



**HAL**  
open science

## Millepertuis et interactions médicamenteuses

Isabelle Fanjas

► **To cite this version:**

Isabelle Fanjas. Millepertuis et interactions médicamenteuses. Sciences pharmaceutiques. 2001.  
dumas-01445025

**HAL Id: dumas-01445025**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01445025>**

Submitted on 24 Jan 2017

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



*1<sup>er</sup> exemplaire*

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2001

N° d'ordre :

7009

# MILLEPERTUIS ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

**Isabelle FANJAS**

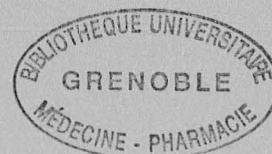
*[Données à caractère personnel]*

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble  
le 28 mars 2001

Devant le jury composé de

Président du jury : Madame le Professeur A.M. MARIOTTE

Membres : Madame C. BARJHOUX, Docteur en médecine  
Madame F. DEGRYSE, Pharmacien d'officine



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

<i>ALARY</i>	<i>Josette</i>	<i>Chimie Analytique</i>
<i>BAKRI</i>	<i>Abdelaziz</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>
<i>BENOIT-GUYOD</i>	<i>Jean-Louis</i>	<i>Chimie Toxicologie et Eco- toxicologie</i>
<i>CALOP</i>	<i>Jean</i>	<i>Pharmacie Clinique et Bio- technique</i>
<i>CUSSAC</i>	<i>Max</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
<i>DECOUT</i>	<i>Jean-Luc</i>	<i>Chimie Générale</i>
<i>DEMENGE</i>	<i>Pierre</i>	<i>Physiologie/Pharmacologie</i>
<i>DROUET</i>	<i>Emmanuel</i>	<i>Microbiologie-Immunologie</i>
<i>FAVIER</i>	<i>Alain</i>	<i>Biochimie</i>
<i>GOULON</i>	<i>Chantal</i>	<i>Physique-Pharmacie</i>
<i>GRILLOT</i>	<i>Renée</i>	<i>Parasitologie</i>
<i>MARIOTTE</i>	<i>Anne-Marie</i>	<i>Pharmacognosie</i>
<i>RIBUOT</i>	<i>Christophe</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie</i>
<i>ROUSSEL</i>	<i>Anne-Marie</i>	<i>Biochimie</i>
<i>SEIGLE-MURANDI</i>	<i>Françoise</i>	<i>Botanique et Cryptogamie</i>
<i>STEIMAN</i>	<i>Régine</i>	<i>Biologie Cellulaire</i>
<i>WOUESSIDJEWÉ</i>	<i>Denis</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2001

N° d'ordre :

# MILLEPERTUIS ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

**Isabelle FANJAS**

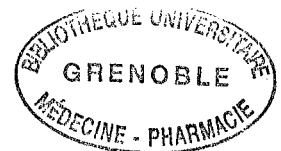
*[Données à caractère personnel]*

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble  
le 28 mars 2001

Devant le jury composé de


Président du jury : Madame le professeur A.M. MARIOTTE

Membres : Madame C. BARJHOUX, Docteur en médecine  
Madame F. DEGRYSE, Pharmacien d'officine



# Le Millepertuis

*[Illustration sous droit]*



*[Illustration sous droit]*

# Remerciements

Je remercie particulièrement

Madame le Professeur Anne-Marie MARIOTTE qui m'a guidée durant l'élaboration de cette thèse. Son aide et ses conseils m'ont été précieux. Je la remercie également pour sa grande disponibilité et sa gentillesse.

Madame Claude BARJHOUX, Docteur en médecine au centre de pharmacovigilance du CHU de Grenoble, pour avoir accepté de me consacrer un peu de son temps afin de perfectionner ce travail.

Madame Françoise DEGRYSE, pharmacien, pour avoir accepté de faire partie de mon jury, mais également pour m'avoir accueillie comme stagiaire dans son officine et me former avec tant d'attention et de professionnalisme.

Je tiens également à exprimer ma profonde reconnaissance à Laurent pour sa patience, son soutien moral. Il m'a appris à relativiser l'importance que l'on pouvait accorder aux choses. Il m'a aidé à avoir confiance en moi.

Merci à mes parents qui m'ont soutenue et encouragée tout au long de ce travail, tout au long de mes études.

Merci aux personnes qui m'ont aidée dans mes recherches bibliographiques.

A ma famille,

A mes amis.

# Sommaire



Introduction.....	12
Première partie	
Le millepertuis : la plante et ses utilisations .....	14
1 Description de la plante.....	15
1.1 Botanique.....	15
1.1.1 Place dans la classification botanique .....	15
1.1.2 Les différents noms .....	16
1.1.3 Habitat .....	17
1.1.4 La drogue .....	17
1.1.5 Description botanique .....	18
1.1.5.1 Tiges et feuilles.....	18
1.1.5.2 Fleurs.....	19
1.1.5.3 Fruits et graines .....	20
1.1.5.4 Appareil sécréteur .....	20
1.2 Constitution chimique.....	21
1.2.1 Les polyphénols .....	22
1.2.1.1 Naphtodianthrones .....	22
1.2.1.2 Dérivés du phloroglucinol.....	24
1.2.1.3 Les flavonoïdes.....	26
1.2.1.4 Les xanthones.....	28
1.2.2 Les autres phénols.....	29
1.2.2.1 Les acides phénols .....	29
1.2.2.2 Proanthocyanidines et tanins.....	29
1.2.3 Composés divers.....	30

2 Propriétés pharmacologiques .....	31
2.1 Activité antidépressive .....	31
2.1.1 Mécanisme d'action .....	32
2.1.2 Relation structure-activité .....	35
2.1.3 Les études cliniques .....	36
2.2 Propriétés antibactériennes, antiseptiques et cicatrisantes .....	37
2.3 Propriétés photosensibilisantes .....	38
2.4 Propriétés diverses .....	39
2.4.1 Activité antivirale .....	39
2.4.2 Activité immunomodulatrice .....	40
2.4.3 Autres activités .....	40
3 Utilisations du millepertuis .....	41
3.1 La législation : statut du millepertuis .....	41
3.1.1 La situation en France .....	41
3.1.1.1 Médicament ? .....	41
3.1.1.2 Complément alimentaire ? .....	43
3.1.2 La situation à l'étranger .....	44

3.2 Utilisation en usage externe.....	45
3.2.1 Les indications.....	45
3.2.2 Spécialités et formes pharmaceutiques .....	45
3.2.2.1 Huile de millepertuis .....	46
3.2.2.2 Spécialités pharmaceutiques simples.....	47
3.2.2.3 Spécialités pharmaceutiques composées.....	47
3.3 Utilisation par voie orale .....	49
3.3.1 En phytothérapie.....	49
3.3.1.1 Les indications.....	49
3.3.1.2 Spécialités et formes pharmaceutiques .....	50
3.3.2 En homéopathie .....	51
3.3.2.1 Les indications .....	51
3.3.2.2 Spécialités et formes pharmaceutiques.....	52

## Deuxième partie

Les interactions médicamenteuses.....	53
---------------------------------------	----

1 Les différents types d'interactions envisagés.....	55
--	----

1.1 Interactions pharmacocinétiques .....	56
1.1.1 Action du millepertuis sur le cytochrome P-450 .....	56
1.1.1.1 Le cytochrome P-450 .....	56
1.1.1.2 Les différents mécanismes proposés .....	62
1.1.1.3 Des résultats contradictoires .....	74
1.1.2 Action sur la glycoprotéine P.....	75
1.1.2.1 La glycoprotéine P : rôle dans le métabolisme des médicaments.....	75
1.1.2.2 Les médicaments concernés .....	77
1.1.2.3 Un exemple d'étude .....	78

---

1.2 Interactions pharmacodynamiques .....	81
1.2.1 Effets du millepertuis sur les neurotransmetteurs.....	81
1.2.2 Les molécules concernées.....	83
1.2.2.1 Le cas.....	84
1.2.2.2 Discussion .....	85
1.2.2.3 Conclusion.....	85
1.2.3 Les conséquences.....	86
2 Prise en charge des interactions .....	87
2.1 Conduite à tenir.....	87
2.2 Rôle des professionnels de santé .....	88
Conclusion .....	89

# Introduction

Le millepertuis est une plante médicinale largement utilisée en phytothérapie, originaire d'Europe et d'Amérique du nord, plante dont les extraits connaissent une popularité croissante, notamment dans le traitement de la dépression, en Allemagne et en Angleterre.

En France, il est utilisé en traitement d'appoint des affections dermatologiques et comme antalgique dans les affections de la cavité buccale.

L'historique du nom de genre *Hypericum* vient du Grec et signifie "Chasse-diable", car la plante était assez odorante pour provoquer la fuite des mauvais esprits. Le nom d'espèce, *perforatum*, fait référence à la présence de multiples poches sécrétrices translucides à la surface des feuilles de la plante qui donnent l'aspect perforé de nombreux petits trous.

Cette plante est disponible à l'officine ; cependant, de nombreux produits à base de millepertuis sont également commercialisés dans certains magasins de diététique, supermarchés ou accessibles sur Internet ou par correspondance. Ces préparations sont donc disponibles sans prescription médicale, ni même sans aucune recommandation ou conseil de la part d'un médecin ou d'un pharmacien. Le côté naturel du produit, par rapport à une molécule chimique de synthèse, donne l'impression aux patients qu'il est totalement dénué d'effets secondaires ou d'interactions médicamenteuses.

Il en est tout autrement dans la réalité, compte tenu du fait que le millepertuis contient un mélange de nombreuses molécules chimiques qui confère à cette plante un grand nombre d'activités, mais également une grande réactivité avec d'autres molécules.

Le millepertuis est un exemple supplémentaire de substance naturelle interagissant avec les médicaments ; il convient alors de bien connaître le mécanisme de ces interactions afin de légiférer sur l'utilisation de cette plante et de la rendre plus sûre pour le patient.



# Première partie

## Le millepertuis : la plante et ses utilisations

# 1 Description de la plante

## 1.1 Botanique

### 1.1.1 Place dans la classification botanique [14]

Embranchement	Phanérogames
Sous-embranchement	Angiospermes
Classe	Dialypétales
Série	Thalamiflores
Sous-série	Méristémones
Ordre	Guttiférales
Famille	Clusiacées
Genre	<i>Hypericum</i>
Espèce	<i>perforatum</i>

Le genre *Hypericum* compte plus de 370 espèces ; l'espèce *Hypericum perforatum* elle-même est divisée en quatre sous-espèces distinctes par la taille de leurs sépales [47]. Parmi ces sous espèces, on compte les variétés *perforatum*, *angustifolium* et *microphyllum*.

D'autres espèces très proches, comme *H. hirsutum*, *H. maculatum*, *H. montanum*, *H. barbatum* ou *H. tetrapterum* peuvent être confondues avec *H. perforatum* et sont parfois utilisées en substitution. Les caractères différentiels de ces espèces sont présentés en annexe 1. [21, 47]

### 1.1.2 Les différents noms

Mis à part le nom latin, universel, qui permet une compréhension internationale, le millepertuis est connu sous de nombreuses dénominations à travers le monde. Nous citerons les plus courantes. [66, 69]

- En France :
- **Chasse-diable** du fait de l'odeur d'encens qu'elle dégage, odeur utilisée pour faire fuir les esprits.
  - **Herbe à mille trous** ou **herbe percée** du fait de l'aspect perforé de ses feuilles.
  - **Herbe à la coupure** ou **herbe aux piqûres** pour son action calmante.
  - **Herbe de la Saint-Jean** car le millepertuis est dans son éclat vers le 24 juin, jour de la Saint Jean.
- En Angleterre :
- **Saint John's wort** qui signifie herbe de la Saint Jean.
- En Allemagne :
- **Jonanniskraut** (herbe de la Saint Jean)

### 1.1.3 Habitat [7, 10, 41, 70]

Originnaire d'Angleterre et d'Europe, la plante pousse maintenant à l'état sauvage dans de nombreuses régions tempérées et méditerranéennes à travers le monde, notamment en Europe et en Asie occidentale.

On la trouve dans les prairies, au bord des rivières ou des chemins.

Elle pousse plutôt dans des lieux ensoleillés sur des terrains calcaires, sableux, assez secs, et fleurit de mai à septembre.

### 1.1.4 La drogue

La drogue brute, *Hyperici herba*, est constituée par les sommités fleuries d'*Hypericum perforatum*, récoltées juste avant, ou pendant le stade de floraison, et séchées immédiatement. [66, 69]



Fig 1 : Sommités fleuries

Elle présente une odeur faible, balsamique, ainsi qu'une saveur faible, également de nature balsamique. [70]

Ces dernières sont inscrites à la Pharmacopée française, X<sup>ème</sup> édition. [54]

L'identification de la drogue, selon la récente monographie consacrée au millepertuis (Pharmacopée française X<sup>ème</sup> édition), repose sur la vérification des caractères macroscopiques et microscopiques décrits dans cette monographie. La norme de la Pharmacopée est exposée en annexe 3.

### 1.1.5 Description botanique [7, 12, 13, 14, 21, 63]

Le millepertuis est une plante herbacée, vivace, de 20 à 80 cm, qui se perpétue par des bourgeons naissant sur les tiges souterraines ou sur les racines.

#### 1.1.5.1 Tiges et feuilles

La tige est caractéristique de la plante : elle est raide, dressée, glabre, et présente deux lignes saillantes. Elle est rameuse.

Les feuilles sont longues de 1 à 3 cm. Elles peuvent être de forme ovale, longuement ovale, ou étroitement linéaire. Elles possèdent une marge entière, sont non pétiolées, et disposées de façon opposée sur la tige.

Le limbe présente des punctuations noires en périphérie, et contient de nombreuses petites poches sécrétrices sur toute sa surface. Ces dernières sont translucides, visibles par transparence comme des perforations.

### 1.1.5.2 Fleurs

L'inflorescence est une cyme corymbiforme à fleurs jaune d'or, longuement pédonculées.

Le calice est formé de cinq sépales vert lancéolés, à fine pointe terminale.

La corolle comprend cinq pétales jaunes et dentés sur un côté, beaucoup plus longs que les sépales.

L'androcée est formé de nombreuses étamines soudées en trois faisceaux. Il est méristémoné, intermédiaire entre le type spiralé et le type verticillé, résultant de la multiplication des étamines des verticilles normaux.

Le gynécée (ou pistil) est formé de trois carpelles concrescents, réalisant ainsi un ovaire triloculaire. Cet ovaire est supère, et en général, à trois styles. Il contient de nombreux ovules anatropes, disposés selon une placentation axile.

Les fleurs sont mouchetées de minuscules points, comme les pédoncules floraux et les feuilles. Ces points correspondent à des glandes internes sécrétant une huile essentielle, de couleur brun-rouge, et parfumée. L'hypéricine, pigment rouge, est responsable de cette coloration.

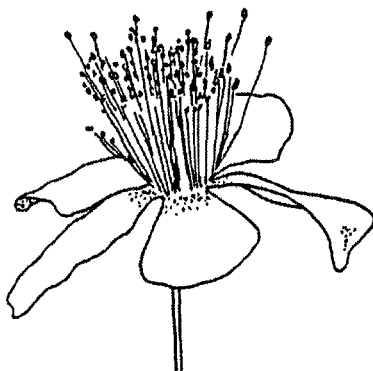


Fig 2 : Fleur

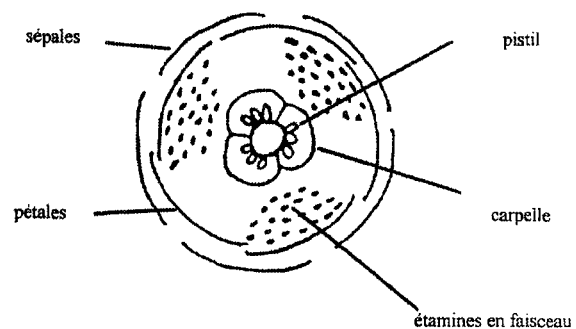


Fig 3 : Diagramme floral



### 1.1.5.3 Fruits et graines

Le fruit est sec et déhiscent. Il s'agit d'une capsule ovoïde, septicide, à trois loges.

Il présente à sa surface des stries ou des vésicules contenant une résine colorée en noir. [13, 66]

Les graines sont dépourvues d'albumen.



*Fig 4 : Fruit*

### 1.1.5.4 Appareil sécréteur

Le millepertuis, comme toutes les plantes de la famille des Clusiacées, possède un appareil sécréteur à oléorésines. Celui-ci est représenté par :

- des canaux sécréteurs schizogènes qui parcourent toute la plante, de la racine aux feuilles,
- des canaux sécréteurs courts, qui ne dépassent pas un ou deux entre-nœuds,
- des poches schizogènes du limbe foliaire, qui sont responsables des ponctuations de la feuille,
- des massifs sécréteurs correspondant à la réunion de plusieurs poches ; ils sont situés dans les feuilles, les sépales et les pétales.

## 1.2 Constitution chimique [7, 47]

Il est intéressant de noter que les constituants chimiques qui sont exclusivement ou de manière prédominante accumulés dans les fleurs, les feuilles ou les tiges sont combinés dans l'extrait brut, dans des proportions qui sont dépendantes des proportions de chaque partie du mélange. [47]

La drogue brute montre aussi des variations dans le contenu des constituants chimiques [59] ; variations influencées notamment par :

- des variations chimiques entre variétés
- des facteurs écologiques (nature du sol...)
- le moment de la récolte
- le mode d'extraction

Le millepertuis est constitué essentiellement de composés de nature phénolique :

- différents groupes de produits naturels actifs ont été identifiés à partir d'*Hypericum perforatum*. Flavonoïdes, biflavonoïdes, proanthocyanidines et acides phénols sont reliés biogénétiquement. Ils représentent ensemble les constituants principaux de la drogue sèche.

- xanthones et naphthodianthrones sont généralement présentes en quantité moindre (moins de 1%) ; et les dérivés du phloroglucinol qui peuvent excéder les 5% dans la plante fraîche.

- A côté de cela, on observe la présence d'une huile essentielle, d'acides aminés...

## 1.2.1 Les polyphénols

### 1.2.1.1 Naphtodianthrones

Ces substances sont responsables des minuscules points noirs présents sur toutes les parties aériennes du millepertuis, typique du genre *Hypericum*.

Ces composés ont très tôt intéressé les chimistes du fait de leur intense couleur rouge et de leurs propriétés phototoxiques.

