

Le kratom : une substance psychoactive émergente

S. Zamfirescu*, D. Touzeau**

Le kratom (*Mitragyna speciosa*) remède de la médecine traditionnelle du Sud-Est asiatique est de plus en plus consommé dans les pays développés par des usagers de profils variés (anciens dépendants d'autres substances, personnes souffrant de douleurs chroniques ou de différentes pathologies psychiatriques, des sportifs, etc.) qui recherchent les propriétés opioïdes et psychostimulantes de cette plante et s'exposent au risque de dépendance.

Le kratom, ou plus exactement son principal alcaloïde la mitragyne, fait partie des nouveaux opioïdes de synthèse (NOS) maintenant utilisés à des fins récréatives. La diffusion des NOS s'est accrue considérablement depuis le début des années 2000. Près de 25 produits (dont 18 analogues du fentanyl) ont bénéficié d'un vide juridique, faute de réglementation. En raison du risque addictif, leur usage médical a dû être abandonné, ce qui explique le peu de données pharmacologiques ou toxicologiques disponibles. Certains NOS sont synthétiques (ocfentanyl, carfentanyl, etc.), semi-synthétiques (désomorphine à partir de la codéine) ou issus de plantes comme la mitragyne.

Présentation générale

Le kratom est une substance produite à partir d'une plante appelée *Mitragyna speciosa* (famille : Rubiaceae, la même famille que le caféier), qui mesure de 4 à 6 mètres de hauteur, endémique en Asie du Sud-Est ou cultivée dans d'autres pays [1]. Les feuilles peuvent être mâchées, fumées, ingérées sous forme de capsules et d'extraits, ou en infusion, ou fournies sous forme séchées, broyées ou réduites en poudre, de couleur vert clair à vert foncé, d'extraits pâteux



ou de résine brun foncé. Les teintures ou les gélules remplies de poudre de kratom présentent des effets dominants, repérés par la couleur : euphorisants/énergisants pour le *white kratom* et sédatifs pour le *red kratom*. Le *green kratom* est un mélange des 2 [2].

D'un usage traditionnel à une diffusion mondialisée

Les feuilles de kratom, fraîches ou séchées, sont mâchées ou préparées en infusion, du jus de citron est ajouté pour faciliter l'extraction des alcaloïdes de la plante, et, avant de le boire, du sucre ou du miel pour masquer le goût amer du breuvage [3]. En Malaisie, la mitragyne est utilisée comme substitut quand l'opium n'est pas disponible ou trop cher. D'autres sources mentionnent son emploi comme cataplasme et antipyrétique. Les hommes le consomment le matin pour augmenter leur productivité et combattre la fatigue [4]. La majorité des consommateurs sont initiés par d'autres membres de la communauté [5]. Le soir, les hommes utilisent le kratom en boisson pour se détendre [6]. Dans certains pays, il est servi pendant les réunions de village à la place de l'alcool. Les consommateurs ne souffrent pas de stigmatisation sociale comme les consommateurs d'alcool. La consommation de kratom, contrairement à celle de l'alcool ou des autres drogues, est tolérée, car c'est une aide au travail et une source de revenus. Aucun membre de la famille ne critique les hommes qui le consomment [7]. Les consommateurs ne se sentent pas coupables, se considérant comme des travailleurs responsables de la famille. En Thaïlande, la mitragyne est utilisée aussi pour améliorer la résistance au travail dans des conditions difficiles, en plein soleil ; c'est pour cela que la plupart des personnes dépendantes présentent des signes de sécheresse

* Service addictions, groupe hospitalier Paul-Guiraud, Villejuif.

