



**HAL**  
open science

# Prise en charge de la dépression par la phytothérapie à l'officine

Valentine Rebert

► **To cite this version:**

Valentine Rebert. Prise en charge de la dépression par la phytothérapie à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04792317

**HAL Id: dumas-04792317**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04792317v1>**

Submitted on 20 Nov 2024

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**ANNEE 2024 - N° 25-24-42**

TITRE DE LA THESE :

**Prise en charge de la dépression par la phytothérapie à l'officine**

**THÈSE**

présentée et soutenue publiquement

le 07 Novembre 2024

pour obtenir le Diplôme d'État de

**DOCTEUR EN PHARMACIE**

PAR

Valentine REBERT

Née le 10/04/2000 à Montbéliard

**La composition du jury est la suivante :**

**Président :** Corine GIRARD Professeur des Universités

**Directeur de la thèse :** François SENEJOUX Maître de conférences

**Juges :** Marc PUDLO Maître de conférences  
Didier LAVE Docteur en Pharmacie



<b>DIRECTEUR</b>	<b>PROFESSEUR THIERRY MOULIN</b>	
<b>DIRECTEURS ADJOINTS</b>	<b>PROFESSEUR XAVIER BERTRAND</b>	<b>DOYEN PHARMACIE</b>
<b>RESPONSABLE ADMINISTRATIVE</b>	<b>MME CAROLE COINTEAU</b>	
<b>DEPARTEMENT MEDECINE</b>		
	PROFESSEUR MALIKA BOUHADDI	<b>DIRECTRICE DES ÉTUDES</b>
	PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS	<b>ASSESSEUR 1ER CYCLE</b>
	PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE	<b>ASSESSEURS 2EME CYCLE</b>
	PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE	<b>ASSESSEURS 3EME CYCLE</b>
	PROFESSEUR BENOIT DINET	<b>COORDINATEUR MEDECINE GENERALE</b>
<b>DEPARTEMENT PHARMACIE</b>		
	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	<b>DOYEN PHARMACIE</b>
	PROFESSEUR LHASSANE ISMAILI	<b>DIRECTEUR DES ETUDES</b>
	PROFESSEUR SAMUEL LIMAT	<b>COORDINATEURS 3E CYCLE</b>
	PROFESSEUR VIRGINIE NERICH	
<b>DEPARTEMENT MAÏEUTIQUE</b>		
	MARILIA GIRAULT (SAGE-FEMME)	<b>DIRECTRICE DEPARTEMENT</b>
<b>DEPARTEMENT ODONTOLOGIE</b>		
	DOCTEUR EDOUARD EUVRARD (PAST)	<b>DOYEN ODONTOLOGIE</b>
	DOCTEUR SOPHIE PECHOUX (PAST)	
<b>DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION</b>		
	ALEXANDRE KUBICKI (MCF)	<b>DIRECTEUR DEPARTEMENT</b>
<b>ORTHOPHONIE</b>	PROFESSEUR ELOI MAGNIN	<b>COORDINATEUR PEDAGOGIQUE</b>
<b>KINESITHERAPIE</b>	YOSHIMASA SAGAWA (MCF)	<b>COORDINATRICE PEDAGOGIQUE</b>
<b>ERGOTHERAPIE</b>	JULIE LAPREVOTTE (MAST)	<b>COORDINATRICE PEDAGOGIQUE</b>
<b>PSYCHOMOTRICITE</b>	CLEMENCE VAILLIER (MAST)	<b>COORDINATRICE PEDAGOGIQUE</b>
<b>DEPARTEMENT SCIENCES INFIRMIERES</b>		
	ALINE CHASSAGNE (MCF)	<b>DIRECTRICE DEPARTEMENT</b>
	DOCTEUR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN (MCU-PH)	
	PROFESSEUR FABRICE VUILLIER	<b>COORDINATEUR PEDAGOGIQUE IPA</b>

**DEPARTEMENT DE PEDAGOGIE**

PROFESSEUR CLEMENT PRATI  
PROFESSEUR SEBASTIEN PILI-FLOURY  
PROFESSEUR BENOIT DINET  
DOCTEUR FRANK VERHOEVEN  
MARC PUDLO (PHARMACIE)  
LAURENCE GANDON (INFIRMIER)

COORDONATEUR DU  
CENTRE DE SIMULATION

**RELATIONS HUMAINES DE L'UFR**

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF

ASSESEUR

**COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR**

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL

ASSESEUR RECHERCHE -  
PRESIDENTE  
VICE-PRESIDENT

PROFESSEUR FREDERIC AUBER

**CHARGES DE MISSIONS**

*FORMATION CONTINUE  
HISTOIRE DE LA MEDECINE*

MME SYLVIE BOBILLIER-CHAUMONT (MCF)

COORDINATEUR

*RELATIONS INTERNATIONALES*

PROFESSEUR LAURENT TATU  
DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-  
PH)

COORDINATEUR  
COORDINATEUR

*ALUMNI-USB*

PROFESSEUR GILLES CAPELLIER  
PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT  
(EMERITE)

COORDINATEUR  
PRESIDENT HONORAIRE

---

# MÉDECINE

---

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	<b>ADOTEVI</b>	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	<b>AUBER</b>	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	<b>AUBIN</b>	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Jamal	<b>BAMOULID</b>	IMMUNOLOGIE
Mme	Cindy	<b>BARNIG</b>	PNEUMOLOGIE
Mme	Djamila	<b>BENNABI</b>	PSYCHIATRIE ADULTES
M.	Guillaume	<b>BESCH</b>	ANESTHESIE REANIMATION
M.	Frédéric	<b>BIBEAU</b>	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Mme	Alessandra	<b>BIONDI</b>	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Christophe	<b>BORG</b>	CANCÉROLOGIE
M.	Kévin	<b>BOUILLER</b>	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Hatem	<b>BOULAHDOUR</b>	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
Mme	Catherine	<b>CHIROUZE</b>	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Romain	<b>CHOPARD</b>	CARDIOLOGIE
Mme	Cécile	<b>COURIVAUD</b>	NÉPHROLOGIE
M.	Siamak	<b>DAVANI</b>	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Eric	<b>DECONINCK</b>	HÉMATOLOGIE
M	Eric	<b>DELABROUSSE</b>	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Thibaut	<b>DESMETTRE</b>	MÉDECINE D'URGENCE (DISPONIBILITE)
M.	Vincent	<b>DI MARTINO</b>	HÉPATOLOGIE
M.	Alexandre	<b>DOUSSOT</b>	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
M.	Didier	<b>DUCLoux</b>	NÉPHROLOGIE
M.	Jean-Paul	<b>FEUGEAS</b>	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M	Patrick	<b>GARBUIO</b>	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Anne-Sophie	<b>GAUTHIER</b>	OPHTALMOLOGIE
M.	Emmanuel	<b>HAFFEN</b>	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Bruno	<b>HEYD</b>	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	<b>HOCQUET</b>	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
Mme	Katy	<b>JEANNOT</b>	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M	François	<b>KLEINCLAUSS</b>	UROLOGIE
M.	Paul	<b>KUENTZ</b>	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
M.	Zaher	<b>LAKKIS</b>	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
M.	Daniel	<b>LEPAGE</b>	ANATOMIE
M.	Quentin	<b>LEPILLER</b>	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE, HYGIENE HOSPITALIERE
M.	Aurélien	<b>LOUVRIER</b>	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Eloi	<b>MAGNIN</b>	NEUROLOGIE
Mme	Nadine	<b>MAGY-BERTRAND</b>	MEDECINE INTERNE
M.	Frédéric	<b>MAUNY</b>	BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MÉDICALE
M.	Nicolas	<b>MENEVEAU</b>	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	<b>MEYER</b>	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Fabrice	<b>MICHEL</b>	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
Mme	Laurence	<b>MILLON</b>	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
M.	Nicolas	<b>MOTTET</b>	GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

M.	Thierry	<b>MOULIN</b>	NEUROLOGIE
M	Laurent	<b>OBERT</b>	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Andréas	<b>PERROTTI</b>	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M.	Sébastien	<b>PILI-FLOURY</b>	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Gaël	<b>PITON</b>	MEDECINE INTENSIVE REANIMATION
M.	Clément	<b>PRATI</b>	RHUMATOLOGIE
M	Jean-Luc	<b>PRETET</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Rajeev	<b>RAMANAH</b>	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	<b>RINCKENBACH</b>	CHIRURGIE VASCULAIRE
M	Emmanuel	<b>SAMAIN</b>	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
Mme	Marie-France	<b>SERONDE</b>	CARDIOLOGIE
M	Laurent	<b>TATU</b>	ANATOMIE
M.	Laurent	<b>TAVERNIER</b>	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	<b>THEVENOT</b>	HÉPATOLOGIE
M.	Laurent	<b>THINES</b>	NEUROCHIRURGIE
M.	Gérard	<b>THIRIEZ</b>	PÉDIATRIE
M.	Pierre	<b>TIBERGHIE</b>	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	<b>TOUSSIROT</b>	THÉRAPEUTIQUE
M.	Pierre	<b>VANDEL</b>	PSYCHIATRIE d'ADULTES (DISPONIBILITE)
M.	Fabrice	<b>VUILLIER</b>	ANATOMIE
Mme	Lauriane	<b>VULLIEZ COADY</b>	PEDO-PSYCHIATRIE
Mme	Lucine	<b>VUITTON</b>	GASTRO-ENTEROLOGIE
Mme	Virginie	<b>WESTEEL-KAULEK</b>	PNEUMOLOGIE

## PROFESSEURS EMÉRITES

M.	Jean-Luc	<b>BRESSON</b>	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M	Gilles	<b>CAPELLIER</b>	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
M.	Jean-Luc	<b>CHOPARD</b>	MEDECINE LEGALE
M.	Alain	<b>CZORNY</b>	NEUROCHIRURGIE
M.	Bernard	<b>DELBOSC</b>	OPHTALMOLOGIE
M.	Gilles	<b>DUMOULIN</b>	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	<b>FELLMANN</b>	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M.	Georges	<b>MANTION</b>	CHIRURGIE GÉNÉRALE
Mme	Christiane	<b>MOUGIN</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Bernard	<b>PARRATTE</b>	ANATOMIE
M.	Patrick	<b>PLESIAT</b>	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Christophe	<b>ROUX</b>	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Daniel	<b>SECHTER</b>	PSYCHIATRIE D'ADULTES
M	François	<b>SCHIELE</b>	CARDIOLOGIE
Mme	Dominique	<b>VUITTON</b>	IMMUNOLOGIE
M.	Daniel	<b>WENDLING</b>	RHUMATOLOGIE

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	Clotilde	<b>AMIOT</b>	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
Mme	Anne-Pauline	<b>BELLANGER</b>	PARASITOLOGIE
M.	Matthieu	<b>BEREAU</b>	THERAPEUTIQUE
Mme	Sophie	<b>BOROT</b>	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Mme	Malika	<b>BOUHADDI</b>	PHYSIOLOGIE
Mme	Eleonore	<b>BRUMPT</b>	ANATOMIE
M.	Paul	<b>CALAME</b>	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
M.	Yann	<b>CHAUSSY</b>	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Guillaume	<b>CHARBONNIER</b>	NEUROLOGIE
M.	Alain	<b>COAQUETTE</b>	VIROLOGIE
Mme	Elsa	<b>CURTIT</b>	CANCÉROLOGIE
M.	Etienne	<b>DAGUINDAU</b>	HEMATOLOGIE
M.	Maxime	<b>DESMARETS</b>	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMISE DE LA SANTE ET PREVENTION
Mme	Irène	<b>GALLAIS-SEREZAL</b>	DERMATO-VENERELOGIE
Mme	Julie	<b>GIUSTINIANI</b>	PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE
M.	François	<b>LOISEL</b>	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Tania	<b>MARX</b>	MEDECINE D'URGENCE
Mme	Elisabeth	<b>MEDEIROS</b>	NEUROLOGIE
M	Patrice	<b>MURET</b>	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Mme	Charlée	<b>NARDIN</b>	DERMATOLOGIE
M.	Fabien	<b>PELLETIER</b>	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Mme	Isabelle	<b>PLUVY</b>	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE
Mme	Anaïs	<b>POTRON</b>	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Zohair	<b>SELMANI</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Antoine	<b>THIERY-VUILLEMIN</b>	CANCÉROLOGIE (DISPONIBILITE)
Mme	Célia	<b>TURCO</b>	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE CLINIQUE
M.	Frank	<b>VERHOEVEN</b>	RHUMATOLOGIE
Mme.	Delphine	<b>WEIL- VERHOEVEN</b>	HEPATOLOGIE
M	Hadrien	<b>WINISZEWSKI</b>	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION

### ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Rémi	<b>BARDET</b>	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Francis	<b>BERTHIER</b>	PR associé ANESTHESIE-REANIMATION
Mme	Anne-Lise	<b>BOLOT</b>	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Marion	<b>BONVALOT</b>	MCF ASSOCIE MEDECINE GENERALE
M.	Benoit	<b>DINET</b>	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Catherine	<b>GAY</b>	PR associé GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
M.	Marc André	<b>GOLTZENE</b>	MCF associé Médecine et santé au travail
M.	Abdo	<b>KHOURY</b>	PR associé Médecine d'urgence
Mme	Aurore	<b>LEBEAU-JEUNET</b>	MCF ASSOCIE MEDECINE GENERALE
M.	Thierry	<b>LEPETZ</b>	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	José-Philippe	<b>MORENO</b>	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Jean-Michel	<b>PERROT</b>	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thomas	<b>RODRIGUEZ</b>	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE

# PHARMACIE

## PROFESSEURS

M.	Xavier	<b>BERTRAND</b>	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
Mme	Céline	<b>DEMOUGEOT</b>	PHARMACOLOGIE
Mme	Francine	<b>GARNACHE-OTTOU</b>	HÉMATOLOGIE
Mme	Corine	<b>GIRARD</b>	PHARMACOGNOSIE
M.	Yann	<b>GODET</b>	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	<b>GRENOUILLET</b>	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
M.	Yves	<b>GUILLAUME</b>	CHIMIE ANALYTIQUE
M.	Lhassane	<b>ISMAILI</b>	CHIMIE ORGANIQUE
M.	Samuel	<b>LIMAT</b>	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Frédéric	<b>LIRUSSI</b>	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
M.	Dominique	<b>MEILLET</b>	PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
Mme	Virginie	<b>NERICH</b>	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Yann	<b>PELLEQUER</b>	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Bernard	<b>REFOUVELET</b>	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
Mme	Marie-Christine	<b>WORONOFF-LEMSI</b>	PHARMACIE CLINIQUE

## PROFESSEUR EMÉRITE

Mme	Laurence	<b>NICOD</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
-----	----------	--------------	---------------------

## MAITRES DE CONFÉRENCES

Mme	Aurélié	<b>BAGUET</b>	BIOCHIMIE
M.	Arnaud	<b>BEDUNEAU</b>	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Laurent	<b>BERMONT</b>	BIOCHIMIE
M.	Oleg	<b>BLAGOSKLONOV</b>	BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
Mme	Oxana	<b>BLAGOSKLONOV</b>	GÉNÉTIQUE
Mme	Céline	<b>BOUVIER-SLEKOVEC</b>	HYGIENE PREVENTION RISQUES INFECTIEUX
M.	Eric	<b>CAVALLI</b>	CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE
Mme	Anne-Laure	<b>CLAIRET</b>	PHARMACIE CLINIQUE
Mme	Sylvie	<b>SYLVIE BOBILLER - CHAUMONT</b>	PHYSIOLOGIE
Mme	Jeanne	<b>GALAINÉ</b>	IMMUNOLOGIE
Mme	Marie	<b>KROEMER</b>	PHARMACIE CLINIQUE
Mme	Jennifer	<b>LAGOUTTE-RENOSI</b>	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
Mme	Isabelle	<b>LASCOMBE</b>	BIOCHIMIE / ISIFC
Mme	Carole	<b>MIGUET ALFONSI</b>	TOXICOLOGIE
M.	Johnny	<b>MORETTO</b>	PHYSIOLOGIE
M.	Brice	<b>MOULARI</b>	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Frédéric	<b>MUYARD</b>	PHARMACOGNOSIE
M.	Marc	<b>PUDLO</b>	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
M.	Florian	<b>RENOSI</b>	HÉMATOLOGIE
MME	Nathalie	<b>RUDE</b>	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES
M.	François	<b>SENEJOUX</b>	PHARMACOGNOSIE
Mme	Perle	<b>TOTOSON</b>	PHARMACOLOGIE



# ODONTOLOGIE

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

MME	DINA	IANDOLO	ODONTOLOGIE
M.	Gwenael	ROLIN	PHARMACIE

### –ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

Mme	Chérine	<b>ABDEL MALAK</b>	CHIRURGIE ORALE PARODONTOLOGIE
Mme	Hélène	<b>BIGEARD-JOUFFROY</b>	PARODONTOLOGIE
M.	Edouard	<b>EUVRARD</b>	CHIRURGIE ORALE (ODONTOLOGIE)
M.	Alfredo	<b>IANDOLO</b>	DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE
Mme	Sophie	<b>PECHOUX</b>	DENTISTERIE RESTAURATRICE (ODONTOLOGIE)
Mme	Christine	<b>ROMAGNA</b>	CHIRURGIE ORALE
M.	Thierry	<b>ROOS</b>	DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

---

### ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

---

M	Lionel	<b>PAZART</b>	PAST PHARMACIE SCIENCES DU MEDICAMENT
Mme	Anne-Charlotte	<b>GRILLON</b>	PAST PHARMACIE CLINIQUE – OFFICINE

---

### PROFESSIONS DE SANTE

---

Mme	Aline	<b>CHASSAGNE</b>	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES INFIRMIERES
M.	Alexandre	<b>KUBICKI</b>	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
M.	Yoshimasa	<b>SAGAWA JUNIOR</b>	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
MME	Julie	<b>LAPREVOTTE</b>	MAST ERGOTHERAPIE
MME	Aude	<b>GONCALVES</b>	MAST ERGOTHERAPIE
MME	Elodie	<b>DAMBRINE</b>	MAST ERGOTHERAPIE
MME	Clémence	<b>VAILLIER</b>	MAST PSYCHOMOTRICITE
M	Pierrick	<b>BOYER</b>	MAST PSYCHOMOTRICITE
MME	Lola	<b>VUILLAUME</b>	MAST PSYCHOMOTRICITE
M.	Jean	<b>MAILLET-CONTOZ</b>	MAST SCIENCES INFIRMIERES
MME	Virginie	<b>HURTARD</b>	MAST SCIENCES INFIRMIERES

---

### AUTRES ENSEIGNANTS

---

MME	Vanessa	<b>MARTIN</b>	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
M.	Charles Dale	<b>SANTANA</b>	PROFESSEUR CERTIFIE ANGLAIS
M.	Gulcin	<b>KABAKCI</b>	PROFESSEUR CERTIFIEE ANGLAIS
M.	Keith	<b>BRAND</b>	PROFESSEUR CERTIFIE ANGLAIS

## **REMERCIEMENTS**

### **AU PRÉSIDENT DU JURY**

Je remercie Docteur Corine Girard pour sa confiance en tant que présidente du jury. Je vous remercie également pour tous vos enseignements au cours de mes études.

### **AUX MEMBRES DU JURY**

Je remercie également les membres du jury, Docteur Marc Pudlo et Docteur Didier Lavé. Je suis honorée de présenter le résultat de mes recherches devant vous et j'espère être à la hauteur de vos attentes.

### **AU DOCTEUR SENEJOUX**

Je souhaite remercier mon directeur de thèse, Dr Senejoux, pour l'accompagnement et ses précieux conseils tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci de m'avoir fait confiance dans ce projet.

### **À MES PROFESSEURS**

Je remercie mes professeurs pour le savoir transmis au cours de toutes ces années d'études. Merci de m'avoir permis d'être la professionnelle que je suis aujourd'hui, merci pour votre rigueur et vos enseignements.

## **À L'ÉQUIPE DE LA PHARMACIE DE LA POSTE**

Je remercie également l'équipe de la pharmacie de la Poste à Grand-Charmont pour l'accueil au sein de leur officine lors de mes premiers stages et de m'avoir fait confiance pour travailler à leurs côtés. J'ai beaucoup appris à vos côtés et votre passion de la pharmacie m'inspire au quotidien. Merci d'avoir régulièrement pris de mes nouvelles. Merci de prendre soin de la santé de mes proches.

## **À MA FAMILLE**

Je remercie tout particulièrement ma famille. Papa, Maman, merci de m'avoir fait confiance du plus loin que je me souviens. Votre soutien et votre amour en toute situation, à n'importe quel moment ou endroit, m'a permis d'être la personne que je suis aujourd'hui. Je vous aime.

À Tom et Oriana, merci pour ces liens que nous partageons, qui vont bien au-delà des liens de sang. Notre fratrie est une force incroyable et j'espère vous rendre fière aujourd'hui en tant que grande sœur

## **À MES AMIS**

Je remercie mes amis, avec qui ces études ont été beaucoup plus scintillantes, et parsemées de rose et de gris.

A Adrien et Liza, merci d'avoir été le grand frère et la grande sœur que je n'ai jamais eu.

A Virginie, Perrine, Léa, merci d'avoir été mes sœurs de galère. Je ne vois pas toutes ces années sans vous à mes côtés.

A Manon, merci pour cette amitié qui était presque un signe du destin. Tu as été un des piliers de ma vie étudiante, mon binôme, ma sœur. Tu n'imagines pas l'impact positif que tu as eu. N'oublie jamais l'incroyable personne que tu es.

Au Docteur Marine Caravati, merci d'avoir été aussi présente pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments. On a ri et pleuré ensemble, et à chaque fois j'étais reconnaissante d'être à tes côtés. Tu es l'une des personnes les plus humaines que j'ai rencontrées, tu vas être une incroyable pharmacienne.

A Solène, tu es apparue sur la fin de mes études, et quel vide cela aurait été si je ne t'avais pas croisée. Merci d'être aussi présente pour moi, j'espère le rester le plus longtemps pour toi.

A mes fillots, Lucie, Dyklan, Philippe, Ludwig, Yanis, merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir choisie. Je suis très fière de vous et du parcours que vous avez accompli.

A tous mes amoureux du folklore étudiant français, merci d'avoir embelli mes études. Merci pour ces belles amitiés créées, merci à toutes les personnes qui gardent une place spéciale dans mon cœur.

Et même à l'autre bout de la France, vous êtes toujours la bienvenue.

### **À ZELDA**

Merci à mon compagnon dans ces dernières heures d'écriture, dormant sur mes genoux, mon chaton Zelda.

### **À LOUIS**

Enfin, je souhaite remercier mon petit ami, Louis, pour son amour et son soutien inconditionnel. Merci d'être présent depuis 8 ans, de me soutenir en toute situation, de me remonter le moral lors des situations stressantes, et de célébrer chaque réussite. C'est un nouveau chapitre qui s'ouvre aujourd'hui, et j'ai tellement hâte de le vivre à tes côtés. Tu es ma plus grande force, je t'aime.

Mes études ont été embellies grâce à chacun d'entre vous, et je ne serai pas celle que je suis aujourd'hui, que ce soit personnellement ou professionnellement, sans toutes ces rencontres et liens que j'ai pu tisser.

Encore merci.

## **SERMENT DE GALIEN**

**« 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(e) 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

# Sommaire

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
<b>I. Anxiété et dépression</b> .....	<b>15</b>
<b>A. La santé mentale</b> .....	<b>15</b>
<b>B. L'anxiété</b> .....	<b>19</b>
<b>C. La dépression</b> .....	<b>34</b>
<b>II. Le Millepertuis perforé</b> .....	<b>53</b>
<b>A. Introduction</b> .....	<b>53</b>
<b>B. Description botanique de <i>H.perforatum</i></b> .....	<b>54</b>
<b>C. Aspects phytochimiques</b> .....	<b>57</b>
<b>D. Pharmacologie et pharmacodynamie du millepertuis et de l'hyperforine</b> .....	<b>64</b>
<b>E. Pharmacocinétique des actifs du millepertuis</b> .....	<b>69</b>
<b>F. Études in vivo chez l'animal</b> .....	<b>70</b>
<b>G. Études cliniques chez l'Homme</b> .....	<b>72</b>
<b>H. Utilisation thérapeutique du millepertuis</b> .....	<b>76</b>
<b>III. Le Safran</b> .....	<b>89</b>
<b>A. Introduction</b> .....	<b>89</b>
<b>B. Description botanique du safran</b> .....	<b>90</b>
<b>C. Aspect phytochimiques du safran</b> .....	<b>93</b>
<b>D. Pharmacologie et pharmacodynamie du safran</b> .....	<b>96</b>
<b>E. Pharmacocinétique du safran</b> .....	<b>99</b>
<b>F. Études in vivo chez l'animal</b> .....	<b>100</b>
<b>G. Études cliniques chez l'Homme</b> .....	<b>101</b>
<b>H. Utilisation thérapeutique du safran</b> .....	<b>104</b>
<b>IV. Conclusion</b> .....	<b>113</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>115</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>131</b>



## Liste des tableaux

TABLEAU 1 : BENZODIAZEPINES AYANT L'AMM DANS LE TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS ANXIEUSES SEVERES ET INVALIDANTES (35) .....	30
TABLEAU 2 : ISRS DISPONIBLES DANS LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION (39) .....	43
TABLEAU 3 : ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES DISPONIBLES DANS LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION (39) .....	44
TABLEAU 4 : IRSNa DISPONIBLES DANS LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION (39) .....	44
TABLEAU 5 : CLASSIFICATION DE <i>HYPERICUM PERFORATUM</i> (68).....	54
TABLEAU 6 : DIFFERENCES ENTRE LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES ET LES MEDICAMENTS (121) .....	84
TABLEAU 7 : CLASSIFICATION BOTANIQUE DU SAFRAN (134–136) .....	90





## Liste des figures

FIGURE 1 : SCHEMA RESUMANT LE METABOLISME DE LA NA (15) .....	38
FIGURE 2 : <i>HYPERICUM PERFORATUM</i> (68) .....	53
FIGURE 3 : FLEUR DE <i>HYPERICUM PERFORATUM</i> (68).....	55
FIGURE 4 : FLEUR DE <i>HYPERICUM PERFORATUM</i> , VUE SUR LES SEPALES (68).....	55
FIGURE 5 : PHOTOS DE GLANDES SOMBRES SUR DIFFERENTES PARTIES DE <i>H.PERFORATUM</i> (70)	56
FIGURE 6 : FORMULE SEMI-DEVELOPPEE DE L'HYPERICINE (67).....	57
FIGURE 7 : BIOSYNTHESE DE L'HYPERICINE (75).....	58
FIGURE 8 : STRUCTURE SEMI-DEVELOPPEE DE LA PSEUDOHYPERICINE (67) .....	59
FIGURE 9 : VOIES METABOLIQUES ABOUTISSANT A LA PSEUDOHYPERICINE ET L'HYPERICINE (70) .....	60
FIGURE 10 : STRUCTURE SEMI-DEVELOPPEE DE L'HYPERFORINE (REPRESENTATION DE CRAM) (67) .....	61
FIGURE 11 : BIOSYNTHESE DE L'HYPERFORINE (78).....	62
FIGURE 12 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ADHYPERFORINE (A), LA FUROADHYPERFORINE (B) ET DE LA FUROHYPERFORINE (C) (79–81).....	62
FIGURE 13 : STRUCTURE SEMI-DEVELOPPEE DE LA QUERCETINE (A), DE L'HYPEROSIDE (B) ET DE LA RUTINE (C) (67) .....	63
FIGURE 14 : EFFET DE L'HYPERFORINE SUR LES NEURONES ET LA LIBERATION DE VESICULES (76) .....	68
FIGURE 15 : DIAGRAMME DE DECISION DE DELIVRANCE DU MILLEPERTUIS A L'OFFICINE .....	83
FIGURE 16 : ARKOGELULES MILLEPERTUIS <sup>®</sup> DU LABORATOIRE ARKOPHARMA <sup>®</sup> (122) .....	84
FIGURE 17 : BIENETRIL <sup>®</sup> DU LABORATOIRE COPMED <sup>®</sup> (123) .....	85
FIGURE 18 : MILDAC <sup>®</sup> 300 DU LABORATOIRE MENARINI FRANCE <sup>®</sup> (126) .....	86
FIGURE 19 : PHOTO DU BULBE DE <i>C.SATIVUS</i> (127).....	91
FIGURE 20 : PHOTO DE LA FLEUR DE <i>CROCUS SATIVUS</i> (140).....	91
FIGURE 21 : DESCRIPTION BOTANIQUE DU SAFRAN (141) .....	92
FIGURE 22 : STRUCTURE SEMI-DEVELOPPEE DES CROCINES (131) .....	93
FIGURE 23 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA CROCETINE (143) .....	94
FIGURE 24 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA PICROCROCINE (144) .....	94
FIGURE 25 : STRUCTURE CHIMIQUE DU SAFRANAL (145) .....	95
FIGURE 26 : PHYTOSTANDARD RHODIOLE / SAFRAN <sup>®</sup> DU LABORATOIRE PILEJE <sup>®</sup> .....	108