Ce sont des substances qui seraient présentes à des concentrations allant de 0,06 à 0,15 %. [7]

Les produits précurseurs, premiers produits isolés de la plante fraîche sont alors appelés protodérivés :

- protohypéricine
- pseudoprotohypéricine

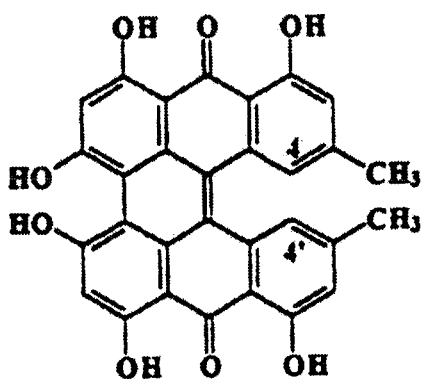


Fig 5 : Protohypéricine

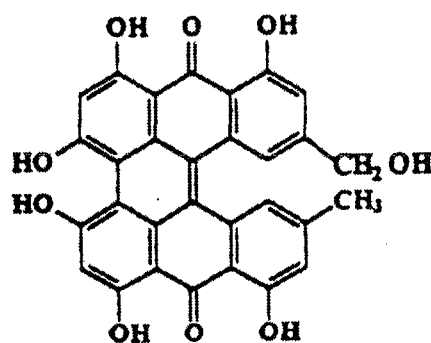


Fig 6 : Pseudoprotohypéricine

Nous pouvons observer dans ces deux structures une absence de liaison 4,4', seule différence notable avec l'hypéricine et la pseudohypéricine présentées page suivante.

Ces produits sont efficacement convertis en produits stables, sous l'influence de la lumière. On obtient :

- l'hypéricine

- la pseudohypéricine.

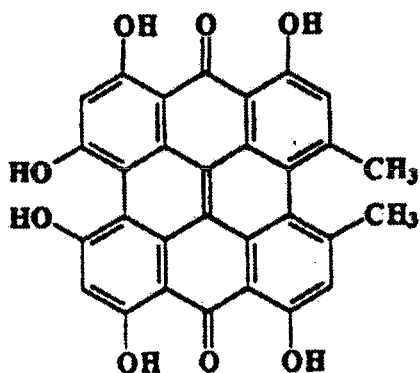


Fig 7 : Hypéricine

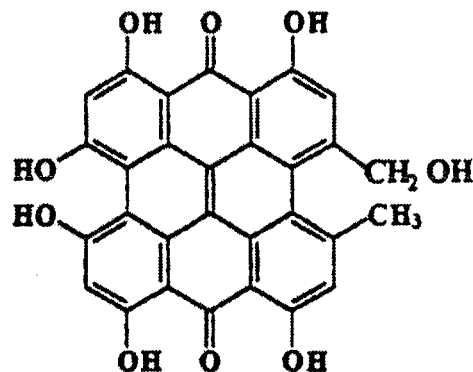


Fig 8 : Pseudohypéricine

La pseudohypéricine est la naphthodianthrone principale d'*Hypericum perforatum*, habituellement présente dans des concentrations 2 à 4 fois supérieures à celles de l'hypéricine. Dans certains extraits, ce ratio peut même être de 10 pour 1.

L'hypéricine provient du métabolisme des anthracéniques ; l'émodianthrone en serait le précurseur.

Récemment, la **cyclopseudohypéricine** a été détectée et semble être un produit d'oxydation de la pseudohypéricine.

L'hypéricine et la pseudohypéricine sont présentes à des concentrations pouvant varier de 0,03 à 0,3% suivant l'état de maturation de la plante. Les quantités les plus importantes ont été observées dans les fleurs. Néanmoins, des variations significatives de ces deux naphthodianthrone sont possibles entre différentes plantes de la même espèce, et à l'intérieur d'un même clone.

### 1.2.1.2 Dérivés du phloroglucinol

Les dérivés du phloroglucinol apparentés à l'hyperforine sont largement distribués dans la famille des Clusiacées, mais aussi dans de nombreuses autres familles comme les Cannabinacées, les Euphorbiacées, les Rosacées, et quelques fougères.

Deux composés très proches ont été identifiés chez *H. perforatum* :

- l'**hyperforine**, principal composé dérivé du phloroglucinol
- l'**adhyperforine**, présentant un groupement méthyl supplémentaire par rapport à l'hyperforine.

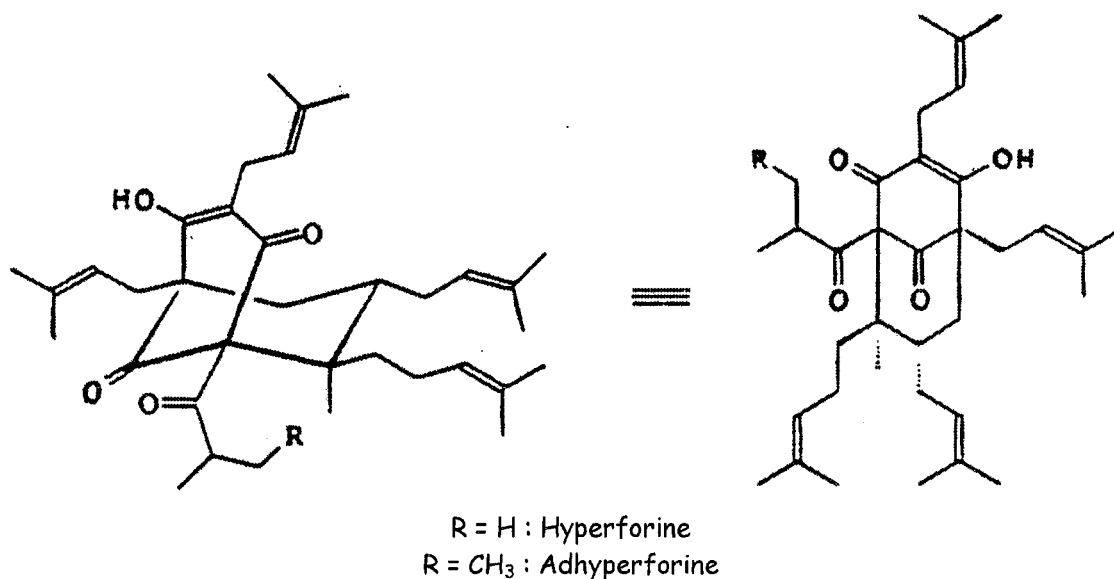


Fig 9 : Dérivés du phloroglucinol

Ces deux composés se retrouvent exclusivement dans les fleurs et les fruits de la plante, où ils se concentrent à maturité. [7]

Le contenu en hyperforine et adhyperforine dans le mélange de la drogue brute dépend de la quantité de ces composés dans les fleurs et les fruits. Les variations sont regroupées dans le tableau suivant :

	<i>Fleurs</i>	<i>Fruits verts</i>	<i>Fruits mûrs</i>
Hyperforine	2%	4,5%	4,4%
Adhyperforine	0,2%	1,6%	1,8%

Tableau 1 : Quantité totale d'hyperforine et d'adhyperforine chez *Hypericum perforatum*.

Récemment, un composé de type peu commun ayant une structure combinée entre l'hyperforine et un sesquiterpène cadinane, **hydroperoxycadiforine**, a été isolé des parties végétatives de la plante, des feuilles et des tiges, à un taux faible de 0,0006%.

Ces composés sont lipophiles et instables à la chaleur et à la lumière, aussi bien pendant le stockage que la mise en solution. Un des produits de dégradation est le 2-méthyl-3-buten-2-ol, probablement issu du clivage oxydatif des chaînes isoprényl de l'hyperforine et de l'adhyperforine. C'est un composant de l'huile essentielle.



### 1.2.1.3 Les flavonoïdes

#### ❖ Quercétine et dérivés

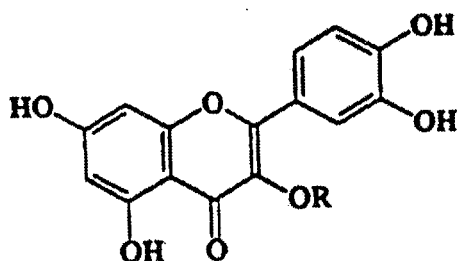
Les flavonoïdes, et plus particulièrement la classe des flavonols, avec la quercétine, représentent le principal groupe de produits naturels dans le millepertuis.

La faible quantité de quercétine libre présente provient probablement de l'hydrolyse des glycosides de quercétine pendant le séchage et le traitement de la plante.

Les dérivés hétérosidiques de la quercétine sont :

- l'hyperoside (ou hypérine)
- le rutoside (ou rutine)
- l'isoquercitroside (ou isoquercitrine)
- le quercitroside (ou quercitrine)

L'hyperoside et le rutoside dominent parmi ces glycosides.



R = H	Quercétine
R = $\alpha$ -L-rhamnosyl	Quercitrine
R = $\beta$ -D-glucosyl	Isoquercitrine
R = $\beta$ -D-galactosyl	Hypérine
R = $\beta$ -rutinosyl	Rutine

Fig 10 : La quercétine et ses dérivés.

D'autres glycosides à base de kaempferol et la myricétine n'ont pu être clairement détectés dans la drogue fraîche.

❖ *Biflavonoïdes*

*Hypericum perforatum* contient également des biflavonoïdes, encore appelés flavonoïdes dimériques, dans la série des flavones. Deux constituants ont été isolés de la plante :

- la I3,II8-biapigénine (0,1 à 0,5%)

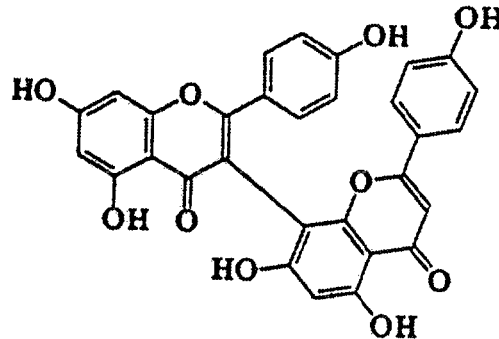


Fig 11 : I3-II8-Biapigénine

- l'amentoflavone ou I3'-II8-biapigénine (0,01 à 0,05%).

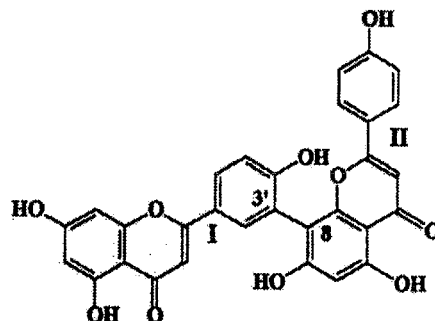


Fig 12 : Amentoflavone

Ces constituants sont exclusivement présents dans les bourgeons et dans les fleurs.

Des biflavonoïdes similaires ont été détectés dans l'if et dans le gingko biloba.

### 1.2.1.4 Les xanthones

Les xanthones sont les constituants typiques des Guttiférales.

Ces composés ont été retrouvés dans toutes les parties de plusieurs espèces du genre *Hypericum*.

Chez *Hypericum perforatum*, on trouve :

- la kielcorine, isolée des racines (0,01%) [50]

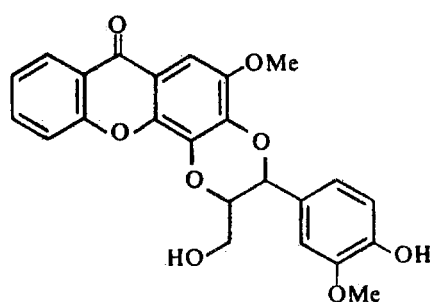


Fig 13 : Kielcorine

- la 1,3,6,7-tétrahydroxyxanthone, isolée des feuilles et des tiges, sous forme de traces.

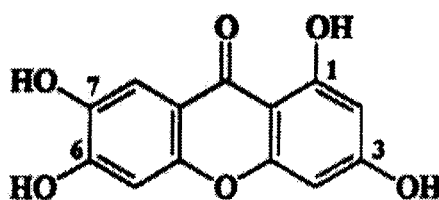


Fig 14 : 1,3,6,7-tétrahydroxyxanthone

## 1.2.2 Les autres phénols

### 1.2.2.1 Les acides phénols

Ils sont surtout présents sous forme d'esters de l'acide hydroxycinnamique, comme l'acide p-coumarique et l'acide caféique.

L'**acide chlorogénique** (acide caféique + acide quinique) a été détecté mais sa concentration est très inférieure à 1%.

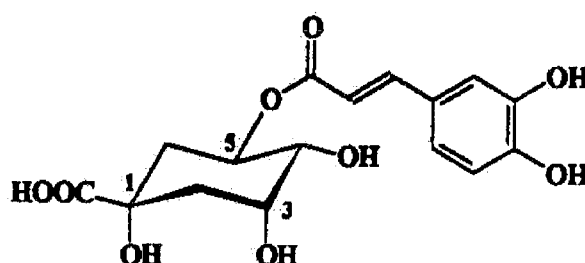


Fig 15 : Acide chlorogénique

### 1.2.2.2 Proanthocyanidines et tanins

Les proanthocyanidines, ou procyanidines, sont les précurseurs des tanins condensés, encore appelés tanins catéchiques. Ce sont des dérivés de la catéchine et de l'épicatéchine sous forme d'oligomères (flavanes).

Les tanins condensés sont donc des polymères d'unités flavaniques, mais, chez *H. perforatum*, ils sont également présents sous forme oligomérique (2 à 4%).

Récemment, la procyanidine B2 dimérique a été isolée et caractérisée, ainsi qu'une autre procyanidine dimérique, deux trimères et un tétramère.

Les tanins représentent 10 à 12% de la drogue brute, et leur teneur est maximale pendant la préfloraison, c'est-à-dire lors de la formation des bourgeons.

### 1.2.3 Composés divers

→ Les sommités fleuries de millepertuis renferment 8 à 10% d'eau et 4 à 5% de matière minérale.

→ L'huile essentielle :

Le millepertuis contient une **huile essentielle**, contenue dans les poches sécrétrices schizogènes des feuilles et des pétales.

Elle peut être obtenue par entraînement à la vapeur d'eau des parties aériennes de la plante sèche.

Les constituants principaux de cette huile essentielle sont des monoterpènes ( $\alpha$ -pinène,  $\beta$ -pinène...), des sesquiterpènes, et des hydrocarbures et alcools à longues chaînes carbonées (alcane en C16 et C29, alcools en C24, C26, et C28).

Un tableau présenté en annexe 2 rassemble les teneurs en huile essentielle des divers organes de la plante.

→ La drogue brute renferme également une fraction d'**acides aminés** libres. Parmi ceux-ci, l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (ou GABA), un neurotransmetteur sédatif, a été détecté à la concentration de 0,7 mg par gramme de drogue brute.

→ Des **oses** sont présents dans la plante, comme le lactose.

→ Enfin, le millepertuis renferme des **acides gras** tels que l'acide stéarique ou l'acide myristique, des **caroténoïdes** et des **phytostérols** ( $\beta$ -sitostérol).

On peut constater que le millepertuis est riche en composés phénoliques de classes très diverses : dimères d'anthrones, hétérosides de flavonols, dimères de flavones, xanthonés, phloroglucinol, esters d'acides phénols, qui pourront être responsables de l'activité.

## 2 Propriétés pharmacologiques

Du fait de la présence de nombreuses molécules chimiques actives dans le millepertuis, cette plante possède de nombreuses propriétés pharmacologiques. [48]

Parmi les plus courantes, nous citerons :

- son activité antidépressive,
- ses propriétés antibactériennes, antiseptiques et cicatrisantes,
- ses propriétés photosensibilisantes.

### 2.1 Activité antidépressive

Les extraits de millepertuis sont légalement utilisés en Allemagne dans le traitement de l'anxiété, des troubles dépressifs et des troubles du sommeil.

En 1993, plus de 2,7 millions de prescriptions étaient répertoriées en ce qui concerne la septième préparation la plus populaire en Allemagne.

Dans les dix dernières années, des essais cliniques randomisés ont comparé les effets de la préparation pharmaceutique de millepertuis avec un placebo ou des antidépresseurs de synthèse.

Il est intéressant de reconnaître que le millepertuis est plus efficace qu'un placebo dans le traitement de la dépression, qu'il est aussi efficace que les traitements antidépresseurs classiques et qu'il présente moins d'effets indésirables en comparaison à ces antidépresseurs standard. [38]

### 2.1.1 Mécanisme d'action [24]

Les nombreuses recherches cliniques ont permis de démontrer l'efficacité thérapeutique antidépressive d'*Hypericum perforatum*, ainsi que son excellente tolérance. [67]

Cependant, le mécanisme d'action antidépresseur de la plante reste, à ce jour, un grand mystère.

Divers mécanismes sont proposés :

→ Une faible inhibition enzymatique des monoamines oxydases (MAO) et de la catéchol-o-méthyltransférase (COMT). [13, 64]

Selon une étude de Thiede et Walper (1994), des chercheurs ont étudié *in vitro*, à partir de foie de porc, l'influence de l'hypéricine, de l'extrait total d'*Hypericum perforatum*, et de fractions d'*Hypericum perforatum*, à différentes concentrations, sur l'activité des enzymes MAO et COMT. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

	Inhibition enzymatique des MAO (en mol/L)	Inhibition enzymatique de la COMT (en mol/L)
Hypéricine	$10^{-3}$	Non observé
Extrait total	$10^{-4}$	$10^{-4}$
Fractions de l'extrait	$10^{-5}$	$10^{-4}$

Tableau 2 : Concentrations minimales en hypéricine, extrait total, et fractions de l'extrait de millepertuis, permettant une inhibition enzymatique des MAO et de la COMT.

La fraction de l'extrait d'*Hypericum perforatum* montrant une inhibition enzymatique des MAO était riche en flavonoïdes et en hypéricine totale.

Deux fractions riches en flavonoïdes et en xanthones, à une concentration allant jusqu'à  $10^{-4}$  mol/L, ont permis une inhibition enzymatique de la COMT.

Cependant, les concentrations inhibitrices enzymatiques présentées au cours de cette expérimentation sembleraient insuffisantes pour expliquer l'effet antidépresseur du millepertuis, particulièrement en ce qui concerne l'activité IMAO.

De plus, d'autres études montrent que seul l'extrait brut de millepertuis a montré une affinité importante pour la MAO-A et la MAO-B. L'hypéricine pure à 95% n'a montré aucune inhibition enzymatique significative. [5, 13, 64]

→ Une inhibition mineure de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. [45, 15]

Le millepertuis inhibe la capture de la sérotonine de façon dose-dépendante. En conséquence, il augmente la concentration en ce neurotransmetteur dans la fente synaptique, et ainsi, la quantité de sérotonine mise à disposition des sites récepteurs, aboutissant alors à un effet antidépresseur. [53]

De plus, le millepertuis inhibe de façon aussi puissante la capture synaptique de la noradrénaline et de la dopamine.

→ Une action au niveau de la densité et de l'affinité des récepteurs postsynaptiques pour leurs neurotransmetteurs spécifiques. [13, 45, 61]

Il s'agit des récepteurs centraux sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>2A</sub>, ainsi que des récepteurs pour l'adénosine, pour le GABA-A et le GABA-B, pour les benzodiazépines. [13]



→ Une action sur les cytokines, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la mélatonine. [42, 65]

Selon une étude de Thiele [65], une inhibition importante de la libération de l'interleukine 6 chez l'ensemble des individus présents dans l'expérimentation, après traitement par un extrait de millepertuis (LI160) a été observée. Si cette inhibition a réellement lieu *in vivo*, elle pourrait élucider partiellement le mécanisme d'action antidépresseur du millepertuis, l'inhibition de l'interleukine 6 pouvant réguler l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

De plus, l'hormone CRF (corticotrophic releasing factor) possède une action inhibitrice sur la sécrétion de mélatonine et des taux faibles de cette substance ont été observés chez les patients souffrant de dépression. [65]

Mais chacun de ces effets semble être trop faible, à lui seul, pour expliquer les propriétés antidépressives du millepertuis. En conséquence, l'efficacité clinique résulterait d'une combinaison de différents mécanismes antidépresseurs, rendant la plante très originale et unique, au sein de cette classe thérapeutique.

