



HAL
open science

Le millepertuis : état des lieux et enquête sur sa délivrance officinale en région Haute-Normandie

Alexandre Boulin

► **To cite this version:**

Alexandre Boulin. Le millepertuis : état des lieux et enquête sur sa délivrance officinale en région Haute-Normandie. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01095910

HAL Id: dumas-01095910

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01095910v1>

Submitted on 16 Dec 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2013/2014

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2014

par

BOULIN alexandre

Né le 16 juillet 1987 à Mont Saint Aignan

***Le millepertuis : état des lieux et enquête sur sa
délivrance officinale en région Haute-Normandie***

Président du jury : *Mr Jean-Marie VAUGEOIS, Professeur, Faculté
de Pharmacie de Rouen*

Membres du jury : *Mme Marie-Laure GROULT, Maître de
conférences, Faculté de Pharmacie de Rouen*

*Mr Philippe GERVAIS, Pharmacien diplômé
d'Etat de la faculté de Clermont-Ferrand*

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2013/2014

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2014

par

BOULIN alexandre

Né le 16 juillet 1987 à Mont Saint Aignan

***Le millepertuis : état des lieux et enquête sur sa
délivrance officinale en région Haute-Normandie***

Président du jury : *Mr Jean-Marie VAUGEOIS, Professeur, Faculté
de Pharmacie de Rouen*

Membres du jury : *Mme Marie-Laure GROULT, Maître de
conférences, Faculté de Pharmacie de Rouen*

*Mr Philippe GERVAIS, Pharmacien diplômé
d'Etat de la faculté de Clermont-Ferrand*

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 – 2014
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : -----
Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO - J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - M^{ie} MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF - .TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF**

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY (Surnombre)	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI Moléculaire	HCN	Biochimie et Biologie
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (Surnombre)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (Surnombre)	HCN	Médecine et santé au

		Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (Surnombre)	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatologie – Gastro – Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique – Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et atologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie

M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro – Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (Surnombre)	HCN	Neurologie
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie – Vénéréologie

M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto – Gastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Sumombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
M. Eric DURAND	HCN	Cardiologie
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale
<u>PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE</u>		
Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique

Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
--------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Imane EL MEOUCHE	Bactériologie
Mme Juliette GAUTIER	Galénique
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINSILBER	UFR	Médecine générale
M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
Mme Yveline SERVIN	UFR	Médecine Générale

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mme Cécile BARBOT et Minérale	Chimie Générale
M. Thierry BESSON thérapeutique	Chimie
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA Galénique	Pharmacie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE moléculaire	Biochimie et biologie (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT humaine	Génétique moléculaire (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD 1076)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements,

En premier lieu, je souhaite remercier Monsieur Jean-Marie VAUGEOIS, professeur en pharmacologie, directeur de cette thèse d'exercice pour l'obtention du diplôme d'Etat de docteur en pharmacie, pour sa disponibilité et son aide dans l'élaboration de ce document.

Je remercie Madame Marie-Laure GROULT, professeur de botanique pour son regard expert et ses bons conseils dans la mise en œuvre de cette thèse.

J'exprime toute ma gratitude à Monsieur Philippe GERVAIS, pharmacien diplômé d'Etat, pour avoir accepté de faire partie de mon jury et de juger ce travail.

J'apporte mes chaleureux remerciements à Monsieur Alexandre DUBOIS, qui m'a formé et accompagné au cours du stage de fin d'étude et qui m'a apporté une aide précieuse dans la diffusion du questionnaire auprès du groupement UNIPHARM.

Je tiens à remercier Madame Marie-Hélène LALANDE, présidente du syndicat des pharmaciens de Haute-Normandie pour son aide dans la diffusion du questionnaire à travers la région.

Je remercie également tous les pharmaciens ayant participé à l'étude pour leur temps et leur point de vue variés.

Mes remerciements s'adressent enfin à mes parents, à toute ma famille, mes amis ainsi qu'à ma compagne pour leur soutien sans faille durant ces derniers mois.

PARTIE 1 : LA PLANTE	16
I/ GENERALITES SUR LE MILLEPERTUIS	16
A/ Aspects historiques de la plante	16
1/ Etymologie du millepertuis	16
2/ Les noms vernaculaires du millepertuis	17
3/ Usage traditionnel occidental	18
B/ Aspects botaniques de la plante	21
1/ Taxonomie	21
2/ Reconnaître le millepertuis	22
II/ LA CHIMIE DU MILLPERTUIS.....	28
A/ Les composées lipophiles	28
1/ Les dérivés du phloroglucinol.....	28
2/ Les huiles essentielles	29
B/ Les naphtodianthrones	31
C/ Les flavonoïdes	32
D/ Autres métabolites secondaires	35
1/ Tanins et procyanidines	35
2/ Les xanthones	36
3/ Divers acides	36
4/ Les caroténoïdes	37
5/ Les acides aminés.....	37
III/ RÉGLEMENTATION DU MILLEPERTUIS	38
A/ La législation du millepertuis	38
1/ En France	38
2/ En Allemagne	40
3/ Aux Etats-Unis.....	41
B/ Les recommandations de l'ANSM	41
1/ Chez les patients recevant un traitement médicamenteux et ne prenant pas de millepertuis	41
2/ Chez les patients recevant un traitement médicamenteux et prenant du millepertuis	42
C/ Quelques spécialités médicamenteuses et posologie.....	43
1/ Organismes d'évaluation	43
2/ Séchage et drogue	44
3/ Commercialisation de spécialités à l'officine	45

PARTIE 2 : LA PHARMACOLOGIE DU MILLEPERTUIS	47
I/ METABOLISME	47
II / MÉCANISMES D' ACTIONS DU MILLEPERTUIS	49
A/ Dans la dépression.....	49
1 / Inhibition des Monoamines Oxydases et Catéchol-O-Méthyl Transférase	49
2 / Inhibition de la recapture des neurotransmetteurs	50
3/Interactions de l'activité d'autres neurotransmetteurs : GABA, glutamate	52
4/ Liaison du millepertuis sur les récepteurs centraux	53
5/ Mécanismes impliquant les cytokines.....	55
6/ Modification de la densité des récepteurs sérotoninergiques et bêta adrénergiques	55
7/ Un rôle du sommeil paradoxal ?	56
B/ Dans d'autres pathologies	57
1/ Action anti-inflammatoire du millepertuis.....	57
2/ Action préventive dans la maladie d'Alzheimer	58
3/ Action anticancéreuse.....	59
4/ Action antivirale du millepertuis	60
III/ EFFICACITE DES EXTRAITS D' <i>HYPERICUM PERFORATUM</i>	61
A/ Millepertuis dans la dépression légère à modérée	63
1/ Critères de diagnostic d'un épisode dépressif utilisés dans les études	63
2/ Les principaux extraits d' <i>Hypericum perforatum</i> versus placebo	65
3/Les extraits d' <i>Hypericum perforatum</i> versus antidépresseurs tricycliques	67
4/ Les extraits d' <i>Hypericum perforatum</i> versus ISRS (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine).....	69
B/ Le millepertuis dans la dépression sévère	74
1/ Les principaux extraits d' <i>Hypericum perforatum</i> versus placebo	74
2/ Les extraits d' <i>Hypericum perforatum</i> versus ISRS	77

PARTIE 3 : LES RISQUES LIES A L'USAGE MILLEPERTUIS.....	81
I/ LES EFFETS INDÉSIRABLES	81
A/ Résultats des études cliniques	81
B / Photosensibilisation	82
C/ Grossesse et allaitement.....	83
D/ Utilisation du millepertuis chez les moins de 15 ans	85
II/ INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	86
A/ Mécanisme des interactions	86
B/ Les principales interactions.....	95
1/ Les immunosuppresseurs.....	96
2/ Les médicaments du système cardiovasculaire.....	98
3/ Les contraceptifs oraux	101
4/ Médicaments antirétroviraux	103
5/ Les anticancéreux (antinéoplasiques)	103
6/ Les médicaments du SNC	105
7/ Les médicaments de la sphère respiratoire	108
8/ Les médicaments du transit gastro-intestinal	109
9/ Les antimicrobiens	110
10/ Les hypoglycémiants oraux	111
III/ THESAURUS DES INTERACTIONS	113
PARTIE 4 : ENQUETE SUR LA DELIVRANCE OFFICINALE DU MILLEPERTUIS EN REGION HAUTE- NORMANDIE	117
ANNEXES	137
BIBLIOGRAPHIE	143

INTRODUCTION

En 1984 l'Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux allemand (BfArM : *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*) reconnaît en premier l'usage du millepertuis dans le traitement de l'humeur dépressive et de l'anxiété.

Dès lors et par le biais des médias, le millepertuis connaît un succès et un développement spectaculaire particulièrement en Allemagne. Mais ces dernières années, depuis 2003 où la Sécurité Sociale allemande ne rembourse plus le millepertuis sur prescription, les ventes ont considérablement chuté passant de 111 millions d'unités vendues en 1997 à 3,7 millions en 2007.

Il en est de même aux Etats-Unis où le millepertuis était en 1998 le leader sur le marché des compléments alimentaires à base de plantes avec 140 millions de dollars de vente. Mais presque dix ans plus tard le millepertuis se classe 10ème avec un chiffre d'affaire total de 8 millions de dollars.

Il est aussi utilisé en France malgré un flou réglementaire qui a perduré jusqu'en mars 2002. Depuis l'indication « traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires » est entérinée par l'ANSM.

Au cours du premier chapitre, nous analyserons l'usage du millepertuis au cours de l'Histoire, nous en décrirons les particularités botaniques et la composition chimique, ainsi que la réglementation en vigueur.

Nous aborderons ensuite le mécanisme d'action de la plante pour l'indication dominante (dépression) ainsi que dans diverses pathologies, son intérêt tout comme son efficacité dans les symptômes dépressifs.

Dans un troisième temps, nous développerons les risques liés à son utilisation par l'étude de ses effets indésirables et les mécanismes incriminés dans les interactions médicamenteuses.

Enfin nous alimenterons notre propos par un état des lieux sur la délivrance officinale du millepertuis dans la région Haute-Normandie.

PARTIE 1 : LA PLANTE

I/ GENERALITES SUR LE MILLEPERTUIS

A/ Aspects historiques de la plante

1/ Etymologie du millepertuis

Le binôme latin du millepertuis est *Hypericum perforatum* L. selon la nomenclature scientifique binaire utilisée de nos jours.

En français, le « millepertuis » doit son appellation aux minuscules perforations foliaires, donnant l'impression que les feuilles sont criblées quand on les regarde à la lumière. On notera que l'origine du mot « pertuis » vient du vieux français « pertuiser » qui signifie percer (Garnier G. *et al.* 1961).

Pour le nom scientifique latin de la plante, *Hypericum* vient des mots grecs « hyper » (au-dessus) et « eikon » (image, statue). En effet, le millepertuis était utilisé à l'époque pour se protéger des pouvoirs maléfiques en suspendant la plante au-dessus des représentations de dieux d'où le nom vernaculaire également de « chasse diable » (Linde K. 2009).

Quant à l'origine du mot *perforatum*, il vient de « perforer » et se réfère aux poches sécrétrices de la feuille leur donnant l'illusion par transparence, qu'elles sont trouées.

Selon Garnier *et al.* une autre version étymologique existe, avec « hypo » qui signifie « sous » et « ereikè » qui signifie « bruyère » désignant le lieu où l'on trouve le millepertuis (Garnier G. *et al.* 1961).

2/ Les noms vernaculaires du millepertuis

En France, le millepertuis porte de nombreux noms populaires depuis la période de l'antiquité. Ceux-ci lui ont été attribués de par son aspect, ses propriétés ou encore de par sa période de floraison (Garnier G. *et al.* 1961 et Busser C. et E. 2005) :

- Aspect : herbe à mille trous, herbe percée, millepertuis perforée, trucheron jaune,
- Propriétés : chasse diable, herbe aux piqûres, herbe aux brûlures, herbe aux fées,
- Période de floraison : herbe de la Saint Jean.

Au moyen âge, le millepertuis était utilisé dans des rites d'exorcisme, où il était bu ou respiré par les possédés. Cet usage lui a valu le nom de « *Fuga daemonum* » autrement dit « fuite des démons » (Mulot M.A. 1987).

Les anglo-saxons lui ont donné le nom de « St John's wort » car ses fleurs sont cueillies vers le 24 juin, autour de la Saint-Jean (Daovy A. 2008).

Cependant vers le VI^{ème} siècle, selon certains auteurs, il se peut que l'on parle d'herbe de la Saint Jean en référence à Saint-Jean-Baptiste. En effet, le jus rouge s'écoulant des fleurs pressées représenterait le sang de Jean le Baptiste, décapité par ordre d'Hérode sur instigation d'Hérodiade (Roussel M. 2005).

Les Allemands l'appellent « Johanniskraut », « Hartheu », « Tüpfel Hartheu » ou encore « Jagdteufel ».

Les Américains l'appellent « l'herbe de Klamath » en référence à une rivière californienne.

3/ Usage traditionnel occidental

D'origine eurasiatique, le millepertuis est très commun dans toutes les régions tempérées d'Europe, d'Afrique du Nord-Ouest et d'Asie du Nord. Mais depuis plus de 200 ans, il est implanté en Australie, aux Etats-Unis et au Canada (Roussel M. 2005).

Le millepertuis est utilisé en médecine traditionnelle depuis plus de deux mille ans dans un large éventail d'indications thérapeutiques, aussi bien en usage externe qu'en usage interne. En effet, le millepertuis été utilisé comme un tonique nerveux, un analgésique pour l'arthrite, pour les crampes menstruelles, pour soigner les problèmes gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausées et ulcères) (Bouron A., Lorrain E. 2013).

Dans son traité « sur la matière médicale », Dioscoride (médecin et botaniste grec de l'Antiquité) est le premier à décrire quatre espèces : *Uperikon*, *Askuron*, *Androsaimon* et *Koris*. Ce chirurgien de l'armée romaine, recommande de boire le millepertuis, " Car il expulse des excréments colériques ... " Il recommande également de le frotter sur les brûlures (Site n°1 et Site n°2).

GUERISON DES BLESSURES

Le millepertuis est connu depuis l'antiquité (-3000 avant JC jusqu'au Vème siècle) pour ses multiples vertus thérapeutiques. Pendant des siècles les écrits des médecins grecs et romains (Dioscoride, Galien, Pline l'Ancien, Hippocrate) et bien plus tard ceux de Paracelse, recommandent le millepertuis comme : diurétique et cicatrisant des blessures, dans le traitement des sciaticques, en application sur les morsures de serpents venimeux, pour les douleurs digestives (ulcères, gastrites), les nausées et la diarrhée , pour les douleurs menstruelles, l'anémie, les parasitoses intestinales et les hémorroïdes (Benzie I.F.F., Wachtel-Galor S. 2011 et Anonyme 2004).

Traditionnellement le millepertuis était utilisé sous forme d' « huile rouge », qui était obtenue en laissant macérer trois semaines les sommités florifères fraîches dans l'huile au soleil. Les médecins de l'Antiquité utilisaient cette « huile rouge » pour cautériser les plaies et les brûlures des guerriers blessés au champ de bataille (Bruneton J. 2002).

Mais c'est entre le XVIème et le XVIIème siècle que le millepertuis devient populaire avec Paracelse (médecin et alchimiste de la renaissance), Ambroise Paré (chirurgien des champs de bataille), et Gérard et Culpeper (botanistes, herboristes) pour son action vulnéraire (guérisons des plaies et des blessures). Gérard en 1633 et Culpeper en 1651 le préconisent en décoction pour les blessures internes (Ross J. 2013).

A la moitié du XIXème siècle, la réputation de la plante s'étirole et son usage tombe en désuétude avant d'être restaurée au XXème siècle par le docteur H. Leclerc (médecin et grand historien de la phytothérapie) qui va l'utiliser en tant que topique cicatrisant et anti-inflammatoire (Daovy A. 2008).

Aujourd'hui on le retrouve aussi sous forme d'élixir floral et de formes galéniques homéopathiques (gouttes buvables, teinture mère, granules et doses). On l'utilise en application externe, sous forme d'huile rouge ou de crème, pour soigner les contusions, les piqûres d'insectes, les douleurs musculaires et les brûlures du premier degré.

SPHERE URINAIRE

Au XVIIème siècle Culpeper et Gérard le recommandent en cas de mictions insuffisantes et de calculs urinaires (Ross J. 2013). Grieve et Weiss, médecins du XXème, préconisent le millepertuis contre l'énurésie des enfants.

DÉPRESSION ET ANXIÉTÉ

Au Moyen Âge, les médecins lui prêtaient déjà un effet bénéfique dans les troubles mentaux. Dans ce cas on utilisait les sommités fleuries pour traiter l'anxiété, la névrose, la dépression et les névralgies.

En 1525, Paracelse le recommande pour traiter la dépression, la mélancolie, et l'agitation nerveuse (Benzie I.F.F., Wachtel-Galor S. 2011). Il est le premier à parler de son utilisation dans les symptômes psychotiques qu'il appelle « phatasmata ».

En 1652 Culpeper est le premier à citer le millepertuis comme remède pour la mélancolie et la folie (Anonyme. 2004).

Par la suite son usage se répand considérablement en Europe entre le XVIIIème et le XIXème siècle. A la fin du XIXème siècle on l'utilise dans le traitement de l'hystérie et de l'hypocondrie (Bruneton J. 2002).

Deux médecins du XIXème, Felter et Lloyd en 1898, le préconisent contre l'hystérie et Grieve en 1931, dans la dépression nerveuse (Ross J. 2013).

Il faut attendre les années 1980 pour lui reconnaître des vertus antidépressives. Le gouvernement allemand fut le premier à cette époque à autoriser les études cliniques sur l'homme d'extraits d'*Hypericum perforatum* pour tester ces effets.

Son efficacité reconnue en 1990, la plante connaît un second souffle et devient l'une des plantes médicinales les plus consommées au monde, ainsi que le premier antidépresseur naturel (Busser C. et E. 2005 et Bouron A., Lorrain E. 2013).

CROYANCES ÉSOTÉRIQUES

Dans l'Europe médiévale, on nomme la plante : *fuga doemonum*, récoltée à la Saint-Jean et mise en bouquet par la suite. Celui-ci était suspendu pendant l'année durant au-dessus des images pieuses afin de se préserver des maléfices, puis chargé de sorts maléfiques, il était brûlé au feu de la nouvelle Saint-Jean (Bruneton J. 2002).

Ou encore, on plaçait les feuilles de millepertuis sous l'oreiller la veille de la Saint-Jean, afin de se protéger des mauvais sorts durant les douze mois à venir (Roussel M. 2005).

Jusqu'à la fin du moyen âge (Vème au XVème siècle), on utilisait le millepertuis pour soigner les troubles mentaux car on le considérait comme une plante capable de chasser les mauvais esprits, d'où son nom « chasse diable ». À cette époque, il était dit que les gens atteints de dépression, de tristesse, de culpabilité ou d'anxiété étaient possédés par le diable (Daovy A. 2008).

B/ Aspects botaniques de la plante

1/ Taxonomie

La classification utilisée de nos jours est la classification phylogénique APG (Angiosperm Phylogeny Group). Le millepertuis appartient à la famille des Hypericaceae selon la classification phylogénique APGIII de 2009 (APG III. 2009).

Le genre *Hypericum* regroupe près de 400 espèces de plantes herbacées et d'arbustes dans le monde, caractérisés par des fleurs jaunes ou cuivrées avec quatre ou cinq pétales, de nombreuses étamines et un unique pistil. Selon la flore de Bonnier, en France on dénombre une dizaine d'espèces du genre *Hypericum* telle que *Hypericum hirsutum*, *tomentosum*, *quadrangulum*, *montanum*, *linearifolium* mais seul *Hypericum perforatum* est reconnu pour son usage médicinal. La place actuelle du millepertuis dans la classification botanique APG III est la suivante (APG III. 2009) :

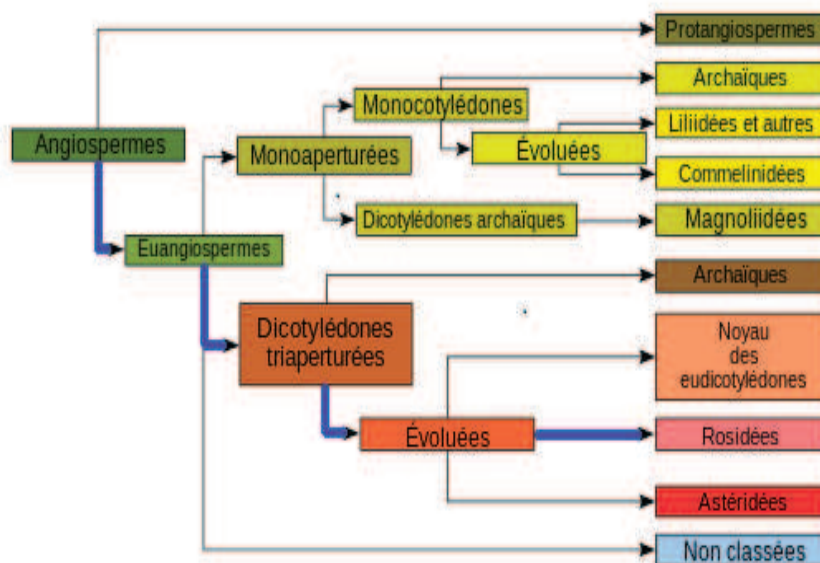


Figure 1 : Classification phylogénétique des Angiosperme (APG III. 2009)
Les flèches bleues désignent la filiation phylogénétique du millepertuis.

ENMBRANCHEMENT : Spermaphytes (plantes à graines)

Sous embranchement : Angiospermes (plantes à fleurs)

CLASSE : Clade des Dicotylédones vraies ou Eudicotylédones (plantes à fleurs pourvues d'un embryon avec 2 cotylédons et d'un pollen triaperturé)

Sous classe : Clade des Rosidées (Eudicotylédones supérieures dialypétales)

Ici on est dans le clade des Fabidées ou Eurosidées I

ORDRE : Malpighiales

Famille : Hypericacées

Genre : *Hypericum*

Espèce: *Hypericum perforatum* L. (APG

III. 2009).

2/ Reconnaître le millepertuis

Répartition géographique et écologie

Le millepertuis est une plante herbacée vivace, robuste et pouvant atteindre 20 à 80 centimètres de hauteur. Elle est communément retrouvée en Europe, Asie, Afrique du Nord, Australie et en Amérique du Nord. On la trouve aisément en pleine floraison au début de l'été en lisière de bois, des fossés et chemins de fer, dans les prairies et champs en friche de l'Europe et d'Amérique du Nord. Le millepertuis affectionne les endroits ensoleillés et ouverts, dans des sols plutôt secs, souvent calcaires (Benzie I.F.F., Wachtel-Galor S. 2011).

Dans les régions situées en climat tropical, la plante peut pousser en montagne jusqu'à 1 600 mètres d'altitude (Busser C. et E. 2005 et Daovy A. 2008).

Caractéristiques botaniques

Le millepertuis est très ramifié au sommet et porte de nombreuses fleurs jaunes qui sont groupées en corymbe, les ramifications se faisant des deux côtés de l'axe de l'inflorescence (Botineau M. 2010).

- La tige est pleine, robuste, à section ronde. Les tiges sont dressées, rameuses, cylindriques et glabres. Elles sont munies de deux lignes saillantes et deviennent rapidement ligneuses. Les deux côtes longitudinales permettent de distinguer cette plante des autres espèces du genre *Hypericum* (Briese D. *et al.* 2000 ; Busser C. et E. 2005 ; Le millepertuis commun, Guide de production sous régie biologique. 2005 et Site n°3).



Figure 2 : *Détail d'une tige du millepertuis (Site n°3)*

- Les feuilles sont petites (1,5 à 3cm de longueur par 0,5 à 1,5cm de largeur), ovales à oblongues, opposées, sessiles, non stipulées, à bord lisse et ponctuées de glandes noires sur les bords du limbe (amas cellulaires envahis par des pigments) (Garnier G. *et al.* 1961 et Bruneton J. 2009).



Figure 3 : *Face feuille supérieure* (Site n°3)



Figure 4 : *Face feuille inférieure*

Sur le limbe vert foncé (face supérieure), se trouve des glandes schizogènes contenant de l'huile essentielle. Celles-ci sont translucides et donnent l'illusion que la feuille est trouée quand on la regarde à la lumière. Une substance aromatique et volatile d'odeur balsamique se dégage lorsque les feuilles sont froissées (Daovy A. 2008 et Caubet A. *et al.* 2012).

- Les fleurs jaunes sont hermaphrodites de type 5. Elles sont regroupées en grappe corymbiforme au sommet de la tige principale ou des rameaux latéraux. Elles sont portées par un pédoncule court et glabre (Garnier G. *et al.* 1961 ; Bruneton J. 2009 et Botineau M. 2010).



Figure 5 : *Inflorescence du millepertuis* (Site n°3)

La corolle : elle comporte 5 pétales jaunes, libres, dentés, trois fois plus grands que les sépales, légèrement asymétriques et bordés de points glanduleux noirs.



Figure 6 : *Corolle de la fleur de millepertuis* (Site n°3)

Le calice : il comporte 5 sépales verts, libres, allongés, étalés, moins longs que la corolle, avec des points noirs aussi.

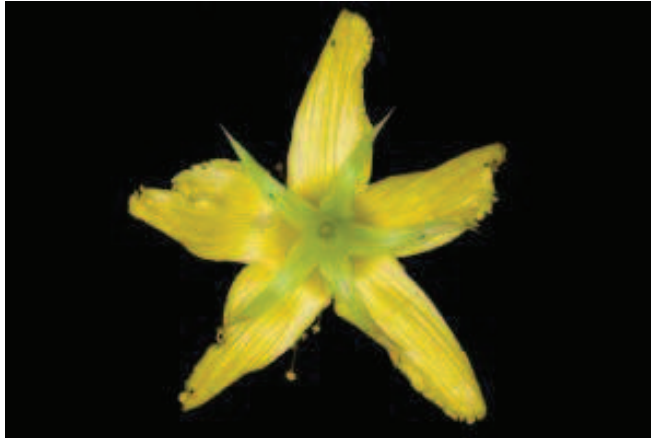


Figure 7 : *Calice de la fleur de millepertuis* (Site n°3)

- L'androcée (l'appareil reproducteur mâle) est polyadelphe (jusqu'à 80 étamines soudées à la base en 3 faisceaux).
- Le Gynécée (l'appareil reproducteur femelle) est constitué de 3 carpelles surmontés chacun d'un style rouge foncé.



Figure 8 : *Androcée et gynécée d'Hypericum* (Botineau M. 2010)

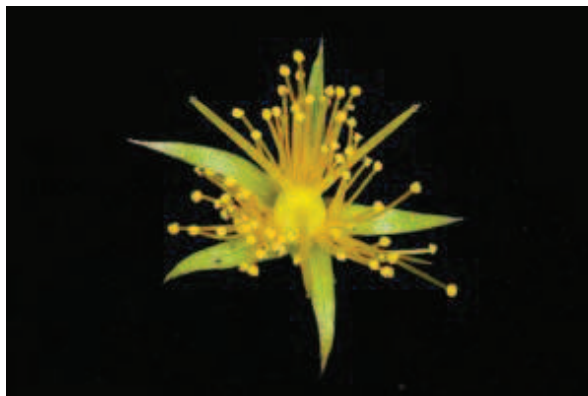


Figure 9 : *Détail de la fleur de millepertuis* (Site n°3)

Le fruit est une capsule ovoïde brune et sèche, s'ouvrant en 3 valves à maturité (capsule trilobulaire) et renferme une multitude de minuscules graines brunâtres de 1mm de long cylindriques ou triangulaires, finement ponctuées longitudinalement.

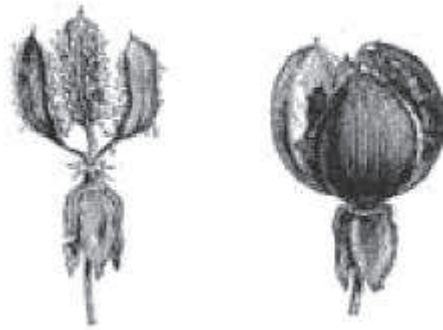


Figure 10 : *Déhiscence du fruit d'Hypericum* (Botineau M. 2010)

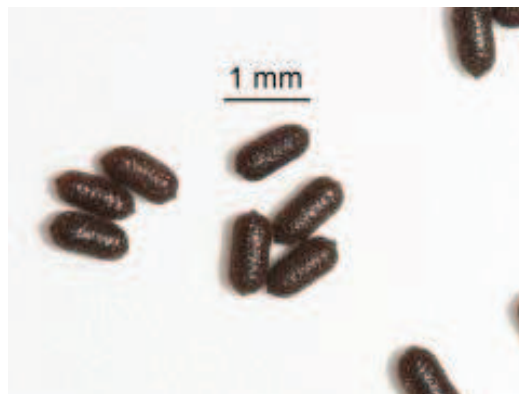


Figure 11: *Graines d'Hypericum perforatum* L. (Site n°3)

Lorsque les fleurs se fanent, elles prennent une couleur rouille. Les feuilles, les bourgeons et les fleurs laissent échapper un liquide rouge (teinte liée à la présence d'hypericine) quand ils sont pressés entre les doigts.

II/ LA CHIMIE DU MILLEPERTUIS

Le millepertuis renferme plusieurs dizaines de métabolites secondaires détectables, biologiquement actifs. La variation de leur concentration est fonction de la qualité de la plante, de l'exposition solaire, de la période de cueillette ou du procédé de préparation et de traitement de l'échantillon végétal.

Les extraits d'*Hypericum perforatum* sont généralement obtenus par extraction des sommités fleuries séchées avec des mélanges éthanol ou méthanol / eau, et sont standardisés en hypéricine par chromatographie en phase liquide (CPL) (Bilia A.R. *et al.* 2002).

Selon la pharmacopée européenne l'extrait sec quantifié de millepertuis doit contenir de 0,1 à 0,3% d'hypéricines totales (hypericine et pseudohypericine) exprimés en hypéricine, au moins 6% de flavonoides exprimés en rutine et au maximum 6% d'hyperforine (Pharmacopée Européenne. 2010).

A/ Les composés lipophiles

1/ Les dérivés du phloroglucinol

Les dérivés polyprénylés bicycliques du phloroglucinol représentent les principaux constituants pharmacologiquement actifs de la plante (en moyenne 2 à 5 % de la masse des sommités fleuries fraîches). Ils se concentrent essentiellement dans les organes reproducteurs à maturité (fleurs et fruits). Deux composés de structure très proche ont été identifiés chez *Hypericum perforatum*. Il s'agit de l'hyperforine (2 à 4%) et de l'adhyperforine (0,2 à 1,8%) (Greeson J.M. *et al.* 2001 ; Bruneton J. 2009 et Benzie I.F.F., Wachtel-Galor S. 2011).

Dans la plante et dans l'extrait sec total, l'hyperforine est stable, mais sous sa forme pure elle est très sensible à la lumière, à la chaleur et à l'oxygène. La synthèse de dérivés beaucoup plus stables comme l'aristoforine [O-(carboxyméthyl)-hyperforin], molécule plus soluble dans des solutions aqueuses, a permis de mieux appréhender l'activité thérapeutique de l'hyperforine. (Daovy A. 2008 ; Linde K. 2009 et Bouron A., Lorrain E. 2013).

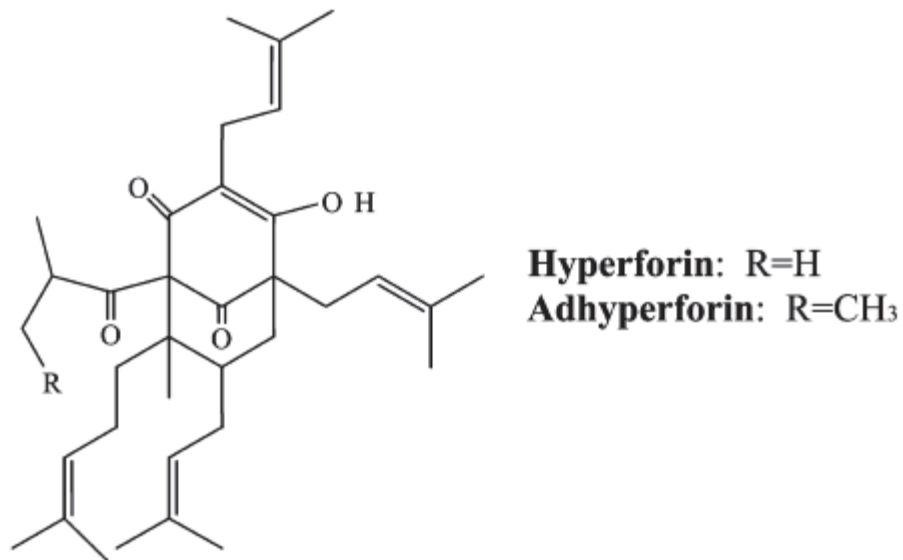


Figure 12 : Structure de l'hyperforine et de l'adhyperforine (Bilia A.R. et al. 2002)

La quantité d'hyperforine variant au cours de la floraison, la teneur de ce composé bioactif sera fonction de la période de récolte et de son mode d'extraction. La teneur en hyperforine (substance majoritaire de la plante, après les tanins) dans les différents extraits disponibles dans le commerce varie d'une préparation à une autre. En effet, une étude réalisée en Allemagne sur 33 produits a montré que la teneur en hyperforine était comprise entre 0,02 et 6 % selon les différents échantillons (Bouron A., Lorrain E. 2013).

Les propriétés des dérivés du phloroglucinol (hyperforine et adhyperforine) sont reconnues dans ses activités antibactériennes, anti-inflammatoires, antidépressives et anticancéreuses (Ross J. 2013).

2/ Les huiles essentielles

Une des particularités anatomiques du millepertuis est la présence d'un appareil sécréteur sous forme:

- De poches schizogènes translucides, visibles par transparence et à l'origine du mot « millepertuis »,
- De massifs sécréteurs sous forme de points noirs au niveau des feuilles et fleurs,

- De canaux sécréteurs schizogènes à travers toute la plante (Botineau M. 2010).

Le millepertuis renferme une fraction volatile d'huile essentielle, localisée dans les poches sécrétrices des feuilles et fleurs ainsi que dans les canaux à l'état de traces. Leur teneur variant de 0,05 à 0,4 % de la masse sèche et jusqu'à 1% dans la plante à l'état frais (Greeson J.M. *et al.* 2001).

Les sommités fleuries fournissent environ 0,6 à 3ml/kg (de plante fraîche) d'huile essentielle et on y trouve plusieurs dizaines de composés principalement des mono et sesquiterpènes. Les deux composés majoritaires sont le 2-methyloctane (16%) et l'alpha pinène (10,6%) (Greeson J.M. *et al.* 2001 ; Bruneton J. 2009 ; Benzie I.F.F., Wachtel-Galor S. 2011 et Ross J. 2013).

Les principaux constituants de l'huile essentielle sont :

- Des hydrocarbures à longue chaîne : spécifiquement un hydrocarbure saturé 2-methyloctane 16%, le n-nonane,
- Des mono terpènes : alpha (10,6%) et bêta pinène, alpha terpinéol, cinéol, géraniol, mycène et limonène,
- Des sesquiterpènes : caryophyllène et humulène.

La teneur en huile essentielle varie selon la période de floraison. En effet, la partie aérienne fraîchement cueillie contient :

- 0,6% d'huile essentielle avant la floraison,
- 1,2% d'huile essentielle au début de la floraison,
- 1,1% d'huile essentielle à la fin de la floraison,
- 0,8% d'huile essentielle au début de la fructification.

B/ Les naphthodianthrones

Ces composés ont attiré l'attention des phytochimistes en raison de leur coloration rouge et de leurs propriétés phototoxiques. En effet ce sont les naphthodianthrones qui sont responsables de la coloration rouge du suc contenu dans les punctuations noirâtres essentiellement concentrés dans les sommités fleuries. Les constituants les plus communs des naphthodianthrones sont l'hypéricine (0,1% dans la masse fraîche) et la pseudohypéricine (0,3%, concentration trois fois supérieure à l'hypéricine) (Bilia A.R. *et al.* 2002 et Benzie I.F.F., Wachtel Galor S. 2011).

La teneur en dianthrones est de 0,1% à 0,15% de la masse sèche et peut aller jusqu'à 3% dans la masse fraîche. Ils sont surtout concentrés dans les sommités fleuries (fleurs et boutons floraux) (Greeson J.M. *et al.* 2001). L'hypéricine est une quinone polycyclique possédant des propriétés fluorescentes à la lumière UV.

Dans la plante fraîche on trouve les proto-dérivés (précurseurs) qui sont l'isohypéricine, la protohypéricine et la protopseudohypéricine, converties en hypéricine et pseudohypéricine par photodynamie (exposition à la lumière). On trouve aussi de la cyclopseudohypéricine, qui est issue de l'oxydation de la pseudohypéricine (Bruneton J. 2009 ; Caccia S., Gobbi M. 2009 et Linde K. 2009).

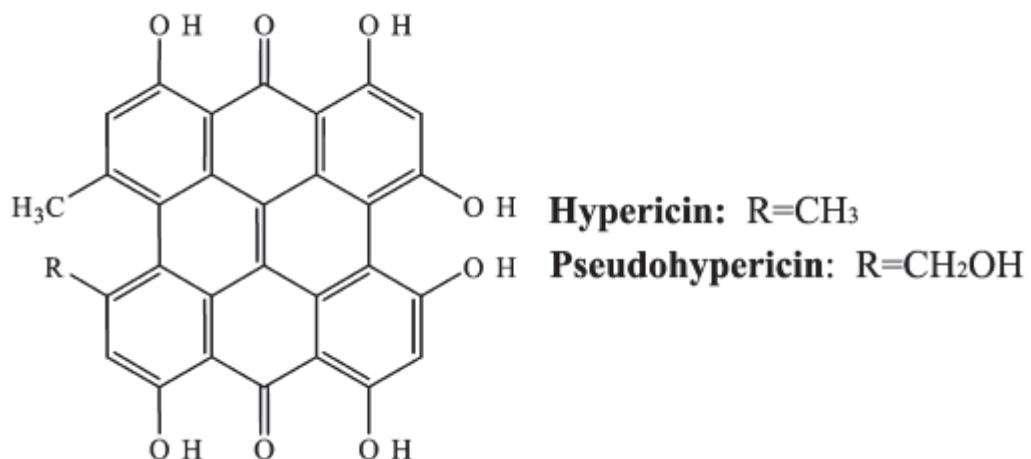


Figure 13 : Structure de l'hypéricine et de la pseudohypéricine (Bilia A.R. *et al.* 2002)

Les naphthodianthrones participent à l'action antivirale, anti-inflammatoire (pseudohypéricine), antidépressive et anti-hyperthermique (hypéricine) du millepertuis (Ross J. 2013).

