

Revue de la législation / Review of legislation

La toxicité du khat impose-t-elle une modification de la réglementation de son usage en Europe ?

Does khat's toxicity require a change in the control of its use in Europe?

Renaud Bouvet^{1,2*}, Chloé Hugbart¹, Alain Baert¹, Isabelle Lopez¹, Mariannick Le Gueut^{1,2}

¹ Centre hospitalier universitaire, Service de médecine légale, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex 9, France

² Université de Rennes 1, Faculté de médecine, 2 avenue du Professeur Léon Bernard, 35043 Rennes Cedex, France

Résumé – Objectif : La consommation de khat (*Catha edulis* Forsk) est une pratique largement répandue dans les populations de l'est de l'Afrique. En Europe, elle concerne les migrants de première génération et leurs descendants. Le khat ne fait pas l'objet de contrôle au titre des conventions de l'ONU, lesquelles s'appuient sur une recommandation de l'OMS. Cependant, les États demeurent libres de réglementer le khat dans le cadre de leur législation nationale ; c'est le cas de la France et de certains pays européens. Cette discordance entre les réglementations interroge sur la dangerosité réelle ou supposée de cette plante. **Méthodes :** Nous avons utilisé le moteur de recherche bibliographique PubMed pour identifier les publications pertinentes relatives à sa toxicité. **Résultats :** L'usage chronique de khat est associé à des altérations de la régulation de la pression artérielle, et à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Comme le cannabis, le khat peut être impliqué dans la survenue de troubles psychotiques. Le risque addictif n'est pas exclu. Chez l'animal, plusieurs études suggèrent que l'usage de khat favorise l'agressivité. Le caractère cancérigène n'est pas établi même si la génotoxicité est suspectée *in vivo*. **Conclusion :** Le risque de complications cardio-vasculaires et psychiatriques de l'usage régulier de khat, son caractère potentiellement cancérigène et la parenté chimique de la cathinone avec l'amphétamine sont autant d'arguments pour justifier l'inscription du khat sur la liste des stupéfiants réglementés.

Mots clés : Khat, stupéfiant, réglementation

Abstract – Objectives: Khat (*Catha edulis* Forsk) consumption is a widespread practice in populations of Eastern Africa. In Europe, it concerns the first-generation migrants and their descendants. Khat is not subject to control under UN conventions, which are based on a WHO recommendation. However, states remain free to regulate khat within the framework of their national legislation, such as in France and some European countries. This discordance among regulations questions the real or supposed dangerousness of this plant. **Methods:** We used the search engine of the bibliographic database PubMed, in order to identify the relevant publications on khat's toxicity. **Results:** Chronic use of khat is associated with deteriorations in the regulation of blood pressure, and an increased risk of myocardial infarction. Like cannabis, khat can be involved in the onset of psychotic disorders. The risk of addiction is not excluded. In animals, several studies suggest that khat use encourages aggressiveness. The carcinogenic nature has not been established, although genotoxicity is suspected *in vivo*. **Conclusions:** The risk of cardiovascular and psychiatric complications due to frequent use of khat, its potentially carcinogenic nature, and the chemical relationship of cathinone with amphetamine justify the inscription of khat in the list of controlled narcotics.

Key words: Khat, narcotic, regulation

Reçu le 28 juin 2012, accepté après modifications le 15 octobre 2012

Publication en ligne le 12 décembre 2012

1 Introduction

La consommation de feuilles de khat (*Catha edulis* Forsk) est une pratique largement répandue chez les populations

vivant en Somalie, au Yémen, au Kenya et dans les pays de l'est de l'Afrique [1]. Ce phénomène, décrit depuis une centaine d'années, concernerait six millions d'utilisateurs quotidiens [2]. La consommation s'effectue à proximité immédiate des zones de production car les alcaloïdes principaux

* Correspondance : Renaud Bouvet, renaud.bouvet@chu-rennes.fr

Tableau I. Statut juridique du khat en Europe.

Contrôle du khat en tant que stupéfiant	Contrôle de la cathinone en tant que stupéfiant	Absence de contrôle
Allemagne	Hongrie	Autriche
Belgique		Bulgarie
Danemark		Chypre
Finlande		Espagne
France		Estonie
Grèce		Malte
Irlande		Pays-Bas
Italie		Portugal
Lettonie		République tchèque
Lituanie		Roumanie
Luxembourg		Royaume-Uni
Norvège (hors UE)		Slovaquie
Pologne		
Slovénie		
Suède		

UE : Union européenne.

