothèse sur l'hépatotoxicité liée au kava ainsi que sur les cas d'ichtyose liés à la consommation chronique de la boisson. Les enzymes du CYP1A2 sont des oxydases multiples responsables de la transformation de xénobiotiques en composés oxygénés réactifs toxiques. Ces derniers doivent être rapidement conjugués et/ou éliminés par l'organisme afin d'éviter l'atteinte des cellules au contact de ces métabolites réactifs. Les principaux moyens de détoxification sont la transformation en dérivés hydrosolubles sulfoconjugués, glucuroconjugués, thioconjugués et la réduction de l'oxygène réactif par des anti-oxydants tel le glutathion réduit (GSH).

Le kava est métabolisé en composés réactifs toxiques (Johnson, 2003) : des quinones que nous nommerons kavaquinones (KQ). Nous supposons que ces KQ sont formées au niveau du CYP1A2, sachant que les KL sont des substrats du CYP450 et qu'elles agissent sur le CYP1A2. Une revue de la littérature (Stiborová, 2009) montre que le CYP1A2 peut être responsable de la formation de quinones à partir de composés organiques (diesel par exemple). Suivant cette hypothèse, il serait essentiel que les voies métaboliques de détoxification ainsi que le statut nutritionnel du buveur soient optimaux pour prévenir l'atteinte hépatique. L'augmentation de l'activité du CYP1A2 associée à l'ingestion de médicaments (phénobarbital – cas clinique néo-calédonien –, oméprazole...) ou à des habitudes comme la consommation de cigarette, viande grillée... augmenterait potentiellement la production de KQ et donc les risques de toxicité. Un sujet dénutri et/ou prenant par exemple de fortes doses de paracétamol, ou sous traitement inducteur du CYP1A2 risque donc que ses cellules hépatiques, déplétées en GSH, ne puissent pas survivre au stress oxydatif.

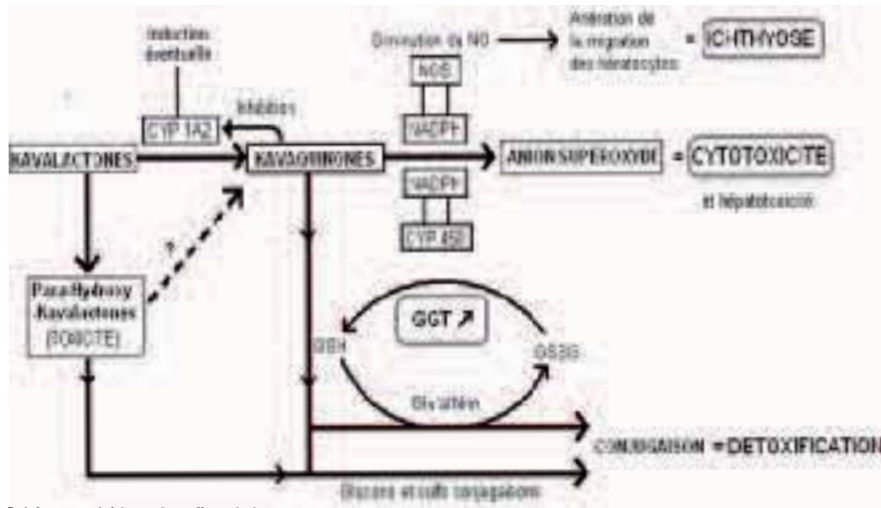


Schéma synthétique des effets du kava :
 Ichthyose - Hépatotoxicité - GGT
 (Y. Barguil et S. Warter, 2003)

Figure 8 : Hypothèse uniciste des effets secondaires d'une consommation chronique de kava

Cette hypothèse permettrait d'expliquer les rares cas d'hépatotoxicité liés à une consommation de kava traditionnel ou d'extrait de kava, ou encore de médicaments à base de kava. De plus, suivant notre hypothèse, une consommation chronique de kava limiterait la production de métabolites réactifs par rétrocontrôle négatif. Cela permettrait d'expliquer que les accidents liés à la consommation de kava ne se sont, à notre connaissance, jamais produits chez des consommateurs réguliers ou anciens.

