

## Le kava en thérapeutique moderne et dans les bars de Nouvelle-Calédonie

Vieux symbole des traditions du Pacifique, le kava y est offert dans les cérémonies et les réunions mais il possède aussi des propriétés médicinales. La pharmacopée occidentale l'a adopté sous forme d'extraits pour traiter les infections urinaires (des années 1820 à 1930), surtout comme remède contre les cystites (jusqu'au début des années 1990), puis comme sédatif (depuis les années 1920) et principalement comme anxiolytique, par exemple en Allemagne à partir des années 1990 mais aussi sur d'autres marchés comme les Etats-Unis. On a même connu un 'boom du kava' entre 1998 et 2001.

### “ Le kava, un narcotique abandonné ” ?

A la suite de la première alerte publiée par les autorités médicales allemandes le 8 novembre 2001, le kava fut suspecté d'être la cause de plusieurs cas d'hépatites fulminantes ce qui amena divers pays à imposer une suspension ou une interdiction de l'utilisation du kava ou des produits dérivés dans les traitements médicaux en 2002. Le titre du livre de Ron Brunton (1981) *Le Kava, un narcotique abandonné* convient désormais assez bien à la situation présente du kava en pharmacie et en médecine.

A la suite de ces alertes sur le kava, la Nouvelle-Calédonie devait prendre position, car le kava y est bu tous les soirs dans de nombreux bars à kava appelés “ nakamals ”, suivant une néo-tradition importée du Vanuatu dans les années 1980, mais quelques rares spécialités pharmaceutiques françaises à base d'extraits de kava étaient en vente dans les pharmacies. Des décisions administratives bannirent le kava des pharmacies, mais la consommation traditionnelle resta tolérée comme aliment.

Le contexte du Pacifique est donc très intéressant pour la recherche dans ce domaine, particulièrement en Nouvelle-Calédonie parce qu'une équipe IRD et le Centre Hospitalier de Nouméa avaient déjà une assez longue expérience du sujet et parce qu'il était possible d'analyser des fluides biologiques, recueillis ou prélevés sur des buveurs de kava consentants. Les investigations portent soit la Nouvelle-Calédonie, où le kava est une néo-tradition, et sur Futuna (Wallis & Futuna) où la boisson est consommée chaque jour, selon des coutumes plusieurs fois centenaires. Le but est d'acquérir une meilleure connaissance de la relation entre le kava et la santé, au niveau de la cellule hépatique, de l'organe, du patient ou de la personne qui boit du kava et enfin au niveau de la société.

### Les premiers contacts européens

La première mention européenne du kava date des navigateurs hollandais, Schouten et Le Maire, en escale en mai 1616 dans l'île de Futuna, qui fait aujourd'hui partie de Wallis et Futuna. Une petite île voisine est aussi concernée, c'est Alofi, qui avec les deux tiers de l'île de Futuna constitue le royaume d'Alo. Schouten et Le Maire avaient jeté l'ancre depuis quelques jours à Futuna lorsque le 28 mai ils virent 300 hommes arriver d'Alofi avec le roi d'Alo. Débarquant au royaume de Sigave (le troisième tiers de l'île de Futuna), les hommes d'Alo avaient apporté en cadeau des racines d'*acona* et portaient sur le corps des branches de kava, un symbole de paix. Une première préparation de la boisson fut observée par les marins hollandais le soir du 28 mai et deux jours plus tard dans l'après-midi un grand kava royal fut organisé. Cet événement eut lieu dans la baie de Leava, selon D. Frimigacci, archéologue qui a travaillé à Futuna et qui a reconnu l'endroit d'après une gravure publiée par Le Maire en 1622 dans ses relations de voyage. Il semble qu'environ 300 hommes d'Alo et 600 de Sigave mâchèrent une “ quantité d'herbe verte ”, la mélangeant à de l'eau dans un grand bol de bois, la pressant ensuite et l'offrant en premier aux rois. Cette cérémonie du kava royal existe toujours. Les Hollandais furent invités à partager la boisson mais refusèrent, dégoûtés de la façon dont les racines étaient mâchées lors de la préparation (Schouten 1618 et Le Maire 1622).

### 150 ans plus tard, James Cook

Dix ans avant Schouten et Le Maire, Pedro Fernandez de Queiros qui était d'origine portugaise mais naviguait pour l'Espagne (le Portugal était uni à l'Espagne de 1580 à 1640), avait déjà atteint Espiritu Santo, dans le nord de Vanuatu. Il resta environ un mois à partir du 1<sup>er</sup> mai 1606, avec Torrès, qui découvrit quelques semaines plus tard le détroit portant aujourd'hui son nom entre l'Australie et la Papouasie Nouvelle-Guinée. Queiros et Torrès ont peut-être été invités à boire du kava par les chefs de Big Bay mais ils ne le mentionnent pas.