(cathinone et cathine) sont très instables et se décomposent rapidement (3 jours). Depuis les années 1980, les transports aériens ont permis de nouvelles opportunités d'usage hors des zones de production. En Europe, deux groupes distincts d'usagers sont identifiés [3]. S'il existe un intérêt croissant chez des jeunes pour la consommation de plantes et de substances psychotropes non réglementées *via* les sites internet ou des boutiques spécialisées, la majorité des usagers en Europe concerne les migrants de Somalie, d'Éthiopie, du Yémen et du Kenya, et leurs descendants [4]. La qualité des enquêtes de consommation est cependant insuffisante pour connaître avec précision les prévalences d'usage [5].

Le statut juridique du khat est variable en Europe. La cathinone et la cathine sont deux substances inscrites dans les tableaux de la Convention unique sur les substances psychotropes de 1971, respectivement tableaux I et III; pour autant, la plante khat (*Catha edulis* Forsk) ne fait pas l'objet d'un contrôle au titre des conventions de l'Organisation des Nations unies. En 2006, le Comité d'experts de la pharmacodépendance de l'Organisation mondiale de la Santé recommande de ne pas inclure le khat dans les conventions internationales [6]. Les États restent donc libres de réglementer le khat dans le cadre de leur législation nationale propre : c'est le cas de 15 pays en Europe (Tab. I). Le Royaume-Uni [7] et les Pays-Bas [8] ont opté pour un régime permissif et autorisent l'importation, le commerce et la consommation de khat en tant que produit végétal. En France les saisies douanières augmentent, avec en 2010 plus de 2100 kg interceptés essentiellement dans le fret express et le tri postal.

Devant les juges s'affrontent le parquet tenant de la dangerosité de la substance, et la défense qui plaide la faible dangerosité du produit, le replaçant dans un usage culturel ancestral. Il est donc nécessaire d'étudier les éléments qui peuvent conduire à recommander ou non l'inscription du khat comme stupéfiant.

2 Composition

Comme pour de nombreuses plantes, les conditions climatiques et environnementales influent sur la composition chimique des feuilles de khat. Ainsi, on a pu identifier plus de 40 types de khat au Yémen [9, 10].

Les feuilles contiennent, outre des minéraux, des alcaloïdes [11], des terpènes, des flavonoïdes, des glycosides, des stérols, des tannins (jusqu'à 10 % en matière sèche), des acides aminés, des vitamines [12] et une soixantaine de cathédulines [10]. Les principaux alcaloïdes ayant une activité psychotrope significative identifiée sont des phényléthylamines structurellement reliées à l'amphétamine et comprenant la cathinone, la cathine [13] et la noréphédrine [14, 15].

La cathinone est principalement présente dans les jeunes feuilles et les jeunes pousses. Durant la maturation, elle est convertie par des enzymes en cathine (norpseudoéphédrine) et noréphédrine [16]. L'exposition solaire, la chaleur et les techniques d'extraction en laboratoire dégradent aussi la cathinone en ces deux composés. La cathinone est instable et se décompose en un dimère, le 3,6-diméthyl-2,5-diphénylpyrazine, après la récolte et au cours du séchage. La cathinone étant considérée comme le principal agent psychotrope du khat, les usagers préfèrent donc consommer des feuilles fraîches et les enrobent dès leur cueillette de feuilles de bananiers [17].

Les concentrations en alcaloïdes sont variables (pour 100 grammes de feuilles fraîches) : 36 à 114 mg de cathinone, 83 à 120 mg de cathine, et 8 à 47 mg de noréphédrine [10, 18, 19]. Al Motarreb et coll. [9] rapportent des doses plus élevées en cathinone, entre 78 et 343 mg pour 10 grammes de feuilles fraîches.

3 Pharmacologie

Les feuilles de khat sont le plus souvent mâchées, occasionnellement consommées sous forme de thé [20], très rarement fumées [21]. La consommation usuelle varie de 100 à 500 grammes, lentement mâchées pendant 2 à 10 heures [15, 22]. Le jus issu de la mastication est avalé alors que les résidus ne le sont pas [18]. Cette pratique assure une très bonne extraction des alcaloïdes : environ 10 % à 20 % restant dans le résidu de feuilles [8].