Une dernière possibilité était l'effet de la piperméthystine, molécule connue depuis 2003 pour son hépatotoxicité *in vitro*, absente des racines de la plante mais présente à teneurs variables selon les cultivars dans le bas des tiges (Duhet, 2004). En tant qu'alcaloïde, elle se concentre à l'extraction acétonique ou éthanolique, atteignant des teneurs que personne n'a mesurées avant l'interdiction du kava dans les extraits préparés pour la pharmacie à partir d'épluchures de tiges (les «peelings» dont le principal avantage était le prix de revient). Dans certaines îles toutefois (Fidji), ces épluchures de tiges sont occasionnellement utilisées quand la racine manque, mais la préparation traditionnelle (par mise en suspension de la matière première dans une phase aqueuse dispersante) n'entraîne en théorie pas de risque de concentration de cette substance alcaloïdique, qui resterait donc en quantité infime dans la boisson. Il a été observé par ailleurs, en Nouvelle-Calédonie, que certains lots de racines sèches importés du Vanuatu contenaient des bas de tiges (période du «boom du kava», 1998-2001).

Un défaut de fabrication de la médication ou de la boisson aboutissant dans cette hypothèse à un

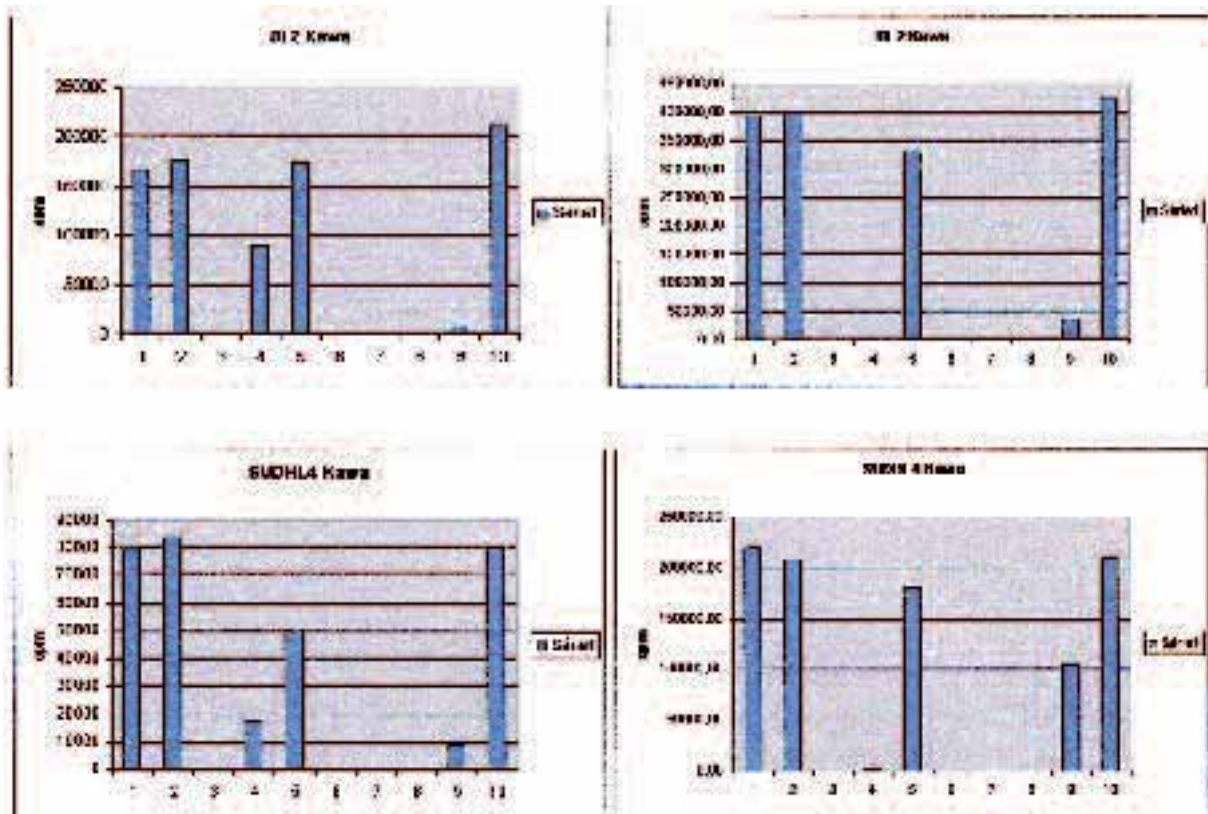


Figure 9 : Cytotoxicité de la méthysticine (solution A) et de l'extrait éthanolique de kava (solution B) en solution de méthanol, sur cellules lymphomateuses de type B (SUD et BL2), réalisation en double.
 1. Contrôle 1 = cellules seules / 2. Contrôle 2 = cellules avec concentration équivalente en méthanol / 3. Solution A = 100 µg/ml final / 4. Solution A = 10 µg/ml final / 5. Solution A = 1 µg/ml final / 6. Rien / 7. Rien / 8. Solution B = 100 µg/ml final / 9. Solution B = 10 µg/ml final / 10. Solution B = 1 µg/ml final

risque important lié à la piper méthystine, aurait dû provoquer une cascade d'accidents analogues et simultanés plutôt qu'un ensemble de cas isolés tel qu'il apparaît en fait. Il faut donc penser que si la piper méthystine a pu être la cause de cas très isolés d'hépatotoxicité liée au kava, elle n'est certainement pas à considérer comme la cause principale.

Les cas d'ichtyose pourraient aussi être expliqués par la formation des quinones. Les kavaquinones inhiberaient les NO synthases de façon non spécifique et réversible, résultant en une altération de l'inhibition de la migration des kératinocytes (Bruch-Gerharz, 2003) et conduisant à une dermatopathie typique (les gènes codant pour les NOS et le CYP450 sont similaires). Cette hypothèse se trouve renforcée par la démonstration que l'inhibition CYP1A2 est bien réelle. Une revue de la littérature a montré que certaines quinones inhibaient la NOS de l'endothélium vasculaire (Lee, 2000), renforçant notre hypothèse d'une inhibition non spécifique des nitricoxyde synthases par les quinones issues de la métabolisation des lactones de *Piper methysticum*.