<i>FIGURE 27 : GUMMIES DU LABORATOIRE NAALI (167)</i> .....	109
FIGURE 28 : ARKOGELULES SAFRAN DU LABORATOIRE ARKOPHARMA (168) .....	110

## Liste des abréviations

5-HTP : 5-hydroxytryptophane

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

GPP : Géranyl diphosphate

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

HAM-D : Échelle de la dépression de Hamilton

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

HPA : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

AVK : Antivitamine K

BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance

CGI-S: Clinical Global Impression-Severity

IBD : Inventaire de dépression de Beck

COMT : Catécholamine-O-méthyltransférase

IDM : Infarctus du myocarde

CYP : Cytochromes

IL-6 : Interleukine 6

DBH : DOPA  $\beta$  Hydroxylase

MAO : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase

DMAPP : Diméthylallyl diphosphate

IRSNa : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

DOPA : Dihydroxyphénylalanine

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

DRESS : ministère de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques

Kg : Kilogrammes

EMDR: Eye Movement Desensitization and Reprocessing

MAO : Monoamine Oxydase

Mg : Milligrammes

MTE : Marge thérapeutique étroite

NA : Noradrénaline

NT : Neurotransmetteurs

NF-kB : Nuclear Factor kappa B

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P-gp : Glycoprotéine P

PKS : Polypeptide synthase

PPAP : Acylphloroglucinols polycycliques  
polyprénylés

RMN : Résonance magnétique nucléaire

SNA : Système nerveux autonome

TAG : Trouble anxieux généralisé

TCC : Thérapie cognitive-comportementale

TNF-alpha : Tumor Necrosis Factor traduit  
par facteur de nécrose tumoral alpha

µg : Microgrammes

UV : Ultraviolet

## **INTRODUCTION**



## **Introduction**

La dépression est une pathologie majeure de notre société actuelle. Pouvant toucher toutes les catégories de population, elle engendre un impact considérable sur le quotidien des patients ainsi que sur leur qualité de vie. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2019, environ 280 millions de personnes dans le monde ont souffert de dépression. Depuis la crise sanitaire de la COVID-19, la prévalence de cette pathologie n'a fait qu'empirer, et ce, pour toutes les tranches d'âge. Il s'agit là d'un réel problème de santé publique. (1,2)

En addition aux conséquences sur la qualité de vie, la dépression possède un fort impact économique. En effet, la première cause des arrêts de travail en France en 2023 avait pour justification un trouble de la santé mentale. En 2018, le coût financier en lien avec la santé mentale était estimé à plus de 170 milliards d'euros par an dans notre pays. (3)

Bien que de nombreux traitements soient aujourd'hui présents sur le marché, nombreux sont les individus qui y sont réticents, ou résistants. Ces thérapies présentent également une longue liste d'effets indésirables. Ainsi, il n'est pas rare de voir des patients cherchant des alternatives.

D'après un sondage Ipsos de 2018, plus de 60 % des Français ont une bonne image de la phytothérapie. De plus, il y a une augmentation de la consommation de compléments alimentaires et de médicaments issus de la phytothérapie en France et dans le monde. Ceci est en lien avec l'image positive que renvoient ces produits, ils sont considérés comme sans danger, sans effets indésirables, et permettrait d'être en meilleure santé. (4,5)

Le pharmacien joue un rôle central dans la prise de ces compléments ou médicaments. En plus d'être un professionnel accessible et proche de ses patients, il possède un rôle de référent en matière de phytothérapie qui lui est enseignée tout le long de son cursus. Ainsi, il peut guider le patient, ou de le freiner si nécessaire. En effet, bien que l'image de la phytothérapie soit considérée comme sûre, elle n'est pas dénuée de risques et l'accompagnement par un professionnel de santé est nécessaire. (6)



Au cours de cet écrit, nous détaillerons deux plantes pour la prise en charge de la dépression ; le millepertuis (*Hypericum perforatum*) et le safran (*Crocus sativus*). Celles-ci ont largement été étudiées par la communauté scientifique, que ce soit pour soutenir la santé mentale ou pour d'autres indications.

La présente thèse a pour objectif d'établir une mise au point sur les connaissances actuelles concernant *H.perforatum* et *C.sativus* dans la prise en charge de la dépression. Nous comparerons ces plantes aux traitements conventionnels, mais aussi leur efficacité sur plusieurs stades de dépression. Car en effet, il est primordial pour le pharmacien d'officine de posséder les informations adéquates à la bonne prise en charge de ses patients. Ceci inclut les médicaments et compléments alimentaires issus de la phytothérapie qui sont de plus en plus consommés. L'expertise du pharmacien d'officine permet d'offrir des conseils sûrs et sécurisés à sa patientèle. De plus, la prévalence de la dépression étant en augmentation, le pharmacien se doit d'être un référent pour ses patients souffrant de cette pathologie.

Nous commencerons par rappeler la physiopathologie de la dépression ainsi que de l'anxiété, pathologies fréquemment liées et dont le millepertuis et le safran peuvent en soulager les symptômes. En deuxième temps, nous détaillerons l'utilisation du millepertuis à travers une analyse de sa botanique, de ses molécules actives, de leur pharmacologie et pharmacocinétique, sans oublier les essais cliniques. Nous discuterons également de la sécurité de son utilisation en incluant les effets indésirables, les interactions et les contre-indications. Le même plan sera établi pour le safran.

**PREMIÈRE PARTIE**  
**ANXIÉTÉ ET DÉPRESSION**



## I. Anxiété et dépression

### A. La santé mentale

#### 1. Définition

Selon l'OMS, la santé se définit par un état complet de bien-être physique, mental et social, qui ne consiste pas seulement en une absence de pathologie ou d'infirmité. (7)

La santé mentale se définit comme un « état de bien-être qui permet à chacun de réaliser son potentiel, de faire face aux difficultés normales de la vie, de travailler avec succès et de manière productive, et d'être en mesure d'apporter une contribution à la communauté ». C'est une composante essentielle de la santé. Ce n'est pas un état figé, elle est en continuelle évolution au cours de la vie, en fonction des différentes étapes et événements de celle-ci. (7)

La santé mentale est déterminée selon de multiples facteurs :

- Des facteurs biologiques et génétiques
- Des facteurs socio-économiques : ressources financières par exemple
- Des facteurs environnementaux : comprenant l'école ou le travail, le milieu de vie englobant l'hébergement, le logement, le niveau de sécurité
- Des facteurs personnels : compétences émotionnelles, histoire personnelle et relationnelle (événements de la vie, éducation, relations familiales et amicales, consommation de substances psychoactives) et l'état de santé (sommeil, maladies physiques notamment chroniques, pathologies psychiatriques). (8)

La santé mentale peut se diviser en trois dimensions qui sont ; la santé mentale positive, la détresse psychologique réactionnelle et les troubles psychiatriques. (9)

La santé mentale positive englobe le bien-être général d'une personne, l'épanouissement personnel, les ressources qu'elle détient et ses capacités d'agir dans diverses responsabilités sociales. (9)

La détresse psychologique réactionnelle est provoquée par divers événements rencontrés au cours de la vie comme le deuil, les échecs ... Cette dimension, bien que parfois symptomatique, n'est pas systématiquement liée à une pathologie psychiatrique. Différents événements peuvent induire des symptômes anxieux ou dépressifs qui sont transitoires et qui ne nécessitent pas toujours une prise en charge spécialisée. Cependant, les réactions liées à la détresse psychologique réactionnelle, si elles sont ignorées, non accompagnées, peuvent induire une pathologie ou aggraver les difficultés sociales. La détresse psychologique réactionnelle doit aussi être limitée dans le temps. Si elle se prolonge, cela peut être un indicateur d'une pathologie. (9)

Les troubles psychiatriques sont d'une durée variable selon la pathologie et l'individu, à des niveaux de sévérités différents. Cette dimension nécessite une prise en charge médicale et thérapeutique. Elle provoque diverses conséquences sur la qualité de vie des patients comme la discrimination et l'exclusion, des handicaps et des décès prématurés. (9)

Une affection psychiatrique n'est pas synonyme d'un état dégradé de la santé mentale. Une personne souffrant d'un trouble psychiatrique peut avoir une santé mentale équilibrée avec une bonne prise en charge de sa pathologie. A contrario, une personne sans affection particulière peut souffrir d'une santé mentale altérée. Également, le fait de développer un trouble psychologique n'est pas prédit par l'état de la santé mentale. Le développement de celui-ci résulte d'interactions entre les différents facteurs déterminants qui vont renforcer la santé mentale, ou bien la compromettre. (7)

## 2. L'impact de la pandémie de la COVID-19

Au cours de la crise sanitaire, l'incidence des troubles dépressifs et anxieux a grandement augmenté, tout comme d'autres troubles de la santé mentale (burn-out, syndrome de stress post-traumatique, insomnies, stress). En Europe, il y a eu une augmentation significative de l'incidence de la dépression au cours de la pandémie. (10)

Aujourd'hui en France, 3 millions de personnes sont atteintes de troubles psychiques sévères. (11)

Au cours de la pandémie, la santé mentale des Français s'est dégradée pour plusieurs raisons. Les principales causes sont ; la peur de la maladie (propagation du virus avec risques de contagion) et les conditions de vie bouleversées (restrictions sur le plan social, gestes barrières, isolement, manque d'activité physique, ennui ...) (11).

Dans un communiqué du 12 mars 2021, le ministère de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DRESS) alerte sur la hausse des syndromes dépressifs et des consultations pour ce motif dans le contexte de la crise sanitaire. En mai 2020, 13,5% des individus de 15 ans ou plus habitant sur le territoire français déclaraient des symptômes en lien avec un état dépressif. En comparaison avec 2019, il s'agit d'une hausse de 2,5 points. Également, nous apprenons dans ce communiqué que 5,3% de la population présentait un syndrome dépressif majeur sur la période. Les auteurs rapportent également une hausse des demandes de soins pour du stress, les troubles anxieux et dépressifs entre novembre et décembre 2020. (12)

Tout au long de la pandémie de la COVID-19, Santé Publique France a lancé l'enquête CoviPrev afin de suivre l'évolution des comportements des populations et notamment l'état de la santé mentale des Français. (11)

Certains profils de population ont eu une santé mentale dégradée dès les premières vagues (du 23 mars 2020 au 23 septembre 2020) comme les personnes à situation financière instable, les individus souffrant de pathologies psychiatriques, les femmes de 18 à 34 ans, les personnes inactives, la tranche d'âge 50-64 ans, les catégories socio-professionnelles inférieures, et les populations à risque de formes graves de COVID-19 (13).

En France, lors de la vague 21 allant du 15 février 2021 au 17 février 2021, 34% des personnes interrogées présentaient un état anxieux ou dépressif avec des troubles du sommeil, des symptômes anxieux et dépressifs et des symptômes en lien avec du stress post-traumatique. Ces symptômes ont surtout été observés chez les jeunes et chez les populations en situation socio-économique modeste, mais aussi chez les individus avec une forte consommation de médias. (11)

Lors de la vague 36 allant du 5 décembre 2022 au 9 décembre 2022, en France, 17% de la population souffrait d'état dépressif (ce qui représente une hausse de 7 points par rapport au

niveau hors épidémie), 24% d'état anxieux (hausse de 11 points par rapport au niveau hors épidémie), et 10% avaient eu des pensées suicidaires (hausse de 5,5 points par rapport au niveau hors épidémie). (14)

Ainsi, nous pouvons déduire que les Français ont été grandement affectés par la crise sanitaire. La santé mentale, composante majeure de la santé, nécessite une attention particulière de la part des professionnels de santé et notamment du pharmacien d'officine. Ce dernier joue un rôle clé dans la détection des signes de dégradation de l'état de ses patients, dans la prise en charge médicamenteuse, et dans l'éducation thérapeutique avec une écoute active des contraintes de ses patients.

## B. L'anxiété

### 1. Définition

La peur est une réaction émotionnelle, corporelle et comportementale face à une menace externe immédiate et identifiable. L'anxiété est un état émotionnel désagréable comprenant un sentiment de nervosité et d'inquiétude. Contrairement à la peur, l'anxiété n'est pas toujours liée à une menace immédiate, elle peut être anticipatoire, et peut même persister après la menace, voire survenir en l'absence totale de menace. L'anxiété est normale face à certaines situations, elle devient néanmoins pathologique au-delà d'un certain seuil ou face à des situations inadaptées, provoquant un retentissement important sur la qualité de vie. (15,16)

### 2. Épidémiologie

Environ 4% de la population mondiale souffre d'anxiété. En 2019, l'OMS a recensé 301 millions de personnes atteintes de cette pathologie. Il s'agit du trouble psychiatrique le plus répandu dans le monde. (17)

### 3. Étiologie

Il n'y a pas de gène unique ou de cause psychologique précise qui soit responsable de l'anxiété, mais plutôt un contexte avec des facteurs biopsychosociaux typiques. En effet, une propension à « l'inhibition comportementale » chez les enfants semble avoir une composante génétique et est en lien avec une augmentation du risque de troubles anxieux durant l'adolescence. Également, les craintes et l'évitement social chez les enfants peuvent être transmis au travers de modèles parentaux et d'expériences traumatisantes précoces, incluant éventuellement des maltraitances au cours de l'enfance ou des problèmes médicaux. Selon cette hypothèse, ces expériences et les prédispositions génétiques peuvent conduire certains enfants à être particulièrement sensibles à leurs réactions physiques et émotionnelles au stress, éventuellement menant à des troubles tels que l'anxiété sociale, ou le trouble panique par exemple. (16)



L'anxiété peut aussi émerger en réaction à des sources de stress environnementales et sociales à l'âge adulte, comme la fin d'une relation significative ou l'exposition à une catastrophe mettant en danger l'individu. A noter que la plupart des individus confrontés à de tels facteurs de stress ne développeront pas nécessairement de troubles anxieux. (16)

Les facteurs environnementaux ont également un impact, nous pouvons citer la consommation de substances ou de drogues illicites, le sevrage d'alcool, la perte d'un proche ... Des facteurs personnels peuvent aussi avoir un impact comme les antécédents familiaux. (16)

L'anxiété peut être une conséquence de facteurs psychiques mais aussi de facteurs physiques comme l'hyperthyroïdie, un phéochromocytome<sup>1</sup>, une insuffisance cardiaque, des troubles du rythme, de l'asthme, une bronchopneumopathie chronique obstructive<sup>2</sup>, le syndrome de Cushing ou encore des causes iatrogènes<sup>3</sup> comme la prise de corticostéroïdes ou bien un sevrage de sédatifs. (16,18)

Également, certains médicaments peuvent induire de l'anxiété comme un symptôme, comme certains traitements de l'asthme (Albutérol, corticostéroïdes, Théophylline), les traitements de l'hyperthyroïdie (Lévothyroxine, Liothyronine), les traitements du trouble du déficit de l'attention ou de l'hyperactivité (amphétamines et autres stimulants), les traitements des allergies saisonnières comme les antihistaminiques et les décongestionnants, la Lévodopa dans le traitement de la maladie de Parkinson, la Phénytoïne dans le traitement des troubles convulsifs. (16)

Certaines substances et drogues illicites peuvent provoquer de l'anxiété. Le café et l'ecstasy induisent directement de l'anxiété. Le cannabis et la phéncyclidine peuvent également l'induire. Le sevrage de l'alcool et de tout autre sédatif va, au même titre, provoquer de l'anxiété. (16)

Néanmoins, nombreux sont les patients souffrant de troubles anxieux sans qu'un élément déclencheur ne soit détecté. Par exemple, dans le cadre des phobies spécifiques, comme la

---

<sup>1</sup> Tumeur du tissu chromaffine des glandes surrénales qui provoque une surproduction de catécholamines

<sup>2</sup> Pathologie pulmonaire chronique, association d'une bronchite chronique obstructive et d'un emphysème pulmonaire.

<sup>3</sup> La iatrogénie est un terme incluant tous les effets indésirables pour la santé, qu'ils soient possibles ou déjà confirmés, qui sont causés par des erreurs médicales comme des diagnostics erronés, une prévention insuffisante, des prescriptions inadaptées ou encore des complications résultant d'un traitement médical.

phobie des serpents, la majorité des individus souffrant de ce trouble n'ont jamais été mordu par un serpent. (16)

#### 4. Symptômes

L'anxiété se manifeste par différents symptômes ; des attaques de panique soudaines, un sentiment progressif d'anxiété qui peut varier de quelques minutes à plusieurs jours. Le patient peut présenter des troubles du sommeil, des troubles de la concentration, de la fatigue, de l'irritabilité et des tensions musculaires. Des symptômes plus spécifiques peuvent être ressentis et dépendent de quel trouble anxieux souffre le patient. Ils seront détaillés plus bas. (15,16)

Les troubles anxieux sont fatigants et déstabilisants, ils peuvent ainsi conduire au développement d'un épisode dépressif, les deux pathologies pouvant co-exister. Il est donc primordial de les détecter le plus tôt possible afin de les prendre en charge pour éviter la chronicité ou le développement d'autres troubles associés. En effet, les troubles anxieux sont fréquemment associés à d'autres affections comme l'abus de substance, la dépression, le trouble du déficit de l'attention, le trouble bipolaire, les troubles du sommeil, les douleurs chroniques ... (15,16)

#### 5. Le trouble anxieux généralisé

Le trouble anxieux généralisé (TAG) se caractérise par un sentiment d'anxiété excessif vis-à-vis de certaines activités ou événements. Les patients vivent plus de jours avec de l'anxiété que de jours sans ce sentiment, sur une durée supérieure à 6 mois. Les causes de cette pathologie sont souvent indéterminées, mais il existe des liens entre ce trouble et la dépendance avec certaines substances comme l'alcool, des épisodes dépressifs majeurs ou encore un trouble panique. Ce trouble touche environ 4% de la population française et atteint majoritairement les femmes. (19,20)

Les symptômes ressentis sont les suivants ; une sensation d'angoisse qui n'a pas de raison spécifique ou précise, de la peur et de l'angoisse variant au cours du temps (travail, responsabilités familiales, état de santé, situation financière...), de l'agitation, de la nervosité, de la fatigabilité, de l'irritabilité, des difficultés de concentration, des tensions musculaires et

des troubles du sommeil. L'évolution de ce trouble est marquée par des fluctuations et une nature chronique, avec des épisodes d'aggravation lors de période de stress. Les patients atteints du TAG sont souvent atteints d'autres pathologies comme les troubles dépressifs, des phobies spécifiques ou sociales et peuvent également souffrir de la survenue de crise de panique. Les troubles anxieux généralisés non équilibrés peuvent également évoluer vers le développement d'une addiction comme l'alcoolisme. (15,19,20)

La prise en charge du TAG repose sur une psychothérapie cognitivo-comportementale (TCC) et d'un traitement médicamenteux.

## 6. Le trouble panique et les attaques de panique

Le trouble panique se définit par des phases survenant de manière brutale, de grande intensité et provoquant de l'inconfort, de la peur et de l'anxiété, accompagnés de manifestations somatiques et cognitives. Ce trouble se manifeste via la récurrence d'épisodes de panique, le plus souvent accompagnés d'une anxiété anticipatoire en lien avec la possibilité de futures crises et des adaptations comportementales d'évitement des situations susceptibles de provoquer des attaques de panique. (21)

Cependant, la survenue d'une attaque de panique n'est pas forcément liée à la présence d'un trouble panique. Un individu peut subir une attaque de panique sans présence d'un autre trouble de l'anxiété. En effet, 11% de la population mondiale est touchée par une attaque de panique sur 1 an, seule une partie de ces patients développeront ou sont déjà atteints d'un trouble panique. (21)

Les attaques de paniques sont de courtes durées (environ 10 minutes). Elles peuvent cependant être ressenties comme extrêmes et très éprouvantes par le patient, même si elles ne sont pas dangereuses pour son intégrité physique. Des symptômes cognitifs sont ressentis comme une peur de la mort, ou la peur de devenir fou ou de perdre le contrôle de soi-même, de la dépersonnalisation<sup>4</sup>. Des symptômes cognitifs peuvent également apparaître ; une gêne ou une douleur thoracique accompagnée d'une sensation d'étouffement, des palpitations, de la

---

<sup>4</sup> Sentiment d'irréalité, d'étrangeté ou de détachement vis-à-vis de son corps ou de son esprit

tachycardie, une sensation de vertige, des bouffées de chaleur, des nausées, des frissons, des douleurs abdominales, des sueurs et des tremblements. (21)

La prise en charge du trouble panique comprend des traitements médicamenteux et de la psychothérapie, plus précisément une thérapie par exposition et TCC. Les traitements à disposition sont les benzodiazépines et les antidépresseurs. (21)

La pathologie peut évoluer vers la guérison spontanée sans traitement, une guérison à la suite de traitement médicamenteux ou non, ou bien un passage vers la chronicité. Il est également essentiel de prendre en charge les comorbidités associées au trouble panique, les plus fréquentes étant de l'abus ou une dépendance à l'alcool, aux stupéfiants ou aux benzodiazépines, et un épisode dépressif majeur. (21,22)

## 7. Troubles phobiques spécifiques

Une phobie se définit par un sentiment de peur et d'anxiété ressenti lors de situations ou à la vue d'objets spécifiques. Ces sentiments provoquent des situations d'évitement par les patients. La peur et l'anxiété ressenties dépassent grandement la menace réelle. (23)

Les phobies spécifiques sont nombreuses et variées. Les plus fréquentes sont les suivantes ; acrophobie qui est la peur des lieux élevés et du vide, la bélonéphobie qui est la peur des objets pointus et des aiguilles, la claustrophobie qui est la peur des lieux confinés, l'hydrophobie qui est la peur de l'eau, la phasmophobie qui est la peur des fantômes et la zoophobie qui est la peur des animaux. (23)

L'impact sur la qualité de vie des patients est variable. Certaines phobies ne sont pas réellement impactantes, d'autres peuvent induire de l'anxiété récurrente pour des individus fréquemment confrontés à leur phobie. (23)

Le diagnostic regroupe une anxiété persistante de plus de 6 mois face à une situation ou un objet spécifique, ceux-ci provoquant systématiquement une peur intense, de l'anxiété disproportionnée face à la situation, des comportements d'évitement, une grande détresse impactant la qualité de vie de l'individu dans son fonctionnement global. (23)

La prise en charge des phobies spécifiques regroupe une thérapie par exposition, mais aussi des médicaments comme des benzodiazépines et des  $\beta$ -bloquants. (23)

## 8. Phobie sociale

La phobie sociale se caractérise par une anxiété qui provient de l'appréhension d'être embarrassé, humilié, en cas de non-satisfaction des attentes d'autrui, ou d'être observé par des tiers lors d'interactions sociales. (24)

Ce trouble se manifeste par les symptômes suivants ; une transpiration excessive, rougeur du visage, nausées, tremblements, incapacité à structurer ses idées ou à trouver ses mots. Les activités en public qui provoquent ces symptômes et globalement l'anxiété, n'en provoquent généralement pas dans une sphère privée. Le patient va ainsi avoir des comportements d'évitement des situations sociales. (15,24)

Le diagnostic de ce trouble repose sur une anxiété persistante de plus de 6 mois face à une ou plusieurs situations sociales, de l'anxiété en lien avec la peur de jugement négatif par autrui, une redondance des situations (les mêmes situations sociales vont provoquer les mêmes réactions), des comportements d'évitement des situations sociales, une anxiété démesurée face à la situation et provoquant des répercussions sur le fonctionnement professionnel et social. (24)

La prise en charge de la phobie sociale comprend une TCC et des traitements médicamenteux (antidépresseurs, benzodiazépines,  $\beta$ -bloquant). (24)

## 9. État de stress post-traumatique

L'état de stress post-traumatique se définit par la persistance de souvenirs intrusifs et perturbants d'un événement traumatique insupportable. Ces souvenirs persistent pendant une période supérieure à 1 mois et apparaissent dans les 6 mois suivant l'événement traumatisant. Ces événements sont des situations où le patient s'est trouvé dans une situation de peur intense, d'impuissance ou d'horreur. Les causes sont multiples, les plus fréquentes étant les catastrophes artificielles ou naturelles, les violences sexistes et sexuelles et les agressions. (25)

Plusieurs catégories de symptômes coexistent au sein de ce trouble. Nous retrouvons les symptômes d'intrusion qui regroupent des rêves et des cauchemars récurrents et inquiétants en lien avec l'événement traumatique, des souvenirs intrusifs, perturbants, involontaires et récurrents de l'événement, des sensations de revivre l'événement au travers de flash-back parfois accompagnée de pertes de conscience de l'environnement. Une détresse psychologique et physiologique peut également être observée si un élément rappelle l'évènement traumatisant à l'individu (date anniversaire, un objet spécifique, un tiers...). (25)

Le patient présente également des symptômes d'évitement qui englobent des évitements de pensées, souvenirs et sentiments associés à l'événement traumatique mais aussi des lieux, discussions, activités, individus renvoyant à l'événement. Nous retrouvons également des effets négatifs sur les capacités intellectuelles et l'humeur avec une amnésie dissociative, des déformations persistantes sur les causes et conséquences du traumatisme (le patient peut s'accuser lui-même par exemple), des croyances et attentes négatives et exagérées envers soi-même ou autrui, un état émotionnel négatif persistant avec une perte d'intérêt des activités importantes pour le patient, un détachement d'autrui et une incapacité à ressentir des émotions positives. Le patient va également ressentir une altération de sa réactivité au travers de troubles du sommeil, des accès de colère, de l'irritabilité, des troubles de la concentration, de l'hypervigilance et des comportements à tendance autodestructrice. (25)

La prise en charge des états de stress post-traumatique comprend une psychothérapie avec notamment une thérapie par exposition, de l'Eye Movement Desensitization and Reprocessing EMDR qui est une psychothérapie par mouvement oculaire. Concernant les traitements médicamenteux, les ISRS sont recommandés. (25,26)