L'absorption des constituants a lieu apparemment en deux phases : la première *via* la muqueuse buccale, la seconde par déglutition du jus [18]. Lors de la mastication, l'absorption est lente, majoritairement digestive et dans une moindre mesure sublinguale.

L'absorption de cathinone pure entraîne un pic plasmatique plus précoce. Chez 5 volontaires sains mâchant pour la première fois 60 grammes de khat frais, le pic plasmatique est atteint en 1,5 à 3,5 heures [23]. La concentration sanguine en cathinone se situe alors entre 40 et 140 ng/mL. Détectable dès la 1^{re} heure dans le plasma, la cathinone disparaît en 24 heures. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 260 minutes. Des résultats globalement comparables sont obtenus par Wilder et coll. [19].

Le métabolisme de la cathinone est rapide avec un fort effet de premier passage hépatique. Seulement 7 % ou moins de la dose internalisée de cathinone sont retrouvés inchangés dans

l'urine [15, 18]. Le métabolisme consiste en une réduction stéréospécifique en kéto. Le principal métabolite de la forme S est la noréphédrine, celui de la forme R est la norpseudoéphédrine [18].

Après administration par voie orale d'un mélange racémique [24], entre 22 et 52 % de la dose sont retrouvés dans les urines sous formes d'amino-alcools, de noréphédrine et de norpseudoéphédrine.

La cathinone est considérée comme un agoniste dopaminergique indirect, puisqu'il a une action sur la libération pré-synaptique et l'inhibition de la recapture de la dopamine [15, 20]. Elle a également une activité sérotoninergique entraînant sa libération à partir de sites du striatum, comme l'amphétamine mais avec une puissance d'activité réduite au tiers [25].

4 Principaux effets cliniques

Les propriétés physiologiques et effets de la consommation du khat ont fait l'objet de plusieurs publications [8, 9, 26–29]. On décrit une augmentation de la pression artérielle, une tachycardie, une insomnie, une anorexie, une constipation, une irritabilité, des migraines, une altération des performances sexuelles chez l'homme [12, 15]. Le khat affecte le système nerveux central [12]; ses effets sont proches de ceux de l'amphétamine quoique l'intensité des manifestations soit moindre (2 à 10 fois moins actif) [8, 12, 14, 30].

Nous limiterons notre étude aux données particulièrement utiles à l'appréciation des risques associés à la consommation de khat.

4.1 Effets sur le système nerveux central

Les usagers du khat considèrent qu'ils ont un éveil meilleur, une pensée plus claire et plus performante, alors que leur concentration et leurs capacités de jugement sont objectivement altérées [31]. L'usage du khat semble associé à une altération des trois principales fonctions de la cognition, ce qui peut affecter de nombreuses activités de la vie courante telles que la conduite automobile [32, 33], les performances au travail ou le comportement social [34].

Si chez beaucoup d'usagers les troubles psychiques restent mineurs, de nombreuses observations suggèrent un lien entre des troubles mentaux plus sévères et la consommation de khat [29, 35, 36]. Sont particulièrement discutés des épisodes psychotiques, accès maniaques, troubles schizophréniques et paranoïaques [12, 37].

Plusieurs auteurs ont décrit les troubles psychiques observés chez des migrants en Europe et aux USA [8, 17, 37]. Il s'agit le plus souvent de sujets masculins originaires de Somalie, ayant rarement d'antécédents personnels ou familiaux de troubles mentaux. Une consommation importante de khat précède l'épisode psychotique, et la majorité des cas se résout rapidement après prescription d'un médicament antipsychotique de la classe des phénothiazines. Les épisodes psychotiques ont tendance à réapparaître avec la reprise de la consommation de khat [38], et très peu cèdent au simple arrêt de la consommation.