### 2.1.2 Relation structure-activité [9, 24, 36]

L'extrait de millepertuis contient un grand nombre de constituants.

Chacun de ces constituants est responsable d'une partie des propriétés antidépressives de l'extrait.

Jusqu'à maintenant, l'activité antidépressive d'*Hypericum perforatum* était attribuée essentiellement à l'hypéricine, dont la concentration des extraits commercialisés (tels que LI160 JARSIN 300®) était standardisée.

Cependant, des études montreraient un rôle important de l'hyperforine et de l'adhyperforine dans les effets antidépresseurs du millepertuis.

*In vitro*, des extraits hydro-alcooliques sont des inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase de type A. Les flavonoïdes et les xanthones en sont responsables car l'hypéricine a une activité relativement faible.

Les flavonoïdes sont également des inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase.

Enfin, une interaction modérée avec les récepteurs du GABA-A a été notée avec les extraits tandis que l'amentoflavone se lie au récepteur des benzodiazépines. [70]

Cependant, malgré des études relativement précises, les principes actifs du millepertuis n'ont toujours pas été élucidés.

En conclusion, au vu des connaissances actuelles, il semble que l'effet antidépresseur du millepertuis soit probablement dû à l'effet de synergie de plusieurs groupes de substances.

### 2.1.3 Les études cliniques [38]

De nombreuses études cliniques ont été conduites sur des groupes importants et l'activité antidépressive a été démontrée lors d'études contre placebo ou contre molécules de référence (imipramine, amitriptyline, diazépam, maprotiline).

Un tableau regroupant les caractéristiques de nombreuses études est présenté en annexe 4.

Les symptômes majeurs liés à l'état dépressif comme la perte d'intérêt et d'activité, une baisse de la concentration, l'apparition de douleurs somatiques, la diminution de la qualité du sommeil, ont été bien améliorés. [69]

L'efficacité et la sécurité d'emploi ont fait l'objet d'observations sur plus de 5000 patients. Non seulement la plante affiche une efficacité équivalente à celle de l'imipramine, mais ses effets secondaires sont nettement moins importants. [69]

Les effets indésirables anticholinergiques (sécheresse buccale, constipation) et les effets sur le système nerveux central tels que somnolence, constipation, qui sont des raisons majeures de la mauvaise observance ou de l'arrêt des traitements antidépresseurs classiques, sont pratiquement absents sous millepertuis. [3, 68]

## 2.2 Propriétés antibactériennes, antiseptiques et cicatrisantes

Les propriétés les plus anciennement connues des sommités fleuries de millepertuis sont les propriétés antiseptiques, cicatrisantes et astringentes, permettant l'usage externe de la plante contre les lésions de la peau. Le millepertuis est un topique vulnéraire, qui doit son efficacité essentiellement à l'huile essentielle, aux tanins condensés et à l'hyperforine qui le composent.

D'après le cahier n°3 de l'Agence du médicament, maintenant nommée Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), le millepertuis est traditionnellement utilisé en usage local comme "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 / en cas d'érythèmes solaires, brûlures superficielles et peu étendues, érythèmes fessiers / comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx".

Les propriétés antibactériennes de l'extrait brut d'*Hypericum perforatum* ont été mises en évidence *in vitro*. Il en est de même pour l'hyperforine, dont la structure moléculaire est très proche des céto-énols bactéricides présents dans les cônes du houblon. [7]

Ainsi le millepertuis, sous forme d'*Oleum Hyperici* [66] (macération de sommités fleuries dans de l'huile) est indiqué traditionnellement pour accélérer la cicatrisation des brûlures, plaies ou ulcères variqueux. Cette préparation traditionnelle ne renferme pas d'hypéricine, mais des produits de dégradation rouge-brun, des flavonoïdes et de l'hyperforine.

## 2.3 Propriétés photosensibilisantes [6]

Un des rares effets indésirables du millepertuis est le développement d'une photosensibilité, particulièrement chez les personnes à la peau claire. Celle-ci se manifeste sous forme de phototoxicité, réaction cutanée limitée aux zones exposées et dose-dépendante, ou sous forme de photo-allergie, pouvant affecter des zones corporelles plus étendues et ne dépendant pas de la quantité ingérée.

Il semblerait que l'hypéricine, un des constituants actifs du millepertuis pourrait sensibiliser certaines personnes au soleil.

La pseudohypéricine serait également impliquée dans ce phénomène. En effet, hypéricine et pseudohypéricine sont des pigments photodynamiques. Ces substances entraînent des réactions de photo-oxydation, aboutissant à la formation d'oxygène radicalaire, point de départ de réactions en cascade, se terminant par l'oxydation des lipides et protéines membranaires.

Des effets phototoxiques ont été observés chez des animaux de pâturage qui peuvent manger un kilogramme ou plus de millepertuis par jour. Après exposition au soleil, ces animaux sont susceptibles de développer des brûlures caractéristiques, un érythème et des œdèmes cutanés qui peuvent conduire à des nécroses et à des accidents mortels, du fait des grandes quantités consommées.

Cette photosensibilisation a été démontrée par des essais cliniques impliquant l'hypéricine et une exposition aux UVA et UVB, et confirmée lors d'une étude clinique.

Cette photosensibilisation est généralement légère et transitoire, disparaissant après quelques jours suivant l'arrêt du millepertuis.

Toutefois, les auteurs concluent qu'il faut différencier l'activité d'une dose d'hypéricine pure de celle des extraits. En effet, certains constituants de la plante pourraient, à l'inverse, avoir des effets protecteurs. [6]

Des travaux publiés en février 1999 confirment l'activité phototoxique des extraits de millepertuis sur des cultures de kératinocytes humains. Cependant, les taux plasmatiques en hypéricine, correspondant aux doses d'extrait administré lors d'un traitement antidépresseur, sont trop faibles pour induire une réaction cutanée de nature phototoxique. [4]

## 2.4 Propriétés diverses

### 2.4.1 Activité antivirale [7, 47]

L'activité antivirale des substances contenues dans l'extrait de millepertuis a été largement étudiée depuis 1985. Des publications ont rapporté l'effet inhibiteur de l'hypéricine et de la pseudohypéricine sur un large spectre de virus.

Ces deux composés ont aussi montré une activité *in vivo* sur les infections rétrovirales. Administrées à des souris par voie intrapéritonéale, à la dose de 80 microgrammes par animal préalablement infecté par un virus, ces deux substances réduisent de façon marquée la capacité de transformation maligne du virus de la leucémie de Friend.

D'autres études ont montré que l'hypéricine et la pseudohypéricine inhibent un certain nombre de virus enveloppés, comme l'herpès simplex de type 1 et 2, et le VIH 1.

Certains auteurs concluent que l'hypéricine et la pseudohypéricine font preuve d'un effet antiviral commun et original, d'autres suggèrent que cet effet serait dû à une complexation non spécifique avec les membranes cellulaires et virales.

L'activité antivirale apparaît comme impliquant un processus de photoactivation au cours duquel se forment des oxygènes singulets dans les mitochondries qui inhibent la succinoxydase, c'est-à-dire une des principales étapes du métabolisme cellulaire. Toutefois, en absence de lumière, l'hypéricine peut réduire l'oxygène sous forme de radicaux peroxydes, pour former des radicaux semi-quinones. Cette faculté à former des radicaux semi-quinones pourrait justifier l'activité antivirale.

### 2.4.2 Activité immunomodulatrice [20, 39]

Une étude russe, réalisée en 1996 sur le millepertuis, a permis de montrer l'existence de deux types de substances, l'une capable d'augmenter l'activité immunitaire, l'autre, au contraire, capable de la supprimer.

Une fraction phénolique de la plante aurait une activité immunostimulante vis-à-vis du système phagocytaire.

Une fraction lipophile aurait des propriétés immunosuppressives vis-à-vis des réponses cellulaires ou humorales.

### 2.4.3 Autres activités [66, 69]

Le millepertuis utilisé par voie orale posséderait d'autres activités qui ne sont cependant pas reconnues à l'heure actuelle.

Ainsi, en médecine traditionnelle, le millepertuis est utilisé comme **antidiarrhéique** du fait de la présence de tanins. Il serait également **diurétique** par les flavonoïdes .

Il possède des propriétés **anti-inflammatoires** : on l'emploie en association avec d'autres plantes contre les hémorroïdes, grâce à sa richesse en tanins.

Enfin, le millepertuis était autrefois utilisé en médecine populaire comme **anthelminthique**.

### 3 Utilisations du millepertuis

#### 3.1 La législation : statut du millepertuis

##### 3.1.1 La situation en France [34]

La Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) précise que l'on ne peut pas vendre n'importe quelle préparation à base de millepertuis, même si le cadre juridique est un peu flou.

##### 3.1.1.1 Médicament ?

Quand il est présenté comme possédant des propriétés curatives ou préventives, le millepertuis relève assurément de la réglementation du médicament.

Il peut alors être présenté simplement sous forme de plante médicinale en nature (c'est-à-dire en l'état, ou en vrac), et doit être vendu exclusivement en pharmacie car le millepertuis ne figure pas dans la liste des 34 plantes dites "libérées" par l'arrêté du 15 juin 1979, c'est-à-dire qui peuvent être vendues en magasins de diététique ou dans les supermarchés par exemple.

Il peut aussi se présenter sous forme de spécialités pharmaceutiques à base de plantes, préparées industriellement et qui doivent être vendues exclusivement en officine, comme toutes les spécialités.



Deux statuts sont alors envisageables :

→ celui de spécialité à base de plante dont l'usage médical est "bien établi", pour certaines indications et voies d'administrations figurant dans le Cahier "Médicaments à base de plantes" de l'AFSSAPS. Ces spécialités font l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dite "allégée" (exempte de tout ou partie des essais pharmacotoxicocliniques). Le millepertuis fait partie de la liste des plantes pouvant bénéficier de ce statut, mais seulement pour un usage local, comme adoucissant, sur la peau ou dans la cavité buccale.

→ celui de spécialité à base de plantes pour un usage et des indications autres que ceux figurant comme "bien établis" dans le Cahier de l'AFSSAPS. Ces spécialités doivent faire l'objet d'une demande d'AMM standard sur la base d'un dossier d'évaluation complet, avec en particulier des essais pharmacotoxicocliniques. A ce jour, aucune AMM n'a été délivrée en France pour de telles spécialités à base de millepertuis. Toutefois, une réflexion est en cours à l'AFSSAPS pour lui reconnaître une indication dans les troubles de l'humeur.

Le millepertuis peut exister par ailleurs sous le statut de médicament homéopathique en dilution dans des gouttes buvables, en teinture mère et dans des formes pour usage topique. On compte quelques médicaments de ce type en France. Ils doivent être vendus exclusivement en pharmacie.

Enfin, le millepertuis peut être incorporé dans des préparations magistrales réalisées à l'officine sur prescription médicale pour un patient particulier.

### 3.1.1.2 Complément alimentaire ?

La définition de cette catégorie de produits est certes un peu floue, mais elle existe dans la réglementation des denrées alimentaires depuis le décret du 10 avril 1996 : "*les compléments alimentaires sont des produits destinés à être ingérés en complément de l'alimentation courante, afin de palier l'insuffisance réelle ou supposée des apports journaliers*".

Comme le rappelle la DGCCRF, ces compléments sont soumis aux textes de portée générale applicables aux aliments. En particulier, ils ne peuvent contenir que des substances d'addition dont l'emploi est autorisé après avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Le millepertuis n'a pas fait l'objet en France d'une telle autorisation, et la vente de millepertuis sous forme de "complément alimentaire" (par exemple en gélules) est de fait interdite.

La lettre de la DGCCRF du 3 avril 2000 précise que si l'on trouve de l'hypéricine dans la liste des arômes alimentaires, c'est à la teneur maximale de 0,1 mg/kg de denrée alimentaire ou de boisson. Cet usage condimentaire ne peut donc en rien justifier l'existence de gélules de millepertuis fortement dosées.

Ainsi, les produits industriels à base de poudre ou d'extrait de millepertuis destinés à la voie orale qui sont vendus en France comme "médicaments" ou "compléments alimentaires" le sont à ce jour dans l'illégalité.

En conclusion, en France actuellement, les phytomédicaments à base de sommités fleuries de millepertuis peuvent uniquement revendiquer des indications concernant strictement la voie locale. [42]

### 3.1.2 La situation à l'étranger

Le millepertuis possède un tout autre statut dans les pays étrangers.

En Allemagne, où la population est très adepte de la phytothérapie, le millepertuis est le premier antidépresseur avec plus de quatre millions de prescriptions par an. On lui accorde, d'ailleurs, le statut de médicament.

Les médecins allemands l'utilisent largement, aussi bien en usage externe qu'en usage interne. [7, 70]

Il n'est pas indiqué dans les dépressions endogènes graves comme la mélancolie vraie ; son champ d'application se restreint aux dépressions symptomatiques, réactionnelles et névrotiques qui accompagnent la dystonie neuro-végétative (syndrome psycho-végétatif), aux formes légères des dépressions neurologiques, survenant lors de fatigue d'origine nerveuse et d'états physiologiques particuliers comme la ménopause... [66]

L'effet antidépresseur apparaît lentement. Ce n'est qu'après deux à trois semaines que les premiers résultats se manifestent. Le traitement doit être poursuivi pendant deux à trois mois au moins.

En Belgique et aux Etats-Unis, où il est largement utilisé, le millepertuis est enregistré comme complément alimentaire. [35]

## 3.2 Utilisation en usage externe

### 3.2.1 Les indications

Le millepertuis est utilisé en usage local : [66]

- dans le 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,

- en cas d'érythèmes solaires, brûlures superficielles et peu étendues, érythèmes fessiers,

- comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx.

### 3.2.2 Spécialités et formes pharmaceutiques

Il existe de nombreuses préparations simples ou composées, certaines à base de plante fraîche, d'autres à base d'extrait ou encore à base d'huile de millepertuis, préparées à partir des sommités fleuries.

### 3.2.2.1 Huile de millepertuis [66]

- Composition de cette huile

- sommités fleuries fraîches de millepertuis	en quantités égales
- huile d'olive	

- Préparation de l'huile

Mélanger les fleurs fraîches découpées à une huile grasse, généralement de l'huile d'olive ou de tournesol. Faire macérer le mélange pendant six semaines dans des flacons bien bouchés et à température modérée.

Exposer finalement le mélange à la lumière solaire : l'huile prend une belle coloration rouge.

Une autre méthode de préparation utilise la digestion de 100 grammes de fleurs de millepertuis dans 100 grammes d'huile d'olive pendant deux heures dans un bain d'eau chaude. Secouer de temps en temps. Exprimer et filtrer.

On l'utilise en usage externe, mais également per os, à raison d'une cuillerée à café matin et soir en dehors des repas.

### 3.2.2.2 Spécialités pharmaceutiques simples

#### ① VITAFLOR®, vrac

Sommités fleuries séchées, conditionnées en boîte de 120 g, et utilisées contre les plaies et les brûlures.

#### ② FLORINA® extrait sec

Il s'agit d'un extrait sec de sommités fleuries de millepertuis utilisé en usage externe.

### 3.2.2.3 Spécialités pharmaceutiques composées

#### ① CICADERMA® (laboratoires Boiron) [62]

• Composition : pour 100 g

<i>Calendula officinalis</i> (plante fraîche)	20 g
<i>Hypericum perforatum</i> (plante fraîche)	10 g
<i>Achillea millefolium</i> (plante fraîche)	10 g
<i>Ledum palustre</i> (teinture mère)	1,5 g
<i>Pulsatilla</i> (teinture mère)	1,5 g
Excipient : vaseline	qs

• Indication : pommade traditionnellement utilisée dans les brûlures et plaies superficielles de faible étendue, l'érythème solaire, les piqûres d'insectes, les gerçures et les crevasses.

• Posologie : une à deux applications par jour.

© Gel d'ARNICA® (laboratoire Dolisos) [62]

- Composition : pour 100 g

<i>Arnica montana</i> (extrait hydro-alcoolique)	5 g
<i>Hypericum perforatum</i> (extrait hydro-alcoolique)	1 g
Excipient : carbopol qs	

- Indication : cette spécialité pharmaceutique favorise la résorption des bleus, bosses et contusions. Elle s'utilise également en cas de fatigue musculaire.

### 3.3 Utilisation par voie orale

#### 3.3.1 En phytothérapie

Il est important de noter qu'en France cette utilisation existe mais n'est pas légale, elle est par contre couramment utilisée dans différents pays de la Communauté Economique Européenne (CEE), en particulier en Allemagne.

##### 3.3.1.1 Les indications [69]

Le millepertuis est indiqué dans les troubles psychovégétatifs, dans les états de dépression légère à modérée, dans les états d'anxiété et/ou d'instabilité nerveuse.

De plus, le millepertuis entre dans la composition de mélanges pour infusion à visée neurosédative.

Les préparations huileuses d'*Hypericum* sont préconisées dans les troubles dyspeptiques.



### 3.3.1.2 Spécialités et formes pharmaceutiques

De nombreuses monopréparations antidépressives renferment des extraits de millepertuis, le plus souvent standardisé en hypéricine, la teneur pouvant varier entre 0,05 et 0,9 mg d'hypéricine totale par dose ingérée.

Actuellement, l'extrait sec seul est le plus fréquemment reconnu : [69]

- \* HYPERFORAT® (40 mg d'extrait sec pour 0,05 mg d'hypéricine)
- \* HYPERICUM STADA® (115mg / 0,3 mg)
- \* HELARIUM HYPERICUM® (270 mg / 0,9 mg)
- \* JARSIN® 300 (300 mg / 0,9 mg)
- \* REMOTIV® (250mg / 0,5 mg)
- \* ARKOGELULES® (185 mg / 0,5 mg)
- \* STRESSLYSE® (150 mg / 0,5 mg) [62]

En outre, de nombreuses préparations en association à visée neurosédative, renfermant un extrait de millepertuis et d'autres principes actifs, sont commercialisées (en Allemagne) : [69]

- \* PSYCHOTONIN®
- \* SEDARISTON®
- \* MILLERIANE® (laboratoire Ibios) :

- Composition : pour une gélule de 364 mg

Extrait sec de millepertuis	250 mg (soit 0,3 % d'hypéricine).
Extrait sec de valériane	75 mg

### 3.3.2 En homéopathie

#### 3.3.2.1 Les indications

Le millepertuis, en thérapeutique homéopathique, a une action élective dans les suites des traumatismes des terminaisons nerveuses et du système nerveux général. Pour cette raison, cette plante est appelée "l'arnica des nerfs".

Du fait de ses propriétés photosensibilisantes, le millepertuis est prescrit chez les malades hypersensibles aux ultraviolets, sujets aux photodermatoses idiopathiques et aux lucites, en traitement préventif et curatif.