## 10. Physiopathologie

La sérotonine et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) sont deux neurotransmetteurs (NT) qui jouent un rôle déterminant dans les troubles anxieux. Ainsi, ces deux molécules sont les principales cibles des thérapies disponibles dans le traitement de l'anxiété. La sérotonine est impliquée dans divers phénomènes physiologiques comme l'appétit, le cycle veille-sommeil, la douleur, l'impulsivité, le comportement sexuel et l'anxiété. Si un patient souffre d'anxiété,

d'attaque de panique ou de phobie, une augmentation des concentrations de la sérotonine via un traitement médicamenteux permet de réduire la pathologie. (27)

Le mécanisme physiologique responsable du sentiment d'inquiétude est lié au fonctionnement des boucles cortico-striato-thalamo-corticales. (15)

L'amygdale est une glande avec pour rôle d'intégration des informations cognitives et sensorielles afin de déterminer si ces informations nécessitent une réponse de peur. Ces réactions sont hormonales et sont dues aux connexions entre l'amygdale et l'hypothalamus. (15)

Le taux de cortisol joue également un rôle important dans la physiopathologie de l'anxiété. Dans des situations physiologiques, une brève décharge de cortisol augmente les chances de survie face à une menace réelle. Le cortisol est un médiateur de stress, c'est le produit final de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA). Il joue un rôle dans la médiation et la suppression des réponses au stress. Cependant, une activation chronique et répétée provoque une augmentation des risques de pathologies comme le diabète de type 2, les accidents cardiovasculaires (AVC), des coronopathies, et une potentielle atrophie de l'hippocampe. (15,28)

Le système cardio-vasculaire sera impacté par le système nerveux autonome (SNA). En effet, une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle aura lieu dans des situations de stress ou de peur. Cette réaction est due aux connexions entre l'amygdale et le locus coeruleus. En cas de répétition chronique de ce phénomène dans le cadre d'un trouble anxieux, cela provoque une augmentation des risques d'ischémie cardiaque, d'athérosclérose, d'infarctus du myocarde (IDM) et même de mort subite. (15)

Dans des situations de peur, il y a une augmentation de la fréquence cardiaque au travers des connexions entre l'amygdale et le noyau parabrachial du tronc cérébral. Ainsi, un excès de ce phénomène peut engendrer de l'essoufflement, une sensation erronée d'étouffement voire une exacerbation de l'asthme. (15)

## 11. Prise en charge

### a. Psychothérapie

La psychothérapie devrait être systématiquement proposée dans la prise en charge de l'anxiété, en association ou non avec un traitement médicamenteux. (29)

La psychothérapie de soutien offre une écoute attentive et des conseils au patient selon les situations qui provoquent de l'anxiété. (29)

La TCC est recommandée en première intention avant la prise en charge médicamenteuse dans la prise en charge des troubles anxieux. C'est la forme de thérapie la plus étudiée dans la prise en charge de l'anxiété. Son efficacité est durable dans le temps si elle est de durée et d'intensité suffisante, c'est-à-dire au moins 1 séance par semaine sur 3 à 6 mois. Cela permet au patient de comprendre les circonstances d'apparition des symptômes, d'identifier des pensées négatives et irrationnelles puis de les modifier. Le patient apprend ainsi à reconnaître les facteurs déclenchants de son anxiété et à appréhender ses réactions. Il devient alors, au fur et à mesure capable de mesurer le niveau réel de danger des situations, et saura y faire face de manière adaptée. (29,30)

La psychothérapie d'inspiration analytique consiste à aider le patient à découvrir les raisons profondes de son anxiété par l'identification des traumatismes. Il n'y a pas d'étude de référence sur ce type de psychothérapie, mais elle permet de soulager certains patients dans la durée. Les psychothérapies analytiques n'ont pas fait leur preuve dans les troubles anxieux comme le TAG. (29,30)

La thérapie par exposition est indiquée dans la prise en charge des troubles phobiques. Les patients sont exposés progressivement aux stimuli responsables de leur phobie. Cela entraîne une désensibilisation et une accoutumance face à l'objet de la phobie. La thérapie par exposition peut être imaginaire, c'est-à-dire que le patient n'est pas réellement face à sa phobie, il la visualise. Mais elle peut aussi être *in vivo*, le patient fait alors face à sa phobie via une confrontation au stimulus phobique réel (par exemple, un arachnophobe qui apprend progressivement à ne plus avoir peur face à une araignée). (31)



La psychoéducation du patient est également fondamentale dans la prise en charge. Cela lui permet de comprendre sa pathologie. En effet, il est face à de nombreux symptômes perturbants, et les comprendre lui permet de devenir un acteur de sa prise en charge. La psychoéducation amène une structure cognitive permettant d'aider le patient dans la poursuite de ses traitements, même si ces derniers peuvent être contraignants et inconfortables. (16)

L'enseignement de techniques de relaxation en début de traitement permet également d'aider le patient à diminuer son anxiété. Nous pouvons alors proposer la pratique du yoga, la méditation, l'hypnose... Le patient choisit celle qu'il préfère, il ne faut pas lui en imposer une, et cela ne doit pas être une contrainte. (16)

#### b. Traitement de première intention

Bien que la TCC soit le traitement de première intention, selon la gravité du trouble, le traitement médicamenteux peut être démarré immédiatement. Sinon, la prise en charge médicamenteuse intervient après la thérapie. (30)

Divers traitements médicamenteux sont disponibles. En première intention, nous retrouvons les ISRS et les IRSNa. Ils agissent après plusieurs semaines de traitement (entre 2 et 4 semaines). (19)

Parmi les ISRS nous retrouvons l'Escitalopram, le Citalopram, la Paroxétine et la Sertraline. (19,32)

L'Escitalopram est indiqué notamment dans la phobie sociale, le TAG, et le trouble panique. Pour le TAG et la phobie sociale, les doses initiales sont de 10mg par jour, posologie qui peut être montée jusqu'à 20 mg par jour. Concernant le trouble panique, la posologie est de 5 mg par jour initialement, cela peut être augmenté jusqu'à 20mg par jour. Quelle que soit l'indication, le traitement est à prendre pendant plusieurs mois et les doses doivent être diminuées progressivement jusqu'à l'arrêt. Ce médicament est métabolisé par les cytochromes<sup>5</sup> CYP2C19. L'allaitement est déconseillé avec ce traitement. (30,33)

---

<sup>5</sup> Enzyme de la chaîne respiratoire

La Paroxétine est indiquée dans le TAG en première intention, dans le trouble panique, l'état de stress post-traumatique et dans la phobie sociale. Ce médicament est déconseillé pendant la grossesse car il expose à des risques accrus de malformations cardiaques s'il est administré en début de grossesse. De manière générale, les ISRS administrés au cours de la grossesse, notamment au 3<sup>ème</sup> trimestre exposent à des risques de manifestations neurologiques comme des troubles du sommeil ou de la succion, des cris anormaux, de l'irritabilité, une hyperexcitabilité, des tremblements et de l'hypertonie mais aussi exposent à de très rares risques d'hypertension artérielle pulmonaire. Des études ont également montré un lien entre l'utilisation d'un ISRS au cours de la grossesse et le développement de troubles autistiques chez l'enfant. (19,30,32)

La Sertraline est indiquée dans la prise en charge du trouble panique, de la phobie sociale, et de l'état de stress post-traumatique. (32)

Parmi les IRSNa, nous avons la Venlafaxine (qui est aussi faiblement inhibiteur de la recapture de la dopamine). Cette molécule est indiquée dans plusieurs formes de l'anxiété comme la phobie sociale, le TAG et le trouble panique. Les modalités de prise pour le TAG et la phobie sociale comprennent des posologies de 75 mg à 225 mg par jour. Concernant le trouble panique, la posologie est de 37,5 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à des concentrations comprises entre 75 mg et 225 mg. La dose maximale par jour avec cette molécule dans le cadre de trouble anxieux est de 225 mg par jour. Ce médicament n'est pas recommandé en cas de grossesse et d'allaitement. (30,34)

Les ISRS et les IRSNa nécessitent une diminution progressive des doses afin d'éviter des réactions de sevrage lors de l'arrêt du médicament. De plus, ils peuvent provoquer une recrudescence des attaques de panique en début de traitement dans le cadre du trouble panique. (19,22)

### c. Autres traitements disponibles

Certaines benzodiazépines ont l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour l'indication suivante : « manifestations anxieuses sévères et invalidantes ». Cette indication sous-entend deux situations, la première étant les manifestations anxieuses qui sont en lien avec un trouble anxieux que ce soit le TAG, le trouble panique, la phobie sociale et l'état de stress post-

traumatique, et la deuxième étant les manifestations anxieuses en lien avec l'adaptation (face à un événement de la vie par exemple). (35)

Les benzodiazépines ne représentent pas un traitement de première intention dans le traitement de l'anxiété, et ne sont absolument pas un traitement de fond de celle-ci. En effet, elles sont à utiliser sur une courte période et sont accompagnées de nombreux effets indésirables parfois graves. De plus, elles ne représentent pas un traitement pour les causes mêmes de l'anxiété. Sur le long terme, l'intérêt thérapeutique des benzodiazépines diminue et est accompagné d'effets indésirables non négligeables, de l'accoutumance et de la dépendance physique. (19,35)

D'après la HAS, dans le cadre du trouble anxieux, les benzodiazépines doivent être prescrites en cas de crise d'angoisse via une prise ponctuelle, sur du court terme, ou en 2<sup>e</sup> intention après échec d'un traitement antidépresseur. (19)

DCI	Princeps
Alprazolam	XANAX <sup>®</sup>
Bromazéпам	LEXOMIL <sup>®</sup>
Clobazam	URBANYL <sup>®</sup>
Clorazéпate dipotassique	TRANXENE <sup>®</sup>
Clotiazéпam	VEATRAN <sup>®</sup>
Diazéпam	VALIUM <sup>®</sup>
Loflazéпate d'éthyle	VICTAN <sup>®</sup>
Lorazéпam	TEMESTA <sup>®</sup>
Nordazéпam	NORDAZ <sup>®</sup>
Oxazéпam	SERESTA <sup>®</sup>
Prazéпam	LYSANXIA <sup>®</sup>

*Tableau 1 : Benzodiazépines ayant l'AMM dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et invalidantes (35)*

Les benzodiazépines les plus étudiées dans le traitement du TAG et du trouble panique sont l'Alprazolam, le Diazéпam et le Lorazéпam. Cependant, il n'y a pas d'étude affirmant qu'une benzodiazéпine est plus efficace que les autres dans ces indications. (35)

D'autres anxiolytiques qui ne sont pas des benzodiazépines sont disponibles, comme la Buspirone. Il s'agit d'un anxiolytique avec un effet sédatif bien plus faible que les benzodiazépines, un myorelaxant et un anticonvulsivant. Son mécanisme d'action, bien que partiellement élucidé, consisterait en une action au niveau de la recapture de la sérotonine. En effet, elle serait agoniste des récepteurs 5HT1A post-synaptique, agoniste des récepteurs D2 présynaptique. La molécule n'a pas d'action au niveau des récepteurs GABA et des récepteurs aux benzodiazépines. La Buspirone est indiquée dans l'anxiété et le TAG à une posologie de 5 mg 3 fois par jour, les doses pouvant aller jusqu'à 15 à 20 mg par prise avec une posologie maximale par jour de 60mg. Il est nécessaire d'attendre 2 à 3 semaines de traitement avant de ressentir une action sur les symptômes physiques de l'anxiété. Ce médicament ne provoque pas de syndrome de sevrage ni de dépendance et est intéressant chez les patients à risque de dépendance notamment à l'alcool. Ce médicament n'est pas recommandé en cas de grossesse et d'allaitement. Il est métabolisé par les cytochromes hépatiques. (19,36)

En cas de grossesse, avant toute prescription, il faut s'assurer que l'anxiolytique est indispensable dans la prise en charge, il faut privilégier les traitements non médicamenteux s'ils sont suffisants (psychothérapie, mesures hygiéno-diététiques, méthodes de relaxation...). De plus, il faut privilégier un traitement de fond avec un antidépresseur plutôt que des anxiolytiques. Néanmoins, s'ils sont indispensables à la prise en charge, ils doivent être administrés à posologie minimale efficace, et il faut éviter les associations de benzodiazépines. Les benzodiazépines et la Buspirone sont déconseillées en fin de grossesse car elles exposent au risque de sédation néonatale. Les anxiolytiques à privilégier sont l'Hydroxyzine et l'Oxazépam. En effet, il y a beaucoup de données rassurantes sur ces molécules et l'Oxazépam est de courte durée d'action sans métabolite actif, ainsi, cela limite l'accumulation fœtale lors de prises répétées. (19,37)

En cas d'allaitement, tout comme en cas de grossesse, il faut s'assurer que le traitement anxiolytique est indispensable. Si c'est le cas, il faut préférer l'utilisation d'Oxazépam, tout en surveillant l'apparition de sédation chez l'enfant. (38)

D'autres molécules sont également disponibles comme l'Hydroxyzine qui a l'AMM dans les manifestations mineures de l'anxiété avec une posologie maximale de 100 mg par jour chez l'adulte. Elle doit être utilisée sur la durée la plus courte possible et à dose minimale efficace. Également, l'Étifofoxine (STRESAM®) est un anxiolytique ayant l'AMM dans les manifestations

psychosomatiques de l'anxiété. Cependant, il présente une faible efficacité comparée au placebo et selon la HAS, il n'a plus sa place dans le traitement de l'anxiété. (19,39)

Le propranolol est un  $\beta$ -bloquant non cardio-sélectif qui peut être utilisé dans la prise en charge de la phobie sociale afin de réduire l'anxiété de performance. (32)

La Prégabaline (LYRICA®) est un anticonvulsivant et un antiépileptique qui possède l'AMM dans le TAG. C'est une molécule inhibitrice des canaux calciques voltage dépendant de type T qui augmente la neurotransmission GABAergique. (32,39)

Certains antipsychotiques comme la Cyamémazine (TERCIAN®) sont indiqués dans l'anxiété en tant que traitement de courte durée si les thérapies habituelles n'ont pas été efficace. Cette prescription reste néanmoins déconseillée du fait des effets iatrogènes de ce médicament. La Loxapine (LOXAPAC®) est un antipsychotique dibenzo-oxazépine qui peut être utilisé dans la prise en charge des états anxieux. (39)

#### d. Traitements hors AMM

D'autres antidépresseurs peuvent être utilisés en deuxième intention, après échec d'une thérapie à base d'un ISRS ou IRSNa. Les antidépresseurs tricycliques comme la Clomipramine ou l'Imipramine peuvent alors être prescrits. Ils ne constituent pas des molécules de première intention du fait de leur faible tolérance par les patients. (19,22)

#### e. Mesures hygiéno-diététiques

Une bonne hygiène de vie permet également de diminuer les symptômes liés à l'anxiété. Il est notamment recommandé de diminuer sa consommation de café, de tabac, de sodas, d'alcool ou de toute autre substance illicite comme le cannabis. Il est également conseillé de prendre ses repas à horaires réguliers avec un régime alimentaire équilibré, d'avoir un rythme de sommeil régulier et sain, de pratiquer des techniques de relaxation comme la méditation et des exercices de respiration et de relaxation mais également de pratiquer une activité physique régulière. Les mesures hygiéno-diététiques doivent être conseillées à tout patient souffrant d'un trouble

anxieux en première intention. Un traitement médicamenteux peut être mis en place après échec de celles-ci ou bien si le trouble est considéré comme avancé ou grave. (17,19,22,30,40)

## C. La dépression

### 1. Définition

La dépression est une maladie psychiatrique faisant partie des troubles de l'humeur, c'est même le plus fréquent. Il peut se manifester via des épisodes uniques ou récurrents. Cette pathologie impacte grandement la vie quotidienne des patients. (15,41)

### 2. Épidémiologie

D'après l'OMS, 3,8% de la population mondiale souffre de dépression, ce qui représente environ 280 millions de personnes. Chaque année, 700 000 personnes perdent la vie à cause du suicide, qui est la quatrième cause de décès pour les individus âgés de 15 à 29 ans. (42)

La dépression du post-partum atteint 10 à 15% des femmes à la suite d'un accouchement. (43)

Toujours d'après l'OMS, la dépression va devenir l'une des principales causes de morbidité d'ici 2030. (44)

### 3. Étiologie de la dépression

La dépression peut avoir plusieurs origines. Dans la majeure partie des cas, la cause est exogène. Cependant, dans 25% des cas, la dépression est d'origine endogène (45).

Des facteurs héréditaires peuvent être impliqués dans le développement de la dépression, notamment chez le sujet jeune (entre 20 et 25 ans), s'il y a des antécédents familiaux d'épisode dépressif également. (46)

Les comorbidités psychiatriques sont également des facteurs de risque, comme les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), le TAG, les addictions, les troubles de la personnalité, les troubles psychotiques. (46)

Également, les pathologies somatiques ont un impact sur la qualité de vie, le fonctionnement du corps et une incidence sur les proches. Elles sont ainsi des facteurs de risque de développer un épisode dépressif. Un trouble de la thyroïde peut également provoquer l'apparition d'un épisode dépressif. En effet, une hypothyroïdie est régulièrement accompagnée de manifestations dépressives. Cependant, l'hyperthyroïdie peut aussi être accompagnée de manifestations dépressives. (46,47)

Des causes chimiques sont également présentes comme facteurs de risques. Il y a la consommation de toxiques comme l'alcool et les drogues de manière générale. Cela peut être une cause ou une conséquence de la dépression. De plus, certains médicaments ont comme effets indésirables le développement de la dépression. Nous pouvons citer par exemple l'interféron alpha, certains  $\beta$ -bloquants (comme métoprolol et aténolol), des anxiolytiques comme l'Alprazolam, des sédatifs et hypnotiques comme le Zolpidem, les contraceptifs hormonaux oraux à base d'éthinylestradiol, certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion comme l'Enalapril. Le Montelukast, le Finastéride et la Gabapentine peuvent également être responsables du développement d'un épisode dépressif. (46,48)

Diverses causes psychologiques peuvent aussi rentrer en jeu dans le développement d'un épisode dépressif, comme des psychotraumatismes tels un deuil, divorce, accident... Également, la notion de vulnérabilité psychologique est importante. En effet, selon notre mode de fonctionnement psychologique, nous sommes plus ou moins sensibles à la survenue d'un épisode dépressif. (46)

D'autres causes diverses peuvent être des facteurs de risques, comme un changement de saison (dépression saisonnière), du stress chronique, un burnout. (46)

La dépression du post-partum survient généralement dans les trois mois qui suivent l'accouchement. D'étiologie le plus souvent inconnue, nous savons cependant que des antécédents d'épisodes dépressifs antérieurs augmentent les risques d'apparition de cette pathologie, tout comme un manque de sommeil et les modifications hormonales au cours de la période puerpérale. D'autres facteurs de risques impactent l'apparition de ce trouble, comme des antécédents familiaux de dépression, des problèmes d'allaitement, des facteurs environnementaux (problèmes financiers, conjugaux, monoparentalité...), des antécédents



personnels obstétricaux (accouchement prématuré, fausse couche ...), mais aussi en cas de grossesse non désirée. (43)

#### 4. Symptômes de la dépression

Les symptômes sont présents sur une période d'au moins deux semaines et presque tous les jours. On retrouve une modification du fonctionnement antérieur notamment au niveau professionnel, social et familial. (45)

Le patient présente au moins deux à trois symptômes parmi les suivants (45):

- Une humeur dépressive toute la journée et presque tous les jours
- Une perte d'intérêt et de plaisir pour les activités habituelles
- Une perte d'énergie, une augmentation de la fatigue.

Également, le patient présente au moins deux symptômes parmi les suivants (45):

- Perte de confiance en soi, diminution de l'estime de soi
- Sentiment de culpabilité
- Pensées récurrentes de mort, idées suicidaires, comportement suicidaire
- Réduction de l'aptitude à se concentrer, à penser
- Agitation ou ralentissement psychomoteur
- Troubles du sommeil, comprenant l'insomnie ou l'hypersomnie
- Diminution ou augmentation de l'appétit avec un impact pondéral correspondant.

On distingue ainsi les symptômes thymiques (la tristesse, l'anhédonie<sup>6</sup>, les idées suicidaires, la baisse de l'estime de soi ...), l'inhibition psychomotrice associée comprenant le ralentissement psychique et moteur, et les symptômes somatiques (perte d'appétit, baisse de libido, insomnie, anxiété, fatigue). (45)

Le degré de dépression peut être classé selon trois stades (45):

- Léger : Retentissement léger sur le fonctionnement du patient qui présente des difficultés à accomplir les activités ordinaires et sociales, mais elles restent toujours

---

<sup>6</sup> « Déficit dans la capacité à éprouver du plaisir » (49)

possibles avec un effort supplémentaire. Il n'y a pas ou peu de symptômes supplémentaires au nombre nécessaire pour le diagnostic.

- Modéré : Le retentissement sur le mode de fonctionnement est situé entre l'épisode léger et grave, tout comme le nombre de symptômes présentés par le patient.
- Sévère : Le retentissement sur le mode de fonctionnement est très important. Il y a un grand impact sur les activités sociales et professionnelles. Le patient peut être incapable de travailler ou de prendre part à des activités sociales ou familiales. Le nombre de symptômes est en excès comparé au nombre nécessaire pour le diagnostic.

Le médecin peut s'aider de l'échelle de Hamilton pour le diagnostic (voir annexe 1). (45)

La dépression du post-partum débute entre deux semaines et un mois après l'accouchement.

Les symptômes incluent :

- Une mauvaise humeur, une grande tristesse pouvant mener à des idées suicidaires
- Une perte ou une grande augmentation d'appétit
- Des troubles du sommeil comme des difficultés à l'endormissement ou de l'hypersomnie
- Une prise de poids
- De l'anxiété, des angoisses irréalistes vis-à-vis du nouveau-né ou une perte d'intérêt envers lui
- Une peur de la mort
- Des sentiments de culpabilité ou de ne pas être un bon parent
- Une grande fatigue
- Des céphalées, douleurs au dos, courbatures

(50)

## 5. Physiopathologie de la dépression

La dépression est une pathologie due à un déficit en NT noradrénergiques ou sérotoninergiques, ce qui explique les mécanismes d'action des antidépresseurs qui seront détaillés plus bas. Les NT impliqués sont la noradrénaline (NA), la dopamine et la sérotonine, on parle du système de transmission monoaminergique. (15,45)

Les neurones noradrénergiques ont pour NT la NA, aussi appelée la norépinéphrine. Sa synthèse débute dans le sang avec la tyrosine qui va ensuite rentrer dans le neurone via un transport actif. Dans le neurone, la tyrosine subit trois mécanismes enzymatiques. La première réaction enzymatique est effectuée grâce à la tyrosine hydroxylase, ce qui donne de la dihydroxyphénylanaline (DOPA). Cette dernière est prise en charge par la DOPA décarboxylase pour donner de la dopamine. La dopamine est aussi un NT, mais dans les neurones noradrénergiques elle n'est qu'un intermédiaire. Elle est alors prise en charge par la dopamine  $\beta$  hydroxylase (DBH) ce qui donne la NA. Cette dernière est ensuite stockée dans des vésicules jusqu'à son utilisation. (15)

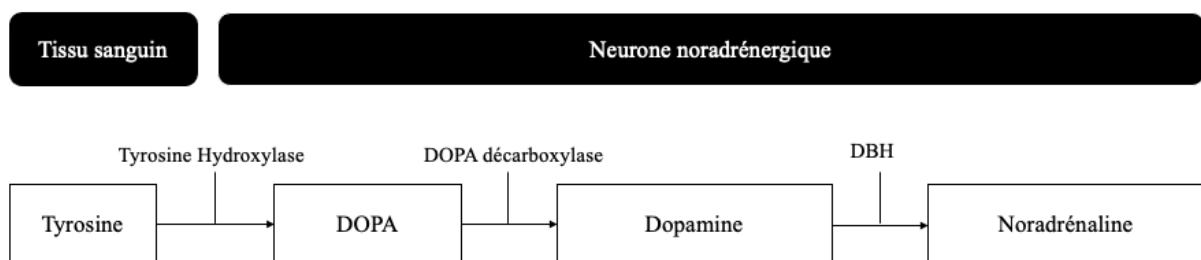


Figure 1 : Schéma résumant le métabolisme de la NA (15)

Concernant le catabolisme de la NA, il y a deux réactions enzymatiques. La première concerne la monoamine oxydase A et B (MAO). Ce sont des ectoenzymes localisées dans les mitochondries des neurones pré-synaptiques. Elles ont pour objectif de réguler la concentration cytosolique neuronale en adrénaline, dopamine, NA, sérotonine. (15,45)

La deuxième réaction enzymatique de dégradation de la NA implique la catécholamine-O-méthyl-transférase (COMT). C'est une enzyme du catabolisme des catécholamines qui est localisée dans les neurones postsynaptiques et les cellules gliales. (15,51)

Ainsi, l'action de la NA est dépendante de ces deux mécanismes d'action mais aussi d'un dernier mécanisme non enzymatique. En effet, il existe une pompe de transport appelée NAT pour transporteur de NA ou pompe de recapture de NA, qui retire la NA de la fente synaptique sans la dégrader. Le NT pourra ainsi être réutilisé dans des futures transductions ou être dégradé. (15)

La sérotonine est le NT le plus important de la physiopathologie de la dépression. Il possède de multiples récepteurs correspondant à divers effets, rendant son rôle dans la dépression complexe. En effet, les récepteurs 5-HTA1 et 5-HT4 induisent un effet antidépresseur une fois activés, tandis que les récepteurs 5-HTA2, 5-HT2C et 5-HT7 doivent être bloqués afin d'induire cet effet. Enfin, une diminution des taux de sérotonine engendre des risques plus élevés de développer une dépression. (52)

La synthèse de la sérotonine débute avec le tryptophane. Une première réaction enzymatique avec la tryptophane hydroxylase permet la formation de 5-hydroxytryptophane (5-HTP). Ensuite, l'enzyme 5-HTP décarboxylase permet d'obtenir la sérotonine. Concernant le catabolisme, la sérotonine subit une première réaction enzymatique par une MAO afin d'obtenir le 5-hydroxyindole acétaldéhyde. Par la suite, une deuxième réaction par l'aldéhyde déshydrogénase, ce qui donne de l'acide-5-hydroxyindole acétique. (53)

La dopamine est un NT impliqué dans le système de récompense, mais aussi responsable de la motivation et de la réactivité aux stimulus. Ses perturbations provoquent de l'anhédonie et la dépression. Celles-ci sont en lien avec une réponse striatale atténuée à la récompense en plus d'une perturbation dopaminergique. Chez les patients souffrant de dépression, il y a une plus faible liaison du transporteur à la dopamine et des dysfonctionnements des circuits de la récompense et du système dopaminergique mésolimbique. (52)

Le métabolisme de la dopamine débute avec la L-tyrosine qui subit une première réaction enzymatique avec la tyrosine hydroxylase afin d'obtenir la L-dihydroxyphénylalanine ou L-DOPA. Par la suite, la DOPA décarboxylase provoque une deuxième réaction enzymatique pour donner la dopamine. Concernant le catabolisme, plusieurs enzymes sont impliquées. Tout d'abord, la MAO permet la formation d'acide dihydroxyphénylacétique, qui est ensuite catabolisé par la COMT afin d'obtenir l'acide homovanillique. Cependant, la dopamine peut également être directement catabolisée par la COMT afin d'obtenir la 3-méthoxytyramine, puis deux réactions enzymatiques par la MAO et l'aldéhyde déshydrogénase permettent d'obtenir l'acide homovanillique. (54)

D'autres molécules peuvent être impliquées dans la physiopathologie de la dépression. Le rôle de l'acétylcholine est assez controversé. Son augmentation au niveau central peut provoquer une humeur dépressive, mais une autre étude a montré une diminution dans l'hippocampe chez

le rat déprimé. Ainsi, la communauté scientifique n'est pas en accord sur l'implication précise de l'acétylcholine dans la dépression. (52)