D'une manière générale, le lien de causalité entre la consommation de khat et la survenue d'une psychose n'est pas clairement établi. Les observations manquent souvent de rigueur dans les faits rapportés. L'influence de la consommation d'alcool fréquemment associée à l'usage de khat et l'effet de la privation de sommeil sont rarement pris en compte [39, 40]. La consommation de khat accélère ou exacerbe des troubles psychotiques préexistants chez des sujets vulnérables [35]. Cependant, des études en laboratoire sur des modèles animaux suggèrent que l'administration orale d'extraits de *Catha edulis* à des rats induit des troubles neuropsychiques, qui sont atténués par l'ajout de clozapine, molécule antipsychotique [41].

En dépit de croyances traditionnelles, les données associant l'usage régulier de khat en tant que plante aux propriétés psychostimulantes et comportements violents sont peu nombreuses [12, 28]. Dans une étude réalisée en Somalie [42], il a été mis en évidence des comportements perturbateurs et violents chez les usagers chroniques de khat. Chez le rat, l'injection intra péritonéale de cathinone entraîne des accès spontanés de comportement agressifs.

Dans leurs expérimentations, Banjaw et coll. [41] montrent que l'administration orale répétée d'extraits de *Catha edulis* ou de S(-)cathinone accroît les comportements d'agressivité chez le rat isolé. Les auteurs suggèrent que, comme pour l'amphétamine, ces comportements sont induits par la diminution en sérotonine constatée dans le striatum antérieur et postérieur.

Les troubles de l'humeur à type de dépression ont été principalement associés à l'arrêt de la consommation de khat [26], la gravité du tableau clinique allant de l'agitation et troubles du sommeil, à la dépression sévère avec passage à l'acte suicidaire [43]. L'existence d'un syndrome de sevrage, en particulier de signes physiques, fait l'objet de controverses [26] puisqu'il est parfois difficile de faire la part de l'arrêt associé de la consommation de tabac ou d'alcool.

L'usage du khat débute souvent chez le sujet jeune et peut s'accompagner d'un comportement compulsif quotidien, résultant de l'action pharmacologique du khat et de facteurs sociaux et culturels [15]. Ce caractère compulsif s'illustre par la tendance des mâcheurs de khat à sécuriser leur approvisionnement quotidien des feuilles au détriment des besoins vitaux [26, 44].

4.2 Effets cardio-vasculaires

Les effets aigus associés à l'usage du khat sont une augmentation modérée et transitoire de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque [9, 45]. La consommation régulière de khat est aussi associée à une élévation de la pression artérielle diastolique [46, 47]. Chez le volontaire sain, l'augmentation de pression artérielle coïncide avec des concentrations plasmatiques de cathinone élevées [19]. Plusieurs observations expérimentales permettent de considérer la cathinone comme un agent sympathomimétique indirect [9].

Cependant, il a été montré sur des préparations de vaisseaux isolées que l'effet vasoconstricteur n'était pas lié à une simple libération de noradrénaline [48]. Il est probable que l'augmentation de pression artérielle et la vasoconstriction résultent de l'interaction de la cathinone avec certains récepteurs vasculaires spécifiques des amines (TAAR, trace

amine-associated receptors) récemment décrits. L'administration quotidienne de khat à des lapins pendant deux mois s'accompagne d'une élévation significative des taux sériques des enzymes lactate déshydrogénase et de l'iso-enzyme créatine phosphokinase MB [49].

Confirmant les observations d'Alkadi et coll. [49] chez 120 Yéménites hospitalisés pour infarctus du myocarde, Al-Motarreb et coll. [50] observent que le fait de mâcher du khat est un facteur de risque indépendant de survenue d'un infarctus du myocarde, aussi bien chez les consommateurs modérés (OR = 7,62) que chez les forts consommateurs (OR = 22,28). Ils constatent une relation entre la durée des périodes de consommation (dès 4 h) et le risque d'infarctus : les sujets qui mâchent plus de 6 heures sont les plus à risque (OR = 39). Cette interprétation tient compte de l'exposition au tabac : de nombreux consommateurs de khat sont aussi des fumeurs et le fait de mâcher du khat augmenterait le désir de fumer.