Après Schouten et Le Maire, aucun voyageur européen ne mentionne le kava pendant plus de 150 ans. Le suivant à en parler fut le capitaine James Cook, souvent mentionné comme étant le premier. Lors de son premier et de son deuxième voyage, il fit à Tahiti des observations détaillées sur le kava, largement diffusées dans ses relations de voyage. Des dessins de kava furent exécutés par Solander ou Parkinson pendant ou après la première expédition, mais la description botanique de la plante revint à Forster fils, qui avec son père étaient les botanistes officiels de la deuxième expédition de Cook.

### Le début de la pharmacologie

En 1886 Lewin publia la première monographie sur le kava, qui prenait en compte des informations issues de différentes disciplines, dont l'ethnologie, la chimie, la pharmacologie et la toxicologie. Sa bibliographie est faite sans exclusions *a priori*, ce qui veut dire que pour Lewin toute information était potentiellement importante et digne d'être relevée. La monographie de Lewin reste ainsi l'un des premiers exemples d'étude ethnopharmacologique. Il a comparé les effets

du kava et de l'alcool sur les populations du Pacifique : " il n'y a absolument aucun doute que la situation physique et morale des insulaires s'est aggravée et va encore s'aggraver ", avec l'interdiction du kava et parallèlement l'introduction de l'alcool. Selon le même auteur, le début de l'utilisation du kava dans la médecine européenne peut se situer vers 1820, particulièrement pour traiter des maladies de peau résistantes, les blennorragies et les cystites. Des spécialités contenant des extraits de kava, recommandées contre les cystites, ont d'ailleurs subsisté en France jusqu'en 1991 (Kaviase). A l'époque, le kava était également utilisé contre la goutte et cette facette de sa réputation thérapeutique reste populaire, au Vanuatu et par extension en Nouvelle-Calédonie, sur le mode de l'auto-médication

### **Les effets secondaires observés au XIX<sup>e</sup> siècle**

Lewin donne une liste des effets secondaires dont souffrent les buveurs de kava, parfois observés au travers d'un prisme, celui des conceptions en vigueur au XIX<sup>e</sup> siècle sur le " socialement correct ". D'après les anciennes relations de voyage dans les " Mers du Sud ", il existait une dépendance au kava conduisant à des comportements lamentables puisque des buveurs chroniques, âgés et consommateurs de longue date, erraient de maison en maison, mendiant du kava prêt à boire (NDA : personne ne boit le kava qu'il a lui-même préparé). Le kava entraînait aussi un affaiblissement de la volonté d'agir, des troubles oculaires (" yeux rouges "), des tremblements des mains, des effets cutanés. Aucune mention n'est faite des risques hépatiques, mais Lewin insiste lourdement sur la dépendance au kava, qui aurait été observée chez des insulaires et chez des Européens. Pour fuir cet état, que Lewin qualifie de " kavaisme " et compare à la dépendance à l'alcool ou à la morphine, il lui semble qu'il faudrait une capacité de résistance exceptionnelle. Les effets somnifères et anxiolytiques sont aussi bien décrits.

### **Des effets bénéfiques du kava au XX<sup>e</sup> siècle**

A l'époque où Lewin écrivit sa monographie (1886), la principale indication du kava était la blennorragie. On pensait que les blennorragies aiguës et chroniques ainsi que les cystites étaient mieux soignées par le kava que par n'importe quel autre médicament disponible à l'époque. Lewin suppose que le comportement sexuel ne variait pas dans le Pacifique et suggère que l'effet antiseptique du kava expliquerait la fréquence des gonococcies, faible à Wallis, où l'on buvait du kava, forte à Tahiti, où l'usage avait été interdit sous l'influence des Anglicans. Une monographie de 1922 donne aussi la " zone génito-urinaire " comme principale cible médicale du kava, " le meilleur remède connu pour ces maladies " (Felter 1922). Au moment où les sulfamides furent inventés, vers 1930-35, l'intérêt relatif du kava contre les blennorragies s'amenuisa et disparut progressivement.

Dès les années 1920, l'extrait de kava était aussi considéré dans la pharmacopée européenne comme un bon sédatif avec des effets hypotenseurs (Schuebel 1924). Cette indication thérapeutique a suscité un effort systématique de recherches chimiques en Allemagne, dans le but d'isoler " les principes actifs ".

Ces investigations furent interrompues par la seconde guerre mondiale mais recommencèrent dans les années 1960, toujours en Allemagne, mais aussi ailleurs dans le monde. En une dizaine d'années ces travaux aboutirent à une meilleure compréhension de la chimie et de la pharmacologie du kava.