C/ Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont abondants dans les parties aériennes et représentent jusqu'à 4% de la masse sèche. Ce sont des pigments responsables de la coloration des fleurs et des fruits. On les trouve plus particulièrement dans les tiges (7% de la masse fraîche), dans les fleurs et feuilles (12% de la masse fraîche). Les flavonoïdes dérivent du noyau chromone ou benzo gamma pyrone. (Van Hellemont J. 1986 ; Bilia A.R. *et al.* 2002 ; Benzie I.F.F., Wachtel-Galor S. 2011 et Bruneton J. 2009).

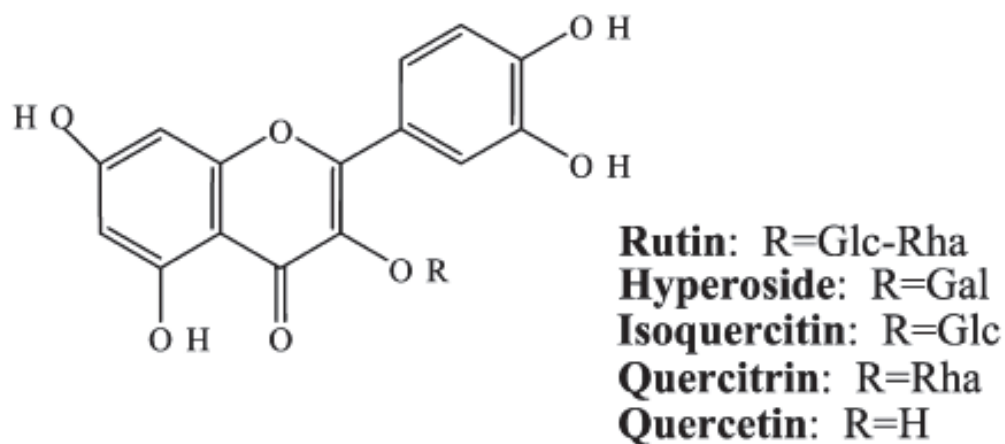


Figure 14 : *Structure générale des flavonoïdes* (Bilia A.R. *et al.* 2002)

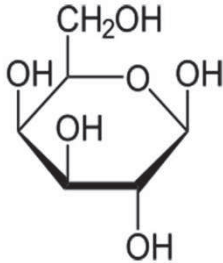
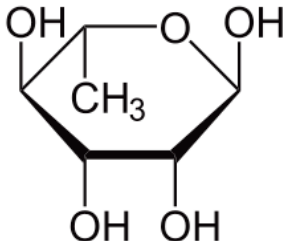
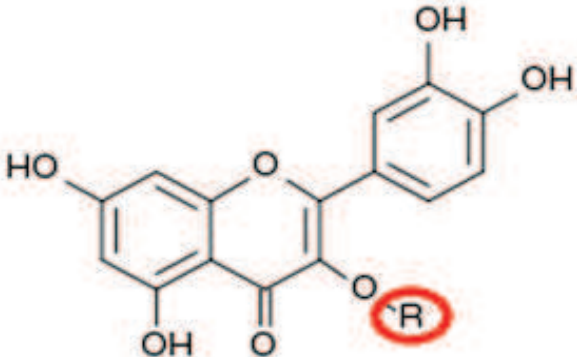
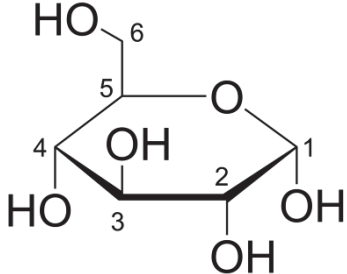
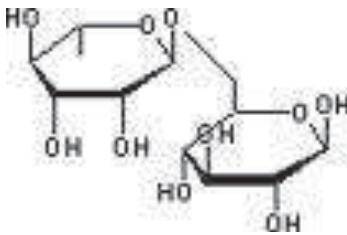
Les principaux flavonoïdes sont :

1. Les hétérosides de la quercétine :

- Hyperine (Hyperoside) 0,7% dans la plante fraîche,
- Rutine (Rutoside) 0,3% dans la plante fraîche,
- Quercitrine 0,3% et isoquercitrine 0,3%.

Généralement, l'hyperoside et le rutoside sont les deux sucres les plus présents dans la plante.

FLAVONOÏDES

MOLECULES	R	FORMULE GENRALE
<u>QUERCÉTINE</u>	H	
<u>HYPERINE</u> : Hyperoside		
<u>QUERCITRINE</u> : Quercitroside		
<u>ISOQUERCITRINE</u> : isoquercitroside		
<u>RUTINE</u> : rutoside		

R = Galactose : **hypéroside**

R = Rhamnose-(1→6) -- Glucose : **rutine**

R = Rhamnose : **quercitrine**

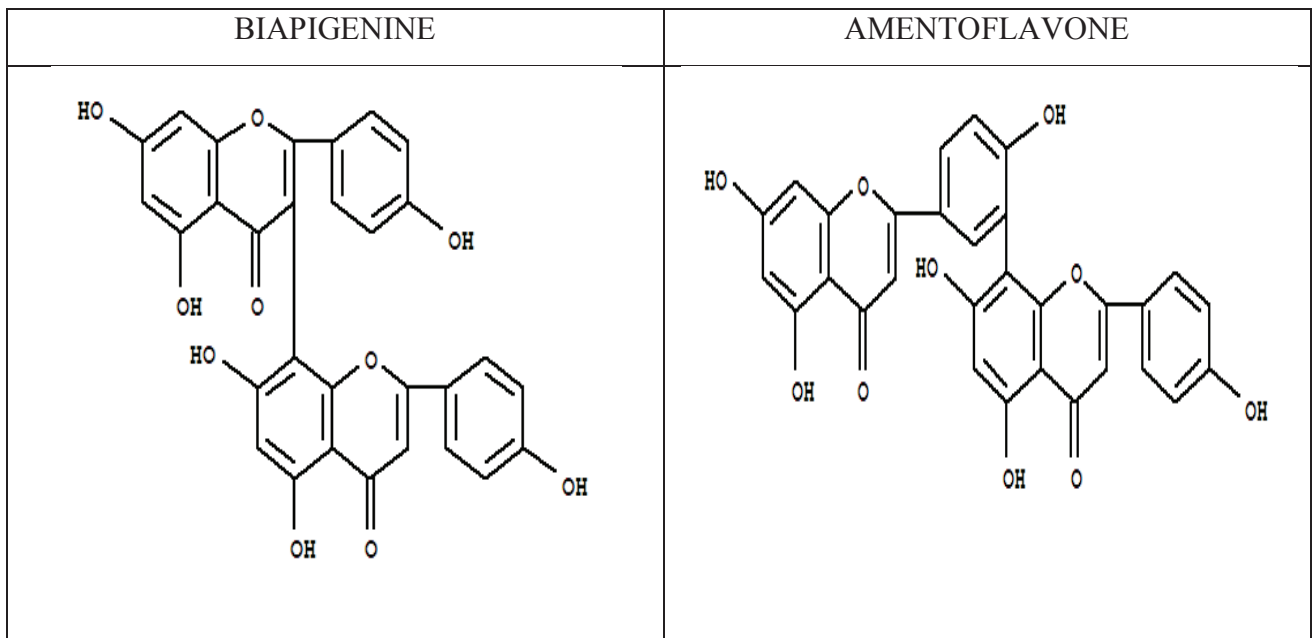
R = Glucose : **isoquercitrine**

2. Les flavonols :

- le kampférol, teneur non connu NC,
- La lutéoline % NC,
- La quercétine, 2% dans la masse fraîche,
- La myricétine % NC.

3. Les biflavones sont surtout concentrées dans les fleurs:

- C-3-C-8'' biapigénine (0,1 à 0,5% de la plante fraîche),
- C-3'-C-8'' biapigénine ou amentoflavone (0,01 à 0,05% de la plante fraîche).



Les flavonoïdes confèreraient à la plante des propriétés cholagogues, diurétiques et cicatrisantes (Site n°2). Ils exerceraient aussi une activité antidépressive par effet inhibiteur de la Mono Amine oxydase A (IMAO-A) et effet inhibiteur de la Catéchol O Méthyl Transférase (ICOMT) mais cette action antidépressive resterait trop faible en regard des dérivés du phloroglucinol (Butterweck V. *et al.* 2000).

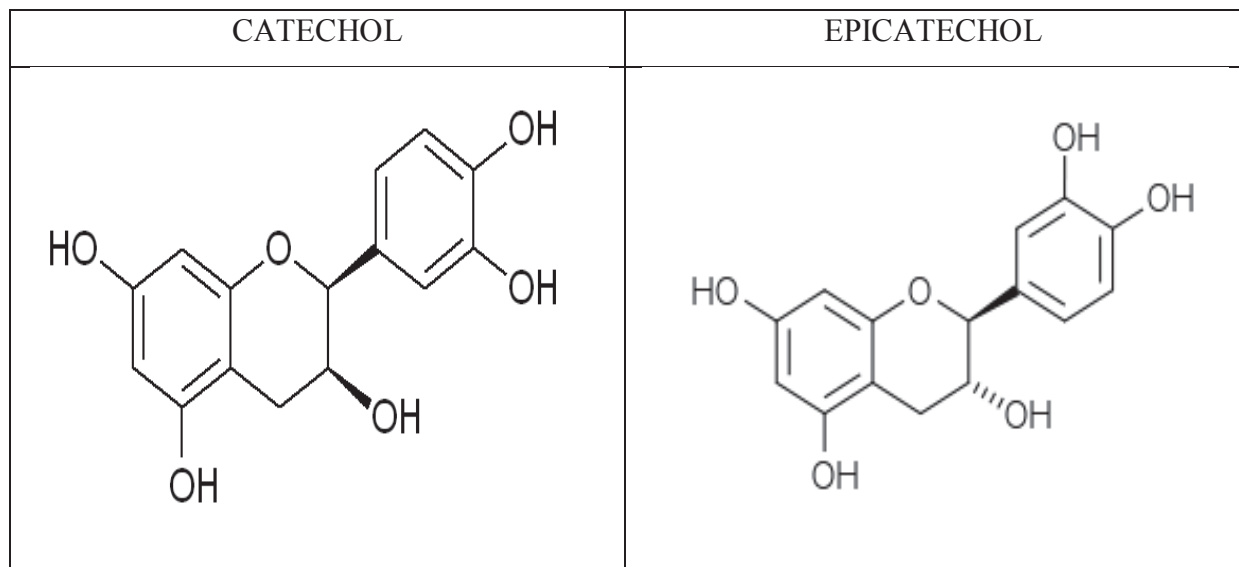
L'amentoflavone participerait au rôle antidépresseur, anti-inflammatoire et anti-hyperthermique (Ross J. 2013). La C-3-C-8'' biapigénine participerait à l'action anticancéreuse.

D/ Autres métabolites secondaires

1/ Tanins et procyanidines

Les tanins représentent 6 à 15% de la plante fraîche. Ils sont surtout de type catéchique. Ils se concentrent surtout dans les parties aériennes de la plante (fleurs et boutons floraux) et possèdent une action anti-inflammatoire et cicatrisante. Leur teneur augmente jusqu'à la floraison puis elle diminue et diffère selon l'organe (fleurs ou feuilles) (Greeson J.M. *et al.* 2001 ; Bruneton J. 2009 et Linde K. 2009).

Les procyanidines dérivent des deux précurseurs catéchol et épicatechol qui vont s'assembler en monomères (A), dimères (B) ou trimères (C) pour former la procyanidine A1, B1, B2, B3, B5, B7 et C1. A partir du millepertuis, on a isolé la procyanidine B2, dimère de l'épicatechol (Site n°2 et Ross J. 2013).



La concentration des procyanidines varie dans la plante à l'état frais, de 8% au niveau des fleurs et boutons floraux jusqu'à 12% dans les parties aériennes (Greeson J.M. *et al.* 2001).

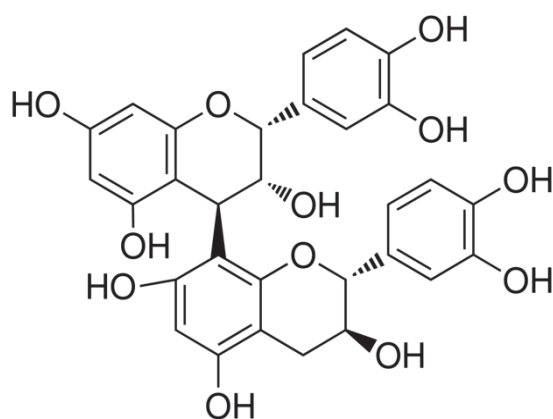


Figure 15: *Structure de la procyanidine B2 (Tomoya T. et al. 1999)*

2/ Les xanthones

On retrouve ces constituants typiques de la famille des Hypéricacées à l'état de traces dans la plante fraîche: de 0,0004% dans les feuilles et tiges à 0,01% dans les racines. Il s'agit principalement de la 1, 3, 6, 7-tétrahydroxyxanthone. (Bruneton J. 2009 et Benzie I.F.F., Wachtel-Galor S. 2011).

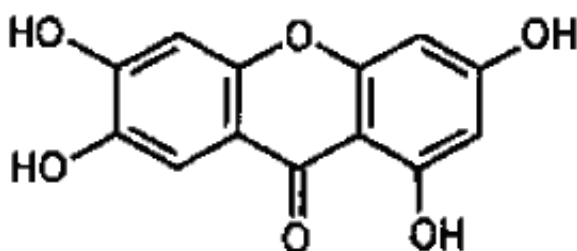


Figure 16: *1, 3, 6,7-tétrahydroxyxanthone*

3/ Divers acides

Les acides caféique, chlorogénique, férulique et gentisique sont également retrouvés à une concentration de 0,1% dans les feuilles et fleurs de la plante fraîche (Site n°2 et Linde K. 2009).

4/ Les caroténoïdes

On regroupe sous le terme de caroténoïde les carotènes et les xanthophylles.

Ce sont des pigments liposolubles responsables de la couleur jaune des fleurs. Les xanthophylles dérivent des carotènes par ajout d'atomes d'oxygène (fonctions hydroxy, cétone, époxy...). Dans le millepertuis, les caroténoïdes sont généralement trouvés sous forme époxyde et estérifiés par l'acide myristique. De cette association, on différencie trois groupes :

- Les xanthophylles dihydroxylés : la lutéine,
- Les xanthophylles dihydroxylés et diépoxydés : la violaxanthine et la lutéoxanthine,
- Les xanthophylles trihydroxylés et monoépoxydés : la trollixanthine et le trollichrome.

5/ Les acides aminés

Dans la plante fraîche, les amino-acides représentent environ 0,01% de la masse fraîche. Parmi eux, on relève la présence de GABA (0,0007% de la plante fraîche), la cystéine, la glutamine, la leucine, la lysine, l'ornithine, la proline ou encore la thréonine (Greeson J.M. *et al.* 2001).

La teneur des composés du millepertuis est variable en fonction de la localisation géographique et de la technique d'extraction. Pour les dérivés du phloroglucinol (hyperforine et adhyperforine) leur teneur est maximale dans les fruits mûrs tandis que les naphtodianthrones (hypéricine et pseudohypéricine) se concentrent surtout dans les fleurs au maximum de la floraison. De plus, l'instabilité de l'hyperforine à la lumière et à la chaleur ne garantit pas une qualité constante de l'extrait sur le long terme.

III/ RÉGLEMENTATION DU MILLEPERTUIS

A/ La législation du millepertuis

1/ En France

En France, le millepertuis ne fait pas partie des 34 plantes pouvant être vendues hors de l'officine par le décret du 15 juin 1979. Le millepertuis est une plante médicinale relevant du monopole pharmaceutique. En effet il est inscrit à la 11ème édition de la pharmacopée française à la 8^e édition de la pharmacopée européenne ainsi qu'au national formulary (USP). A ce titre on trouve la drogue sous forme divisée ou en vrac à l'officine. Les produits à base d'extrait de millepertuis peuvent être délivrés hors prescription médicale et ne peuvent être vendus qu'en pharmacie (Bruneton J. 2002 et Daovy A. 2008).

Pendant longtemps, le cadre juridique du millepertuis est resté flou. En France, en 1998, l'annexe I de la note explicative de l'agence du médicament autorise 3 indications en application par voie locale, des sommités fleuries (drogue) du millepertuis : (Bruneton J. 2009).

- Traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes.
- Brûlures superficielles, coups de soleil et érythèmes fessiers.
- Antalgique de la cavité buccale et /ou du pharynx sous forme de pastilles et collutoires.

En avril 2000, la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) interdit la vente en l'état de la plante et sanctionne toute mention sur l'étiquetage de compléments alimentaires à base de millepertuis, évoquant des propriétés antidépressives et indications thérapeutiques. La mise en vente de compléments

alimentaires à base de millepertuis mentionnant des indications thérapeutiques est illicite (Bruneton J. 2002).

Cependant elle autorise l'utilisation de millepertuis comme arôme alimentaire dans les denrées, compléments alimentaires et les boissons avec une teneur maximale en hypéricine de 0,1mg/kg (Site n°4) (Bruneton J. 2009).

- 1mg/kg dans le cas des confiseries,
- 10mg/kg dans le cas des boissons alcoolisées.

Par décision du 22 janvier 2001 publiée au Journal Officiel du 27 janvier 2001, toute préparation magistrale, hospitalière ou produit officinal divisé contenant du millepertuis, ainsi que toute préparation magistrale homéopathique de dilution inférieure ou égale à la troisième dilution hahnemannienne, de même que le millepertuis délivré en vrac, doit comporter sur le conditionnement la mention suivante :

« Attention, risque d'interaction médicamenteuse. L'association de cette préparation de millepertuis à d'autres médicaments peut entraîner une diminution de leur efficacité. A l'inverse, une interruption brutale de la prise de millepertuis peut majorer la toxicité de ces médicaments.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien. » (Site n°5).

Le journal officiel du 2 mars 2002 (site n°6), précise l'inscription du millepertuis dans la liste des médicaments à base de plantes « à usage bien défini », avec pour la voie orale l'indication thérapeutique :

- « traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires ».

Cependant la notice doit préciser :

- Qu'il s'agit « d'un traitement de courte durée pour les états de tristesse passagers accompagnés de baisse d'intérêts et de troubles du sommeil »,
- Les associations contre indiquées, déconseillées et les effets indésirables,
- La posologie : de 1 à 3 prises par jour (soit 1 à 3 mg d'hypéricine totale). Médicament réservé à l'adulte de plus de 15 ans,
- Les précautions d'emploi : Ne pas dépasser 15 jours de traitement sans avis médical, et ne pas utiliser pendant la grossesse par précaution.

Ainsi jusqu'en mars 2002 seule la voie locale était autorisée en France par des autorisations de mise sur le marché (AMM) allégées. L'obtention d'une AMM allégée repose sur les données d'un dossier bibliographique de la plante et ne nécessite pas de démontrer son efficacité clinique. Cependant ce dossier doit garantir la qualité du produit au niveau chimique et pharmaceutique.

Par la suite, le millepertuis a reçu sa première AMM allégée pour la voie orale (en tenant compte des données bibliographiques). Et elle a été accordée au laboratoire Arkopharma pour la spécialité Procalmil 250 mg d'extrait et Arkogélules millepertuis 185 mg d'extrait (site n°7).

Selon le résumé des caractéristiques du produit RCP, la posologie préconisée est de deux à trois gélules par jour pour **Arkogélules Millepertuis®** alors que pour la spécialité **Procalmil®**, la posologie recommandée est de deux comprimés par jour.

2/ En Allemagne

En 1984, le BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) reconnaît l'usage de la plante par voie orale, dans le traitement de l'humeur dépressive et de l'anxiété ainsi que l'usage interne de l'huile en cas de troubles dyspeptiques (Bruneton J. 2002).

Le millepertuis sous forme d'extrait sec est disponible en capsules, comprimés ou comprimés pelliculés à un dosage journalier compris entre 500 à 1200 milligrammes par jour dans l'indication antidépressive (Linde K. 2009).

Entre avril 2007 et mars 2008, 3,8 millions de boîtes de produits à base de millepertuis se sont écoulées en Allemagne, devant la Russie (2,2 millions) et la Pologne (1,5 million). Ces trois pays couvrent plus de 80% du marché européen. Cependant depuis 2003, presque tous les médicaments disponibles sans ordonnance ont été exclus du remboursement par le système d'assurance maladie allemande. De ce fait, le nombre d'ordonnances d'extraits de millepertuis a brusquement chuté, tandis que les extraits utilisés en automédication sont restés stables (Linde K. 2009).

3/ Aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis le millepertuis est largement utilisé en automédication, commercialisé sous forme de compléments alimentaires (Bruneton J. 2002).

B/ Les recommandations de l'ANSM

L'affaire du millepertuis a commencé en France le 1^{er} mars 2000 avec un communiqué de presse sur les risques liés à l'utilisation du millepertuis diffusé par anciennement l'AFSSAPS (devenu depuis 2012 l'ANSM, agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) (site n°8) :

1/ Chez les patients recevant un traitement médicamenteux et ne prenant pas de millepertuis

Les patients traités par indinavir (CRIXIVAN) et par extrapolation les patients traités par d'autres médicaments antirétroviraux dans le cadre d'une infection à VIH ne doivent pas prendre de millepertuis, étant donné le risque de baisse d'efficacité du traitement antirétroviral et de développement de résistances virales.

Les patients traités par un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine ne doivent pas associer de millepertuis, étant donné le risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique potentiellement grave, particulièrement chez les sujets âgés.

Il est conseillé aux patientes recevant un médicament contraceptif oral de ne pas associer de millepertuis, étant donné le risque de diminution de l'efficacité contraceptive.

Plus généralement, il paraît raisonnable de ne pas associer le millepertuis à tout autre traitement médicamenteux, étant donné le risque d'interaction médicamenteuse pouvant se traduire par une baisse d'efficacité des médicaments associés.

2/ Chez les patients recevant un traitement médicamenteux et prenant du millepertuis

Les patients recevant un traitement médicamenteux et prenant du millepertuis ne doivent pas interrompre brutalement la prise de millepertuis sans avis médical.

En effet, cette interruption peut induire une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments. Cette augmentation peut s'avérer dangereuse pour les médicaments à faible marge thérapeutique comme la digoxine, la ciclosporine, la théophylline, ou les antivitamines K.

Suite aux nouvelles données concernant les interactions médicamenteuses (induction enzymatique du CYP450) et des essais cliniques, il est demandé aux professionnels de santé :

- de questionner leurs patients sur la prise éventuelle de millepertuis,
- de les informer sur le risque d'interaction médicamenteuse,
- de rapporter les cas (portés à leur connaissance) d'interactions médicamenteuses entre le millepertuis et tout médicament au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent.

C/ Quelques spécialités médicamenteuses et posologie

1/ Organismes d'évaluation

La Commission E, mise en place par le ministère fédéral allemand de la santé (BfArM : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukt) en 1978. Elle reconnaît l'usage du millepertuis par voie orale dans « les troubles psychosomatiques, l'humeur dépressive, l'anxiété et la nervosité ainsi que les troubles digestifs sous forme d'huile ». Elle reconnaît également l'usage local d'huile de millepertuis pour soigner « les brûlures légères, les douleurs musculaires et contribuer à la cicatrisation des plaies » (Vidal, Le guide des plantes qui soignent, 2010).

En Europe, l'ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytothérapie) a été créé en 1989, et regroupe des associations nationales de phytothérapie. Elle reconnaît l'usage de la plante dans « les dépressions légères à modérées » (Vidal, Le guide des plantes qui soignent, 2010).

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) reconnaît comme « cliniquement établi » l'usage du millepertuis par voie orale dans le traitement « des dépressions légères à modérées ». Elle reconnaît comme « traditionnel » l'usage local du millepertuis pour soigner « les coupures, irritations, brûlures légères et infections virales de la peau ». (Vidal, Le guide des plantes qui soignent, 2010).

Aujourd'hui les spécialités possédant une AMM disponibles en France sont des gélules et des comprimés (contenant de 185 à 300 mg d'extrait pas prise). La posologie recommandée par les résumés des caractéristiques des produits (RCP) varie de 370 à 900 mg/j. Pour une instauration de traitement par millepertuis, la dose habituellement conseillée est de 300 mg trois fois par jour.

En Europe, l'HMPC (Herbal Medicinal Products Committee) ou Comité européen des médicaments à base de plantes a été créé par la Directive de 2004 dans l'EMA (Agence européenne du médicament). Il établit des monographies communautaires pour « les plantes médicinales d'usage bien établi » dont il évalue la balance bénéfices risques dans le cadre des

indications retenues » et pour « les médicaments traditionnels à base de plantes » (Vidal, Le guide des plantes qui soignent, 2010).

Cette monographie établit un usage :

- Défini dans le traitement symptomatique d'épisodes dépressifs modérés,
- Traditionnel dans la neurasthénie, inflammation de la peau, cicatrisant des petites blessures.

Cette monographie préconise, dans le traitement de la dépression, que les extraits secs utilisés doivent renfermer au minimum, 2% d'hyperforine, 6% de flavonoïdes et 0,1 à 0,3% d'hypericine totale. La posologie varie de 800 mg à 1200 mg pendant 4 semaines minimum (Bruneton J. 2009).

2/ Séchage et drogue

Le séchage et le conditionnement sont des étapes fondamentales qui conditionneront la qualité de la sommité fleurie recueillie. Après la récolte, il faut laisser sécher les sommités et les feuilles en une seule couche. Le séchage se réalise dans une pièce à 30-40 °C, à l'obscurité les composés actifs se dégradant à la lumière. A l'issue de ce processus (qui dure environ une semaine) il ne doit rester que 8% d'humidité contre les 75% que renferment les fleurs au début. En effet, un taux d'humidité trop élevé engendre la prolifération de champignons rendant la récolte inconsommable. Pour 1 kg de plante sèche, il faut récolter 2,4 à 3,3 kg de plantes fraîches (Le millepertuis commun, Guide de production sous régie biologique, 2005).

La drogue végétale correspond à la partie utilisée de la plante. Concernant *Hypericum perforatum*, on en utilise les sommités fleuries, entières ou fragmentées, récoltées pendant la floraison. Elles sont ensuite séchées en bouquets (Daovy A. 2008).

3/ Commercialisation de spécialités à l'officine

Les sommités fleuries peuvent être utilisées sous forme :

- D'infusion,
- D'extrait fluide,
- D'huile de millepertuis,
- De préparations pharmaceutiques.

Il existe aussi sous formes homéopathiques : en gouttes buvables, teinture mère, topique, granules et doses.

Spécialités à usage interne, commercialisées en France

L'AMM de ces spécialités selon le résumé des caractéristiques du produit est « traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires ».

Arkogélules Millepertuis® (laboratoire Arkopharma, France): gélules de 185 milligrammes d'extrait sec hydroalcoolique de millepertuis. Sa posologie est d'une gélule deux à trois fois par jour (Vidal, 2014).

Elusanes Millepertuis® (laboratoire Pierre Fabre, France) : gélules de 300 milligrammes d'extrait sec hydroalcoolique de millepertuis. Sa posologie est d'une gélule deux à trois fois par jour.

Mildac® (laboratoires Médiflor du groupe Merck Médication Familiale, France) : comprimés dosés à 300 milligrammes d'extrait sec méthanolique de millepertuis. Sa posologie est d'un à trois comprimés par jour à répartir en trois prises dans la journée.

Mildac® : comprimés de 600 milligrammes d'extrait sec de millepertuis. Ce médicament a fait l'objet d'une AMM allégée en 2009. La posologie de ce médicament est d'un comprimé de 600 milligrammes par jour selon le RCP.

Procalmil® (laboratoire Arkopharma, France) : comprimés de 250 milligrammes d'extrait sec hydroalcoolique de millepertuis. Sa posologie est d'un comprimé matin et soir.

Prosoft® (laboratoire Mayoly Spindler, France) : comprimés de 300 milligrammes d'extrait sec hydroalcoolique de millepertuis. Sa posologie est d'un comprimé deux à trois fois par jour.

Spécialités à usage externe commercialisées en France

Cicaderma® (laboratoire Boiron, France) : pommade composée des sommités fleuries de *Calendula officinalis*, *Hypericum perforatum*, *Achillea millefolium*. Selon le RCP ce médicament homéopathique est « traditionnellement utilisé dans les plaies, les brûlures superficielles de faible étendue et les piqûres d'insectes ». La posologie est d'une application deux à trois fois par jour sans dépasser une semaine de traitement.

Phytosun aroms millepertuis® (laboratoire omega-pharma, France) : Extrait lipidique utilisé pour calmer les rougeurs après une exposition au froid ou au soleil et en frictions pour les contractures.

PARTIE 2 : LA PHARMACOLOGIE DU MILLEPERTUIS

I/ METABOLISME

La pharmacocinétique de l'hyperforine, l'hypéricine, et la pseudo-hypéricine - les composants majeurs des extraits, présumés être responsables des effets pharmacologiques - a été étudiée chez des volontaires sains après administration de trois extraits secs d'*Hypericum perforatum* (Russo E. *et al.* 2013).

Après l'administration orale unique de doses (300 mg ; 900 mg et 1800 mg) d'extrait d' *Hypericum perforatum* (0,3% hypéricine), les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) d'hypéricine de 1,4 ; 4,1 et 14,2ng/ml ont respectivement été atteintes après 4,6 h. Bien que la biodisponibilité de l'hypéricine soit de 14 %, la concentration thérapeutique de l'hypéricine dans le cerveau reste inconnue et il a été suggéré que les concentrations cérébrales n'atteignent que 5% des concentrations plasmatiques (Russo E. *et al.* 2013).

D'autres études pharmacocinétiques ont également été menées en utilisant un extrait *Hypericum perforatum* LI 160: 300 mg d'extrait sec standardisé de 0,24 à 0,32 % en pseudo-hypéricine). Des doses uniques de 300 mg, 900mg et 1800 mg ont été administrées. Les concentrations plasmatiques maximales de pseudohypéricine de 2,7 ; 11,7 et 30,6 ng/ml, ont respectivement été retrouvées au bout de 0,4-0,6 h avec une biodisponibilité de 21%.

Par la suite, il a été rapporté qu'après l'administration orale de 300 mg, 600 mg et 1200 mg de deux extraits éthanoliques différents (contenant 0,5% et 5 % d'hyperforine), les C_{max} d'hyperforine étaient atteintes après 2,8-3,6 h (Russo E. *et al.* 2013).

Malgré le profil pharmacocinétique peu favorable d'*Hypericum perforatum*, la faible biodisponibilité (15-20%) et la faible pénétration de la barrière hémato-encéphalique (BHE), des effets thérapeutiques ont été observés suite à une période de 6 semaines de traitement. Les antidépresseurs conventionnels, avec de meilleurs profils pharmacocinétiques, requièrent une période de traitement similaire avant que l'on puisse observer les effets thérapeutiques.

CYTOCHROME P450

Le métabolisme de l'hyperforine, l'un des composants pharmacologiquement les plus actifs, a été caractérisé *in vitro* en utilisant des microsomes hépatiques humains et des enzymes hétérologues recombinantes du cytochrome P450. Au total 57 métabolites d'hyperforine ont été détectés. Parmi ceux-ci, six ont été identifiés comme monohydroxylations (M1-M6), tandis que les autres ont été formés par deux ou plusieurs hydroxylations, par l'intermédiaire d'une déshydrogénation, ou par des combinaisons de ces réactions. Hokkanen *et al.* indiquent un rôle central des familles CYP2C et CYP3A dans le métabolisme de l'hyperforine. En outre, il a été récemment montré que l'hyperforine inhibe l'activité du CYP2D6 (Hokkanen J. *et al.* 2011).

Les inducteurs du CYP P450 accélèrent le métabolisme de nombreux médicaments. L'effet du millepertuis sur le CYP3A4 a été étudié en détail. Par exemple son administration pendant 2 semaines par voie orale affecte beaucoup plus le métabolisme du midazolam que par voie intraveineuse. Les auteurs suggèrent qu'il agit principalement via l'induction du CYP3A4 intestinale et non hépatique (Wang Z. *et al.* 2001 et Dresser G.K. *et al.* 2003).

GLYCOPROTÉINE P

Cette glycoprotéine est l'un des plus importants transporteurs transmembranaires chez les humains. Elle est largement retrouvée, distribuée et exprimée dans l'épithélium intestinal, les hépatocytes, les cellules tubulaires proximales rénales, les glandes surrénales et les cellules endothéliales comprenant la barrière hémato-encéphalique. Ces localisations particulières et spécifiques suggèrent un rôle actif dans l'élimination du médicament et dans son absorption.

Au niveau intestinal, *Hypericum perforatum* induit la synthèse de la glycoprotéine P ce qui a pour conséquence de réduire l'absorption des médicaments, tandis qu'au niveau rénal celle-ci entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire des médicaments. Le premier effet notable a été signalé par Hennesy *et al.* qui ont remarqué que dans l'intestin de volontaires sains, le millepertuis peut réduire (lors d'un traitement chronique) ou augmenter (après un arrêt brutal) les concentrations plasmatiques des substrats de la glycoprotéine P comme la digoxine, la fexofénadine et le talinolol (Russo E. *et al.* 2013).

Enfin, l'hyperforine semble être la principale molécule responsable de l'induction des enzymes du CYP P450 et de la glycoprotéine P. Les résultats cliniques indiquent que la concentration en hyperforine détermine l'importance des interactions millepertuis-médicaments car les extraits contenant peu d'hyperforine exercent peu d'effets sur le CYP et la glycoprotéine P (Will-Shahab L. *et al.* 2009).

II / MÉCANISMES D' ACTIONS DU MILLEPERTUIS

A/ Dans la dépression

Bien que le millepertuis ait fait l'objet d'études scientifiques approfondies dans les deux dernières décennies, il subsiste encore beaucoup de questions en suspens concernant sa pharmacologie et son mécanisme d'action dans l'activité antidépressive. Plusieurs composants du millepertuis pourraient par synergie contribuer à cette action. Les études *in vitro* permettent de comprendre comment les constituants du millepertuis exercent leur action pharmacologique antidépressive. Ils agissent sur les neuromédiateurs par inhibition de la recapture neuronale, du catabolisme des monoamines et du blocage de certains récepteurs. Actuellement, c'est l'hyperforine qui est considérée comme le protagoniste majeur de cette activité.

1 / Inhibition des Monoamines Oxydases et Catéchol-O-Méthyl Transférase

Les flavonoïdes et les xanthones seraient en grande partie responsables de l'activité inhibitrice (IMAO et ICOMT). Cependant les concentrations présentes dans le cerveau paraissent beaucoup trop faibles pour avoir un impact clinique significatif, et aucune activité IMAO n'a pu être mise en évidence *in vivo* (chez le Rat). L'hypéricine - dont l'activité inhibitrice initialement conférée n'a pu être démontrée par les dernières études - est faiblement absorbée et traverse très mal la barrière hémato-encéphalique. Cela laisse penser que d'autres molécules et d'autres mécanismes participent aux propriétés antidépressives de la plante (Bruneton J. 2009).

2 / Inhibition de la recapture des neurotransmetteurs

- Rôle de l'hyperforine

Au début de la recherche *in vitro*, les études suggèrent que l'inhibition de l'enzyme MAO par les extraits de millepertuis constituait le principal mécanisme antidépresseur. Cependant, bien que plusieurs études aient démontré que des inhibiteurs de la MAO sont présents dans les extraits de millepertuis (hypéricine, flavonoïdes, xanthones), leurs concentrations efficaces sont trop faibles pour expliquer les effets antidépresseurs en clinique. A partir d'expériences *in vitro*, les recherches ont montré en particulier que l'hyperforine et l'adhyperforine sont des inhibiteurs de la recapture synaptosomale de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine avec une affinité approximativement équivalente (inhibition non sélective) (Butterweck V. 2003).

Singer et ses collègues ont comparé l'hyperforine au citalopram et ont mis en évidence une cinétique non compétitive de l'hyperforine concernant la recapture de la sérotonine. Les auteurs suggèrent donc qu'elle n'agirait pas directement en bloquant la recapture par compétition avec les monoamines et que contrairement aux antidépresseurs de synthèse comme les ISRS, cette inhibition n'est pas compétitive (Singer A. *et al.* 1999). Ces auteurs proposeraient que, par sa capacité à moduler la membrane des neurones, l'hyperforine semble augmenter les taux sodiques intracellulaires perturbant ainsi la recapture des neurotransmetteurs au niveau des synapses.

- Effets cellulaires et moléculaires de l'hyperforine

Des travaux récents ont permis de mieux cerner l'action de cet inhibiteur sur la recapture des neurotransmetteurs. En effet un rôle majeur dans la régulation des concentrations cellulaires du calcium et du sodium a été identifié.

Comme la plupart des antidépresseurs de synthèse l'hyperforine interfère avec la capture neuronale de sérotonine (5-HT), noradrénaline (NA) et dopamine (DA). Tandis que les antidépresseurs de synthèse sont des inhibiteurs compétitifs des protéines transportrices, l'hyperforine réduit la recapture des monoamines en élevant la concentration intracellulaire de

sodium (Na^+), et par ce moyen diminuant le gradient de sodium comme force motrice de ces transporteurs de neurotransmetteurs.

L'hyperforine provoque l'ouverture des canaux TRPC6. Des études du groupe de Treiber K. avaient démontré que l'hyperforine provoquait des augmentations concentration-dépendantes de Na^+ de 0,72 μM et de Ca^{2+} de 1,16 μM . L'influx de Ca^{2+} et de Na^+ induits par l'hyperforine n'était pas observé par l'intermédiaire de canaux voltage-dépendants sodiques ou calciques (Treiber K. *et al.* 2005).