Le glutamate pourrait également être impliqué dans la physiopathologie de la dépression. En effet, il s'agit du principal NT excitateur impliqué significativement dans la dépression et il rentre en jeu dans l'action des antidépresseurs. Une augmentation de ses concentrations plasmatiques et cérébrales sont retrouvées chez les patients déprimés. Son inhibition de sa libération peut supprimer les effets du stress chronique sur l'atrophie dendritique de l'hippocampe ce qui provoque une amélioration de l'humeur dépressive. (52)

Certaines zones du cerveau sont observées par la communauté scientifique du fait de leur hypothétique implication dans la physiopathologie de la dépression. Ces zones sont le cortex subgénéral (la partie la plus ventrale du cortex cingulaire antérieur), l'insula antérieure et le cortex médial préfrontal. Ces zones jouent un rôle dans l'émergence, la persistance et la résolution d'un épisode dépressif. Les chercheurs avancent l'hypothèse d'un modèle dans lequel la dépression résulte d'une sensibilité accrue aux retours sociaux négatifs, indiquant une difficulté, en situation de stress, à allouer des ressources attentionnelles de manière adaptée au monde interne et externe. La dépression affecterait la dynamique de réseaux cérébraux impliqués dans la régulation émotionnelle, le contrôle cognitif et la référence à soi. (44)

D'autres régions cérébrales semblent être impliquées dans la physiopathologie de la dépression ; il s'agit de l'amygdale, l'hippocampe, le striatum ventral et le thalamus. Avec le cortex préfrontal et cingulaire, ces zones forment le circuit neuronal de la dépression. L'hippocampe est une des seules régions du cerveau adulte capable de neurogenèse. L'hypothèse neurogénique de la dépression postule que la diminution de la production de nouvelles cellules granulaires dans le gyrus denté de l'hippocampe est liée à la physiopathologie de la dépression et que l'augmentation de la neurogenèse de l'hippocampe est nécessaire aux effets comportementaux des traitements antidépresseurs. (55)

Une des hypothèses avancées dans la physiopathologie de la dépression est l'hypothèse des neurotrophines. La dépression serait due à un dysfonctionnement de la neurogenèse dans les régions cérébrales de la cognition et de l'émotion. L'expression des facteurs de croissance neuronaux, aussi appelés neurotrophines, serait diminuée si présence d'un facteur de stress. Les neurotrophines sont des protéines qui induisent le développement, la survie et la différenciation

des neurones. La diminution du soutien neurotrophique en lien avec le stress réduirait la neurogenèse de l'hippocampe et provoquerait une atrophie neuronale et une perte de cellules gliales. Un traitement antidépresseur pourrait restaurer cela via la régulation positive des facteurs de croissance neuronaux. Le Brain Derived Neurotrophic factor (BDNF) est le facteur de croissance le plus présent dans le SNC. Le BDNF régule la survie et le développement du système nerveux au cours de la vie. En effet, il régule les fonctions cognitives grâce à sa capacité à moduler la croissance des neurites, la survie neuronale, la différenciation, la croissance et le guidage des dendrites et des axones, la potentialisation à long terme, la plasticité synaptique et la libération de NT. Cette hypothèse repose sur le lien entre des niveaux plus faibles de BDNF et une fréquence élevée de dépression, une perte neuronale, une atrophie corticale et une symptomatologie dépressive. Également, l'hypothèse repose aussi sur le fait que la restauration du BDNF soit liée à la prise d'antidépresseurs. En effet, les antidépresseurs augmentent les niveaux d'ARNm du BDNF dans l'hippocampe. Cette augmentation nécessite une administration chronique ce qui expliquerait le délai d'action nécessaire des antidépresseurs. Cependant, les études révèlent des résultats contradictoires et non concluants pour le moment. (55,56)

Néanmoins, d'autres hypothèses existent pour expliquer cette pathologie. Un trouble de l'axe HPA avec notamment le cortisol peut également rentrer dans la physiopathologie de la dépression, par le même mécanisme que l'anxiété comme expliqué en amont. En effet, des niveaux élevés de glucocorticoïdes sécrétés par les glandes surrénales à la suite de situations stressantes ont été associés à des lésions neuronales. (28,57)

La physiopathologie de la dépression peut aussi être liée à une réponse inflammatoire. En effet, les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha et l'interleukine 6 possèdent des concentrations plus élevées chez les patients atteints de dépression. Les cytokines pro-inflammatoires interfèrent avec le système immunitaire et les voies de signalisation neuroendocrinienne qui provoquent l'activation de l'HPA, impliqué dans la physiopathologie de la dépression comme expliqué précédemment. (57)

Également, l'augmentation des concentrations des espèces réactives de l'oxygène dites ROS dans le SNC ont été associées au développement de plusieurs maladies psychiatriques comme la dépression.

L'hypothèse d'un déséquilibre du microbiote intestinal existe aussi dans la physiopathologie de la dépression. Chez les patients souffrant de troubles dépressifs, une dysbiose intestinale est fréquemment retrouvée. L'implication de la flore intestinale dans le développement de la dépression est envisagée, notamment avec la découverte de l'axe intestin-cerveau qui se manifeste au travers de quatre voies de communications ; sanguine, endocrine, immunitaire et neuronale. Plusieurs phénomènes peuvent provoquer un déséquilibre et engendrer une dysbiose intestinale comme du stress, des infections, bactériennes, parasitaires, virales, des facteurs environnementaux, l'alimentation, les médicaments, l'alcool, les déséquilibres hormonaux, le sport intensif. (58)

Un déséquilibre sur le long terme augmente le risque de développement de certaines maladies d'ordre métaboliques, digestives, immunitaires, neurologiques et psychiatriques comme la dépression. En effet, une dysbiose peut provoquer des réactions inflammatoires avec une augmentation de la production de cytokines, de zonulines (ces dernières sont retrouvées en excès chez les patients souffrant de dépression), une hyperactivité de l'axe corticotrope et donc une augmentation du taux de cortisol, une perturbation de la neurotransmission accompagnée d'une altération de la production de NT comprenant une diminution des concentrations de dopamine, NA et de sérotonine, phénomène retrouvé chez les patients souffrant de dépression. (58)

## 6. Prise en charge

### a. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont recommandés dans la prise en charge des états dépressifs modérés et sévères. Ils ne sont pas recommandés en cas d'épisodes dépressifs légers ou de syndrome dépressif non caractérisé. Une écoute attentive et un soutien psychologique sont à appliquer face à ces patients (59).

i. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Cette classe d'antidépresseurs est recommandée en première intention dans les épisodes dépressifs modérés à sévères. Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les différentes spécialités existantes. (59,60)

Les effets indésirables principaux sont des nausées, des dysfonctions sexuelles, une prise de poids. A l'exception du Citalopram et de l'Escitalopram, les ISRS sont des inhibiteurs du cytochrome P450 (CYP450), la Fluvoxamine, la Paroxétine et la Fluoxétine étant ceux avec la plus grande capacité d'inhibition. Ainsi, médecin et pharmacien doivent prêter attention aux potentielles interactions médicamenteuses induites par ce phénomène. Également, le Citalopram et l'Escitalopram peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT, cela a des conséquences sur les posologies maximales d'utilisation et sur les interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT. (60)

DCI	Spécialités
Citalopram	SEROPRAM <sup>®</sup>
Escitalopram	SEROPLEX <sup>®</sup>
Fluoxétine	PROZAC <sup>®</sup>
Fluvoxamine	FLOXYFRAL <sup>®</sup>
Paroxétine	DEROXAT <sup>®</sup> , DIVARIUS <sup>®</sup>
Sertraline	ZOLOFT <sup>®</sup>
Vortioxétine	BRINTELLIX <sup>®</sup>

Tableau 2 : ISRS disponibles dans le traitement de la dépression (39)

ii. Les inhibiteurs de la recapture de la NA et de la sérotonine

Cette classe comprend deux types d'antidépresseurs ; les antidépresseurs tricycliques et les non tricycliques (45).

Les antidépresseurs tricycliques sont également appelés imipraminiques car ils dérivent de l'imipramine. Ils sont indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés modérés à sévères en deuxième et troisième intention après échec des autres catégories d'antidépresseurs



(les ISRS et IRSNa). Cette classe d'antidépresseur a des effets noradrénergiques, sérotoninergiques, anticholinergiques centraux et périphériques, et alpha-adrénergiques à forte dose. (39,45,60)

Les effets indésirables des antidépresseurs tricycliques sont majoritairement liés à leur composante anticholinergique. Ils provoquent ainsi de la sécheresse buccale, de la rétention urinaire, des troubles du rythme. (60)

DCI	Spécialités
Amitriptyline	ELAVIL <sup>®</sup> , LAROXYL <sup>®</sup>
Amoxapine	DEFANYL <sup>®</sup>
Clomipramine	ANAFRANIL <sup>®</sup>
Dosulépine	PROTHIADEN <sup>®</sup>
Doxépine	QUITAXON <sup>®</sup>
Imipramine	TOFRANIL <sup>®</sup>
Maprotiline	LUDIOMIL <sup>®</sup>
Trimipramine	SURMONTIL <sup>®</sup>

Tableau 3 : Antidépresseurs tricycliques disponibles dans le traitement de la dépression (39)

Les antidépresseurs non tricycliques sont indiqués dans les épisodes modérés à sévères en première intention. Parmi eux, nous avons la Venlafaxine qui est indiquée dans les épisodes dépressifs majeurs en curatif ou en prévention des récurrences dans le trouble dépressif récurrent. (34,59,60)

Les effets indésirables fréquents des IRSNa sont les troubles digestifs, sexuels, la sédation, l'hyponatémie, les troubles cardiaques comprenant l'hypertension artérielle, de la tachycardie et des troubles du rythme. (60)

DCI	Spécialité
Duloxétine	CYMBALTA <sup>®</sup>
Milnacipran	MILNACIPRAN <sup>®</sup>
Venlafaxine	EFFEXOR <sup>®</sup>

Tableau 4 : IRSNa disponibles dans le traitement de la dépression (39)

iii. Les inhibiteurs de la dégradation de la noradrénaline et de la sérotonine

Cette catégorie d'antidépresseur est également appelée inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Ils peuvent être non sélectifs ou sélectifs de l'isoforme<sup>7</sup> A (IMAO A). Ils vont induire une augmentation de la concentration cérébrale en adrénaline, dopamine, NA et sérotonine. Ils sont indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs seulement après échec d'un ISRS ou IRSNa. (45,60)

Le Moclobémide MOCLAMINE<sup>®</sup> est un antidépresseur IMAO A. Il est sélectif de la monoamine oxydase A qui métabolise surtout la sérotonine et la NA. (39)

Les IMAO non sélectifs inhibent la monoamine oxydase de type A et de type B (qui métabolise la dopamine). Ils ont ainsi une action sur le système sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique. Nous pouvons citer l'Iproniazide MARSILID<sup>®</sup> comme exemple. (39)

iv. Les autres classes d'antidépresseurs disponibles

Cette catégorie inclut des antidépresseurs avec des mécanismes d'action plus complexes.

La Miansérine est indiquée dans le traitement de première intention des troubles dépressifs caractérisés modérés à sévères. C'est un antidépresseur tricyclique, sédatif et anxiolytique, il est antagoniste des récepteurs H1 et alpha 2 (ce qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique). Cette molécule augmente la libération de NA centrale et inhibe faiblement sa recapture. Elle est intéressante en cas de troubles du sommeil associés. (39,60)

La Mirtazapine NORSET<sup>®</sup> est un antidépresseur sédatif qui possède les mêmes indications que la Miansérine. Elle augmente la neurotransmission sérotoninergique et noradrénergique centrale par son effet antagoniste des récepteurs alpha 2. Cette molécule est également un antagoniste des récepteurs 5HT2 et 5HT3. (39,60)

---

<sup>7</sup> Les isoformes d'une protéine représentent les diverses variations de celle-ci à partir d'un même gène.

Tianeptine STABLON<sup>®</sup> est indiqué dans la prise en charge des épisodes dépressifs mais en troisième intention du fait du risque d'abus, d'usage détourné et de dépendance. Cette molécule n'a pas un mécanisme d'action clairement défini, mais il semble que la molécule soit un inducteur de la recapture présynaptique de la sérotonine. (39,60)

Agomélatine VALDOXAN<sup>®</sup> est indiqué dans la prise en charge des épisodes dépressifs mais en troisième intention du fait du risque de toxicité hépatique. Cette molécule agit sur les récepteurs mélatoninergiques. C'est un agoniste des récepteurs MT1 et un antagoniste des récepteurs 5HT2C. Elle agit sur le sommeil par l'amélioration de l'endormissement et la qualité de sommeil par la synchronisation des rythmes circadiens. Elle possède une action antidépressive modeste et sur du court terme, de plus, il n'y a pas de preuve sur la prévention des rechutes. (39,60)

#### b. Les autres traitements disponibles

La Quétiapine est un antipsychotique atypique. Elle peut être utilisée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez les patients qui répondent de façon insuffisante à une monothérapie antidépressive, mais aussi dans les formes psychotiques de la dépression. (39,60)

La Cyamémazine TERCIAN<sup>®</sup> est un antipsychotique dérivant de la phénothiazine qui peut être utilisé dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs en association avec un antidépresseur. L'Olanzapine (ZALASTA<sup>®</sup>, ZYPREXA<sup>®</sup>) et la Quétiapine XEROQUEL<sup>®</sup> peuvent être utilisées dans les mêmes situations. (39)

Selon la situation, des hypnotiques et des anxiolytiques peuvent être prescrits. (39)

#### c. Prise en charge de la dépression en cas de grossesse

En cas de prévision de grossesse et de prise d'antidépresseur concomitante, il faut tout d'abord vérifier que l'antidépresseur soit indispensable et si une prise en charge non médicamenteuse est possible. Si la patiente doit absolument poursuivre un traitement antidépresseur, celui-ci doit être administré à dose minimale efficace, et il faut limiter le plus possible les associations de

psychotropes. De plus, selon les situations, il faut reconsidérer la grossesse si la pathologie est mal équilibrée ou si le traitement est trop lourd. (61)

Si la grossesse a déjà débuté, il ne faut pas stopper brutalement l'antidépresseur. Comme expliqué dans le paragraphe précédent, il faut s'assurer que l'antidépresseur ne soit pas facultatif ou remplaçable par des traitements non médicamenteux. Si le traitement est indispensable, il faut le poursuivre. La posologie peut être augmentée si besoin, la santé mentale de la femme enceinte ne doit pas être dégradée. Également, il ne faut pas systématiquement diminuer les posologies en amont de l'accouchement. En effet, cela présente un risque de décompensation maternelle. Il ne faut pas associer des médicaments psychotropes de même classe, et de préférence il faut se limiter à un seul psychotrope. Il est primordial de comprendre qu'une pathologie déséquilibrée serait plus préjudiciable qu'un traitement antidépresseur. La dépression non traitée augmente le risque de naissance prématurée et de petit poids de naissance. (61)

En cas de grossesse, il faut privilégier les ISRS à l'exception de la Paroxétine. En effet, ce dernier expose à des risques de malformations cardiovasculaires comme une communication interventriculaire et interauriculaire. Le reste des risques encourus au cours de la grossesse est détaillé en amont dans la section détaillant les traitements de l'anxiété. Concernant les IRSNa, la Duloxétine et la Venlafaxine peuvent être utilisées. Un antidépresseur imipraminique peut également être utilisé, comme l'Amitriptyline et la Clomipramine. Cependant, les nouveau-nés de mères traitées par imipraminique vont montrer des manifestations atropiniques qui seront cardiaques et digestives. (59,61)

#### d. Prise en charge de la dépression en cas d'allaitement

La Paroxétine et la Sertraline sont les ISRS les plus étudiés dans l'allaitement. Leur passage dans le lait maternel est très faible et leur concentration plasmatique chez les nouveau-nés allaités est faible, voire indétectable. A ce jour, il n'y a pas d'effet indésirable recensé chez les nouveau-nés. (61)

#### e. La psychothérapie

La psychothérapie est recommandée en première intention dans le traitement des épisodes dépressifs légers. Elle accompagne les traitements médicamenteux dans les épisodes dépressifs modérés à sévères. La TCC et la thérapie interpersonnelle sont les seules à avoir démontré leur efficacité dans les formes légères à modérées. La TCC est un traitement de court à moyen terme qui s'occupe de la gestion de la crise en cours. Ce type de thérapie cherche à modifier les comportements et les pensées qui sont responsables des épisodes dépressifs. La thérapie se déroule sur quelques mois et aide les patients atteints d'un épisode dépressif léger à modéré et prévient également le risque de rechute. (59,62)

La psychothérapie psychanalytique analyse les éléments qui ont empêché l'évolution harmonieuse du patient, ce qui a provoqué un schéma de vie inadapté (enfance, éducation...). Cela permet de modifier les attitudes négatives face à ces événements marquants. La durée de cette thérapie est plutôt longue. Elle est débutée lorsque la phase aiguë de l'épisode dépressif est passée. (62)

#### f. Mesures hygiéno-diététiques

Il est recommandé, dans le cadre de la prise en charge de la dépression, de maintenir les activités habituellement appréciées par le patient. La pratique d'une activité sportive régulière est aussi bénéfique sur le bien-être. Il est également nécessaire d'avoir une bonne hygiène de sommeil et d'accompagner le patient sur ce versant. Une alimentation équilibrée, et des interactions sociales sont également recommandées. La consommation d'alcool, de tabac et de toute autre drogue est à limiter, il faut également accompagner le patient sur le plan addictologique si nécessaire. (63)

#### g. Les plantes disponibles dans le traitement de la dépression

Les principales plantes utilisées dans la prise en charge de la dépression sont le millepertuis perforé *Hypericum perforatum* et le safran *Crocus sativus L.*, que nous détaillerons progressivement au cours de cet écrit.

Le coquelicot a également été étudié afin d'évaluer son activité antidépressive. Bien que des études avancent son efficacité, d'autres sont nécessaires afin de confirmer cette hypothèse. (64)

La rhodiola *Rhodiola rosea L.* est une plante adaptogène avec des propriétés anxiolytiques et antidépressives. Elle pourrait ainsi être utilisée dans la prise en charge de l'anxiété et de la dépression. (65,66)



**DEUXIÈME PARTIE**  
**LE MILLEPERTUIS PERFORÉ**





## II. Le Millepertuis perforé

### A. Introduction

Le millepertuis perforé (*Hypericum perforatum*) est une plante originaire d'Europe, d'Amérique du Nord et de l'Ouest de l'Asie qui s'est répandue dans le reste du monde avec l'agriculture. Du fait de sa culture, la plante est désormais retrouvée dans d'autres parties du monde comme l'Inde, l'Afrique du Sud, l'Océanie, et l'Amérique du Sud. Bien que considéré comme une mauvaise herbe dans certaines régions du monde, il est utilisé depuis l'antiquité pour traiter divers troubles psychiatriques et notamment la dépression. (67)



Figure 2 : *Hypericum perforatum* (68)

Le millepertuis est étudié pour diverses indications comme ses propriétés antiparkinsoniennes, son activité anticonvulsive ou dans le traitement de la démence. Des études sur les addictions notamment à la nicotine et l'alcoolisme chez les rats permettent également de démontrer l'utilisation du millepertuis dans ces indications. *H.perforatum* possède également des propriétés antioxydantes, antivirales, antibactériennes, hypocholestérolémiantes, cicatrisantes, antifongiques, anti-inflammatoires et antipaludéennes. Pour finir, plusieurs études sur des souris ont permis de démontrer l'effet anxiolytique du millepertuis. (67)

## B. Description botanique de *H.perforatum*

Il existe presque 500 espèces différentes appartenant au genre *Hypericum*. Ces espèces peuvent vivre partout sur Terre à l'exception des zones désertiques arides, des zones de basse altitude à climat tropical et les pôles Nord et Sud. (67)

Règne	Plantae
Sous-règne	Viridiplantae
Infra-règne	Streptophyta
Clade	Spermatophyta
Sous-Classe	Magnoliidae
Super-Ordre	Rosanae
Ordre	Malpighiales
Famille	Hypericaceae
Genre	<i>Hypericum</i> L.
Espèce	<i>Hypericum perforatum</i> L.
Sous-espèce	<i>Hypericum perforatum</i> subsp. <i>perforatum</i> et <i>Hypericum perforatum</i> subsp. <i>veronense</i>

Tableau 5 : Classification de *Hypericum perforatum* (68)

*H.perforatum* se présente sous la forme d'un arbuste pouvant mesurer jusqu'à 80 cm de hauteur. Ses feuilles sont vertes, de forme oblongue et ovale à linéaire, sessiles et opposées. (67,68)

Les tiges sont cylindriques et dépourvues de trichomes. Elles poussent verticalement et ont des ramifications dans la pousse supérieure. Les tiges possèdent deux lignes saillantes qui sont présentes sur l'intégralité de celles-ci. (68)

Les fleurs ont des verticilles floraux qui sont une caractéristique des angiospermes. Elles sont disposées en panicules et elles possèdent un calice de cinq sépales verts et cinq pétales couleur jaune d'or. Les fleurs ont également une quinzaine d'étamines en trois faisceaux. Elles fleurissent à partir de juin jusqu'au début de l'automne. (67,68)



*Figure 3 : Fleur de Hypericum perforatum (68)*



*Figure 4 : Fleur de Hypericum perforatum, vue sur les sépales (68)*

Le fruit est une capsule à trois loges, de forme ovale qui est deux fois plus long que le calice. Il produit de multiples graines noires facilement récoltables. (68,69)

Le millepertuis possède plusieurs types de glandes ; des glandes translucides, des glandes sombres et des canaux sécrétoires. Les glandes sombres sont aussi connues sous le nom de nodules ou nodules noirs. Ce sont les glandes les plus importantes de la plante. (70)

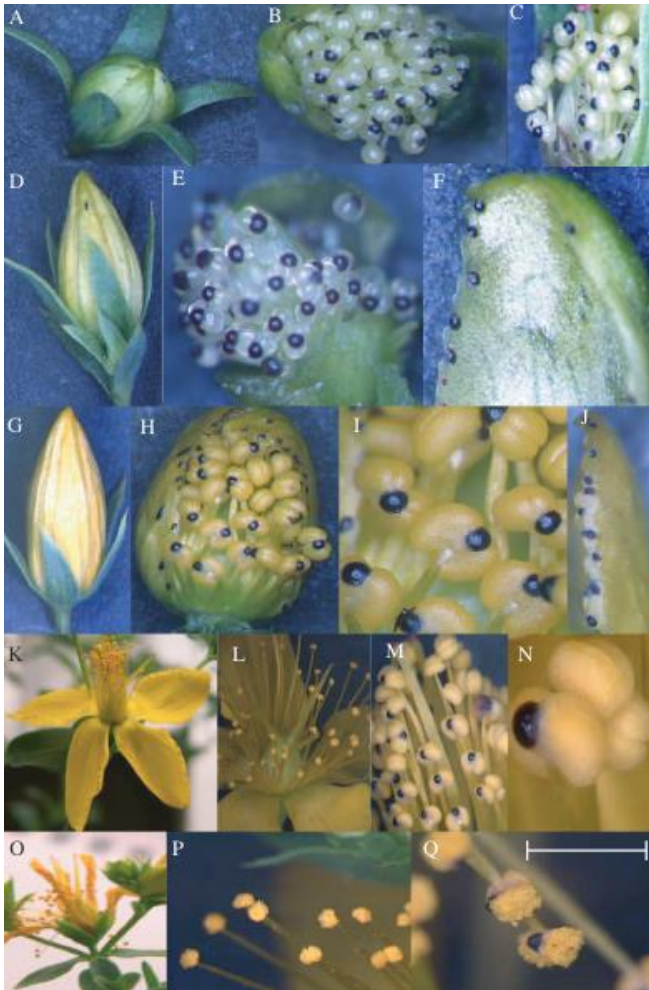


Figure 5 : Photos de glandes sombres sur différentes parties de *H.perforatum* (70)

Les glandes claires ou translucides sont situées sur les feuilles, les sépales et les pétales. (71)

### C. Aspects phytochimiques

Le millepertuis produit différentes catégories de métabolites secondaires incluant des dérivés atypiques de types phloroglucinol et naphtodianthrones. Le millepertuis contient notamment d'autres dérivés plus communs appartenant notamment à la classe des flavonoïdes communs, des tanins condensés, des xanthones. (72)

Dans le genre *Hypericum*, il y a 101 phloroglucinols, chromanes et chromènes prénylés recensés à ce jour, 35 acylphloroglucinols dimères, 235 acylphloroglucinols polycycliques polyprénylés (PPAP), 25 benzophénones simples et 33 adultes phloroglucol-terpène. (73)

Les acylphloroglucinols polycycliques (PPAP) constituent des métabolites importants de cette plante. Leur large diversité est la conséquence d'une multitude de facteurs comme les groupes fonctionnels, les variations stéréochimiques et la présence d'une chaîne latérale prényl ou géranyl dont la position peut varier en fonction des molécules. Ce sont les composés les plus représentés dans le genre *Hypericum* avec près de 50% du total des composés décrits. (73)

#### 1. Hypéricine

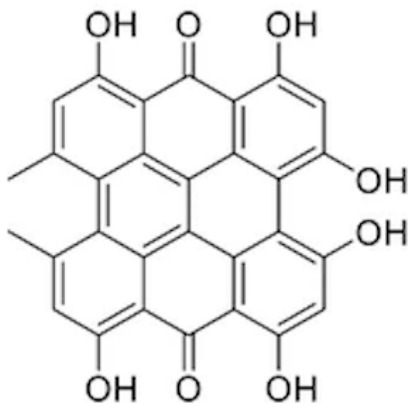


Figure 6 : Formule semi-développée de l'hypéricine (67)

L'hypéricine est une naphthodiantrone<sup>8</sup> majeure de *H.perforatum*. Des teneurs de l'ordre de 0,08% à 0,1% sont généralement rapportées dans la masse fraîche de la plante. Ce composé fait partie des molécules actives du millepertuis. (72,74)

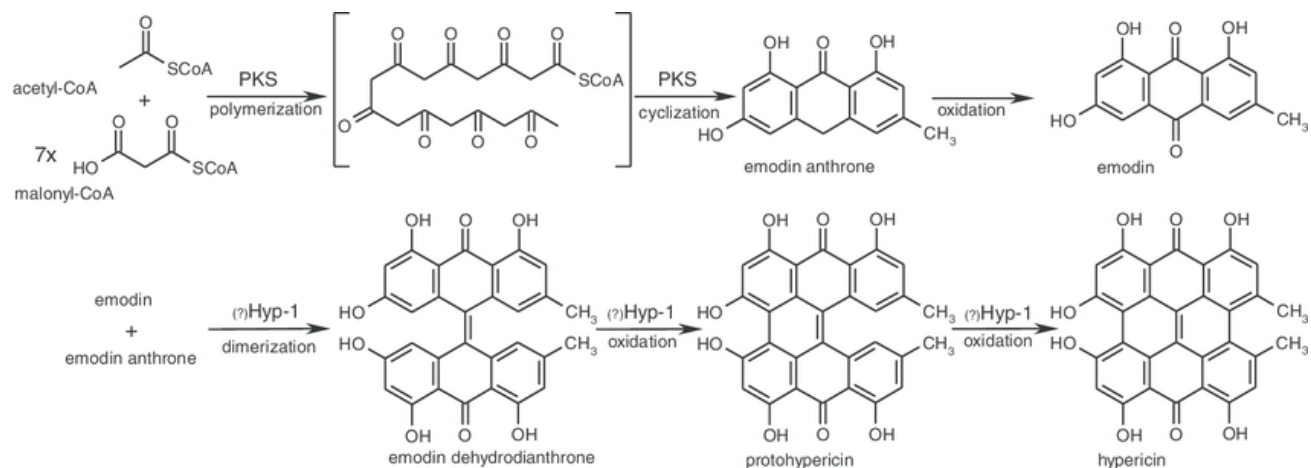


Figure 7 : Biosynthèse de l'hypéricine (75)