### **Pharmacologie expérimentale du kava**

Dans ces années 1960-70, de nouvelles méthodologies et de nouveaux équipements analytiques facilitèrent la coopération entre chimistes et pharmacologistes. Jusqu'à la cascade d'interdictions sur l'utilisation du kava dans plusieurs pays en 2001-2002, l'étude pluridisciplinaire de cette plante a bien progressé, en chimie et pharmacologie, mais aussi en agronomie, ethnobotanique et géographie. Le kava a alors émergé également sur le " marché du bio ". A côté de l'utilisation principale contre l'anxiété des extraits de kava et/ou des kavalactones, particulièrement la kavaïne, d'autres bioactivités ont été prouvées, particulièrement en neurologie.

On peut énumérer quelques effets du kava sur le consommateur : anticonvulsif, neuroprotecteur, myorelaxant, anesthésique local, anti-psychothique, anxiolytique, hypnotique, antibiotique et anti-fongique ... La bibliographie en fin de texte aidera le lecteur intéressé à trouver des références et des pistes de recherche.

Si le kava devait aujourd'hui faire un retour sur les marchés pharmaceutiques, un haut niveau de standard des extraits industriels devrait être fortement visé et si cela n'était pas entièrement possible, une très haute précision dans les informations analytiques du produit devrait pour le moins être obligatoire (étiquetage, composition, concentration en kavalactones). La nécessité d'un meilleur contrôle qualité à la production se justifie d'ailleurs tout autant pour l'industrie de l'extraction que pour les buveurs de kava. Les effets de la boisson peuvent en effet changer d'un jour à l'autre, suivant le cultivar d'origine de la matière première et la manière de préparer la boisson.

### **Ni hallucinations, ni dépendance**

Une équipe de médecins français, spécialisés dans la médecine urgentiste, a classé le kava dans les drogues ayant des effets psychédéliques (Sueur et al. 2000), ce que les habitants du Pacifique qui boivent du kava n'ont jamais remarqué, pour autant que nous le sachions. Une origine récente de cette affirmation semble venir de Touzeau & Jacquot (1997) qui classent le kava et la méthysticine dans une " liste non-exhaustive de substances psycho-actives à l'origine de la dépendance ". La plante a aussi été citée récemment dans un article sur la dépendance aux drogues, qui reprend la définition de Lewin (1886) du " kavaisme " (Lheureux & al. 2000).

Pour l'information des médecins urgentistes et/ou du public, les consultations sur Internet peuvent représenter une solution technique rapide d'accès, mais une investigation sur les mots " kava " et " hallucinogène " montre combien

l'information diffusée sans contrôle peut se révéler fautive ou suspecte, sans parler de certaines pages commerciales qui exploitent ces supposées propriétés hallucinogènes du kava comme argument de vente.

L'expérience des buveurs de kava montre que le kava n'entraîne pas d'altérations de la perception, il ne peut donc pas être classé comme substance hallucinogène. Il n'abolit pas les inhibitions personnelles, sociales ou culturelles, et ne peut être comparé à l'alcool de ce point de vue. Comme il n'entraîne pas de dépendance physique, il ne peut être considéré comme une drogue de dépendance.

Un fait peut pourtant être opposé à ces arguments ; la boisson au kava de Nouvelle-Calédonie est consommée dans le cadre d'une "néo-tradition" sans relation directe avec le milieu traditionnel du Vanuatu d'où elle est originaire, mais similaire à la néo-tradition des "nakamals" urbains du Vanuatu. Le contrôle social ou culturel de cette consommation ne serait donc plus assuré. Traditionnellement, les nakamals sont des maisons où les hommes d'un village du Vanuatu se rencontrent le soir pour boire du kava et par extension, le mot fut employé pour nommer les bars à kava en ville. Boire du kava devint une habitude sociale quotidienne pour un large pourcentage de clients des bars à kava, aussi bien au Vanuatu qu'en Nouvelle-Calédonie. Cette observation seule ne suffit toutefois pas pour considérer les buveurs de kava comme des "accros au kava" et les nombreuses personnes auxquelles leurs passe-temps quotidiens font perdre un temps précieux ne sont pas des drogués pour autant.

Le vrai problème de santé se trouve probablement d'une part chez les très gros buveurs, dont certains boiraient jusqu'à 4 litres de kava par jour (environ 40g de kavalactones totales), sans problème apparent, et d'autre part chez les personnes qui mélangent différents composants psycho-actifs en un court laps de temps. Dans cette démarche surnommée "triathlon" ou "trithérapie" en Nouvelle-Calédonie, le kava, les alcools notamment la bière et le cannabis sont consommés à la suite ou parfois en même temps. Un dernier problème, peut-être le plus gênant car imprévisible, vient du risque de synergies des kavalactones avec des traitements médicaux.