Le même groupe a identifié la cible de l'hyperforine comme étant le canal cationique non sélectif TRPC6 (Transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6). L'hyperforine provoquait l'entrée de sodium et de calcium et des courants dans des cellules exprimant le TRPC6. Les courants sodiques et la rupture par la suite des gradients sodiques membranaires peuvent constituer le fondement de l'inhibition de la recapture des amines. L'entrée de cations induite par l'hyperforine était très sélective et liée à TRPC6. Elle était supprimée dans des cellules exprimant un mutant négatif dominant de TRPC6, tandis que des canaux phylogénétiquement proches, comme TRPC3, étaient non affectés (Leuner K. *et al.* 2007).

De plus, l'hyperforine induit la pousse axonale comme le facteur de croissance des nerfs (NGF) de façon TRPC6-dépendante. Ces résultats sont en faveur d'un rôle des canaux TRPC dans l'extension des neurites (axones ou dendrites) et identifient l'hyperforine comme le premier outil pharmacologique sélectif pour étudier la fonction de TRPC6. Les canaux TRPC sont largement exprimés dans le cerveau. TRPC1, TRPC3, et TRPC6 sont activés par le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et affectent la morphologie des cônes de croissance et la pousse axonale dans des cultures primaires de neurones (Leuner K. *et al.* 2007).

En 2013, Leuner et ses collègues ont démontré que l'hyperforine module la morphologie des épines dendritiques dans les neurones pyramidaux des zones CA1 et CA3 de cultures hippocampiques par l'intermédiaire de l'activation de canaux TRPC6. L'hyperforine génère également des courants calciques transitoires intracellulaires et des courants entrants dépolarisants sensibles au La^{3+} , un bloqueur du récepteur canal cationique TRPC. Cet effet ressemble ainsi aux actions du BDNF dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe. Ces

résultats suggèrent que l'action antidépressive du millepertuis est médiée par un mécanisme similaire au BDNF (Leuner K. *et al.* 2013).

Dans un autre travail, ce même groupe a montré que plusieurs mécanismes sont impliqués dans les changements de plasticité synaptique médiés par les TRPC6 dans les cellules PC12 et les cultures primaires de neurones hippocampiques. En effet, l'influx de calcium via les canaux TRPC6 active différentes voies intracellulaires parmi lesquelles la voie Ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinases, la voie phosphatidylinositide 3-kinase/protein kinase B, et la voie CAMKIV dans les deux types cellulaires, conduisant à la phosphorylation de cAMP-response element binding protein (CREB) (Heiser J.H. *et al.* 2013). Or la phosphorylation de CREB intervient dans le mécanisme d'action des antidépresseurs classiques (Koch J.M. *et al.* 2002).

3/Interactions de l'activité d'autres neurotransmetteurs : GABA, glutamate

L'étude de Chatterjee *et al.* en 1998 montre une inhibition de la recapture de ces neurotransmetteurs. Pour cela, les auteurs ont étudié l'impact de trois extraits (1. Methanolique, 2. au CO2 enrichi en hyperforine et 3. hyperforine pure) sur l'activité gabaergique et glutamatergique. L'extrait au CO2 supercritique (sans naphthodianthrones et flavonols, et contenant environ 40 % de phloroglucinols) ainsi que l'extrait en hyperforine pur ont montré un potentiel élevé (dix à vingt fois supérieur à l'extrait de hydrométhanolique conventionnel) dans l'inhibition de la recapture de la 5-HT, DA, NA, GABA et le glutamate. Cette puissance plus élevée serait liée au taux de phloroglucinol contenu dans l'extrait (Chatterjee S.S. *et al.* 1998).

Le millepertuis possède un large spectre d'activité et est à ce jour le seul « antidépresseur » capable d'inhiber la recapture de 5 neurotransmetteurs avec une efficacité comparable. Il semblerait cependant qu'il n'agisse pas seulement d'un effet de l'hyperforine mais que ce composé agirait en synergie avec d'autres composés présents dans les extraits.

4/ Liaison du millepertuis sur les récepteurs centraux

- Benzodiazépines (BZD)

En 1997, Baureithel et son équipe étudient *in vitro*, l'affinité de l'amentoflavone sur les récepteurs aux benzodiazépines en utilisant un extrait méthanolique de fleur d'une part et de feuille d'autre part. Pour cela, ils utilisent un antagoniste compétitif des récepteurs aux benzodiazépines (GABA-A), le flumazénil, et concluent à une inhibition de la liaison du flumazénil sur son récepteur. On notera que cette inhibition est plus marquée en présence de l'extrait méthanolique de fleur, ce qui laisse penser que les feuilles renferment peu ou pas d'amentoflavone. De plus, les auteurs ont constaté que le pouvoir inhibiteur de l'amentoflavone est moindre lorsqu'elle est utilisée seule, ce qui confirme une action synergique des composants de la plante. (Baureithel K.H. *et al.* 1997) Ces résultats ont été confirmés quelques années plus tard en 2002, par Butterweck *et al.* qui ont attesté l'affinité de la molécule pour les récepteurs aux BZD.

L'extrait brut de millepertuis montre une forte affinité pour les récepteurs GABAergiques et il a été montré que l'amentoflavone (flavonoïdes), se lie au site de fixation des benzodiazépines avec une grande affinité (IC₅₀= 15 nM) (Bruneton J. 2009).

- Autres récepteurs

En 2002 Butterweck *et al.* ont étudié l'affinité des divers composants d'*Hypericum perforatum* pour une grande variété des récepteurs. Dans cette étude l'inhibition est significative si le composant étudié inhibe plus de 50 % de la liaison d'un ligand spécifique sur son récepteur à la concentration de 10 µmol/L. De plus, il semblerait que l'amentoflavone ait une forte affinité pour les récepteurs GABAergiques et qu'elle soit capable d'inhiber la liaison d'un ligand spécifique au récepteur des BZD. (Butterweck V. *et al.* 2002). Butterweck et ses collègues émettent l'hypothèse d'une action synergique entre les différents composés, responsables de l'efficacité antidépressive de millepertuis. Le tableau suivant regroupe les différents récepteurs impliqués dans l'action antidépressive.

MOLÉCULE	RÉCEPTEURS	% D'INHIBITION A 10MICROMOL/L
BIFLAVONOIDES		
Amentoflavone	5-HT1D (sérotonine)	85
	DELTA (opioïdes)	75
	BZD (GABA)	98
PHLOROGLUCINOLS		
Hyperforine	D1 (dopamine)	57
	D5 (dopamine)	63,37
NAPHTODIANTHRONES		
Hypéricine	D3 (dopamine)	83,09
	D4 (dopamine)	69,86
	BETA1 (noradrénaline)	92,21
	BETA2 (noradrénaline)	92,32
Pseudohypéricine	D3 (dopamine)	80,07
	D4 (dopamine)	81,07
FLAVONOIDES		
Miquelianine	ALPHA2C (noradrénaline)	59,60
	M2 (acétylcholine)	53,75
	M5 (acétylcholine)	55,20
Rutine	ALPHA2C (noradrénaline)	52,81
	M5 (acétylcholine)	53,82
Quercétine	D4 (dopamine)	59,43
Hyperoside	ALPHA2A (noradrénaline)	60,86

Figure 17 : *Effets des composés isolés à partir d'Hypericum sur divers récepteurs. Les données présentent le pourcentage moyen d'inhibition obtenu avec les molécules impliquées dans le cas où l'inhibition est de plus de 50% de la liaison d'un ligand spécifique sur son récepteur (Butterweck V. et al. 2002)*

5/ Mécanismes impliquant les cytokines

L'hypersécrétion de cytokines pourrait être impliquée dans la survenue et le maintien des troubles dépressifs. Des études *in vitro* ont suggéré une inhibition par l'hyperforine de la libération des cytokines comme l'interleukine-6 induite par la substance P (SP), et sur la liaison de la SP sur les récepteurs neurokinine-1 (NK1). L'hypersécrétion de l'IL-6 peut stimuler la libération de cortisol, une hormone jouant un rôle important dans la dépression majeure lorsque sa concentration est élevée (Jeffrey M. *et al.* 2001).

En 2004 Gobbi *et al.* ont montré que l'hyperforine à 1 µg/ml inhibe significativement (42% ±11%) la libération d'IL-6 induite par la substance P. L'étude utilise le sel de dicyclohexylammonium (DCHA) d'hyperforine (non dégradé à l'air et la lumière). En revanche elle n'a pas d'effet sur la liaison de la substance P aux récepteurs NK1. L'hyperforine participe donc à la suppression de la libération de l'interleukine 6, une substance liée à la dépression en modulant la libération de cortisol. L'hyperforine-DCHA a également inhibé la libération d'IL6 induite par le lipopolysaccharide (LPS) (Gobbi M. *et al.* 2004).

Cependant les concentrations *in vitro* pour inhiber la libération de cytokine IL6 induite par le LPS chez le rat et l'homme, sont d'un ordre de grandeur plus élevé que les niveaux d'hyperforine mesurés dans le plasma des rats ou des humains traités avec des doses pharmacologiquement actives de millepertuis ou d'hyperforine-DCHA . Au vu des résultats *in vitro* et des études pharmacocinétiques, il est possible que d'autres composés comme l'hypericine ou les flavonoïdes participent à l'inhibition de la libération d'IL-6 (Gobbi M. *et al.* 2004).

6/ Modification de la densité des récepteurs sérotoninergiques et bêta adrénergiques

In vivo le millepertuis conduit à une régulation négative des récepteurs bêta-adrénergiques (diminution de la densité) et une régulation à la hausse des récepteurs de la sérotonine (augmentation de la densité) dans le cortex frontal de Rat et provoque des perturbations dans les concentrations de neurotransmetteurs. Dans les études utilisant l'épreuve de la nage forcée chez le rat et de la suspension par la queue chez la souris, les

extraits de millepertuis induisent une réduction significative de l'immobilité qui est observée également après administration des antidépresseurs classiques (Butterweck V. 2003).

Contrairement à la plupart des antidépresseurs qui régulent à la baisse la densité des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ après une administration chronique, *Hypericum* a montré une régulation à la hausse de ces récepteurs. Cependant, il est notable qu'un extrait riche en hyperforine n'a pas régulé à la hausse les récepteurs 5-HT₂, mais a même provoqué une régulation négative. Ceci suggère que différents constituants de millepertuis peuvent réguler à la hausse les récepteurs 5-HT₂. Ainsi, une étude a montré que les xanthones induisent une régulation positive des récepteurs 5-HT₂ (Pradeep J.N. 2001).

7/ Un rôle du sommeil paradoxal ?

L'activité de *Hypericum perforatum* sur le sommeil (polysomnographie) chez des sujets sains contrôlée par *placebo* a été étudiée par Sharpley et son équipe en 1998. Les deux doses de *Hypericum* utilisées ont significativement augmenté la latence d'apparition du premier épisode de sommeil paradoxal (en anglais REM rapid eye movement ou mouvement oculaire rapide) caractéristique de ce stade de sommeil paradoxal. Cette conséquence n'a eu aucun effet sur l'architecture du sommeil. Cette étude suggère que, comme plusieurs autres classes d'antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine oxydase, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine), le millepertuis augmente la latence du sommeil paradoxal (REM Sleep) (Sharpley A.L. *et al.* 1998).

Les recherches soulèvent la possibilité que son mécanisme d'action pharmacologique peut être similaire à celle des antidépresseurs classiques. Mais d'autres études sont encore nécessaires pour déterminer si cet effet peut rendre compte de sa capacité à augmenter la latence REM.

B/ Dans d'autres pathologies

1/ Action anti-inflammatoire du millepertuis

Dans l'étude de Hammer *et al.* en 2010, les auteurs ont utilisé une combinaison de quatre constituants bioactifs putatifs de l'activité anti-inflammatoire, appelé le « système 4 composants » (amentoflavone, quercétine, l'acide chlorogénique et pseudohypéricine) qui interagissent en synergie pour expliquer l'activité anti-inflammatoire dans les macrophages RAW 264.7 de souris. La stimulation du LPS (lipopolysaccharide) a été utilisée pour modéliser une réponse inflammatoire. Le « système 4 composants » et la fraction *H. perforatum* (contenant la pseudohypéricine, l'hypéricine et l'hyperforine) ont été utilisés comme traitements inhibiteurs de la prostaglandine E2 (PGE2) dont la production est induite par la stimulation du LPS.

Afin d'analyser les gènes cibles, une analyse de transcriptome (GeneChips Affymetrix) ainsi qu'une PCR (réaction en chaîne par polymérase) quantitative en temps réel ont été effectuées.

Parmi les gènes cibles, on retrouve principalement ceux codant pour la Janus Kinase (JAK) et ceux codant pour la voie des eicosanoïdes, qui pourraient en partie expliquer la réduction de PGE2 observée avec les deux traitements après stimulation du LPS. Dix gènes peuvent être des cibles particulièrement importantes et sont impliqués dans les voies de signalisation de l'inflammation : la voie des JAK-STAT et la voie des eicosanoïdes.

En effet, la COX-2 est spécifiquement apparue comme une cible majeure pour la fraction et le « système 4 composants » dans des conditions de stimulation du LPS. De plus, les voies conduisant à l'expression de la COX-2 sont affectées par les deux traitements. Mais c'est la voie JAK-STAT qui a été identifiée comme la plus importante pour l'activité de *H. perforatum*. Cependant, il faut noter que la fraction *Hypericum* était beaucoup plus active que « le système 4 composants » à la fois dans les groupes avec et sans stimulation LPS. Il est possible qu'un constituant de la fraction puisse aider à l'absorption d'un autre constituant clef de la fraction *H. perforatum* (Hammer K.D.P. *et al.* 2010).

En 2011, Huang et son équipe ont comparé l'action inhibitrice des extraits éthanoliques de différentes espèces d'*Hypericum* sur les prostaglandines E2 (PGE2) et le monoxyde d'azote (NO) induite par la stimulation du LPS dans les macrophages RAW 264.7 de souris.

Parmi ces extraits, ceux fabriqués à partir *H. perforatum* et *H. gentianoides* ont démontré une efficacité globale plus forte. En effet, les quatre composés (amentoflavone, quercétine, l'acide chlorogénique et pseudohypéricine) ont représenté une part importante de l'activité inhibitrice de l'extrait sur la libération de PGE2, NO, du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF), et l'interleukine 1beta (IL 1b) à partir des macrophages.

Les auteurs ont identifié la pseudohypéricine comme le facteur le plus important du potentiel anti-inflammatoire. Cependant, ils ont constaté que les fractions lipophiles riches en acylphloroglucinols (hyperforine et adhyperforine) de l'extrait *H. gentianoides*, ont aussi puissamment diminué les taux de PGE2 et de NO.

En conclusion, l'étude a établi qu'un autre groupe de principaux constituants anti-inflammatoires étaient présents dans *H. gentianoides*, tout en indiquant que la combinaison des quatre composés précédemment identifiés était déterminante dans le potentiel anti-inflammatoire d' *H. perforatum* (Huang N. *et al.* 2011).

2/ Action préventive dans la maladie d'Alzheimer

L'hyperforine jouerait un rôle dans la dégradation du précurseur du peptide amyloïde (APP amyloid precursor protein), un des protagonistes impliqués dans la maladie d'Alzheimer. Celle-ci se traduit par des troubles cognitifs et au niveau cellulaire par :

- Une dégénérescence neurofibrillaire.
- La formation de plaques séniles.

Parmi ces plaques, on retrouve essentiellement le peptide beta amyloïde (A-beta). Celui-ci, via l'intervention d'enzymes protéolytiques (les sécrétases bêta et gamma) est formé à partir de l'APP. Quant à la sécrétase alpha, elle empêche la formation du peptide amyloïde et forme un dérivé (sap). *In vitro*, l'hyperforine régule le métabolisme de l'APP,

probablement par la voie des alpha-sécrétases et exercerait une action neuroprotectrice contre le peptide A-bêta (Bouron A., Lorrain E. 2013).

Chez le Rat, Griffith et son équipe ont identifié un rôle protecteur de l'hyperforine (suite à la co-injection de fibrilles A-Beta + hyperforine, dans la zone du gyrus denté de l'hippocampe) en réduisant la taille des dépôts amyloïdes. L'hyperforine agirait en limitant la production d'espèces réactives de l'oxygène et semble capable de réduire la formation du peptide. Selon les auteurs l'hyperforine peut être un candidat thérapeutique et constituer une alternative intéressante dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (Griffith T.N. *et al.* 2010).

3/ Action anticancéreuse

L'hypéricine possède une activité contre les leucémies chez l'homme, les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes nasopharyngés, les carcinomes et fibroblastes mammaires chez la Souris. Plusieurs études *in vitro* et *in vivo*, ont prouvé l'importance de l'hypéricine dans la photochimiothérapie. Par ses propriétés photosensibilisantes et en présence d'oxygène, l'hypéricine génère des radicaux superoxyde comme l'oxygène singulet capable de combattre les cellules tumorales par apoptose. De plus, l'hypéricine semble inhiber le récepteur du facteur de croissance EGF (epidermal growth factor) ainsi que l'activité de la tyrosine kinase PTK (protein tyrosine kinase) (Vattikuti U.M.R., Ciddi V. 2005).

L'hyperforine active aussi l'apoptose des cellules par l'intermédiaire des mitochondries, lorsqu'elle est ajoutée à des cellules MT-450. *In vivo*, l'hyperforine inhibe la croissance du carcinome du sein similairement au paclitaxel, et sans aucun signe de toxicité aiguë (Vattikuti U.M.R., Ciddi V. 2005).

En 2013, Ocak et ses collègues ont étudié les effets de l'hypéricine sur l'expression et la régulation des gènes des métalloprotéases (A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs ADAMTS) ADAMTS8 et ADAMTS9 dans les cellules MCF7 du cancer du sein. Ici, les cellules ont été séparément exposées à 2, 10 et 50 µl / ml d'hypéricine. Après 24 heures, l'ARN a été isolé et converti en ADNc. Les niveaux d'expression des gènes ADAMTS8 et ADAMTS9 ont été évalués en utilisant la réaction en chaîne par polymérase (PCR). L'expression des gènes ADAMTS9 dans les cellules MCF7 ont

été augmentées de 1,8 à 3,6 fois avec l'utilisation de 2 et 10 µl / ml d'hypéricine, et ont diminué de 0,7 fois avec l'utilisation de 50 µl / ml. Une apoptose rapide a été observée dans les cellules cancéreuses lorsque l'hypéricine a été utilisé à une dose ≥ 50 µl / ml. Il n'y avait aucune variation significative de l'expression d'ADAMTS8.

En conclusion, l'augmentation de l'expression d'ADAMTS9 peut être un acteur central dans la prévention de métastases du cancer du sein et de l'apparition d'un effet suppresseur de la tumeur (Ocak Z. *et al.* 2013).

Les facteurs de transcription « Nuclear Factor-kB (NF-kB) » sont bien connus pour leur rôle central dans les maladies inflammatoires. Par ailleurs, une régulation aberrante du NF-kB est observée dans différents types de cancers. Dans l'étude de Vandebogaerde et de Witte en 1995, *Hypericum* pourrait inhiber le facteur nucléaire NF-kB, l'interrupteur des circuits de l'inflammation et de l'angiogenèse inflammatoire (Russo E. *et al.* 2013).

4/ Action antivirale du millepertuis

Il semblerait que cette activité soit liée à l'hypéricine et la pseudohypéricine (les naphthodianthrones). L'hypéricine est, un agent photosensibilisant bien connu, utilisé dans les thérapies photodynamiques des infections cancéreuses. Pour une efficacité optimale, le virus a besoin d'une surface cellulaire : enveloppe virale. Les naphthodianthrones exercent une activité antivirale sur certains virus enveloppés comme les herpes virus simplex type I et II, influenza virus et les rétrovirus comme le VIH. L'hypéricine est également capable d'inactiver le MCMV (murine cytomégalovirus) (Vattikuti U.M.R., Ciddi V. 2005).

Le mécanisme d'action comprend :

- La photo-activation de l'hypéricine, qui entraîne la formation d'oxygène singulet dans les mitochondries et l'inhibition de la succinoxydase,
- La liaison de l'hypéricine à la membrane lipidique du virus par inhibition de la fusion virale et de la formation de syncytium,
- L'action directe contre la capsid du virus par inhibition de la mobilité,

- L'inhibition de la phosphorylation de la protéine kinase C impliquée dans le récepteur de la glycoprotéine CD4 avec ralentissement de l'activité proliférative des cellules a été mise en évidence pour lutter contre le VIH,
- L'inhibition de la tyrosine kinase. Le domaine C de CD4 recrute la tyrosine kinase qui est essentielle pour l'activation de nombreuses molécules impliquées dans les voies de signalisation des lymphocytes T activés (Russo E. *et al.* 2013).

III/ EFFICACITE DES EXTRAITS D'HYPERICUM PERFORATUM

Les extraits d'*Hypericum perforatum* ont depuis longtemps été reconnus comme un traitement pour la dépression. Plusieurs études publiées et méta-analyses ont démontré l'efficacité et une bonne tolérance des extraits dans la dépression légère à modérée. Cependant, puisque les constituants de l'extrait *Hypericum* diffèrent entre les différents fabricants, l'efficacité ne peut être extrapolée d'un extrait à l'autre. Toutefois, les extraits WS 5572, LI 160, WS 5570 et ZE 117 se sont révélés être plus efficaces que le *placebo* avec au moins la même efficacité et une meilleure tolérance par rapport aux antidépresseurs classiques.

Parmi les différents extraits disponibles, LI 160, avec un contenu en hypéricine de 0,72 à 0,96 mg (contenu inconnu en hyperforine) à une dose de 900 mg, a été le plus fréquemment utilisé dans les études.

Récemment une méta-analyse de Linde *et al.* portant sur vingt-neuf essais, a été publiée en 2008, regroupant 5 489 patients. La posologie journalière du millepertuis, dans la plupart des essais, était comprise entre 500 et 1200 milligrammes. Les antidépresseurs utilisés pour la comparaison étaient la fluoxétine, la sertraline, l'imipramine, le citalopram, la paroxétine, la maprotiline et l'amitriptyline. Les résultats ont montré que les extraits de millepertuis utilisés avaient une efficacité supérieure au *placebo* chez les patients présentant une dépression caractérisée et ils avaient une efficacité similaire aux antidépresseurs standards. Linde *et al.* ont conclu que le traitement de la dépression légère à modérée avec l'extrait de millepertuis est justifié, tandis que dans les dépressions sévères, les données sont insuffisantes pour conclure (Linde K. *et al.* 2008).

Les principaux essais cliniques cités ci-dessous utilisent des extraits de millepertuis ou des préparations commerciales regroupés dans le tableau suivant :

<u>EXTRAITS</u>	<u>COMPOSITION</u>
LI 160 (Jarsin 300)	Extrait méthanolique (80%) standardisé à 0,12-0,28% d'hypéricine
WS 5570	Extrait sec d'Hypericum Herba standardisé à 0,12-0,28% d'hypéricine et 3-6% d'hyperforine
WS 5572	Extrait standardisé à 5% d'hyperforine
WS 5573	Extrait standardisé à 0,5% d'hyperforine
ZE 117	Extrait méthanolique (60%) standardisé à 0,2% d'hypéricine
STEI 300	Extrait méthanolique (60%) standardisé à 0,2-0,3% d'hypéricine et 2-3% d'hyperforine
Esbericum	Extrait méthanolique (60%)
LoHyp-57	Extrait méthanolique (60%)

Dans la majorité des extraits, la composition en hypéricine est bien standardisée. Cependant, les taux varient d'un extrait à l'autre et d'une étude à l'autre. Par conséquent, les résultats d'une étude clinique ne peuvent s'appliquer qu'à l'extrait employé.

A/ Millepertuis dans la dépression légère à modérée

1/ Critères de diagnostic d'un épisode dépressif utilisés dans les études

Les épisodes dépressifs caractérisés (EDC) sont classés selon trois types : légers, modérés, sévères. Selon l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES), en 2010, 2,8% des personnes âgées de 15 à 75 ans ont subi un EDC sévère durant les douze derniers mois, tandis que 4,3% ont subi un EDC d'intensité moyenne et 0,7% un EDC léger. Soit 7,8% de la population française serait touchée par un épisode dépressif au cours de l'année (Site n°9).

Selon le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une période de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir (Site n°10).

- | | |
|--|--|
| 1. Humeur dépressive (Tristesse) | 2. Perte d'intérêt, de plaisir (Anhédonie) |
| 3. Fatigue, perte d'énergie (Asthénie) | 4. Agitation / ralentissement psychomoteur |
| 5. Troubles de la Concentration | 6. Baisse de l'estime de soi, sentiment de culpabilité |
| 7. Idées suicidaires, pensées de mort | 8. Modification de l'appétit, du poids |
| 9. Troubles du sommeil | |

Selon la 10^e classification internationale des maladies (CIM-10), l'épisode dépressif est défini par la présence d'un nombre minimum de symptômes (critère de sévérité) durant les 15 derniers jours (critère de durée). L'épisode dépressif caractérisé, selon le DSM-IV, répond à une définition similaire. Le terme « major » a été traduit par « caractérisé » pour éviter la confusion avec le qualificatif français « majeur » qui fait référence à une notion de sévérité. Le DSM-IV est plus habituellement utilisé dans les études (Site n°11).

A. Critères généraux (obligatoires) de la CIM-10

G1. L'épisode dépressif doit persister au moins 2 semaines.

G2. Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque (F30) à un moment quelconque de la vie du sujet.

G3. Critères d'exclusion les plus couramment utilisés : l'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive (F10-19) ou à un trouble mental organique, selon la définition donnée en F00-F9.

B. Présence d'au moins deux des trois symptômes suivants :

(1) Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant pendant au moins 2 semaines.

(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables.

(3) Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.

C. Présence d'au moins un des sept symptômes suivants, pour atteindre un total d'au moins quatre symptômes :

(1) Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi.

(2) Sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée.

(3) Pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire de n'importe quel type.

(4) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations.

(5) Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement (signalés ou observés).

(6) Perturbations du sommeil de n'importe quel type.

(7) Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.

La CIM-10 et le DSM-IV qualifient l'épisode dépressif selon la sévérité des symptômes de :

- « léger » lorsqu'il y a peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic ; l'altération des activités professionnelles, des activités sociales courantes, ou des relations avec les autres est seulement mineure ;
- « sévère » lorsque plusieurs symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic sont présents, et que les symptômes perturbent nettement les activités professionnelles, les activités sociales courantes ou les relations avec les autres ;
- « modéré » lorsque les symptômes et altérations des activités professionnelles, des activités sociales courantes, ou des relations avec les autres sont comprises entre ces deux extrêmes (Site n°11).

Des échelles de sévérité de la dépression sont aussi utilisées comme l'échelle HAMD qui est un questionnaire à choix multiples permettant de déterminer le degré de sévérité d'une dépression. Elle permet aussi de mesurer l'efficacité (taux de répondeurs) d'un traitement antidépresseur en comparant le score HAMD de base avec celui obtenu en fin d'étude. Zimmerman et son équipe évaluent la gravité de la dépression selon les scores suivants : pas de dépression (0-7); dépression légère (8-16); dépression modérée (17-23); et la dépression sévère (≥ 24) (Zimmerman M. *et al.* 2013).

Dans la plupart des études, le taux de répondeurs correspond à la proportion de patients présentant une réduction supérieure ou égale à 50 % du score HAMD initial.

2/ Les principaux extraits d'*Hypericum perforatum* versus placebo

- **LI 160**

Dans les années 1990, on dénombre 5 études comparant LI 160 contre *placebo* toutes menées en Allemagne. Elles ont toutes montré une réponse antidépressive significativement plus élevée pour LI 160. Dans les années 2000, deux autres études menées aux Etats-Unis, Hypericum Depression Trial Study Group, 2002 et Shelton *et al.* 2001, ont montré des résultats contrastés. Pour les auteurs aucun bénéfice n'a été constaté. Cependant dans ces deux études, la présence d'un grand nombre de patients sévèrement déprimés peut expliquer cette inefficacité (Kasper S. *et al.* 2010).

- **WS 5572**

En 1998, les résultats d'une étude comparant deux extraits *Hypericum* avec des concentrations différentes en hyperforine (WS 5572 : 5% et WS 5573 : 0,5%) suggèrent que l'efficacité de l'extrait *Hypericum* dans la dépression légère à modérée dépend de la teneur de l'extrait en hyperforine. En effet, à l'issue des 6 semaines de traitements, les patients ayant reçu l'extrait WS 5572 ont présenté la réduction du score HAMD la plus importante : 10,3 par rapport à l'extrait WS 5573 : 8,5 et ceux traités par *placebo* : 7,9. De plus, c'est dans ce groupe WS 5572 que l'on retrouve le taux de répondeurs le plus élevé (patients dont le score HAMD s'est amélioré de plus de 50%) avec une valeur de 49% (Laakmann G. *et al.* 1998).

Dans une autre étude (6 semaines) contrôlée contre *placebo*, Kalb et ses collègues montrent des résultats en faveur d'une plus grande efficacité du millepertuis par rapport à un *placebo* dans la dépression d'intensité légère à modérée. Le score HAMD a diminué de 10,8 points dans le groupe WS 5572 contre 5,7 dans le groupe *placebo*. Quant au taux de répondeurs il était lui aussi significativement plus élevé chez les patients sous millepertuis (62,2% contre 42,9% dans le groupe *placebo*). De plus, la tolérance a été très bonne dans les deux groupes et l'extrait WS 5572 s'est avéré efficace dans le traitement de désordres dépressifs d'intensité légère à modérée (Kalb R. *et al.* 2001).

- **WS 5570**

Une sous-analyse à partir de trois différentes études cliniques contrôlées par *placebo* a clairement montré que l'extrait WS 5570 possède un effet bénéfique significatif dans le traitement des patients souffrant de dépression légère à modérée. Un sous-groupe de 217 patients avec un score total de prétraitement ≤ 20 sur l'échelle HAMD a été sélectionné à partir de plus de 1200 patients inclus dans ces essais. Le taux de patients avec une diminution de score total HAMD ≥ 50 % étaient de :

- 73 % pour WS 5570 600 mg (diminution de 10,8 du score HAMD)
- 64 % pour WS 5570 900 mg (diminution de 9,6)
- 71% pour WS5570 1200 mg (diminution de 10,7)
- 37% pour *placebo* (diminution de 6,8)

Ces données suggèrent que les extraits de millepertuis, par rapport au *placebo*, étaient significativement plus efficaces pour réduire la dépression chez les patients déprimés légers.

En outre, les auteurs montrent que le traitement avec WS 5570 de patients souffrant de dépression légère et modérée conduit à une augmentation substantielle de la probabilité de rémission après les 6 semaines de traitement. En effet, 57% des patients traités par le WS 5570 600 mg / jour, 33% dans le groupe à 900 mg, 62% dans le groupe 1 200 mg / jour, ainsi que 25% dans le groupe *placebo* étaient en rémission (HAMD score total < ou = 7 points) (Kasper S. *et al.* 2008a).

- **ZE 117**

En 1998, une étude multicentrique menée par Schrader *et al.* a cherché à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'extrait ZE 117 (Extrait méthanolique (60%) standardisé à 0,2% d'hypéricine) chez les patients modérément déprimés. Pour être inclus dans l'essai, ils devaient avoir un score initial de 16 à 23 sur l'échelle de Hamilton. 162 patients ont été randomisés pour recevoir un *placebo* ou l'extrait ZE 117 à 500 mg/j. La variation du score HAMD au bout des 6 semaines montre une efficacité significativement supérieure pour le millepertuis. Parmi les patients traités avec le millepertuis le taux de répondeurs a été de 56% contre 15% parmi ceux recevant le *placebo*. Dans le groupe de l'extrait, 82% étaient en rémission à la fin du traitement contre 24% pour le lot *placebo*. L'extrait ZE 117 à la dose de 2 fois 250 mg/j apparait dans cette étude comme un traitement efficace et bien toléré dans le traitement des épisodes dépressifs modérés. Le faible nombre d'événements indésirables similaires dans les deux groupes (11 au total, 5 pour le *placebo*, 6 pour le millepertuis) ont été décrits comme transitoires et sont essentiellement liés à des troubles gastro-intestinaux non spécifiques. Ces résultats démontrent que le millepertuis (ZE 117) offre un traitement sûr et efficace pour les patients atteints de dépression modérée (Schrader E. *et al.* 1998).

3/Les extraits d'*Hypericum perforatum* versus antidépresseurs tricycliques

Un certain nombre d'études ont comparé des extraits d'*Hypericum perforatum* avec les anciens antidépresseurs tricycliques pour la dépression légère à modérée. Elles montrent que les extraits sont au moins aussi efficaces et beaucoup mieux tolérés que les tricycliques.

- **Millepertuis contre maprotiline : extrait LI 160**

Une étude en double aveugle montre que l'extrait LI 160 était aussi efficace que la maprotiline en réduisant le Score HAMD sur 4 semaines et les taux de répondeurs étaient similaires (53% et 55% pour LI 160 et la maprotiline, respectivement). Une proportion plus élevée de patients ont présenté des événements indésirables dans le groupe maprotiline caractérisés le plus souvent par une asthénie, une sécheresse buccale et des troubles cardiaques (Kasper S. *et al.* 2010).

- **Millepertuis contre imipramine : STEI 300**

La découverte d'une efficacité antidépressive significative de la plante, au moins égale à celle de l'imipramine, est confirmée dans une étude de 1999 utilisant l'extrait STEI 300 ou Philipp *et al.* ont comparé l'extrait (1050 mg d'extrait de millepertuis, 350 mg trois fois par jour) avec l'antidépresseur tricyclique (100 mg de l'imipramine : 50 mg, 25 mg et 25 mg par jour), et le *placebo* trois fois par jour. Les 263 patients de l'étude souffraient tous de dépression modérée (HAMD > 18) et ont été randomisés pour STEI 300 (n=106), imipramine (n=110) ou *placebo* (n=47) pendant 6 semaines puis 2 semaines de suivi. Au terme des 6 premières semaines de traitement, STEI 300 était significativement plus efficace que le *placebo* et au moins aussi efficace que l'imipramine en termes de taux de répondeurs et de réduction du score HAMD. Le graphique suivant présente la moyenne des réductions du score HAMD dans les trois groupes au cours de l'étude :

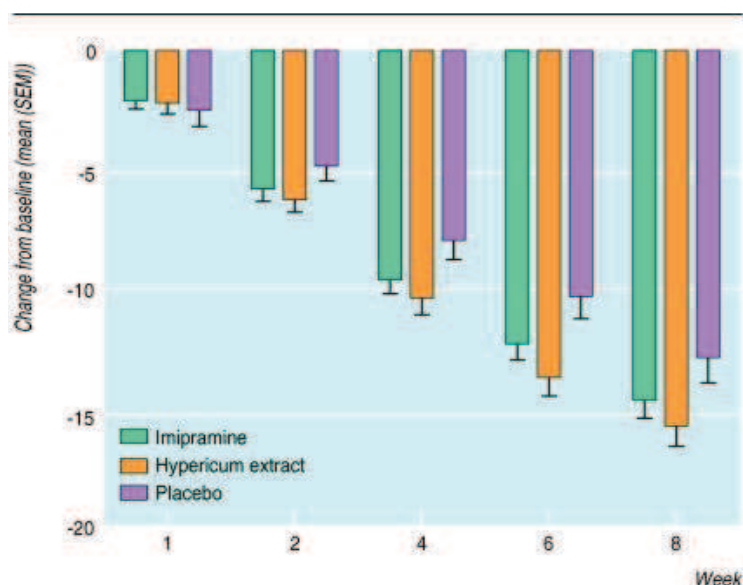


Figure 18 : Réduction du score HAMD dans les trois groupes au cours des huit semaines de traitement (Philipp M. *et al.* 1999).

Taux de répondeurs (%)	<i>Placebo</i>	STEI 300	Imipramine
Semaine 6	47,8	67	62,9
Semaine 8	63	76	66,7

Seulement 22% des patients sous STEI 300 ont manifesté des effets indésirables contre 19% pour ceux sous *placebo* et 46% pour ceux sous l'antidépresseur tricyclique. L'effet indésirable le plus observé dans le groupe imipramine et *placebo* sont une sécheresse buccale : 38 % avec imipramine et 13 % avec le *placebo*. Tandis que dans le groupe STEI 300, ce sont les nausées avec 8% contre 2 % avec le *placebo* (Philipp M. *et al.* 1999).

4/ Les extraits d'*Hypericum perforatum* versus ISRS (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine)

Comparaison de l'extrait de millepertuis avec la sertraline (ZOLOFT)

En 2000, une étude préliminaire compare LI 160 (900 mg/jr) avec la sertraline (75 mg/jr) chez 30 patients atteints de dépression d'intensité modérée (HAMD >17) avec un score moyen égal à 21. Le taux de répondeurs (diminution d'au moins 50% du score HAMD) observé est égal à 47 % chez les patients recevant LI 160 contre 40% chez ceux qui reçoivent la sertraline ; les deux traitements ont bien été tolérés. Les auteurs concluent que le millepertuis est au moins aussi efficace que la sertraline dans le traitement des dépressions d'intensité modérée (Brenner R. *et al.* 2000).

Plus récemment en 2005, dans une autre étude, un total de 241 patients ayant reçu un diagnostic de trouble dépressif modéré a été randomisé soit avec 50 mg de sertraline ou 612 mg d'extrait de millepertuis STW3 (contenu inconnu en hypericine et hyperforine) par jour (groupe *Hypericum* n = 123; groupe sertraline n = 118). Selon le protocole de l'étude, 200 patients ont été traités pendant au moins 12 semaines (n = 102 extrait de millepertuis, n = 98 sertraline); 81 patients dans le groupe *Hypericum* et 80 dans le groupe sertraline ont été traités après la douzième semaine pour douze semaines supplémentaires.

À 12 semaines, les réductions des scores HAMD étaient similaires entre les deux groupes et les taux de répondeurs étaient de 68,6% pour STW3 et 70,4 % pour la sertraline.