L'augmentation isolée de la GGT plasmatique pourrait être le témoin de la production de GSH par les cellules ainsi que du clivage du GSNO (forme de stockage du NO (Henson, 1999) pour fournir du NO à la cellule épithéliale.

PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

Si des risques d'hépatotoxicité existent, leur fréquence doit néanmoins être relativisée concernant la boisson kava. Dans la lutte contre la douleur, le kava qui est responsable d'inhibitions multiples affectant les canaux cellulaires (sodium, potassium et calcium) et d'une activation touchant les récepteurs au GABA entraîne un effet stabilisateur de la membrane neuronale post-synaptique ainsi qu'un effet inhibiteur de l'augmentation des concentrations en calcium ionisé intracellulaire pré- et post-synaptique. Le kava permet donc la mise au repos de la cellule nerveuse ainsi qu'une diminution de la transmission de l'influx nerveux. Les conséquences en sont une sédation et une relaxation musculaire variant en fonction des susceptibilités des consommateurs. Ces effets apparaissent rapidement et sont relativement courts ; cependant, une absorption répétée ou massive entraîne un phénomène d'accumulation des substances actives et une prolongation de leur action cérébrale, dont l'importance est en relation avec la dose et la chronicité de la consommation. En cas d'associations, le kava renforce aussi l'action des autres déprimeurs du SNC de tous types, tranquillisants ou hypnotiques. Les lactones atténuent aussi la synthèse des prostaglandines (PG) (Wu, 2002) et, selon notre hypothèse, du NO. Les PG et NO sont deux familles de messagers qui participent à l'élaboration et à l'intensité du message douloureux qui pourra, dès lors, évoluer plus facilement vers la chronicité. Les kavalactones possèderaient donc une activité anti-hyperalgésiante et antalgique mineure nous laissant envisager l'utilisation du kava ou de certaines kavalactones dans le traitement de pathologies douloureuses complexes comme les syndromes algodystrophiques ou la fibromyalgie, maladie de notre époque.

Cela d'autant plus qu'à l'action antinociceptive se surajoute une activité anxiolytique et myorelaxante, aidant ainsi le kava à agir sur diverses composantes de la douleur chronique (Barguil, 2002).