### **Kava et santé, au Vanuatu et en Nouvelle-Calédonie**

Au Vanuatu, le développement des bars à kava coïncida avec l'indépendance du pays en juillet 1981. L'importation de racines de kava fraîches ou sèches des îles vers Port Vila fut organisée par un homme d'affaires de Port Vila ("Kava store"). Cela permit d'établir un prix commun pour le matériau brut, qui, jusqu'alors n'avait qu'une valeur symbolique. Le premier gouvernement du Vanuatu s'est hâté d'exempter de taxes les patrons de bars à kava, remettant au goût du jour le vieux symbole du kava comme "kastom lif", plante de la coutume. De vieilles traditions, longtemps honnies en référence au passé "obscur et païen" de l'archipel furent réhabilitées au service de la politique économique du pays, nouvellement indépendant. L'image du kava ainsi revalorisée, l'observation des interdits religieux le concernant disparut peu à peu, spécialement chez les presbytériens qui sont la majorité au Vanuatu. Des études scientifiques purent commencer au Service de l'Agriculture sous la forme d'une collection vivante de clones, suivies par une approche chimique et ethnobotanique. L'ancêtre sauvage du kava, plante cultivée, fut identifié. Ces premiers travaux furent publiés en français et deux ans après en anglais sous forme de monographie (Lebot & Cabalion 1986, 1988).

En Nouvelle-Calédonie, la manière de boire du kava "à la Vanuatu" commença à se répandre au milieu des années 1980, le modèle importé étant comme on l'a vu le "nakamal" urbain, qui fonctionne sur un mode commercial, principalement dans la capitale du Vanuatu, Port-Vila. Cette transmission de la "brousse" à la ville, du sacré au profane, du Vanuatu à la Nouvelle-Calédonie, du nakamal traditionnel ("men only") au bar à kava où le buveur est un client, sans distinction de sexe, fut étudiée par Chanteraud (1994, 1999, 2001). Comme de nombreux liens existent entre le Vanuatu et la Nouvelle-Calédonie, les gens qui avaient résidé ou voyagé au Vanuatu appliquèrent l'idée à Nouméa. Ces bars à kava, communément et improprement qualifiés de nakamals, se développèrent d'abord dans les banlieues de Nouméa ou dans la périphérie.

En décembre 1994 un bar à kava ouvrit près de l'Anse Vata, une plage célèbre de Nouméa, et le fait de boire du kava devint soudain bien visible, ce que certains nouméens regardaient avec curiosité, d'autres avec appréhension, comme cela arrive pour certaines modes, qui prennent subitement de l'ampleur et ont des conséquences sociologiques.

Différentes questions se posèrent concernant les influences possibles des boissons au kava en Nouvelle-Calédonie, particulièrement pour l'ordre public, la sécurité des conducteurs, la santé et l'hygiène publiques et le secteur traditionnel. Les deux premières concernaient les autorités urbaines et les forces de police, les deux suivantes les autorités de santé et la dernière les représentants des traditions et les associations de femmes ou les groupes religieux. Boire du kava est en effet une coutume du Vanuatu, étrangère à la Nouvelle-Calédonie. Un dernier problème était le classement des bars à kava dans des cadres administratifs, ce qui fut vite résolu par assimilation à des salons de thé.

### **Effet du kava sur le comportement des conducteurs**

La mesure du risque engendré par le comportement des buveurs de kava lorsqu'ils conduisent leur voiture est une question importante. On se doit d'y répondre par des faits et des résultats bien établis en s'aidant d'outils analytiques pertinents, sur des échantillons recueillis dans des circonstances précises, comme les accidents mortels de la route, et par évaluation statistique du contexte. Dire que "beaucoup d'accidents de la route sont causés par le kava en Nouvelle-Calédonie" n'aurait pas de réalité scientifique et cet avis fut pourtant publié dans un document très officiel. De telles affirmations ont pu se lire dans la presse, dans les chroniques quotidiennes d'accidents. Les journalistes reprenaient les constats de police sans vérification possible des déclarations des conducteurs, ces derniers avouant souvent une consommation de kava pour éviter de "souffler dans le ballon".

La question est en fait plus générale, c'est celle de la conduite sous l'effet de produits psycho-actifs, celle de l'alcool (qui peut se mesurer objectivement à l'éthylomètre), celle du kava, celle du cannabis, celle des médicaments ou des drogues dures. L'étude des effets du kava sur l'état d'alerte, la vitesse d'accès à l'information et la mémoire à long terme a été menée en Europe, donc à des doses très modérées, celles de la posologie biomédicale alors que les buveurs consomment des quantités de kavalactones bien supérieures. Ce type d'étude devrait être reconduit en Nouvelle-Calédonie pour tenir compte de la situation présente.