Variable	Extrait d' <i>Hypericum</i>	Sertraline
Réduction Score HAMD		
• De base	22	22,1
• Semaine 12	8,3 (62,3%)	8,1 (63,3%)
• Semaine 24	5,7 (74,1%)	7,1 (67,9%)
Taux de répondeurs (%)		
• Semaine 12	68,6	70,4
• Semaine 24	84	81,3
Effets secondaires	12 patients soit 9,8%	16 patients soit 13,6%

Dans l'ensemble, la tolérance a été jugée «bonne» ou «très bonne» par la plupart des patients (99,2% et 94,9% des patients avec STW3 et la sertraline, respectivement). Les événements indésirables ont été plus fréquents avec la sertraline que STW3. Cette étude montre que l'extrait STW3 est tout aussi efficace et aussi bien toléré que 50 mg de sertraline par jour dans le traitement de la dépression modérée. Ces effets favorables ont été obtenus avec une dose quotidienne de 612 mg d'extrait de millepertuis données pour un maximum de six mois (Gastpar M. *et al.* 2005).

Comparaison de l'extrait de millepertuis avec la fluoxétine (PROZAC)

Harrer *et al.* en 1999, ont comparé l'extrait LoHyp-57 800 mg (2 fois 400 mg) par jour et la fluoxétine 20 mg par jour chez 149 patients âgés souffrant de dépression modérée avec un score HAMD à 17. L'efficacité antidépressive en terme d'amélioration du score HAMD et du taux de répondeurs était équivalente entre l'extrait de millepertuis et la fluoxétine. LoHyp-57 est mieux toléré avec un total de 12 événements indésirables comparativement à 17 dans le groupe traité par la fluoxétine. Cependant il faut mentionner que la teneur en hypéricine et en hyperforine de l'extrait LoHyp-57 n'a jamais fait l'objet de publication (Harrer G. *et al.* 1999).

Variable	Extrait LoHyp-57 (n=70)	Fluoxétine (n=79)
Réduction Score HAMD	52,3%	52,9%
• De base	16,60	17,18
• Semaine 6	7,91	8,10
Taux de répondeurs (%)	71,4	72,2
Effets indésirables	12 patients soit 17,1%	17 patients soit 21,5%

En 2000, Schrader a comparé l'efficacité de ZE-117 à celle de la fluoxétine chez 240 patients atteints de dépression légère à modérée (Score HAMD de 16 à 23). Durant 6 semaines, 126 d'entre eux ont reçu 2 fois 250 mg par jour de millepertuis et 114, 20 mg de fluoxétine. Ici le taux de répondeurs était de 60% dans le groupe millepertuis contre 40% dans le groupe de l'ISRS. Le millepertuis apparaît donc comme étant au moins aussi efficace que la fluoxétine dans la dépression légère à modérée (Schrader E. 2000).

Cependant des études plus récentes apportent des résultats contrastés.

En effet l'efficacité et la tolérance d'*Hypericum* LI 160 ont été comparées à la fluoxétine et au *placebo* dans la dépression légère à modérée (DSM-IV) dans une étude de 4 semaines randomisée, en double-aveugle. 163 patients ont reçu soit 900 mg de LI 160, soit 20 mg de fluoxétine, ou un *placebo* quotidiennement. Malheureusement, les deux traitements n'ont pas réussi à prouver leur supériorité par rapport au *placebo* en ce qui concerne la réduction du score total HAMD et le nombre de répondeurs n'était pas significativement différents dans les trois groupes :

- LI 160 (n=54) taux de répondeurs de 40,7%
- Fluoxétine (n=54) taux de répondeurs de 37%
- *Placebo* (n=55) taux de répondeurs de 38,1%

Les critères d'amélioration ont été mesurés par les échelles de Hamilton et les échelles de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS pour *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) ainsi que par les taux de répondeurs et de rémission. Au terme des quatre semaines, aucune différence significative n'a pu être observée en ce qui concerne l'efficacité à l'exception des taux de rémission (*Hypericum* 24%; fluoxétine 28%; *placebo* 7%). L'extrait

LI 160 ou la fluoxétine n'ont pas été plus efficaces que le *placebo* dans le traitement à court terme de la dépression légère à modérée. On notera qu'une des limites de cette étude est la durée de traitement de 4 semaines, qui semble être bien courte (Bjerkenstedt L. *et al.* 2005).

L'année suivante Moreno et ses collègues ont observé des résultats similaires dans un essai en double aveugle de huit semaines chez 66 patients atteints de dépression légère à modérée. Le résultat a été suivi en utilisant l'échelle HAMD, Montgomery - Asberg et CGI (Clinical Global Impression). Le score HAMD moyen de base était faible par rapport à d'autres études (entre 14 et 17) et seulement 53 patients ont terminé l'étude. Celle-ci a démontré un faible taux de réponses dans le groupe *Hypericum* en comparaison avec les deux autres groupes. La fluoxétine et le *placebo* n'ont démontré aucune différence significative dans le taux de réponses. De plus, les auteurs ont identifié un plus faible taux de rémission dans le groupe *Hypericum*, que dans les groupes de fluoxétine et *placebo*. Les auteurs concluent que *Hypericum perforatum* 900 mg par jour est moins efficace que le *placebo* et la fluoxétine mais n'ont pas réussi à démontrer la supériorité de la fluoxétine par rapport au *placebo* en termes de taux de réponse et de rémission dans cette population. La faible taille de l'échantillon ne permet pas de conclusions définitives et de plus grands essais sont donc nécessaires pour confirmer ou non ces résultats (Moreno R.A. *et al.* 2006).

Variable	Extrait <i>Hypericum</i>	Fluoxétine	<i>Placebo</i>
Taux de répondeurs (%)	20	55	42,3
Réduction du score HAMD (%)	22,3	53,9	32,1
Taux de rémission (%)	12	35	45

Comparaison de l'extrait de millepertuis avec le citalopram (SEROPRAM)

Gastpar et son équipe (2006) ont réalisé une grande étude en double aveugle, randomisée contrôlée par *placebo* sur six semaines visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de *H. perforatum* (STW3-VI 900 mg / jour) au citalopram 20 mg / jour chez 388 patients atteints de dépression modérée. L'évolution a été contrôlée en utilisant la HAMD, et la CGI. Le score HAMD moyen dans les trois groupes de traitement était proche de 22. Les auteurs

ont constaté une équivalence thérapeutique entre l'extrait STW3-VI et le citalopram et la supériorité de cet extrait STW par rapport au *placebo*. En outre, le pourcentage de répondeurs à la fin du traitement était de :

- 54,2 % dans le groupe *Hypericum*
- 55,9 % dans le groupe citalopram
- 39,2% dans le groupe *placebo*

Beaucoup plus d'événements indésirables ont été documentés dans le groupe citalopram (citalopram: 53,2%, *Hypericum*: 17,2%, *placebo*: 30%). Ceci suggère une meilleure innocuité de l'extrait *Hypericum* par rapport au citalopram dans la dépression modérée. Cependant dans la plupart des cas, les chercheurs ont évalué la tolérance de l'extrait de millepertuis, du citalopram et du *placebo* comme «bonne» ou «très bonne». Selon les auteurs, l'extrait STW3-VI représente une bonne alternative aux antidépresseurs de synthèse dans le traitement des patients atteints de dépression modérée (Gastpar M. *et al.* 2006).

Variable	Extrait <i>Hypericum</i>	Citalopram	<i>Placebo</i>
Taux de répondeurs (%)	54,2	55,9	39,2
Réduction score HAMD (%)	53%	52,3%	40,9%
• De base	21,9	21,8	22
• Semaine 6	10,3	10,3	13

Dans la méta-analyse de Röder *et al.* regroupant 30 études cliniques, pour le groupe de patients présentant une dépression légère à modérée, l'antidépresseur à base de millepertuis a montré de meilleurs résultats. En effet sur 1166 patients il y a 59,5% de répondeurs pour *Hypericum perforatum* contre 52,9% de répondeurs pour les antidépresseurs classiques. Le nombre des événements indésirables est significativement plus faible chez les patients recevant *Hypericum*. La proportion de patients ayant signalé des effets indésirables était de 49,0% pour les antidépresseurs contre 28,3 % pour les extraits *Hypericum* (Röder C. *et al.* 2004). Les auteurs suggèrent que l'utilisation des extraits de millepertuis, par rapport aux antidépresseurs de synthèse font preuve d'une efficacité semblable et d'un profil d'innocuité bien meilleur.

B/ Le millepertuis dans la dépression sévère

1/ Les principaux extraits d'*Hypericum perforatum* versus placebo

- **LI 160**

Au début des années 2000, deux études de 8 semaines, réalisées toutes les deux aux États-Unis, ont testé l'efficacité et la tolérance de l'extrait de millepertuis chez les patients atteints de dépression caractérisée (modérée à sévère) définie par le DSM-IV et un score HAMD supérieur ou égal à 20. Elles n'ont montré aucune différence significative entre LI 160 et placebo (Kasper S. *et al.* 2010). Elles n'apportent donc pas de preuve que le millepertuis est plus efficace qu'un placebo pour traiter les dépressions sévères. Selon les auteurs, le millepertuis ne devrait pas en l'état actuel être utilisé chez les patients les plus sévèrement déprimés, tandis que de nombreuses autres études ont démontré des résultats positifs pour l'extrait de millepertuis dans la dépression légère.

En 2001, Shelton *et al.* montrent que le millepertuis est bien toléré. Seulement des maux de tête ont été signalés chez 41% (39/95) prenant LI 160 contre 25% (25/100) des patients prenant le placebo (Shelton R.A. *et al.* 2001).

- **WS 5570**

Dans une étude de 6 semaines, réalisée chez 375 patients souffrant de dépression modérée à sévère (HAMD de 18 à 25), l'extrait WS 5570 s'est avéré significativement plus efficace que le placebo (Lecrubier Y. *et al.* 2002).

En effet, les taux de répondeurs sont plus élevés dans le groupe WS 5570 avec 52,7% (diminution de plus de 50% du score HAMD) contre 42,3% dans le groupe placebo. Il en est de même pour le taux de rémission (score HAMD < ou= 6) : 24,7% contre 15,9% respectivement.

De plus, les auteurs ont constaté une corrélation entre la sévérité initiale de la dépression et l'effet bénéfique du traitement. En effet, pour les patients traités par millepertuis et présentant un score supérieur à 22 sur l'échelle, la baisse est clairement plus importante que chez ceux recevant le placebo. Pour ceux compris entre 18 et 21 cela n'est pas aussi évident.

Concernant la survenue des effets indésirables, ils sont comparables dans les deux groupes (30,6% pour le groupe millepertuis et 37% pour *placebo*).

Lecrubier et ses collègues concluent que dans le cadre d'une dépression majeure d'intensité modérée à aiguë, l'extrait WS 5570 à la posologie de 300 mg trois fois par jour est plus efficace qu'un *placebo*.

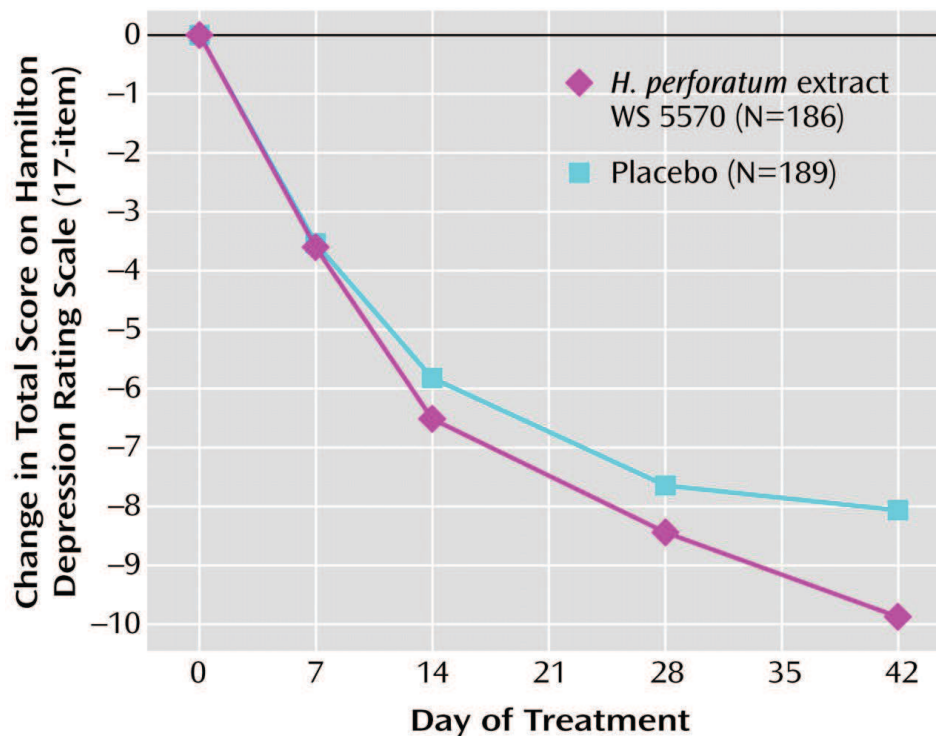


Figure 19 : Réduction du score HAMD au cours des 6 semaines de traitement (Lecrubier Y. et al. 2002).

Un essai clinique en double aveugle, randomisé et contrôlé par *placebo*, (Kasper S. et al. 2006) a démontré l'efficacité antidépressive de l'extrait WS 5570 (Extrait sec standardisé à 0,12-0,28% d'hypericine et 3-6% d'hyperforine) dans un épisode dépressif d'intensité modérée à sévère après 6 semaines de traitement par :

- WS 5570 600 mg / jour (en une seule dose)
- WS 5570 de 1200 mg / jour (en deux doses)

Il est à noter que le changement du score total HAMD après 6 semaines de traitement indique une absence de différence en terme d'efficacité entre WS 5570 600 mg / jour et 1200

mg / jour. Cependant, le nombre de patients ayant connu une rémission (HAMD ≤ 7 points à la fin du traitement) est plus élevé dans le groupe WS 5570 1200 mg / jour que le WS 5570 600 mg / jour.

	WS 5570 600 mg/j	WS 5570 1200 mg/j	Placebo
Réduction du score HAMD (%)	57,9	57,1	16,7
<ul style="list-style-type: none"> • De base • Semaine 6 	22,8 11,2	22,6 11,8	23,6 17,6
Taux de répondeurs	70%	61%	32%
Taux de rémission	33%	40%	15%

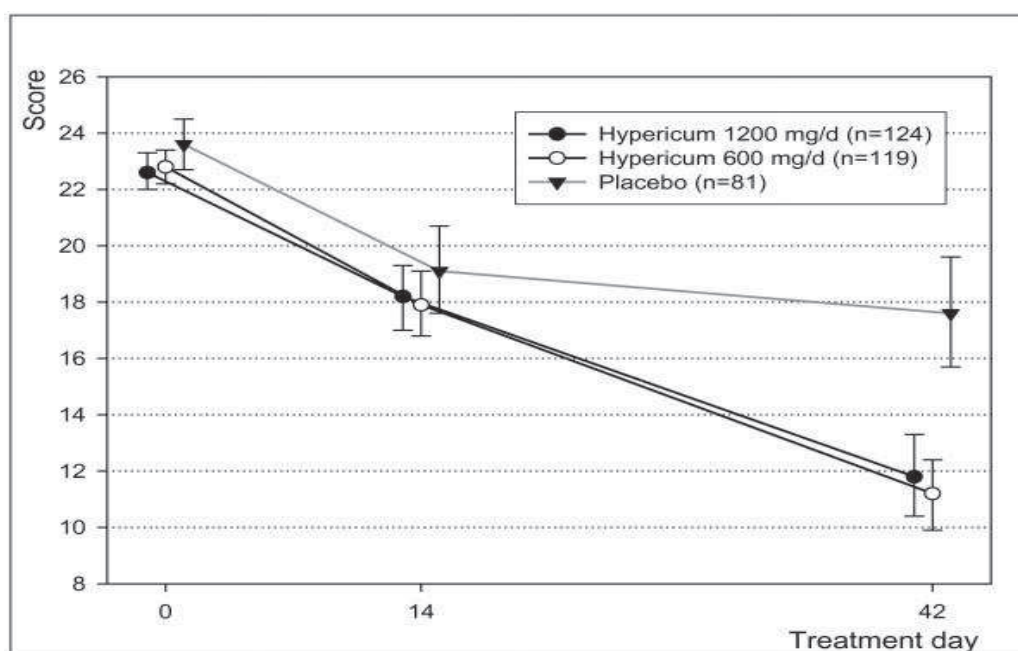


Figure 20 : Diminution du score HAMD au cours des 6 semaines de traitement (Kasper S. et al. 2006)

Au terme des 6 semaines de traitement, la diminution moyenne du score total HAMD pour WS 5570 600 mg / jour et WS 5570 de 1200 mg / jour, représente 6 points de moins que dans le groupe *placebo*.

Le traitement avec *Hypericum* est associé à un taux légèrement plus élevé d'effets indésirables que le traitement par *placebo*, mais non significatif. Tous les événements indésirables attribués sont mineurs et transitoires. Bien que la dose 1200 mg / jour ne s'est pas révélée être beaucoup plus efficace que la dose de 600 mg / jour, elle était tout aussi sûre et bien tolérée.

En conclusion, *Hypericum* WS 5570 600 mg / jour et 1200 mg / jour se sont révélés être sûrs et plus efficaces que le *placebo* dans un traitement de 6 semaines chez des patients souffrant de dépression caractérisée d'intensité modérée à sévère.

2/ Les extraits d'*Hypericum perforatum* versus ISRS

Comparaison de l'extrait de millepertuis avec la sertraline (ZOLOFT)

Ici l'étude a été randomisée en double aveugle contre *placebo* chez 340 patients recrutés entre 1998 et 2000 souffrant de dépression majeure d'intensité modérée à sévère avec un score total HAMD d'au moins 20 sur l'échelle. Selon les deux critères principaux, HAMD ou sur le score CGI (critère secondaire de sévérité) ni *Hypericum* (LI 160; 900-1500 mg / j), ni la sertraline (50 - 100 mg / j) n'ont montré une efficacité supérieure au *placebo*. Cette étude n'a donc pas pu établir une efficacité du millepertuis dans le traitement de la dépression sévère (*Hypericum* Depression Trial Study Group, 2002).

Comparaison de l'extrait de millepertuis avec la fluoxétine (PROZAC)

En 2005, dans un essai de 12 semaines, randomisé, contre *placebo*, en double aveugle Fava *et al.* ont analysé l'efficacité et l'innocuité de *H. perforatum* (LI -160, 900 mg / j) par rapport au *placebo* et la fluoxétine (20 mg / j) chez 135 patients atteints de dépression légère à sévère. Les auteurs ont constaté que le traitement par millepertuis était associé à une baisse plus marquée du score HAMD, comparé à la fluoxétine et au *placebo*. En effet, après 12 semaines de traitement la réduction du score HAMD était de 48% dans le groupe LI 160

contre 32,1% dans le groupe fluoxétine et 36,7% dans le groupe *placebo* (Rahimi R. *et al.* 2009).

Le taux de rémission (HAMD \leq 8) s'est révélé être bien meilleur dans le groupe du millepertuis (38%) par rapport au groupe fluoxétine (30%) et le groupe *placebo* (21%). Il n'y a pas eu d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables dans le groupe *Hypericum* et *placebo*, tandis que 4% (2/47) des patients traités par la fluoxétine ont abandonné en raison d'effets secondaires.

Le millepertuis apparaît donc comme significativement plus efficace que la fluoxétine et tend à être supérieur au *placebo* dans la dépression légère à sévère. Le manque de différence entre la fluoxétine et le *placebo* s'explique selon les auteurs par un échantillon de patients plus petit que ce qui avait été planifié.

En 2007, Papakostas *et al.* ont évalué la relation entre le moment de l'apparition de l'amélioration clinique et la résolution des symptômes dépressifs légers à sévères. Pour cela, ils ont comparé l'efficacité de *H. perforatum*, de la fluoxétine et du *placebo* sur 12 semaines d'étude en double aveugle chez 39 patients. Les auteurs définissent le début d'une amélioration clinique par une diminution de 25% du score HAMD. Ils ont constaté qu'une amélioration clinique précoce (dès les 2 premières semaines) prédit une meilleure résolution des symptômes avec la fluoxétine ou *Hypericum*, mais pas chez ceux traités par *placebo*. Concernant le taux de rémission (score final HAMD \leq 7), il est de 29% pour le groupe *Hypericum*, 34% pour fluoxétine et 25% pour *placebo* (Papakostas G.I. *et al.* 2007).

Cependant, la petite taille de l'échantillon de l'étude ne permet pas de tirer des conclusions définitives et d'autres études sont nécessaires pour démontrer qu'une amélioration clinique précoce au début du traitement peut prédire une amélioration des symptômes en fin d'étude chez les patients atteints de dépression aiguë.

Comparaison de l'extrait de millepertuis contre Paroxétine (DEROXAT)

En 2005, Szegedi *et al.* ont réalisé une étude, en double aveugle, randomisée sur 6 semaines comparant WS 5570 900 mg / jour et la paroxétine 20 mg / jour chez 251 patients atteints de dépression modérée à sévère. (Score base HAMD $>$ 22 et moyenne à 25,5). Cette

étude est la seule visant à comparer l'extrait de *Hypericum* avec la paroxétine. Les posologies ont été doublées à 1800 mg / jour WS 5570 ou 40 mg / jour paroxétine si aucune réduction d'au moins 20% du score HAMD n'était observée durant les deux premières semaines.

Le résultat a été contrôlé en utilisant l'échelle HAMD comme critère principal et l'échelle MADRS ou l'échelle CGI, comme critères secondaires.

Au 42ème jour, la réduction moyenne du score HAMD était de 14,4 pour WS 5570 soit 57% et de 11,4 pour la paroxétine soit 45%. La figure 21 montre les scores totaux HAMD après 6 semaines de traitement.

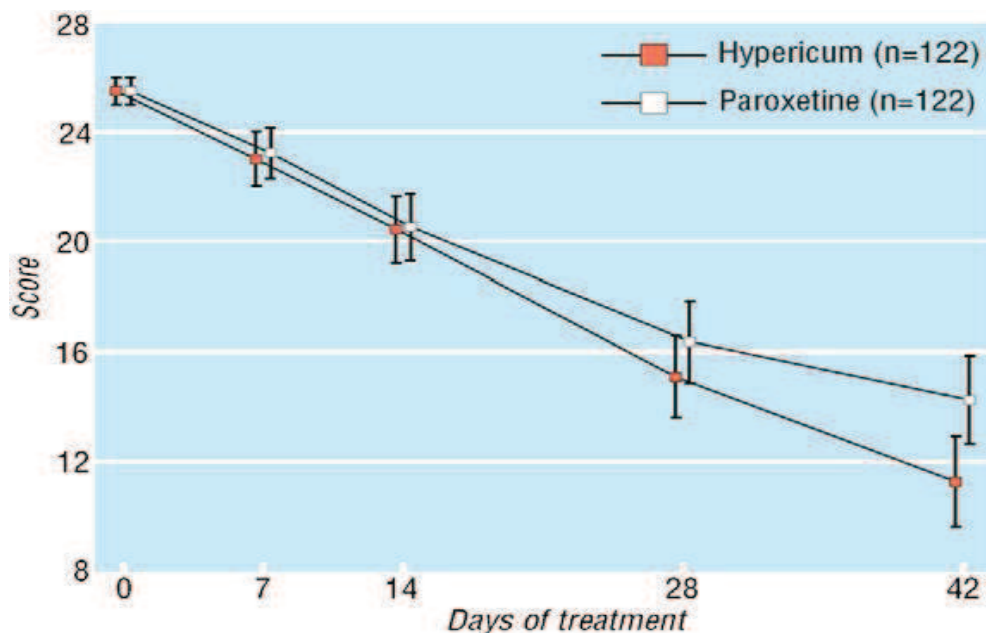


Figure 21 : Réduction du score HAMD après 6 semaines de traitement (Szegei A. et al. 2005).

Les patients ont été jugés comme répondeurs si le score HAMD présentait une baisse >50% et en rémission pour un score < ou = 10.

Le traitement par l'extrait WS 5570 a montré un taux de répondeurs supérieur à la paroxétine, mais non significatif (71% versus 60%). En plus d'avoir observé une efficacité légèrement supérieure du millepertuis sur la paroxétine, les chercheurs ont noté qu'il aurait entraîné nettement moins d'effets indésirables. En effet, 55 % des patients du groupe

millepertuis ont déclaré 172 effets indésirables, tandis que 269 effets semblables ont été rapportés par 70 % des sujets du groupe prenant l'antidépresseur paroxétine. Quant au taux de rémission, il est égal à 50% des patients sous millepertuis contre 35% chez ceux sous paroxétine..

Les données montrent que WS 5570 est au moins aussi efficace que la paroxétine, même chez les patients souffrant de dépression modérée à sévère, et suggèrent que *Hypericum* est une alternative valable aux antidépresseurs tels que ISRS (Szegedi A. *et al.* 2005 et Rahimi R. *et al.* 2009).

Enfin, les auteurs d'une méta-analyse ont scruté 29 études et plus de 5000 patients atteints de dépression majeure (légère, modérée ou sévère). Ils ont conclu que les données sur l'effet du millepertuis en cas de dépression sévère étaient insuffisantes pour conclure à son efficacité même si certaines des études avaient donné des résultats positifs (Linde K. *et al.* 2008). Les bénéfices en cas de dépression majeure sévère ne sont pas certains puisqu'ils n'ont pas été spécifiquement évalués en fonction du degré de sévérité de la dépression.

Les extraits largement utilisés dans des essais cliniques tels que WS 5572, LI 160, WS 5570 et ZE 117 peuvent et doivent être recommandée pour le traitement des formes légères à modérées de dépression. Enfin, concernant les patients pour lesquels les effets indésirables du traitement antidépresseur par les tricycliques ou ISRS peuvent être difficiles à supporter, *Hypericum* offre une alternative et peut être préconisé dans le traitement de première intention des formes légères à modérées de dépression.

PARTIE 3 : LES RISQUES LIES A L'USAGE MILLEPERTUIS

I/ LES EFFETS INDÉSIRABLES

A/ Résultats des études cliniques

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques sont variables et dépendent souvent de la dose et de l'extrait utilisé dans l'étude, ainsi que la taille de l'échantillon. Dans les études publiées, le millepertuis a été généralement bien toléré aux doses recommandées pour un maximum de 3 mois de traitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont des syntômes gastro-intestinaux, des réactions cutanées, fatigue, sédation, agitation ou anxiété, la photosensibilité, le dysfonctionnement sexuel (y compris l'impuissance), des étourdissements, des maux de tête, et la sécheresse buccale. Ceci a été largement attribué aux naphthodianthrones (hypéricine et pseudohypéricine) et ceci s'est généralement manifesté à des doses supérieures à celles recommandées (Bilia A.R. *et al.* 2002 et Linde K. 2009).

Les effets indésirables du millepertuis sont rares. Dans les essais versus *placebo*, la fréquence des troubles gastro-intestinaux et les réactions allergiques n'est pas plus importante dans les groupes traités par le millepertuis que dans les groupes témoins. Le pourcentage des patients ayant souffert d'effets indésirables au cours des essais cliniques est faible et lorsqu'ils sont constatés, ils sont mineurs (Bruneton J. 2002).

En 1994, Woelk et ses collègues ont suivi 3250 patients sous millepertuis, seulement 2,4% des patients ont mentionné comme effets secondaires des symptômes gastro-intestinaux (0,6 %), les réactions allergiques (0,5%), et la fatigue (0,4%). Seulement 1,5 % des patients ont arrêté de prendre le médicament à cause de ces effets secondaires (Russo E. *et al.* 2013).

La méta-analyse de Linde et Knuppel en 2005, regroupe 16 études d'observation, avec un total de 34 804 patients pour la plupart souffrant de dépression légère à modérée. La proportion de patients arrêtant le traitement en raison d'effets secondaires a varié au cours

des 14 études à court terme (4 à 6 semaines) de 0 à 2,8 % et était de 3,4 et 5,7% dans les 2 études à long terme (52 semaines). La proportion de patients signalant des effets indésirables était généralement faible, comprise entre 0 et 5,9 %. Le plus souvent les symptômes étaient d'ordres gastro-intestinaux. La photosensibilisation et les symptômes dermatologiques étaient les seconds effets indésirables les plus signalés (Linde K., Knüppel L. 2005 et Linde K. 2009).

Enfin la version 2008 de la revue Cochrane, résumant plusieurs méta-analyses et essais cliniques, a conclu que les taux d'événements indésirables liés au millepertuis sont comparables au *placebo* et moindre qu'un traitement par tricycliques ou ISRS. En effet les patients sous *Hypericum* (2,3 à 3,6%) étaient moins susceptibles d'abandonner leur traitement que ceux sous antidépresseurs ISRS (6,8%) et tricycliques (9,8%). Les auteurs affirment également que la proportion des participants présentant des effets indésirables est beaucoup plus élevée dans les essais comparant *Hypericum* versus antidépresseurs que dans les essais contrôlés versus *placebo* (Linde K. *et al.* 2008 et Linde K. 2009).

Tous les essais cliniques s'accordent pour souligner la quasi absence d'effets indésirables sérieux lors de l'utilisation de la plante et se révèle beaucoup plus maniable que la majorité des antidépresseurs synthétiques dont les effets secondaires peuvent entraver leur utilisation.

B / Photosensibilisation

Le phénomène de photosensibilisation est connu depuis des siècles par les éleveurs de bétail (bovins, ovins). En effet ceux-ci, après avoir brouté du millepertuis, peuvent présenter des lésions de types œdèmes au niveau de l'œil, des oreilles, et des érythèmes. Cette sensibilisation à la lumière suite à la consommation de millepertuis a pris le nom d'hypericisme (Bruneton J. 2001).

En 1997 une étude versus *placebo* cherchant à évaluer les effets de l'hypéricine a été réalisée en double aveugle chez des volontaires sains. L'étude n'a pas trouvé de corrélation entre la photosensibilité et les concentrations plasmatiques après une seule dose orale de 900 à 3600 mg de LI 160. Le même rapport a noté une augmentation faible mais significative de la

sensibilité à la lumière solaire et aux UVA après 15 jours de traitement quotidien par 1800 mg (Ulbricht C. *et al.* 2010).

Dans le registre officiel des événements spontanés, seulement 1 cas sur 300 000 traités a été rapporté. Les études sur des volontaires ont montré que la dose seuil pour une augmentation du risque de photosensibilisation est d'environ 2 à 4 g / jour d'un extrait commercial (équivalent à environ 5 à 10 mg d'hypéricine) soit beaucoup plus que les doses utilisées dans la pratique clinique (Schulz V. 2001).

Bien que les études cliniques tendent à prouver que les doses de millepertuis utilisées chez l'Homme sont insuffisantes pour induire une phototoxicité, quelques cas graves ont été rapportés nécessitant l'arrêt du traitement (Ulbricht C. *et al.* 2010). Ces réactions phototoxiques graves semblent être des événements très rares et font suite à un surdosage en millepertuis. Toutefois, les patients doivent toujours être informés que les extraits de millepertuis augmentent la sensibilité à la lumière.

C/ Grossesse et allaitement

Aujourd'hui il n'y a suffisamment pas de données scientifiques pour déterminer la sécurité de son emploi chez les femmes enceintes ou allaitantes. De ce fait, L'ESCOP (European Scientific Cooperative On Phytotherapy) recommande aux femmes enceintes ou qui allaitent de ne pas utiliser le millepertuis sans avis médical (Bruneton J. 2002).

Il ne s'agit pas d'une contre-indication mais d'une précaution d'emploi. De plus, l'Organisation Mondiale de la Santé déconseille l'usage du millepertuis chez les femmes enceintes et chez celles qui allaitent.

Selon le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), l'usage du millepertuis chez les femmes qui allaitent « peut être envisagé » sauf pour celles qui prennent une contraception orale (pilule), dont l'efficacité est réduite par le millepertuis.

La prévention de l'utilisation d'*Hypericum perforatum* pendant la grossesse est importante, car les femmes en âge de procréer peuvent développer une dépression pendant la grossesse et sont utilisatrices fréquentes de produits de santé naturels.

Il existe très peu de données pour soutenir la sécurité du millepertuis utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement maternel.

- *Etudes cliniques*

Concernant l'usage de millepertuis pendant l'allaitement, Lee *et al.* ont comparé 33 femmes qui allaitent et prennent différentes préparations à base de millepertuis pour une dépression postnatale à 101 mères qui allaitent et ne prenant pas de millepertuis. Il fait état de plusieurs événements indésirables chez les nourrissons nourris par les mères qui consomment la plante (deux cas de coliques, de deux somnolence, et une léthargie). En raison de la petite taille de l'échantillon il reste difficile de savoir si les événements indésirables étaient attribuables au millepertuis ou non. (Lee A. *et al.* 2003)

Concernant l'exposition pendant la grossesse, Moretti et son équipe ont voulu déterminer si la prise concomitante de millepertuis était associée à un risque de troubles malformatifs. L'étude a comparé 54 femmes exposées au millepertuis pendant la grossesse avec 108 autres qui étaient également enceintes et prenaient soit des antidépresseurs classiques (n = 54) soit aucun traitement (n = 54). Les résultats n'ont montré aucune différence significative du taux de malformations majeures postnatal entre les groupes 5 %, 4 % et 0 % respectivement. Les auteurs ont conclu que ces taux d'incidence ne sont pas différents des risques attendus dans la population générale qui est de 5,3% (Moretti M.E. *et al.* 2009).

- *Etudes animales*

Les données concernant les effets du millepertuis sur la descendance sont peu nombreuses et contrastées. Les résultats ont montré que le millepertuis n'affecte pas le développement cognitif, la maturation physique et ne provoque pas de déficits comportementaux. Cependant, d'autres études plus récentes, ont rapporté que la plante peut augmenter le tonus utérin ainsi qu'un faible poids de naissance des animaux lorsqu'elle a été consommée pendant la gestation (Dugoua J.J. *et al.* 2006).

De plus, Gregoretti *et al.* (2004) ont démontré que la prise d'un traitement chronique de millepertuis pendant la gestation ou l'allaitement peut être responsable des altérations histologiques (tissus biologiques) du foie et du rein chez le Rat. Le but de cette étude était d'étudier, les effets d'un traitement par millepertuis avant la naissance et pendant l'allaitement : groupe 1 (de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'à 21 jours après la mise bas) ou seulement pendant l'allaitement : groupe 2. Dans le 1^{er} groupe, les auteurs ont noté des lésions plus importantes chez ceux soumis à l'allaitement que chez ceux tués dès la naissance, mettant en lumière un rôle protecteur du placenta. Dans le 2^{ème} groupe, les rats ont présenté le même type de lésions hépatiques et rénales suggérant le passage de certains composés du millepertuis dans le lait (Gregoretti B. *et al.* 2004).

D/ Utilisation du millepertuis chez les moins de 15 ans

Selon l'édition du Vidal 2014 et les RCP des spécialités à base de millepertuis, son usage est réservé à l'adulte de plus de 15 ans. De même, le projet de monographie de l'HMPC ne recommande pas l'usage du millepertuis chez les moins de 18 ans (Bruneton J. 2009).

Cependant en Allemagne, les extraits sont utilisés chez les enfants de plus de 12 ans dans le traitement des troubles dépressifs légers à modérés (Linde K. 2009).

De plus, la coopération scientifique européenne en phytothérapie (ESCOP) déconseille l'usage du millepertuis chez les enfants de moins de six ans et recommande une posologie égale à la moitié de celui d'un adulte chez ceux de six à douze ans (Vidal, Le guide des plantes qui soignent, 2010).

II/ INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

A/ Mécanisme des interactions

Bien que le millepertuis soit utilisé depuis de nombreuses années, ce n'est qu'à la fin des années 1990 que sont apparus des publications sur des cas d'interactions avec des médicaments parmi lesquels certains antidépresseurs, les immunosuppresseurs (ciclosporine), les AntiVitamines K (AVK) (warfarine) ou encore des anti-rétroviraux. Les extraits d'*Hypericum* sont des activateurs puissants de l'enzyme cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et son administration à long terme peut conduire à la diminution de l'efficacité clinique nécessitant d'augmenter les dosages pour les médicaments métabolisés par le cytochrome CYP 3A4. Cette enzyme joue un rôle important dans la métabolisation d'un grand nombre de médicaments. En outre, *Hypericum* peut également augmenter l'activité de la glycoprotéine P, une ATPase-dépendante (adénosine triphosphate) transporteur de médicament responsable de l'augmentation de l'élimination des médicaments (via la muqueuse du tractus gastro-intestinal ou via la voie urinaire).

ACTION SUR LE CYP3A4

- Rappel sur les cytochromes

Le cytochrome P450 (CYP) est un site commun des interactions médicamenteuses chez l'homme. En effet, le CYP 450 est un système d'isoenzymes capable de métaboliser une grande variété de substrats endogènes, et de xénobiotiques comme les médicaments. Ceux-ci peuvent agir comme des inhibiteurs ou inducteurs du CYP, conduisant à une altération de la clairance du médicament. Les isoformes du CYP450 se répartissent en 3 familles (1, 2, 3) dont les plus importants sont impliqués dans le métabolisme de 90% des médicaments et qui sont le : CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4.

Tableau des Inducteurs / Substrats / Inhibiteurs du CYP P450 3A4 (Site n°12) :

CYP	Principes actifs	Inhibiteurs	Inducteurs
3A4	<ul style="list-style-type: none"> • Ergotamine • Dihydroergotamine • Amiodarone • Disopyramide • Midazolam • Triazolam • Zolpidem • ifosfamide • Ciclosporine • Tacrolimus • Sirolimus • Alfentanil • Fentanyl • Méthadone • Sildénafil • Tadalafil • Vardénafil • Simvastatine • Atorvastatine • Inhibiteurs de la tyrosine-kinase • Alcaloïdes de l'ergot 	<ul style="list-style-type: none"> • Jus de pamplemousse • Amiodarone • Diltiazem • Vérapamil • Kétoconazole • Itraconazole • Voriconazole • Posaconazole • Fluconazole • Miconazole • Ritonavir • Nelfinavir • Amprénavir • Indinavir • Atazanavir • Erythromycine • Clarithromycine • Josamycine • Télithromycine 	<ul style="list-style-type: none"> • Millepertuis <p>Anticonvulsivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carbamazépine • Phénobarbital • phénytoïne <p>Antiinfectieux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rifampicine • Rifabutine • Efavirenz • Névirapine

- Action du millepertuis sur le cytochrome 3A4

Dans plusieurs études chez l'homme, une induction significative du métabolisme de l'hydrocortisone (cortisol) endogène par le CYP3A4 résultant d'un traitement de deux semaines avec du millepertuis à la dose habituelle de 900 mg/j (3 fois 300 mg), a été observée. Le cortisol est en effet principalement métabolisé par le CYP 3A4 hépatique. Les recherches ont porté sur l'activité du CYP 3A4 à travers l'évolution du rapport 6bêta-hydroxycortisol urinaire/ cortisol urinaire et les variations observées témoignent d'une augmentation de l'excrétion urinaire du 6 bêta hydroxycortisol et donc d'une induction du CYP 3A4 hépatique (Roby C.A. *et al.* 2000 et Wenk M. *et al.* 2004).