** Clinique Liberté, Bagneux.

de la peau et des muqueuses, des lèvres foncées et une forte résistance aux douleurs viscérales. Pour ressentir de la force et un sentiment d'euphorie, les consommateurs de kratom traditionnels mâchent 1 à 3 feuilles fraîches en même temps [8]. Les veines sont retirées des feuilles avant la consommation et parfois du sel est ajouté pour "prévenir la constipation". Seule la matière mastiquée est avalée. La consommation est suivie d'un verre d'eau chaude ou de café, de thé et du sirop de sucre de palme pour masquer l'amertume. Les consommateurs réguliers et dépendants mâchent 3 à 10 fois par jour. Lorsqu'il n'y a pas de kratom disponible, les feuilles de *Mitragyna javanica* (autre nom : *Mitragyna parvifolia*) sont utilisées comme substitut. Dans le sud de la Thaïlande, des cocktails, nommés "4 x 100", sont devenus populaires chez les jeunes musulmans en raison de leurs effets semblables à ceux de l'alcool, mais en moins fort. Ces cocktails sont préparés à partir de feuilles de kratom, d'une boisson gazeuse sans alcool contenant de la caféine, et d'un sirop contre la toux contenant de la codéine ou de la diphénhydramine, qui constituent les 3 ingrédients de base auxquels sont ajoutés des glaçons, et un médicament anxiolytique, antidépresseur ou analgésique. Ce cocktail a été proposé pour le sevrage des opioïdes (voir les témoignages sur *the kratom forum*, www.thekratomforum.com), ou pour le remplacement de la codéine pour laquelle une ordonnance est maintenant nécessaire (voir le site PsychoACTIF, www.psychoactif.org). Enfin, les sportifs l'utilisent pour augmenter leur endurance et bénéficier des propriétés antidouleur, mais le kratom est considéré comme une substance à risque par l'Agence mondiale antidopage [9].

La législation française

Depuis 2007, une vingtaine de cas d'abus de kratom ont été signalés par les réseaux d'addictovigilance. Les raisons de ces consommations sont l'auto-substitution dans 45 % des cas, l'usage récréatif dans 27 %, l'automédication dans 18 % des cas et 9 % pour dopage [10].

Selon le rapport du 7 janvier 2020, le kratom et ses composés sont désormais inscrits sur la liste des psychotropes sur la demande du directeur général de l'ANSM, compte tenu des risques graves pour la santé (20 cas de dépendance, sevrage, anorexie, perte de poids, décompensation psychotique et hépatite toxique, et un décès – polyconsommation) liés à la consommation de cette plante. En conséquence, sa détention et son achat sont interdits [11].

La structure chimique et son mode d'action

Les composés phytochimiques isolés à partir des différentes parties de l'arbre *Mitragyna speciosa* comprennent plus de 40 alcaloïdes structurellement apparentés, ainsi que plusieurs flavonoïdes, des saponines, des terpénoïdes, des polyphénols, et divers glycosides, qui ont des propriétés antidépressives, anti-inflammatoires, antalgiques et myorelaxantes. Le contenu en alcaloïdes est variable en fonction de l'âge de la plante, de la saison et de la région [12]. Deux alcaloïdes principaux ont été isolés :

- en 1921, l'alcaloïde le plus abondant : la mitragynine. Les feuilles de kratom en contiennent environ 0,2 % (17 mg de mitragynine pour 20 feuilles) [13] ;
- en 1993, la 7-hydroxymitragynine, présente en très petite quantité dans les feuilles de kratom, et considérée comme un analgésique plus fort que la morphine [14, 15].

Le métabolisme du kratom est hépatique. Il n'a pas d'action sur le CYP3A3, mais peut inhiber d'autres activités enzymatiques (CYP P450). La mitragynine et la 7-hydroxymitragynine inhibent l'activité de la UGT2B758, de la CYP2D6 et de la CYP 3A359, et interagissent avec des médicaments qui ont un substrat de la P-glycoprotéine 61, comme la digoxine, la warfarine, la carbamazépine, la théophylline et la phénytoïne [16]. La mitragynine et la 7-hydroxymitragynine modulent les récepteurs opioïdes, agonistes partiels des récepteurs μ et antagonistes compétitifs K et δ . Les expériences sur les animaux ont mis en évidence que la mitragynine est impliquée dans les voies adrénergiques et sérotoninergiques et stimule les récepteurs α -2 adrénergiques, mais inhibe les récepteurs 5HT2A. Les effets anxiolytiques sont attribués à l'interaction avec les récepteurs opioïdes. D'autres études montrent que la mitragynine agirait comme antidépresseur et posséderait une activité anti-inflammatoire en inhibant la prostaglandine E2 dans la voie de la cyclo-oxygénase [17, 18].