### **Des complications hépatiques ?**

A partir de novembre 2001, quand il fut annoncé que le kava et/ou des composants présents dans les extraits de kava pouvaient être responsables d'hépatites fulminantes, ces études devinrent une priorité. Il existe en effet une controverse sur la toxicité du kava, et il n'est pas dans les intentions de l'équipe IRD-CHT de Nouméa d'y entrer en prenant parti, mais au contraire de chercher l'information disponible dans des faits, objectivement, en Nouvelle-Calédonie, au Vanuatu et à Futuna (îles de Wallis et Futuna). Une évaluation et un examen des cas d'hépatotoxicité reportés par l'hôpital de Nouméa furent menés, en coopération avec des spécialistes. Trois furent trouvés sur une période de 12 ans, avec des risques minimes de confusion avec d'autres causes (spécialement des hépatites d'origine virales). Ces trois cas de Nouvelle-Calédonie furent classés en hépatites aiguës, non fulminantes. Le kava jouerait au moins un rôle de facteur libérateur, comparable à " la goutte d'eau qui fait déborder le vase ". C'est particulièrement le cas d'un patient qui avait précédemment pris, sans conséquences hépatiques spéciales mais pour des raisons thérapeutiques bien précises, trois médicaments différents, connus comme facteurs pouvant provoquer de tels syndromes ; de plus ce patient s'était exposé une seconde fois au kava, avec le même résultat, un tableau d'hépatite aiguë. La fréquence des cas en Nouvelle-Calédonie (3 sur 12 ans) et à Futuna (0 en plusieurs années), est évaluable par comparaison avec la quantité estimée de personnes exposées au kava dans les mêmes îles, respectivement plusieurs milliers et presque mille. L'interprétation statistique fine de ces résultats bénéficierait d'une approche épidémiologique complémentaire, prévue à la fin de 2004 ou au début de 2005.

### **Un alcaloïde toxique dans les feuilles et les tiges ?**

Au début de 2003, une équipe de Hawaï a montré qu'un alcaloïde déjà connu des feuilles et des tiges de kava, la piperiméthystine, était toxique *in vitro* sur des cellules hépatiques humaines. Nous l'avons identifié également et sans aucun doute dans des épluchures de variétés hawaïennes cultivées expérimentalement à Nouméa et avons tenté, en vain, de le retrouver dans un échantillon industriel de ces " peelings ", reçu d'une firme européenne pour analyse, en 1996 (donc après 7 ans de conservation au sec et à l'obscurité). Cette matière première bon marché a été utilisée, notamment pendant le " boom " du kava (1998 à 2001), lorsque les racines sèches étaient hors de prix et très difficiles à trouver. Cependant les parties les plus basses de la tige pouvaient traditionnellement être utilisées pelées dans la préparation du kava, dans le centre du Pacifique semble-t-il, en mélange avec des racines. Cette coutume n'existe pas au Vanuatu, et la préparation de la boisson dans cet archipel ou en Nouvelle-Calédonie est faite exclusivement à partir de racines, donc sans risque de pollution par la piperiméthystine. Le procédé traditionnel consiste à mettre en suspension dans l'eau un broyat de racines ; c'est une sélection des particules insolubles (résinoïdes, amidon, fragments de fibres...) passant au travers des mailles du filtre et de substances hydrosolubles (sels, sucres, acides aminés et organiques...). Par opposition, le process industriel d'extraction par solvants peut concentrer les traces de piperiméthystine, les alcaloïdes étant sous toutes leurs formes entièrement solubles dans l'alcool.

Le contrôle du matériau brut pour l'exportation prend désormais une importance accrue et il faudrait strictement rejeter tout lot contenant des tiges. L'échantillonnage correct d'un lot de racines de kava pour analyse n'est pas facile, parce que les exportateurs mélangent souvent de grosses racines, de petites racines et des racines adventives ("cheveux") normalement sans souches dans les exportations du Vanuatu. Le mieux serait de les traiter et de les manipuler séparément.

Les Assises de la recherche française dans le Pacifique (Nouméa 24-26 août 2004) furent une bonne occasion de présenter les recherches récentes sur la relation kava et santé en Nouvelle-Calédonie (Barguil, Cabalion & al. 2004). Accessible en ligne, cette conférence donne les précisions sur l'état des connaissances. Le texte complet peut être envoyé, sur demande.

L'avenir du kava reste inconnu, spécialement sur les marchés pharmaceutiques. Cela pourrait être une très bonne occasion de relire l'ouvrage de Ron Brunton sur " Le kava, un narcotique abandonné... "

**Par Pierre Cabalion, Yann Barguil & Daniel Duhet**

Contact-auteur : [cabalion@noumea.ird.nc](mailto:cabalion@noumea.ird.nc)

Traduit de l'anglais par Anne-Catherine Gandrillon : [anne-catherine.gandrillon@mpl.ird.fr](mailto:anne-catherine.gandrillon@mpl.ird.fr)

## Pour en savoir plus

André M. Le phénomène Kava en Nouvelle-Calédonie. Mémoire de stage à l'IRD Nouméa pour la Maîtrise de Sciences Sanitaires et Sociales, Faculté de Médecine de Brest. 1999. p. 100, annexes p. 7.