Le midazolam est utilisé comme substrat « modèle », sachant qu'il est presque totalement métabolisé par le CYP3A4. Une dose unique de millepertuis n'a eu aucune influence, alors que dans divers essais sur des volontaires sains, un traitement chronique jusqu'à 60 jours avec une dose de 900 mg/j a provoqué une modification de la pharmacocinétique par l'induction du CYP3A4 (diminution de la biodisponibilité et augmentation de la clairance systémique du midazolam) (Kober M. *et al.* 2008).

Dresser *et al.* 2003 ont mené une étude chez 21 volontaires et ont observé qu'un traitement préalable de 12 jours par millepertuis réduit la biodisponibilité du midazolam de 50% ainsi qu'une diminution de la C_{max} de 53% et une augmentation de la clairance systémique de 44% (Dresser G.K. *et al.* 2003).

D'autres études utilisant l'alprazolam comme substrat ont été menées. Une administration de la même dose pour une durée de 3, 4, 8 jours ou encore 10 jours n'a pas montré d'altération du métabolisme de l'alprazolam par le CYP3A4. Alors qu'en allongeant la durée du traitement à 14 jours, Markowitz *et al.* ont pu observer des modifications significatives des paramètres pharmacocinétique de la benzodiazépine (diminution de l'ASC, augmentation de la clairance, diminution de la demi-vie d'élimination) (Markowitz J.S. *et al.* 2003).

Au regard des résultats de ces études cliniques, il apparaît que le millepertuis est capable d'induire le CYP 3A4 au niveau hépatique et intestinal. Cela lorsqu'il est utilisé pendant une durée minimum de 14 jours.

Plusieurs auteurs ont conclu à partir de leurs résultats que l'induction dans l'intestin grêle est plus importante que l'induction hépatique. En effet, ces auteurs ont étudié l'effet du millepertuis sur le CYP3A4, où l'administration par voie orale affecte beaucoup plus le métabolisme du midazolam que par voie intraveineuse. Ce qui suggère que la plante agit principalement via le CYP3A4 de l'intestin et non hépatique (Wang Z. *et al.* 2001 et Dresser G.K. *et al.* 2003).

Le millepertuis provoque l'induction du CYP3A mais on en sait peu sur la durée de l'effet après l'arrêt du millepertuis.

En 2008, Imai et ses collègues ont mené une étude chez 12 sujets sains. Le premier jour, ils ont reçu une dose orale de 5 mg de midazolam seul (contrôle). Dès le lendemain, ils ont pris uniquement le millepertuis pendant 14 jours. Le dernier jour du traitement par millepertuis et au jour 3 et 7 après la fin du traitement, ils ont reçu la même dose de midazolam. Les concentrations plasmatiques de midazolam ont été mesurées par HPLC. La clairance orale apparente de midazolam a été augmentée de façon significative après 14 jours d'administration de millepertuis de 65,3 L/h à 86,8 L/h. Elle est revenue à la normale 7 jours après la fin du millepertuis (59,7 L/h). Les modifications de la clairance orale indiquent que l'activité du CYP3A revient progressivement au niveau de base environ 1 semaine après avec une demi-vie estimée de 46,2 h.

De même les concentrations plasmatiques (figure 22) en midazolam à J0, J3 et J7 ont été comparées au contrôle (J-14) (Imai H. *et al.* 2008).

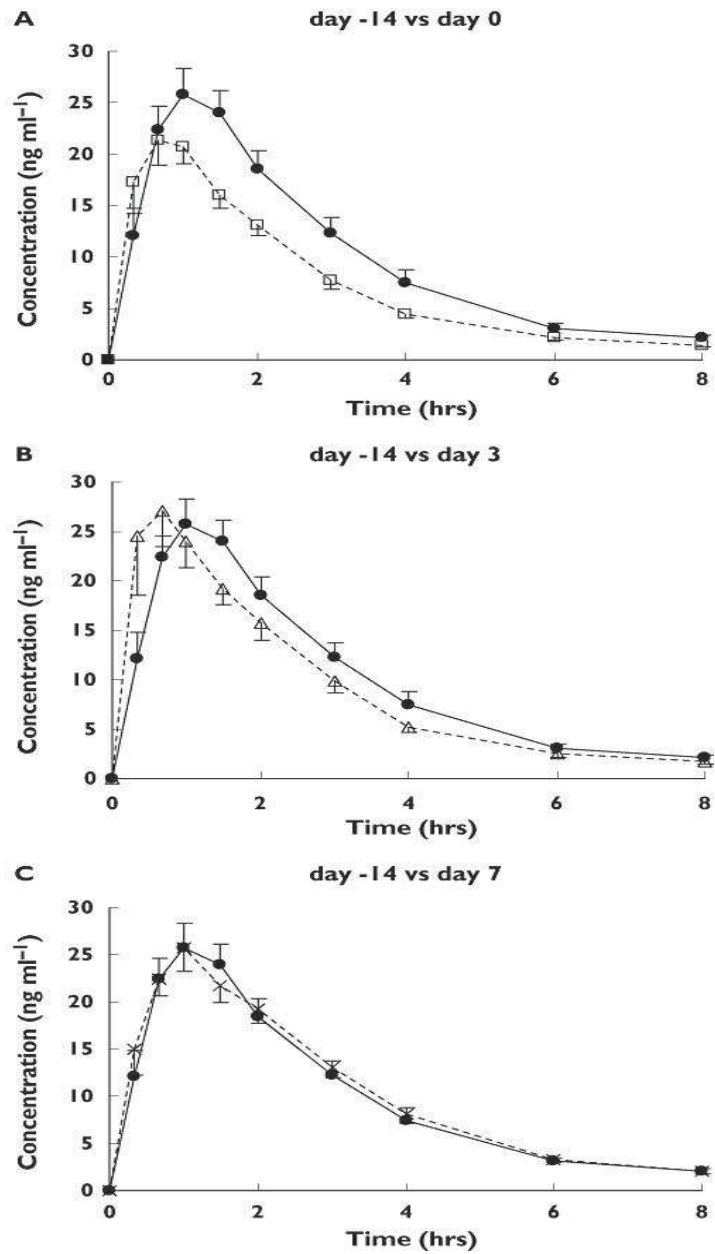


Figure 22: Moyenne des concentrations plasmatiques de midazolam au jour 0 (A), jour 3 (B), et au jour 7 (C) par rapport à J-14 (contrôle) chez 12 sujets (Imai H. et al. 2008)

Dans une étude clinique avec douze individus en bonne santé, ni l'activité du CYP2C9 (substrat = tolbutamide), ni celle du CYP1A2 (substrats = caféine, théophylline) ni celle du CYP2D6 (substrat = dextrométhorphan) n'ont été influencées après une dose unique de 900 mg ou après un traitement de 14 jours avec 300 mg trois fois par jour de millepertuis (Wang Z. *et al.* 2001).

L'utilisation de médicaments comme l'alprazolam et le midazolam substrats du CYP3A4, la caféine pour CYP1A2, la chlorzoxazone pour CYP2E1, le dextrométhorphan et la débrisoquine pour CYP2D6, le tolbutamide pour CYP2C9, et l'oméprazole pour le CYP2C19, ont permis de démontrer par un certain nombre d'essais cliniques que le millepertuis est inducteur du CYP3A4 / CYP2E1, et CYP2C19, et sans effet sur le CYP1A2, CYP2D6, ou CYP2C9 (Izzo A.A., Ernst E. 2009). Cependant quelques exceptions existent et certains auteurs ont également suggéré que le millepertuis peut induire le CYP1A2 chez les femmes et d'autres chercheurs montrent que l'hyperforine induit le cytochrome 2C9 par l'intermédiaire du récepteur prégnane X (Chen Y. *et al.* 2003).

L'administration de 900 mg/j de millepertuis pendant 28 jours chez des volontaires sains a entraîné une augmentation du ratio paraxanthine / caféine de 26%. Comme la paraxanthine est un métabolite de la caféine, cela indique une légère induction du CYP1A2. De plus, la même étude a conclu une induction de CYP2E1 en utilisant le chlorzoxazone comme substrat et la détermination du ratio de la 6 -hydroxychlorzoxazone / Chlorzoxazone. (Gurley B.J. *et al.* 2002).

Bien que de nombreux auteurs aient étudié le potentiel inducteur du millepertuis sur les cytochromes, Obach a cherché à déterminer son potentiel inhibiteur. En effet, en 2000, il a testé l'action de divers composants du millepertuis sur les isoenzymes du CYP P450, et a pu identifier plusieurs inhibiteurs comme l'hyperforine, l'hypéricine et l'I3II8-biapigénine. Parmi ces cytochromes, c'est le CYP2D6 qui s'est montré le plus sensible (Obach R.S. 2000).

Par le manque de données précises en termes d'isoenzymes du CYP450, on recommande de s'abstenir de millepertuis pendant tout traitement médical. Des doses quotidiennes de l'extrait de millepertuis de 900 mg ou plus semblent avoir un effet plus important sur l'induction des CYP que pour des doses plus faibles. De même, les applications de millepertuis pendant plus de 10 jours semblent avoir un impact plus important qu'à court terme.

ACTION SUR LA PREGNANE X RECEPTOR (PXR)

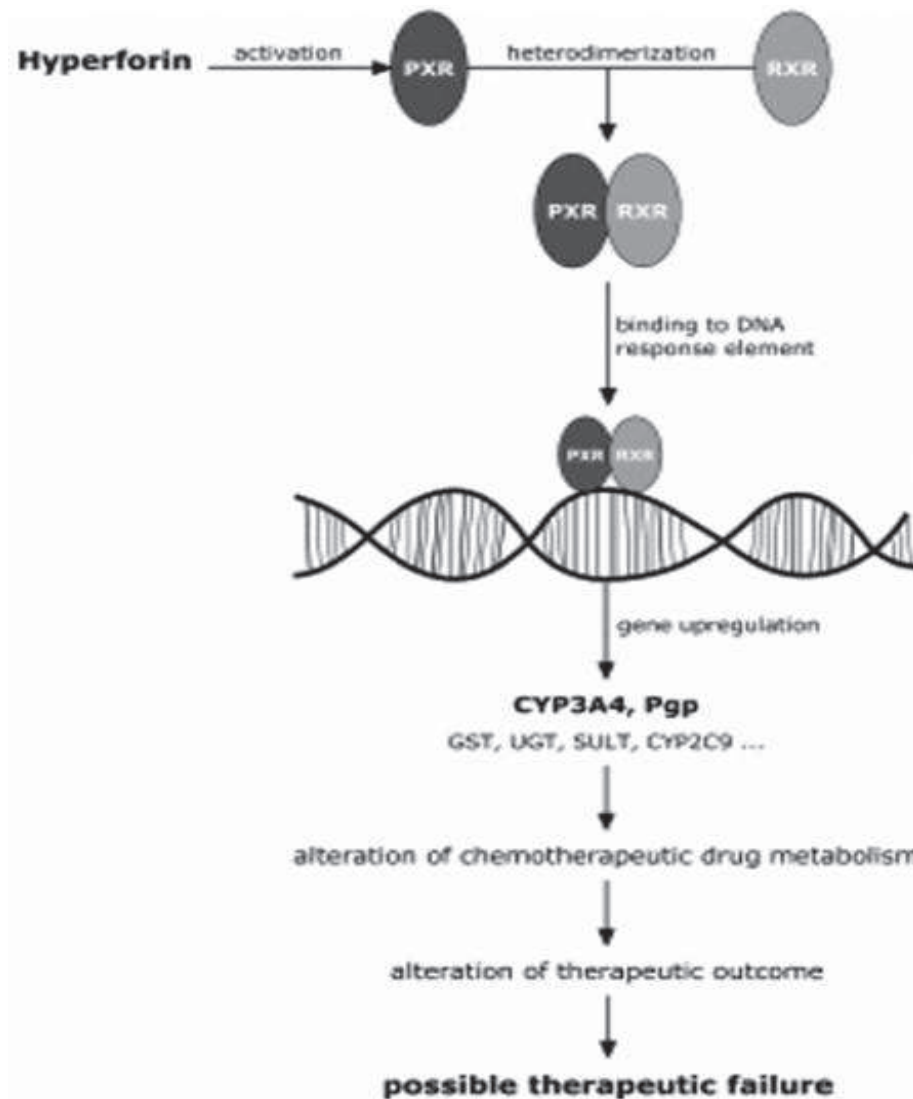


Figure 23 : Action de l'hyperforine sur les isoenzymes du CYP450 et la Pgp (Kober M. et al. 2008)

Le PXR appartient à la famille des récepteurs nucléaires orphelins. PXR est également désigné sous le nom de récepteurs aux stéroïdes (SXR). Une fois activée par les stéroïdes endogènes, les xénobiotiques ou l'hyperforine, PXR forme un hétérodimère avec le récepteur X des rétinoïdes, RXR, et par la suite se lie comme facteur de transcription aux séquences promotrices des gènes cibles induisant ainsi leur expression.

Ainsi, PXR régule un grand nombre de gènes et sert d'inducteur pour l'expression du CYP3A4. Parmi les gènes régulés par PXR on trouve ceux codant pour glutathion-S-transférase (GST) l'UDP-glucuronyltransférase (UGT), sulfotransférases (SULT), et plusieurs autres isoenzymes du CYP P450 et les Pgp/MDR1 (Kober M. *et al.* 2008).

En 2000 Moore *et al.* ont montré que les extraits riches en hyperforine sont des activateurs puissants du PXR et par conséquent, un inducteur du CYP 3A4. Les différents essais ont permis de montrer que l'hyperforine est un ligand à haute affinité ($K_i=27$ nM) pour ce récepteur et serait selon les auteurs la principale responsable des propriétés inductrices de la plante (Moore L.B. *et al.* 2000).

- Constituants responsables de l'induction ?

Selon Whitten et ses collègues, la consommation d'extraits de millepertuis contenant une quantité élevée en hyperforine (≥ 10 milligrammes par jour d'hyperforine) provoque une induction du CYP 3A4 après une période de traitement de 12 à 21 jours. Quant aux extraits contenant une quantité plus faible (≤ 4 milligrammes par jour d'hyperforine), ils n'ont montré aucune influence significative. L'hyperforine semble donc être un constituant clef du millepertuis responsable de l'induction du CYP 3A4. L'induction du CYP 3A4 varie selon les extraits de millepertuis. Les extraits contenant un faible taux d'hyperforine induisent significativement moins le CYP 3A4 que les préparations avec une forte concentration en hyperforine. Le degré d'induction dépend donc de la concentration en hyperforine (Whitten D. *et al.* 2006).

En 2006, Gutmann et ses collègues ont cherché à définir les composants responsables d'induire l'expression intestinale de la Pgp/MDR1 et du CYP 3A4. Parmi les différents extraits utilisés (hyperforine, hypéricine, quercitrine), seuls les extraits contenant de l'hyperforine ont induit significativement l'expression de l'ARNm du gène MDR1. Ces

résultats confirment ceux de l'étude de Moore *et al.* en 2000 qui ont défini l'hyperforine comme un puissant ligand pour le récepteur nucléaire (PXR) régulant l'expression du CYP3A4 et MDR1/Pgp. En revanche, concernant le CYP 3A4 aucun des extraits n'a induit le cytochrome (Gutmann H. *et al.* 2006).

ACTION SUR LA GLYCOPROTEINE P/MDR1

La Pgp est l'un des plus importants transporteurs transmembranaires chez l'homme, codée par le Gène ABCB1/MDR1. Elle joue le rôle d'une pompe d'extrusion pour de nombreux substrats endogènes mais aussi pour beaucoup de médicaments.

Localisation : La glycoprotéine P est située sur la surface apicale des cellules épithéliales intestinales, des canalicules biliaires, cellules rénales, et à la surface luminale des cellules endothéliales. La localisation spécifique de la glycoprotéine P suggère un rôle actif dans l'élimination et l'absorption du médicament. Le millepertuis a été démontré qu'il induit l'expression de la Pgp dans des cellules isolées intestinales *in vitro* ainsi que dans l'intestin humain (Borrelli F., Izzo A.A. 2009). De plus, le gène MDR1 de la glycoprotéine P (multirésistance 1) est une cible de PXR.

Il a été démontré que le millepertuis abaissait la concentration plasmatique des substrats connus de la glycoprotéine P, comprenant la digoxine, la féxofénadine et le taninolol. L'effet pharmacocinétique sur ces substrats a été associé à une augmentation de l'expression de l'ARNm MDR1 ainsi que des taux de glycoprotéine P dans la muqueuse intestinale humaine (Schwarz U.I. *et al.* 2007).

Dans l'étude de Dürr *et al.* publiée en 2000, les auteurs se sont intéressés à la capacité du millepertuis à induire l'expression intestinale de la Pgp chez huit volontaires sains pendant 14 jours avec l'extrait LI 160, à 300 mg 3 fois par jour. L'administration de millepertuis recommandé à des doses antidépressives a donné lieu à une augmentation de 1,4 de l'expression de la Pgp duodénale. Afin d'étudier l'activité du transporteur, ils ont reçu avant et après le traitement par millepertuis, une dose unique de digoxine bien connue pour être un substrat de la Pgp. Selon les auteurs, l'induction de la Pgp par l'extrait de millepertuis est responsable d'une diminution de l'aire sous la courbe (ASC) de 18% de la digoxine avec des posologies quotidiennes de 900 mg de millepertuis (Dürr D. *et al.* 2000).

De même, des études utilisant comme substrat la fexofénadine (antihistaminique) comme marqueur de l'activité de la Pgp/MDR1 ont été menées. Dresser et ses collègues ont administré l'antihistaminique en dose unique avant et après un traitement de 12 jours par millepertuis à raison de 300mg 3 fois/j. Cela a entraîné une diminution de l'ASC de 39% de la fexofénadine avec une augmentation de la clairance orale de 94%, sans altérer la demi-vie d'élimination et le Tmax. Ces résultats montrent une induction de la Pgp au niveau des entérocytes et réduit donc la fraction de fexofénadine absorbée (Dresser G.K. *et al.* 2003).

Cependant en 2002, Wang *et al.* publient des résultats contrastés dans une autre étude clinique. Pour les auteurs, une dose unique de 900 mg administré en association avec la fexofénadine inhiberait la Pgp intestinale (augmentation de la Cmax de 45% et diminution de la clairance orale de 20%), alors qu'un traitement au long cours (300 mg trois fois par jour pendant 14 jours) provoquerait une induction de la Pgp (diminution de 35% de la Cmax et augmentation de 47% de la clairance orale) (Wang Z. *et al.* 2002).

Selon Dresser *et al.* 2003, les divergences de résultats entre ces deux études proviennent des différences de protocoles.

B/ Les principales interactions

Le millepertuis présente deux types d'interactions principales :

Il peut potentialiser l'effet des autres antidépresseurs et antimigraineux (triptans) et induire un syndrome sérotoninergique (agitation, tremblement, sueur, etc.). Il ne faut donc en aucun cas l'associer avec un autre antidépresseur (notamment les ISRS) : interactions pharmacodynamiques.

Il peut accélérer le métabolisme via la voie des cytochromes, de certains médicaments provoquant ainsi la réduction de leur efficacité : interactions pharmacocinétiques.

Il semble que l'hyperforine est le composant principal responsable de l'interaction. Les rapports de cas montrent clairement que les interactions en cause les plus problématiques sont survenues chez des patients recevant :

- La cyclosporine ou d'autres immunosuppresseurs après une transplantation d'organe
- Les inhibiteurs de protéase, et d'autres agents virostatiques utilisés chez les patients infectés par le VIH

Les patients recevant de la warfarine ou un autre anticoagulant doivent être surveillés attentivement, car l'efficacité de ces médicaments peut être compromise. Les femmes qui prennent des contraceptifs *per os* doivent être informées du risque d'interactions pouvant rendre la contraception inefficace. Il y'a un certain nombre de rapports de cas de grossesses non désirées associés à une prise de millepertuis, mais ces événements se produisent également sans concomitance.

De plus, il a été cliniquement montré que le millepertuis interagit avec un certain nombre de médicaments, y compris les médicaments cardiovasculaires, les anticancéreux, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les anesthésiques, les substituts des patients toxicomanes (la méthadone), les médicaments de la sphère respiratoire, les hypoglycémiant, les antimicrobiens, les antimigraineux et ainsi que des médicaments agissant sur le tractus gastro-intestinal.

1/ Les immunosuppresseurs

L'importance des interactions entre le millepertuis et les immunosuppresseurs est particulièrement pertinente dans le cas des transplantés cardiaques, rénaux, hépatiques stabilisés par la cyclosporine ou le tacrolimus où de graves conséquences ont eu lieu. Une diminution significative des quantités de cyclosporine dans le sang a été détectée lors de la prise concomitante de millepertuis, des rejets aigus de greffe ont été constatés chez des patients traités par cyclosporine et millepertuis. Les effets sur la cyclosporine et le tacrolimus pourraient être dus à l'induction du CYP 3A4 et à l'induction de la glycoprotéine P. (Borrelli F., Izzo A. 2009).

Des études cliniques ont confirmé les rapports de cas observés dans la population :

Dans celle menée par Mai *et al.* en 2004, dix transplantés rénaux ont été randomisés en deux groupes et ont reçu l'extrait de millepertuis (900 mg 3 fois par jour) contenant des concentrations faibles ou élevés d'hyperforine pendant 14 jours, en association avec la ciclosporine. Les concentrations sanguines de ciclosporine ont été mesurées par dosage immunologique. L'étude a montré une différence significative entre les deux préparations de millepertuis sur la pharmacocinétique de l'ASC de la ciclosporine. En effet, elle a diminué de 45% dans le groupe « hyperforine élevée » par rapport au groupe « hyperforine faible ». La Cmax a été affectée de manière similaire, avec une réduction de 43%. De plus, une augmentation de 65% des doses quotidiennes de ciclosporine a été nécessaire pendant le traitement « hyperforine élevée » pour maintenir les concentrations thérapeutiques (Mai I. *et al.* 2004).

Dresser et son équipe ont quant à eux observé une augmentation de la clairance orale de la *ciclosporine* de 63% et une diminution de la Cmax de 28% (Dresser G.K. *et al.* 2003).

Alscher et Klotz confirment en 2003 que le millepertuis réduit considérablement les concentrations plasmatiques et l'ASC de la ciclosporine et du tacrolimus. (Russo E. *et al.* 2013).

Le tacrolimus est un immunosuppresseur souvent utilisé après une transplantation rénale. Les concentrations sanguines faibles de tacrolimus augmentent le risque de rejet avec perte du greffon, tandis que des taux élevés de tacrolimus peuvent être associés à une néphrotoxicité. Chez un homme de 65 ans, transplanté rénal, la concentration plasmatique de tacrolimus a fortement diminué après 1 mois d'automédication avec un extrait de millepertuis (Borrelli F., Izzo A. 2009).

Ce cas clinique a été confirmé par deux études cliniques montrant une diminution de 36% de l'aire sous la courbe du tacrolimus et une augmentation de la clairance de 67% chez 10 volontaires sains (Hebert M.F. *et al.* 2004).

Dans le cas des transplantés rénaux, 10 patients ont pris 600 mg de millepertuis par jour pendant 14 jours en même temps que leur traitement par tacrolimus. Les auteurs ont

observé une diminution de l'ASC de 58% du tacrolimus et ont augmenté la dose de 77% afin de restaurer les concentrations efficaces de l'immunosuppresseur (Mai I. *et al.* 2003).

2/ Les médicaments du système cardiovasculaire

Les bêta-bloquants

Le Talinolol (non commercialisé en France) est un bêta bloquant utilisé dans l'hypertension et les troubles du rythme. Expérimentalement, le talinolol est principalement utilisé comme substrat de la Pgp.

Dans une étude randomisée et contrôlée par *placebo* (n = 9 patients), la pharmacocinétique du talinolol *per os* (50 mg/j) et intraveineuse (30 mg/j) a été déterminée avant et après un traitement de 12 jours (900 mg de LI 160 3 fois par jour). Le traitement par millepertuis pendant 12 jours réduit la biodisponibilité orale du bêta bloquant de 25%, entraîne une augmentation de 93% de la clairance orale et une réduction de 31 % de l'ASC. Cependant la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$), la concentration maximale (C_{max}) et le temps pour atteindre la C_{max} (T_{max}) n'étaient pas significativement modifiés. Les effets pharmacocinétiques du millepertuis sur le talinolol ont été associés à une augmentation de la MDR1/ Pgp au niveau de la muqueuse duodénale et les auteurs ont conclu à un effet inducteur majeur sur la Pgp intestinale (Schwarz U.I. *et al.* 2007).

Les inotropes cardiaques

La digoxine est un glycoside cardiotonique qui provient de la digitale (*Digitalis purpurea*). Cette molécule aux propriétés multiples appartient à la famille des digitaliques : elle agit sur le cœur afin d'en renforcer les contractions et de ralentir son rythme lorsqu'il est excessif. Il est utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de certaines tachycardies. Les études d'interactions médicamenteuses avec la digoxine sont importantes en raison de son index thérapeutique étroit. La digoxine est un substrat connu de la glycoprotéine P.

En 2008, Gurley *et al.* montrent que la prise d'extrait de millepertuis dosé à 300 milligrammes 3 fois par jour pendant 14 jours, entraîne une réduction des paramètres pharmacocinétiques de la digoxine, due à l'induction de la glycoprotéine P. Le millepertuis a produit une réduction statistiquement significative de l'ASC de la digoxine (0-3) (-28%), l'ASC (0-24) (-23%), et de la Cmax (-36%). Cette induction est équivalente à celle obtenue avec un traitement de 7 jours avec 600 milligrammes par jour de rifampicine (Gurley B. *et al.* 2008). Bien que la diminution de la digoxinémie soit pertinente, aucune interaction thérapeutique entre le millepertuis et la digoxine n'a été rapportée à ce jour.

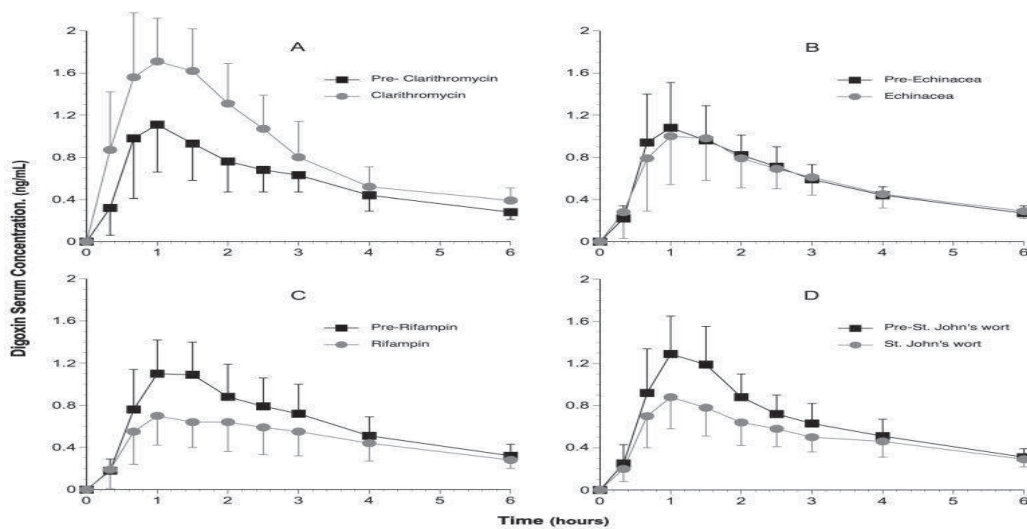


Figure 24: Concentration de la digoxine au cours du temps avant et pendant différents traitements (Gurley B. *et al.* 2008)

Les AVK

Les AntiVitamines K sont des anticoagulants oraux antagonistes de la vitamine K. Ils agissent sur le foie pour inhiber la synthèse des facteurs II, VII, IX et X de la coagulation et les protéines C et S anticoagulantes par inhibition compétitive de l'époxyde réductase.

Un essai clinique chez 12 sujets sains de sexe masculin a montré que le millepertuis accélère le métabolisme des deux énantiomères : *S-warfarine* et *R-warfarine*, qui à leur tour, entraînent une réduction significative de l'effet pharmacologique de l'AVK avec une diminution significative de l'INR de 21%. L'augmentation de la dose de warfarine ou l'arrêt du millepertuis ont abouti à un retour aux valeurs cibles de l'INR. La warfarine présente une marge thérapeutique étroite et elle est très étudiée en ce qui concerne les interactions

médicamenteuses. Le métabolisme de ses deux énantiomères est pris en charge par les différents cytochromes, susceptible d'être modulée par la prise concomitante d'autres substrats du cytochrome. Ainsi, la *R-warfarine* est principalement métabolisée par le CYP 1A2 et le CYP 3A4 tandis que la *S-warfarine*, deux à cinq fois plus puissante, est principalement métabolisée par le CYP 2C9. Les auteurs concluent que l'administration concomitante de millepertuis aux doses recommandées augmente la clairance orale et diminue l'ASC et la demi-vie d'élimination des énantiomères de la warfarine conduisant à une réduction de l'effet thérapeutique de la warfarine (Jiang X. *et al.*2004).

Ces résultats expliquent un certain nombre de rapports de cas, environ une trentaine jusqu'en 2005, d'augmentation du taux de prothrombine ou de diminution de l'INR avec l'utilisation de millepertuis. Malgré ces changements importants des paramètres pharmacocinétiques, aucun cas d'épisodes de saignement ou d'événements thrombotiques ont été rapportés (Russo E. *et al.* 2013).

Les antagonistes des canaux calciques

La nifédipine, et le vérapamil sont des antagonistes des canaux calciques, principalement métabolisés par le CYP3A4. Une méthode sensible de « chromatographie liquide / spectrométrie de masse » a été mise au point pour détecter simultanément la présence de nifédipine et de son métabolite dans le plasma humain. Ainsi, le millepertuis a induit le métabolisme de la nifédipine avec une augmentation des concentrations plasmatiques de la dehydronifédipine (Russo E. *et al.* 2013).

Selon Tannergren, *Hypericum perforatum* réduit également la biodisponibilité du R-/S-vérapamil (importante diminution de l'ASC et de la Cmax). En effet l'ASC est diminuée de 78% pour le R-vérapamil et de 80% pour son énantiomère. De même la Cmax diminue de 76% et 78% respectivement. L'administration répétée de millepertuis réduit bien l'absorption intestinale (biodisponibilité) du R et S vérapamil par induction du CYP3A4, très probablement dans l'intestin (Tannergren C. *et al.* 2004).

Les statines

Les statines sont des inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl A réductase (HMG-CoA réductase), l'enzyme clé de la voie de la biosynthèse du cholestérol. Elles forment une classe d'hypolipémiants, utilisés dans l'hypercholestérolémie pour réduire le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires chez les sujets à risque.

Les statines sont métabolisées au niveau hépatique, via le CYP2C9 (pour la fluvastatine) ou par le CYP3A4 (pour la simvastatine, la lovastatine, et l'atorvastatine). De plus, l'atorvastatine serait un substrat de la P-gp et inhiberait ce transporteur (Borrelli F., Izzo A. 2009).

Des études cliniques ont révélé des taux de LDL (Low Density Lipoprotein) cholestérol et de cholestérol total significativement plus élevés après 4 semaines de traitement sous millepertuis et malgré l'utilisation de statines (atorvastatine). Quant aux taux de HDL (High Density Lipoprotein) et triglycérides, les auteurs n'ont observé aucune variation significative (Andrén L. *et al.* 2007).

La simvastatine et la pravastatine ont fait l'objet d'une étude clinique chez 16 volontaires. Suite à une prise unique de statine au bout de 14 jours de traitement avec le millepertuis, aucune influence sur le métabolisme de la pravastatine (qui n'est pas un substrat du CYP 3A4 et de la Pgp) n'a été observée alors que les concentrations plasmatiques de la simvastatine ont significativement diminué (Sugimoto K. *et al.* 2001).

Les médecins et les patients doivent être conscients de ces interactions, et si le traitement par le millepertuis est nécessaire, alors le médecin peut augmenter la dose des statines ou changer sa prescription par de la pravastatine qui n'est pas substrat du CYP3A4.

3/ Les contraceptifs oraux

Plusieurs études cliniques ont été menées afin d'évaluer les effets du millepertuis sur l'efficacité des contraceptifs oraux. Une incidence plus élevée d'épisodes hémorragiques intra-cycliques suite à l'administration concomitante de millepertuis et de contraceptifs oraux a été constatée. Elles ont montré que le millepertuis augmente la clairance des composants de la

pilule par voie orale et diminue les concentrations plasmatiques du contraceptif (Borrelli F., Izzo A.A. 2009).

De plus, l'étude de Murphy *et al.* en 2005 tend à prouver que la prise de millepertuis possède un impact physiologique traduit par une augmentation folliculaire et une probable ovulation (Murphy P.A. *et al.* 2005).

Will-shahab *et al.* ont démontré que les extraits à faible teneur en hyperforine ne modifient pas la pharmacocinétique de l'éthinylestradiol + cétodésogestrel. Seize femmes, qui avaient pris un contraceptif faiblement dosé (0,02 mg d'éthinylestradiol + 0,15 mg de désogestrel) pendant au moins 3 mois, ont participé à l'étude. Les données pharmacocinétiques (ASC, Cmax, t max) ont été déterminées la veille (référence) et après une période de 14 jours sous Ze 117 (250 mg deux fois par jour).

Avant la co- administration de Ze 117 au jour 7, l'ASC de l'éthinylestradiol était de 87,4 % et, au jour 21 elle était de 78,2 % (soit une diminution de 9,2% non significative). Les valeurs respectives pour cétodésogestrel étaient de 34,2 % et 34,36 %. Ces résultats indiquent que l'extrait d' *Hypericum Ze117*, qui a une faible teneur en hyperforine, n'interagit pas avec les propriétés pharmacocinétiques des composants hormonaux du contraceptif oral à faible dose (Will-Shahab L. *et al.* 2009).

A partir de l'usage déclaré d'extrait de millepertuis chez des femmes en âge de procréer (environ 4 millions entre 1991 et 1999), seulement 8 rapports de saignement intra cycliques ont été rapportés. Ce qui équivaut à une incidence d'environ 1 cas pour 500 000 femmes traitées par cette association (Russo E. *et al.* 2013).

Cependant, plusieurs cas cliniques de grossesse non désirée chez des femmes prenant la pilule et du millepertuis ont été rapportés par les autorités anglo-saxonnes (7 cas) allemande (4 cas) et suédoise (2 cas). Le cas d'une femme de 36 ans a été publié, elle s'est auto-médiquée avec le millepertuis environ trois mois avant son début de grossesse, aucun autre médicament n'a été pris, à l'exception de la contraception hormonale (éthinylestradiol / désogestrel) (Izzo A.A., Ernst E. 2009).

4/ Médicaments antirétroviraux

Les médicaments antirétroviraux, largement utilisés pour traiter les infections à VIH, incluent :

- Les inhibiteurs de protéase tels que l'indinavir.
- Des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse tels que la névirapine.

Une étude clinique menée chez huit volontaires sains a montré une forte réduction de la concentration plasmatique de l'indinavir (substrat du CYP3A4 et de la Pgp) chez six d'entre eux. Le millepertuis réduit en moyenne de moitié l'aire sous la courbe (57%) ainsi que 81% des concentrations résiduelles (après 8h) lors de l'association au millepertuis. Cet essai clinique montre qu'une telle exposition peut conduire à l'apparition de résistance et mener à l'échec du traitement (Piscitelli S.C. *et al.* 2000).

Enfin, de Maat et ses collègues ont rapporté une augmentation de la clairance orale de la névirapine de 35% en coadministration avec le millepertuis chez cinq patients atteints du VIH. La névirapine est métabolisée par le CYP3A4 et CYP2B6, mais l'action du millepertuis sur les antiviraux pourrait résulter de l'induction de la glycoprotéine P. L'administration concomitante de millepertuis doit être évitée afin de réduire les échecs thérapeutiques, en particulier chez les patients à haut risque (De Maat M.M. *et al.* 2001).

5/ Les anticancéreux (antinéoplasiques)

Irinotecan

Dans une étude randomisée, les patients (n=5) ont été traités par *l'irinotecan* ou CPT-11 (métabolisé par le CYP 3A4 et la MDR1 / Pgp) en présence ou non de millepertuis pendant 18 jours. La diminution de l'aire sous la courbe de l'anticancéreux entre les deux groupes n'a pas été significative. Mais les auteurs ont constaté une réduction de l'ASC et des taux plasmatiques du métabolite actif SN-38 de 42 % à la suite du traitement par millepertuis. Les études précliniques ont montré que le transport biliaire du SN-38 est inchangé chez les souris dépourvues du gène *mdr1*/ P-glycoprotéine, suggérant ainsi que la glycoprotéine-P / MDR1

ne joue pas de rôle dans l'élimination du SN-38. De plus, la demi-vie du métabolite reste inchangée en présence et en absence de millepertuis écartant l'hypothèse d'une interaction par le MDR1 / Pgp. Les patients atteints de cancer et traités par irinotecan doivent donc s'abstenir de prendre du millepertuis car les concentrations plasmatiques du métabolite de l'anticancéreux sont considérablement réduites conduisant à une perte de l'efficacité antitumorale. Cette interaction exerce évidemment un impact délétère sur les résultats du traitement en raison de l'induction de CYP450 3A4 (Mathijssen R. H. *et al.* 2002).