La synthèse de l'hypéricine se situe dans les glandes sombres et nécessite la condensation d'émodine et d'émodine anthrone, afin d'obtenir de l'émodine dianthrone. Celle-ci va alors subir une oxydation pour devenir une protopseudohypéricine puis de nouveau une oxydation pour donner de l'hypéricine. Le précurseur de l'émodine anthrone est un composé résultant de la condensation d'une unité acétyl-CoA et de sept unités de malonyl-CoA par une polyketide synthase (PKS). (67,75)

L'hypéricine est un composé de couleur rouge. L'accumulation de celle-ci dans les glandes sombres où elle est stockée, donne la teinte foncée caractéristique de cette partie de la plante. (67,75)

Les concentrations en hypéricine varient selon les changements saisonniers (notamment en lien avec la température), les conditions de reproduction et le moment de la récolte. Ces facteurs impactent le transport de la molécule, les remaniements intracellulaires des produits intermédiaires et finaux, ainsi que l'accumulation dans les glandes sombres. Afin de maintenir une concentration correcte, la culture de *H.perforatum* doit être maintenue dans des habitats

<sup>8</sup> Dérivé de l'antraquinone

adaptés à la qualité de la plante. Il est ainsi nécessaire de minimiser sa culture dans des habitats non adaptés, la propagation de la plante et les variations saisonnières. (67,70)

## 2. Pseudohypéricine

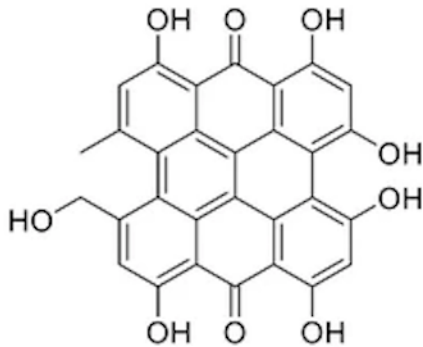


Figure 8 : Structure semi-développée de la pseudohypéricine (67)

Ce composé fait également partie des molécules actives du millepertuis. C'est une naphthodiantrone. (67)

La pseudohypéricine est elle aussi synthétisée et stockée dans les glandes sombres de la plante. Sa biosynthèse suit un modèle similaire à celle de l'hypéricine. L'émodyne se condense avec l'émodyne anthrone pour aboutir à l'émodyne dianthrone, comme pour la formation d'hypéricine. Pour finir, l'oxydation du groupement méthyl de la protohypéricine aboutit à la protopseudohypéricine et la photoactivation de celle-ci donne la pseudohypéricine. L'enzyme responsable de la formation de pseudohypéricine est le même que pour l'hypéricine, Hyp-1. Il y a un pool d'acétyl-CoA présent dans les plastes, il est synthétisé dans les mitochondries puis est transporté dans les chloroplastes. Cependant, il n'y a pas de chloroplaste dans les glandes sombres et peu de mitochondries. Ainsi, seules les étapes allant de la condensation de l'émodyne et de l'émodyne anthrone jusqu'à la formation de pseudohypéricine et d'hypéricine ont lieu dans les glandes sombres. (67,70,75)



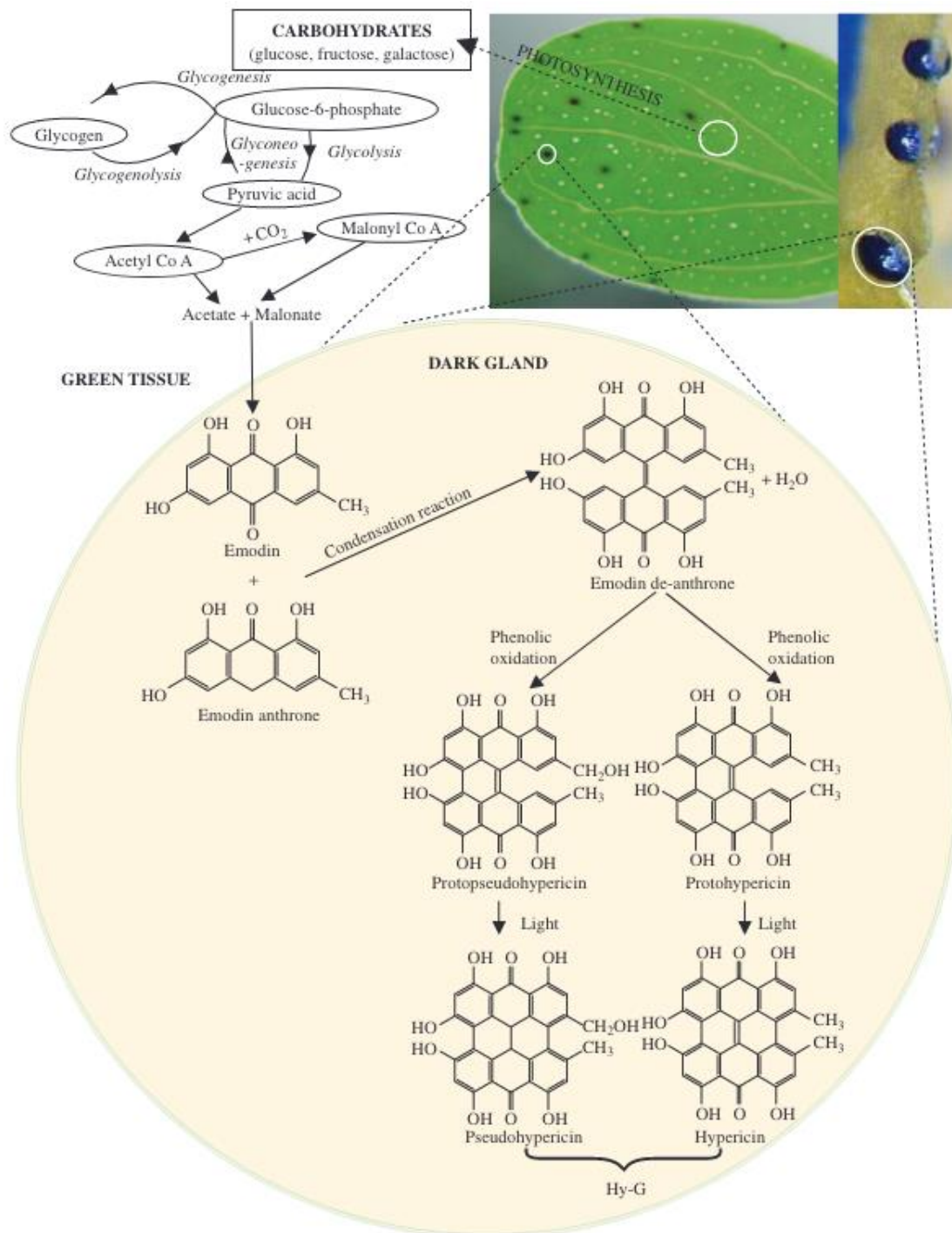


Figure 9 : Voies métaboliques aboutissant à la pseudohypéricine et l'hypéricine (70)

Comme décrit pour l'hypéricine, les concentrations en pseudohypéricine varient également selon les changements saisonniers, les conditions de reproduction et le moment de la récolte. De plus, ses concentrations sont aussi affectées par les infections. De manière générale, la concentration en pseudohypéricine est trois fois supérieure à l'hypéricine (soit environ 0,3%). (67,74)

### 3. Hyperforine

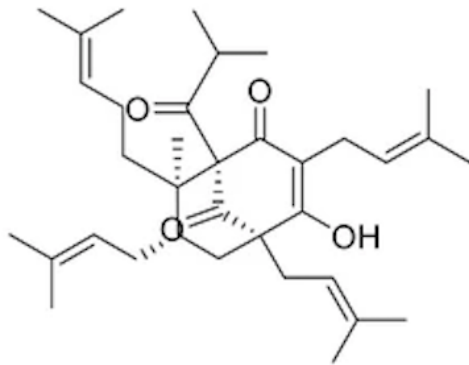


Figure 10 : Structure semi-développée de l'Hyperforine (représentation de Cram) (67)

L'hyperforine est un PPAP lipophile dérivant de l'acylphloroglucinol carbobicyclique. Il s'agit du premier PPAP qui a été identifié. (73,76,77)

L'hyperforine est principalement synthétisée dans les glandes claires, bien qu'elle soit également présente en infime quantité dans les glandes sombres. Elle s'accumule principalement dans le pistil. (67,78)

La biosynthèse nécessite une triple substitution du noyau hyperforine avec 2 diméthyllalyl diphosphate (DMAPP) et une molécule de géranyl diphosphate (GPP). La fermeture du cycle afin d'obtenir le système bicyclique nécessite une attaque électrophile avec une troisième molécule de DMAPP sur la double liaison 2'/3' de la chaîne géranyle. (78)

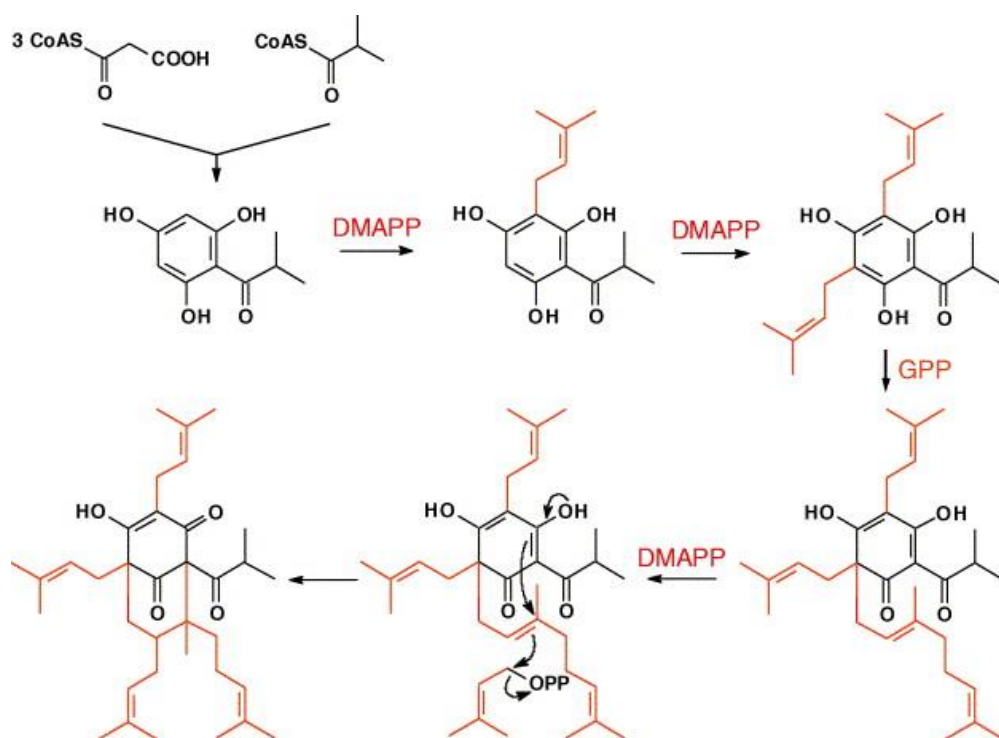


Figure 11 : Biosynthèse de l'hyperforine (78)

Comme l'hypéricine et la pseudohypéricine, les concentrations en hyperforine sont impactées par les changements saisonniers, les conditions de reproduction et le moment de la récolte. L'hyperforine est présente à hauteur de 2 à 4% du poids de la masse fraîche des sommités fleuries. (67,74)

D'autres PPAP plus minoritaires incluant l'adhyperforine, la furoadhyperforine ainsi que deux isomères de furohyperforine ont également été rapportées dans cette espèce.

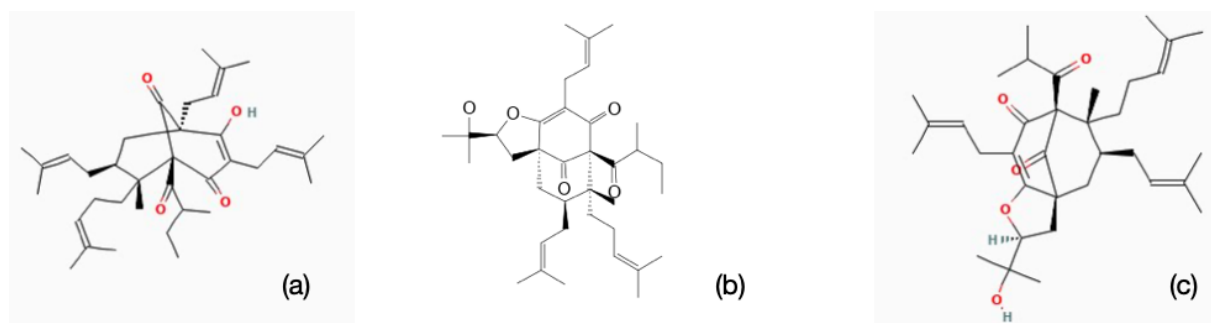


Figure 12 : structure chimique de l'adhyperforine (a), la furoadhyperforine (b) et de la furohyperforine (c) (79–81)

#### 4. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des molécules appartenant aux polyphénols (ce qui signifie qu'ils ont plusieurs groupements phénols) qui sont issus du métabolisme secondaire des plantes. (82)

Les principaux flavonoïdes présents dans *H.perforatum* incluent la quercétine ainsi que plusieurs de ses hétérosides incluant la quercitrine l'hyperoside et la rutine. (67)

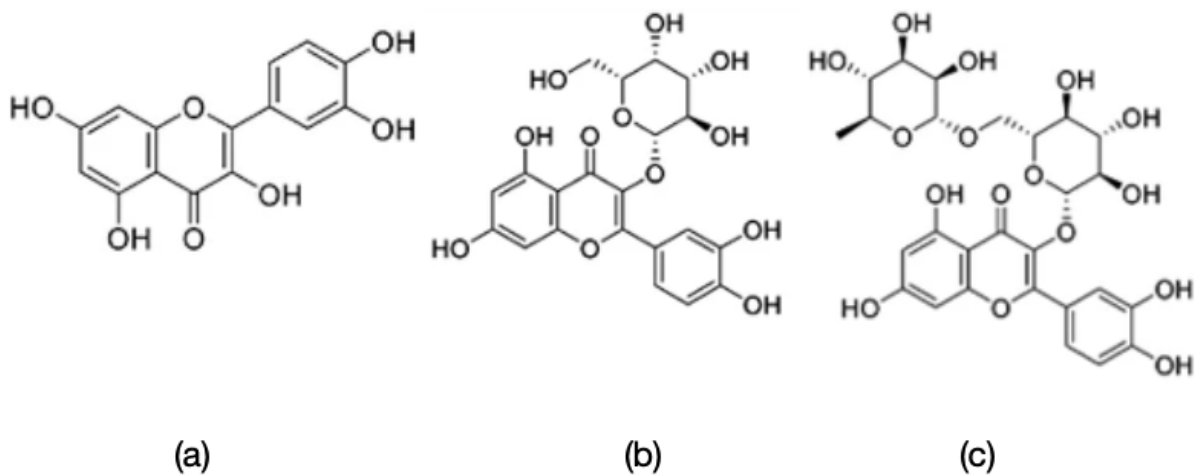


Figure 13 : structure semi-développée de la quercétine (a), de l'hyperoside (b) et de la rutine (c) (67)

L'hyperoside est également un glycosyl de la quercétine. (83)

## D. Pharmacologie et pharmacodynamie<sup>9</sup> du millepertuis et de l'hyperforine

Les antidépresseurs synthétiques augmentent la concentration synaptique d'un ou plusieurs NT en bloquant leur recapture ou leur dégradation. Bien que le mécanisme d'action du millepertuis semble similaire, il n'est pas encore précisément décrit dans la littérature. (67)

L'hyperforine inhiberait de manière non sélective la recapture de la sérotonine, de la dopamine, de la noradrénaline, du GABA mais également de l'acétylcholine dans les préparations synaptosomales. Il s'agirait de la molécule principalement responsable de l'effet antidépresseur du millepertuis. (85)

### 1. Effet du millepertuis sur la dopamine

L'hyperforine est inhibitrice de la recapture synaptosomale de la dopamine. Chez le rat, 10 mg/kg d'hyperforine ont provoqué une augmentation des niveaux extracellulaires de la dopamine au niveau du striatum. Une dose unique de *H.perforatum* permet également l'augmentation des taux extracellulaire de dopamine dans le cortex préfrontal chez le rat. Le mécanisme serait en lien avec une inhibition de la recapture du NT au niveau de la fente synaptique. (86,87)

Le millepertuis va ainsi induire un effet antidépresseur au travers de l'augmentation des concentrations en dopamine. Cependant, il est nécessaire de rappeler que le rôle de signalisation dopaminergique dans la physiologie de la dépression n'est pas encore complètement élucidé. (52)

### 2. Effet du millepertuis sur la noradrénaline

Le millepertuis serait un inhibiteur de la recapture de la NA. Chez le rat, une dose d'hyperforine de 10 mg/kg a permis l'augmentation des niveaux extracellulaires de NA. La recapture de la NA chez le rat est significativement supprimée par l'hyperforine (notamment dans le locus

---

<sup>9</sup> « La pharmacodynamie, décrite comme l'action d'un médicament sur l'organisme, touche la liaison à des récepteurs, les effets de cette liaison et les interactions chimiques. » (84)

coeruleus). La concentration en NA a été augmentée dans le diencéphale après une administration de millepertuis chez le rat. (52,87)

Ainsi, le millepertuis aurait un effet antidépresseur par le biais de l'augmentation des concentrations dans la fente synaptique de NA grâce à l'hyperforine via une inhibition de sa recapture, mais toutes les études ne parviennent pas à le prouver et des incohérences persistent. (52,87)

### 3. Effet du millepertuis sur la sérotonine

La sérotonine est le NT le plus important en ce qui concerne la physiopathologie de la dépression, comme expliqué précédemment (Partie 1, C. 5. Physiopathologie de la dépression).

Plusieurs études ont déjà prouvé que le millepertuis, et surtout l'hyperforine, ont une capacité d'inhibition de la recapture synaptosomale de la sérotonine. En effet, le millepertuis augmente significativement la liaison des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> au niveau du cortex frontal, de l'hippocampe et de l'hypothalamus chez les rats, ce qui provoquerait ainsi un effet antidépresseur. (52)

Dans le striatum du rat, une dose d'hyperforine de 10 mg/kg permet l'augmentation des niveaux extracellulaire de la sérotonine dans la fente synaptique, certainement en lien avec une inhibition de la recapture de ce NT. (87)

Le millepertuis va ainsi augmenter le niveau de sérotonine ce qui permet d'améliorer les symptômes de la dépression. (52)

### 4. Effet du millepertuis sur l'acétylcholine

Chez le rat, de faibles doses d'hyperforine sont capables de stimuler la libération d'acétylcholine au niveau striatal au travers d'un mécanisme encore indéterminé. Des doses élevées vont, quant à elles, inhiber l'absorption synaptique de la choline mais vont également inhiber la libération d'acétylcholine. Le millepertuis peut également réduire le taux de dégradation de l'acétylcholine mais aussi augmenter ses concentrations dans l'hippocampe. En

effet, l'hyperforine libère de l'acétylcholine hippocampique au travers d'un mécanisme d'action indirect dépendant du calcium chez le rat. L'effet de *H.perforatum* sur ce NT semble être dose-dépendant. (52,87,88)

Néanmoins, beaucoup d'études se contredisent concernant le rôle de l'acétylcholine dans la physiopathologie de la dépression. Nous savons que ce NT joue probablement un rôle, mais il n'est pas encore élucidé. (52)

#### 5. Effet du millepertuis sur le glutamate

Le glutamate est le principal NT excitateur du cerveau. Un hyperfonctionnement du système glutaminergique peut survenir en cas de dépression, ainsi, des effets antidépresseurs peuvent être obtenus par la diminution de la neurotransmission glutaminergique centrale. (89)

Des concentrations élevées en glutamate dans le cerveau peuvent inhiber la synthèse de glutathion intracellulaire, ce qui engendre un stress oxydatif et la mort cellulaire. Or, le millepertuis possède un rôle protecteur contre l'effet excitotoxique du glutamate sur les neurones. (90)

Dans les terminaisons cérébrocorticales du rat, l'hypericine inhibe la libération de glutamate au niveau présynaptique. Ceci se produit grâce à une diminution de l'afflux d'ions calcium. De plus, l'hyperforine inhibe la captation synaptosomale du glutamate de manière non compétitive. (89,91)

Donc, le millepertuis diminue significativement la mort cellulaire induite par le glutamate et pourrait induire un effet antidépresseur par des modifications de la libération de NT. D'autant plus que la plupart des antidépresseurs utilisés cliniquement ne sont que faiblement inhibiteurs de l'absorption du glutamate. Cependant, le rôle de la signalisation glutaminergique dans la physiopathologie de la dépression reste aujourd'hui controversé et de multiples études avancent une amélioration de l'état de patients dépressifs à la suite d'une augmentation ou d'une diminution des niveaux de glutamate. (52,89,91)

## 6. Effet du millepertuis sur le GABA

L'hyperforine est un inhibiteur puissant de la captation synaptosomale du GABA, et ce, de manière non compétitive chez la souris. La plupart des antidépresseurs utilisés cliniquement ne sont que des faibles inhibiteurs de l'absorption du GABA. Il est cependant pertinent de rappeler que l'activité antidépressive du GABA n'est pas encore prouvée. (91)

## 7. Effet du millepertuis sur l'inflammation

Le millepertuis a également un impact sur les biomarqueurs de l'inflammation. Comme expliqué précédemment (Partie 1, C. 5. Physiopathologie de la dépression), ces marqueurs ont un impact dans la physiopathologie de la dépression. Chez des rats traités avec du millepertuis, nous remarquons une concentration moindre d'interleukine 6 (IL-6) et de TNF-alpha. En effet, l'effet anti-inflammatoire du millepertuis est dose dépendant et permet l'inhibition de l'expression de l'ARNm du TNF-alpha et de IL-6 ce qui empêche leur libération. La dépression étant associée à une réponse inflammatoire avec une augmentation de IL-6 et du TNF-alpha, l'effet antidépresseur de *H.perforatum* pourrait être en lien avec cet effet anti-inflammatoire. De plus, ces deux cytokines augmentent dans des situations de stress chronique et imprévisible induites sur des rats. Le millepertuis est également capable de moduler l'activité des enzymes chargées de prévenir les dommages engendrés par les ROS. Le millepertuis a augmenté l'activité de la glutathion peroxydase dans l'hippocampe, et des doses élevées ont permis d'augmenter l'activité de la superoxyde dismutase et de la catalase, là aussi dans l'hippocampe. (57,90,92,93)

## 8. Effets de *H.perforatum* sur la plasticité neuronale

L'association entre la plasticité neuronale et l'activité de l'hippocampe dans la dépression a été décrite pour la première fois en 2013. La plasticité neuronale se définit par la capacité des neurones à s'adapter aux stimuli extrinsèques et intrinsèques. *H.perforatum* a permis la croissance des neurites sur des neurones différenciées de l'hippocampe de souris. Le millepertuis pourrait ainsi avoir des propriétés neurotrophiques qui seraient bénéfiques dans le cadre de la prise en charge de la dépression. (90)



## 9. Effets de *H.perforatum* sur TRPC6

TRPC6 est un canal ionique situé sur la membrane plasmique. Il permet le transport des ions sodium et calcium notamment au niveau des neurones. L'hyperforine induit l'ouverture de ces canaux ioniques. Cette stimulation nécessite un traitement chronique. L'ouverture de TRPC6 provoque l'augmentation des concentrations cytoplasmiques en sodium et calcium. Les transporteurs de NT fonctionnent selon un gradient de concentration, et l'augmentation de la quantité de sodium altère ce gradient et aboutit à l'inactivation des transporteurs. Par ailleurs, l'augmentation de la concentration cytoplasmique de sodium pourrait dissiper le gradient de pH au niveau des vésicules du cytosol. Ceci provoque alors une augmentation de la libération du contenu vésiculaire dans le cytosol. Ainsi, lors de la libération des vésicules en dehors du milieu cellulaire, une quantité moindre de NT est libérée. L'hyperforine ne serait donc pas un inhibiteur direct de la recapture des NT, mais possède une action antidépressive indirecte. (76,94)

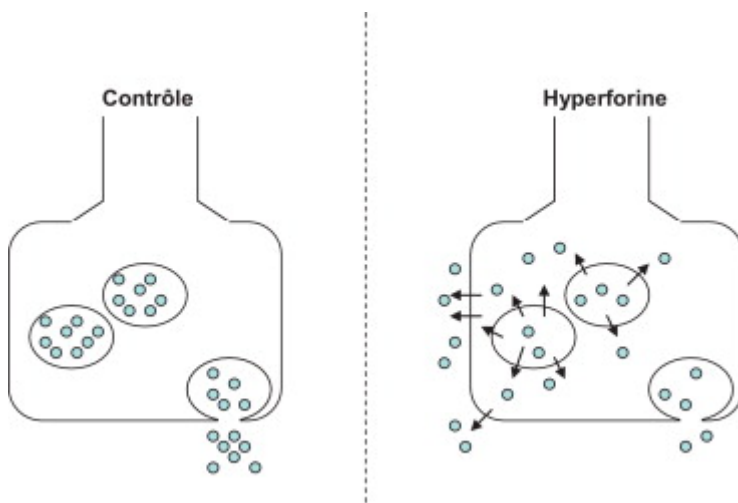


Figure 14 : effet de l'hyperforine sur les neurones et la libération de vésicules (76)

## E. Pharmacocinétique<sup>10</sup> des actifs du millepertuis

La demi-vie de l'hyperforine chez l'Homme est d'environ 20 heures et sa pharmacocinétique est linéaire. L'hyperforine et les flavonoïdes passent la barrière hématoencéphalique. L'absorption de l'hypericine est retardée, elle débute deux heures après son administration par voie orale. (95,96)

Cependant, l'hyperforine est un important inducteur des isoenzymes des cytochromes et des P-gp. En effet, la molécule active le récepteur PXR, ceci engendre une expression accrue de multiples gènes responsables de la conjugaison, l'oxydation et le transport des médicaments dans l'organisme. L'hypericine est ainsi un inducteur du CYP3A4 et du CYP1A2. L'induction de ces cytochromes est responsable de nombreuses interactions médicamenteuses qui nécessitent des précautions lors de l'usage clinique de *H.perforatum*. (97,98)

---

<sup>10</sup> « La pharmacocinétique, décrite parfois comme l'action de l'organisme sur un médicament, se réfère au devenir du médicament, depuis son entrée jusqu'à sa sortie de l'organisme, l'évolution en fonction du temps de son absorption, sa biodisponibilité, sa distribution, son métabolisme et son excrétion. » (84)

## F. Études in vivo chez l'animal

Le stress chronique et imprévisible permet d'induire un état dépressif chez les rongeurs dans les études cliniques. Différents modèles ont pu être employés afin d'étudier l'efficacité de *H.perforatum* sur l'amélioration des symptômes dépressifs. L'hyperforine permet d'inverser les comportements dépressifs induits mais également l'amélioration des capacités cognitives des souris stressées. En effet, à des doses allant de 2,5 à 5 mg/kg, l'hyperforine a permis une inversion des comportements dépressifs dans le test de suspension caudale<sup>11</sup> et le test de nage forcée<sup>12</sup>. Ces résultats se reflètent également dans les études sur les rats soumis au test de nage forcée avec une diminution du temps d'immobilité. (101–103)

Chez des rats soumis au test de nage forcée, une administration de millepertuis comprise entre 250 et 500 mg/kg per os a permis une augmentation des taux cérébraux des 3 monoamines et a permis une réduction du temps d'immobilité lors de ce test. (52,104)

Le millepertuis permet également une diminution dose dépendante des taux de corticostérone et de TNF-alpha dans l'hippocampe et dans le sérum des rats soumis à un stress chronique et imprévisible. Pour rappel, le TNF-alpha est une cytokine influençant les changements inflammatoires qui sont induits par le stress. De plus, le millepertuis permet également une diminution significative des taux d'IL-6 en comparaison à des groupes témoins stressés. (103)

*H.perforatum* permet également la réduction des comportements de type dépressifs chez les rats soumis à un modèle d'hypothyroïdie subclinique. (103)

Des rats atteints de diabète de type 2<sup>13</sup> ont également été soumis au test de nage forcée ainsi qu'à une analyse des comportements dans un champ ouvert afin d'évaluer l'efficacité du millepertuis sur les symptômes de la dépression. *H.perforatum* a ainsi permis une action antidépressive mais également anxiolytique chez ces animaux. (105)

---

<sup>11</sup> Le test de la suspension caudale consiste à pendre le rongeur par la queue. Plus l'animal lutte contre cette situation inconfortable, meilleure est la molécule antidépressive. (99)

<sup>12</sup> Le test de nage forcée soumet l'animal à un comportement de désespoir. Théoriquement, plus l'animal lutte pour nager longtemps, meilleure est la molécule antidépressive. (100)

<sup>13</sup> L'étude référencée indique que les rats diabétiques sont plus à risque de développer des symptômes dépressifs et anxieux (105)

*H.perforatum* a également été administré chez des rats en gestation afin d'observer les symptômes dépressifs lors de dépression du post-partum (DPP). L'administration de millepertuis n'a eu lieu qu'au cours de la gestation. Les rats ont ainsi présenté moins de symptômes en comparaison avec le placebo. Ceci indique que le millepertuis peut avoir des effets sur le long terme et pourrait réduire les taux de rechute. Même si son effet principal concerne la recapture des monoamines, les adaptations neurocellulaires notamment hippocampiques peuvent expliquer pourquoi les effets se font encore ressentir malgré l'arrêt du traitement. (106)

Il est important de notifier que le millepertuis est étudié depuis des dizaines d'années sur les animaux, les études citées ne représentent qu'un petit échantillon de tous les essais cliniques déjà effectués sur les animaux. Cependant, la communauté scientifique arrive sur une conclusion commune ; le millepertuis permet une amélioration claire des symptômes dépressifs chez les souris et les rats. Que les animaux souffrent uniquement de symptômes dépressifs ou de pathologies associées, *H.perforatum* soulage ces symptômes.