Backhauss C, Krieglstein J. Extract of kava (*Piper methysticum*) and its methysticin constituents protect brain tissue against ischemic damage in rodents. *European J. of Pharmacology* 1992; 215:265-269.

Barguil, Cabalion & al. 2004

[http://www.assises-recherche-pacifique.org/common/20040825/theme5/5\\_Barguil\\_Cabalion\\_Kava.pdf](http://www.assises-recherche-pacifique.org/common/20040825/theme5/5_Barguil_Cabalion_Kava.pdf)

Barguil Y, Kritsanida M, Cabalion P, Duhet D, Mandeau A, Poncet C.

Kava (*Piper methysticum* Forst.f.) side effects and toxicity. Study of 28 heavy kava drinkers and 2 cases of acute hepatitis in occasional kava drinkers in New Caledonia.

*Annales de Toxicologie Analytique*, accepted, 2002a.

Barguil Y, Kritsanida M, Cabalion P, Duhet D, Mandeau A, Poncet C.

Kava (*Piper methysticum* Forst.f.) side effects and toxicity. Study of 29 heavy kava drinkers and 2 cases of acute hepatitis in occasional kava drinkers in New Caledonia. Conference 40th Meeting of TIAFT (The International Association of Forensic Toxicologists), 27-29th August, Paris, 2002b.

Barguil Y, Mandeau A, Collignon J, Beata K, Duhet D.

Identification de kavalactones dans le sang, la salive et l'urine par CLHP/BD, approche cinétique et application à la toxicologie clinique et médico-légale. *Annales de Toxicologie Analytique* 2001 ; XIII(2):1.

Barguil Y, Mandeau A, Genelle A, Derycke T, Varra A, Merzeau C, Mouquet-Leemann, Barny S, Duhet D, Cabalion P. Kava and gamma-glutamyltransferase increase: hepatic enzymatic induction or liver function alteration. *Electronic responses to BMJ*: 21 March 2001. (<http://bmj.com/cgi/eletters/322/7279/139#12643>)

Barguil Y, Sebat C, Cabalion P, Muller A. Intérêt potentiel du kava dans le traitement de la douleur chronique. *Douleurs* 2002; 3(5):226-232.

Bauer HW. & al. Widerruf der Zulassung von Kava-Kava Praeparaten. *Aertztezeitschrift fuer Naturheilverfahren*, 2002; 43:8.

Brunton R. The abandoned narcotic, Kava and cultural instability in Melanesia. Cambridge Univ. Press, 1989. p. 219.

Cabalion P. Conference on kava, Ministry of Health, Papeete, Tahiti Nov. 1999.

Cabalion P, Barguil Y, Kritsanida M, Duhet D, Pichon P.

Toxicité hépatique due à *Piper methysticum* Forst.f. et recherches sur le kava en Nouvelle-Calédonie, *Ethnopharmacologia* 2002 28:13-17.

Cabalion P, Edo L. [Enquiry with kava drinkers in urban Noumea kava bars]. (Unpublished).

Chanteraud A. L'émergence du Kava en Nouvelle-Calédonie, DEA d'Anthropologie Temps, Espace et Sociétés dans la Pacifique insulaire, Université Française du Pacifique, 1994. p. 114.

Chanteraud A. La Saga du Kava du Vanuatu à la Nouvelle-Calédonie, Essai de géographie culturelle, Doctorat en Géographie Culturelle, U. Paris IV-Sorbonne 1999. p. 331.

Chanteraud A. La saga du Kava, du Vanuatu à la Nouvelle-Calédonie, coll. Iles et archipels n° 29, CRET & DyMSET (U. Bordeaux 3, CNRS), 2001. p. 288. (ISBN 2-905081-40-6, ISSN 0758-864X),

Dannhardt G. *Epilepsie. Hoffnung für Patienten durch neue Medikamente [Hope for patients through new drugs]*. 2000. [<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/2000-45/titel.htm>]

Duffield AM, Jamieson DD, Lidgard RO, Duffield PH, Bourne DJ. Identification of some human urinary metabolites of the intoxicating beverage kava.

*J. of Chromatography* 1989; 475:273-281.