En ce qui concerne certains cancers, on sait que les oxydases multiples du CYP450 1A2 sont responsables de l'activation métabolique de toxines environnementales potentiellement cancérigènes comme certains hydrocarbures aromatiques polycycliques ou les aflatoxines (Russmann, 2005) ; ce cytochrome est aussi responsable du potentiel mutagène de l'urine chez le fumeur. D'autre part, les flavokavaïnes A, B et C, autres substances actives du kava, ont une activité anticancéreuse. En effets, ces flavokavaïnes utilisées seules ou complexées à des KL inhibent *in vitro*, quelle que soit la dose appliquée, la prolifération de lignées cancéreuses de la vessie (RT 24, T 24 et EJ) (Xiaolin, 2005). Concernant les cancers du système lymphoïde, malgré l'amélioration récente des thérapies anti-lymphomateuses, les formes avancées de ces pathologies restent toujours incurables. Par conséquent, la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement de nouvelles molécules antitumorales demeurent primordiaux. Ainsi, notre équipe a mené des études *in vitro* sur des lignées de cellules lymphomateuses. La méthysticine et l'extrait alcoolique de kava montrent une activité fortement cytostatique (test de prolifération à la thymidine) sur les cellules tumorales, plus particulièrement les cellules lymphomateuses de type B (SUD et BL2) et affectent très peu les cellules normales (Figure 9).

Ces résultats sont très prometteurs et il conviendrait d'utiliser ces données nouvelles pour mieux mesurer le rapport bénéfice / risque du kava, qui semble donc meilleur qu'on ne le pensait généralement depuis 2001. Ils devraient permettre de donner une impulsion à la recherche française concernant l'étude du kava, un sujet particulièrement important pour les pays du Pacifique où cette plante est aussi bien un emblème de la culture qu'une ressource de l'agriculture. Le kava pourrait donc se révéler comme un atout important dans le traitement de pathologies douloureuses complexes propres au mode de vie occidental ainsi que dans la prévention de certains cancers, par la consommation de la boisson, et ré-exploration de cette plante qui se révèle source de nouveaux médicaments.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Barguil Y, Mandeau A, Genelle B, Dericke T, Vara A, Mouquet-Leeman C., Duhet D, Cabalion P. (2001) Kava and gamma-glutamyltransferase increase: hepatic enzymatic induction or liver function alteration?, *British Medical Journal, eletters*, 21 March.
- Barguil Y, Sebat C, Cabalion P, Müller A. (2002) Intérêt potentiel du kava dans le traitement de la douleur chronique, *Douleurs*, 3, 5, 226-32.
- Barguil Y, Warter S in Warter S. (2003) *Etude de populations exposées au kava en Nouvelle-Calédonie et à Futuna. Contribution à la connaissance de la toxicité du kava*, Thèse Doct. Médecine, Université Louis Pasteur, Strasbourg, France, 157-60.
- Barguil Y, Tarbah F, Choblet E, Charlot JY, Weinmann W, Duhet D, Daldrup Th. (2003) Pacific sedative beverage-kava used as a drug of abuse: six recent case-reports, *Proceedings of the 41st TIAFT meeting*, Melbourne.