Dans une large cohorte de 8176 patients de six États du Moyen Orient hospitalisés pour syndrome coronarien aigu, Ali et coll. [51] observent également que la consommation de khat est associée à une augmentation du risque d'infarctus et de décès. Ils soulignent, comme Apps et coll. [52], l'importance d'évaluer la condition cardiaque des patients en tenant compte de leur pays d'origine et des comportements qui y sont associés. Cependant, l'origine principalement yéménite des patients souffrant de cardiopathie pourrait constituer un biais notamment par un recours retardé aux soins hospitaliers [53]. Une nouvelle cohorte de recrutement proche confirme le mauvais pronostic associé à l'usage de khat en cas d'infarctus [54]. Ceci peut s'expliquer par le délai entre douleur initiale et hospitalisation, plus long que chez les non consommateurs. Mais si 75 % des consommateurs de khat résident au Yémen où l'efficacité du réseau médical est moins performante, le délai pourrait aussi s'expliquer par l'effet analgésique du khat [55, 56]. Par ailleurs, l'efficacité de la thrombolyse semble réduite par l'effet pro thrombotique de la cathinone [54, 57, 58].

Enfin, le risque d'accident vasculaire cérébral doit être suspecté compte tenu de l'activité vasoconstrictrice associée à la consommation de khat [59]. Quelques cas ont été rapportés [60, 61]. Pour mémoire, on citera une autre complication vasculaire de la consommation de khat : l'incidence élevée d'hémorroïdes chez les consommateurs chroniques [62].

4.3 Effets digestifs et cancer

Le fait de mâcher du khat peut donner lieu à des modifications de la muqueuse buccale et de la dentition : l'irritation mécanique et chimique, la sécheresse buccale se manifestent par le développement sur la muqueuse de lésions blanchâtres et une pigmentation foncée, mais le risque d'inflammation de la gencive et du parodonte serait réduit. Classiquement, la consommation de khat s'accompagne d'une anorexie [63], mais la perte de poids n'est pas continue et semble disparaître dans les 3 à 4 semaines [15]. Les tannins présents dans le khat sont tenus pour responsables de gastrites [8].

Dès 1991, Soufi et coll. [63] suggèrent une corrélation entre le fait de mâcher des feuilles de khat et la survenue de cancers oraux. Goldenberg et coll. [64] confirment que cette pratique est un facteur de risque de cancer. La génotoxicité du

khat est suspectée par la mise en évidence de micronoyaux dans des cellules exfoliées buccales et vésicales lors de la consommation de khat [65]. Cependant, il n'existe pas de données épidémiologiques solides liant l'usage chronique du khat et la survenue de cancer de la cavité buccale. Les données expérimentales sont limitées et il n'a pas été montré de lien entre tumeurs cancéreuses et consommation de khat sur des modèles animaux [66].

5 Conclusion

De nombreux habitants de l'Afrique de l'Est consomment traditionnellement des feuilles de khat frais en le mâchant, notamment en raison d'un effet stimulant lié à des molécules, la cathinone et la cathine, chimiquement proche de l'amphétamine.

Cette pratique s'est transportée en Europe avec les migrants de ces régions, grâce aux moyens de transport qui permettent un approvisionnement en matière fraîche. Ces populations semblent, pour autant que les enquêtes de consommation permettent de l'évaluer, constituer la grande majorité des consommateurs européens.

Non inscrit dans les tableaux des conventions internationales relatives aux stupéfiants, contrairement à la cathinone et la cathine, le khat a un statut juridique variable. Une majorité de pays l'ont inscrit sur la liste des stupéfiants, et les Pays-Bas s'approprient à le faire après une période de non réglementation.

L'étude de ses effets sanitaires montre que l'usage chronique de khat est associé à des altérations de la régulation de la pression artérielle et à une augmentation des risques d'infarctus du myocarde. Comme le cannabis, le khat peut être impliqué dans la survenue de troubles psychotiques. La consommation chronique altère les performances cognitives. Le risque d'addiction n'est pas exclu. Chez l'animal, plusieurs études suggèrent que l'usage de khat favorise l'agressivité. Le caractère cancérigène n'est pas formellement établi même si certains résultats cliniques sont préoccupants.

Il persiste de nombreuses inconnues quant aux effets des autres composants du khat, mais la parenté chimique de la cathinone avec l'amphétamine et des mécanismes d'action similaires sont autant d'arguments pour justifier d'inscrire le khat sur la liste des stupéfiants réglementés [3, 4, 67].