- Dupouy. Le Kava et ses propriétés blennostatiques. Thèse, Paris. 1878. (ex Lewin 1886)
- Felter HW. The eclectic Materia Medica, Pharmacology and Therapeutics. 1922.
- Forster JG. De plantis esculentis insularum oceani Australis, Berlin, 1786. p. 80.
- Gleitz J, Beile A, Wilkens P, Ameri A, Peters T. Antithrombotic Action of Kava Pyrone (+)-Kavain Prepared from *Piper methysticum* on Human platelets, *Planta Medica* 1997;63:27-30.
- Jamieson DD, Duffield PH. The antinociceptive actions of kava components in mice. *Clinical and experimental Pharmacology and Physiology* 1990; 17:495-508 .
- Jamieson DD, Duffield PH, Cheng D, Duffield AM. Comparison of the Central Nervous System Activity of the Aqueous and Lipid Extract of Kava (*Piper methysticum*). *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1989; 301:66-80.
- Keledjian J, Duffield PH, Jamieson DD, Lidgard RO, Duffield AM. Uptake into mouse brain of four compounds present in the psychoactive beverage kava. *J. Pharmaceutical Sciences* 1988; 77(12):1003-1006.
- Kretschmar R, Meyer HJ. Vergleichende Untersuchungen ueber die antikonvulsive Wirksamkeit der Pyronverbindungen aus *Piper methysticum* Forst. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1969; 177:261.
- La Roche S. Typologie des nakamals et de la population de buveurs de kava en Nouvelle-Calédonie, Mémoire de stage IRD & SFE, 2003.
- Lebot V, Cabalion P. Domestication et amélioration du kava. in *Les ressources génétiques végétales, atout du développement ? DIVA – Documents, ORSTOM, Paris.* 1987. p. 71-76.
- Lebot V, Cabalion P. Les Kavas du Vanuatu, *Piper methysticum* Forst. *Travaux & Documents de l'ORSTOM No 205, Paris.* 1986 p. 234. [Translation to english, by Benion R, Technical Paper N) 195, SPC, Noumea. 1988. p. 191].
- Lebot V, Levesque J. The origin and distribution of Kava (*Piper methysticum* Forster Piperaceae). *Allertonia* 1989; 5: 223-280.
- Lebot V, Levesque J. Evidence for conspecificity of *Piper methysticum* Forst. f. and *Piper wichmannii* C.DC. *Biochemical Systematics and Ecology* 1996; 24(7-8):775-782.
- Le Maire J. *Mirror of the Australian Navigation, A facsimile of the 'Spiegel der Australische Navigatie ...' Being an account of the voyage of Jacob Le Maire and Willem Schouten, 1615-1616, published in Amsterdam in 1622. With an introductory essay by Edward Duyker New South Wales History Fellow and English text by Alexander Dalrymple. Sydney, Australia: Hordern House; 2000.*
- Lheureux P, Oleffe V, Guérisse P. Toxicomanies: in *Evolution des produits et des pratiques, Urgences 2000, Colloque, Lille; 2000* [[www.samu-de-france.com/default\\_zone/documents/toxicomanie.pdf](http://www.samu-de-france.com/default_zone/documents/toxicomanie.pdf)].
- Lewin L. Ueber *Piper methysticum* (Kawa). Berlin: Verlag August Hirschwald; 1886. p. 62.
- Lewin L. *Phantastica. Drogues psychédéliques – Stupéfiants – Narcotiques – Excitants – Hallucinogènes.* Paris; Petite Bibliothèque Payot; 1927 re-ed. 1970: p. 349.
- Mandau A, Barguil Y, Cabalion P, Duhet D. & al. Effet d'une consommation chronique de Kava: étude réalisée chez 20 buveurs en Nouvelle-Calédonie, Poster, in 9th Congr. Soc. Fr. Toxicol. Analytique, 12-16th March 2001.
- Mandau A. Le Kava: Effets d'une consommation chronique sur les paramètres biologiques. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie, Université de Lyon I ; 14th May 2001; p. 110, bibl. p. VII, annexes p.37.
- Mathews JD, Riley MD, Fejo L, Munoz E, Milns NR, Gardner ID, Powers JR, Ganygulpa E., Gunupuawuy BJ. Effects of the heavy usage of kava on physical health: summary of a pilot survey in an aboriginal community. *Med. J. of Australia* 1988; 148:548-555.