Imatinib

Deux essais ont étudié l'effet du millepertuis sur la pharmacocinétique de l'imatinib. C'est un inhibiteur puissant de la tyrosine kinase constitutive de la protéine chimérique BCR-ABL2 qui est issue de la translocation t (9;22) (chromosome de Philadelphie) favorisant la prolifération des cellules tumorales. L'imatinib est principalement métabolisé par le CYP3A4 et transporté par la glycoprotéine P, induit par le millepertuis. Les deux études ont montré une augmentation de la clairance de l'imatinib après administration de millepertuis et une réduction des concentrations plasmatiques de 30 à 40% (Russo E. *et al.* 2013).

En 2007, Shibayama *et al.* constatent chez le Rat que la néphrotoxicité du cisplatine (cis - diamminedichloroplatine) peut être réduite par la prise concomitante de millepertuis. L'animal est soumis à un traitement quotidien par millepertuis, et reçoit au bout de 10 jours une injection de cisplatine. Ensuite, le niveau de créatinine sérique (index de néphrotoxicité) a été observé et 5 jours après l'application du cisplatine, une réduction du taux de créatinine sérique a été identifiée chez les rats ayant reçu le millepertuis. Les auteurs suggèrent qu'un traitement préalable de 10 jours par le millepertuis peut diminuer la néphrotoxicité et ce résultat a été soutenu par des examens histologiques (Shibayama Y. *et al.* 2007).

Certains groupes de recherche ont une approche différente sur l'utilisation simultanée de millepertuis et des anticancéreux. Au lieu de se focaliser sur les problèmes graves résultant d'une interaction, ils considèrent que le millepertuis peut potentiellement réduire la toxicité des médicaments de chimiothérapie. Dans l'étude de Hu *et al.* les rats ont reçu pendant 4 jours une combinaison d'irinotecan et millepertuis. Les auteurs concluent que le millepertuis réduit l'apoptose des cellules épithéliales intestinales induite par le CPT-11 à partir du cinquième jour. Plus particulièrement, il inhibe l'expression de l'ARNm de la TNF- alpha (cytokine pro-

inflammatoire) dans l'intestin (Hu Z.P. *et al.* 2006). En conclusion, l'effet protecteur du millepertuis atténue la diarrhée induite par l'irinotecan mais réduit aussi le taux du médicament dans le plasma à des concentrations sous-thérapeutiques.

6/ Les médicaments du SNC

Les médicaments utilisés dans les addictions

La méthadone est utilisée dans le traitement substitutif des toxicomanes à l'héroïne. Elle est principalement métabolisée par le CYP 3A4, lui-même induit par le millepertuis. Dans un rapport de cas, le millepertuis a réduit la concentration de méthadone chez quatre patients (Izzo A.A., Ernst E. 2009).

Le bupropion est le premier médicament non nicotinique utilisé dans le sevrage tabagique. Il exerce son action principalement par l'inhibition de la recapture neuronale de la dopamine et de la noradrénaline. Une dystonie oro-faciale prolongée chez une femme de 58 ans suite à une thérapie par bupropion et millepertuis a été rapportée. La patiente présentait des mouvements anormaux affectant le côté droit de son visage, et le bras droit (Milton J.C., Abdulla A. 2007). Le millepertuis inhibant la recapture d'un certain nombre de neurotransmetteurs, y compris la dopamine, un effet additif sur cette recapture peut provoquer des effets secondaires, tels que la dystonie.

Les antimigraineux

L'Eletriptan est un agoniste des récepteurs 5-HT_{1B/1D} indiqué pour le traitement aigu de la migraine. Un cas de syndrome sérotoninergique et de rhabdomyolyse induite par l'utilisation concomitante de l'életriptan, la fluoxétine et le millepertuis a été rapporté chez une femme de 28 ans. Elle prenait de la fluoxétine depuis 1 an et du millepertuis depuis 1 mois mais 3 jours avant son entrée à l'hôpital, elle a pris le triptan pour traiter une migraine récurrente (Borrelli F., Izzo A.A. 2009).

Les benzodiazépines

Dans les études cliniques, le millepertuis a montré une réduction de l'efficacité des benzodiazépines, en raison de l'induction du CYP450 3A4. En effet, un certain nombre d'essais cliniques ont montré que le millepertuis diminue les taux plasmatiques et augmente la clairance orale de l'alprazolam du midazolam et du quazépam chez des volontaires sains (Borrelli F., Izzo A.A. 2009).

Le Quazépam est une benzodiazépine à action brève qui agit sur l'induction et le maintien du sommeil. Il est métabolisé par le CYP 3A4. Dans l'étude de Kawaguchi *et al.* le millepertuis par rapport au *placebo*, provoque une diminution de la C_{max} de 30% et de l'ASC de 26% du quazepam et de son métabolite le 2 oxoquazepam, chez les 13 sujets sains sélectionnés pour l'étude. Le ratio urinaire de 6β-hydroxycortisol / cortisol, qui reflète l'activité du CYP3A4, a également augmenté de près de 95% après l'administration de millepertuis (Kawaguchi A. *et al.* 2004).

Un autre médicament anxiolytique mais non benzodiazépinique peut interagir avec le millepertuis : la buspirone. Théoriquement, l'utilisation concomitante de buspirone, agoniste des récepteurs (5-HT_{1A}) et substrat du 3A4, avec le millepertuis (inhibiteur de la recapture de 5-HT) peut agir en synergie pour conduire à un possible syndrome sérotoninergique. Deux cas cliniques sont ainsi rapportés dans la littérature (Borrelli F., Izzo A.A. 2009).

Les médicaments antidépresseurs

Les Inhibiteurs de recapture de la sérotonine (ISRS) sont une classe d'antidépresseurs utilisés dans le traitement de la dépression, de l'anxiété, des troubles de la personnalité. Ils inhibent sélectivement la recapture neuronale de sérotonine, conduisant à une augmentation des niveaux du neurotransmetteur disponible pour lier les récepteurs post-synaptiques sérotoninergiques. Une préoccupation majeure est associée à l'utilisation du millepertuis, par son action inhibitrice de la recapture de la sérotonine (IRS) présumée, conduisant à un risque potentiellement mortel suite à une stimulation sérotoninergique excessive.

Le syndrome sérotoninergique est caractérisé par au moins trois des éléments suivants: confusion, agitation, hyperréflexie, sueurs, frissons, tremblements, nausées, diarrhée, incoordination, fièvre, coma, bouffées de chaleur, ou rhabdomyolyse (Bédry R., Sudre E. 2009).

Des rapports de cas ont montré que le millepertuis interagit avec la paroxétine, la sertraline, la venlafaxine, et en résulte des symptômes d'un syndrome sérotoninergique central. Les symptômes caractéristiques observés comprennent des perturbations de l'état mental, des tremblements, des troubles gastro-intestinaux, des maux de tête, des myalgies, et une agitation motrice (Izzo A.A., Ernst E. 2009). L'association de millepertuis à des substances possédant les mêmes propriétés pharmacologiques potentialise leur action. Dans ces cas, c'est un mécanisme pharmacodynamique qui est privilégié.

L'interaction possible entre l'amitriptyline (antidépresseur tricyclique) qui peut être utilisé dans la dépression et le millepertuis a été évaluée dans une étude clinique incluant 12 patients déprimés. Les volontaires ont été traités par amitriptyline (75 mg 2 fois par jour) durant deux semaines puis en association avec le millepertuis (300 mg 3 fois par jour) pendant deux autres semaines. Au terme de l'étude Johne *et al.* ont conclu que le millepertuis a significativement diminué l'ASC de 22% pour l'amitriptyline et de 41% pour la nortriptyline (son métabolite), ainsi que les concentrations plasmatiques (Johne A. *et al.* 2002). L'amitriptyline est principalement métabolisé par le CYP2D6 mais aussi par les CYP3A4, CYP2C19 et CYP1A2 (Hansten P.D., Horn J.R. 2014)

Les anesthésiques

L'hypothèse d'une interaction entre le millepertuis et les anesthésiques a été posée par la publication de certains cas cliniques :

Un cas de retard au réveil a été rapporté chez une femme de 21 ans suite à une anesthésie provoquée par le fentanyl et le propofol. Elle a déclaré avoir pris du millepertuis pendant les 3 mois précédents son intervention. Elle a également augmenté la dose recommandée à 1000 mg de millepertuis 3 fois/j après plusieurs semaines en raison de l'absence de l'effet antidépresseur. Le mécanisme d'une telle interaction est actuellement inconnu (Borrelli F., Izzo A.A. 2009).

Dans les mêmes conditions d'anesthésie, un cas de collapsus cardio-vasculaire a été rapporté chez une femme de 23 ans. La patiente a déclaré avoir pris du millepertuis quotidiennement pour une dépression depuis 6 mois. Le mécanisme de cette interaction est inconnu, bien que les auteurs aient émis l'hypothèse que le millepertuis puisse théoriquement réduire l'expression de récepteurs adrénergiques, d'où cette chute de tension artérielle (Borrelli F., Izzo A.A. 2009).

7/ Les médicaments de la sphère respiratoire

Les Bronchodilatateurs

Seule la théophylline serait impliquée pour cette catégorie de médicaments, où *Hypericum* réduit de façon significative l'ASC et les concentrations plasmatiques par induction du CYP 3A4 et provoque ainsi une perte de contrôle de l'asthme. La théophylline est principalement métabolisé par CYP 1A2, CYP 2E1 et CYP 3A4 (Borrelli F., Izzo A.A. 2009).

Toutefois, cela reste un cas unique, car une étude clinique sur 12 volontaires sains a démontré que l'administration d'*Hypericum perforatum* (300 mg/jour) pendant 15 jours n'a pas affecté le profil pharmacocinétique de la théophylline (concentration plasmatique et urinaire) (Morimoto T. *et al.* 2004). Par conséquent, il y'a peu de preuves à l'appui pour généraliser l'inquiétude au sujet de cette interaction. Cependant, une surveillance des doses de théophylline et des taux sanguins chez les patients utilisant la plante, peut être nécessaire.

Les antihistaminiques

La Fexofénadine est un antihistaminique sédatif (récepteur H1). Elle est expérimentalement utilisée en tant que substrat modèle de la P-glycoprotéine. En comparaison avec la théophylline, deux essais cliniques montrent clairement que le millepertuis affecte la pharmacocinétique de la fexofénadine.

En effet, Dresser et ses collègues ont constaté que le traitement de 12 jours avec le millepertuis augmente la clairance orale de la fexofénadine de 94% et diminue la Cmax de 39% chez 21 sujets sains (Dresser G.K. *et al.* 2003).

Dans l'autre étude, une dose unique de millepertuis augmente de manière significative la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de fexofénadine de 45% et diminue de manière significative la clairance orale de 20%, sans modification de la demi-vie. En comparaison avec le traitement à dose unique, le traitement à long terme (14 jours) a provoqué une diminution significative de 35% la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et une augmentation importante de 47 % de la clairance orale de la fexofénadine. Ce qui suppose une induction de la MDR1 / PGP pendant une période minimum de deux semaines et une inhibition à court terme (une dose unique) (Wang Z. *et al.* 2002).

8/ Les médicaments du transit gastro-intestinal

L'oméprazole est un inhibiteur de la pompe à protons largement utilisé pour le traitement des perturbations gastriques (ulcères, reflux gastroœsophagien..). Les Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont métabolisés au niveau hépatique par deux isoenzymes du CYP P450 : CYP 2C19 et CYP 3A4. L'ésoméprazole principalement par le CYP 2C19, et l'oméprazole par le CYP 3A4 et le 2C19 (Russo E. *et al.* 2013).

Wang *et al.* ont mené une étude chez douze adultes en bonne santé inclus dans une étude randomisée. Dans chaque phase, les bénévoles ont reçu un *placebo* ou du millepertuis 300 mg 3 fois par jour pendant 14 jours. Ensuite, tous les sujets ont pris une gélule d'oméprazole 20 mg par voie orale. Des échantillons de sang ont été prélevés jusqu'à 12 heures après l'administration d'oméprazole. L'oméprazole et ses métabolites ont été quantifiés par utilisation de la Chromatographie liquide haute performance (CLHP) avec détection par ultraviolets. Une diminution importante des concentrations plasmatiques (C_{max} et ASC) de l'oméprazole est observée, alors que ces paramètres ont augmenté pour les métabolites de l'oméprazole. Les auteurs concluent donc que le millepertuis induit à la fois une sulfoxydation catalysée par le CYP3A4 et une hydroxylation de l'oméprazole dépendante du CYP2C19 (Wang L.S. *et al.* 2004).

Bien qu'aucune étude scientifique décrivant les interactions entre le millepertuis et des anti-diarrhéiques n'a été publiée, un bref épisode de délire aigu est documenté, peut-être induit par une exposition de millepertuis associé à la valériane, et le lopéramide. Les auteurs

ont suggéré que le délire observé est liée à l'utilisation concomitante de ces médicaments, bien que le mécanisme n'ait pas été élucidé (Izzo A.A., Ernst E. 2009).

9/ Les antimicrobiens

Les antibiotiques et les antifongiques sont fréquemment des substrats du CYP 3A4, et il est établi que l'induction du CYP 3A4 par le millepertuis réduit les concentrations plasmatiques et l'ASC du voriconazole et de l'érythromycine (Russo E. *et al.* 2013).

Les agents antifongiques

Le voriconazole est un antifongique triazolé utilisé dans le traitement des infections fongiques, potentiellement mortelles chez les patients immunodéprimés. Le métabolisme du voriconazole est vaste, mais il est cependant principalement métabolisé par le CYP 2C19, le CYP 3A4 et le CYP 2C9 (Borrelli F., Izzo A.A, 2009).

En 2005, dans une étude contrôlée avec *placebo*, des doses orales uniques de 400 mg de voriconazole ont été administrées à 16 patients en bonne santé avant le 1^{er} jour du traitement par millepertuis (300 mg LI 160 3 fois par jour), le jour 1 et le jour 15. Les concentrations plasmatiques et urinaires de voriconazole ont été déterminées par chromatographie en phase liquide avec détection par spectrométrie de masse. Au cours des 10 heures de la première journée, l'aire sous la courbe a été augmentée de 22 % par rapport au témoin. Mais après 15 jours de millepertuis, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques a été réduite de 59 % par rapport au témoin, avec une augmentation de la clairance du voriconazole par voie orale de 390 à 952 ml / min soit plus de 144%. Les auteurs concluent que l'administration concomitante de millepertuis peut conduire à l'échec du traitement par l'induction des cytochromes (Rengelshausen J. *et al.* 2005).

Les antibiotiques

L'érythromycine est couramment utilisée comme substrat du CYP3A4 *in vivo* et évaluée à l'aide du test respiratoire à l'érythromycine. Le test respiratoire à l'érythromycine (ERMBT) est une méthode utilisée pour mesurer le métabolisme (oxydation et élimination) d'une partie du système du cytochrome P450. L'érythromycine est marquée avec du carbone-14 et injectée par voie intraveineuse. Après 20 minutes, le sujet souffle dans un ballon et le dioxyde de carbone (CO₂) exhalé (marqué avec le carbone 14) traduit l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 sur l'érythromycine. Dürr et ses collègues ont observé une augmentation du métabolisme de l'érythromycine (diminution de l'aire sous la courbe) par induction de 40% de l'activité du CYP3A4 (Izzo A.A., Ernst E. 2009).

10/ Les hypoglycémiantes oraux

Le CYP 2C9 est le principal cytochrome responsable du métabolisme du gliclazide. Une étude contrôlée a été réalisée sur 21 sujets sains. Ils ont tous reçu l'hypoglycémiant seul ou pendant 15 jours de traitement avec le millepertuis. L'étude a révélé que le millepertuis via le CYP2C9 et ou par la P-gp a considérablement modifié la pharmacocinétique du gliclazide, marqué par une diminution de l'ASC, de la C_{max}, et d'une augmentation de la clairance sauf pour quatre sujets (Xu H. *et al.* 2008).

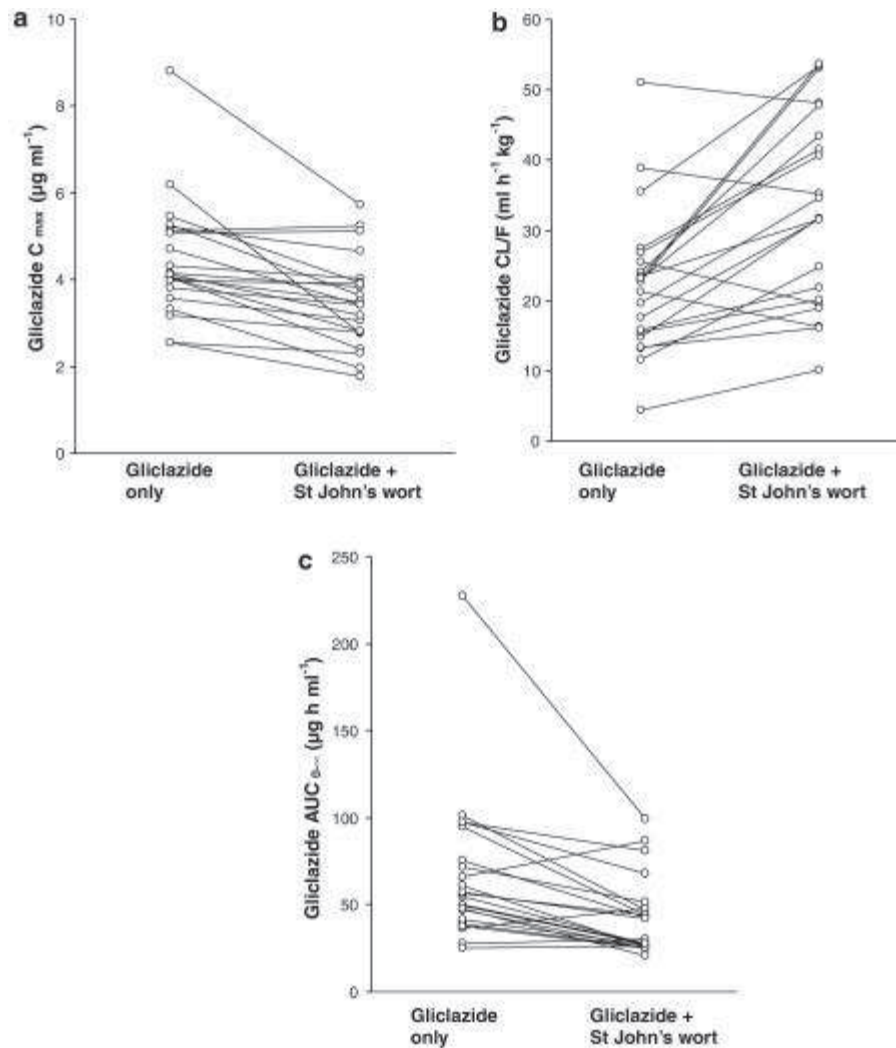


Figure 25 : Evolution de la concentration plasmatique maximale (C_{max})(a), clairance apparente (CL/F)(b) et aire sous la courbe (ASC)(c) du gliclazide 80mg avant et pendant 15 jours de traitement concomitant par millepertuis (300mg 3 fois/j) (Xu H. *et al.* 2008)

Le Tolbutamide est un sulfamide hypoglycémiant substrat du CYP 2C9, utilisé dans le traitement du diabète de type II. Des essais cliniques ont montré que le traitement par millepertuis ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques du tolbutamide comme l'ASC, la C_{max} et la clairance mais provoque tout de même une hypoglycémie (Russo E. *et al.* 2013)

En conclusion, les diabétiques recevant cette combinaison doivent étroitement surveiller les manifestations possibles de diminution de l'efficacité de l'antidiabétique.

III/ THESAURUS DES INTERACTIONS

Suite aux nombreux cas d'interactions décrits et aux études menées, l'ANSM a émis les recommandations suivantes (Janvier 2014):

ASSOCIATION CONTRE INDIQUEE :

ANTICONVULSIVANTS METABOLISES (acide valproïque, ethosuximide, felbamate, fosphenytoïne, lamotrigine, oxcarbazépine, pérampandol, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rétigabine, tiagabine, topiramate, valpromide, zonisamide) : Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

AVK : Diminution des concentrations plasmatiques de l'antivitamine K, en raison de son effet inducteur enzymatique, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (événement thrombotique) En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis

DIGOXINE : Diminution de la digoxinémie, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (décompensation d'une insuffisance cardiaque). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) de la digoxine avant puis après l'arrêt du millepertuis

OESTROGESTATIFS CONTRACEPTIFS (éthinyloestradiol) : Diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).

IMMUNOSUPPRESSEURS (tacrolimus, cyclosporine, sirolimus) : Diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (rejet de greffe).

INHIBITEURS DE PROTEASES (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) : Diminution des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéases, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (baisse de l'efficacité antirétrovirale) En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) de l'inhibiteur de protéases avant puis après l'arrêt du millepertuis.

INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE (axitinib, crizotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandétanib) : Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par le millepertuis

IRINOTECAN : Diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan, avec risque d'échec du traitement cytotoxique

PROGESTATIFS CONTRACEPTIFS (désogestrel, étonogestrel, levonorgestrel, lynestrenol, medroxyprogestérone, norethisterone) : Diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).

TELAPREVIR : Risque de diminution très importante des concentrations de télaprévir.

THÉOPHYLLINE : Diminution des concentrations plasmatiques de la théophylline, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'un trouble ventilatoire obstructif. En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) du médicament associé avant puis après l'arrêt du millepertuis.

VERAPAMIL : Réduction importante des concentrations de vérapamil, avec risque de perte de son effet thérapeutique.

COBICISTAT : Risque de diminution de l'efficacité du cobicistat par augmentation de son métabolisme par l'inducteur. (Mise à jour janvier 2014)

VORICONAZOLE : Réduction importante des concentrations de voriconazole, avec risque de perte de son effet thérapeutique. (Mise à jour janvier 2014)

ASSOCIATION DECONSEILLEE :

CARBAMAZEPINE : Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine.

PROGESTATIFS : CYPROTERONE, Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.

ANTI ARYTHMIQUE : DRONEDARONE, Diminution importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.

IVABRADINE : Risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine, par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.

QUETIAPINE : Diminution très importante des concentrations plasmatiques de quétiapine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur, avec risque d'inefficacité.

SIMVASTATINE : Diminution de l'efficacité de l'hypocholestérolémiant par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.

TELITHROMYCINE : Diminution des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation du métabolisme hépatique de la télithromycine par le millepertuis.

ULIPRISTAL : Préférer une alternative thérapeutique peu ou pas métabolisée. Risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

ASSOCIATION A PRENDRE EN COMPTE :

INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS, Risque d'inefficacité du traitement antisécrétoire par diminution de son métabolisme par le millepertuis.

BENZODIAZEPINES (midazolam) : Risque de diminution des concentrations plasmatiques du midazolam par le millepertuis.

PRECAUTION D'EMPLOI :

IMAO non sélectifs (iproniazide) : Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

IMAOA sélectifs (moclobémide) ; Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE SEROTONINE (citalopram, dapoxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

PROPAFENONE : Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt du millepertuis. Diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.

PARTIE 4 : ENQUETE SUR LA DELIVRANCE OFFICINALE DU MILLEPERTUIS EN REGION HAUTE-NORMANDIE

Présentation :

Nous avons mené une enquête auprès de 62 pharmaciens de la région de Haute-Normandie afin de faire l'état des lieux sur la délivrance officinale du millepertuis et de connaître l'avis des professionnels pour son usage dans les troubles dépressifs. Pour cela, le questionnaire a largement été diffusé par e-mail via le syndicat des pharmaciens de Seine-Maritime et de l'Eure, ainsi que par les réseaux sociaux et enfin via un groupement de pharmaciens (Unipharm) réunissant plus de 156 pharmacies de la région. La totalité des réponses a été collectée entre le 19 février et le 30 avril 2014.

Types d'officines sondées :

Types d'officine	Nombre d'officines	Pourcentage
Rurale	11	18%
Semi-rurale	16	26%
Urbaines	33	53%
Centre commercial	2	3%

Les limites de l'étude :

- Une analyse statistique plus poussée (croisement des données entre types de pharmacie par exemple) n'a pas été réalisée,
- Manque du contrôle de la donnée « nom de la pharmacie ». De ce fait, il est fort possible que plusieurs pharmaciens d'une même officine aient répondu au questionnaire et aient donné des réponses similaires. Cela peut biaiser les résultats.

1. Proposez-vous des spécialités à base de millepertuis en OTC ?

Dans cette enquête menée dans la région Haute-Normandie (Eure et Seine-Maritime) on observe que le millepertuis est présent dans environ trois quart des officines. En effet, 73% des pharmaciens sondés proposent différentes spécialités à base de millepertuis en OTC. En France, l'accès au millepertuis sous forme de spécialités médicamenteuses est disponible sans ordonnance. Cependant, même si celui-ci est prescrit par un médecin, sa prise en charge (remboursement) n'est jamais assurée par la Sécurité sociale.

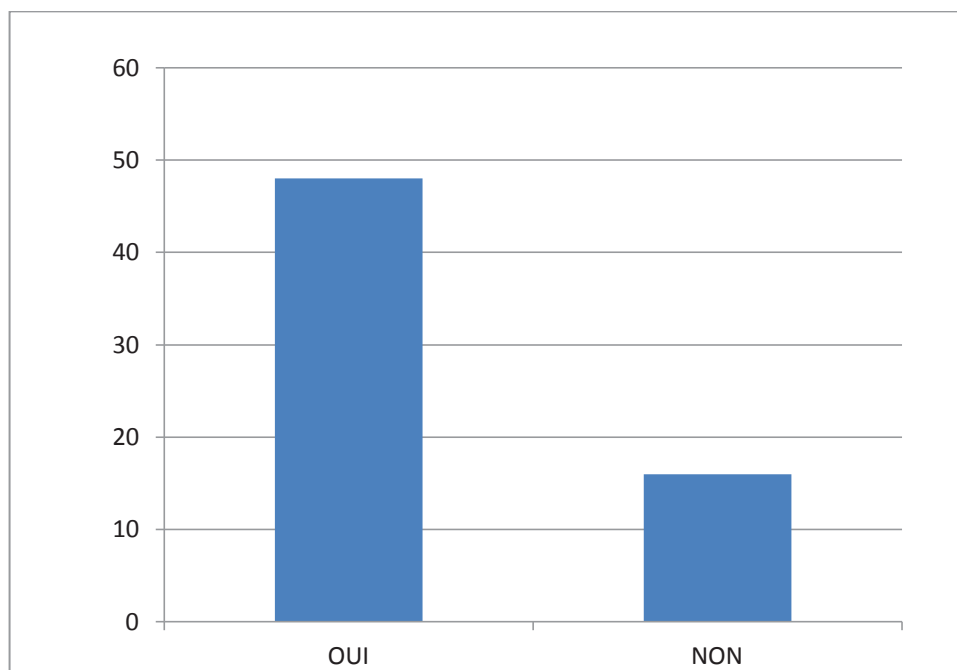


Figure 26 : *Proposez-vous des spécialités à base de millepertuis en OTC ?*

Axe vertical (ordonnée) : Nombre d'officines

Parmi les spécialités commercialisées, nous avons constaté que la plus répandue est l'Arkogélules millepertuis des laboratoires Arkopharma, présente dans plus d'une officine sur deux (55% des pharmacies). Le Mildac vient ensuite, présent dans 31% des pharmacies de la région, puis l'Elusanes millepertuis (13%) et le Procalmil (11%). On notera aussi que l'on retrouve la spécialité Euphyperptuis dans 11% des réponses alors qu'elle a été supprimée du marché depuis le 1^{er} septembre 2013 (source : Vidal 2014).

Le Ministère de la Santé a mis en ligne la première base de données publique qui recense l'intégralité des médicaments commercialisés en France (site n°13).

Cette base de données, publique depuis le 1er octobre 2013, est mise en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), en liaison avec la Haute Autorité de santé (HAS) et l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

Elle recense aussi les médicaments qui font l'objet d'une information importante, qui présentent un risque de santé publique ou qui sont placés sous surveillance renforcée. L'Euphyptuis 500 mg y figure avec la mention suivante : « Ce médicament n'est ou ne sera bientôt plus disponible sur le marché. Si vous prenez actuellement ce médicament, il vous est recommandé d'en parler avec votre médecin ou avec votre pharmacien qui pourra vous orienter vers un autre traitement ».

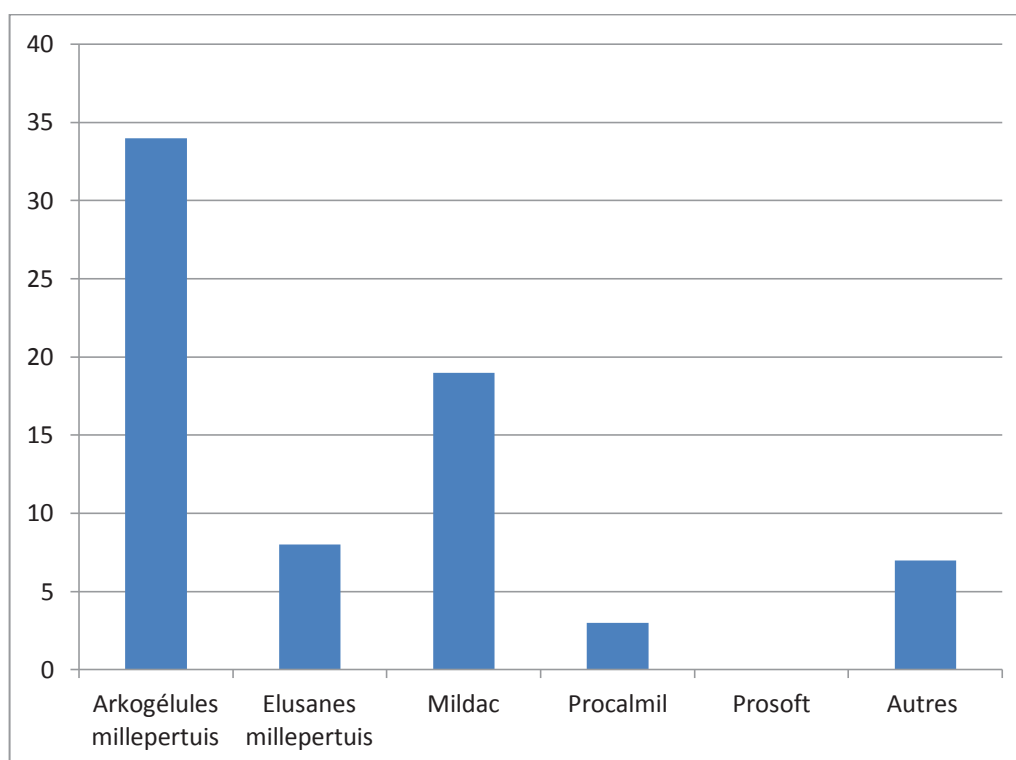


Figure 27 : Spécialités présentes dans les officines

Axe vertical : Nombre d'officines

2. Combien en avez-vous délivré depuis ces 12 derniers mois ?

Dans notre étude, on constate que 78% des pharmaciens ont déjà vendu sur conseil, en automédication ou bien sur ordonnance, au moins une boîte d'une des spécialités cette dernière année. Pour 13% d'entre eux, ils vendent régulièrement au moins une boîte par mois.

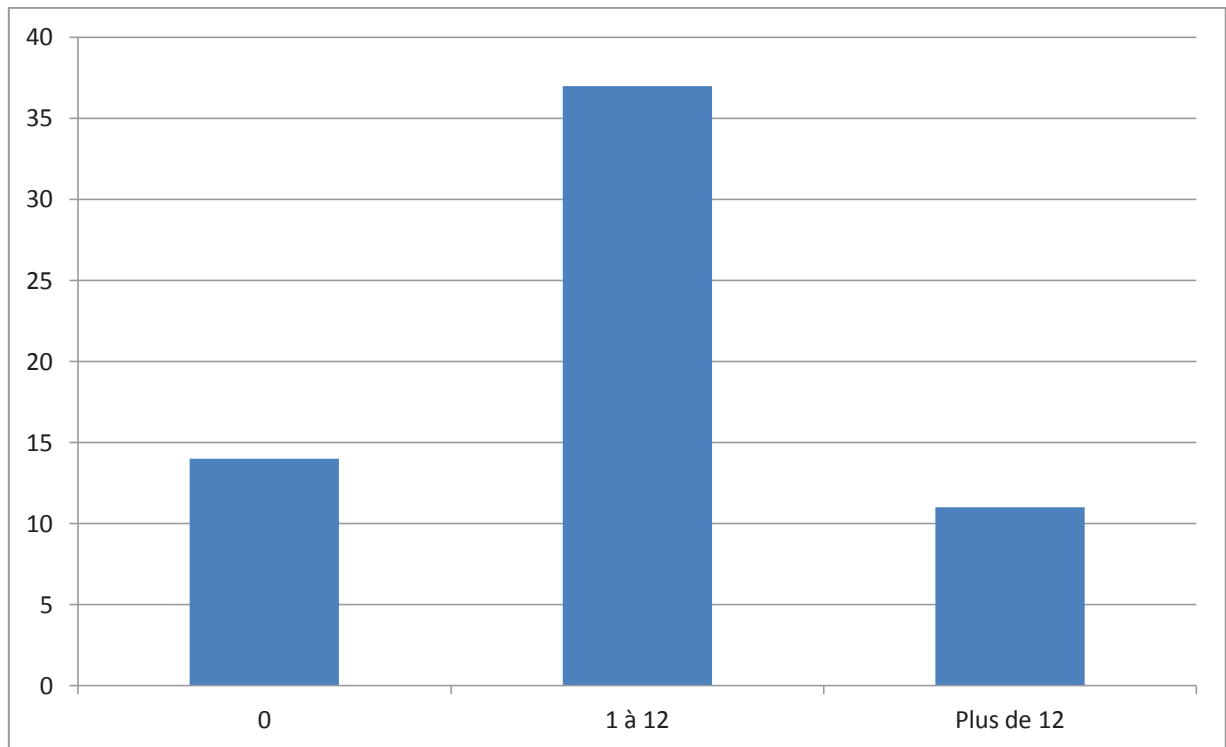


Figure 28 : *Nombre de spécialités délivrées pendant les douze derniers mois dans les officines*

Axe vertical : Nombre d'officines

Au total 436 boîtes ont été vendues depuis 1 an par les 62 pharmaciens interrogés dans cette enquête. Pour rendre compte des disparités, nous observons que plus de 50 officines ne délivrent que peu de spécialités (≤ 12 boites/an) tandis que 12 officines dont 2 faisant exception en délivrent beaucoup (>12 boites/an).

Ainsi, 14 officines n'en ont jamais délivré alors que deux en ont délivré plus de cinquante. Une tentative d'extrapolation aux 22 510 officines françaises en activité selon l'Ordre national des pharmaciens, représenterait un chiffre théorique national d'environ 160000 unités vendues par an.

Ce chiffre est inférieur aux 528000 ventes observées entre 2007 et 2008 en France selon (source : Klaus Linde, 2009). Cependant il convient d'être très prudent en ce qui concerne cette extrapolation qui est dénuée de fondement statistique.

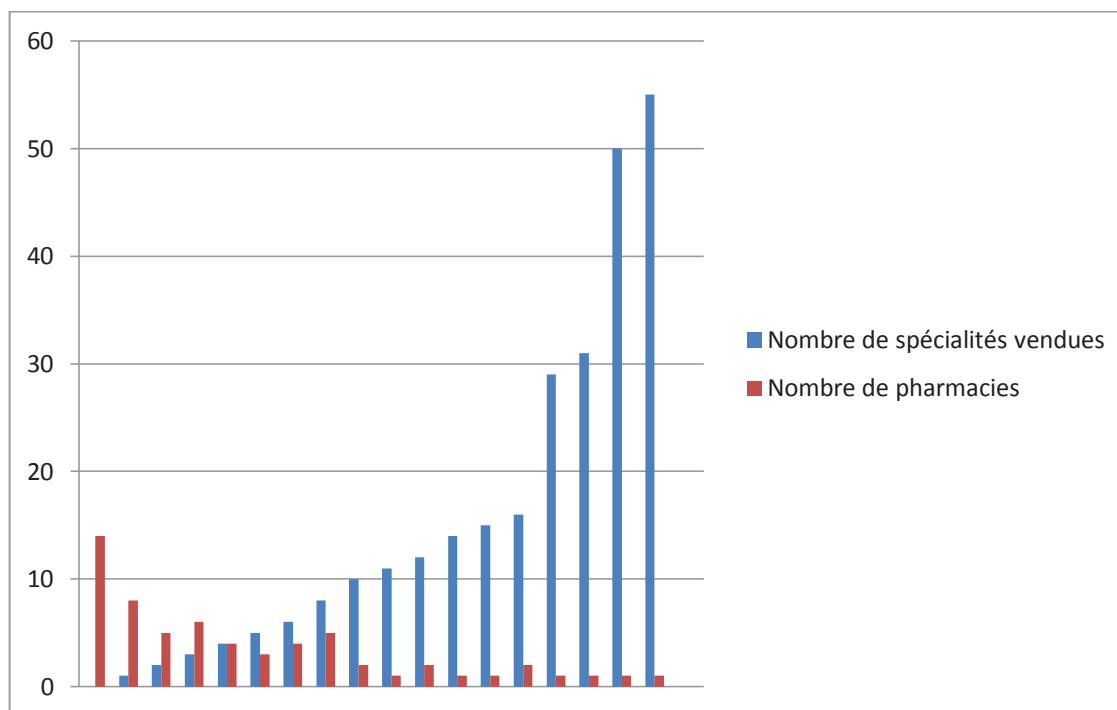


Figure 29 : *Détail du nombre de spécialités vendues dans les officines Haut-Normandes ces douze derniers mois*

3. Avez-vous déjà délivré du millepertuis sur ordonnance ces 12 derniers mois ?

A cette question, 23 pharmaciens ont répondu positivement, ce qui représente 37 % des réponses, tandis que 39 pharmaciens ont répondu négativement.

Ce résultat montre que plus d'un pharmacien sur trois a déjà délivré la plante sur prescription médicale. Ce résultat est supérieur à celui attendu.

Même si nous pouvons dire que le millepertuis n'est pas régulièrement délivré sur prescription au sein des officines de la région, il est cependant intéressant de remarquer que ce produit naturel ne demeure pas inconnu des médecins.

