



## Existe-t-il une toxicité liée à la consommation de kava ? Question de santé publique.

Y. BARGUIL<sup>1</sup>, P. CABALION<sup>2</sup>, F. TARBAH<sup>3</sup>, S. RUSSMANN<sup>4</sup>, D. DUHET<sup>2</sup>, S. WARTER<sup>1</sup>, C. MÜLLER<sup>5</sup>, S. BARNY<sup>6</sup>, E. CHOBLET<sup>1</sup>, W. WEINMANN<sup>5</sup>, Th. DALDRUP<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Biochimie, Toxicologie et d'Hémostase, Centre Hospitalier de Nouvelle-Calédonie, 98849 Nouméa, Nouvelle-Calédonie, [y.barguil@cht.nc](mailto:y.barguil@cht.nc) ; <sup>2</sup>Laboratoire des Substances Naturelles Terrestres et des Savoirs Traditionnels, IRD 98848 Nouméa, Nouvelle-Calédonie ; <sup>3</sup>Institut de Médecine Légale, Université Heinrich-Heine, Düsseldorf, Allemagne ; <sup>4</sup>Département de Pharmacologie Clinique, Université de Berne, Suisse ; <sup>5</sup>Institut de Médecine Légale, Freiburg, Allemagne ; <sup>6</sup>Direction de l'Action Sanitaire et Sociale de Nouvelle-Calédonie, Nouméa, Nouvelle-Calédonie.

### Introduction

Les effets pharmacologiques du kava sont attribués aux kavalactones, composés comportant un cycle gamma-lactonique relié par une chaîne carbonique à un noyau aromatique plus ou moins substitué. En Europe, particulièrement en Allemagne, jusque tout récemment, toute une gamme de produits à base de kava était disponible en pharmacie comme anxiolytique ou tranquillisant léger. A cette date et devant les cas d'hépatites fulminantes survenues en Allemagne et en Suisse, l'AFSSAPS décida l'interdiction et le retrait de toute préparation contenant des extraits ou substances, naturelles ou de synthèse, issues du kava. Cette interdiction d'une durée d'un an a été rendue définitive par une décision officielle du 13 mars 2003 du J.O.R.F. Il était devenu nécessaire et urgent pour la Nouvelle-Calédonie et plus généralement tous les gouvernements des pays du Pacifique producteurs ou consommateurs de kava, d'étudier aussi complètement que possible ces phénomènes d'hépatotoxicité et de comprendre les voies métaboliques par lesquelles sont transformées et éliminées chez l'homme les substances issues du kava. Par ailleurs, et comme chez nos voisins australiens ou fidjiens, se développent en Nouvelle-Calédonie des comportements préoccupants d'abus de la boisson. Dans ce propos, nous résumerons les différentes études réalisées en réseau de partenariat. Ces études ont eu pour objectif de déterminer les profils des buveurs de kava et de savoir si cette boisson était responsable de retentissements cliniques et/ou biologiques chez le consommateur. Plus particulièrement de déterminer s'il existe une toxicité hépatique en relation avec la dose ingérée.

### Méthodes et résultats

#### Etude d'une population de 378 consommateurs de kava en Nouvelle-Calédonie.

Sont observés : une fréquente association au cannabis (46%), un peu plus de 40% des buveurs consomment plus de 5 coupes par session, une diminution de la consommation alcoolique chez 44% des buveurs de kava, une suppression totale dans 17% des cas.

#### Etude clinico-biologique en Nouvelle-Calédonie portant sur 27 buveurs chroniques de kava.

Le but est de déterminer l'impact d'une consommation chronique de kava sur l'organisme du buveur néo-calédonien. On retiendra : une augmentation du taux de GGT à des valeurs 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 ( $p = 0.002$ ). Cette élévation n'est pas en relation avec une atteinte hépatique. Une sécheresse de la peau ou une ichtyose augmentant en fréquence avec la dose de kava absorbée et réversible à l'arrêt de la consommation.

Etude clinico-biologique portant sur 53 buveurs chroniques de kava à Futuna comparée à 21 non-buveurs futuniens.

Il convenait de savoir si l'on pouvait extrapoler les résultats de l'étude néo-calédonienne aux populations consommatrices de kava frais et d'origine différente. Sont observés : une consommation de tabac (fumé ou chiqué) plus importante chez les buveurs de kava que dans le groupe non buveurs ; une peau sèche pouvant aller jusqu'à l'ichtyose, l'intensité de cette dernière étant dose dépendante ; une élévation de la GGT plasmatique à deux fois la limite supérieure des valeurs de référence, cette augmentation étant proportionnelle à la quantité de kava ingérée ( $r = 0.43$  ;  $p < 0.05$ ) ; la réversibilité rapide des perturbations constatées, à l'arrêt ou à la diminution de la consommation ; la normalité de l'examen clinique et l'exclusion d'une atteinte hépatique éventuelle.

Comparaison avec les études australiennes réalisées sur une communauté aborigène des Territoires du Nord.

Le but de cette comparaison est de déterminer les similitudes et les différences de résultats obtenus avec 2 études australiennes préalables. L'augmentation isolée des GGT ainsi que la dermopathie sont communes à toutes les études.

Effets sur le foie, rares hépatites indépendantes de la dose, inhibition CYP450 1A2 en relation avec la dose : enquête rétrospective sur 10 ans concernant les hépatites liées à la consommation de kava traditionnel en Nouvelle-Calédonie.

Nous avons souhaité recenser les éventuels cas d'hépatites imputables à la boisson kava. Il est fortement suspecté l'existence d'un potentiel hépatotoxique du kava indépendant de la dose et du mode de préparation en relation avec une idiosyncrasie métabolique et/ou allergénique.