## G. Études cliniques chez l'Homme

### 1. Études cliniques comparatives avec placebo

Une étude randomisée en double aveugle avec placebo sur 80 femmes ménopausées avait pour but d'évaluer l'efficacité du millepertuis sur la dépression et les symptômes de la ménopause. Les participantes ont reçu 3 comprimés de 270 à 330 µg d'extrait sec de millepertuis par jour. Les auteurs ont utilisé l'échelle de dépression de Hamilton HAM-D pour évaluer la dépression, et l'indice de Kupperman pour les symptômes de la dépression. Nous ne nous intéresserons qu'aux résultats en lien avec les symptômes dépressifs uniquement. Au bout des huit semaines d'essai, 80% des femmes ayant reçu le millepertuis ne souffraient pas de dépression et 20% souffraient d'une dépression légère. Concernant le groupe ayant reçu le placebo, 5,7% des femmes ne souffraient pas de dépression, 80% souffraient de dépression légère. Lors de cette étude, le millepertuis a significativement diminué la dépression chez les femmes ménopausées comparé au placebo. (107)

Une autre étude a permis de comparer l'efficacité du millepertuis face à un placebo chez des femmes ménopausées atteintes de dépression. En se basant sur l'échelle de Hamilton, le millepertuis a significativement réduit l'incidence de la dépression après 8 semaines de traitement. (108)

### 2. Études comparatives avec d'autres antidépresseurs

La plupart des études comparatives concernant *H.perforatum* utilisent les ISRS comme référence. (109)

Une étude comparative entre le Millepertuis et la Fluoxétine, randomisée en double aveugle sur 12 semaines a évalué l'amélioration des symptômes dépressifs chez les patients souffrant de dépression sévère et le taux de patients en rémission à la fin de l'étude. Les auteurs ont utilisé l'échelle HAM-D, afin de mesurer la sévérité de la dépression des participants de l'étude, l'échelle CGI-S (Clinical Global Impressions-Severity) pour évaluer l'amélioration de l'état d'un patient dans le temps après prescription d'un traitement, et l'Inventaire de Dépression de Beck qui quantifie l'intensité des sentiments dépressifs. Un patient en rémission présenterait un

score HAMD inférieur à 8. Les patients étaient répartis dans 3 groupes ; un groupe recevant de l'extrait sec standardisé de millepertuis à une concentration de 900 mg par jour, un groupe recevant de la Fluoxétine à une posologie de 20 mg par jour et un groupe placebo. *H.perforatum* a permis une amélioration significative des symptômes liés à la dépression sévère des participants. Cette amélioration était supérieure à celle induite par la Fluoxétine ainsi que le placebo. Cependant, l'échantillon de participants était trop faible (135 personnes). De plus, plusieurs études ont démontré que certains patients ne répondent pas à la Fluoxétine à une concentration de 20 mg par jour. Ces patients répondaient favorablement à partir de 40 à 60 mg par jour. La dose de Fluoxétine étudiée dans l'étude ne serait pas optimale. (110)

Une autre étude randomisée en double aveugle a été effectuée afin de comparer l'efficacité du WS 5570 à base d'extrait sec de millepertuis à une dose de 300mg trois fois par jour face à la Paroxétine à une dose de 20mg dans le traitement dans la dépression majeure avec une intensité modérée des symptômes. Les auteurs ont également utilisé l'échelle HAM-D. La réduction du score HAM-D était significativement plus importante chez les patients traités avec du millepertuis comparé au groupe traité avec de la Paroxétine. Concernant le groupe traité avec du millepertuis, 87,1% des patients étaient répondeurs au traitement et 60,6% étaient en rémission après 6 semaines. Concernant le groupe traité par de la Paroxétine, il y avait 71% de patients répondeurs et 42,4% en rémission après 6 semaines de traitement. (111)

Dans une étude comparative entre l'efficacité du millepertuis (sous forme d'extrait sec standardisé) et du citalopram (avec placebo) dans la prise en charge des patients souffrant de dépression légère à modérée, les auteurs ont remarqué un taux de rechute plus faible chez les patients traités avec du millepertuis ainsi qu'une durée de réponse au traitement plus longue. Le millepertuis a été significativement efficace pour réduire le taux de rechute et de récurrence en comparaison au citalopram et placebo. De plus, aucun dysfonctionnement sexuel n'a été déclaré chez le groupe traité au millepertuis<sup>14</sup>. (112)

Une méta-analyse regroupant 27 essais cliniques avec un total de 3808 patients a permis de comparer l'efficacité du millepertuis et des ISRS dans la prise en charge de la dépression. Le millepertuis possède ainsi des taux de réponse et de rémission comparables aux ISRS. De plus,

---

<sup>14</sup> Les dysfonctionnements sexuels sont des effets indésirables fréquemment induits par les antidépresseurs classiques.

le millepertuis a un taux d'abandon de traitement plus faible que les ISRS. En effet, celui-ci présente moins d'effets indésirables que les ISRS. Cela est un excellent avantage car l'arrêt d'un antidépresseur sans encadrement médical est fréquent et entrave la réussite du traitement et donc l'amélioration globale de la santé du patient. (98)

En conclusion, le millepertuis semble ainsi constituer une option efficace dans le traitement de la dépression légère à modérée par rapport au placebo et comparable aux antidépresseurs sur le marché. En ce qui concerne les dépressions majeures, les conclusions des essais cliniques sont beaucoup moins nettes et l'efficacité de *H.perforatum* apparaît moins claire avec des résultats divergents. (109)

### 3. Autres études

Un cas de surdose au millepertuis a été recensé dans la littérature. En effet, après une consommation de 4,5 g d'extrait sec par jour pendant deux semaines suivis d'une ingestion unique de 15 g, le patient a présenté une confusion et des convulsions. (72)

### 4. Les facteurs limitants des études cliniques

Un des facteurs limitant concernant la comparaison des études entre elles, est le fait que les préparations de millepertuis utilisées dans les études ne sont pas homogènes et des variations existent concernant la quantité de molécules actives administrées. (109)

Également, plusieurs études présentent des échantillons de patients bien trop faibles en nombre pour évaluer l'impact réel sur une population globale.

Certaines études comparatives avec d'autres antidépresseurs présentent une autre limite. En effet, les antidépresseurs déjà mis sur le marché sont administrés à des doses plus faibles que nécessaires pour obtenir une efficacité clinique. Cela fausse ainsi la comparaison sur l'amélioration des symptômes de la dépression. (110)

Un autre facteur limitant des études est leur durée. En effet, celles-ci durent rarement plus de 12 semaines. Or, la plupart des traitements antidépresseurs nécessitent des durées de traitement

plus longues pour une prise en charge optimale. De plus, la grande majorité des études concernent des patients atteints de dépression légère à modérée. La place du millepertuis dans la dépression sévère reste encore à définir et plus d'études sont nécessaires dans cette situation. Pour finir, très peu d'études ont été réalisées chez les patients de moins de 18 ans, l'utilisation du millepertuis chez l'enfant et l'adolescent souffrant de dépression est là aussi encore à définir.

(98)



## H. Utilisation thérapeutique du millepertuis

*H.perforatum* est une plante indiquée dans la dépression légère à modérée et les épisodes dépressifs à court terme. En 2009, L'Agence Européenne du Médicament a publié un rapport décrivant l'activité antidépresseur, anxiolytique de cette plante. Tout comme les antidépresseurs classiques, son mécanisme d'action nécessite un délai de 10 à 14 jours pour observer un effet thérapeutique. (72,93)

### 1. Interactions médicamenteuses

Les composés chimiques du millepertuis perforé sont des inducteurs des cytochromes (CYP) (CYP3A4, 2D9, 2C19) et des Glycoprotéines P (P-gp). Cela a pour conséquence de réduire la bioactivité des substrats des CYP et des P-gp. Il n'est donc pas recommandé d'administrer du millepertuis avec des médicaments métabolisés par les cytochromes. (113)

Il faut généralement 10 à 15 jours de délai avant que l'effet d'induction ait lieu. Cette induction revient à la normale après une semaine d'arrêt d'utilisation du millepertuis. (67,72,113)

Les interactions médicamenteuses documentées à ce jour sont résumées dans le tableau (Annexe 3).

L'association des médicaments ci-dessus avec le millepertuis peut engendrer des conséquences importantes sur l'état de santé du patient ; grossesse non désirée, rejet de greffe, non efficacité d'un traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), risque d'accident thrombotique ... (113)

Les médicaments qui ne sont pas des substrats des cytochromes et des P-gp ne sont pas susceptibles d'avoir des altérations pharmacocinétiques en cas de co-administration de *H.perforatum*. (114)

La co-administration du millepertuis avec d'autres antidépresseurs n'est pas recommandée. En effet, cela expose à un risque de syndrome sérotoninergique<sup>15</sup>. Celui-ci met en jeu le pronostic vital du patient. Il apparaît généralement dans les 24 heures suivant la prise de médicaments pouvant provoquer ce syndrome. Les symptômes englobent une hyperactivité neuromusculaire (clonus, tremblements, hyperréflexie, myoclonie et végétative (HTA, diarrhées, transpiration, tachycardie, vomissements, frissons, hyperthermie) ainsi qu'une altération de l'état mental avec un syndrome confusionnel, de l'agitation et de l'anxiété. Le syndrome sérotoninergique peut provoquer des convulsions, une rhabdomyolyse, une acidose métabolique, une coagulation intravasculaire disséminée et des lésions rénales aiguës. (67,116)

L'administration de millepertuis avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'est pas recommandée. En effet, le millepertuis peut provoquer des irritations gastriques doses-dépendantes, tout comme les AINS. (67)

## 2. Effets indésirables

Le millepertuis est bien toléré en monothérapie. En effet, le nombre d'évènements indésirables ne diffère pas entre les patients ayant reçu du millepertuis et du placebo dans les études comparatives. Il y a cependant certains effets indésirables qui sont apparus au cours de plusieurs études :

- Céphalées
- Bouche sèche
- Nausées
- Troubles gastro-intestinaux comme des irritations
- Somnolence
- Phototoxicité : l'hypéricine est phototoxique
- Fatigue
- Agitation
- Élévation des hormones de la thyroïde
- Crise hypertensive
- Induction de manies

---

<sup>15</sup> Comprend une altération de l'état mental, une hyperactivité neuromusculaire et du système neurovégétatif. (115)

- Réactions allergiques
- Éruptions cutanées

(67,72,98,109,110)

Dans les études comparatives avec des spécialités existantes, le millepertuis présente moins d'effets indésirables au niveau gastro-intestinal et neurologique, et ceux concernant le fonctionnement psychiatrique et sexuel étaient plus faibles chez les patients traités par *H.perforatum*. (109)

Le millepertuis pourrait augmenter le risque de psychose. En effet, un homme de 25 ans avec des antécédents de psychoses médicamenteuses brèves et auto-rémittentes, et des antécédents familiaux de dépression psychotique, a présenté des symptômes psychotiques concomitants à l'automédication de millepertuis. Chez ce patient, la prise d'antipsychotiques a permis de résoudre cet épisode. (52)

### 3. Précautions d'emploi

Par principe de précaution, l'utilisation de *H.perforatum* n'est pas recommandée chez les patients avec des antécédents de psychose ou d'épisodes maniaques. De plus, il n'est pas recommandé chez les patients souffrant de dépression bipolaire à cause du risque de provoquer le déclenchement d'une phase maniaque. (67,117)

La prise de millepertuis n'est pas recommandée en association avec une pilule contraceptive par risque de perte d'efficacité de celle-ci. Cette précaution d'emploi s'applique également aux femmes utilisant un implant contraceptif. (117)

L'exposition au soleil n'est pas recommandée en cas d'administration de millepertuis. En effet, l'hypéricine provoque la formation d'O<sub>2</sub> singulet qui est un puissant oxydant qui provoque, entre autres, une altération des doubles liaisons au niveau des membranes cellulaires. La prise de millepertuis est ainsi non recommandée au cours de la période estivale. Si celle-ci ne peut être évitée, une protection solaire est requise. (67,117)

#### 4. Contre-indications

La prise de Millepertuis est contre-indiquée en association avec les médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE)<sup>16</sup> comme les antivitamines K (AVK), la méthadone, la digoxine, les immunosuppresseurs, les antirétroviraux ... (117)

Une administration de millepertuis avec des AVK a pour conséquences l'augmentation du risque thrombotique. Avec de la méthadone, *H.perforatum* peut provoquer un syndrome de sevrage. Une administration simultanée de millepertuis et d'une contraception hormonale augmente le risque de grossesse non désirée. Une prise de *H.perforatum* chez un patient séropositif provoquera l'augmentation de sa charge virale. Ces exemples ne sont qu'un échantillon des contre-indications existantes et de leurs conséquences. Le reste des interactions sont détaillées dans le tableau en annexe 3, où les contre-indications sont indiquées par des cases orange.

#### 5. Rôle du pharmacien

##### a. Utilisation chez la femme enceinte

Concernant le millepertuis, il n'est pas recommandé de prendre du millepertuis au cours de la grossesse du fait du manque de données. Cependant, aucune malformation attribuable à une prise de millepertuis lors du premier semestre n'a été recensée à ce jour. Également, aucun effet fœtal et néonatal attribuable à la prise de millepertuis lors du deuxième et troisième semestre n'a été retrouvé. (72,119)

En amont d'une grossesse, si la patiente prend du millepertuis, il faut s'assurer que la prise de celui-ci est indispensable et ne peut pas être remplacée par un traitement non médicamenteux. Si les troubles dépressifs sont trop sévères, il faut considérer un changement de molécule pour un traitement plus connu chez la femme enceinte. Ceci est également valable en cours de grossesse. (119)

---

<sup>16</sup> Un médicament à marge thérapeutique étroite correspond à un médicament dont la concentration thérapeutique est très proche de la concentration toxique. (118)

## b. Utilisation chez la femme allaitante

Concernant le millepertuis, il n'est pas recommandé de prendre du millepertuis au cours de l'allaitement du fait du manque de données. L'hypéricine n'est pas retrouvée dans le lait maternel des nouveau-nés de mères traitées avec du millepertuis. Cependant, ces dosages n'ont été effectués que sur une seule mère et son enfant. L'hyperforine passe dans le lait maternel à de faibles doses, le nouveau-né reçoit 2,5% maximum de la dose prise par la mère allaitante en mg/kg. La concentration sanguine d'hyperforine chez les nouveau-nés allaités est indétectable ou à la limite du seuil de détection. Cependant, ces dosages n'ont été effectués que sur de faibles effectifs. (72,119)

## c. Conseils aux patients

### i. Interactions médicamenteuses

Comme détaillé précédemment, *H.perforatum* présente de nombreuses interactions médicamenteuses avec de nombreux traitements. Ainsi, il est primordial de se renseigner sur les traitements de nos patients avant toute délivrance de millepertuis. Selon la situation, il est possible qu'une interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique soit présente, ce qui influencera notre délivrance selon le degré d'interaction.

Enfin, il est nécessaire de sensibiliser le patient à l'automédication. En effet, sans le savoir, un patient pourrait mettre sa santé en péril à la suite d'une interaction dont il n'avait pas connaissance. Ainsi, il faut conseiller au patient de demander l'avis d'un professionnel de santé avant toute prise de médicament, surtout si ce patient utilise du millepertuis.

### ii. Achat en circuit sécurisé

Il est tout à fait possible d'acheter des compléments alimentaires à base de millepertuis sur internet. Cependant, la qualité n'est pas toujours optimale, il est possible que les contrôles des processus de production soient insuffisants ou bien que les produits soient falsifiés.

Dans une étude de 2018, 47 produits à base de Millepertuis achetés en pharmacie, sur internet ou en magasin en Angleterre, Allemagne et aux Etats-Unis ont été analysés à l'aide de résonance magnétique nucléaire (RMN), de chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) et d'un dosage ultraviolet (UV) (afin de mesurer la teneur totale en hypéricine). Les produits réglementés achetés en pharmacie montraient une composition similaire en hypéricine, sans falsification. De plus, les allégations sur les étiquettes du produit étaient conformes au produit en lui-même. (120)

Cependant, les chercheurs ont remarqué une variation de composition significative parmi les produits non achetés en pharmacie. De plus, dans ces produits, les auteurs ont détecté la présence d'autres espèces du genre *Hypericum* originaire de Chine. Cela soulève une problématique importante, ceci ne respectant pas les allégations présentes sur l'étiquette du produit. Néanmoins, les chercheurs n'ont pas pu conclure si cela résultait d'une erreur ou d'une falsification volontaire. D'autres études supplémentaires sont nécessaires afin de savoir la composition chimique et la variabilité que représente le millepertuis originaire de Chine. (120)

De plus, les chercheurs ont remarqué la présence de colorants alimentaires dans les produits achetés en pharmacie. Sur plusieurs échantillons, du bleu brillant, du jaune orangé, de l'amarante et de la tartrazine ont été détectés. La présence de ces colorants permet de faire passer les tests analytiques à des matériaux de mauvaise qualité lors des tests de fabrication et représente ainsi un gain matériel et financier pour le fabricant. En effet, les colorants peuvent imiter l'absorbance UV de l'hypéricine dans les échantillons de millepertuis. Grâce à cela, les manufactures atteignent 3,36 fois l'absorbance de l'hypéricine en utilisant le tiers de la quantité de millepertuis nécessaire aux exigences de la pharmacopée. (120)

Ainsi, il est primordial d'informer tout patient qui souhaiterait prendre du millepertuis des risques que l'achat sur internet représente, et conseiller un achat exclusif en circuit sécurisé comme en pharmacie d'officine.

### iii. Quand recommander le millepertuis ?

Avec les données prouvant l'efficacité du millepertuis dans la réduction des symptômes dans la prise en charge de la dépression légère à modérée, il est aisé de se demander pourquoi celui-ci n'est pas plus souvent recommandé aux patients. Cependant, il existe de nombreuses

variations entre les différentes marques concernant les concentrations en molécules actives. De plus, il restera difficile de recommander cette plante tant qu'un consensus concernant le dosage nécessaire ne sera pas trouvé. Également, comme énoncé précédemment, les nombreuses interactions médicamenteuses du millepertuis réduisent fortement les opportunités de traiter un patient avec cette plante. (98)

Ainsi, lorsqu'un patient se présente à l'officine et souhaite utiliser du millepertuis ou que nous souhaitons-lui recommander, il est primordial de vérifier certaines informations. Tout d'abord, le millepertuis est-il cliniquement adapté ? Si notre patient ne montre pas de signe de dépression, le millepertuis n'a pas d'indication. Également, si le patient présente des signes de dépression sévère, une consultation médicale est primordiale et le millepertuis ne peut pas être utilisé dans cette situation.

Deuxièmement, le millepertuis ne peut être recommandé chez un patient mineur par manque de données cliniques. Par la suite, selon le sexe de notre patient, diverses questions doivent être posées. Si nous sommes face à une femme, qu'elle est en âge de procréer, il faut se renseigner sur une éventuelle grossesse, un allaitement en cours, ou l'usage de contraceptifs hormonaux. Dans ces situations, le millepertuis n'est pas recommandé, soit par manque de données cliniques pour la grossesse et l'allaitement, soit du fait des interactions médicamenteuses avec les pilules contraceptives pour le dernier critère.

Quel que soit le sexe de notre patient, il est primordial de savoir s'il prend un traitement. S'il n'en prend aucun, le millepertuis peut alors être proposé. Si ce n'est pas le cas, il faut s'assurer que le médicament ne présente pas d'interaction pharmacodynamique mais surtout pharmacocinétique avec le millepertuis. Si aucune interaction n'est présente, le millepertuis peut être proposé. Cependant, selon le degré d'interaction présente avec les traitements de notre patient, le millepertuis pourra ne pas être recommandé voire contre-indiqué.

Si nous sommes face à un patient qui n'est pas une femme enceinte, allaitante, qui n'a pas de traitement en cours ou que ces traitements n'ont pas d'interaction avec le millepertuis, ce dernier peut tout à fait être recommandé.

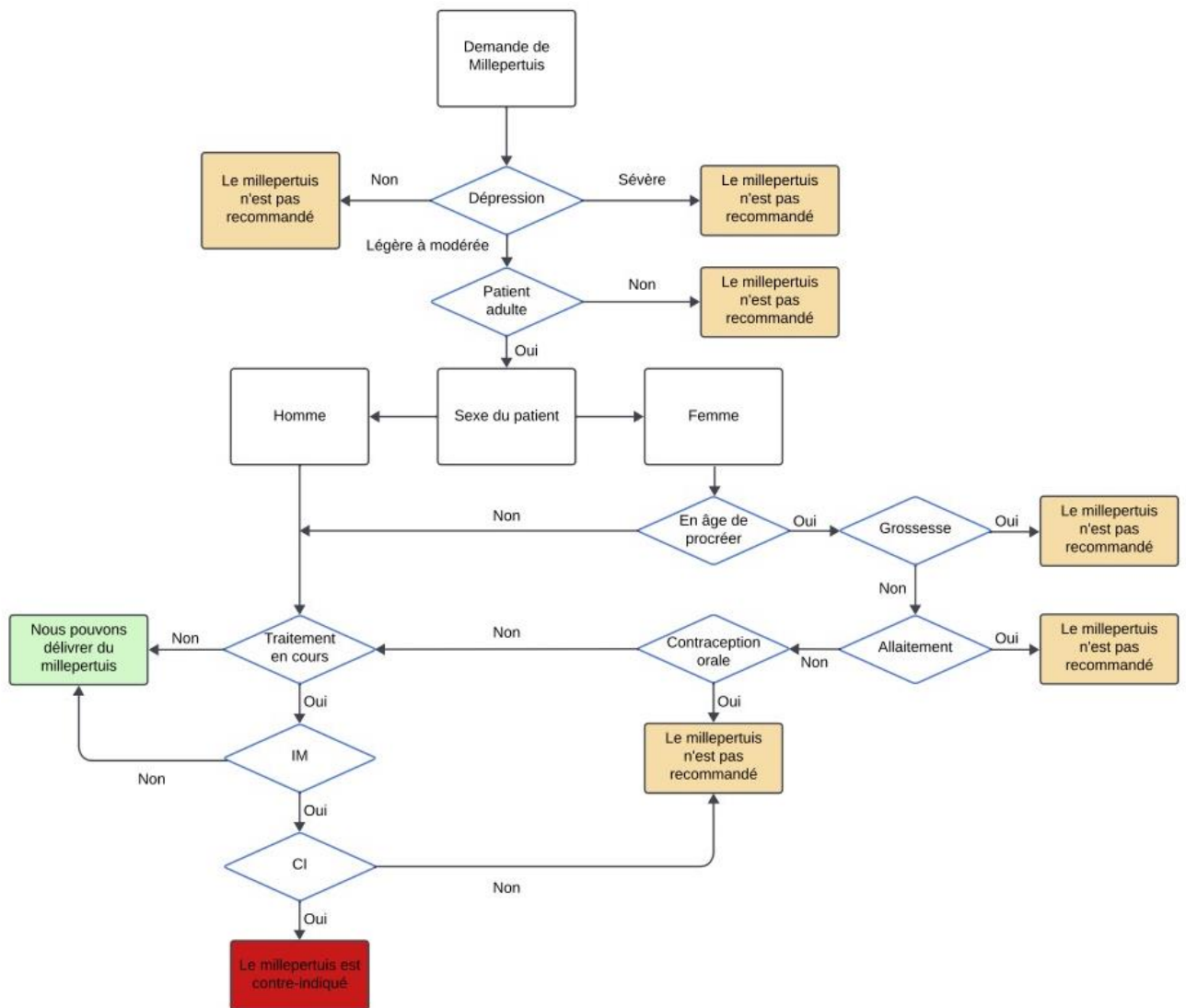


Figure 15 : Diagramme de décision de délivrance du millepertuis à l'officine

Il est tout de même important de rappeler que les spécialités existantes de millepertuis ne sont pas remboursées par l'Assurance Maladie. Ainsi, se soigner avec cette plante représente un budget que tous les patients ne peuvent pas se permettre.

## 6. Quelques produits disponibles en pharmacies

Avant de détailler ce paragraphe, il est nécessaire de s'intéresser à la différence entre un complément alimentaire et un médicament, puisque le millepertuis peut se retrouver sous ces deux formes.