Les spécialités homéopathiques à base de millepertuis sont donc indiquées dans :

- les traumatismes des terminaisons nerveuses (avulsions dentaires, ongles arrachés, piqûres profondes...)
- les traumatismes cérébro-médullaires (syndrome subjectif des traumatisés crâniens, tel que céphalées, vertiges, insomnies...)
- les névralgies périphériques (névralgies faciales, cicatrices douloureuses...)

### 3.3.2.2 Spécialités et formes pharmaceutiques

Il existe un certain nombre de médicaments homéopathiques à base de millepertuis, utilisés en dilution dans des gouttes buvables ou en teinture mère.

Parmi celles-ci, on trouve :

* Complexe Lehning n°1	Arnica®	gouttes buvables
* Complexe Lehning n°26	Hypericum®	gouttes buvables
* Complexe Lehning n°101	Zincum cyanidum®	gouttes buvables
* Homéorop®		teinture mère

Il existe également un médicament homéopathique à base de millepertuis à usage vétérinaire : HOMEARTRIL®, gouttes buvables.

# Deuxième partie

## Les interactions médicamenteuses

Il existe de nombreux compléments diététiques disponibles sur le marché, et un certain nombre de nouveaux produits sont commercialisés chaque année.

Il est nécessaire de considérer ces compléments à base de plantes comme des médicaments.

Ces préparations sont donc susceptibles d'interagir avec d'autres médicaments ou d'autres spécialités d'automédication.

De plus, les informations sur la toxicité ou les données sur l'efficacité de ces plantes médicinales ne sont pas toutes connues ; on ne connaît pas non plus dans certains cas les constituants actifs de ces produits. [60]

Il est en effet nécessaire de fournir aux consommateurs les informations appropriées sur les interactions potentielles entre leur alimentation ou les compléments diététiques à base de plantes et leurs traitements habituels, de façon à ce que ces derniers soient prescrits et dispensés avec le maximum de sécurité. [19]

Ainsi, il existe de nombreux exemples : l'ail aurait une action additive sur l'effet des anticoagulants. Le ginkgo biloba affecterait également le processus de coagulation. Le taux de prostaglandines et le processus de coagulation sanguine seraient modifiés sous l'effet du gingembre. [60, 22]

De plus, de nombreux aliments et boissons interfèrent au niveau de l'absorption ou la métabolisation des médicaments. Il est connu que le jus de pamplemousse est un inhibiteur du cytochrome P-450. A l'inverse, les légumes de la famille des crucifères, comme les brocolis, le chou, les choux de Bruxelles sont des inducteurs de ce même cytochrome P-450. Pareillement, le vin rouge, l'éthanol, et la fumée de cigarette induisent le cytochrome P-450 et ont le potentiel d'altérer la métabolisation de nombreux médicaments. [19]

Le millepertuis fait partie de ces plantes dont on ne connaît pas encore toutes les caractéristiques et qui pourrait interagir avec différents mécanismes de métabolisation des médicaments. [32]

## 1 Les différents types d'interactions envisagés

Des études récentes montrent que le millepertuis pourrait potentialiser le cytochrome P-450, notamment certaines iso-enzymes, mais le risque d'interaction ne se situe pas seulement à ce niveau.

En effet, une interaction entre millepertuis et digoxine suggère une induction du transporteur P-glycoprotéine, transporteur impliqué dans l'absorption intestinale, la distribution et l'excrétion rénale des médicaments. [19]

De plus, il semblerait que le millepertuis interagisse avec des neurotransmetteurs, entraînant une potentialisation des effets de ces mêmes neurotransmetteurs.

Ce chapitre va donc être consacré à l'étude de ces différents mécanismes, sachant qu'une interaction entre plante et médicament ne fera jamais intervenir qu'un seul type de mécanisme. Il s'agit de réactions complexes qui ne sont pas encore clairement élucidées.

## 1.1 Interactions pharmacocinétiques

Il s'agit d'interactions qui font intervenir des constituants du millepertuis qui vont interagir au niveau de l'absorption, de la distribution, de la métabolisation ou de l'élimination des médicaments.

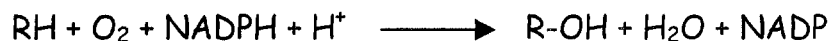
### 1.1.1 Action du millepertuis sur le cytochrome P-450

#### 1.1.1.1 Le cytochrome P-450 [30, 46]

##### ❖ Constitution et rôle

Il est constitué d'enzymes qui hydroxylent une myriade de xénobiotiques dans la phase 1 de leur métabolisme, c'est à dire dans la phase qui va permettre de rendre ces xénobiotiques plus solubles afin de faciliter leur excrétion.

L'hydroxylation est la principale réaction de la phase 1. On appelle les enzymes responsables des monooxygénases ou enzymes de type cytochrome P-450. La réaction que catalyse une monooxygénase est :



RH peut représenter un très grand nombre de médicaments, de cancérigènes, de polluants, et certains composés endogènes tels les stéroïdes et quelques autres lipides.

Le cytochrome P-450 est considéré comme le biocatalyseur le plus polyvalent. Le mécanisme de la réaction même est complexe. Cependant, il a été démontré, en utilisant de l' $^{18}O_2$ , qu'un atome d'oxygène entre dans R-OH et que l'autre atome entre dans l'eau. Ce double sort de l'oxygène explique l'ancien nom d'oxydase à fonction mixte donné aux monooxygénases.

La réaction catalysée par le cytochrome P-450 peut aussi être représentée de la façon suivante :

Cytochrome P-450 réduit  Cytochrome P-450 oxydé



L'action du cytochrome P-450 est résumée sur le schéma suivant :

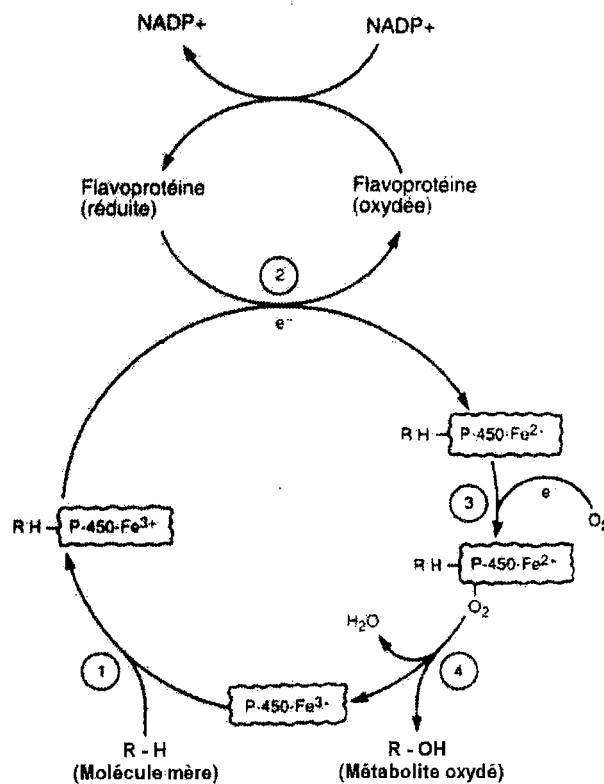


Fig 16 : Action du cytochrome P-450. [30]

Les principales monooxygénases du réticulum endoplasmique sont de type cytochrome P-450. On utilise le nom de cytochrome P-450 car on a observé que les préparations de microsomes qui avaient été réduites chimiquement et ensuite exposées au monoxyde de carbone montraient un pic caractéristique à 450 nanomètres ; on venait de découvrir une enzyme. Son importance tient au fait qu'approximativement 50% des médicaments que les patients ingèrent sont métabolisés par des enzymes de type P-450. La même enzyme agit aussi sur divers cancérigènes et polluants.

Les enzymes de type cytochrome P-450 composent une superfamille d'enzymes renfermant l'hème.



### ❖ *Principales caractéristiques*

Les points suivants sont importants en ce qui concerne les enzymes de type cytochrome P-450.

→ Tout comme l'hémoglobine, ce sont des **hémoprotéines**.

→ Elles sont présentes en très grandes quantités dans les membranes du **réticulum endoplasmique** (fraction microsomique) du foie, où elles peuvent former 20% des protéines totales. Elles sont aussi présentes dans d'autres tissus. Dans les surrénales, elles sont présentes dans les mitochondries et dans le réticulum endoplasmique ; les différentes hydrolases présentes dans cet organe jouent un rôle important dans la biosynthèse du cholestérol et des stéroïdes.

Le système cytochrome P-450 mitochondrial diffère du système microsomique en ce qu'il utilise une flavoprotéine liée à NADPH, l'adrénodoxine-réductase, et une protéine fer-soufre non hémique, l'adrénodoxine.

→ Il existe au moins **six espèces étroitement apparentées** de cytochrome P-450 présentes dans le réticulum endoplasmique du foie ; elles ont chacune des spécificités de substrats très larges et quelque peu chevauchantes, et agissent sur un très grand nombre de médicaments, de cancérogènes et d'autres xénobiotiques, en plus de composés endogènes comme certains stéroïdes. Les gènes codant plusieurs de ces types de cytochromes P-450 ont été isolés et étudiés en détail au cours des dernières années ; au moins trente-huit gènes ont été identifiés comme membres de la superfamille des gènes du cytochrome P-450 chez le rat. Le nombre de ces gènes chez les humains excède probablement ce chiffre de façon considérable.

→ Le **NADPH**, mais pas le NADH, intervient dans le mécanisme de réaction du cytochrome P-450. L'enzyme qui utilise le NADPH pour donner le cytochrome P-450 réduit est appelé NADPH-cytochrome P-450-réductase. Des électrons sont transférés du NADPH à la NADPH-cytochrome P-450-réductase et ainsi au cytochrome P-450. Ceci conduit à l'activation réductrice de l'oxygène moléculaire et, par la suite, à l'insertion d'un atome d'oxygène dans le substrat.

→ Les lipides sont aussi des constituants du cytochrome P-450. Le lipide habituel est la phosphatidylcholine, qui est le principal lipide présent dans les membranes du réticulum endoplasmique.

→ La plupart des types de cytochrome P-450 sont **inductibles**. Par exemple, l'administration de phénobarbital ou de plusieurs autres médicaments provoque une hypertrophie du réticulum endoplasmique lisse et une augmentation de trois à quatre fois la quantité de cytochrome P-450 en quatre à cinq jours. On a abondamment étudié le mécanisme d'induction : il fait intervenir une augmentation de la transcription de l'ARNm pour le cytochrome P-450.

L'induction de cette enzyme a des implications cliniques importantes, puisque c'est un mécanisme biochimique d'interaction médicamenteuse. Il se produit une interaction médicamenteuse lorsque les effets d'un médicament sont modifiés par l'administration antérieure ou concomitante d'un autre médicament. Prenons un exemple. Supposons qu'un patient prenne un anticoagulant, le dicoumarol, pour modifier le processus de coagulation sanguine. Ce médicament est métabolisé par le système cytochrome P-450. Supposons que l'on découvre que le patient a aussi besoin de phénobarbital pour traiter une autre affection, par exemple un certain type d'épilepsie. On commence donc l'administration de phénobarbital, avec une dose de dicoumarol inchangée. Après environ cinq jours, le taux de cytochrome P-450 dans le foie du patient sera de trois à quatre fois plus élevé. Ceci signifie que le dicoumarol sera métabolisé beaucoup plus rapidement qu'avant et que sa dose va devenir insuffisante. Donc, la dose doit être augmentée pour être efficace sur le plan thérapeutique. Afin de poursuivre plus avant cet exemple, disons que, si l'on supprime le phénobarbital tout en continuant d'administrer une dose élevée de dicoumarol, le risque hémorragique est augmenté. Le patient sera exposé à des hémorragies, puisque cette dose de dicoumarol sera encore plus active qu'avant car le taux de cytochrome P-450 ne s'abaissera qu'une fois que l'on aura supprimé le phénobarbital.

Les principaux inducteurs enzymatiques sont les suivants : carbamazépine, méprobamate, rifampicine, phénytoïne, griséofulvine. [16]

→ A l'inverse, d'autres substrats médicamenteux (ou non) sont **inhibiteurs** de l'activité du cytochrome P-450. [16]

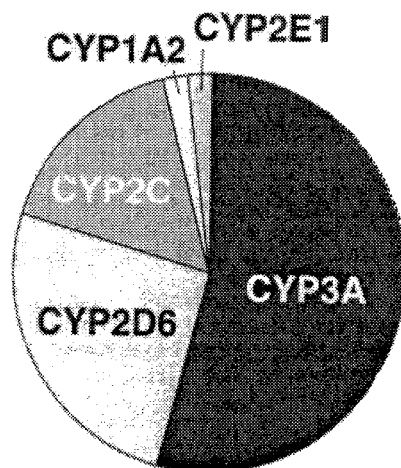
Les médicaments contenant un imidazolé, tels que le kétoconazole, ou des molécules apparentées comme la cimétidine, se fixent très fortement au groupement hème-fer du cytochrome P-450 et réduisent de façon importante le métabolisme de substrats endogènes (testostérone) ou d'autres médicaments administrés en même temps, par inhibition enzymatique. Cependant, les antibiotiques macrolides tels l'erythromycine et ses dérivés sont métabolisés apparemment par le cytochrome P-450 3A1 en métabolites qui complexent le fer de l'hème du cytochrome et rendent celui-ci inactif au plan catalytique. Certains substrats inhibent le cytochrome P-450 de façon irréversible par l'intermédiaire de l'interaction covalente d'un intermédiaire réactif généré par voie métabolique, qui peut réagir avec soit l'apoprotéine, soit la partie hème du cytochrome.

D'autres molécules sont considérées comme étant inhibitrices du cytochrome P-450 ; il s'agit entre autres de l'acide valproïque, du clofibrate, de l'isoniazide.

→ Un type de cytochrome P-450 a son pic d'absorption caractéristique non à 450 nm mais à 448 nm. On l'appelle souvent cytochrome P-448, même si la nomenclature des divers types de cytochromes P-450 est actuellement fondée sur l'homologie structurale, provenant en grande partie du séquençage de l'ADNc. Ce type serait relativement spécifique du métabolisme des hydrocarbures aromatiques polycycliques et de molécules apparentées.

→ Des résultats récents ont montré que des espèces particulières de cytochrome P-450 existent fréquemment dans des formes polymorphes, quelques-unes montrant une activité catalytique faible. Ces observations permettent d'expliquer les variations dans les réponses aux médicaments notées chez plusieurs patients. [26]

→ **Douze familles** de cytochromes P-450 ont été identifiées dans l'espèce humaine, et il existe souvent plusieurs enzymes du cytochrome P-450 distinctes dans une même cellule. Un système de classification standard pour la famille multigénique des cytochromes P-450 est fondé sur la similitude de séquence entre les différentes protéines. Les membres d'une famille donnée de gènes ont plus de 40 % d'acides aminés identiques. Une famille donnée de cytochromes P-450 est elle-même subdivisée en sous-familles, de telle sorte que les séquences des protéines d'une même sous-famille présentent plus de 55% d'identité. Les cytochromes des familles 1, 2 et 3 (CYP1, CYP2 et CYP3) codent pour la synthèse des enzymes impliquées dans la majorité des biotransformations médicamenteuses, alors que les produits des autres familles de gènes du cytochrome P-450 jouent un rôle important dans le métabolisme des composés endogènes tels que les stéroïdes et les acides gras. Les contributions relatives des principales enzymes humaines du cytochrome P-450 au métabolisme des médicaments sont présentées dans la figure suivante :



*Fig 17 : Proportions de médicaments métabolisés par les principales enzymes du cytochrome P-450. [26]*

**NB :** Dans de nombreux cas, un médicament particulier est inclus dans plus d'une catégorie.

La valeur du métabolisme lié au CYP2C correspond aux CYP2C9, CYP2C10, CYP2C18 et CYP2C19.

Du fait de la spécificité relativement faible des substrats pour les protéines du cytochrome P-450, deux ou plusieurs enzymes différentes peuvent souvent catalyser une même réaction de biotransformation. Le CYP3A4 est impliqué dans la biotransformation de la majorité des médicaments et s'exprime à des taux significatifs dans des localisations extra-hépatiques. Il est maintenant établi qu'un métabolisme intense par le CYP3A4 dans le tractus gastro-intestinal est un facteur important qui explique la faible biodisponibilité orale de nombreux médicaments.

### 1.1.1.2 Les différents mécanismes proposés

L'utilisation du millepertuis en phytothérapie se faisant sous forme d'extrait, les préparations contiennent un mélange complexe de molécules phytochimiques.

En dépit des tentatives de normalisation des extraits en un contenu fixe d'hypericine, les préparations peuvent varier en composition en fonction des différents lots de fabrication.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les constituants principaux du millepertuis appartiennent à différentes classes : flavonols, naphthodianthrones, phloroglucinols, biflavonoïdes...

Des investigations récentes ont eu pour but d'identifier les constituants actifs qui pourraient être en totalité ou partiellement responsables de l'effet thérapeutique. Ainsi, l'hyperforine a été identifiée comme étant un éventuel constituant actif dans les dépressions.

### ❖ *Inhibition du cytochrome P-450*

Le cytochrome P-450 représente une large famille de protéines impliquées dans la métabolisation des médicaments. Des interactions médicamenteuses, nous l'avons vu, peuvent survenir lorsque des médicaments sont co-administrés et que l'une des molécules inhibe la métabolisation d'une autre en inhibant une enzyme spécifique du cytochrome P-450. Par exemple, la co-administration de l'antifongique azolé kétoconazole, inhibiteur potentiel de CYP3A peut entraîner une forte augmentation des taux de médicaments métabolisés par cette famille d'enzymes.

L'inhibition de ces enzymes peut aussi être réalisée par des produits naturels.

L'exemple le plus fréquent est l'inhibition du cytochrome 3A par le jus de pamplemousse.

Ainsi, il est possible que des constituants de préparations à base de plantes possèdent également des possibilités d'inhibition des enzymes de métabolisation.

Même si le risque d'interaction avec de nouveaux médicaments est examiné avec prudence, les préparations à base de plantes ne font pas l'objet de telles études. Ainsi, le risque pour ces produits, comme le millepertuis, de causer des interactions lors d'administration concomitante avec d'autres médicaments existe réellement.

#### → Recherche des molécules impliquées :

Une étude réalisée par R.S. Obach a eu pour but de déterminer le risque pour les constituants du millepertuis d'inhiber cinq iso-enzymes du cytochrome P-450 classiquement impliquées dans le métabolisme des médicaments. [51]

Il s'agit des cytochromes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, et CYP3A4.

Les extraits de millepertuis ont été fractionnés par HPLC afin d'identifier les constituants qui inhiberaient l'activité des enzymes du cytochrome, manipulations suivies d'une caractérisation complète des cinétiques d'inhibition de chaque constituant.

- Inhibition de l'activité des cytochromes par un extrait de millepertuis, hyperforine, I3,II8-biapigénine, hypéricine, quercétine, et acide chlorogénique.

Des extraits méthanoliques purs de millepertuis ont été examinés afin de démontrer leur capacité à inhiber l'activité du cytochrome, avec l'intention de déterminer quelle iso-enzyme était la plus sensible à l'inhibition.