Dossier spécial : Nouvelle-Calédonie

- Barguil Y, Tarbah F, Milkusky M, Müller C, Duhet D, Cabalion P, Daldrup Th. (2004) Oral bolus kinetic study of plasma kavalactones (KL) using a chronic kava consumer model, *Proceedings des 1ères Assises de la Recherche Française dans le Pacifique*, Nouméa, 387.
- Barguil Y, Mermond S, Kintz P, Villain M, Choblet E, Cirimele V, Cabalion P, Duhet D, Charlot JY. (2006) L'abus de kava et de Daturas en Nouvelle-Calédonie : une pratique inquiétante, *Anal. Toxicol. Anal*, XVIII (1), 33-43.
- Duhet D, Cabalion P, Fournet A, Barguil, Y. (2004) Piperméthystine dans les kavas cultivés en Nouvelle-Calédonie, *Proceedings des 1ères Assises de la Recherche Française dans le Pacifique*, Nouméa.
- Bruch-Gerharz D, Schnorr O, Suschek C, Beck KF, Pfeilschifter J, et al. (2003) Arginase 1 overexpression in psoriasis: limitation of inducible nitric oxide synthase activity as a molecular mechanism for keratinocyte hyperproliferation, *Am J Pathol.*, 162(1), 203-211.
- Frye R, Matzke G, Adedoyin, Porter J, Branch R. (1997) Validation of the five-drug "Pittsburgh cocktail" approach for assessment of selective regulation of drug-metabolizing enzymes, *Clin Pharmacol Ther.*, 62, 365-376.
- Fu S, Korkmaz E, Braet F, Ngo Q, Ramzan I. (2008) Influence of kavain on hepatic ultrastructure, *World J Gastroenterol.*, 14(4), 541-546.
- Henson S, Nichols T, Holers V, Karp D. (1999) The ectoenzyme γ -glutamyl transpeptidase regulates antiproliferative effects of S-nitrosoglutathione on human T and B lymphocytes, *The Journal of Immunology*, 163, 1845-1852.
- Laroche S, Cabalion P, Barguil Y. (2005) Typologie de la consommation de kava en Nouvelle-Calédonie, profils d'après enquêtes «à dire de buveurs», *Ethnopharmacologia*, 35, 19-31.
- Lebot V, Cabalion P. (1986) *Les kavas de Vanuatu*, Paris, ORSTOM ed.
- Lee J, Jung S, Mee Kyung Bae, Ryu C, Lee JY, Chung J, Kim H. (2000) Pharmacological effects of novel quinone compounds, 6-(fluorinated-phenyl)amino-5,8-quinolinediones, on inhibition of drug-induced relaxation of rat aorta and their putative action mechanism, *Agia Pelagia, Crete, Biannual Conference on Angiogenesis: From the Molecular to Integrative Pharmacology N°5*, (34) 1, 53-71.
- Johnson B, Qiu SX, Shide Zhang, Fagen Zhang, Burdette J, Linning Yu, Boldon J, Van Breemen R. (2003) Identification of novel electrophilic metabolites of *Piper methysticum* Forst (kava), *Chemical Research in Toxicology*, 16 (6), 733-740.
- Russmann S, Barguil Y, Cabalion P, Kritsanida M, Duhet D, Lauterburg BH. (2003) Hepatic injury due to traditional aqueous extracts of kava root in New Caledonia, *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 15 (9), 1033-6.
- Russmann S, Barguil Y, Wenk M, Cabalion P, Choblet E, Rentsch K, Lauterburg BH. (2005) Traditional aqueous kava extracts inhibit cytochrome P4501A2 in humans – protective effect against environmental carcinogens?, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 77 (5), 453-454.
- Stiborová M, Dračinská H, Martinková M, Mizerovská J, Hudeček J, Hodek P, Liberda J, Frei E, Schmeiser H, Phillips D, Arlt V. (2009) 3-Aminobenzanthrone, a human metabolite of the carcinogenic environmental pollutant 3-nitrobenzanthrone, induces biotransformation enzymes in rat kidney and lung, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 676 (1-2), 93-101.
- Tarbah F, Barguil Y, Müller C, Rickert A, Duhet D, Cabalion P, Weimann W, Daldrup Th. (2003) Hair analysis for kavalactones and their metabolites after oral consumption of kava beverage using HPLC-DAD, LC-MS/MS and GC/TOF-MS, *Communication personnelle*, Institut de Médecine Légale, Université Heinrich-Heine, Düsseldorf.
- Tarbah F, Barguil Y, Weimann W, Mueller C, Duhet D, Cabalion P, Kardel D, Daldrup T. (2003) Death after consumption of kava beverage in combination with alcohol and cannabis, *GTFHCh-Symposium*, April 3-5, Germany, Mosbach, 101-108.
- Warter S. (2003) *Etude de populations exposées au kava en Nouvelle-Calédonie et à Futuna. Contribution à la connaissance de la toxicité du kava*, Thèse Doct. Médecine, Université Louis Pasteur, Strasbourg, France.
- Wu D, Nair MG, DeWitt DL. (2002) Novel compounds from Piper methysticum Forst (Kava Kava) roots and their effect on cyclooxygenase enzyme, *J Agric Food Chem.*, 50(4), 701-705.
- Xiaolin Z, Simoneau A. (2005) Flavokawain A, a Novel Chalcone from Kava Extract, Induces Apoptosis in Bladder Cancer Cells by Involvement of Bax Protein-Dependent and Mitochondria-Dependent Apoptotic Pathway and Suppresses Tumor Growth in Mice, *Cancer Research*, 65 (8), 3479-3486.