- Mathews JM, Etheridge AS, Black SR. Inhibition of human cytochrome P450 activities by kava extract and kavalactones. *Drug Metab. Dispos.*, 2002; 30(11):1153-1157.
- Meseguer E, Taboada R, Sanchez V, Mena MA, Campos V, Garcia de Yebenes J. Life-Threatening Parkinsonism Induced by Kava-Kava. *Movement Disorders* 2001; 17(1): 195-196.
- Meyer HJ. Untersuchungen ueber den anticonvulsiven Wirkungstyp der Kawa-pyrone Dihydromethysticin and Dihydrokawain mit Hilfe chemisch induzierter Kraempfe. *Arc. Int. Pharmacodyn.* 1964 ; 150 : 118.
- Meyer HJ, May HV. Local anesthetic properties of natural kava pyrones. *Klin. Woche* 1964; 42: 407.
- Meyer HJ, Meyer-Burg J. Hemmung durch die Kawa-pyrone Dihydromethsytricin und Dihydrokawain. *Arc. Int. Pharmacodyn.* 1964; 148 : 97.
- Mills S, Bone K. Principles and practice of Phytotherapy, *Materia Medica*, 2000. p. 456-464.
- Mura P. Communication sur l'accidentologie et les drogues illicites. *Bull. Acad. Nationale Méd.* 2002 ; 186:2. [<http://www.assemblee-nat.fr/rap-oecst/drogues/i3641-31.asp>].
- Narodetzki A. *La Médecine Végétale Illustrée, Traité pratique de Médecine, d'hygiène et de Pharmacie*, 85th ed. 1913. p.1000p.
- Russell PN, Bakker D, Singh NN. The effects of kava on alerting and speed of access of information from long-term memory. *Bull of the Psychonomic Society* 1987; 25(4):236-237.
- Russmann S, Barguil Y, Cabalion P, Kritsanida M, Duhet D, Lauterburg BH. Hepatotoxicity and enzyme induction related to aqueous extracts from kava root (*Piper methysticum*) in New Caledonia: three cases of acute hepatitis, study of 27 heavy kava drinkers and animal experiments. Conf., The International Society of Pharmacovigilance - Conference 16-18th oct., Amsterdam; 2002.
- Schouten G. *Journal ou description du merveilleux voyage de Guillaume Schouten, Hollandois natif de Hoorn, fait es années 1615, 1616 & 1617*, 88 p., Guillaume Lanson, Amsterdam; 1618.
- Schuebel K. Zur Chemie und Pharmakologie der Kawa-kawa (*Piper methysticum*, Rauschpfeffer), *Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.* 1924; 102:250-282.
- Schultes RE, Hofmann A. *Plants of the Gods. Origin of Hallucinogenic use.* McGraw-Hill, London; 1980. p. 92.
- Seitz U, Ameri A, Pelzer H, Gleitz J, Peters T. Relaxation of Evoked Contractile Activity of Isolated Guinea-Pig Ileum by (±) Kavain. *Planta Medica* 1997; 63:303-306.
- Smith RM. Pipermethystine: a novel pyridone alkaloid from *Piper methysticum*. *Tetrahedron Letters* 1979; 35:427-439.
- Spillane PK, Fisher DA, Currie BJ. Neurological manifestations of kava intoxication, *Medical Journal of Australia* 1997; 167:172-173.
- Stein U. Losigamone. In: *Antiepileptic Drugs*, 4th edition, Raven Press Ltd., 1995. p. 1025-1034. [<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/2000-45/titel.htm>]
- Steiner GG. The Correlation between Cancer Incidence and Kava Consumption. *Hawaii Medical Journal* 2000; 59: 420-422.
- Steiner GG. Kava as an anticraving agent; preliminary data. *Pacific Health Dialog* 2001; 8(2):335-339.
- Sueur C. & al. Les substances hallucinogènes et leurs usages thérapeutiques. Partie 1(4). *Revue de la littérature*, 1999. [[www.drogues.gouv.fr/fr/pdf/professionnels/ressources/dossier\\_halluci.pdf](http://www.drogues.gouv.fr/fr/pdf/professionnels/ressources/dossier_halluci.pdf)]
- Tarbah FA, Daldrup T. Fluid fluid extraction method for general unknown drug screening using an organic mixture of dichloromethane/diethyl ether. *Medicina Legalis Baltica* 1997; 8.
- Tarbah F, Mahler H, Temme O, Daldrup Th. Mass spectral characterisation of hepatics cell metabolites of D;L-kavain

using HPLC and GC/MS systems. 37<sup>th</sup> TIAFT triennial meeting "Problems of Forensic Sciences" 1999; Special issue: XII: p.173-180.

Tarbah F, Mahler H, Kardel B, Weinmann W, Daldrup Th. Kinetics of kavain after oral administration. *Annales de Toxicologie Analytique* 2002 : XIV:3.

Teng CM, Hsu SY, Lin CH, Wang KJ, Chen CF. Antiplatelet Action of Dehydrokawain Derivatives Isolated from *Alpinia speciosa* Rhizoma. *Chinese J. Physiol.* 1990 ; 33(1):41-48.

Touzeau D, Jacquot C. Les traitements de substitution pour les usagers de la drogue. Arnette, Paris, 1997. p. 329 (ex Mollie P., Thèse d'Etat de Doctorat en Pharmacie. U. Lyon I, 2001. p. 123 [ispb.univ-lyon1.fr/theses/these\_integ/mollie/these.mollie.pdf].

Unger M, Holzgrabe U, Jacobsen W, Cummins C, Benet LZ. Inhibition of cytochrome P450 3A4 by extracts and kavalactones of *Piper methysticum* (Kava-Kava). *Planta Medica* 2002; 68(12):1055-8.

Van Aertryck G. Boire un petit kava, un nouveau rituel français, *Revue VST* 1996. p. 36-37. (in Sueur C. & al.).

Zou L, Harkey MR, Henderson GL. Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity, *Life Sci.* 2002; 71(13):1579-89.