Conflits d'intérêts. Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Références

1. Krikorian A. Khat and its use: An historical perspective. *J Ethnopharmacol* 1984; 12: 115–178.
2. Kalix P. *Catha edulis*, a plant that has amphetamine effects. *Pharm World Sci* 1996; 18: 69–73.
3. European monitoring centre for drugs and drug addiction. Khat use in Europe: implications for European policy. *Drug in Focus* 2011; 21.
4. Klein A, Beckerleg S, Hailu D. Regulating khat-dilemmas and opportunities for the internal drug control system. *Int J Drug Policy* 2009; 20: 509–513.

5. Griffiths P, Lopez D, Sedefov R, Gallegos A, Hughes B, Noor A, Royuela L. Khat use and monitoring drug use in Europe: The current situation and issue for the future. *J Ethnopharmacol* 2010; 132: 578–583.
6. World health organization. WHO Expert Committee on Drug Dependence, 34th report. Geneva, 2006.
7. Advisory Council on the Misuse of Drugs. Khat (Qat): Assessment of risk to the individual and communities in the UK. London, 2005.
8. Pennings E, Opperhuizen A, van Amsterdam J. Risk assessment of khat use in the Netherlands: a review based on adverse health effects, prevalence, criminal involvement and public order. *Regul Toxicol and Pharm* 2008; 52(3): 199–207.
9. Al-Motarreb A, Al-Habori M, Broadley K. Khat chewing, cardiovascular diseases and other internal medical problems: The current situation and directions for future research. *J Ethnopharmacol* 2010; 132: 540–548.
10. Geissshüsler S, Brenneisen R. The content of psychoactive phenylpropyl and phenylpentenyl khatamines in *Catha edulis* Forsk of different origin. *J Ethnopharmacol* 1987; 19(3): 269–277.
11. Sauniers M, Cirimele V, Kintz P, Tracqui A, Ludes B. Dosage des alcaloïdes d'un plant de khat (*Catha edulis* Forsk) par CPG-SM. *Toxicorama* 1998; 10(2): 95–97.
12. Cox G, Rampes H. Adverse effects of khat: a review. *Adv Psychiatr Treat* 2003; 9: 456–463.
13. Deveaux M, Pépin G. Dosage de la cathinone et de la cathine dans les feuilles de khat (*Catha edulis*) saisies. Le khat pose-t-il un nouveau problème d'addiction. *Ann Toxicol Anal* 2006; 18(1): 77–83.
14. Kalix P. Pharmacological properties of the stimulant khat. *Pharmacol Therapeut* 1990; 48(3): 397–416.
15. Nencini P, Ahmed A, Elm I. Subjective effects of khat chewing in humans. *Drug Alcohol Depen* 1986; 18(1): 97–105.
16. Patel N. Mechanism of action of cathinone: the active ingredient of khat (*Catha edulis*). *East Afr Med J* 2000; 77: 329–332.
17. Yousef G, Huq Z, Lambert T. Khat chewing as a cause of psychosis. *Br J Hosp Med* 1994; 54: 322–326.
18. Toennes S, Harder S, Schramm M, Niess C, Kauert G. Pharmacokinetics of cathinone, cathine and norephedrine after the chewing of khat leaves. *Brit J Clin Pharmacol* 2003; 56(1): 125–130.
19. Widler P, Mathys K, Brenneisen R, Kalix P, Fisch H. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of khat: a controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55(5): 556–562.
20. Giannini A, Burge H, Shaheen J, Price W. Khat: another drug of abuse? *J Psychoactive Drugs* 1986; 18(2): 155–158.
21. Alem A, Shibre T. Khat induced psychosis and its medico-legal implication: a case report. *Ethiop Med J* 1997; 35: 137–139.
22. Elmi A. The chewing of khat in Somalia. *J Ethnopharmacol* 1983; 8(2): 163–176.
23. Al-Hebshi N, Skaug N. Khat (*Catha edulis*): An updated review. *Addict Biol* 2005; 10: 299–307.
24. Halket J, Karasu Z, Murray-Lyon I. Plasma cathinone levels following chewing khat leaves (*Catha edulis* Forsk). *J Ethnopharmacol* 1995; 49(2): 111–113.