Etude des effets sur le cytochrome P450 d'une consommation chronique de kava traditionnel chez 6 buveurs néo-calédoniens.

Le but de cette étude est de déterminer *in vivo* l'impact du kava sur les voies métaboliques de détoxification des xénobiotiques. Il a été ainsi démontré, *in vivo*, qu'une consommation chronique de kava inhibait significativement les enzymes du CYP1A2 mais n'affectait pas les activités des autres enzymes étudiées.

Hypothèse concernant l'hépatotoxicité liée au kava, interactions médicamenteuses possibles.

Les enzymes du CYP1A2 sont des oxydases multiples responsables de la transformation de xénobiotiques en composés oxygénés réactifs toxiques. Le kava est vraisemblablement métabolisé en composés réactifs toxiques (quinones) par le CYP1A2 : les voies métaboliques de détoxification et le statut nutritionnel du buveur doivent donc être optimaux pour prévenir l'atteinte hépatique. 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.

Autre effet remarquable chez l'homme : une sécheresse de la peau et des muqueuses. Hypothèse concernant l'ichtyose liée à la consommation chronique de kava.

Nous supposons qu'il pourrait s'agir d'une inhibition non spécifique des nitricoxyde synthases par les quinones issues de la métabolisation des lactones de *Piper methysticum*.

Le kava : un mélange de substances psychotropes rapidement résorbées ; émergence de cas médico-légaux. Cinétique plasmatique des kavalactones chez un consommateur chronique abstinent depuis 36 h après administration orale d'un bolus de boisson titrée.

La pharmacocinétique des produits actifs issus d'une boisson traditionnelle de composition définie n'a, à notre connaissance, jamais été rapportée. Après trois coupes, les pics plasmatiques apparaissent en 45 min reflétant la rapide installation des effets psychotropes du kava. Au bout de 13 heures, on retrouve toujours des traces de kavalactones dans le plasma. La demi-vie ( $t : 1/2$ ) est d'environ 150 min pour la kavaine et la 7,8-dihydrokavaine et de 135 min pour le mélange 7,8-dihydroéthysticine + méthysticine, la biodisponibilité orale des kavalactones de la boisson traditionnelle est d'environ 0.05% pour la kavaine, 0.15% pour la 7,8-dihydrokavaine et de 0.20% pour le mélange 7,8-dihydroéthysticine + méthysticine.

### Analyse chromatographique des cheveux et détermination des profils des consommateurs de kava.

Cette étude a été réalisée afin de définir le profil d'un consommateur de kava, aussi bien dans un but médico-légal (accidentologie, criminalistique) que pour le suivi de patients (addictologie). L'analyse capillaire pourrait fournir de précieux renseignements sur le mode de consommation de kava, notamment dans des cas d'hépatite où le kava est suspecté et les cas médico-légaux de décès inexplicables ou de délits sous l'influence de psychotropes.

### Aspects médico-légaux incluant une consommation de kava en Nouvelle-Calédonie.

Il est important de surveiller la consommation de psychotropes afin d'évaluer son impact sur la population et de limiter les conséquences de l'éventuelle émergence d'une nouvelle forme de toxicomanie. A l'heure actuelle, dans les cas médico-légaux où il est retrouvé, le kava est très rarement utilisé seul mais en association avec l'alcool éthylique et/ou le cannabis.

### **Discussion**

L'étude des différentes populations consommatrices de la boisson kava montre que quel que soit le mode de préparation (racines fraîches ou séchées) et quel que soit le cultivar utilisé, les variations des paramètres biologiques et le tableau clinique sont identiques. De toutes ces études, il ressort que la toxicité organique liée à la consommation de kava est faible. Nous avons démontré cependant, qu'une toxicité hépatique pouvait survenir à faibles doses dans de rares cas et n'était pas liée à un surdosage mais plutôt à un phénomène de susceptibilité individuelle d'origine métabolique et/ou immuno-allergique. A ce titre, à l'heure actuelle il n'y a pas de possibilité d'établir le profil exact du sujet à risque. De plus, nous mettons en garde les personnes prenant des médicaments dont la métabolisation se fait exclusivement ou préférentiellement par le CYP1A2 : leur taux thérapeutique pourrait être augmenté en cas de début d'une consommation régulière de kava. L'émergence d'abus liés à une surconsommation de kava ou à une polytoxicomanie qui semble typiquement néo-calédonienne (alcool – kava – cannabis) est inquiétante particulièrement en matière d'accidentologie où le kava se rajoute à d'autres psychotropes et est retrouvé dans des prélèvements *post-mortem*. Nous préconisons la poursuite des études entreprises en réseaux qui permettront d'affiner ou de vérifier nos premiers résultats. **CONCLUSIONS.** *Dans l'attente, il est urgent d'avertir, largement et régulièrement, les populations du Pacifique concernant les possibles effets délétères sur l'organisme liés à une consommation trop importante de kava. Les médecins doivent tenir compte du kava dans le diagnostic différentiel des hépatites et dans les augmentations isolées des GGT. Surtout, il conviendrait d'informer les conducteurs de véhicules des risques possibles liés à la consommation de kava et éventuellement de légiférer en matière d'AVP et de positivité sanguine au kava comme cela est fait pour le cannabis en Métropole et bientôt sur le Territoire.*

Assises de la Recherche Française dans le Pacifique



# Actes des Assises

24-27 août 2004, Nouméa, Nouvelle-Calédonie

[www.assises-recherche-pacifique.org](http://www.assises-recherche-pacifique.org)  
[arfp2004@offratel.nc](mailto:arfp2004@offratel.nc)