Compléments alimentaires	Médicaments
N'ont pas besoin d'une AMM	Ont besoin d'une AMM
Il y a un contrôle de leur fabrication	
Il n'y a pas de contrôle de leur efficacité nécessaire	Il y a un contrôle de leur efficacité
Il n'y a pas de contrôle de leur toxicité nécessaire	Il y a un contrôle de leur toxicité
Ils ne peuvent pas prétendre à l'amélioration ou la guérison d'une maladie	Ils sont des indications précises

Tableau 6 : Différences entre les compléments alimentaires et les médicaments (121)

Bien que les compléments alimentaires et les médicaments présentent plusieurs différences, les deux peuvent se retrouver en pharmacie d'officine. Les posologies varient de 500 à 1800 mg d'extrait sec de millepertuis par jour et les effets nécessitent 4 à 6 semaines avant d'apparaître. (72)

Le laboratoire Arkopharma® possède un médicament appelé Arkogélules Millepertuis®. Celui-ci est composé de 42 gélules contenant 175 mg d'extrait sec de sommités fleuries de *H.perforatum*. La posologie est de 2 gélules le matin et le soir (dose quotidienne de 700 mg), de préférence à la même heure tous les jours sur une durée de 6 semaines. (122)



Figure 16 : Arkogélules Millepertuis® du laboratoire Arkopharma® (122)

La posologie de cette spécialité est cohérente et correspond à des doses suffisantes pour obtenir un effet clinique. Cependant, la durée de traitement recommandée de 6 semaines est trop faible.

Cela correspond à la période nécessaire à l'apparition de l'effet clinique, le traitement doit être poursuivi au-delà afin d'obtenir une amélioration des symptômes dépressifs.

Bienetril<sup>®</sup> au millepertuis du laboratoire COPMED<sup>®</sup> qui contient 90 gélules composées d'un mélange de poudre de plantes composé de 75 mg de millepertuis, 75 mg de passiflore, 35 mg d'eschscholtzia, 25 mg de fleur d'oranger et 0,46 mg de vitamine B6. La posologie est de 1 à 3 gélules par jour à prendre le soir, soit une dose journalière de millepertuis comprise entre 75 mg et 225 mg. Ce complément alimentaire est déconseillé en cas de co-administration avec des contraceptifs oraux, mais aussi en cas de grossesse et allaitement et chez les enfants de moins de 12 ans et en association avec un traitement antihypertenseur. (123)



Figure 17 : Bienetril<sup>®</sup> du laboratoire COPMED<sup>®</sup> (123)

La concentration de millepertuis dans ce produit est trop faible pour garantir une amélioration des symptômes dépressifs. En effet, les posologies sont plus faibles que les doses journalières recommandées et utilisées dans les essais cliniques. La durée d'utilisation recommandée n'est pas détaillée.

Mildac<sup>®</sup> est un médicament du laboratoire Menarini France<sup>®</sup>. Il est indiqué dans la prise en charge des manifestations dépressives légères et transitoires. Il se compose de 306 mg d'extrait sec de sommité fleurie de millepertuis dans le médicament MILDAC<sup>®</sup> 300 mg, ou de 612 mg dans le MILDAC<sup>®</sup> 600 mg. Sa posologie est de 1 comprimé de 300 mg jusqu'à 3 fois par jour, ou de 1 comprimé de 600 mg par jour. La posologie est donc comprise entre 300 et 900 mg par jour. La durée maximale de traitement n'est pas précisée, mais une durée minimale de 4

semaines est recommandée, ce qui correspond approximativement à la durée nécessaire pour ressentir les premiers effets du traitement. (124,125)



Figure 18 : Mildac<sup>®</sup> 300 du laboratoire Menarini France<sup>®</sup> (126)

**TROISIÈME PARTIE**  
**LE SAFRAN**



### III. Le Safran

#### A. Introduction

Le safran (*Crocus sativus*) est une plante cultivée depuis presque 5000 ans. Son nom vient de l'arabe « az-za'fran » qui signifie « jaune ». Aujourd'hui, nous la surnomons « l'or rouge », étant l'épice la plus chère du monde. Sa première mention par écrit remonte en 2300 avant J-C. Bien que son origine ne soit pas clairement identifiée, il semblerait que cette fleur provienne de Grèce, de Turquie ou du Proche-Orient. (127,128)

Les stigmates de la fleur de safran sont habituellement utilisés en tant qu'épice, colorant pour textile voire en tant que parfum. Cette plante est cultivée dans de nombreux pays comme l'Espagne, l'Iran, la Turquie par exemple. En médecine traditionnelle, le safran est utilisé pour les maux de tête, les troubles oculaires, les troubles génito-urinaires et digestifs ... (129–131)

Bien avant son utilisation en tant qu'épice ou plante médicinale, le safran était utilisé en tant que composante de rituel en Crète, ou encore pour embaumer les momies en Égypte antique. Ce sont les peuples arabes au VIII<sup>e</sup> siècle qui ont introduit son utilisation en tant qu'épice. (128)

La production mondiale de safran est estimée à 408 tonnes par an, et 90 % de cette production est originaire d'Iran. En France, des cultures de safran se situent en Auvergne-Rhône-Alpes, Nouvelle-Aquitaine, Occitanie et région Provence-Alpes-Côte-D'azur. (132,133)

Comme nous l'avons dit précédemment, l'intérêt de la population pour les compléments alimentaires et la phytothérapie augmente, et l'intérêt pour le safran suit la même tendance. Nous allons donc détailler, de la même manière que pour le millepertuis, tous les aspects de la plante afin d'en étudier son utilisation thérapeutique dans le cadre de la dépression caractérisée. (130)

## B. Description botanique du safran

Règne	Plantae
Sous-règne	Viridiplantae
Infra-règne	Streptophyta
Clade	Equisetopsida
Sous-Classe	Magnoliidae
Super-Ordre	Lilianae
Ordre	Asparagales
Famille	Iridaceae
Genre	<i>Crocus</i>
Espèce	<i>Crocus sativus L.</i>

Tableau 7 : classification botanique du safran (134–136)

A ce jour, on dénombre environ 90 espèces appartenant au genre *Crocus*. *C.sativus* n'existe pas à l'état sauvage, elle est issue d'une sélection intensive de *Crocus cartwrightianus*. (132,137)

Le safran est une plante bulbeuse. Ce bulbe est souterrain et mesure entre 3 et 5 cm de diamètre. Ses tuniques sont de couleur marron. Le bulbe doit être planté au début de l'été et se développe pendant une à deux années. Il donnera ainsi naissance entre 2 et 6 fleurs sur une période allant de 2 à 4 semaines. Comme le safran est une plante stérile (elle ne produit pas de graine), la plantation du bulbe est indispensable à la floraison. (127,137–139)



Figure 19 : Photo du bulbe de *C.sativus* (127)

Les feuilles du safran sont vert sombre, étroites, et mesurent 30 à 40 cm. On compte entre 6 et 10 feuilles par bulbe. La plante possède deux ou trois pédoncules floraux de couleur violet pâle. Les étamines sont au nombre de trois et de couleur jaune. Le style est de couleur jaune pâle. (138,139)



Figure 20 : Photo de la fleur de *Crocus sativus* (140)

La fleur possède une durée de vie très rapide de 1 à 2 jours. Elle se compose de 6 tépales ovales violets qui peuvent être veinés de blanc ou de pourpre. Les tépales sont organisés en deux verticilles comprenant trois pétales à l'intérieur et trois sépales extérieurs. (138)





Figure 362. 1-5. *Crocus alataevicus* Semenov & Regel, 白番红花 bai fan hong hua. —1. Flowering plant showing corm. —2. Outer perianth segment. —3. Stamen. —4. Style and stigmas. —5. Fruit. 6. *C. sativus* Linnaeus, 番红花 fan hong hua. —6. Flowering plant showing corm. 7-9. *Gladiolus gandavensis* Van Houtte, 唐菖蒲 tang chang pu. (not treated in FOC). —7. Proximal portion of plant showing corm. —8. Leaves. —9. Inflorescence. (FOC 313; FRPS 16(1): 123, pl. 39. 1985. —李贲春 & 于振洲 Li Guichun & Yu Zhenzhou; redrawn by 蔡淑琴 Cai Shuqin).

Figure 21 : Description botanique du safran (141)

La partie utilisée pour l'épice est le stigmate séché de la fleur de safran. Les stigmates se trouvent au milieu des pétales. Ils sont rouges vifs et en massue. Ils mesurent 2 à 3 cm de longueur et on en compte 3 à 5 par fleur. Après la récolte, ils sont séchés afin de devenir l'épice de safran. Pour obtenir 1 kg d'épice, il est nécessaire de cueillir entre 130 000 et 200 000 fleurs. Ceci explique son prix oscillant entre 30 et 40 euros le gramme. (131,132,138,139)

### C. Aspect phytochimiques du safran

Tout comme le millepertuis, nous décrivons ici les métabolites secondaires principaux présents dans le safran.

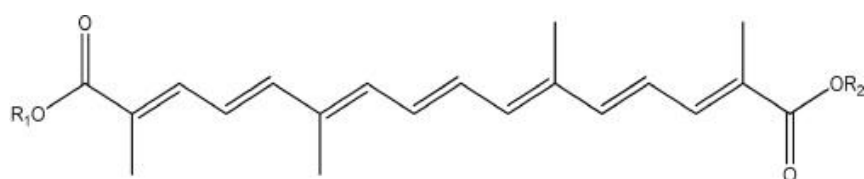
Les stigmates séchés du safran contiennent de nombreux composés volatils, environ 150 ont été identifiés à ce jour. Les molécules les plus importantes sont des apocaroténoïdes incluant la crocine, la crocétine, la picrocrocine et le safranal. (72,142)

#### 1. Crocine

La crocine fait partie des molécules actives du safran et représente 30 % du poids sec de la plante et 80 % de la teneur totale des constituants du safran. Cette molécule hydrophile est responsable de la couleur jaune de l'épice. (50,129–131)

La crocine présente plusieurs effets ; elle est hypolipémiante, elle inhibe les canaux  $Ca^{2+}$  cardiaques, et elle est antioxydante. (131)

La crocine n'est pas une molécule à part entière, mais représente plutôt un groupe de molécules communément appelé les crocines. Parmi elles, l'alpha-crocine ou crocine représente la majorité des molécules du groupe. (129)



	<b>R1</b>	<b>R2</b>
Crocine-1	$\beta$ -gentiobiosyl-	$\beta$ -gentiobiosyl-
Crocine-2	$\beta$ -gentiobiosyl-	$\beta$ -D-glucosyl-
Crocine-3	$\beta$ -D-glucosyl-	$\beta$ -D-glucosyl-
Crocine-4	$\beta$ -gentiobiosyl-	-H
Crocine-5	$\beta$ -D-glucosyl-	-H
<i>trans</i> -Crocetin	-H	-H

Figure 22 : Structure semi-développée des crocines (131)

## 2. Crocétine

La crocétine est le métabolite déglycosylé de la crocine. Elle est également responsable de la couleur de l'épice. Elle représente approximativement 0,3 % du poids total du stigmate du safran. Elle est principalement présente sous forme d'isomère trans. (129,131)

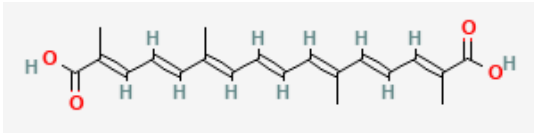


Figure 23 : structure chimique de la crocétine (143)

## 3. Picrocrocine

Cette molécule est responsable du goût amer de l'épice. Sa teneur dans les stigmates séchés est comprise entre 0,8 et 26,6 %. Un tel écart est lié aux différentes méthodes de séchage, de stockage ou d'extraction qui diffèrent selon les zones de récolte. (130,142)

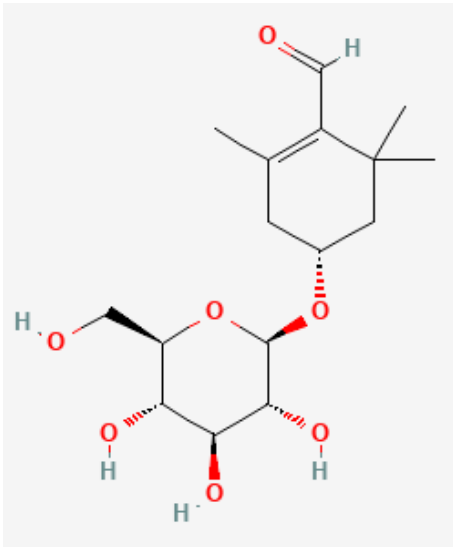


Figure 24 : structure chimique de la picrocrocine (144)

## 4. Safranal

Le safranal est un composé lipophile qui fait partie des molécules actives du safran. Il est également responsable de la couleur de l'épice. (50,129,130)

Le précurseur biosynthétique du safranal est la picrocrocine, molécule qui donne son goût épicé au safran. (131)

La teneur en safranal dans les stigmates est comprise entre 0,1 et 0,6 % en poids sec. Sa teneur dans les échantillons de stigmates rouges est d'environ 50 %, tandis que dans les stigmates jaunes elle avoisine les 60 %. (142)

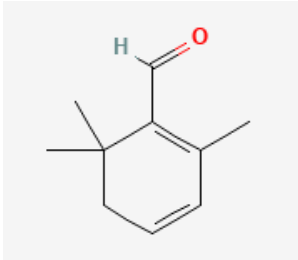


Figure 25 : structure chimique du safranal (145)

## D. Pharmacologie et pharmacodynamie du safran

Les posologies habituelles du safran sont de 15 à 30 mg par jour. Des doses allant jusqu'à 1,5 g par jour sont considérées comme sûres. L'effet thérapeutique nécessite environ 4 semaines de traitement avant d'apparaître. (50)

L'effet antidépresseur du safran n'est pas encore précisément décrit dans la littérature et plusieurs hypothèses sont aujourd'hui avancées par la communauté scientifique. L'effet des extraits de safran est semblable aux antidépresseurs tricycliques, des ISRS et des ISRSNa. L'effet thérapeutique est probablement dû à la présence de crocine, de safranal et de leurs isomères. (130)

### 1. Effet du safran sur la sérotonine

Tout comme le millepertuis, la sérotonine serait également impliquée dans le mécanisme d'action du safran. En effet, il pourrait en augmenter les concentrations cérébrales et fonctionner de manière similaire aux ISRS. D'ailleurs, la crocine et le safranal inhibent la recapture de la sérotonine au niveau des synapses cérébrales. Plus particulièrement, la crocine est un antagoniste du R 5-HT<sub>2</sub> (mécanisme d'action partagé avec notamment la fluoxétine et la miansérine). Cependant, les recherches sur les effets sérotoninergiques du safran sont limitées et d'autres études sur ce sujet sont nécessaires. (50,130,146,147)

### 2. Effet du safran sur la dopamine

Le safran permet d'améliorer le sentiment d'anhédonie. Ce symptôme est associé à de faibles concentrations cérébrales de dopamine. Chez le rat, un extrait aqueux de safran permet l'augmentation de la concentration cérébrale en dopamine de manière dose dépendante. Ainsi, il se pourrait que le safran puisse agir sur la régulation de la dopamine avec l'aide de la crocine et du safranal qui sont des inhibiteurs de la recapture de la dopamine. De plus, le safran, et notamment la crocine, possèdent un mécanisme d'action ciblant les MAO A et B, permettant ainsi l'augmentation des niveaux de dopamine cérébrale. (130,147–149)

### 3. Les capacités antioxydantes et anti-inflammatoires du safran

Le stress oxydatif correspond à un déséquilibre entre les systèmes oxydatifs et antioxydants dans les cellules et tissus qui peut endommager les macromolécules biologiques. Si ce phénomène est persistant, il peut jouer un rôle dans le développement de la dépression et d'autres troubles psychiatriques. Les patients dépressifs présentent des marqueurs de stress oxydatif plus élevés que les sujets sains. Ces patients ont également des marqueurs antioxydants réduits. On retrouve également de plus faibles taux d'enzyme antioxydantes comme la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase en cas de dépression. (150)

Le safran possède de fortes capacités antioxydantes, qui pourraient jouer un rôle important dans l'équilibre du stress oxydatif chez le patient souffrant de dépression caractérisée. Dans des études in vivo sur divers animaux, le safranal et la crocine ont permis une augmentation de l'activité de la catalase dans les tissus hépatiques. La crocine, la crocétine et le safranal ont augmenté les concentrations plasmatiques de la superoxyde dismutase chez l'animal également. (146,151)

Le safran permet également la diminution de l'expression de l'ARNm des médiateurs pro-inflammatoires comme le TNF alpha, IL-1Beta, IL-6, INF gamma, NK-kB, COX-2 et iNOS. (152)

Le safran et les crocines régulent négativement les MAPK et la voie de signalisation MAPKAP, ce qui entraîne une diminution des marqueurs inflammatoires. De plus, le safran et les crocines sont capables d'inhiber l'apoptose. (153)

Ainsi, les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires du safran pourraient contribuer à l'amélioration globale de l'humeur et à une diminution des symptômes dépressifs. Bien que les composants du safran possèdent individuellement ces propriétés, elles sont amplifiées s'ils sont administrés de manière concomitante. (146)

### 4. Autres effets du safran

Le safran pourrait augmenter les concentrations de facteurs neurotrophiques dérivés du cerveau comme le BDNF, du neuropeptide VGF, de l'AMPC dans l'hippocampe du rat grâce à

l'amélioration de la signalisation de ces facteurs. Plusieurs extraits de safran dosés à 40 mg/kg/J, 80 mg/kg/J et 160 mg/kg/J sur une durée de 21 jours ont permis une augmentation des niveaux cérébraux de BDNF chez la souris, ainsi qu'une augmentation de sa transcription. Ainsi, le safran et particulièrement la crocine, ont révélé une action neuroprotective. (50,146,152,154)

Le safran permet également une diminution de l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien ce qui provoque une diminution des niveaux de cortisol. En effet, le safran et la crocine ont permis une diminution de l'élévation des niveaux de corticostérone chez la souris soumise à un stress par électrochoc. Ce même phénomène fut observé chez le rat après un stress induit de 21 jours. Cependant, les recherches sur ce domaine sont encore limitées. (146,152)

Le safran possède également des effets sur la noradrénaline et le glutamate. *C.sativus* est un antagoniste aux récepteurs glutaminergiques. Ceci provoque l'augmentation de la concentration cérébrale en glutamate chez le rat. La crocine et le safran sont des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline. Cependant, il y a encore trop peu d'étude sur les effets du safran et ces deux neurotransmetteurs et il est difficile de conclure sur l'impact clinique à ce niveau. (130,147,148,152)

Pour conclure, l'effet individuel d'une molécule précise peut posséder un effet similaire à une molécule antidépressive classique. Mais le totum d'une plante comme le safran permet de multiples mécanismes sur plusieurs aspects de la dépression. (152)

## E. Pharmacocinétique du safran

La crocine n'est pas détectée dans les urines ni dans le plasma. Le tractus intestinal serait ainsi le lieu de l'hydrolyse de la crocine. Nous ne savons pas encore comment la crocine est métabolisée en crocétine déglycosylée dans l'intestin, ni dans quel compartiment gastro-intestinal cela se produit. Nous savons seulement que ce phénomène est dû à des estérases ou des  $\beta$ -glycosidases intestinales. (130,131,151,155)

Ainsi, les crocines sont hydrolysées dans l'intestin en trans-crocétine déglycosylée et sont ensuite absorbées via diffusion passive. La déglycosylation est causée par des processus enzymatiques à l'intérieur des cellules épithéliales mais aussi dans une très faible mesure via les matières fécales. En effet, les bactéries fécales dégradent le squelette apocaroténoïde en plus petites unités alkyles. (131)

La crocétine est également capable de passer la BHE et peut ainsi avoir son effet pharmacologique au niveau cérébral. (131)

Des auteurs utilisant des comprimés d'Affron<sup>®17</sup> ont observé un volume de distribution de 3,18 litres. Cela signifie que les composés sont capables de se lier fortement aux protéines plasmatiques. La crocétine pourrait ainsi, en se liant fortement à l'albumine, laisser des fractions libres en dessous de la limite de détection et ainsi posséder une demi-vie plus longue que celle mesurée. (151)

La crocétine pourrait être un substrat aux pompes à efflux de la famille des transporteurs ABC. Elle pourrait cependant aussi s'infiltrer principalement par diffusion transcellulaire passive sans l'aide d'aucun transporteur. Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'éclaircir ce point. (131)

La picrocrocine et le safranal ne sont également pas détectés dans le plasma. Seule la crocétine l'est. Sa concentration plasmatique augmente jusqu'à 90 minutes après une administration per os. Elle diminue ensuite jusqu'à atteindre la limite de détection après 3 heures. (151)

---

<sup>17</sup> Extrait hydroalcoolique de safran dosé à 14 mg par gélule.



## F. Études in vivo chez l'animal

Les effets du safran sur la dépression ont pu être testé chez l'animal grâce à deux principaux tests ; le test de nage forcée et le test de suspension de la queue. (154)

Une étude sur 30 rats mâles adultes et recevant 200 mg/kg d'Affron® per os ou 50 mg/kg par voie intrapéritonéale a permis de mettre en évidence plusieurs éléments. Tout d'abord, l'effet antidépresseur du safran a pu être observé lors du test de nage forcée. Le safran a également permis de diminuer l'anhédonie des rats. (130)

Ce même test a été effectué sur des souris recevant 40 mg/kg de crocine ou 20 et 40 mg/kg de crocétine. Dans ces trois situations, les effets antidépresseurs de la crocine et de la crocétine ont pu être observés. Des dosages allant de 12,5 mg/kg à 50 mg/kg de crocétine ont permis une diminution de l'immobilité de la souris lors du test de nage forcée. Si les molécules isolées démontrent un effet antidépresseur au cours de ce test, un extrait aqueux de safran (de 15 et 30 mg/kg) par voie orale permet aussi une diminution significative de la période d'immobilité en comparaison au groupe contrôle. (154)

Concernant le test de suspension de la queue, une dose de 100 mg/kg de crocine permet une diminution de l'immobilité chez la souris. Également, des doses de 12,5 mg/kg, 25 mg/kg et 50 mg/kg de crocétine chez la souris aboutissent aux mêmes résultats. Et comme le test de nage forcée, un extrait aqueux de safran dosé à 15 et 30 mg/kg par voie orale provoque une diminution significative de la durée d'immobilité des souris en comparaison au groupe contrôle. (154)

Il est important de remarquer que des effets tératogènes ont été reportés lors des études sur l'animal. Le safran dans sa globalité, mais aussi la crocine, le safranal et la crocétine seuls ont tous engendré des malformations embryonnaires sur des modèles animaux à fortes doses. (72,150)

## G. Études cliniques chez l'Homme

### 1. Étude comparative avec placebo

Une étude randomisée en double-aveugle sur 35 patients adultes souffrant de dépression légère à modérée a eu lieu sur une durée de 6 semaines. Les auteurs ont utilisé un extrait éthanolique de stigmate de safran dosé à 15 mg. Les patients ont reçu une dose journalière de 30 mg par jour, soit 2 capsules, ou bien le placebo. Dans cette étude, le safran a permis une amélioration significative des symptômes dépressifs après 6 semaines de traitement. Les résultats ont commencé à apparaître dès la deuxième semaine. Ceci est cohérent avec le fait que le safran nécessite un délai de plusieurs semaines avant de ressentir des effets positifs sur l'humeur. (156)

Une étude randomisée en double-aveugle avec placebo s'est intéressée sur l'efficacité du Safran sur la dépression du post-partum. L'étude s'est conduite sur 2 mois et sur 60 nouvelles mères allaitantes atteintes de cette pathologie. Les participantes ont reçu 30 mg par jour de safran (sous forme de 2 comprimés de 15 mg de poudre de safran) ou le placebo. Les comprimés contenaient 5 mg de crocine. Pour le groupe ayant reçu le safran, avant le début de l'étude, 54 % des patientes souffraient de dépression modérée, 30 % de dépression légère et 16 % avaient des symptômes dépressifs (d'après l'IDB). L'effet thérapeutique est apparu au bout de 4 semaines. Après 8 semaines, aucune des participantes de ce groupe n'avaient de score correspondant à une dépression légère ou modérée, 23 participantes du groupe safran avaient des scores indiquant qu'elles ne souffraient plus de dépression clinique, ce qui amène à 96% de rémission pour ce groupe. Concernant le groupe placebo, le taux de rémission était de 43%. (50)

Il est également intéressant de savoir quels seraient les effets du safran chez des adultes en bonne santé. Ainsi, une étude de 4 semaines en double-aveugle a analysé les effets de *C.sativus* chez des volontaires se qualifiant de « mauvaise humeur » régulièrement mais ne souffrant pas de dépression. Les auteurs ont utilisé de l'Affron® pour cette étude. Le safran a ainsi permis, à une dose de 28 mg par jour, une diminution significative de l'humeur négative et des symptômes engendrés par le stress et l'anxiété, ainsi qu'une légère amélioration de la qualité du sommeil. Les auteurs ont volontairement utilisé des doses plus faibles de safran afin de vérifier son efficacité à une concentration diminuée. Ainsi, le safran pourrait être utilisé en

prévention de la dépression chez des patients fragiles, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour conclure sur ce point. (157)

Par ailleurs, une étude s'est basée sur son utilisation chez des patientes souffrant de cancer du sein en comparaison avec un placebo. Les patientes ont reçu 30 mg/J de crocine au cours de la chimiothérapie. Il en résulte des niveaux d'anxiété et de dépression diminués dans le groupe safran. Ces niveaux étaient augmentés dans le groupe placebo. (154)

Bien que la plupart des études utilisent une concentration de 30 mg par jour de safran, plusieurs études ont démontré une efficacité clinique à partir de 15 mg par jour pendant 8 semaines. (153)

## 2. Étude comparative avec d'autres molécules

Un essai randomisé en double aveugle comparatif entre un extrait hydroalcoolique de safran et la Fluoxétine dans la prise en charge de la dépression légère à modérée chez des patients ayant subi une intervention coronarienne percutanée a permis d'observer plusieurs arguments. L'essai a duré 6 semaines et 44 volontaires y ont participé. Les taux de rémission étaient égaux dans les deux groupes, aucun effet indésirable grave ni décès n'a été signalé, tous les effets indésirables étaient légers et se sont résolus spontanément. De plus, aucune différence significative n'a été détectée entre les deux groupes concernant la fréquence des effets indésirables (mais les auteurs ne peuvent pas affirmer que cela serait identique sur une période plus longue). Dans cette étude, l'administration de safran sur du court terme a permis une amélioration des symptômes dépressifs aussi efficace que l'administration de Fluoxétine et présente peu d'effets indésirables sur une période de 6 semaines. (158)

Un autre essai randomisé en double aveugle comparant la Fluoxétine (20 mg/J) et un extrait hydroalcoolique de safran (30 mg/J de safran contenant entre 0,30 et 0,35 mg de safranal) dans la prise en charge de la dépression légère à modérée a eu lieu sur une durée de 6 semaines sur 40 patients. Dans cette étude, là aussi, le safran s'est révélé aussi efficace que la Fluoxétine et aucune différence significative concernant les effets indésirables n'a été observée. (147,159)

Une utilisation de 15 mg de safran par jour pendant 8 semaines s'est montrée aussi efficace qu'un traitement de 100 mg par jour d'Imipramine dans un essai clinique en double aveugle. (50,159)

Le safran a également été comparé à la Sertraline. Dans une étude de 6 semaines, un groupe a reçu 100 mg/J de Sertraline, et l'autre 60 mg/J de safran. Dans les deux groupes, les symptômes de la dépression ont significativement régressé, mais aucun des deux traitements ne s'est montré supérieur à l'autre. (154)

Une méta-analyse regroupant 11 essais cliniques, soit plus de 500 patients, avec 256 d'entre eux ayant reçu du safran, démontre que *C.sativus* est supérieur au placebo. Cette méta-analyse démontre également une non-supériorité aux ISRS. Le safran possède ainsi une efficacité similaire au citalopram, la fluoxétine et l'imipramine avec un nombre plus faible d'effets indésirables déclarés. Il représente ainsi une alternative intéressante à ces traitements chez des patients qui préfèrent se tourner vers la phytothérapie pour la prise en charge médicamenteuse de leur pathologie. (142,160)

### 3. Les limites des études cliniques

Une des limites principales concernant les études chez l'Homme est la durée de celles-ci. Bien qu'elles soient nombreuses à décrire une amélioration clinique et peu d'effets indésirables sur plusieurs semaines, nous ne pouvons pas affirmer quels sont les effets de l'utilisation du safran sur une plus longue période. Des études sur de longues périodes sont nécessaires afin d'observer l'amélioration des symptômes, les potentielles rechutes et l'apparition d'effets indésirables.