25. Brenneisen R, Geissshüsler S, Schorno X. Metabolism of cathinone to (-)-norephedrine and (-)-norpseudoephedrine. *J Pharm Pharmacol* 1986; 38: 298–300.
26. Kalix P. Khat, an amphetamine-like stimulant. *J Psychoactive Drugs* 1994; 26: 69–74.
27. Feyissa A, Kelly J. A review of the neuropharmacological properties of khat. *Prog Neuro-Psychoph* 2008; 32: 1147–1166.
28. Wabe N. Chemistry, Pharmacology, and Toxicology of Khat (*Catha Edulis* Forsk): A Review. *Addict & Health* 2011; 3(3-4): 137–149.
29. Corkery JM, Schifano F, Oyefeso A, Ghodse AH, Tonia T, Naidoo V, Button J. Overview of literature and information on "khat-related" mortality: a call for recognition of the issue and further research. *Ann Ist Super Sanita* 2011; 47(4): 445–464.
30. Warfa N, Klein A, Bhui K, Leavey G, Craig T, Stanfeld S. Khat use and mental illness: A critical review. *Soc Sci Med* 2007; 65: 309–318.
31. Hassan N, Gunaid A, Murray-Lyon I. Khat (*Catha edulis*): health aspects of khat chewing. *East Mediterr Health J* 2007; 13: 706–718.
32. Toennes SW, Kauert GF. Driving under the influence of khat-alkaloid concentrations and observations in forensic cases. *Forensic Sci Int* 2004; 140: 85–90.
33. Eckersley W, Salmon R, Gebru M. Khat, driver impairment and road traffic injuries: a view from Ethiopia. *Bull World Health Organ* 2010; 88: 235–236.
34. Pantelis C, Hindler C, Taylor J. Khat, toxic reactions to this substance, its similarities to amphetamine, and the implication of treatment for such patients. *J Subst Abuse Treat* 1989; 6: 205–206.
35. Colzato L, Ruiz M, van den Wildenberg W, Hommel B. Khat use is associated with impaired working memory and cognitive flexibility. *Plos ONE* 2011, 6(6): e20602 doi : 10.13771/journal.pone.0020602
36. Odenwald M. Chronic khat use and psychotic disorders: A review of the literature and future prospects. *Sucht* 2007; 53(1): 9–22.
37. Stefan J, Mathew B. Khat chewing: an emerging drug concern in Australia? *Aust NZ J Psychiatr* 2005; 39: 842–843.
38. Bimerew M, Sonn F, Kortenbout W. Substance abuse and the risk of readmission of people with schizophrenia at Amanuel Psychiatric Hospital, Ethiopia. *Curatationis*. 2007; 30(2): 74–81.
39. Alem A, Shibre T. Khat induced psychosis and its medico-legal implication: a case report. *Ethiop Med J* 1997; 35: 137–139.
40. Kebede D, Alem A, Mitike G, Enquselassie F, Berhane F, Abebe Y, Ayele R, Lemma W, Assefa T, Gebremichael T. Khat and alcohol use and risky sex behaviour among in-school and out-of-school youth in Ethiopia. *BMC public Health* 2005; 5: 109–117.
41. Banjaw M, Miczck K, Schmidt W. Repeated *Catha edulis* administration enhances the baseline aggressive behavior in isolated rats. *J Neural Transm* 2006; 113: 543–546.
42. Odenwald M, Neuner F, Schauer M, Elbert T, Catani C, Lingenfelter B, Hinkel H, Hafner H, Rockstroh B. Khat use as risk factor for psychotic disorders: a cross-sectional and case-control study in Somalia. *BMC Medicine* 2005; 3: 5–15.
43. Nielen R, van der Heijden F, Tuinier S, Verhoeven W. Khat and mushrooms associated with psychosis. *World J Biol Psychia* 2004, 5: 49–53.
44. Kalix P, Braenden O. Pharmacological aspects of the chewing of khat leaves. *Pharmacol Rev* 1985; 37(2): 149–164.
45. Hassan N, Gunaid A, El-Khally F, Al-Noami M, Murray-Lyon I. Khat chewing and arterial blood pressure. A randomized controlled clinical trial of alpha-1 and selective beta-1 adrenoceptor blockade. *Saudi Med J* 2005; 26: 537–541.
46. Tesfayes F, Byass P, Walls S, Berhane Y, Bonita R. Association of smoking and khat (*Catha edulis* Forsk) use with high blood pressure among adults in Addis Ababa, Ethiopia, 2006. *Prev Chronic Dis* 2008; 5, A89.