L'iso-enzyme 2D6 est la plus sensible à l'inhibition, avec 50% d'inhibition de l'activité lors d'une incubation de 9,1 microgrammes d'extrait brut par millilitre.

Les valeurs des concentrations inhibitrices 50 (CI<sub>50</sub>) pour CYP2C9 et 3A4 sont respectivement de 19 et 40 microgrammes d'extrait brut par millilitre, alors que l'activité des CYP1A2 et 2C19 est moins sensible avec des CI<sub>50</sub> respectivement de 520 et 600 microgrammes d'extrait brut.

Les valeurs des CI<sub>50</sub> pour les constituants pris individuellement, hyperforine, I3,II8-biapigénine, hypéricine, acide chlorogénique, et quercétine ont été mesurées par R.S. Obach et sont répertoriées dans le tableau suivant :

Substrate concentrations used were as follows: phenacetin (50  $\mu$ M), diclofenac (10  $\mu$ M), S-mephenytoin (50  $\mu$ M), bufuralol (10  $\mu$ M), and testosterone (50  $\mu$ M).

Inhibitor	IC <sub>50</sub>				
	CYP1A2 Phenacetin O-Deethylase	CYP2C9 Diclofenac 4-Hydroxylase	CYP2C19 S-Mephenytoin 4-Hydroxylase	CYP2D6 Bufuralol 1'-Hydroxylase	CYP3A4 Testosterone 6 $\beta$ - Hydroxylase
			$\mu$ M		
Hyperforin	>100	4.4	31	1.6	2.3
I3,II8-Biapigenin	3.7	4.0	28	5.7	0.082
Quercetin	7.5	47	>100	24	22
Chlorogenic acid	>100	>100	N.D.*	>100	>100
Hypericin	>100	3.4	37	8.5	8.7

\* At concentrations  $\geq$ 30  $\mu$ M, chlorogenic acid caused an HPLC-MS interference in the 4-hydroxymephenytoin assay. Hence, the IC<sub>50</sub> could not be determined for this compound on CYP2C19 activity (N.D.).

Tableau 3 : Inhibition des enzymes du cytochrome humain par les constituants du millepertuis.

[51]

Le plus puissant inhibiteur de ce groupe de composés est le biflavonoïde I3,II8-biapigénine sur le cytochrome 3A4, cytochrome qui catalyse l'activité de la testostérone-6 $\beta$ -hydroxylase, avec une valeur de  $CI_{50}$  de 0,082 micromole.

Hyperforine et hypéricine ont montré une inhibition de 50% à des concentrations inférieures à 10 micromoles sur l'activité des CYP2D6, 3A4 et 2C9, alors que la quercétine a inhibé seulement le CYP1A2 avec une concentration de moins de 10 micromoles. L'acide chlorogénique n'a montré aucune inhibition des cinq cytochromes testés.

Les constantes d'inhibition ont été mesurées et le mode d'inhibition a été déterminé pour les composés montrant des valeurs de  $CI_{50}$  inférieures à 10 micromoles.

Un résumé des données est présenté dans le tableau suivant :

St. John's Wort Constituent	CYP Enzyme	$K_i^*$	Mode of Inhibition
		$\mu M$	
Hyperforin	CYP2C9	1.8 $\pm$ 0.9	Competitive
	CYP2D6	1.5 $\pm$ 0.9	Noncompetitive
	CYP3A4	0.49 $\pm$ 0.24	Competitive
I3,II8-Biapigenin	CYP1A2	0.95 $\pm$ 0.22	Competitive
	CYP2C9	0.32 $\pm$ 0.14	Competitive
	CYP2D6	2.3 $\pm$ 1.8	Competitive
	CYP3A4	0.038 $\pm$ 0.006	Competitive
Hypericin	CYP2C9	1.4 $\pm$ 1.1	Competitive
	CYP2D6	2.6 $\pm$ 0.9	Competitive
	CYP3A4	4.2 $\pm$ 2.2	Competitive
Quercetin	CYP1A2	3.3 $\pm$ 0.6	Noncompetitive

\* Values are mean  $\pm$  S.D.

Tableau 4 : Constantes d'inhibition des constituants du millepertuis sur l'activité du cytochrome P-450 humain. [51]

L'essentiel de l'inhibition correspond à une inhibition compétitive avec l'exception de l'inhibition de CYP2D6 par l'hyperforine et de l'inhibition de CYP1A2 par la quercétine, pour lesquelles l'inhibition est non compétitive.

Une fois encore, l'inhibition la plus importante a été réalisée par la I3,II8-biapigénine sur le cytochrome 3A4.



- Discussion

L'inhibition des iso-enzymes du cytochrome peut entraîner des interactions médicamenteuses par lesquelles le taux systémique d'un médicament essentiellement métabolisé par ce cytochrome s'élève quand il est co-administré avec un second médicament qui inhibe cette activité.

Durant les dix dernières années, il est devenu particulièrement facile de conduire des expériences *in vitro* avec des enzymes de cytochromes humains ou des préparations de tissus humains pour mesurer l'inhibition sur l'activité de ces cytochromes.

De telles données peuvent être utilisées pour prédire si un potentiel d'interactions existe *in vivo*. Même si cela est couramment fait pour les médicaments, cela pose des problèmes lorsqu'il s'agit de déterminer le risque d'interactions avec un mélange de composés, telles que des préparations à base de plantes.

Par exemple, le composé de type flavonoïde, naringénine, a été le premier composé considéré comme étant, dans le jus de pamplemousse, le responsable de l'inhibition de CYP3A.

Toutefois, des investigations supplémentaires ont montré que 6',7'-dihydroxybergamotine, un autre composant du jus de pamplemousse, est responsable de cette inhibition.

Cet exemple illustre la complexité qui peut être rencontrée en essayant d'identifier les molécules inhibitrices du cytochrome dans un mélange complexe.

En conclusion, plusieurs constituants du millepertuis ont été identifiés comme possédant une forte capacité à inhiber les enzymes du cytochrome impliquées dans le métabolisme des médicaments. Ces données nécessitent des investigations complémentaires afin d'affirmer que le millepertuis peut causer des interactions médicamenteuses.

Ainsi, jusqu'à ce que de nouvelles études soient menées, la co-administration de médicaments, notamment ceux qui sont métabolisés par CYP3A4, 2C9 et 2D6, avec des préparations de millepertuis doit se faire avec prudence.

Alors, ce type d'interaction concerne tous les médicaments métabolisés par le cytochrome P-450, notamment ceux qui sont métabolisés par les iso-enzymes les plus sensibles à l'activité inhibitrice du millepertuis.

Le problème est également à prendre en considération lorsque l'on se trouve face à des médicaments qui ont une faible marge thérapeutique et pour lesquels une inhibition de leur métabolisation entraînerait une augmentation de leur taux sérique au delà du seuil toxique conduisant alors à des phénomènes pouvant être dangereux.

### ❖ *Induction du cytochrome P-450*

*A contrario*, d'autres études constatent que le millepertuis aurait un effet inducteur sur le cytochrome P-450. Ainsi, en accélérant la métabolisation de certains médicaments, le millepertuis diminue leur taux sérique, pouvant l'abaisser en dessous du seuil thérapeutique et conduisant à une inefficacité thérapeutique, voire à des résistances en ce qui concerne les antirétroviraux. Ainsi, les antirétroviraux, la ciclosporine, les anti-vitamines K (AVK), la théophylline sont concernés par ce type d'interaction. [11, 24]

Cependant, une récente étude sur la possible interaction entre le millepertuis et la carbamazépine a mis en évidence l'absence de modification de la pharmacocinétique de cette molécule après un traitement de 14 jours. [8]

→ Exemples :

#### ① **Interaction entre indinavir et millepertuis** [55]

Certaines données suggèrent que le millepertuis entraîne une induction de l'isoforme 3A4 du cytochrome P-450. [19]

Comme les inhibiteurs des protéases sont des substrats de l'iso-enzyme 3A4, l'induction par le millepertuis peut avoir de sérieuses implications cliniques, telles que des échecs thérapeutiques ou des résistances virales.

Une étude a évalué l'effet du millepertuis sur les concentrations plasmatiques d'un inhibiteur des protéases du virus HIV1, l'indinavir, sur des volontaires sains. [55]

- Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Test HIV-1 négatif
- Plus de 18 ans
- Valeurs biologiques dans les limites établies par l'institut national de l'allergie et des maladies infectieuses (organisme qui a approuvé l'étude)
- Examen clinique normal.

Les volontaires étaient exclus s'ils avaient fumé ces dernières années, s'ils avaient pris du millepertuis durant les 30 jours précédents, s'ils avaient des antécédents d'allergie ou de réactions secondaires à l'indinavir, si les femmes étaient enceintes ou si elles allaitaient, si les patients recevaient conjointement des médicaments métabolisés par le cytochrome P-450 ou s'ils présentaient une diarrhée persistante ou une histoire de malabsorption.

- Protocole :

Le premier jour, les participants ont reçu 800 mg d'indinavir par voie orale et à jeun. Puis, ils ont reçu deux doses supplémentaires à huit heures d'intervalle afin d'atteindre un taux constant. Le deuxième jour, ils ont reçu à nouveau 800 mg par voie orale, à l'hôpital. Des échantillons de sang ont été prélevés avant et 1/2, 1, 2, 3, 4, et 5 heures après l'administration afin de déterminer la pharmacocinétique de l'indinavir.

Le troisième jour, les participants ont commencé le traitement de millepertuis. La préparation était standardisée et dosée à 0,3% d'hypericine. Chaque participant a reçu 300 mg trois fois par jour pendant les repas, durant quatorze jours. Le seizième jour (quatorzième jour de traitement par millepertuis), les participants reçurent à nouveau 800 mg d'indinavir toutes les huit heures, à jeun.

Le dix-septième jour, ils reçurent 800 mg d'indinavir et des prélèvements ont été effectués avant et toutes les heures jusqu'à cinq heures après l'administration orale. Les participants ont pris leur dernière dose de millepertuis avec le petit déjeuner 90 minutes après la prise d'indinavir.

Les concentrations plasmatiques d'indinavir ont été mesurées par HPLC, utilisant les modifications d'une méthode précédemment publiée.

Les valeurs mesurées étaient les suivantes :

- Concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ )
- Temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale ( $T_{max}$ )
- Concentration après cinq heures d'administration ( $C_5$ )
- Aire sous la courbe de  $T_0$  à  $T_5$  ( $AUC_{0-5}$ )

Huit participants ont suivi l'étude et l'ont terminée. Sept étaient d'origine caucasienne, et un était d'origine hispanique. La classe d'âge variait de 29 à 50 ans.

Les profils d'évolution des concentrations d'indinavir seul ou administré avec le millepertuis sont présentés sur la figure suivante :

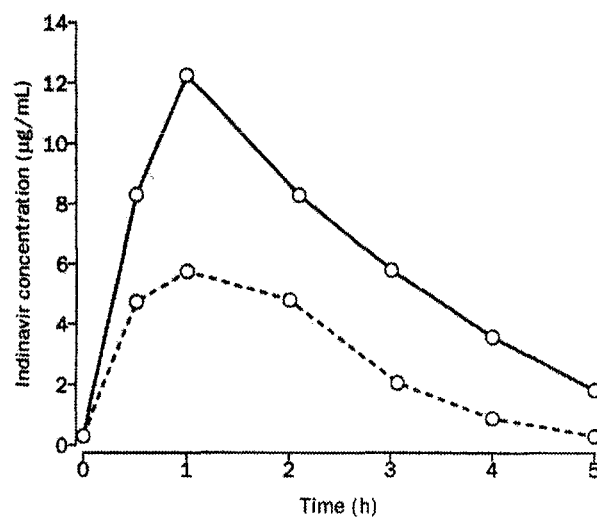


Fig 18 : Courbe de concentration en fonction du temps de l'indinavir seul (ligne pleine) et de l'indinavir associé au millepertuis (pointillés).

Après traitement par le millepertuis, l'aire sous la courbe de l'indinavir a été réduite en moyenne de 57% et la concentration d'indinavir a été réduite de 81%. [44]

Cette étude montre une importante diminution des concentrations d'indinavir lors d'un traitement concomitant par millepertuis.

Ces résultats ont des implications cliniques majeures pour les patients infectés par le virus HIV qui reçoivent les deux agents puisqu'une faible concentration sanguine en inhibiteurs des protéases est à l'origine de résistance virale et d'échec thérapeutique.

## ② Interaction entre Théophylline et millepertuis [49]

- Le cas :

Une femme de 42 ans prenant des doses de théophylline exceptionnellement élevées (800 mg) précisa que préalablement à une récente hospitalisation elle était stabilisée avec seulement 300 mg durant plusieurs mois.

Depuis sa sortie, ses concentrations de théophylline sont inférieures à celles désirées obligeant à augmenter considérablement les taux.

Durant son examen, la patiente mentionna que le seul nouveau médicament ajouté à son traitement habituel était du millepertuis dosé à 0,3% d'hypericine, à une posologie de 300 mg par jour ; millepertuis qu'elle avait débuté environ deux mois plus tôt.

Ses médicaments associés sont : furosémide, potassium, morphine, zolpidem, acide valproïque, ibuprofen, amitriptyline, albuterol, prednisone, zafirlukast.

De plus, cette femme consomme depuis plusieurs années un demi paquet de cigarettes par jour.

Comme le millepertuis est le seul agent ajouté juste avant l'apparition des problèmes de variation du taux de théophylline, la patiente décida de son propre chef d'arrêter le millepertuis.

Les concentrations de théophylline ont à nouveau été mesurées sept jours suivant l'arrêt, à un taux de 19,6 µg/ml et un nouvel ajustement de posologie s'en est suivi afin d'obtenir des taux thérapeutiques.

- Discussion :

La pharmacocinétique de la théophylline peut être modifiée par plusieurs facteurs.

Les plus fréquents sont les agents qui influencent le métabolisme hépatique de la théophylline, tel que le furosémide, qui est connu pour ralentir son élimination.

Il est par conséquent reconnu que des modifications de l'observance avec d'autres médicaments peuvent avoir contribué à augmenter les concentrations de théophylline du patient, mais l'interrogatoire n'a pas révélé de modifications dans l'observance au traitement, ni des habitudes de vie (cigarettes...).

L'augmentation des concentrations de théophylline observées chez cette patiente après l'arrêt du millepertuis suggère que des composants de ce supplément à base de plante a induit les enzymes hépatiques (CYP1A2) nécessaires à la métabolisation de la théophylline.

Hypéricine et pseudohypéricine, structures polycycliques aromatiques du millepertuis, ressemblent à des composés connus comme étant inducteurs du cytochrome 1A et des enzymes de la glutathion-S-transférase. Une telle induction semble être médiée par une séquence d'activation transcriptionnelle, connue comme l'élément de réponse aux xénobiotiques (xenobiotic response element : XRE), qui est présent dans les gènes promoteurs de ces enzymes. Le mécanisme de base de l'interaction métabolique entre des constituants du millepertuis et la théophylline commence à être élucidé.

Il en ressort que l'hypéricine exerce son effet inducteur précisément par le XRE.

### ③ Interaction entre millepertuis et ciclosporine

Plusieurs cas de rejet aigu post-greffe ont été observés suite à une association millepertuis/ciclosporine.

Il s'agirait d'une induction de la métabolisation de la ciclosporine par le millepertuis. [3, 56, 29]

- Etude d'un cas précis [56]

Depuis onze mois, ce patient greffé cardiaque, était maintenu sous traitement immunosuppresseur (ciclosporine 125 mg 2 fois/j, azathioprine 100 mg/j, et corticoïdes 7,5 mg/j), traitement parfaitement équilibré et efficace. Durant cette période, les taux de ciclosporine étaient tout à fait constants.

Ce patient souffrant d'une légère dépression, il commença une automédication à base de millepertuis. L'extrait standardisé de millepertuis LI160 (JARSIN®, dosé à 900 microgrammes d'hypericine) était pris à la dose de 300 milligrammes trois fois par jour.

A son entrée à l'hôpital, le patient présentait une certaine asthénie, sans autres symptômes.

L'examen clinique était normal, il ne présentait notamment aucun signe d'infection ou de trouble hémodynamique.

Des investigations biologiques montrèrent une diminution des concentrations plasmatiques de ciclosporine.

Une biopsie endomyocardique révéla un rejet aigu.

Une interaction entre millepertuis et ciclosporine fût suspectée et le patient arrêta le millepertuis.

La posologie de ciclosporine fût alors augmentée à 150 mg 2 fois/j et un bolus de corticoïdes (1 g en intraveineux) prescrit durant trois jours. Ceci resta inefficace d'après la biopsie réalisée sept jours plus tard : en effet, les signes de rejet persistaient.

L'azathioprine est alors substituée par du mycophénolate mofétil. Le patient reçut également des immunoglobulines anti-tymocytes (ATG) pendant dix jours.

A ce moment, les signes de rejet disparurent.

Suite à l'arrêt du millepertuis, les taux de ciclosporine sont revenus à des valeurs thérapeutiques habituelles, sans autre épisode de rejet.

D'autres cas ont été répertoriés. [3, 29] Systématiquement, un traitement de millepertuis a été associé au traitement immunodépresseur quelques semaines avant l'épisode de rejet. Des diminutions du taux plasmatique de ciclosporine ont été observés dans tous les cas. La relation proche dans le temps des deux médications suggère fortement que le millepertuis soit la cause des chutes des taux de ciclosporine.

Le retour à la situation de base se faisait seulement après arrêt du millepertuis.

L'extrait de millepertuis contient, nous l'avons vu, environ dix groupes de substances qui peuvent contribuer à l'effet pharmacologique. Parmi ces molécules, les flavonoïdes, les xanthones, les biflavonoïdes et les naphthodianthrones. En particulier, ces naphthodianthrones induisent l'iso-enzyme CYP 3A du cytochrome P-450 qui métabolise la ciclosporine.

En outre, l'extrait de millepertuis pourrait également induire le transporteur intestinal P-glycoprotéine, qui contribue aussi à diminuer la biodisponibilité de la ciclosporine.



### 1.1.1.3 Des résultats contradictoires

D'après les paragraphes précédents, les différentes études réalisées afin de déterminer le mécanisme d'action et les composants du millepertuis responsables de ces interactions donnent des résultats différents.

L'étude de R.S. Obach montre que les composants du millepertuis seraient des inhibiteurs du cytochrome P-450, alors que les cas répertoriés sur les associations millepertuis et médicaments parlent d'induction enzymatique. [11]

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé nous met en garde contre un potentiel effet inducteur du millepertuis.

Tout cela n'est pas encore très bien défini, compte tenu de la nouveauté que représente ce sujet.

Cependant, il n'est pas à exclure que le millepertuis présente les deux types d'effets. Certaines molécules ont une activité à faible dose, et l'activité inverse à forte dose (Par exemple, les neuroleptiques sédatifs à faible dose peuvent devenir incisifs à forte dose). De plus, dans notre cas, les études ne sont pas toujours très bien définies : sont-elles réalisées avec un extrait brut de millepertuis, avec des produits ou molécules d'extraction, *in vitro* ou *in vivo* ? Tout ceci n'étant pas précisé clairement, les conclusions sont difficiles à tirer. [40, 52]

## 1.1.2 Action sur la glycoprotéine P

### 1.1.2.1 La glycoprotéine P : rôle dans le métabolisme des médicaments [23]

Des cellules de mammifères sélectionnées pour leur résistance à un simple agent cytotoxique manifestent une résistance croisée à un large spectre de composés qui diffèrent par leur structure et leur fonction. Ce phénomène, appelé *multidrug resistance*, peut être causé par la glycoprotéine P, une protéine de la membrane plasmique de 140 à 170 kilodaltons qui peut extraire activement un large spectre de médicaments amphotères ou hydrophobes de la cellule.