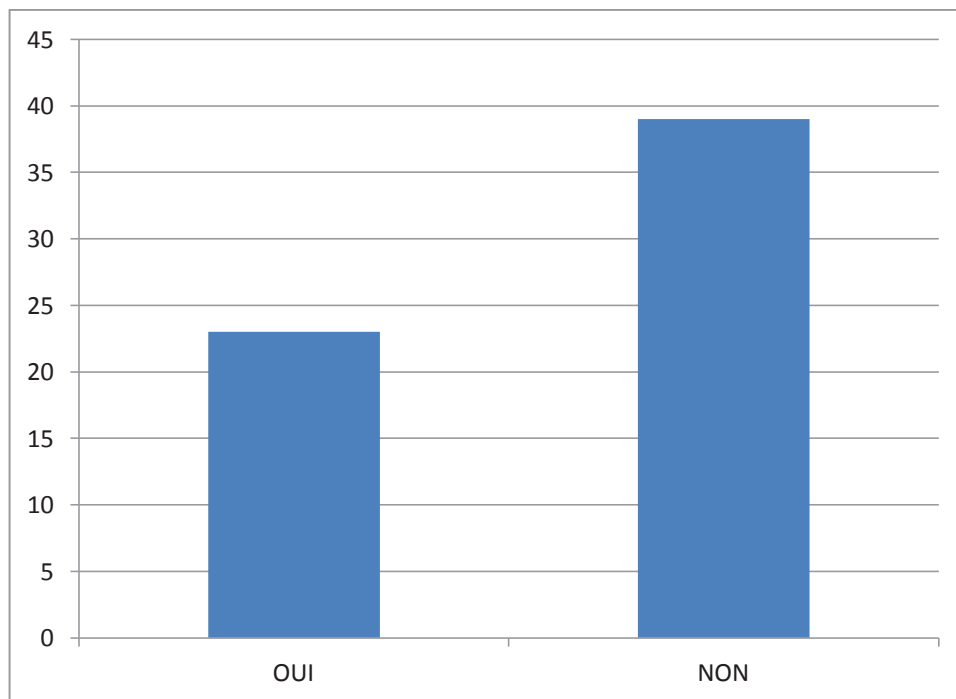


Figure 30 : *Pharmaciens ayant déjà délivré le millepertuis sur ordonnance*

Axe vertical : Nombre de pharmaciens

Parmi les pharmaciens ayant répondu positivement, nous observons que la prescription du millepertuis provient pour la grande majorité de médecins généralistes (78%) et seulement peu par des psychiatres (11%). Notons enfin que les médecins homéopathes prescrivent parfois le millepertuis avec 11% des ordonnances vues à l'officine.

4. Vous l'a t-on déjà demandé spontanément en automédication ?

Nous avons constaté que parmi les 62 officines de la région qui ont répondu, l'usage du millepertuis est régulièrement demandé aux pharmaciens.

En effet, 77% des pharmaciens assurent que l'on leur a déjà demandé la plante en automédication. Toutefois, il faut garder à l'esprit que le traitement d'un état dépressif, même léger, ne se résume pas à la prise de médicaments.

Le soutien d'un médecin est souvent d'une aide précieuse pour franchir une situation difficile ou réfléchir sur les causes conscientes ou inconscientes à l'origine de cet état. Une dépression non traitée ou mal traitée peut entraîner un cercle vicieux de rechutes. Seul un médecin pourra diagnostiquer le degré d'importance de la dépression et proposer le traitement adapté. Il faut donc être très prudent quant à l'automédication pour soulager des troubles de l'humeur.

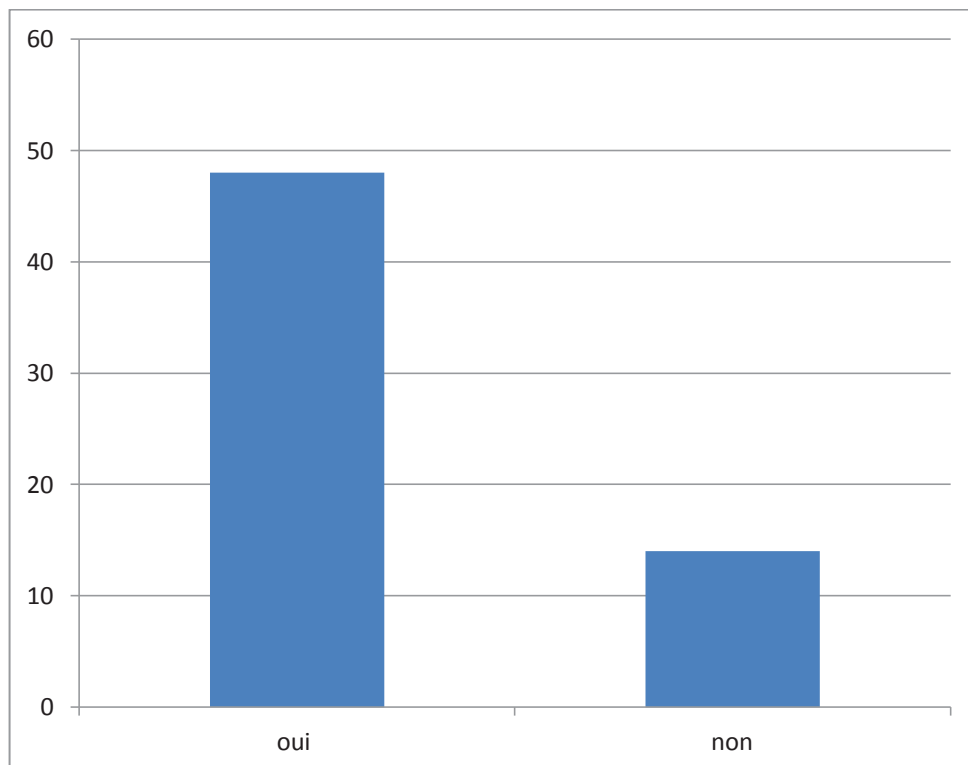


Figure 31 : *Vous l'a t-on déjà demandé spontanément en automédication ?*

Axe vertical : Nombre de pharmaciens

5. Avez-vous déjà conseillé la prise de millepertuis?

Parmi les professionnels sollicités dans cette étude, plus d'un sur quatre a déjà conseillé la plante pour son action antidépressive. Cela représente une faible proportion, mais qui mérite notre attention puisque 28% le préconisent dans les situations suivantes :

- Relais (sevrage) après un traitement par antidépresseur (2%)
- Syndrome dépressif léger à modéré (20%)
- Dépression saisonnière (2%)
- Bouffées de chaleur et troubles du sommeil (2%)
- Anxiété (2%)

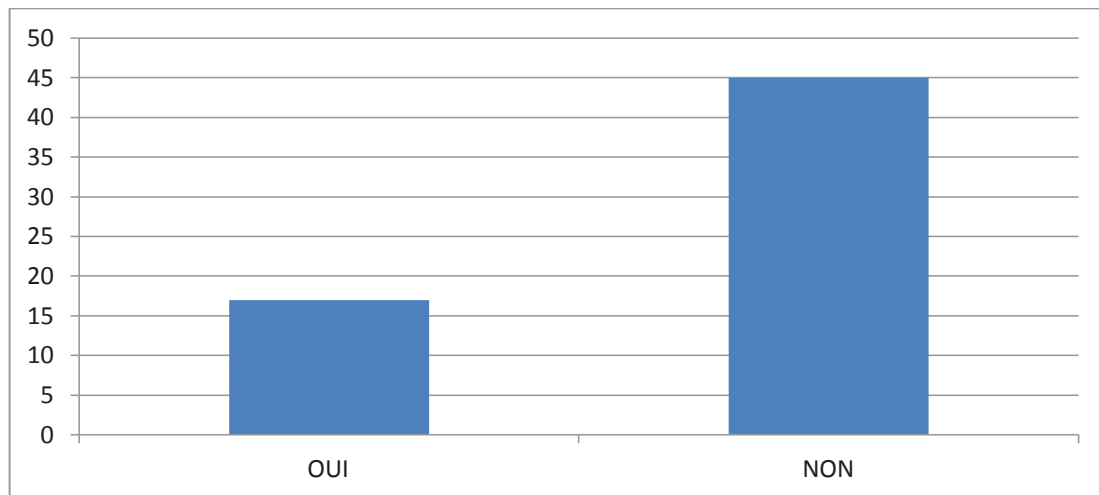


Figure 32 : *Avez-vous déjà conseillé la prise du millepertuis ?*

Axe vertical : Nombre de pharmaciens

Notons que la prudence s'impose chez les pharmaciens qui doivent être conscients qu'un avis médical ou un conseil officinal est nécessaire avant de débiter le traitement pour les patients en cours de traitement par d'autres médicaments. De plus un avis médical est nécessaire en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes cliniques ou en cas d'apparition d'idées suicidaires.

6. Selon vous, quels sont les effets indésirables liés à son usage ?

La perte d'efficacité d'une contraception orale sous millepertuis traduit par une grossesse non souhaitée est l'effet indésirable le mieux connu des pharmaciens officinaux, soit pour 38 d'entre eux (61%). Concernant les patients greffés, la connaissance d'un risque de la perte du greffon est acquise chez plus de la moitié des professionnels interrogés (53%).

Étonnamment le risque d'une exposition solaire sous millepertuis bien relaté dans la littérature, est relativement peu connu des officinaux. En effet, 40% d'entre eux seulement sont conscient du risque de phototoxicité.

Chez les personnes à la peau claire, des réactions cutanées de type rougeurs semblables à des coups de soleil sont possibles lorsque la prise de millepertuis est suivie d'une exposition à la lumière du soleil. Cependant ce risque se révèle dangereux uniquement à des posologies très élevées, bien au-delà de celles figurant dans les RCP qui préconisent 900 mg en trois prises par jour pour un syndrome dépressif léger. Par conséquent, en cas de surdosage massif, une exposition de la peau au soleil ou à toute autre source de rayonnement UV devra être évitée. Ou si ce n'est pas applicable, l'utilisation d'une crème solaire à haute protection devra être préconisée.

Sur les 62 réponses obtenues 24% ont cité d'autres effets secondaires connus dans la littérature tels que :

- Des maux de tête
- Une asthénie
- Des réactions cutanées allergiques
- Un risque de sous dosage thérapeutique si association avec des médicaments métabolisée par le cytochrome P450

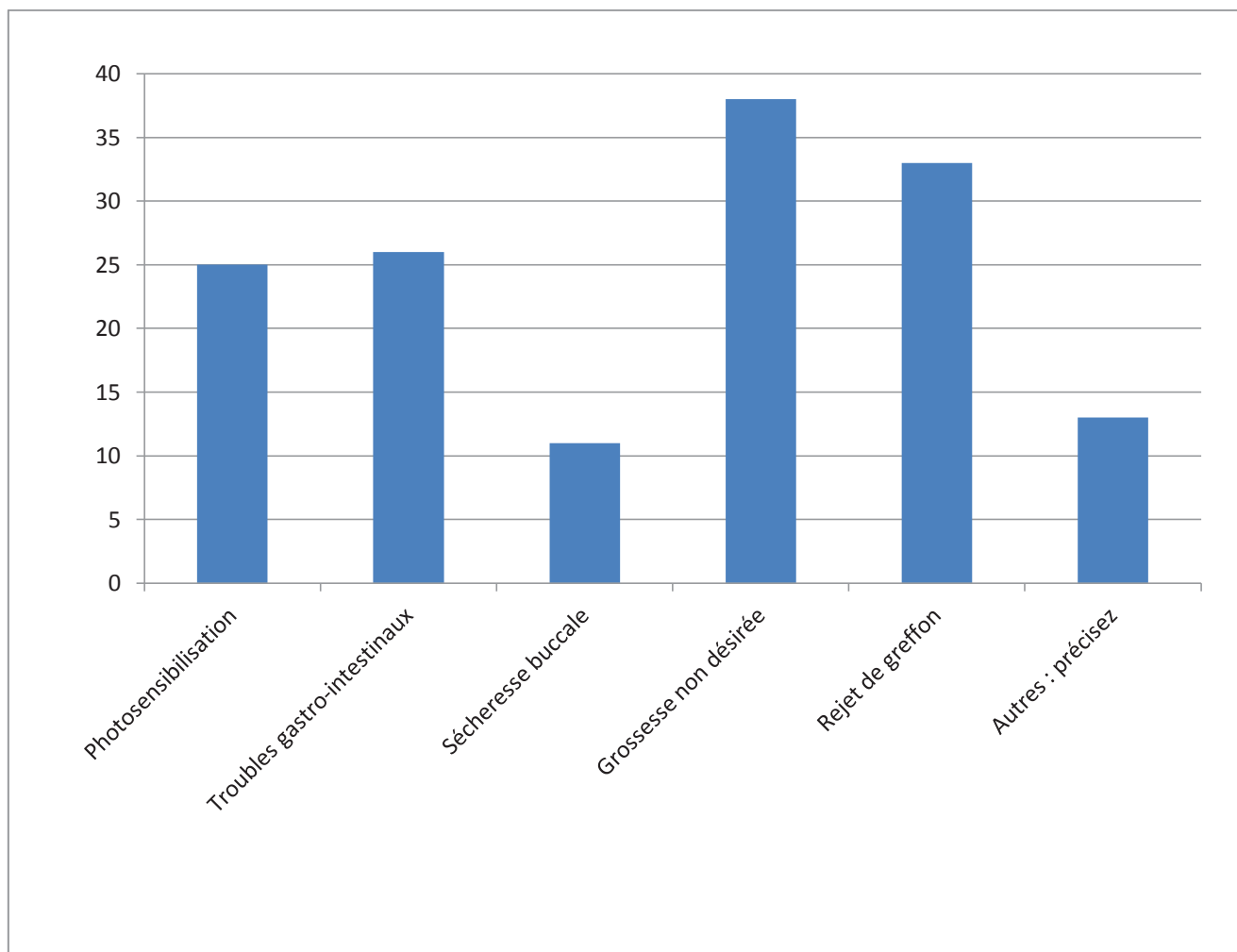


Figure 33 : *Selon vous, quels sont les effets indésirables liés à son usage ?*

Axe vertical : Nombre de pharmaciens

7. Selon vous, quelles sont les associations contre-indiquées?

Généralement les associations contre-indiquées sont bien connues de la profession officinale. En raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, une diminution des concentrations plasmatiques avec un risque de baisse de l'efficacité voire d'annulation de l'effet thérapeutique d'un traitement en cours, peut être à l'origine de conséquences graves :

- Évènement thrombotique avec les anticoagulants
- Rejet du greffon chez les personnes transplantées
- Inefficacité d'un traitement anti VIH chez les patients séropositifs

Pour les patients sous AVK, après une association fortuite de millepertuis, sa prise ne doit pas être brutalement interrompue et l'INR contrôlé avant puis rapidement (2-3 jours) après l'arrêt de la plante.

10% des pharmaciens ont répondu autres :

- Les médicaments à fenêtre thérapeutique étroite
- Les triptans
- Les IMAO / IRS
- Les bêtabloquants
- A utiliser seul

Ici, seuls les IMAO et les IRS font l'objet d'une précaution d'emploi quand ils sont associés à un traitement par millepertuis. Les triptans ainsi que les bêtabloquants ne figurent pas dans le thesaurus des interactions médicamenteuses publié par l'ANSM.

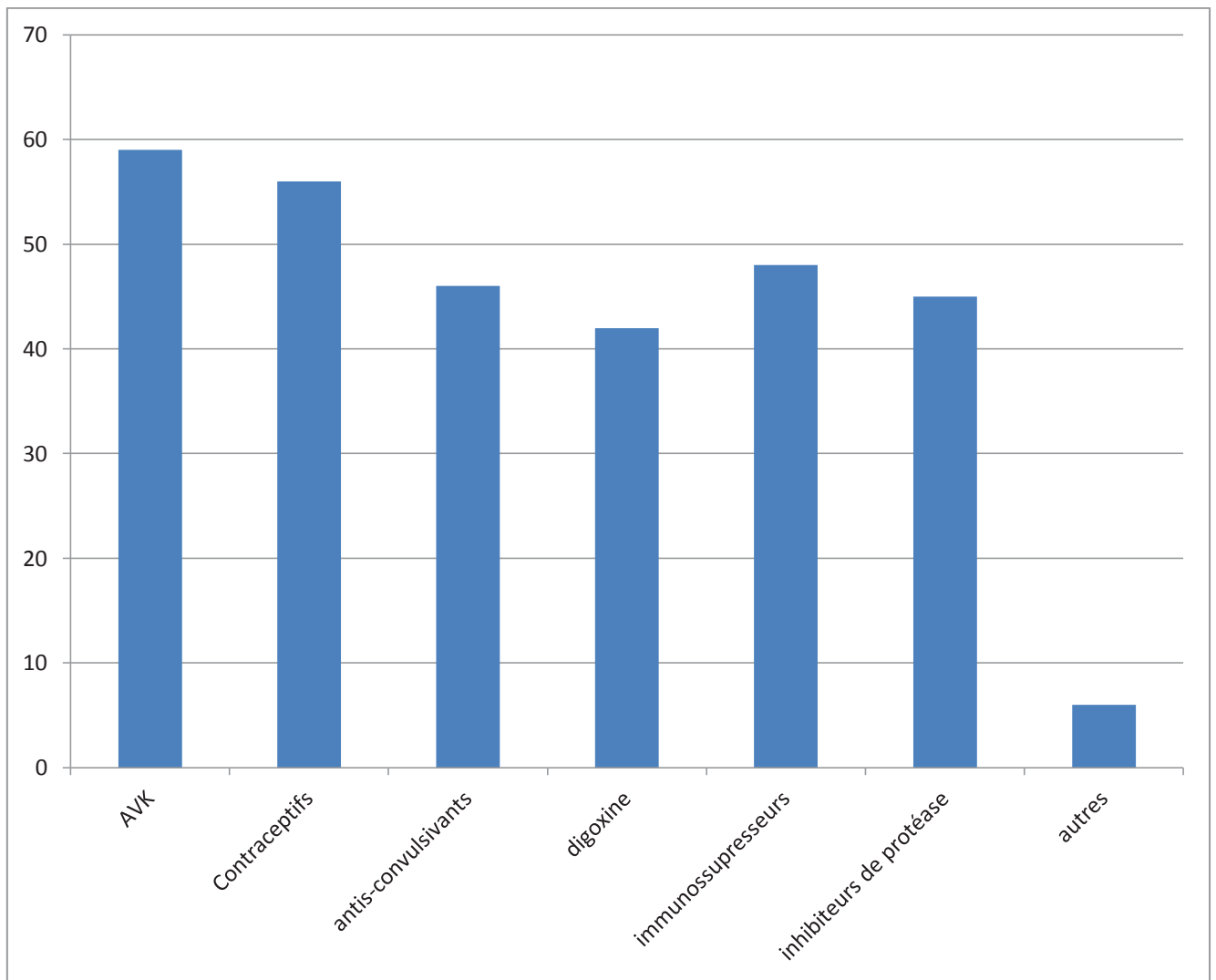


Figure 34 : *Selon vous, quelles sont les associations contre-indiquées?*

Axe vertical : Nombre de pharmaciens

8. Selon vous, quelles sont les indications du millepertuis ?

A cette question, tous les pharmaciens connaissent l'indication antidépressive principale du millepertuis. En revanche, la plante reste globalement méconnue puisque seulement 26% connaissent ses vertus dans les troubles du sommeil, 18% pour son activité anxiolytique et 16% pour son usage local dans la cicatrisation des plaies.

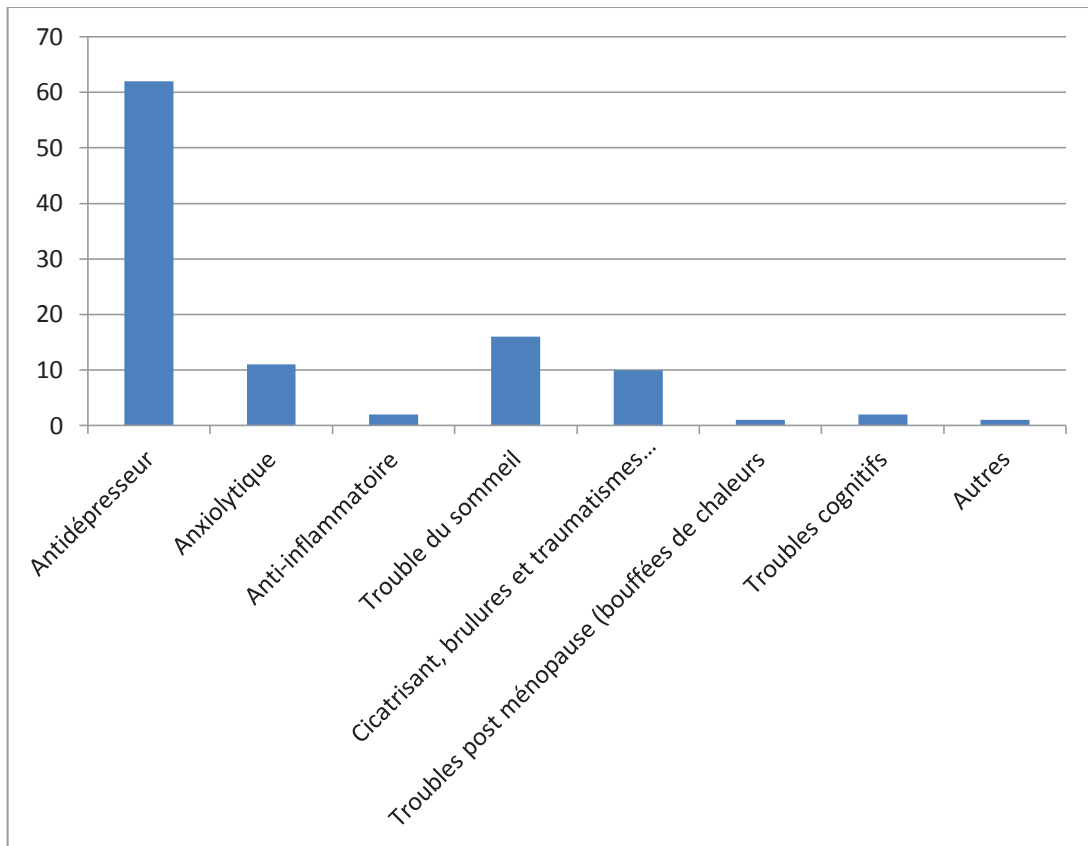


Figure 35 : *Selon vous, quelles sont les indications du millepertuis ?*

Axe vertical : Nombre de pharmaciens

9. Avez-vous déjà refusé sa délivrance?

Fait marquant, plus de la moitié des officinaux interrogés soit 58%, déclarent avoir déjà refusé la délivrance de la plante dans leur officine. Ce résultat reflète une bonne connaissance globale des pharmaciens concernant le mésusage du millepertuis. Les situations de ces refus sont les suivantes :

- 52% pour une interaction médicamenteuse chez des personnes poly médicamenteées (sans autres précisions)
- 30% chez des femmes sous pilule contraceptive
- 6% chez des patients dépressifs sous antidépresseurs de synthèse
- 6% chez des patients sous anticoagulants (AVK)
- Un cas de refus chez un patient trop jeune (12 ans)
- Un cas de refus pour une mauvaise indication du millepertuis (sans précisions)

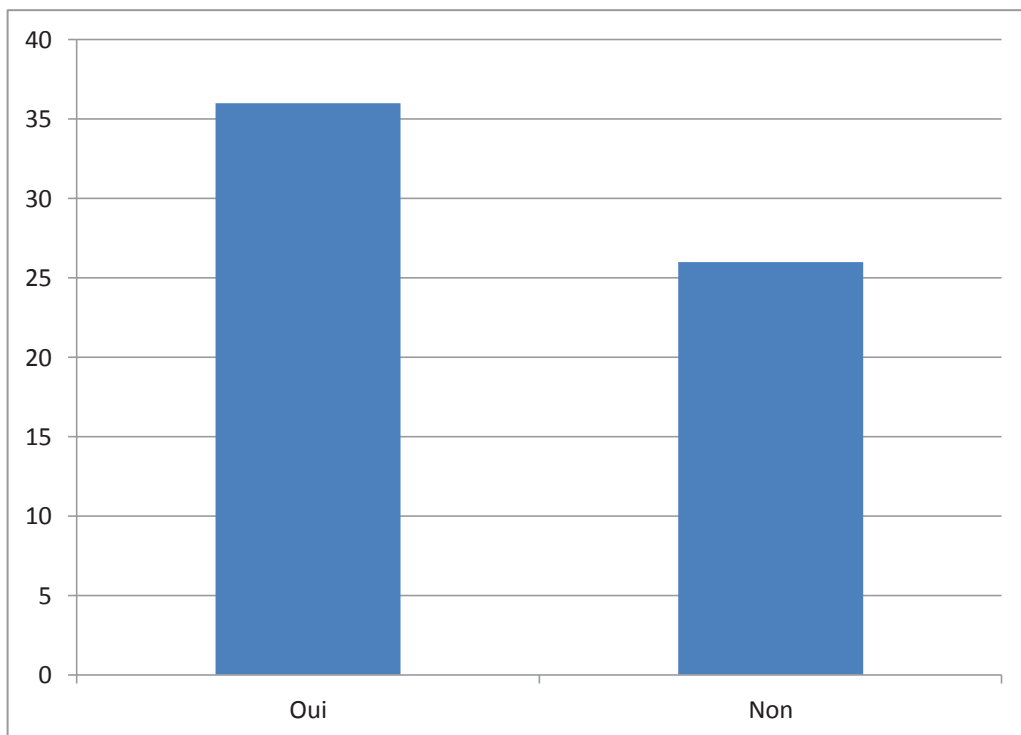


Figure 36 : *Avez-vous déjà refusé sa délivrance?*

Axe vertical : Nombre de pharmaciens

10. Avez-vous suivi des formations concernant l'usage du millepertuis ?

Selon notre étude, seulement 15% des pharmaciens ont déjà reçu une formation sur l'usage du millepertuis. Ceci paraît peu au regard du potentiel de risque que présente cette plante en libre accès dans les officines. Cependant les pharmaciens sont sensibilisés à ce risque par l'intermédiaire des revues spécialisées qui font souvent état d'une mise en garde sur une consommation concomitante de millepertuis à un traitement médical. Les pharmaciens connaissent mieux la facette « danger » de la plante que son côté bénéfique, c'est peut-être pourquoi à peine un quart d'entre eux le conseillent au comptoir.

En France, les médecins prescrivent trop largement des antidépresseurs de synthèse alors que nous avons vu que la phytothérapie est tout aussi efficace dans les cas de dépression légère à modérée. Ceci est sans doute lié à un manque d'information dans ce domaine.

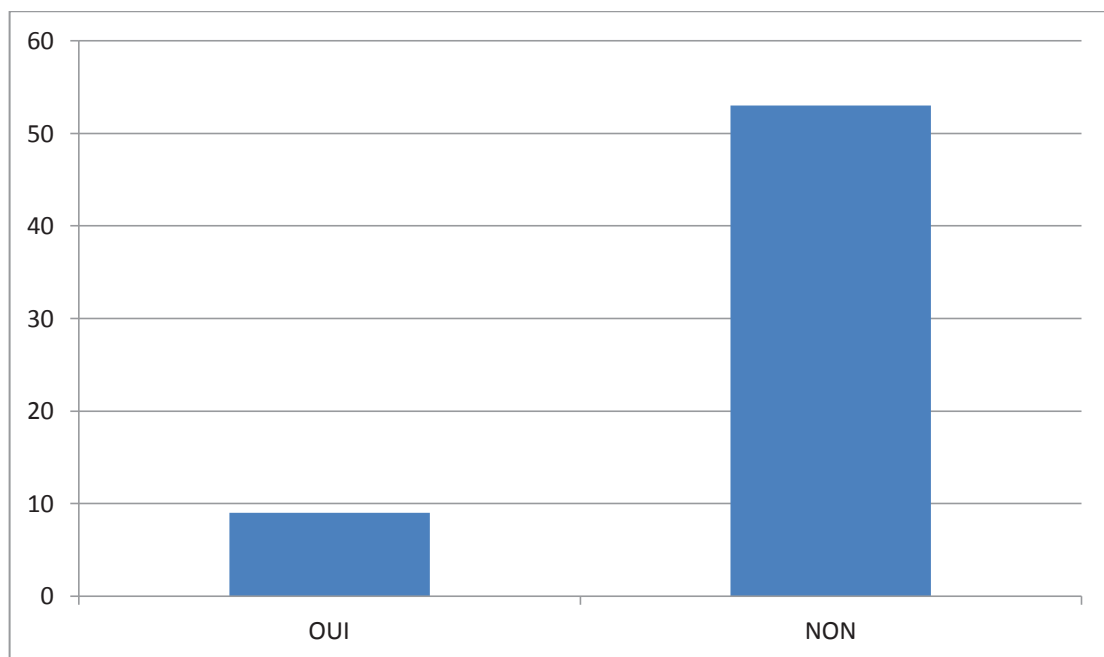


Figure 37 : *Avez-vous suivi des formations concernant l'usage du millepertuis ?*

Axe vertical : Nombre de pharmaciens

11. Conclusion

Nous constatons que les avis des pharmaciens quant à la pertinence de la plante dans les symptômes dépressifs sont plus partagés. Toutefois, nous observons parmi les 62 participants que plus de 48% d'entre eux accordent un intérêt à l'emploi du millepertuis dans la dépression alors que nous pensions que ce résultat serait en faveur d'une réticence beaucoup plus marquée.

Cependant ici, plus de la moitié des professionnels sont sceptiques et ou réfractaires. Pourtant, d'après la revue de littérature menée dans la première partie de cette thèse, le millepertuis apparaît tout aussi efficace que les antidépresseurs conventionnels dans les dépressions légères à modérées avec les effets indésirables en moins.

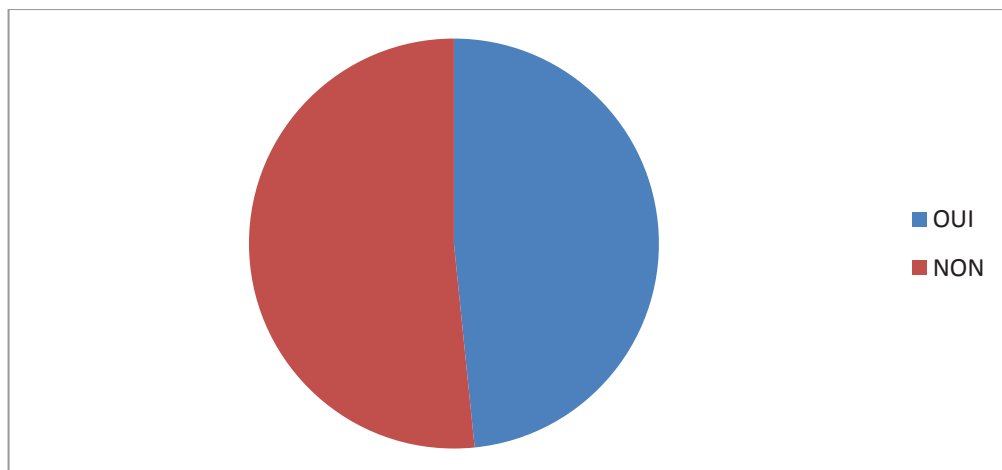


Figure 38 : *Trouvez-vous l'usage du millepertuis pertinent dans la dépression ?*

Les arguments formulés par les pharmaciens en faveur sont :

« Une alternative intéressante aux antidépresseurs classiques quand les effets indésirables sont mal tolérés »

« Un bon antidépresseur naturel mais sa délivrance nécessite un véritable interrogatoire de la part du pharmacien, ce qui est loin d'être le cas dans beaucoup de pharmacies »

« Une efficacité sur les troubles dépressifs légers à modérés si pas de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses »

« S'il est prescrit par un psychiatre après diagnostic »

« Ne provoque ni somnolence ni accoutumance »

« Méthode "douce" en première intention pour une dépression mineure »

« Bonne tolérance et innocuité »

« Bonne prise en charge phytothérapeutique s'il est correctement conseillé »

« Une personne dont la dépression est "débutante" ou un peu simplette (un peu inventée), pourquoi ne pas essayer si les conditions le permettent, en ayant en tête de surveiller le patient et en cas de manque de résultat, alors l'orienter chez son médecin »

« Possède un mécanisme d'action proche des antidépresseurs classiques »

« Les effets sont médicalement reconnus »

« Moins de risques d'effets indésirables comparés aux antidépresseurs classiques et meilleure tolérance au traitement »

« S'il n'y a pas de contre-indication, c'est efficace »

Les arguments formulés en défaveur de son utilisation dans la dépression sont :

« Un trop grand nombre d'interactions médicamenteuses »

« Un manque d'efficacité et une utilisation dangereuse par ses effets indésirables »

« Un rapport bénéfice risque pouvant être défavorable »

« Les risques iatrogènes associés »

« Une action non prouvée »

« Un produit difficile à contrôler et son suivi impossible »

« Le besoin d'un suivi à long terme »

« La nécessité d'une prise en charge globale par le biais d'une consultation et d'un accompagnement médical indispensable dans cette pathologie »

« Existence d'un large choix d'antidépresseurs comportant moins d'interactions médicamenteuses »

« Doute de son efficacité et préfère orienter vers un médecin pour ne pas passer à côté d'un suicide »

Remarques personnelles des pharmaciens

« De trop nombreux risques liés à son utilisation »

« Nous le conseillons très peu du fait des nombreuses interactions »

« Je ne comprends pas pourquoi cette plante est toujours disponible en France alors que des médicaments efficaces sont retirés au moindre doute »

« Peu de formation des médecins sur les risques et interactions du produit »

« Une substance difficile à conseiller de part ces interactions, de ce fait, je n'y pense pas dans certains cas de comptoir où le millepertuis pourrait être adapté »

« Son accès en « libre service » me gêne : ce médicament devrait être délivré uniquement sur conseil du pharmacien après interrogatoire. Ce qui est loin d'être le cas dans beaucoup de pharmacies. Il faudrait créer une catégorie de médicaments "listés pharmaciens" comme les listes 1 et 2 mais là je rêve! »

« A réserver dans les formes légères de dépression »

« A réserver chez les patients non polymédiqués »

« C'est un médicament que je n'aime pas vendre, car les personnes ont l'impression de prendre une simple plante et ce n'est pas facile de les sensibiliser sur les effets indésirables et les contre-indications de ce traitement, dans mon officine une patiente le prend de façon régulière sinon très peu de vente »

« Effectivement les risques et les interactions liés à son usage sont nombreux, mais si le pharmacien choisit bien à qui et comment il cible son conseil, cette plante peut se révéler intéressante »

CONCLUSION

Ces 20 dernières années les résultats publiés soutiennent fortement le millepertuis comme une alternative aux antidépresseurs dans les dépressions légères à modérées. Ces études montrent également que le millepertuis provoque moins de désagréments que ces derniers. Chez des patients plus sévèrement déprimés, les résultats apparaissent plus contrastés. Bien que certains auteurs aient montré que *Hypericum perforatum* peut être efficace dans la dépression sévère, Linde et ses collègues ont conclu que les données sur l'effet du millepertuis en cas de dépression sévère étaient insuffisantes pour affirmer son efficacité même si certaines des études avaient donné des résultats positifs (Linde K. *et al.* 2008). Les bénéfices en cas de dépression majeure sévère ne sont pas certains puisqu'ils n'ont pas été spécifiquement évalués en fonction du degré de sévérité de la dépression.

Des études complémentaires rigoureuses doivent être menées afin de confirmer ou non son impact dans les formes sévères. En raison des risques de mortalité (suicide) d'une dépression non suivie, et du manque de données, l'extrait de millepertuis n'est pas recommandé pour les patients atteints de dépression sévère.

Bien que la fréquence et la sévérité des effets indésirables apparaissent à ce jour relativement limitées, des cas graves d'interactions et d'effets secondaires sont relatés dans la littérature, justifiant sans conteste le statut de médicament attribué au millepertuis.

Les récentes études pharmacologiques mettent en lumière que les propriétés antidépressives du millepertuis dérivent principalement de l'hyperforine. Bien que la compréhension fine du mécanisme ne soit pas encore élucidée, il semble que ces propriétés thérapeutiques découlent de différents principes actifs et cibles moléculaires. Ceux-ci pourraient contribuer synergiquement aux effets cliniques rapportés. D'autres axes de recherches accordent au millepertuis un avenir prometteur en matière de thérapie contre le cancer, les inflammations, les infections virales, ou la maladie d'Alzheimer.

Enfin notre enquête montre qu'un pharmacien interrogé sur quatre recommande majoritairement le millepertuis dans les états dépressifs mineurs. Même si très peu de formations sont dispensées aux professionnels, ces derniers connaissent en revanche bien les risques et l'indication antidépressive de la plante. On constate aussi que la plante est largement utilisée en automédication même si un pharmacien sur trois a déjà honoré une prescription médicale de millepertuis.

ANNEXES

Chères consœurs, Chers confrères,

En tant que pharmacien, je viens vers vous afin de mener à bien ma thèse d'exercice qui porte sur les risques liés à l'usage du millepertuis.

Afin de faire l'état des lieux sur sa délivrance officinale de cette plante je me permets de vous adresser ce questionnaire qui sera la base de ma réflexion.

Toutes les informations collectées sont strictement confidentielles et anonymes, et seront utilisées uniquement dans le cadre d'une recherche universitaire.

En vous remerciant très sincèrement pour votre aide, veuillez agréer, chères consœurs, chers confrères, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Alexandre Boulin

PS : Pour répondre au questionnaire, veuillez ouvrir le lien mentionné ci-dessous.

<https://docs.google.com/forms/d/1WFRNmNRtHLBk5B82QJN485dE5gSm6huAzP43zlfUd8/viewform>

Enquête sur la délivrance officinale du millepertuis

*Obligatoire

1. Proposez-vous des spécialités à base de millepertuis en OTC ? *

Oui

Non

Si oui, lesquelles?

Arkogélules millepertuis

Elusanes millepertuis

Mildac

Procalmil

Prosoft

Autres : précisez

2. Combien en avez-vous délivré depuis ces 12 derniers mois ? *

3. Avez-vous déjà délivré du millepertuis sur ordonnance ces 12 derniers mois ? *

Oui

Non

Si oui, est-ce par un médecin généraliste, un psychiatre ou autres?