47. Getahun W, Gedif T, Tesfaye F. Regular Khat (*Catha edulis*) chewing is associated with elevated diastolic blood pressure among adults in Butajira, Etiopia: A comparative study. *BMC Public Health* 2010; 10: 390–398.
48. Baker K, Herbert A, Broadley K. Vasoconstriction of porcine left anterior descending coronary artery by ecstasy and cathinone is not an indirect sympathomimetic effect. *Vascul Pharmacol* 2007; 47: 10–17.
49. Alkadi H, Noman M, Al-Thobhani A, Al-Mekhlafi F, Raja'a Y. Clinical and experimental evaluation of the effect of khat-induced myocardial infarction. *Saudi Med J* 2002; 23: 1195–1198.
50. Al-Motarreb A, Briancon S, Al-Jaber N, Al-Adhi B, Al-Jailani F, Salek M, Broadley K. Khat chewing is a risk factor for acute myocardial infarction: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59(5): 574–581.
51. Ali W, Zubaid M, Al-Motarreb A, Singh R, Al-Shereiqi S, Shehab A, Rashed W, Al-Sagheer N, Saleh A, Al Suwaidi J. Association of khat chewing with increased risk of stroke and death in patients presenting with acute coronary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(11): 974–980.
52. Apps A, Matloob S, Dahdal MT, Dubrey S. Khat: an emerging threat to the heart in the UK. *Postgrad Med J* 2011; 87(1028): 387–388.
53. Mateen F, Casino G. Khat chewing: a smokeless gun? *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 971–973.
54. Ali W, Al Habib K, Al-Motarreb A, Singh R, Hersi A, Al Faleh H, Asaad N, Al Saif S, Almahmeed W, Sulaman K, Amin H, Al-lawati, Al Bustani N, Al-Sagheer Norah Q, Al-Qahtani A, Al Suwaidi J. Acute coronary syndrome and khat herbal amphetamine use. An observational report. *Circulation* 2011; 13: 2681–2689.
55. Cornnor J, Malkonnen E, Rostom A. Comparaison of analgesic effects of Khat (*Catha edulis*) extract, D-amphetamine and ibuprofen in mice. *J Pharm Pharmacol* 2000; 52: 107–110.
56. Graziani M, Milella M, Nencini P. Khat chewing from the pharmacological point of view: an update. *Subst Use Misuse* 2008; 43: 762–783.
57. Haft J, Krantz P, Albert F, Fani K. Intravascular platelet aggregation in the heart induced by norepinephrine: microscopic studies. *Circulation* 1972; 46: 698–708.
58. Broadley K. The vascular effects of trace amines and amphetamines. *Pharmacol Therapeut* 2010; 125 (3): 363–375.
59. Mujili H, Bo X, Yhang L. The effect of Khat (*Catha edulis*) on acute cerebral infarction. *Neuroscience* 2005; 10: 219–222.
60. de Ridder S, Eerens F, Hofstra L. Khat rings twice: khat-induced thrombosis in two vascular territories. *Neth Heart J* 2007; 15: 269–270.
61. Vanwalleghem I, Vanwalleghem P, De Bleecker J. Khat chewing can cause stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 198–200.
62. Al-Hadrani AM. Khat induced haemorrhoidal disease in Yemen. *Saudi Med J* 2000; 21: 475–477.
63. Soufi H, Kameswaran M, Malatani T. Khat and oral cancer. *J Laryngol Otol* 1991; 1205: 643–645.
64. Goldenberg D, Lee J, Koch W, Kim M, Trink B, Sidransky D, Moon C. Habitual risk factors for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 986–993.
65. Kassie F, Darroudi F, Kundi M, Schulte-Hermann R, Knasmuller S. Khat (*Catha edulis*) consumption causes genotoxic effects in humans. *Int J Cancer* 2001; 92: 329–332.
66. Warnakulasuriya S. Causes of oral cancer – an appraisal of controversies. *Brit Dent J* 2009; 207(10): 471–475.
67. Balint E, Falkay G, Balint G. Khat – a controversial plant. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 604–614.