Bon nombre de ces substrats médicamenteux sont des composés toxiques d'origine naturelle ou semi-synthétique, qui sont très largement utilisés en chimiothérapie anticancéreuse (anthracyclines, taxanes, épipodophyllotoxines...), mais aussi à d'autres fins médicales comme immunodépresseur (ciclosporine), ou dans le traitement de certaines pathologies cardiaques (digoxine).

L'espèce humaine a une glycoprotéine P, transporteur de médicaments (MDR1), qui est prédominante dans la bordure en brosse du tubule proximal du rein, dans la membrane biliaire des hépatocytes, dans la membrane apicale des cellules muqueuses de l'intestin, dans les cellules endothéliales capillaires du cerveau et des testicules, dans les glandes surrénales et dans les trophoblastes du placenta.

Cette distribution suggère que la glycoprotéine P MDR1 protège l'organisme des composés xénobiotiques toxiques, en les excréant dans les urines, la bile, et dans la lumière intestinale (excrétion ATP-dépendante), et prévient leur accumulation dans les organes critiques tels que le cerveau ou les testicules.

Ainsi, la glycoprotéine P interviendrait sur l'absorption, la distribution et l'excrétion des médicaments.

Le schéma suivant représente la glycoprotéine P impliquée dans le transport de molécules, et responsable de la résistance polymédicamenteuse des cellules cancéreuses.

La protéine est constituée de douze domaines transmembranaires comportant deux sites de fixation de l'ATP, dont un seul doit être occupé pour que le transport s'effectue. Le vérapamil, la quinidine et certains autres médicaments sont capables d'inhiber le transport à des concentrations aussi faibles que 3 nmol/ml, en agissant sans doute comme substrat compétitif.

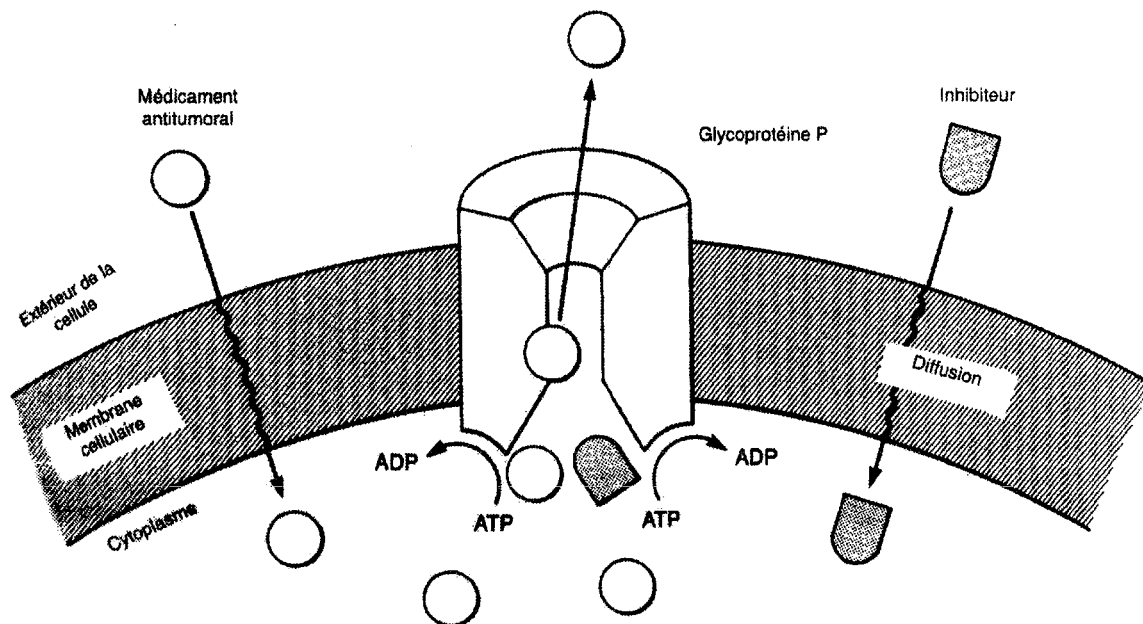


Fig 19 : La glycoprotéine P [30]

### 1.1.2.2 Les médicaments concernés [57]

De nombreux médicaments sont des substrats connus de la glycoprotéine P *in vitro*, tels que la morphine, un des analgésiques le plus utilisé ; la dexaméthasone, un glucocorticoïde anti-inflammatoire ; la digoxine, un hétéroside cardiotonique largement utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ; et la ciclosporine, immunosuppresseur qui a révolutionné les transplantations d'organes par sa capacité à supprimer les rejets.

Aussi il a été testé, *in vivo*, dans quelle mesure la distribution de ces médicaments majeurs est affectée en l'absence de la glycoprotéine P.

Les résultats de cette étude indiquent que la distribution et la pharmacocinétique de la digoxine et de la ciclosporine sont fortement modifiées par l'activité de la glycoprotéine P.

*In vivo*, la distribution tissulaire de la dexaméthasone est peu affectée, alors que celle de la morphine l'est fortement.

Notons de plus que l'activité de la glycoprotéine P peut être modulée par des constituants phytochimiques. C'est ainsi que le millepertuis entraîne une induction de la glycoprotéine P, et donc une excrétion accrue des xénobiotiques hors de la cellule. [18, 19, 23, 57]

### 1.1.2.3 Un exemple d'étude

#### ❖ *Interaction pharmacocinétique entre digoxine et un extrait de millepertuis. [25, 28]*

La large utilisation du millepertuis - notamment dans le traitement des dépressions légères à modérées - contraste fortement avec le peu de connaissance que l'on possède quant à la pharmacocinétique, y compris les interactions médicamenteuses, des constituants de l'extrait de millepertuis.

Cette étude a pour but d'observer l'influence de l'administration d'une dose unique ou de doses multiples de millepertuis sur la pharmacocinétique de la digoxine.

Ainsi, il a été montré qu'un traitement à doses multiples d'extrait de millepertuis entraîne une diminution significative de la concentration résiduelle de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale de digoxine, ceci comparativement à un placebo.

La baisse de 9% de l'aire sous la courbe entre le cinquième et le quinzième jour dans le groupe placebo reflète la variabilité de la distribution et de la biodisponibilité de la digoxine. Les groupes placebo et millepertuis ont montré une nette différence de 25% dans l'aire sous la courbe au quinzième jour et une chute de 33% de la concentration résiduelle dans le groupe traité par millepertuis.

Ce qui est intéressant, c'est que la demi-vie d'élimination reste constante ; par conséquent, la réduction de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale reflète de façon prédominante l'influence sur l'absorption ou la distribution d'une co-médication digoxine/millepertuis.

La fixation physicochimique de la digoxine sur des composants de l'extrait pour expliquer cette interaction peut être exclue, puisqu'aucune diminution des concentrations de digoxine n'a été observée après un traitement par dose unique de millepertuis au sixième jour.

A l'inverse, une légère augmentation de la  $C_{max}$  a même été observée dans le groupe traité par millepertuis au sixième jour.

La diminution de la concentration résiduelle augmente au cours de la co-administration avec le millepertuis, orientant le phénomène vers un mécanisme inductible. Les courbes suggèrent que le maximum d'effet n'est pas encore atteint après dix jours de traitement. L'augmentation de l'excrétion de  $6\beta$ -hydroxycortisol a été estimée après un traitement par extrait de millepertuis, ce qui indique un effet inducteur de cytochrome 3A4. Une induction de CYP1A2 a récemment été démontrée *in vitro* pour l'hypéricine.

Cependant, le métabolisme oxydatif hépatique de la digoxine joue un rôle mineur dans son élimination. La dégradation de la digoxine est, entre autre, déterminée par l'acidité gastrique avec une hydrolyse partielle en métabolites moins actifs.

Des inducteurs connus du métabolisme des xénobiotiques comme la rifampicine et la phénytoïne ont montré une action significative sur la diminution des concentrations plasmatiques de digoxine. L'absorption intestinale, la distribution et l'excrétion rénale sont médiées par la glycoprotéine P, produit du gène *multidrug-resistance*.

La glycoprotéine a été montrée comme étant inductible par des substances qui induisent le CYP3A4, même si cela n'est pas une règle. [18, 31]

En outre, l'augmentation de l'expression intestinale de la glycoprotéine P a été observée après un traitement par la rifampicine dans des biopsies intestinales humaines. Ceci entraîne l'hypothèse que la pharmacocinétique de la digoxine est influencée par une induction de la glycoprotéine P après un traitement par plusieurs doses d'extrait de millepertuis. La fonction d'efflux, transportant la digoxine à l'extérieur de la lumière intestinale, peut être activée.

Ceci met en parallèle l'effet inducteur d'autres composés dérivés de sources naturelles, comme la doxorubicine et autres analogues des anthracyclines, sur la glycoprotéine P.

Semblable à cette observation, la réduction des taux plasmatiques de digoxine a été décrite après plusieurs régimes chimiostatiques. Plusieurs flavonoïdes comme ceux contenus dans le millepertuis ont été montrés comme étant des substrats ou des modulateurs de la glycoprotéine P. D'autres molécules n'ont pas encore été examinées à cet égard, telles que l'hyperforine et l'hypéricine.

Les observations récentes sur le fait que le jus de pamplemousse - également un produit naturel - induit l'activité de la glycoprotéine P dans des cultures cellulaires, sans compter son inhibition connue du CYP3A4, conforte cette hypothèse.

Le millepertuis peut réduire l'efficacité de la digoxine, entraînant ainsi un échec thérapeutique, alors que l'augmentation de toxicité doit être anticipée après l'arrêt du traitement par la plante.

A partir du jusqu'ici hypothétique mécanisme d'interaction, il pourrait s'en suivre que d'autres médicaments, qui se révèlent être des substrats de la glycoprotéine P, sont aussi affectés. En effet, les données montrent une diminution des concentrations plasmatiques de phenprocoumone, ciclosporine, et amitriptyline après un traitement par des extraits de millepertuis, même si seule la ciclosporine a été démontrée comme étant un substrat de la glycoprotéine P.

L'interaction potentielle de l'extrait de millepertuis peut être quantitativement comparable à celle du jus de pamplemousse, même si elle implique des mécanismes différents.

## 1.2 Interactions pharmacodynamiques

### 1.2.1 Effets du millepertuis sur les neurotransmetteurs

Comme les voies dopaminergiques mésocorticolimbiques sont impliquées dans les fonctions physiologiques concernant notamment la motivation, cela en fait un candidat évident comme substrat neurobiologique du syndrome dépressif. De plus, la fréquence élevée des dépressions chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson, dans laquelle un manque de dopamine dans le système nigrostrié a été démontré, est une indication de plus, même si elle est indirecte, d'une relation entre un dysfonctionnement de la dopamine et le syndrome dépressif. [15]

Même si les propriétés pharmacologiques du millepertuis sont bien documentées, on connaît très peu de choses sur son mécanisme d'action.

On a découvert que les extraits de millepertuis avaient la propriété d'inhiber la recapture dans la fente synaptique de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline (NA) de manière similaire à la majeure partie des antidépresseurs, tels que les tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), mais aussi qu'ils avaient un fort potentiel à inhiber la recapture de la dopamine.

De façon intéressante, l'hyperforine, constituant principal des extraits huileux de millepertuis obtenu par extraction supercritique au CO<sub>2</sub>, a été identifiée comme étant l'agent responsable de ces effets. [58]

De plus, une étude a montré que l'hyperforine pouvait accroître les taux extra-cellulaires de dopamine, noradrénaline et sérotonine dans le locus coeruleus du rat. (Kaehler ST, 1999).



Ainsi, il est bien connu qu'une action commune de nombreux antidépresseurs est d'inhiber la recapture des amines biogénétiques, sérotonine, noradrénaline et/ou dopamine dans les terminaisons nerveuses.

Du reste, il est évident que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (et autres monoamines) augmentent les concentrations extra-cellulaires de sérotonine (et autres), et ceci pas uniquement dans les régions des corps cellulaires contenant des neurotransmetteurs, mais aussi dans des régions du cerveau contenant des monoamines dans les terminaisons nerveuses, comme le striatum, le nucleus accumbens, l'hippocampe et le cortex cérébral.

Par conséquent, dans une étude, il a été utilisé la microdialyse intracérébrale couplée à la chromatographie liquide haute performance avec détection électrochimique afin de contrôler les taux extra-cellulaires de dopamine, dans le striatum et le nucleus accumbens du rat, suivant l'administration d'extrait de millepertuis. [15]

#### → Discussion :

Même si l'activité antidépressive des extraits de millepertuis a été démontrée lors d'expérimentations animales dans plusieurs études cliniques, ni le mode d'action, ni l'identité des constituants actifs sont encore connus.

Des expérimentations animales ont montré que de nombreux antidépresseurs avaient une activité sur la fonction de la dopamine. Des effets intenses de ces agents comprennent une inhibition de la recapture de la dopamine ou un blocage de ses récepteurs présynaptiques. Cette étude montre que l'extrait de millepertuis stimule légèrement, *in vivo*, le débit de dopamine dans le nucleus accumbens et le striatum.

Il a été suggéré par des études impliquant l'inhibition de la recapture ou sur des modèles animaux de dépression, que les extraits de millepertuis pouvaient augmenter la fonction dopaminergique, et il semble que l'hyperforine soit impliquée dans cet effet.

Il est intéressant de noter que l'extrait utilisé dans cette étude était considérablement concentré en hyperforine (23,7%).

Aussi, il est concevable que l'hyperforine puisse être responsable de cette augmentation de dopamine.

D'un autre côté, on ne peut pas exclure la possibilité que d'autres substances puissent contribuer à cet effet. Le fait que les taux d'acide 3,4-dihydroxyphénylacétique n'aient pas été modifiés par le millepertuis suggère que l'augmentation des taux de dopamine dans la fente synaptique est principalement due à l'inhibition de la recapture plutôt qu'à un blocage des monoamines oxydases.

Suite à cette hypothèse, des études ont montré que l'extrait de millepertuis est un puissant inhibiteur de la recapture de la sérotonine, mais qu'il a une faible activité inhibitrice des monoamines oxydases.

Nous verrons plus loin que ce type d'action sur les neurotransmetteurs n'est pas sans conséquence, et que le millepertuis est susceptible d'interagir avec certains antidépresseurs.

### 1.2.2 Les molécules concernées

Les antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) pourraient être à l'origine d'une interaction avec le millepertuis.

En effet, un cas a été décrit chez un patient qui a développé une dépression, et suite à un traitement concomitant de millepertuis et d'ISRS. [2]

### 1.2.2.1 Le cas

Ce patient, âgé de 28 ans et sans antécédent psychiatrique a subi une évaluation afin de juger de la sévérité de la dépression dont il souffrait depuis quelques temps. Cela faisait huit mois qu'il développait de multiples symptômes somatiques, qu'il avait des soucis financiers, et qu'il était d'une humeur triste, extrêmement fatigué, anxieux et présentant des idées suicidaires.

A l'examen, il décrit également une perturbation de son sommeil et de l'appétit. Le diagnostic révèle alors un épisode dépressif modéré et un traitement par ISRS lui est proposé. Le patient le refuse et signale qu'il préférerait un traitement à base de millepertuis.

Deux semaines plus tard, son humeur s'était un peu améliorée, mais les symptômes dépressifs demeuraient. On lui a alors prescrit de la sertraline (Zoloft®), 50 mg/j, tout en lui conseillant d'arrêter le millepertuis avant de commencer. Contrairement à ce conseil, le patient prit les deux traitements simultanément durant une période de cinq semaines. Son humeur s'est nettement améliorée durant ce temps à tel point qu'il ne ressentait plus le besoin d'être traité.

Cependant, lors des deux mois qui suivirent, son humeur s'est considérablement modifiée. Il ne se serait jamais permis d'adopter auparavant une telle attitude : il était irritable et totalement desinhibé.

Le diagnostic d'épisode maniaque a été posé et le patient a été admis à l'hôpital.

### 1.2.2.2 Discussion

Il est possible que cet épisode maniaque ait été causé simplement en commençant la sertraline, puisque les antidépresseurs ISRS sont reconnus pour déclencher des épisodes de folie chez une petite proportion de patients. [17] Cependant, selon une étude (Peet, 1994), ce type de problème ne se rencontre que chez 1% des patients.

Le risque de passage à un épisode de manie est considérablement plus grand avec les antidépresseurs tricycliques (11,2%), ce qui peut être relié aux effets adrénergiques de ces médicaments. L'utilisation du millepertuis en sus peut avoir, dans ce cas, augmenté le risque en potentialisant la transmission adrénergique et, par conséquent, l'inhibition des monoamines oxydases. En comparant la sertraline avec les autres antidépresseurs ISRS, il y a une augmentation de l'inhibition de la recapture de la dopamine, ce qui pourrait également expliquer le phénomène.

### 1.2.2.3 Conclusion

Cette interaction est donc décrite avec :

- tous les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (Prozac, Zoloft), mais également avec toutes les molécules qui accroissent les taux de sérotonine (inhibiteurs mixtes de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine comme Effexor® ou Ixel®, les antidépresseurs spécifiques noradrénergiques et sérotoninergiques comme Norset®, les molécules atypiques comme Vivalan®, Stablon®), ou qui interagissent avec d'autres neurotransmetteurs (IMAO, tricycliques).

- de plus, la prudence s'impose également avec les triptans (Imigrane®, Zomig®), molécules du traitement de la migraine. L'association avec le millepertuis conduirait à une augmentation de l'incidence des effets indésirables par augmentation des effets sérotoninergiques suite à une interaction pharmacodynamique.

- enfin, le millepertuis ne doit pas être associé avec le 5-HTP (5-hydroxytryptamine), le nouvel acide aminé considéré comme un supplément, et couramment utilisé comme une aide pour dormir, recommandé pour remplacer le L-tryptophane qui a été retiré.

En effet, le 5-HTP est toujours transformé en sérotonine et il a été décrit des cas de syndrome sérotoninergique même avec de faibles doses de 5-HTP associé au millepertuis.

### 1.2.3 Les conséquences

Nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, l'association du millepertuis à diverses molécules agissant au niveau des taux de neurotransmetteurs peut conduire à une potentialisation des effets indésirables de ces molécules, à savoir un syndrome sérotoninergique, trouble causé par un excès de sérotonine et qui consiste en une association de nombreux symptômes.

Ces symptômes incluent des changements dans l'attitude et l'état mental (désorientation, confusion, agitation, inquiétude), des changements du système moteur (myoclonie, tremblements, rigidité, mauvaise coordination), une instabilité du système nerveux autonome (fièvre, frissonnements, tachycardie, tachypnée, dilatation des pupilles, diarrhée). Les cas sévères sont potentiellement mortels et incluent des symptômes tels que fièvre, nystagmus, troubles cardiaques, coagulation intravasculaire disséminée, rhabdomyolyse, insuffisance rénale et coma.