4. Vous l'a t-on déjà demandé spontanément en automédication ? *

Oui

Non

5. Avez-vous déjà conseillé la prise de millepertuis ? *

Oui

Non

Si oui, dans quelle(s) indication(s)

6. Selon vous, quels sont les effets indésirables liés à son usage ? *

- Photosensibilisation
- Troubles gastro-intestinaux
- Sécheresse buccale
- Grossesse non désirée
- Rejet de greffon
- Autres : précisez

7. Selon vous, quelles sont les associations contre-indiquées? *

- Les AVK
- Les contraceptifs oraux
- Les anti-convulsivants
- La digoxine
- Les immunosuppresseurs (greffe)
- Les inhibiteurs de protéases (VIH)
- Autres : précisez

8. Selon vous, quelles sont les indications du millepertuis ? *

- Antidépresseur
- Anxiolytique
- Anti-inflammatoire
- Trouble du sommeil
- Cicatrisant, brûlures et traumatismes superficiels
- Troubles post ménopause (bouffée de chaleurs)
- Troubles cognitifs
- Autres: précisez

9. Avez-vous déjà refusé sa délivrance? *

- Oui
- Non

Si oui, pourquoi?

10. Avez-vous suivi des formations concernant l'usage du millepertuis ? *

- Oui
- Non

11. Trouvez-vous l'usage du millepertuis pertinent dans la dépression ? *

- Oui
- Non

Pourquoi ?

12. Remarques personnelles

13. Pourriez-vous indiquer le nombre de pharmaciens diplômés travaillant au sein de votre officine? *

14. Vous travaillez dans une officine *

- Rurale
- Semi-rurale
- Urbaine
- Centre commercial

JE VOUS REMERCIE POUR VOTRE PARTICIPATION

ESSAI

Éléments étrangers (2.8.2) : au maximum 2 pour cent de tiges d'un diamètre supérieur à 3 mm et au maximum 2 pour cent d'autres éléments étrangers.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 30,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de millepertuis pulvérisé (500) (2.8.12).

Cendres totales (2.4.36) : au maximum 7,0 pour cent.

DOSAGE

Solution à examiner : Trans un ballon à fond rond de 300 mL, placez 0,800 g de millepertuis pulvérisé (500) (2.8.12), puis ajoutez 60 mL d'un mélange de 20 volumes d'eau R et de 80 volumes de tétrahydrofurane R ainsi qu'un agitateur magnétique. Chauffez à ébullition à reflux dans un bain-marie à 70 °C pendant 30 min. Centrifugez (2 min à 700 g) et décantez le surnageant dans une fiole de 250 mL. Répétez le résidu avec 60 mL d'un mélange de 20 volumes d'eau R et de 80 volumes de tétrahydrofurane R. Chauffez de nouveau à reflux pendant 30 min. Centrifugez (2 min à 700 g) et décantez le surnageant. Réunissez les extraits et évaporez à séché. Répétez le résidu avec 35 mL de méthanol R à l'aide d'ultrasons et transférez dans un ballon jusqu'à 25 mL. Répétez la fiole de 250 mL avec du méthanol R et complétez à 250 mL dans le ballon jusqu'avec le même solvant. Centrifugez à nouveau, filtrez 30 mL à travers une seringue filtrante (0,2 µm). Réunissez les 2 premiers millilitres du filtrat. Introduisez 5,0 mL de filtrat dans un ballon jusqu'et complétez à 250 mL avec du méthanol R.

Liquide de compensation : Méthanol R.

Mesurez l'absorbance (2.2.20) à 590 nm de la solution à

examiner, par comparaison au liquide de compensation.

Calculez la teneur pour cent en hypericine totale, exprimée en hypericine, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A \times 155}{m \times 970}$$

en posant 870 comme valeur de l'absorbance spécifique de l'hypericine.

A = absorbance à 590 nm.

m = masse de la prise d'essai, en grammes.

07/2008:1674

corrigé 6.3

MILLEPERTUIS (EXTRAIT SEC QUANTIFIÉ DE)

Hyperici herbae
extractum siccum quantificatum

DÉFINITION

Extrait sec quantifié obtenu à partir de *Millepertuis* (1428).

Tenue :

- Agnicétone totale, exprimée en Agnicétone ($C_{20}H_{26}O_2$; M_r 304,5) : 0,10 pour cent à 0,20 pour cent (extraît desséché).
- Flavonoïdes, exprimés en rutine ($C_{27}H_{34}O_{15}$; M_r 610,5) : au minimum 6,0 pour cent (extraît desséché).
- Apigénine ($C_{15}H_{10}O_5$; M_r 286,8) : au maximum 6,0 pour cent (extraît desséché) et au maximum la teneur indiquée sur l'étiquette.

PRODUCTION

L'extraît est produit à partir de la drague végétale, par une méthode appropriée, avec de l'éthanol à 50-80 pour cent V/V ou du méthanol à 50-80 pour cent V/V.

CARACTÈRES

Aspect : poudre gris-brun.

IDENTIFICATION

Chromatographie sur couche mince (2.3.27)

Solution à examiner : Dissolvez 0,25 g d'extraît à examiner dans 5 mL de méthanol R.

Solution témoins : Dissolvez 5 mg de rutine R et 5 mg d'hypericine R dans du méthanol R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : plaque en gel de silice pour CCM R (5-4) (en) [ou plaque en gel de silice pour CCM R (2-10) (en)].

Phase mobile : acide formique anhydre R, eau R, acétate d'éthyle R (0,5/90 V/V/V).

Dépot : 10 µL (ou 5 µL) en bandes de 10 mm (ou 8 mm).

Développement : sur un parcours de 10 cm [ou 7,5 cm].

Séchage : à 100-105 °C pendant 10 min.

Détection : pulvériser une solution de diphenylpicryl d'azobenzène R à 10 g/L dans du méthanol R, puis une solution de naphcol (400 R) à 50 g/L dans du méthanol R. Après environ 30 min, examiner en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats : voir ci-après la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, d'autres bandes de fluorescence peuvent être présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

État de la plaque	
	Une bande de fluorescence orange jaunâtre 2 bandes de fluorescence rouge-bleuâtres et pseudo-bleuâtres
	2 bandes de fluorescence orange jaunâtre
Hypericine : une bande de fluorescence orange jaunâtre	Une bande de fluorescence orange jaunâtre (hypericine) Des bandes de fluorescence jaune et bleu éventuellement superposées
Rutine : une bande de fluorescence orange jaunâtre	Une bande de fluorescence orange jaunâtre (rutine)
Solution témoin	Solution à examiner

DOSAGE

Hypericines totales, Chromatographie liquide (2.5.29)

Solution à examiner : Dissolvez 75,0 mg d'extraît à examiner dans 25,0 mL de méthanol R. Traitez aux ultrasons et centrifugez. Exposez la solution au rayonnement d'une lampe au mercure à environ 765 W/m² pendant 3 min.

Solution témoins : Dissolvez une quantité d'extraît sec libre de millepertuis SCM correspondant à 0,25 mg d'hypericine, dans 25,0 mL de méthanol R. Traitez aux ultrasons et centrifugez. Exposez la solution au rayonnement d'une lampe au mercure à environ 765 W/m² pendant 3 min.

Caléuse :

- diamètre : $I = 0,25$ et $\phi = 4,6$ mm.

- phase stationnaire : gel de silice solinergylisé pour chromatographie R (5 µm).

- température : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'acétate d'éthyle R, 41 volumes d'une solution de phosphate monosodique R à 15,6 g/L, ajustée à pH 2 avec de l'acide phosphorique R et 180 volumes de méthanol R.

DEBIT : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 590 nm.

Injection : 20 µL.

Développement : 15 min.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme fourni avec l'extrait sec libre de indolperstat SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus à la pseudohypéricine et à l'hypericine.

Conformité du système : solution témoin (a)

- le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec l'extrait sec libre de indolperstat SCR
- résolution : au minimum 2 entre les pics dus à la pseudohypéricine et à l'hypericine.

Calculez la teneur pour cent en hypericine totale, exprimée en hypericine, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(A_1 + A_2) \times m_2 \times p}{A_3 \times m_1}$$

- A_1 = surface du pic dû à la pseudohypéricine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
- A_2 = surface du pic dû à l'hypericine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
- A_3 = surface du pic dû à l'hypericine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
- m_1 = masse d'extrait à examiner utilisée pour préparer la solution à examiner, en grammes,
- m_2 = masse d'extrait sec libre de indolperstat SCR utilisée pour préparer la solution témoin, en grammes,
- p = teneur pour cent en hypericine de l'extrait sec libre de indolperstat SCR.

Hypericine et flavonoligne. Chromatographie liquide (2.2.29). Effectuez le dosage à l'aide de la lumière.

Mélange de solvants : eau R, méthanol R (20:80 V/V).

Solution à examiner. Dissolvez 75,0 mg d'extrait à examiner dans 20,0 mL du mélange de solvants. Traitez au ultrasons et centrifugez.

Solution témoin (a). Dissolvez 200,0 mg de rutécide (référence SCR) dans 200,0 mL du mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 75,0 mg d'extrait sec libre de indolperstat SCR dans 20,0 mL du mélange de solvants. Traitez aux ultrasons et centrifugez.

Colonne :

- dimensions : $l = 0,15$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,
- phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R (2 µm)

Phase mobile :

- phase mobile A : acide phosphorique R, eau R (2:998 V/V),
- phase mobile B : acide phosphorique R, méthanol R (2:998 V/V).

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)	Débit (mL/min)
0 - 8	92	8	0,6
8 - 18	92 → 97	8 → 95	0,6
18 - 18,1	97 → 7	95 → 97	0,6
18,1 - 20	7	97	0,8 → 1,2
20 - 20	7	97	1,2
20 - 20	7 → 92	97 → 8	1,2

Détecteur : spectrophotomètre à 360 nm, puis à 275 nm après élimin de la biogénine (environ 22 min).

Injection : 20 µL.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme fourni avec l'extrait sec libre de indolperstat SCR et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus à la rutine, à l'hyperoside, à l'isohyperoside, au quercitrinose, à la quercétine, à la biogénine, à l'hyperferine et à l'adhyperferine.

Conformité du système : solution témoin (b)

- le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec l'extrait sec libre de indolperstat SCR,
- résolution : au minimum 2,0 entre les pics dus à la rutine et à l'hyperoside, et au minimum 2,0 entre les pics dus à l'hyperferine et à l'adhyperferine.

Calculez la teneur pour cent en hyperferine à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_4 \times m_2 \times p \times 2,2}{A_5 \times m_1 \times 10}$$

- A_4 = surface du pic dû à l'hyperferine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
- A_5 = surface du pic dû à la rutine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
- m_1 = masse d'extrait à examiner utilisée pour préparer la solution à examiner, en grammes,
- m_2 = masse de rutécide (référence SCR) utilisée pour préparer la solution témoin, en grammes,
- $2,2$ = facteur de correction de l'hyperferine par rapport à la rutine,
- p = teneur pour cent en rutine du rutécide (référence SCR).

Calculez la teneur pour cent en flavonoligne, exprimée en rutine, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{m_1 \times p \times (A_6 + A_7 + A_8 + A_9 + A_{10} + A_{11})}{m_2 \times A_5 \times 10}$$

- A_6 = surface du pic dû à la rutine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
- A_7 = surface du pic dû à la rutine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
- A_8 = surface du pic dû à l'hyperoside dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
- A_9 = surface du pic dû à l'isohyperoside dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
- A_{10} = surface du pic dû à la quercitrinose dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
- A_{11} = surface du pic dû à la quercétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
- A_{12} = surface du pic dû à la biogénine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
- m_1 = masse d'extrait à examiner utilisée pour préparer la solution à examiner, en grammes,
- m_2 = masse de rutécide (référence SCR) utilisée pour préparer la solution témoin, en grammes,
- p = teneur pour cent en rutine du rutécide (référence SCR).

ÉTIQUETAGE :

L'étiquette indique la teneur en hyperferine.

Diagramme végétatif

BIBLIOGRAPHIE

An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. (2009), *Botanical Journal of the Linnean Society*, 161, 105-121.

Andrén L., Andreasson A., Eggertsen R., (2007), Interaction between a commercially available St. John's Wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 63(10), 913-916.

Anonyme., *Hypericum perforatum* - Monograph. (2004) *Alternative Medicine Review*, 9, 318-325.

Baureithel K.H., Buter K.B., Engesser A., Burkard W., Schaffner W., (1997), Inhibition of benzodiazepine binding in vitro by amentoflavone, a constituent of various species of hypericum. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, 72, 153-157.

Bedry R., Sudre E., (2009), Le syndrome sérotoninergique, *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 13(4), 278-282.

Bilia A.R., Gallori S., Vincieri F.F., (2002), St. John's wort and depression Efficacy, safety and tolerability-an update, *Life Sciences*, 70, 3077-3096.

Bjerkenstedt L., Edman G.V., Alken R.G., Mannel M., (2005), Hypericum extract LI 160 and fluoxetine in mild to moderate depression: a randomized, placebo-controlled multi-center study in outpatients, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255, 40-47.

Borrelli F., Izzo A.A., (2009), Herb-Drug Interactions with St John's Wort (*Hypericum perforatum*): an Update on Clinical Observations, *The AAPS Journal*, 11(14), 710-727.

Botineau M., *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleur*, Ed Tec & Doc / Lavoisier, 2010.

Bouron A., Lorrain E., (2013), Effets cellulaires et moléculaires de l'hyperforine, un antidépresseur végétal : revue de la littérature, *L'encéphale*, 1-6.

Brenner R., Azbel V., Madhusoodanan S., Pawlowska M., (2000), Comparison of an extract of *Hypericum* (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study, *Clinical Therapeutics*, 22, 411-419.

Briese D., Campbell M., Faithfull I., (2000), St John's Wort, hypericum perforatum, *Best practice management guide*, 7, 1-6.

Bruneton J., *Plantes toxiques : Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux*, Paris, 2ème édition, Ed Tech&Doc, 2001.

Bruneton J., *Les données de l'évolution*, Paris, Ed Tec & Doc, 2002.

Bruneton J., *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, Paris, 4^{ème} édition, Ed Tec & Doc, 2009.

Busser C. et E., *Les plantes des Vosges Médecine et traditions populaires*, Strasbourg, Ed La Nuée Bleue, 2005.

Butterweck V., (2003), Mechanism of action of St John's wort in depression: What is known? *CNS Drugs*, 17, 539-562.

Butterweck V., Nahrstedt A., Evans J., Hufeisen S., Rauser L., Savage J. *et al.* (2002), In vitro receptor screening of pure constituents of St John's Wort reveals novel interactions with a number of GPCRs, *Psychopharmacology*, 162 (2), 193-202.

Butterweck V., Jürgenliemk G., Nahrstedt A., Winterhoff H., (2000), Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test, 66(1), 3-6.

Caccia S., Gobbi M., (2009), St John's Wort components and the brain: uptake, concentrations reached and the mechanisms underlying pharmacological effects, *Current Drug Metabolism*, 10, 1055-1065.

Caubet A., Tomasi S., Boutsie J., Le Dévéhat F., (2012), *Atlas des plantes toxiques*, édition EMC.

Chatterjee S.S., Bhattacharya SK., Wonnemann M., Singer A., Muller WE., (1998), Hyperforin as possible antidepressant component of *Hypericum* extracts, *Life Sciences*, 63, 499-510.

Chen Y., Ferguson SS., Negishi M., Goldstein JA., (2003), Induction of human CYP2C9 by rifampicin, hyperforin, and phenobarbital is mediated by the pregnane X receptor, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308(2), 495-501.

Daovy A., (2008), Le millepertuis, *Actualités pharmaceutiques n° 471*, 45-47.

De Maat M.M., Hoetelmans R.M., Math t RA, van Gorp EC, Meenhorst PL, Mulder JW. *et al.* (2001), Drug interaction between St John's wort and nevirapine, *AIDS*, 15(3), 420-421.

Dresser G.K., Schwarz U.I., Wilkinson G.R., Kim R.B., (2003), Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 73, 41-50.

Dugoua J.J., Mills E., Perri D., Koren G., (2006), Safety and efficacy of St John's Wort (Hypericum) during pregnancy and lactation, *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 13(3), 268-276.

Durr D., Stieger B., Kullak-Ublick G.A., Rentsch K.M., Steinert H.C., Meier P.J. *et al.* (2000), St John's Wort induces intestinal Pglycoprotein/ MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 68(6), 598-604.

Fava M., Alper J., Nierenberg A.A., Mischoulon D., Otto M.W., Zajecka J. *et al.* (2005), A double-blind, randomized trial of St. John's wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25, 441-447.

Garnier G., Bézanger-Beauquesne L., Debraux G., *Ressources médicinales de la flore française*, Paris, Ed Vigot, 1961, tome 1.

Gastpar M., Singer A., Zeller K., (2005), Efficacy and tolerability of Hypericum extract STW3 in long-term treatment with a once-daily dosage in comparison with sertraline, *Pharmacopsychiatry* 38, 78-86.

Gastpar M., Singer A., Zeller K., (2006), Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of Hypericum extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study, *Pharmacopsychiatry*, 39, 66-75.

Gobbi M., Moia M., Funicello M., Riva A., Morazzoni P., Mennini T., (2004), In vitro effects of dicyclohexylammonium salt of hyperforin on interleukin-6 release in different experimental models, *Planta Medica*, 70, 680-682.

Greeson J.M., Sanford B., Monti D.A., (2001), St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature, *Psychomarmacology*, 153(4), 403-414.

Gregoretta B., Stebel M., Candussio L., Crivellato E., Bartoli F., Decorti G., (2004), Toxicity of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) administered during pregnancy and lactation in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 200(3), 201-205.

Griffith T.N., Varela-Nallar L., Dinamarca M.C., Inestrosa N.C., (2010), Neurobiological effects of Hyperforin and its potential in Alzheimer's disease therapy, *Current Medical Chemistry*, 17(5), 391-406.

Gurley B., Swain A., Williams D., Barone G., and Battu S., (2008), Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: Comparative effects of St. John's wort, echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics, *Molecular Nutrition and Food Research*, 52(7), 772-779.

Gurley B.J., Gardner S.F., Hubbard M.A., Williams D.K., Gentry W.B., Cui Y., Ang C.Y., (2002), Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 72(3), 276-287.

Gutmann H., Poller B., Berger Buter K., Pfrunder A., Schaffner W., Drewe J., (2006), *Hypericum perforatum* : wich constituents may induce intestinal MDR1 and CYP 3A4 mRNA expression ? *Planta Medica*, 72(8), 685-690.

Hammer K.D.P., Yuma M-Y., Dixon P.M., Birt D.F., (2010), Identification of JAK-STAT pathways as important for the anti-inflammatory activity of a *Hypericum perforatum* fraction and bioactive constituents in RAW 264.7 mouse macrophages, *Phytochemistry*, 71(7), 716-25.

Hansten P.D., Horn J.R., *The top 100 drug interactions: A Guide to Patient Management*, Ed H&H Publications Freeland, 2014.

Harrer G., Schmidt U., Kuhn U., Biller A., (1999), Comparison of equivalence between the St. John's wort extract LoHyp-57 and fluoxetine. *Arzneimittelforschung* 49, 289-296.

Hebert M.F., Park J.M., Chen Y.L., Akhtar S., Larson A.M., (2004), Effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers, *Journal of Clinical Pharmacology*, 44(1), 89-94.

Heiser J.H., Schuwald A.M., Sillani G., Ye L., Müller W.E., Leuner K., (2013), TRPC6 channel-mediated neurite outgrowth in PC12 cells and hippocampal neurons involves activation of RAS/MEK/ERK, PI3K, and CAMKIV signaling, *Journal of Neurochemistry*, 127(3), 303-313.

Hokkanen J., Tolonena A., Mattilab S., Turpeinena M., (2011), Metabolism of hyperforin, the active constituent of St John's wort, in human liver microsomes, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 42(3), 273-284.

Hu Z.P., Yang X.X., Chan S.Y., Xu A.L., Duan W., Zhu Y. *et al.* (2006), St John's Wort attenuates irinotecan-induced diarrhea via down-regulation of intestinal proinflammatory cytokines and inhibition of intestinal epithelial apoptosis, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 216(2), 225-237.

Huang N., Rizshsky L., Hauck C., Nikolau B.J., Murphy P.A., Birt D.F., (2011), Identification of anti-inflammatory constituents in *Hypericum perforatum* and *Hypericum gentianoides* extracts using RAW 264.7 mouse macrophages, *Phytochemistry*, 72(16), 2015-23.

Hypericum Depression Trial Study Group, (2002), Effect of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in major depressive disorder : a randomized controlled trial, *JAMA* 287, 1807-1814.

Imai H., Kotegawa T., Tsutsumi K., Morimoto T., Eshima N., Nakano S. *et al.* (2008), The recovery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 65(5), 701-707.

Benzie I.F.F., Wachtel-Galor S., *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*, 2nd Edition, Ed CRC Press, 2011.

Izzo A.A., Ernst E., (2009), Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. An update systematic review, *Drugs*, 69(13), 1777-1798.

Jiang X., Williams K.M., Liauw W.S., Ammit A.J., Roufogalis B.D., Duke C.C. *et al.* (2004), Effect of St John's Wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in health subjects, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57(5), 592-599.

Johne A., Schmider J., Brockmöller J., Stadelmann A.M., Störmer E., Bauer S. *et al.* (2002), Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St John's Wort (*Hypericum perforatum*), *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(1), 46-54.

Kalb R., Trautmann-Sponsel R.D., Kieser M., (2001), Efficacy and tolerability of *Hypericum* extract WS 5572 versus placebo in mildly to moderately depressed patients, A randomized double-blind multicenter clinical trial, *Pharmacopsychiatry*, 34, 96-103.

Kasper S., Anghelescu I.G., Szegedi A., Dienel A., Kieser M., (2006), Superior efficacy of St John's Wort extract WS 5570 compared to placebo in patients with major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial, *BMC Medicine*, 4, 14.

Kasper S., Caraci F., Forti B., Drago F., and Aguglia E., (2010), Efficacy and tolerability of *Hypericum* extract for the treatment of mild to moderate depression, *European Neuropsychopharmacology*, 20, 747-765.

Kasper S., Gastpar M., Müller W.E., Volz H.P., Dienel A., Kieser M., Möller H.J., (2008a), Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in acute treatment of mild depression: a reanalysis of data from controlled clinical trials, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258 (1), 59-63.

Kawaguchi A., Ohmori M., Tsuruoka S., Nishiki K., Harada K., Miyamori I. *et al.* (2004) Drug interaction between St John's Wort and quazepam, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 58(4), 403-410.

Kober M., Pohl K., Efferth T., (2008), Molecular Mechanisms Underlying St John's Wort Drug Interactions, *Current Drug Metabolism*, 9 (10), 1027-1037.

Koch J.M., Kell S., Hinze-Selch D., Aldenhoff J.B., (2002), Changes in CREB-phosphorylation during recovery from major depression, *Journal of Psychiatric Research*, 36(6), 369-375.

Laakmann G., Schule C., Baghai T., Kieser M., (1998), St John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy, *Pharmacopsychiatry*, 31 (Suppl 1), 54-59.

Filière des plantes médicinales biologiques du Québec, *Le millepertuis commun, Guide de production sous régie biologique*, Magog, 1-17.

Lecrubier Y., Clerc G., Didi R., Kieser M., (2002), Efficacy of St John's wort extracts WS 5570 in major depression: a double-blind, placebo-controlled trial, *The American Journal of Psychiatry*, 159, 1361-1366.

Lee A., Minhas R., Matsuda N., Lam M., Ito S., (2003), The safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*) during breastfeeding, *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 966-968.

Leuner K., Kazanski V., Müller M., Essin K., Henke B., Gollasch M. *et al.* (2007), Hyperforin a key constituent of St. John's wort specifically activates TRPC6 channels, *FASEB Journal*, 21(14), 4101-4111.

Leuner K., Li W., Amaral M.D., Rudolph S., Calfa G., Schuwald A.M. *et al.* (2013), Hyperforin modulates dendritic spine morphology in hippocampal pyramidal neurons by activating Ca²⁺-permeable TRPC6 channels, *Hippocampus*, 23(1), 40-52.

Linde K., Berner M., Kriston L, (2008), St John's wort for major depression, *The Cochrane Library*, 4, 1-103.

Linde K., Knüppel L., (2005), Large-scale observational studies of hypericum extracts in patients with depressive disorders - a systematic review. *Phytomedicine*, 12(1-2), 148-57.

Linde K., (2009), St John's Wort - an Overview, *Forsch Komplementmed*, 16(3),146-155.

Mai I., Bauer S., Perloff E.S., Johne A., Uehleke B., Frank B. *et al.* (2004), Hyperforin content determines the magnitude of the St John's Wort-cyclosporine drug interaction, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 76(4), 330-340.

Mai I., Störmer E., Bauer S., Krüger H., Budde K., Roots I., (2003), Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients, *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 18(4), 819-822.

Markowitz J.S., Donovan J.L., DeVane C.L., Taylor R.M., Ruan Y., Wang J.S., Chavin K.D., (2003), Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme, *JAMA*, 290(11), 1500-1504.

Mathijssen R.H., Verweij J., de Bruijn P, Loos W. J., Sparreboom A., (2002), Effects of St John's Wort on irinotecan metabolism, *Journal of the National Cancer Institute*, 94(16), 1247-1249.

Milton J.C., Abdulla A., (2007), Prolonged oro-facial dystonia in a 58 year old female following therapy with bupropion and St John's wort, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 64(5), 717-8.

Moore L.B., Goodwin B., Jones S.A., Wisely G.B., Serabjit-Singh C.J., Willson T.M. *et al.*(2000), St John's Wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 97(13), 7500-7502.

Moreno R.A., Teng CT, Almeida KM, Tavares Junior H, (2006), *Hypericum perforatum* versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a randomized double-blind trial in a Brazilian sample, *Revista Brasileira Psiquiatria*, 28, 29-32.

Moretti M.E., Maxson A., Hanna F., Koren G., (2009), Evaluating the safety of St. John's Wort in human pregnancy, *Reproductive Toxicology*, 28(1), 96-99.

Morimoto T., Kotegawa T., Tsutsumi K., Ohtani Y., Imai H., Nakano S., (2004), Effect of St John's Wort on the pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers, *Journal of Clinical Pharmacology*, 44, 95-101.

Mulot M.A., *Secrets d'une herboriste*, Paris, Ed France-loisirs, 1987.

Murphy P.A., Kern S.E., Stanczyk F.Z., Westhoff C.L., (2005), Interaction of St John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding, *Contraception*, 71(16), 402-408.

Obach R.S., (2000), Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes by Constituents of St. John's Wort, an Herbal Preparation Used in the Treatment of Depression, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 294(1) 88-95.

Ocak Z., Acar M., Gunduz E., Gunduz M., Demircan K., Uyeturk U., Özlü T., (2013), Effect of hypericin on the ADAMTS-9 and ADAMTS-8 gene expression in MCF7 breast cancer cells, *European review for medical an pharmacological sciences*, 17(9), 1185-90.

Papakostas G.I., Crawford C.M., Scalia M.J., Fava M., (2007), Timing of clinical improvement and symptom resolution in the treatment of major depressive disorder, A replication of findings with the use of a double-blind, placebo-controlled trial of *Hypericum perforatum* versus fluoxetine, *Neuropsychobiology* 56, 132-137.

Pharmacopée Européenne, 7ème édition, Tome 1, Strasbourg, 2010.

Philipp M., Kohlen R., Hiller K.O., (1999), *Hypericum* extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicenter study of treatment for eight weeks, *BMJ*, 319, 1534-1538.

Piscitelli S.C., Burstein A.H., Chaitt D., Alfaro R.M., Falloon J., (2000), Indinavir concentrations and St John's Wort, *Lancet*, 355, 547-548.

Pradeep J.N., (2001), *Hypericum perforatum* (St John's Wort): a non-selective reuptake inhibitor? A review of the recent advances in its pharmacology, *Journal of Psychopharmacology* , 15(1), 47-54.

Rahimi R., Nikfar S., Abdollahi M., (2009), Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis, *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33, 118-127.

Rengelshausen J., Banfield M., Riedel K.D., Burhenne J., Weiss J., Thomsen T. *et al.* (2005), Opposite effects of short-term and long-term St John's Wort intake on voriconazole pharmacokinetics, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 78(1), 25-33.

Roby C.A., Anderson G.D., Kantor E., Dryer D.A., Burstein A.H., (2000), St John's Wort: effect on CYP3A4 activity, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 67(5), 451-457.

Röder C., Schaefer M., Leucht S., (2004), Meta-analysis of effectiveness and tolerability of treatment of mild to moderate depression with St John's Wort, *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 72, 330-343.

Ross J., *Matière médicale à usage clinique - 120 plantes de la pharmacopée occidentale*, Ed Phu-Xuan, 2013, 128-129.

Roussel M., *Millepertuis, antidépresseur naturel*, Ed Alpen, 2005.

Russo E., Scicchitano F., Whalley B. J., Mazzitello C., Ciriaco M., Esposito S. *et al.* (2013), *Hypericum perforatum*: Pharmacokinetic, Mechanism of Action, Tolerability, and Clinical Drug-Drug Interactions, *Phytotherapy research*, 1-13.

Schrader E., (2000), Equivalence of St John's Wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild moderate depression, *International Clinical Psychopharmacology*, 15, 61-68.

Schrader E., Meier B., Brattstrom A., (1998), *Hypericum* treatment of mild-moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study, *Human Psychopharmacology*, 13 (3), 163-169.

Schulz V., (2001), Incidence and clinical relevance of the interactions and side effects of *Hypericum* preparations, *Phytomedicine*, 8(2), 152-160.

Schwarz U.I., Hanso H., Oertel R., Miehle S., Kuhlisch E., Glaeser H. *et al.* (2007), Induction of intestinal P-glycoprotein by St John's Wort reduces the oral bioavailability of talinolol, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 81(5), 669-678.

Sharpley A.L., McGavin C.L., Whale R., Cowen P.J., (1998), Antidepressant-like effect of *Hypericum perforatum* (St John's Wort) on the sleep polysomnogram, *Psychopharmacology* (Berl), 139(3), 286-7.

Shelton R.C., Keller M.B., Gelenberg A., Dunner D.L., Hirschfeld R., Thase M.E. *et al.* (2001), Effectiveness of St John's Wort in major depression: a randomized controlled trial, *JAMA* 285, 1978-1986.

Shibayama Y., Kawachi A., Onimaru S., Tokunaga J., Ikeda R., Nishida K. *et al.* (2007). Effect of pre-treatment with St John's Wort on nephrotoxicity of cisplatin in rats, *Life Sciences*, 81(2), 103-108.

Singer A., Wonneman M., Muller W.E., (1999), Hyperforin a major antidepressant constituent of St John's Wort, inhibits serotonin uptake by elevating free intracellular Na⁺, *Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 290, 1363-1368.

Sugimoto K., Ohmori M., Tsuruoka S., Nishiki K., Kawaguchi A., Harada K. *et al.* (2001), Different effects of St John's Wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 70(6), 518-524.

Szegedi A., Kohnen R., Dienel A., Kieser M., (2005), Acute treatment of moderate to severe depression with Hypericum extracts WS 5570 (St John's Wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine, *BMJ*, 330, 503.

Tannergren C., Engman H., Knutson L., Hedeland M., Bondesson U., Lennernäs H., (2004), St John's Wort decreases the bioavailability of R- and S-verapamil through induction of the first-pass metabolism, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 75(4), 298-309.

Tomoya T., Toshikazu K., Atsuhiko H., Yoshiharu Y., (1999), Procyanidin Oligomers Selectively and Intensively Promote Proliferation of Mouse Hair Epithelial Cells In Vitro and Activate Hair Follicle Growth In Vivo, *Journal of Investigative Dermatology* 112, 310-316.

Treiber K., Singer A., Henke B., Müller W.E., (2005), Hyperforin activates nonselective cation channels (NSCCs), *British Journal of Pharmacology*, 145(1), 75-83.

Ulbricht C., Barrette E-P., Basch E., Boon H., Conquer J., Dacey C. *et al.* (2010), A Thorough Analysis of the Safety Profile of St John's Wort by the Natural Standard Research Collaboration, *Natural Medicine Journal*, 2(2), 1-11.

Van Hellemont J., *Compendium de phytotherapie*, Bruxelles, Ed Association pharmaceutique belge, 1986, 204-207.

Vattikuti U.M.R., Ciddi V., (2005), An overview on Hypericum perforatum Linn., *Natural Product Radiance*, 4(5), 368-381.

Vidal, *Le dictionnaire*, 89ème édition, 2014.

Vidal, *Le guide des plantes qui soignent*, édition Vidal, 2010

Wang L.S., Zhou G., Zhu B., Wu J., Wang J.G., Abd El-Aty A.M. *et al.* (2004), St John's Wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 75(3), 191-197.

Wang Z., Gorski J.C., Hamman M.A., Huang S.M., Lesko L.J., Hall S.D., (2001), The effects of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 70(4), 317-326.

Wang Z., Hamman M.A., Huang S.M., Lesko L.J., Hall S.D., (2002), Effect of St John's Wort on the pharmacokinetics of fexofenadine, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 71(6), 414-420.

Wenk M., Todesco L., Krahenbuhl S., (2004), Effect of St John's Wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, N-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57(4), 495-499.

Whitten D., Myers S., Hawrelak J., Wohlmuth H., (2006), The effect of St John's Wort extracts on CYP3A : a systematic review of prospective clinical trials, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 62(5), 512-526.

Will-Shahab L., Bauer S., Kunter U., Roots I., Brattström A., (2009), St John's Wort extract (Ze 117) does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 65, 287-94.

Xu H., Williams K.M., Liauw W.S., Murray M., Day R.O., McLachlan A.J., (2008), Effects of St John's Wort and CYP2C9 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide, *British Journal of Pharmacology*, 153(7), 1579-1586.

Zimmerman M., Martinez J.H., Young D., Chelminski I., Dalrymple K., (2013), Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale, *Journal of Affective Disorders*, 150(2), 384-388.

Sitographie:

Site n°1: St John's Wort and Depression, <http://www.hypericum.com>, page consultée en décembre 2013

Site n°2: Hobbs C., St John's Wort (*Hypericum Perforatum* L.): A Review 1998, www.christopherhobbs.com/website/library/articles/article_files/st_johnswort_01.html, page consultée en novembre 2013

Site n°3 : Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), [Abiris.snv.jussieu.fr](http://abiris.snv.jussieu.fr), http://abiris.snv.jussieu.fr/herbier/Millepertuis_perfore.html, page consultée en décembre 2013

Site n°4 : Ministère de l'agriculture de l'agro-alimentaire et de la forêt, agriculture.gouv.fr, http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/GUIDE-de-LECTURE-RCE-BIO_nov_2012_cle82ccc6.pdf, page consultée en mai 2014

Site n°5: JORF n°23 du 27 janvier 2001 page 1469, [Legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr), <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000769468>, page consultée en mai 2014

Site n°6: JORF n°52 du 2 mars 2002 page 4049 texte n° 101, [Legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr), <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000410793&categorieLien=cid>, page consultée en mai 2014

Site n°7: Saget E., [L'express.fr](http://www.lexpress.fr), www.lexpress.fr/actualite/sciences/sante/le-millepertuis-sacre-medicament_497779.html, page consultée en décembre 2013

Site n°8 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé, ansm.sante.fr, <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Risques-lies-a-l-utilisation-du-millepertuis>, consulté le 5 janvier 2014.

Site n°9 : Institut national de prévention d'éducation pour la santé, [inpes.sante.fr](http://www.inpes.sante.fr), <http://www.inpes.sante.fr/Barometres/barometre-sante-2010/pdf/SH-depression.pdf>, page consultée en mai 2014

Site n°10 : Haute autorité de santé, [has-sante.fr](http://www.has-sante.fr), http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/maladies_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_annexe_2.pdf, page consulté en avril 2014

Site n°11 : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, [has-sante.fr](http://www.has-sante.fr), http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_depression_2002_-_mel_2006_-_recommandations_2006_12_27__16_20_34_967.pdf, page consultée en avril 2014

Site n°12 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé, ansm.sante.fr, [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1), page consultée en avril 2014

Site n°13 : Ministère des affaires sociales et de la santé, Sante.gouv.fr, <http://www.sante.gouv.fr/base-de-donnees-publique-des-medicaments.html>, page consultée en mai 2014

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



Nom - Prénom de l'étudiant :

.....

Nom du Président de Jury :

.....

Date de soutenance de la thèse :

.....

Mention :

.....

Vu, le Président de Jury,

Vu, le Directeur de la Section
Pharmacie de l'U.F.R. Médecine-
Pharmacie de Rouen,

BOULIN alexandre

Le millepertuis : état des lieux et enquête sur sa délivrance officinale en région Haute-Normandie

Th. D. Pharm., Rouen, 2014, 156 p

RESUME

Le millepertuis (*Hypericum perforatum* L.) est une plante médicinale de composition chimique complexe, connue depuis l'antiquité, pour le soin des blessures. Au Moyen-âge, appelé « chasse-diable », il était utilisé pour éloigner les mauvais esprits. Aujourd'hui, ses propriétés antidépressives, principalement attribuées à l'hyperforine, sont reconnues dans les formes légères à modérées de dépression.

La sommité fleurie est mentionnée dans la liste des plantes pouvant bénéficier d'un dossier d'AMM allégé selon l'indication « Traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires ». En usage local, le millepertuis est utilisé pour le traitement des blessures, douleurs musculaires et brûlures.

Les effets indésirables du millepertuis sont rares et bénins, comparables à ceux d'un placebo. Toutefois des interactions médicamenteuses dangereuses liées à son pouvoir inducteur ont été constatées avec les médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par le cytochrome P450 3A4, la glycoprotéine P et avec les antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS).

De nouvelles propriétés du millepertuis sont à l'étude, en particulier, des propriétés antivirales et anticancéreuses.

MOTS CLES

Millepertuis, *Hypericum perforatum*, hypéricine, hyperforine, statut réglementaire, dépression, interactions médicamenteuses, enquête, pharmacien d'officine.

JURY

Président : Mr Jean-Marie VAUGEOIS, Professeur
Membres : Mme Marie-Laure GROULT, Maître de conférences
Mr Philippe GERVAIS, Pharmacien diplômé d'Etat

DATE DE SOUTENANCE

29 octobre 2014