Les effets neuropsychiques et somatiques

Le kratom à petites doses (1-5 g) a des effets psychostimulants, à des doses plus élevées (5-15 g), il se comporte comme un opioïde avec des effets analgésiques, et à des doses très élevées (plus 15 g), comme un sédatif.

Les consommateurs de kratom signalent, après une prise massive, rapidement une hypervigilance, une

capacité de travail accrue et parfois un désir sexuel plus intense [19]. Les pupilles sont généralement normales ou très légèrement contractées ; un rougissement peut être observé. Dans l'une des rares expériences cliniques menées chez l'être humain, une dose orale de 50 mg de mitragynine entraînait une excitation motrice, suivie de vertiges, une perte de la coordination motrice (test de Romberg positif), et des tremblements au niveau des extrémités et du visage [20].

L'utilisation prolongée du kratom entraîne un *craving* important accompagné d'une anorexie, perte de poids, perte de libido, hyperpigmentation du visage et spécialement des joues, insomnie, sécheresse buccale, constipation, nystagmus, tremblements, polyurie, état de psychose, poussée d'acné et des aphtes. L'intensité de cette symptomatologie est dose-dépendante. Une étude menée en Malaisie a montré des modifications minimales au niveau des hématies, hémoglobine, calcium, urée, bilirubine, des lymphocytes atypiques et lymphocytose, ainsi qu'un cholestérol, HDL et LDL, élevé chez les grands consommateurs de kratom [21, 22].

Overdose

En cas d'overdose au kratom, les patients présentent un tableau associant somnolence (13,6 %), vomissements (11,2 %), confusion (8,1 %), hallucinations (4,8 %), dépression respiratoire (2,8 %), coma (2,3 %) et arrêt cardiorespiratoire [23]. En cas d'overdose au kratom de façon expérimentale, les résultats obtenus ne sont pas concluants concernant les antagonistes opioïdes qui pourraient contrecarrer les effets d'opioïdes [24]. Il ne reste que la naloxone, qui est un médicament efficace

dans les overdoses aux opiacés et qui est le premier à être utilisé en cas d'overdose au kratom [14]. La mortalité liée au kratom et le nombre des personnes atteintes reste inconnu. Il est donc important que les médecins exerçant dans les centres antidouleur soient informés des risques encourus par la consommation de ce nouvel euphorisant qui reste légal [25]. Les études sur la toxicité du kratom sont assez ambiguës : par exemple, une étude réalisée sur le chien en 1992 a montré qu'une dose de 920 mg/kg n'est pas létale, une autre, sur les rats, a rapporté que la dose était létale à 200 mg [26]. La consommation régulière de kratom peut engendrer une dépendance. Les symptômes de sevrage diminuent généralement en une semaine et sont relativement légers. Les symptômes de sevrage physique les plus courants sont les spasmes et les douleurs musculaires, les troubles du sommeil, le larmoiement, les bouffées de chaleur, la fièvre, la perte d'appétit et la diarrhée. Les symptômes de sevrage psychologique couramment signalés sont l'agitation, la tension, la colère, la tristesse et la nervosité [27].

Conclusion

En Asie du Sud-Est, le kratom est inscrit sur la liste des substances à usage médical comme antidiarrhéique, antitussif, antidiabétique, anthelminthique et en cataplasme sur les plaies, ainsi que pour sevrer les héroïnomanes. Aucun usage médical du kratom ou de ses alcaloïdes n'est approuvé par la médecine occidentale. Néanmoins, des recherches devraient permettre d'explorer le potentiel thérapeutique de ces composés du kratom. ■

Références bibliographiques

1. Wray L. Notes on the anti opium remedy. *The Pharmaceutical Journal* 1907;78:453.
2. Meireles V et al. *Mitragyna speciosa*: clinical, toxicological aspects and analysis in biological and non-biological samples. *Medicines (Basel)* 2019;6(1):35.
3. Cinosi E et al. Following "the roots" of kratom (*mitragyna speciosa*): the evolution of an enhancer from a traditional use to increase work and productivity in Southeast Asia to a recreational psychoactive drug in western countries. *BioMed Research Int* 2015;2015:968786.
4. Vicknasingam B et al. The informal use of ketum (*mitragyna speciosa*) for opioid withdrawal in the northern states of peninsular Malaysia and implications for drug substitution therapy. *Int J Drug Policy* 2010;21:283-8.
5. Saingam D. Pattern and consequences of kratom (*mitragyna speciosa* korth.) use among male villagers in southern Thailand: a qualitative study. *Int J Drug Policy* 2013;24:351-8.

@ Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

S. Zamfirescu et D. Touzeau déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

L'équipe EDIMARK

vous souhaite un bon été, apaisé, plein de convivialité, de découvertes et de sérénité...

Claudie Damour-Terrasson,
directrice des publications

Références bibliographiques (suite de la page 27)

6. Pascal T. Kratom in Thailand. Decriminalisation and community control? *International drug policy Consortium*, April 2011, 16p.
7. Sawitri A et al. The use of *Mitragynine speciosa* ("krathom"), an addictive plant, in Thailand. *Subst Use Misuse* 2007;42:2145-57.
8. Ahmad K, Zorihah A. *Mitragyna speciosa* use in the northern states of malaysia: a cross-sectional study. *J Ethnopharmacol* 2012;141:446-50.
9. Guddat S et al. *Mitragynine (Kratom) - Monitoring in sports drug testing*. *Drug Test Anal* 2016;8:1114-8.
10. Réglementation du kratom, de la mitragynine et de la 7-hydroxymitragynine en Europe. Janvier 2019.
11. Inscription du kratom sur la liste des psychotropes - Point d'Information. Janvier 7, 2020. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Inscription-du-kratom-sur-la-liste-des-psychotropes-Point-d-Information>.
12. Suhaimi FW et al. Neurobiology of kratom and its main alkaloid mitragynine. *Brain Res Bull* 2016;126:29-40.
13. Macko E et al. Some observations on the pharmacology of mitragynine. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1972;198:145-61.
14. Babu KM et al. Opioid receptors and legal highs: salvia divinorum and kratom. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46:146-52.
15. Kronstrand R et al. Unintentional fatal intoxications with mitragynine and O-Desmethyltramadol from the herbal blend krypton. *J Anal Toxicol* 2011;35:242-7.
16. Haron M, Sabariah I. Effects of mitragynine and 7-hydroxymitragynine (the alkaloids of *mitragyna speciosa korth*) on 4-methylumbelliferone glucuronidation in rat and human liver microsomes and recombinant human uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase isoforms. *Pharmacognosy Research* 7, no. 4 (2015): 341.
17. Khor BS et al. Mitragynine attenuates withdrawal syndrome in morphine-withdrawn zebrafish. *PLoS One* 2011;6(12):e28340.
18. Idayu NF et al. Antidepressant-like effect of mitragynine isolated from *mitragyna speciosa korth* in mice model of depression. *Phytomedicine* 2011;18:402-7.
19. Shaik Mossadeq WM et al. Anti-Inflammatory and antinociceptive effects of *mitragyna speciosa korth* methanolic extract. *Med Princ Pract* 2009;18:378-84.
20. Lu J et al. Evaluation of the cardiotoxicity of mitragynine and its analogues using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *PLoS One* 2014;9(12):e115648.
21. Forrester MB. Kratom exposures reported to Texas poison centers. *J Addict Dis* 2013;32:396-400.
22. Richardson WH 3rd et al. Herbal drugs of abuse: an emerging problem. *Emerg Med Clin North Am* 2007;25:435-57; abstract ix.
23. Eggleston W et al. Kratom use and toxicities in the United States. *Pharmacotherapy* 2019;39(7):775-7.
24. Matsumoto K et al. Involvement of μ -opioid receptors in antinociception and inhibition of gastrointestinal transit induced by 7-hydroxymitragynine, isolated from thai herbal medicine *mitragyna speciosa*. *Eur J Pharmacol* 2006;549(1-3):63-70.
25. Holler JM et al. A drug toxicity death involving propylhexedrine and mitragynine. *J Anal Toxicol* 2011;35:54-9.
26. Sabetghadam A et al. Subchronic exposure to mitragynine, the principal alkaloid of *mitragyna speciosa*, in rats. *J Ethnopharmacol* 2013;146:815-23.
27. Singh D et al. Kratom (*Mitragyna speciosa*) dependence, withdrawal symptoms and craving in regular users. *Drug Alcohol Depend* 2014;139:132-7.