## 2 Prise en charge des interactions

Compte tenu du risque que représente l'association du millepertuis à d'autres médicaments, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé a pris des mesures : un communiqué de presse a été édité (1<sup>er</sup> mars 2000), il rappelle les différents médicaments qui pourraient interagir avec le millepertuis, en précisant très brièvement un hypothétique mécanisme d'action, il mentionne la conduite à tenir face à ces interactions et il met en garde les professionnels de santé. [1]

### 2.1 Conduite à tenir

Les recommandations de l'AFSSAPS sont les suivantes : [1, 37]

→ Pour 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 le millepertuis, étant donné le risque 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 le millepertuis, étant donné le risque de diminution de l'efficacité contraceptive.
- ♦ plus généralement, il paraît raisonnable de ne pas associer de millepertuis à tout autre traitement médicamenteux, étant donné le risque d'interaction médicamenteuse pouvant se traduire par une baisse d'efficacité des médicaments associés.

### → 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 marge thérapeutique étroite comme la digoxine, la ciclosporine, la théophylline, ou les anti-vitamines K.

En outre, une décision bienvenue de l'AFSSAPS a été publiée le 27 janvier 2001 au Journal Officiel, visant à mettre en garde directement les patients. Désormais "toute préparation magistrale, préparation hospitalière ou produit officinal divisé, à base de millepertuis, et toute préparation magistrale homéopatique de millepertuis à des dilutions inférieures ou égales à la troisième dilution centésimale hahnemannienne ainsi que le millepertuis délivré en vrac doit comporter sur le conditionnement la mise en garde 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»*". [33]

## 2.2 Rôle des professionnels de santé

Le rôle des professionnels de santé, qu'ils soient médecins ou pharmaciens, est important afin de prévenir ces interactions et de diminuer la iatrogénie.

Il est donc demandé aux professionnels de santé :

- d'interroger leurs patients sur la prise éventuelle de millepertuis,
- de les informer sur ce risque d'interaction médicamenteuse,
- de notifier les cas portés à leur connaissance d'interactions médicamenteuses entre millepertuis et médicament au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent. [27]

# Conclusion



**THESE SOUTENUE PAR :** Isabelle FANJAS

**TITRE :** Millepertuis et interactions médicamenteuses

## CONCLUSION

Utilisé depuis la plus haute antiquité pour ses propriétés antiseptiques, antibactériennes et cicatrisantes, le millepertuis se révèle être également un excellent antidépresseur.

Les études cliniques réalisées au cours des dépressions légères à modérées ont mis en évidence une efficacité comparable aux antidépresseurs synthétiques standards, avec une tolérance nettement supérieure.

Il est alors largement utilisé dans de nombreux pays.

Cependant, au cours de ces utilisations, le millepertuis est soupçonné d'interagir avec certains traitements médicamenteux classiques.

Divers mécanismes sont proposés.

Ainsi, cette plante aurait une action sur un important système de métabolisation des médicaments, le cytochrome P-450, entraînant une modification de la pharmacocinétique de nombreux médicaments tels que les médicaments à marge thérapeutique étroite (digoxine, théophylline, ciclosporine, anti-vitamine K), les antirétroviraux, les contraceptifs oraux.

Cette activité n'est pas sans conséquence car elle peut aboutir à des échecs thérapeutiques importants.

Une interaction au niveau de la glycoprotéine-P, système de détoxification des cellules, supprimerait l'activité des molécules concernées (digoxine notamment) par excrétion exagérée hors de la cellule.

Enfin, une interaction pharmacodynamique avec les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, et par extrapolation avec tous les antidépresseurs et les triptans est suggérée, conduisant à des syndromes sérotoninergiques par addition des effets.

Les molécules responsables de ces effets ne sont pas encore bien connues à ce jour. En effet, le millepertuis comportant un grand nombre de molécules de structures différentes, les études sont longues et fastidieuses, et les résultats pas toujours concluants.

Cette situation soulève le problème du statut du millepertuis.

Doit-on lui accorder le statut de médicament (apportant donc une amélioration significative sur le plan thérapeutique), ce qui permettrait de réglementer son utilisation et par conséquent de prévenir les interactions (le tout supervisé par les centres de pharmacovigilance), ou au contraire, doit-on tout simplement l'interdire (au risque d'être confronté à des utilisations frauduleuses), car il n'est pas utile de mettre sur le marché un produit dont la sécurité d'emploi n'est pas maximale ?

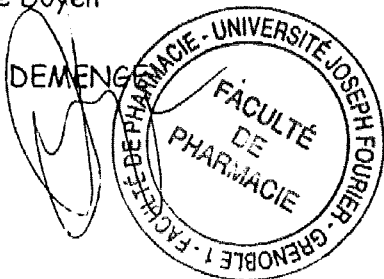
Il apparaît donc nécessaire d'évaluer sérieusement la balance efficacité/tolérance.

## VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 21 février 2001.

Le Doyen

P. DEMENGES



Le Président de thèse

PROFESSEUR : A.M. MARIOTTE

*Mariotte*

# Bibliographie

1. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Communiqué de presse : Risques liés à l'utilisation du millepertuis. 1<sup>er</sup> mars 2000.
2. Barbenel D.M., Yusufi B., O'Shea D., Bench C.J. Mania in patient receiving testosterone replacement post-orchidectomy taking St John's wort and sertraline.  
*J. Psychopharmacol.*, 2000, **14** : 84-86.
3. Barone G.W., Gurley B.J., Ketel B.L., Lightfoot M.L., Abul-Ezz S.R. Drug interaction between St. John's wort and cyclosporine.  
*Ann. Pharmacoter.*, 2000, **34** : 1013-1016.
4. Bernd A., Ramirez Bosca A., Miquel J. et al. Phototoxic effects of Hypericum extract in cultures of human keratinocytes compared with those of psoralen.  
*Photochemistry and photobiology.* 1999, **69** : 218-221.
5. Bladt S., Wagner H. Inhibition of MAO by fractions and constituents of *Hypericum* extract.  
*J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 1994, **7** : 57-59.
6. Brockmöller J., Reum T., Bauer S., Kerb R., Hübner W.D., Roots I. Hypericin and pseudohypericin : pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans.  
*Pharmacopsychiatry*, 1997, **30** : 94-101.
7. Bruneton J. Pharmacognosie : Phytochimie-plantes médicinales. 3<sup>ème</sup> édition, Editions Tec et Doc, Paris, 1999 : 440-443.
8. Burstein A.H., Horton R.L., Dunn T., Alfaro R.M., Piscitelli S.C., Theodore W. Lack of effect of St John's wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers.  
*Clin. Pharmacol. Ther.*, 2000, **68** : 605-612.
9. Butterweck V., Jürgenliemk G., Winterhoff H. Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test.  
*Planta med.*, 2000, **66** : 3-6.
10. Chevallier A. The Encyclopedia of medicinal plants. First American edition, A DK Publishing book, 1996 : 104.

11. Conney A.H. Induction of microsomal cytochrome P-450 enzymes.  
*Life Sci.*, 1986, **313** : 253-258.
12. Cost H. Flore descriptive et illustrée de la France, de la Corse et des contrées limitrophes. Tome 1. Librairie scientifique et technique Albert Blanchard, Paris, 1985 : 256-262.
13. Cott J.M. *In vitro* receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract.  
*Pharmacopsychiatry*, 1997, **30** : 108-112.
14. Crété P. Précis de botanique. Tome II. 182-183, Masson et c<sup>ie</sup> Editeurs, Paris, 1965 : 182-183.
15. Di Matteo V., Di Giovanni G., Di Mascio M., Esposito E. Effect of acute administration of *Hypericum perforatum*-CO<sub>2</sub> extract on dopamine and serotonin release in the rat central nervous system.  
*Pharmacopsychiatry*, 2000, **33** : 14-18.
16. Doré D. Biochimie clinique. Editions Maloine. Paris. 1994 : 466-469.
17. Dorosz P. Guide pratique des médicaments. 18<sup>ème</sup> édition, Editions Maloine, Paris, 1998.
18. Dürr D., Stieger B., Kullak-Ublick G.A. et al. St John's wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4.  
*Clin. Pharmacol. Ther.*, 2000, **68** : 598-604.
19. Ernst E. Second thoughts about safety of St John's wort.  
*The Lancet*, 1999, **354** : 2014-2016.
20. Evstifeeva T.A., Sibiriak S.V. The immunotropic properties of biologically active products obtained from Klamath weed (*Hypericum perforatum* L.).  
*Eksp. Klin. Farmakol.*, 1996, **59** : 51-54.
21. Fournier P. Les 4 flores de France, Editions P. Lechevallier, Paris, 1961 : 453-456.
22. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions.  
*The Lancet*, 2000, **355** : 134-138.

23. Gatmaitan Z.C., Arias I.M. Structure and function of P-glycoprotein in normal liver and small intestine.  
*Adv. Pharmacol.*, 1993, **24** : 77-97.
24. Greeson J.M., Sanford B., Monti D.A. St John's wort (*Hypericum perforatum*) : a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature.  
*Psychopharmacology*, 2001, **153** : 402-414.
25. Greiner B., Eichelbaum M., Fritz P., Kreichgauer H.P., Von Richter O., Kroemer H.K. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin.  
*J. Clin. Invest.*, 1999, **104** : 147-15.
26. Hardman J.G., Goodman Gilman A., Limbird L.E. Goodman and Gilman's : the pharmacological basis of therapeutics, Ninth edition, Mc Graw-Hill International Editions, New York, 1995 : 11-16.
27. Jobst K.A., McIntyre M., St George D., Whitelegg M. Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*).  
*The Lancet*, 2000, **255** : 575-577.
28. Johne A., Brockmöller J., Bauer S., Maurer A., Langheinrich M., Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*).  
*Clin. Pharmacol. Ther.*, 1999, **66** : 338-345.
29. Karliova M., Treichel U., Malago M., Frilling A., Gerken G., Broelsch C.E. Interaction of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) with cyclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation.  
*J. Hepatol.*, 2000, **33** : 853-855.
30. Katzung B.G. Pharmacologie fondamentale et clinique. Piccin Nuova Libreria. Padoue (Italie), 1996 : 67-71.
31. Kim R.B., Wandel C., Leake B., et al. Interrelationship between substrates and inhibitors of human CYP3A and P-glycoprotein.  
*Pharm. Res.*, 1999, **16** : 408-414.

32. La Revue Prescrire. Interactions entre médicaments et millepertuis. Tome 20, n°205, 2000 : 281.
33. La Revue Prescrire. Millepertuis : interactions et étiquetage. Tome 21, n°215, 2001 : 197.
34. La Revue Prescrire. Réglementation : Millepertuis, gare au marché illégal. Tome 20, n°207, 2000 : 429-430.
35. La Revue Prescrire. Réglementation : Millepertuis (suite), la débrouille. Tome 20, n°209, 2000 : 593.
36. Laakmann G., Schüle C., Baghai T., Kieser M. St John's wort in mild to moderate depression : the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry*, 1998, 31 : 54-59.
37. Les Nouvelles Pharmaceutiques. Millepertuis : la conduite à tenir. n°194. 2000 : 7.
38. Linde K., Ramirez G., Mulrow C.D., Pauls A., Weidenhammer W., Melchart D. St John's wort for depression - an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*, 1996, 313 : 253-258.
39. Marin J. Le Millepertuis et ses propriétés antidépressives. Thèse Pharm. Nantes, 1999.
40. Markowitz J.S., DeVane C.L., Boulton D.W., et al. Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Life Sci.*, 2000, 66 : 133-139.
41. Mescler A. Atlas des plantes de France. Editions Belin, Paris, 1987 : 50.
42. McIntyre M. A review of the benefits, adverse events, drug interactions, and safety of St John's wort : the implications with regard to the regulation of herbal medicines. *J. Altern. Complement. Med.*, 2000, 1 : 115-124.

43. Miller A. St John's wort (*Hypericum perforatum*) : clinical effects on depression and other conditions.  
*Alternative Medicine Review*, 1998, **3** : 18-26.
44. Miller J.L. Interaction between indinavir and St John's wort reported.  
*Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2000, **57** : 625-626.
45. Müller W.E., Rolli M., Schäfer C., Hafner U. Effects of *Hypericum* extracts in biochemical models of antidepressant activity.  
*Pharmacopsychiatry*, 1994, **30** : 102-107.
46. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. Précis de biochimie de Harper. 8<sup>ème</sup> édition, Les Presses de l'Université de Laval, Québec (Canada), 1995 : 808-809.
47. Nahrstedt A., Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L.  
*Pharmacopsychiatry*, 1997, **30** : 129-134.
48. Nathan P.J. The experimental and clinical pharmacology of St John's wort.  
*Mol. Psychiatry*, 1999, **4** : 333-338.
49. Nebel A., Schneider B.J., Baker R.K., Kroll D.J. Potential metabolic interaction between St John's wort and theophylline.  
*Ann. Pharmacother.*, 1999, **33** : 502.
50. Nielsen H., Arends P. Structure of the xanthonolignoid kielcorin.  
*Phytochemistry*, 1978, **17** : 2040-2041.
51. Obach R.S. Inhibition of human cytochrome P-450 enzymes by constituents of St John's wort, an herbal preparation used in the treatment of depression.  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000, **294** : 88-95.
52. Obermeier M.T., White R.E., Yang C.S. Effects of bioflavonoids on hepatic P-450.  
*Xenobiotica*, 1995, **25** : 575-584.
53. Perovic S., Müller W.E.G. Pharmacological profil of *Hypericum* extract : effects on serotonin uptake by postsynaptic receptors.  
*Arzneimittelforschung*, 1995, **45** : 1145-1148.



54. Pharmacopée française. X<sup>ème</sup> édition, Maisonneuve S.A. Editeurs, 1982, supplément janvier 1994 : 88-89.
55. Psicitelli S.C., Burstein A.H., Chaitt D., Alfaro R.M., Falloon J. Indinavir concentrations and St John's wort.  
*The Lancet*, 2000, **355** : 547-548.
56. Ruschitzka F., Meier P.J., Turina M., Lüscher T.F., Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort.  
*The Lancet*, 2000, **355** : 548-549.
57. Schinkel A.H., Wagenaar E., Van Deemter L., Mol C.A.A.M., Borst P. Absence of the mdrla P-glycoprotein in mice affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethasone, digoxine, and cyclosporin A.  
*J. Clin. Invest.*, 1995, **96** : 1698-1705.
58. Singer A., Wonnemenn M., Müller W.E. Hyperforin, a major antidepressant constituent of St John's wort, inhibits serotonin uptake by elevating free intracellular Na<sup>+</sup>.  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, **290** : 1363-1368.
59. Southwell I.A., Campbell M.H. Hypericin content variation in *Hypericum perforatum* in Australia.  
*Phytochemistry*, 1991, **30** : 475-478.
60. Stein K. Herbal supplements and prescription drugs - A risky combination.  
*J. Am. Diet. Assoc.*, 2000, **100** : 412.
61. Teufel-Mayer R., Gleitz J. Effects of long term administration of *Hypericum* extracts on the affinity and density of the central serotonergic 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptors.  
*Pharmacopsychiatry*, 1997, **30** : 113-116.
62. Thera. Dictionnaire des médicaments conseil, grand public. Edition SEMP, 10<sup>ème</sup> édition, 1998.
63. Ticli B. Reconnaître les herbes et les fruits sauvages. Editions de Vecchi, 1999.

64. Thiede H.M., Walper A. Inhibition of MAO and COMT by Hypericum extracts and hypericin.  
*J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 1994, 7 : 54-56.
65. Thiele B., Brinte I., Ploch M. Modulation of cytokine expression by Hypericum extracts.  
*J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 1994, 7 : 60-62.
66. Van Hellemont J. Compendium de phytothérapie. Edition du Service Scientifique de l'APB, Paris, 1986.
67. Vorbach E.U., Hubner W.D., Arnoldt K.H. Effectiveness and tolerance of the Hypericum extract LI 160 in comparison with imipramine : randomized double-blind study with 135 outpatients.  
*J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 1994, 7 : 19-23.
68. Wheatley D. LI 160, an extract of St John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients- a controlled 6-week clinical trial.  
*Pharmacopsychiatry*, 1997, 30 : 77-80.
69. Wichtl M., Herbal drugs and phytopharmaceuticals. 273-275, Norman Grainger Bisset (Ed.), Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1994.
70. Wichtl M., Anton R. Plantes thérapeutiques., Editions Tec et Doc, Paris, 1999 : 281-283.

# Annexes

1. Tableau des caractères différentiels des espèces d'*Hypericum* pouvant être confondues avec *Hypericum perforatum* :

Espèce	Tige	Feuilles	Fleurs
<i>H. perforatum</i>	Glabre à deux côtes	Ovales, allongées, obtuses, pétiole très court, translucides, marquées de points noirs.	Sépales lancéolés, aigus, deux fois plus longs que les ovaires ; pétales ovales, obliques, marqués de points et de lignes noires.
<i>H. barbatum</i>	Rondes et glabres	Allongées, lancéolées, face inférieure gris-vert, glabres, points noirs disséminés, parfois légèrement translucides	Sépales et bractées bordés de poils raides. Pétales ovales
<i>H. hirsutum</i>	Rondes et hirsutes	Allongées (2x5cm), obtuses, hirsutes, marquées de points noirs brillants, pas de glandes noirâtres	Sépales lancéolés, ciliés avec des glandes noirâtres pétiolées. Pétales symétriques, deux fois plus longs que les sépales, glandes noirâtres occasionnelles
<i>H. maculatum</i>	Glabres à quatre côtes légèrement rougeâtres près des boutons.	Sessiles, elliptiques ou ovoïdes, obtuses, ponctuations noires translucides	Sépales larges et elliptiques, obtus. Pétales symétriques
<i>H. montanum</i>	Rondes, glabres	Larges (8x3cm), légèrement obtuses, glabres aux bords couverts de glandes sombres. Jeunes feuilles ponctuées, légèrement translucides	Sépales roche de <i>H. hirsutum</i> . Bractées ciliées. Pétales ovales
<i>H. tetrapterum</i>	Quatre côtes, glabres	Largement ovoïdes, obtuses, glabres, enserrant presque complètement la tige, marquées de façon dense de petit points, glandes noires rares	Sépales lancéolés, aigus, marges lisses. Pétales allongés, obtus, marge lisse.

Tableau 5 : Caractères différentiels des espèces d'*Hypericum* pouvant être confondues avec *Hypericum perforatum*

2. Tableau des teneurs en HE de divers organes :

Teneur en huile essentielle de divers organes de <i>H. perforatum</i>	
Echantillon	Teneur en % du poids sec
Plante entière	> 0.07-0.33
Plante fleurie	0.059-0.11
Plante avant floraison	0.26
Plante sans les tiges	0.35
Fleurs fraîches	0.25

Tableau 6 : Teneurs en HE de divers organes

### 3. Norme de la pharmacopée

## MILLEPERTUIS

### *Hypericum perforatum*

La partie utilisée du millepertuis est constituée par la sommité fleurie séchée d'*Hypericum perforatum* L.

#### CARACTÈRES

Le millepertuis a une odeur faible.

La tige rameuse et glabre présente 2 bandes longitudinales plus ou moins saillantes. Les feuilles, opposées, sessiles, non stipulées, ovales-oblongues mesurent 15 mm à 20 mm de long. Elles présentent sur les bords des poils glanduleux noirs et, sur toute la surface, de nombreuses petites poches sécrétrices, translucides, visibles par transparence. Les fleurs sont régulières et réunies en grappes corymbiformes au sommet de la tige. Elles comportent 5 sépales verts, aigus, ponctués sur les bords de poils sécréteurs noirs, 5 pétales jaune d'or portant également sur les bords des poils sécréteurs noirs, 3 lames staminales, divisées chacune en un grand nombre d'étamines jaune d'or et 3 carpelles surmontés de styles rouges.

*Examinée au microscope*, la section transversale de la tige est circulaire et présente latéralement 2 arêtes correspondant aux 2 bandes longitudinales. On observe, de l'extérieur vers l'intérieur, l'épiderme formé de grandes cellules polyédriques ; une couche collenchymateuse continue, plus développée au niveau des arêtes ; un parenchyme cortical contenant des cristaux d'oxalate de calcium en oursin ; un anneau continu de phloème, séparé du xylème constitué de gros vaisseaux et de parenchyme lignifié par un cambium bien visible ; un parenchyme médullaire lacuneux. De rares canaux sécréteurs, difficilement décelables, sont présents dans la zone de l'endoderme.

*Examiné au microscope*, le millepertuis pulvérisé (300), jaune verdâtre, présente des fragments d'épiderme avec stomates anisocytiques ; des fragments de vaisseaux réticulés ; des poches rouges entières ou fragmentées ; de très nombreux grains de pollen tricolpés libres ou réunis en paquets.

#### IDENTIFICATION

- A. Le millepertuis présente les caractères macroscopiques précédemment décrits. La plante incisée est constituée de fragments de tiges, de feuilles et de fleurs présentant les caractères précédemment décrits.
- B. Examiné au microscope, le millepertuis pulvérisé (300) présente les caractères microscopiques précédemment décrits.
- C. Le millepertuis pulvérisé (300) écrasé entre lame et lamelle en présence d'eau produit une coloration rose-rouge.

## ESSAI

**Eléments étrangers (V.4.2).** Le taux des éléments étrangers n'est pas supérieur à 2,0 pour cent.

**Chromatographie.** Opérez par chromatographie sur couche mince (V.6.20.2) en utilisant une plaque recouverte de gel de silice GF<sub>254</sub>R.

*Solution à examiner.* A 10 g de millepertuis, ajoutez 100 ml de méthanol R. Agitez fréquemment pendant 15 min ; puis filtrez.

*Solution témoin.* Dissolvez 5 mg d'hypéroside R dans du méthanol R et complétez à 10 ml avec le même solvant.

Préalablement aux dépôts, éluez la plaque à l'aide de méthanol R puis laissez-la sécher à l'air.

Déposez sur la plaque, en bandes, 20 µl de la solution à examiner et 5 µl de la solution témoin. Développez sur un parcours de 10 cm à 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'acide acétique glacial R, de 10 volumes d'acide formique anhydre R, de 20 volumes d'eau et de 100 volumes d'acétate d'éthyle R. Laissez sécher la plaque à l'air jusqu'à évaporation des vapeurs de solvants, portez-la sous un courant d'air chaud pendant 2 min. Sur la plaque encore chaude, pulvérisez une solution de diphénylborate d' aminoéthanol R à 1 pour cent m/V et de polyéthylèneglycol 400 R à 5 pour cent m/V dans le méthanol R. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente plusieurs bandes de fluorescence orange dont une est semblable quant à sa position et son intensité à la bande du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Il présente deux bandes de fluorescence rouge, l'une de R<sub>f</sub> voisin de 0,85 (correspondant à l'hypéricine) et l'autre de R<sub>f</sub> voisin de 0,80 (correspondant à la pseudohypéricine). Il présente également deux bandes de fluorescence bleu clair (correspondant à l'acide chlorogénique et à l'acide néochlorogénique), situées au-dessous de la bande correspondant à l'hypéroside.

**Perte à la dessiccation (V.6.22).** Déterminée à l'étuve à 100-105°C sur 1,00 g de millepertuis pulvérisé, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 10,0 pour cent.

**Cendres totales (V.3-2-16).** Déterminé sur 1,00 g de millepertuis pulvérisé, le taux des cendres totales n'est pas supérieur à 10,0 pour cent.

## CONSERVATION

A l'abri de la lumière et de l'humidité.

#### 4. Description des différents essais cliniques réalisés afin d'évaluer l'efficacité du millepertuis dans la dépression.

Description of randomised double blind controlled trials of hypericum for depression: patients and interventions (grouped for preparations)

Trial	Characteristics of patients				Mean (SD) severity of symptoms at baseline	Characteristics of interventions				
	No of patients	Centres*	Classification according to	Diagnoses		Compared treatment	Test preparation	Total hypericin/ day (mg)	Extract/ day in (mg)	Duration of treatment (weeks)
<b>Placebo controlled trials of monoprparations</b>										
Halama 1991 <sup>12</sup>	50	1 Psy	ICD-9	Neurotic depression, adjustment disorder	HDS 18.0 (2.7)	Placebo	Jarsin	1.08	900	4
Hänsgen 1994 <sup>11</sup>	72	11 Psy/GP	DSM-III-R	Major depression	HDS 20.4 (3.4)	Placebo	Jarsin 300	2.7	900	4
Hübner 1994 <sup>15</sup>	40	1 Int	ICD-9	Neurotic depression, adjustment disorder	HDS 12.4 (1.3)	Placebo	Jarsin 300	2.7	900	4
Lahri 1993 <sup>17</sup>	50	4 Practices	ICD-9	Neurotic depression, adjustment disorder†	HDS 21.6 (4.8)	Placebo	Jarsin	1.08	900	4
Schmidt 1982 <sup>23</sup>	85	1 GP, 1 Int, 1 Psy	ICD-9	Neurotic depression, adjustment disorder	HDS 16.4 (2.6)	Placebo	Jarsin	1.08	900	6
Sommer 1994 <sup>24</sup>	105	1 GP, 1 Int, 1 Psy	ICD-9	Neurotic depression, adjustment disorder	HDS 15.8 (4.3)	Placebo	Jarsin 300	2.7	900	4
Harter 1991 <sup>13</sup>	120	6 Int	ICD-9	Neurotic depression, adjustment disorder	HDS 20.9 (7.7)	Placebo	Psychotonin M	0.75	500	6
Osterhelder 1992 <sup>14</sup>	47	NA	NA	Moderately severe to severe endogenous, neurotic, or reactive depression	HDS 23.0 (NA)	Placebo	Psychotonin M	0.75	500	8
Quandt 1993 <sup>19</sup>	88	4 Practices	ICD-9	Neurotic depression	HDS 17.3 (NA)	Placebo	Psychotonin M	0.75	500	4
Schlich 1987 <sup>21</sup>	49	1 Practice	NA	Mild to moderately severe depression	HDS 24.0 (10.3)	Placebo	Psychotonin M	0.5	350	4
Schmidt 1989 <sup>22</sup>	40	1 GP, 1 Int	ICD-9	Neurotic depression and various others	HDS 29.5 (12.9)	Placebo	Psychotonin M	0.75	500	4
Hofmann 1979 <sup>14</sup>	60	NA	NA	13 Psychogenic, 13 climacteric, 14 involution, 10 somatogenic, 10 juvenile depressive patients	Only single symptoms presented	Placebo	Hyperforat	0.6	NA	6
König 1993 <sup>16</sup>	112	50 GP	NA	Psychoactive disorders with depressed mood	BFS 34.3 (7.6)	Placebo	Extract Z 90017	1.00-2.00	500-1000	6
Reh 1992 <sup>20</sup>	50	1 Psy	ICD-9	Neurotic depression, adjustment disorder	HDS 20.0 (2.5)	Placebo	Neuroplant	1	500	8
<b>Placebo controlled trial of combination</b>										
Dixler 1994 <sup>25</sup>	60	1 Psy	DSM-III-R	Major depression	DSI 56.8 (3.75)	Placebo	Neurapas	0.48	600	8
<b>Trials comparing single preparations and another drug</b>										
Harter 1994 <sup>27</sup>	102	6 Psy	ICD-10	Single moderately severe depressive episode†	HDS 21.5 (3.9)	Maprotiline 75 mg	Jarsin 300	2.7	900	4
Vorbach 1994 <sup>29</sup>	135	20 Practices	DSM-III-R ICD-9	Major depression Neurotic depression adjustment disorders	HDS 18.4 (4.8)	Imipramine 75 mg	Jarsin 300	2.7	900	6
Kugler 1990 <sup>28</sup> ‡	80	1 (Physician at research institute)	NA	Mild to moderately severe depressions (endogenous depression excluded)	DSI 44.2 (3.4)	Bromazepam 6 mg	Psychotonin M	0.75	500	4
Went 1989 <sup>31</sup> §	30	1 Surgery department	NA	Reactive depression after informing patients of necessity of amputation	HDS 26.7 (13.1)	Imipramine 50 mg	Psychotonin M	0.75	500	2
Bergmann 1993 <sup>26</sup>	80	1 Psy	ICD-10	Single and recurrent mild and moderate severe depression episodes	HDS 15.4 (3.6)	Amtriptyline 30 mg	Esbericum	0.75	NA	6
Warnecke 1986 <sup>30</sup> ‡	60	1 Gyn	NA	Climacteric (endogenous, involutive, reactive) depressive patients	NA	Diazepam 6 mg	Hyperforat	0.4	NA	12
<b>Trials comparing combination of hypericum and valeriana with another drug</b>										
Kriebel 1988 <sup>32</sup>	162	19 GP, 8 Psy, 5 Int	DSM-III	Dyathymic disorders (ICD-9 adjustment disorders, neurotic depression, etc)	HDS 24.3 (5.0)	Amtriptyline 75-150 mg	Sedariston	0.45-0.90	300-600	6
Steger 1985 <sup>33</sup>	100	1 Int	ICD-10†	Single, mild, and moderately severe depression episode	D-S 18.3 (5.6)	Desipramine 100-150 mg	Sedariston	0.60-0.90	400-600	6

\*Official German specialities: GP = general practice, Int = internal medicine, Psy = neurology and psychiatry, Gyn = gynaecology and obstetrics

†According to information from sponsor, patients met diagnostic criteria for major depression (DSM-III-R).

‡Open trials. §Single blind trials. ¶No information given in the publication: according to coauthors originally classified according to ICD-9 and reclassified post-hoc.

HDS = Hamilton depression scale; BFS = Befindlichkeits-Skala (von Zerssen, adjective mood scale); DSI = depression status inventory; DS = depression scale (von Zerssen). NA = no information available.

Tableau 7 : Paramètres des essais cliniques d'évaluation de l'effet antidépresseur du millepertuis



# Tables et Index



# Table des matières

Liste des professeurs de la faculté de pharmacie de Grenoble.....	1
Remerciements.....	5
Sommaire.....	7
Introduction.....	12
Première partie	
Le millepertuis : la plante et ses utilisations .....	14
1 Description de la plante.....	15
1.1 Botanique.....	15
1.1.1 Place dans la classification botanique .....	15
1.1.2 Les différents noms .....	16
1.1.3 Habitat .....	17
1.1.4 La drogue : .....	17
1.1.5 Description botanique.....	18
1.1.5.1 Tiges et feuilles.....	18
1.1.5.2 Fleurs.....	19
1.1.5.3 Fruits et graines .....	20
1.1.5.4 Appareil sécréteur .....	20
1.2 Constitution chimique.....	21
1.2.1 Les polyphénols.....	22
1.2.1.1 Naphtodianthrones .....	22
1.2.1.2 Dérivés du phloroglucinol.....	24
1.2.1.3 Les flavonoïdes.....	26
1.2.1.4 Les xanthones.....	28
1.2.2 Les autres phénols.....	29
1.2.2.1 Les acides phénols .....	29
1.2.2.2 Proanthocyanidines et tanins.....	29
1.2.3 Composés divers.....	30

<b>2 Propriétés pharmacologiques</b> .....	<b>31</b>
2.1 <b>Activité antidépressive</b> .....	<b>31</b>
2.1.1 Mécanisme d'action .....	32
2.1.2 Relation structure-activité .....	35
2.1.3 Les études cliniques .....	36
2.2 Propriétés antibactériennes, antiseptiques et cicatrisantes .....	37
2.3 Propriétés photosensibilisantes .....	38
2.4 Propriétés diverses .....	39
2.4.1 Activité antivirale .....	39
2.4.2 Activité immunomodulatrice .....	40
2.4.3 Autres activités .....	40
<b>3 Utilisations du millepertuis</b> .....	<b>41</b>
3.1 La législation : statut du millepertuis .....	41
3.1.1 La situation en France .....	41
3.1.1.1 Médicament ? .....	41
3.1.1.2 Complément alimentaire ? .....	43
3.1.2 La situation à l'étranger .....	44
3.2 Utilisation en usage externe .....	45
3.2.1 Les indications .....	45
3.2.2 Spécialités et formes pharmaceutiques .....	45
3.2.2.1 Huile de millepertuis .....	46
3.2.2.2 Spécialités pharmaceutiques simples .....	47
3.2.2.3 Spécialités pharmaceutiques composées .....	47
3.3 Utilisation par voie orale .....	49
3.3.1 En phytothérapie .....	49
3.3.1.1 Les indications .....	49
3.3.1.2 Spécialités et formes pharmaceutiques .....	50
3.3.2 En homéopathie .....	51
3.3.2.1 Les indications .....	51
3.3.2.2 Spécialités et formes pharmaceutiques .....	52

## Deuxième partie

Les interactions médicamenteuses.....	53
1 Les différents types d'interactions envisagés.....	55
1.1 Interactions pharmacocinétiques.....	56
1.1.1 Action du millepertuis sur le cytochrome P-450.....	56
1.1.1.1 Le cytochrome P-450.....	56
1.1.1.2 Les différents mécanismes proposés.....	62
1.1.1.3 Des résultats contradictoires.....	74
1.1.2 Action sur la glycoprotéine P.....	75
1.1.2.1 La glycoprotéine P : rôle dans le métabolisme des médicaments.....	75
1.1.2.2 Les médicaments concernés.....	77
1.1.2.3 Un exemple d'étude.....	78
1.2 Interactions pharmacodynamiques.....	81
1.2.1 Effets du millepertuis sur les neurotransmetteurs.....	81
1.2.2 Les molécules concernées.....	83
1.2.2.1 Le cas.....	84
1.2.2.2 Discussion.....	85
1.2.2.3 Conclusion.....	85
1.2.3 Les conséquences.....	86
2 Prise en charge des interactions.....	87
2.1 Conduite à tenir.....	87
2.2 Rôle des professionnels de santé.....	88
Conclusion.....	89
Bibliographie.....	92
Annexes.....	100
Table des matières.....	106
Index des figures.....	109
Index des Tableaux.....	110
Serment des Apothicaires.....	111

## Index des figures

Fig 1 : Sommités fleuries .....	17
Fig 2 : Fleur.....	19
Fig 3 : Diagramme floral .....	19
Fig 4 : Fruit .....	20
Fig 5 : Protohypéricine .....	22
Fig 6 : Pseudoprototypéricine .....	22
Fig 7 : Hypéricine .....	23
Fig 8 : Pseudohypéricine .....	23
Fig 9 : Dérivés du phloroglucinol .....	24
Fig 10 : La quercétine et ses dérivés.....	26
Fig 11 : I3-II8-Biapigénine .....	27
Fig 12 : Amentoflavone .....	27
Fig 13 : Kielcorine .....	28
Fig 14 : 1,3,6,7-tétrahydroxyxanthone .....	28
Fig 15 : Acide chlorogénique.....	29
Fig 16 : Action du cytochrome P-450.....	57
Fig 17 : Proportions de médicaments métabolisés par les principales enzymes du cytochrome P-450.....	61
Fig 18 : Courbe de concentration en fonction du temps de l'indinavir seul et de l'indinavir associé au millepertuis .....	69
Fig 19 : La glycoprotéine P .....	76

## Index des Tableaux

Tableau 1 : Quantité totale d'hyperforine et d'adhyperforine chez <i>Hypericum perforatum</i> .....	25
Tableau 2 : Concentrations minimales en hypéricine, extrait total, et fractions de l'extrait de millepertuis, permettant une inhibition enzymatique des MAO et de la COMT.....	32
Tableau 3 : Inhibition des enzymes du cytochrome humain par les constituants du millepertuis.....	64
Tableau 4 : Constantes d'inhibition des constituants du millepertuis sur l'activité du cytochrome P-450 humain.....	65
Tableau 5 : Caractères différentiels des espèces d' <i>Hypericum</i> pouvant être confondues avec <i>Hypericum perforatum</i> .....	101
Tableau 6 : Teneurs en HE de divers organes .....	101
Tableau 7 : Paramètres des essais cliniques d'évaluation de l'effet antidépresseur du millepertuis.....	104

# Serment des Apothicaires

## Faculté de Pharmacie de Grenoble



# Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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 ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.





## Millepertuis et interactions médicamenteuses

---

### Résumé de la thèse :

Le millepertuis est une plante connue depuis la plus haute antiquité et anciennement utilisée pour ses propriétés antiseptiques, antibactériennes et cicatrisantes.

Il est aujourd'hui prescrit dans de nombreux pays dans le but d'améliorer les états dépressifs légers à modérés, car il est reconnu, suite à de nombreuses études, efficace et très bien toléré.

Cependant, cette large utilisation est maintenant associée à des événements non soupçonnés. Il semble que les extraits de cette plante ne soient pas sans effets indésirables ; il y aurait possibilité d'interaction avec certains traitements médicamenteux.

Les mécanismes proposés mettent en avant une interaction de la plante avec les systèmes de dégradation, de métabolisation des médicaments, entraînant une modification de l'activité des médicaments métabolisés par ces systèmes (médicaments à marge thérapeutique étroite, antirétroviraux, contraceptifs oraux). On cite ainsi une action au niveau du cytochrome P-450 et de la glycoprotéine P. D'autres mécanismes suggèrent une potentialisation de l'effet de certains médicaments aboutissant à des effets toxiques (antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine).

Alors, les mécanismes précis ainsi que les molécules responsables de cette activité n'étant pas encore clairement démontrés, les professionnels de santé doivent se montrer vigilants quant à l'utilisation de cette plante en association avec d'autres traitements.

---

### Mots clés :

Millepertuis

Médicaments à marge thérapeutique étroite

*Hypericum perforatum*

Cytochrome P-450

Interactions médicamenteuses

Glycoprotéine P

---

### Jury :

Président : Madame A.M. MARIOTTE, Professeur de pharmacognosie

Membres : Madame C. BARJHOUX, Docteur en médecine

Madame F. DEGRYSE, Pharmacien d'officine