Un autre point de critique concerne les variations de dosage dans les différentes études. De plus, la galénique diffère également ; des poudres ou des extraits alcooliques ou de crocines pures sont utilisés. Il est ainsi difficile de comparer les résultats des études entre elles. (153)

De plus, les patients atteints de dépression sévère ne sont généralement pas inclus dans les essais. La raison est éthique, car les patients avec un risque suicidaire nécessitent une prise en charge spécifique qui n'est pas possible dans les essais sur le safran. Cependant, il ne nous est ainsi pas possible de déterminer l'efficacité de *C.sativus* dans la prise en charge de la dépression sévère. (147)

## H. Utilisation thérapeutique du safran

### 1. Interactions médicamenteuses

Concernant l'utilisation du safran en association avec d'autres antidépresseurs, cette prise concomitante permet d'améliorer les scores cliniques de la dépression chez des patients qui n'obtenaient pas d'amélioration avec l'antidépresseur seul. En effet, plusieurs études ont démontré une diminution significative des symptômes dépressifs avec une association de safran et d'un ISRS en comparaison avec une association ISRS et placebo. Le safran permet également une réduction des abandons de traitements à base de fluoxétine grâce à la diminution des effets indésirables. Il est cependant important de rappeler que le safran interfère également avec la neurotransmission de la sérotonine et peut donc provoquer un syndrome sérotoninergique selon les doses utilisées (130,149)

Le safran provoque une altération de la coagulation et l'agrégation plaquettaire *in vitro* et *in vivo*. Ainsi, il n'est pas recommandé d'utiliser de safran chez un patient prenant des anticoagulants ou des anti-agrégants plaquettaires. (146)

A de fortes doses (plus de 100 mg d'extrait par jour), le safran peut provoquer de l'hypotension. Ainsi, il n'est pas recommandé de l'associer à un antihypertenseur à cette posologie. Cependant, la concentration efficace dans les études cliniques est de 30 mg par jour. (161)

A l'inverse du millepertuis, le safran présente peu d'interactions médicamenteuses et semble donc une alternative intéressante pour un patient prenant déjà d'autres traitements. Il faut cependant rester prudent car des recherches complémentaires sont nécessaires afin d'élucider la totalité des interactions médicamenteuses du safran. (149)

### 2. Effets indésirables

Le safran est généralement bien toléré, mais plusieurs effets indésirables sont apparus durant les essais cliniques et sont à prendre en compte :

- Troubles gastro-intestinaux : constipation, nausées, vomissements, diarrhées
- Troubles du sommeil : insomnie ou hypersomnie

- Troubles psychiatriques : anxiété
- Somnolence matinale, sédation
- Diminution ou augmentation de l'appétit
- Bouche sèche
- Étourdissements
- Maux de tête
- Faible production de lait maternel : décrit chez 2 patientes souffrant de dépression du post-partum traitée avec du safran. Les auteurs expliquent que le safran serait capable de moduler les changements hormonaux intenses après l'accouchement. Un taux de cortisol circulant adapté est nécessaire à la lactation, s'il n'est pas stable, la production de lait s'en trouve impactée.
- Saignements
- Avortement
- Tremblements
- Palpitations
- Transpiration excessive

(50,147,156,158,162)

Il est important de rappeler que certains effets indésirables ressentis au cours des études sont difficiles à différencier des symptômes et conséquences de la dépression caractérisée. (162)

Le safran peut avoir des effets indésirables similaires aux antidépresseurs tricycliques et provoquer des syndromes cholinergiques<sup>18</sup>, mais aussi semblable aux ISRS et provoquer un sommeil excessif ou à l'inverse un manque de sommeil. (50)

Le safran n'a aucun effet indésirable sexuel néfaste, dans certaines études, il a même permis l'amélioration des troubles sexuels induits par la Fluoxétine. (158)

Chez les mères allaitantes traitées par du safran, aucun effet indésirable n'a été retrouvé chez les nourrissons. (50)

---

<sup>18</sup> Comprend des symptômes nicotiniques (asthénie, crampes, hyperleucocytose, hyperglycémie, hypertension artérielle, hypokaliémie, tachycardie sinusale) et muscariniques (anxiété, bradycardie sinusale, bronchoconstriction, diarrhées, douleurs abdominales, dyspnée, euphorie, hypersalivation, hypersudation, myosis, nausées et vomissements) (163)

Une dose de 1,5 grammes de safran par jour est considérée comme sûre. Une consommation de 5 à 10 grammes peut provoquer les symptômes suivants : étourdissements, vomissements, diarrhées sanglantes, hématurie, somnolence, métrorragies. La dose mortelle chez l'Homme est de 20 grammes. (128)

Pour conclure, le safran est considéré comme n'ayant pratiquement aucun effet toxique aigu. Il est largement toléré au cours des essais cliniques et peut être une alternative pour les patients ne tolérant pas les effets indésirables d'une molécule classique. (130)

### 3. Rôle du pharmacien d'officine

#### a. Utilisation chez la femme enceinte

Une étude sur des embryons de grenouille a permis d'évaluer les effets tératogènes de la crocétine (sous forme de sel de dipyridine). L'étude démontre que la crocétine est un tératogène potentiel pour les femmes en âge de procréer. Néanmoins, la concentration nécessaire pour atteindre ces effets est très élevée. (164)

Comme énoncé précédemment, le safran et plusieurs de ses composés ont provoqué des malformations embryonnaires sur des modèles animaux à fortes doses. De plus, il n'existe pas assez d'essais cliniques concernant la sécurité du safran chez la femme enceinte. Ainsi, son utilisation chez ces patientes est fortement déconseillée et le pharmacien doit veiller à interroger les patientes souhaitant utiliser du safran sur une potentielle grossesse en cours. (150)

#### b. Utilisation chez la femme allaitante

Les antidépresseurs classiques ne sont pas toujours efficaces sur la dépression du post-partum et sont également associés à de multiples effets indésirables ne pouvant pas être tolérés par les patientes. De plus, les métabolites de ces antidépresseurs peuvent se retrouver dans le lait maternel et ainsi devenir une contrainte pour les mères souhaitant allaiter. Ceci provoque une méfiance vis-à-vis des traitements classiques et le pharmacien doit donc être formé sur les traitements alternatifs afin d'accompagner au mieux sa patientèle. (50)

Lors de l'étude sur 60 femmes allaitantes souffrant de dépression du post-partum et traitées avec du safran, aucun effet indésirable n'a été déclaré chez les nourrissons. Il est important de rappeler que le safran a provoqué au cours de cette étude une diminution de production de lait maternel chez 2 patientes. (50)

La dose maximale sans danger au cours de l'allaitement est de 750 mg/kg par jour. Ainsi, une dose thérapeutique de 30 mg par jour contenant 5 mg de crocine peut être utilisée chez la femme allaitante. (50)

Cependant, il n'y a pas assez de données dans la littérature afin d'affirmer que le safran est sûr ou nocif pour l'allaitement. Les patientes souhaitant en utiliser au cours de l'allaitement doivent toujours demander conseil à un professionnel de santé. Cela ne concerne pas le safran utilisé à des fins alimentaires. (50)

#### c. Conseils aux patients

Comme nous l'avons dit précédemment, le safran altère la coagulation et l'agrégation plaquettaire. Ainsi, il n'est pas recommandé d'utiliser du safran chez les patients souffrant de troubles de la coagulation ou prenant des médicaments anticoagulants ou anti-agrégants plaquettaires. (146)

Bien que plusieurs études aient analysé l'utilisation du safran avec un antidépresseur classique, l'association des deux représente tout de même un risque. Ainsi, par précaution en attendant plus d'étude sur ce sujet, l'utilisation concomitante de ces traitements doit être effectuée sur de faibles doses et avec prudence.

Il est également nécessaire de se renseigner sur des troubles de la tension chez un patient souhaitant prendre du safran. En effet, le safran peut provoquer de l'hypotension à forte dose. Une grande prudence est donc nécessaire chez des patients souffrant d'hypotension ou prenant un traitement anti-hypertenseur.

Afin d'obtenir une réponse clinique adéquate, les patients doivent poursuivre le traitement sur plusieurs semaines. Il est nécessaire de les prévenir de la durée du traitement car certains



compléments alimentaires à base de safran ne contiennent pas assez de conditionnement pour durer la totalité d'un traitement.

Pour finir, comme le millepertuis, il n'y a pas assez de données cliniques sur l'utilisation du safran dans le cadre de la dépression sévère. De plus, ce stade de la dépression nécessite une prise en charge spécifique par un psychiatre, voire une hospitalisation si nécessaire. L'utilisation de la phytothérapie dans ce genre de situation ne représente pas une option éthiquement viable.

Ainsi, à l'inverse du millepertuis, le safran est une option envisageable sur un plus large panel de patients. Il peut devenir une alternative lorsque l'administration du premier n'est pas possible. Ses données cliniques rassurantes et son efficacité font de lui une excellente option pour la prise en charge des patients souhaitant utiliser la phytothérapie dans la prise en charge de leur dépression.

#### 4. Quelques produits disponibles en pharmacie

Phytostandard Rhodiola / Safran<sup>®</sup> du laboratoire Pileje<sup>®</sup> contient 30 comprimés contenant 154 mg d'extrait de racine de rhodiola et 15 mg d'extrait hydroalcoolique de stigmate de safran. La posologie est de 2 comprimés le matin, soit une dose journalière de 30 mg d'extrait de stigmate de safran. Ce complément alimentaire n'est pas recommandé en cas de prise concomitante d'antidépresseur et est contre-indiqué chez la femme enceinte, allaitante, les patients bipolaires et les enfants. (165,166)



Figure 26 : Phytostandard Rhodiola / Safran<sup>®</sup> du laboratoire Pileje<sup>®</sup>

Les gummies anti-stress du laboratoire Naali sont composées de 30 mg d'extrait de safran contenant 2 % de safranal et 3 % de crocine. Ce complément alimentaire est recommandé chez les patients stressés, anxieux, et présentant des troubles du sommeil et de l'humeur. Il contient également de la vitamine B3, B6, B9 et B12. Ces gummies ne sont pas recommandées chez la femme enceinte et allaitante, en co-administration avec un antidépresseur et chez l'enfant de moins de 10 ans. (167)



Figure 27 : Gummies du laboratoire Naali (167)

Arkogélules BIO Safran<sup>®</sup> du laboratoire Arkopharma<sup>®</sup> contient 30 gélules composées de 30 mg d'extrait de stigmate de safran breveté. La posologie est de 1 gélule le matin. Ce complément alimentaire est contre-indiqué chez la femme enceinte et allaitante, en cas de prise concomitante d'antidépresseurs et chez l'enfant de moins de 12 ans. (168)



*Figure 28 : Arkogélules Safran du laboratoire Arkopharma (168)*

## **CONCLUSION**



#### IV. Conclusion

L'objectif de cet écrit était d'établir une mise au point sur les connaissances actuelles concernant le millepertuis et le safran dans la prise en charge de la dépression à l'officine. Concernant le millepertuis, il est largement admis que cette plante est efficace en tant que traitement de la dépression légère à modérée. *H.perforatum* semble beaucoup mieux toléré par les patients en comparaison aux traitements habituels, et leur efficacité est équivalente. Cependant, le millepertuis est impliqué dans de très nombreuses interactions médicamenteuses, ce qui limite fortement son utilisation en cas de polymédication. A propos de *C.sativus*, cette plante présente également des résultats positifs dans la prise en charge de la dépression légère à modérée, aussi bien en comparaison avec les antidépresseurs habituels qu'avec un placebo. Bien que le safran ne provoque pas autant d'interactions que le millepertuis, il n'est pas recommandé voire contre-indiqué dans plusieurs situations (comme la grossesse par exemple). Le pharmacien a donc ici le rôle de veiller à ce que ces deux plantes soient utilisées dans de bonnes conditions, en veillant à l'indication, aux interactions mais aussi à l'amélioration des symptômes de ses patients.

Les connaissances sur le millepertuis et le safran permettent au pharmacien d'officine de conseiller de manière sécurisée ces plantes à ses patients souffrant de dépression légère à modérée. Plusieurs bénéfices sont disponibles pour ses patients ; s'ils sont résistants aux traitements habituels, la phytothérapie est une alternative intéressante pouvant soulager leurs symptômes. Également, ces connaissances sont bénéfiques face à un patient réticent aux thérapies habituelles ou ressentant trop d'effets indésirables avec celles-ci.

Cependant, le présent écrit possède plusieurs limites. En effet, le millepertuis et le safran ne sont pas adaptés pour tous, et les contre-indications sont à respecter, le pharmacien doit veiller à celles-ci. De plus, les études citées présentent elles aussi leurs propres limites. Il est nécessaire de conduire des études plus longues sur le millepertuis et le safran afin d'avoir plus de recul sur leur utilisation à long terme. Également, il n'y a que trop peu d'études sur l'efficacité de *H.perforatum* et *C.sativus* sur la dépression sévère. D'autre part, la communauté scientifique ne s'est pas encore uniformisée sur un dosage commun ou une forme d'extraction commune, rendant la comparaison entre les études plus complexe. Des essais cliniques supplémentaires étudiant la prise concomitante de millepertuis ou de safran avec un antidépresseur classiques sont également une piste d'avenir. Car la phytothérapie n'est pas seulement une alternative, elle

peut aussi être une option complémentaire à la prise en charge des patients. Ainsi, poursuivre la recherche sur ces deux plantes est primordiale afin de perfectionner leur utilisation thérapeutique.

Il est tout autant important de rappeler que tout traitement comporte des risques, y compris ceux issus de la phytothérapie, et qu'un suivi par un professionnel de santé est primordial.

Enfin, il est aussi pertinent d'évoquer nos propres limites en tant que pharmacien. Bien qu'étant professionnel de santé, nous devons savoir quand passer la main. Dans le cadre de la dépression, un suivi par un psychologue ou un psychiatre est plus que recommandé dès les premiers symptômes. Le pharmacien doit savoir reconnaître les limites de ses connaissances et collaborer avec le reste du corps médical pour le bien de son patient.

Pour conclure, nous pouvons nous interroger sur l'évolution de la prise en charge de la santé mentale dans le monde et en France. Son incidence ne faisant qu'augmenter, il est capital d'explorer toutes les voies possibles afin d'améliorer la santé des patients. La phytothérapie est une manière ancestrale de soigner, et elle a su faire ses preuves dans notre monde moderne au travers d'études cliniques. Elle représente une passerelle entre médecine conventionnelle et traditionnelle. Elle est peut-être une avancée vers une médecine plus personnelle et holistique. Le pharmacien joue donc un rôle décisif dans une prise en charge plus humaniste de ses patients, qui sont ainsi considérés dans leur globalité.

## Bibliographie

1. SPF. Prévalence des épisodes dépressifs en France chez les 18-85 ans : résultats du Baromètre santé 2021 [Internet]. [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/prevalence-des-episodes-depressifs-en-france-chez-les-18-85-ans-resultats-du-barometre-sante-2021>
2. Dépression [Internet]. [cité 14 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/depression>
3. « L'impact économique du déclin de la santé mentale sur les entreprises françaises ne peut plus être ignoré ». 8 août 2024 [cité 14 sept 2024]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/idees/article/2024/08/08/l-impact-economique-du-declin-de-la-sante-mentale-sur-les-entreprises-francaises-ne-peut-plus-etre-ignore\\_6273187\\_3232.html](https://www.lemonde.fr/idees/article/2024/08/08/l-impact-economique-du-declin-de-la-sante-mentale-sur-les-entreprises-francaises-ne-peut-plus-etre-ignore_6273187_3232.html)
4. M.SAHAKIAN Lenny. Essor de la Phytothérapie et stratégies de créations de valeurs pour le Pharmacien d'Officine. [27 Boulevard Jean Moulin - 13385 MARSEILLE Cedex 05]; Faculté de Pharmacie de Marseille; 2022.
5. Statista [Internet]. [cité 14 sept 2024]. Phytothérapie : opinion en France 2018. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/1052948/avis-phytotherapie-france/>
6. CNOP [Internet]. [cité 15 sept 2024]. S'informer sur les métiers de la pharmacie. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/etudiant/s-informer-sur-les-metiers-de-la-pharmacie>
7. Santé mentale : renforcer notre action [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>
8. Santé mentale : définition et facteurs en jeu [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sante-mentale-de-l-adulte/sante-mentale-definition-et-facteurs-en-jeu>
9. Santé mentale [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/sante-mentale>
10. Daniali H, Martinussen M, Flaten MA. A global meta-analysis of depression, anxiety, and stress before and during COVID-19. *Health Psychology*. févr 2023;42(2):124-38.
11. Santé mentale et COVID-19 [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/enjeux-de-sante-dans-le-contexte-de-la-covid-19/articles/sante-mentale-et-covid-19>



12. Crise sanitaire : hausse des syndromes dépressifs et des consultations pour ce motif | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communique-de-presse/crise-sanitaire-hausse-des-syndromes-depressifs-et-des-consultations-pour-ce>
13. CoviPrev : résultats détaillés des vagues 1 à 15 (23 mars - 23 septembre 2020) [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/covid-19-une-enquete-pour-suivre-l-evolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-l-epidemie/coviprev-resultats-detailles-des-vagues-1-a-15-23-mars-23-septembre-2020>
14. CoviPrev : une enquête pour suivre l'évolution des comportements et de la santé mentale pendant l'épidémie de COVID-19 [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/coviprev-une-enquete-pour-suivre-l-evolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-l-epidemie-de-covid-19>
15. Stephen M. Stahl. Psychopharmacologie essentielle : bases neuroscientifiques et applications pratiques. 4e édition. Lavoisier; 608 p.
16. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 23 oct 2023]. Revue générale des troubles anxieux - Troubles psychiatriques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/anxi%C3%A9t%C3%A9-et-troubles-li%C3%A9s-au-stress/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-troubles-anxieux>
17. Troubles anxieux [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>
18. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Phéochromocytome - Troubles hormonaux et métaboliques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/troubles-des-glandes-surr%C3%A9nales/ph%C3%A9ochromocytome>
19. Trouble anxieux généralisé - Prise en charge | Recommandations | VIDAL Campus [Internet]. [cité 21 nov 2023]. Disponible sur: [https://campus.vidal.fr/recommandations/2546/trouble\\_anxieux\\_generalise/prise\\_en\\_charge/](https://campus.vidal.fr/recommandations/2546/trouble_anxieux_generalise/prise_en_charge/)
20. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 23 oct 2023]. Trouble anxieux généralisé - Troubles psychiatriques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/anxi%C3%A9t%C3%A9-et-troubles-li%C3%A9s-au-stress/trouble-anxieux-g%C3%A9n%C3%A9ralis%C3%A9>

21. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 23 oct 2023]. Attaque de panique et trouble panique - Troubles psychiatriques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/anxi%C3%A9t%C3%A9-et-troubles-li%C3%A9s-au-stress/attaque-de-panique-et-trouble-panique>
22. Trouble panique - Prise en charge | Recommandations | VIDAL Campus [Internet]. [cité 21 nov 2023]. Disponible sur: [https://campus.vidal.fr/recommandations/3330/trouble\\_panique/prise\\_en\\_charge/](https://campus.vidal.fr/recommandations/3330/trouble_panique/prise_en_charge/)
23. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 24 oct 2023]. Troubles phobiques spécifiques - Troubles psychiatriques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/anxi%C3%A9t%C3%A9-et-troubles-li%C3%A9s-au-stress/troubles-phobiques-sp%C3%A9cifiques>
24. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 23 oct 2023]. Phobie sociale - Troubles psychiatriques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/anxi%C3%A9t%C3%A9-et-troubles-li%C3%A9s-au-stress/phobie-sociale>
25. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 24 oct 2023]. Trouble de stress post-traumatique - Troubles psychiatriques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/anxi%C3%A9t%C3%A9-et-troubles-li%C3%A9s-au-stress/trouble-de-stress-post-traumatique>
26. L'EMDR, c'est quoi ? [Internet]. Association EMDR France. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.emdr-france.org/lemdr-cest-quoi/>
27. Rivière P. Les bases neurobiologiques de l'anxiété [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2012 [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/les-bases-neurobiologiques-de-lanxiete-3/1479/>
28. Fiksdal A, Hanlin L, Kuras Y, Gianferante D, Chen X, Thoma MV, et al. Associations between symptoms of depression and anxiety and cortisol responses to and recovery from acute stress. *Psychoneuroendocrinology*. 1 avr 2019;102:44-52.
29. VIDAL [Internet]. [cité 26 nov 2023]. Psychothérapies et anxiété. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/anxiete/psychotherapies.html>

30. VIDAL [Internet]. [cité 18 nov 2023]. Recommandations Trouble anxieux généralisé. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/trouble-anxieux-generalise-2546.html>
31. Wolitzky-Taylor KB, Horowitz JD, Powers MB, Telch MJ. Psychological approaches in the treatment of specific phobias: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*. 1 juill 2008;28(6):1021-37.
32. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 26 nov 2023]. ALD n° 23 - Troubles anxieux graves. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_556489/fr/ald-n-23-troubles-anxieux-graves](https://www.has-sante.fr/jcms/c_556489/fr/ald-n-23-troubles-anxieux-graves)
33. VIDAL [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Escitalopram : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/escitalopram-21916.html>
34. VIDAL [Internet]. [cité 18 nov 2023]. Venlafaxine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/venlafaxine-5747.html>
35. Collège de la HAS. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété [Internet]. 2018 [cité 18 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/fiche\\_bum\\_benzodiazepines\\_anxiete\\_cd\\_27062018.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/fiche_bum_benzodiazepines_anxiete_cd_27062018.pdf)
36. VIDAL [Internet]. [cité 18 nov 2023]. Buspirone : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/buspirone-6705.html>
37. Anxiolytiques et grossesse [Internet]. 2020 [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=21](https://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id_article=21)
38. Anxiolytiques et allaitement [Internet]. 2020 [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=734](https://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id_article=734)
39. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Dorosz : Guide pratique des médicaments. 41e édition. Maloine; 2022. 1960 p.
40. De Matos MG, Calmeiro L, Da Fonseca D. Effet de l'activité physique sur l'anxiété et la dépression. *La Presse Médicale*. 1 mai 2009;38(5):734-9.
41. Comprendre la dépression [Internet]. [cité 21 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/depression-troubles-depressifs/comprendre-depression>

42. Principaux repères sur la dépression [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>
43. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 28 nov 2023]. Dépression du post-partum - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%20cologie-et-obst%20trique/soins-du-post-partum-et-troubles-associ%20s/d%20pression-du-post-partum>
44. Fossati P. Les déprimés sont-ils trop sensibles aux autres ? Contributions de l'imagerie cérébrale à la physiopathologie de la dépression unipolaire. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 1 janv 2018;202(1):293-306.
45. C.Demougeot. Les antidépresseurs. Cours magistral présenté à: Les antidépresseurs; 2020 sept 14; UFR Santé, Besançon.
46. Causes et explications de la dépression | Centre de la dépression [Internet]. 2018 [cité 28 nov 2023]. Disponible sur: <http://www.centredeladepression.org/la-depression-cela-sexplic/>
47. Thyroïde et Troubles de l'humeur [Internet]. Institut E3M. 2014 [cité 29 nov 2023]. Disponible sur: <https://institut-e3m.aphp.fr/service-tte/thyroide-humeur/>
48. Qato DM, Ozenberger K, Olfson M. Prevalence of Prescription Medications With Depression as a Potential Adverse Effect Among Adults in the United States. JAMA. 12 juin 2018;319(22):2289-98.
49. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 13 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=anh%20donie>
50. Tabeshpour J, Sobhani F, Sadjadi SA, Hosseinzadeh H, Mohajeri SA, Rajabi O, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of saffron stigma (*Crocus sativus* L.) in mothers suffering from mild-to-moderate postpartum depression. Phytomedicine. 1 déc 2017;36:145-52.
51. Catechol-O-Methyltransferase - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 29 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/psychology/catechol-o-methyltransferase>
52. Kholghi G, Arjmandi-Rad S, Zarrindast MR, Vaseghi S. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) and depression: what happens to the neurotransmitter systems? Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1 juin 2022;395(6):629-42.

53. Universalis E. Encyclopædia Universalis. [cité 24 févr 2024]. SÉROTONINE : Métabolisme. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/serotonine/3-metabolisme/>
54. Traitements de la maladie de Parkinson et recherche — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: <https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/parkinson/les-traitements>
55. Mendez-David I, Hen R, Gardier AM, David DJ. Adult hippocampal neurogenesis: An actor in the antidepressant-like action. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 1 mai 2013;71(3):143-9.
56. Arosio B, Guerini FR, Voshaar RCO, Aprahamian I. Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Major Depression: Do We Have a Translational Perspective? *Front Behav Neurosci*. 2021;15:626906.
57. Grundmann O, Lv Y, Kelber O, Butterweck V. Mechanism of St. John's wort extract (STW3-VI) during chronic restraint stress is mediated by the interrelationship of the immune, oxidative defense, and neuroendocrine system. *Neuropharmacology*. 1 mars 2010;58(4):767-73.
58. Corblin M, Fagnere C, Marre-Fournier F. Déséquilibre du microbiote intestinal et troubles dépressifs. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 mars 2021;60(604):36-40.
59. Dépression - Prise en charge | Recommandations | VIDAL Campus [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: [https://campus.vidal.fr/recommandations/1567/depression/prise\\_en\\_charge/](https://campus.vidal.fr/recommandations/1567/depression/prise_en_charge/)
60. Dépression - Traitements | Recommandations | VIDAL Campus [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <https://campus.vidal.fr/recommandations/1567/depression/traitements/#lst03>
61. Antidépresseurs - Grossesse et allaitement [Internet]. 2023 [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.le-crat.fr/articleSearch.php?id\\_groupe=15](https://www.le-crat.fr/articleSearch.php?id_groupe=15)
62. VIDAL [Internet]. [cité 26 nov 2023]. Psychothérapies et dépression. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/psychotherapies.html>
63. Sladana P. Haute Autorité de santé : Recommandation de bonne pratique : Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. oct 2017;
64. Grauso L, de Falco B, Motti R, Lanzotti V. Corn poppy, *Papaver rhoeas* L.: a critical review of its botany, phytochemistry and pharmacology. *Phytochem Rev*. 1 févr 2021;20(1):227-48.

65. Timpmann S, Hackney AC, Tamm M, Kreegipuu K, Unt E, Ööpik V. Influence of *Rhodiola rosea* on the heat acclimation process in young healthy men. *Appl Physiol Nutr Metab.* janv 2018;43(1):63-70.
66. Amsterdam JD, Panossian AG. *Rhodiola rosea* L. as a putative botanical antidepressant. *Phytomedicine.* 15 juin 2016;23(7):770-83.
67. Velingkar VS, Gupta GL, Hegde NB. A current update on phytochemistry, pharmacology and herb–drug interactions of *Hypericum perforatum*. *Phytochem Rev.* 1 août 2017;16(4):725-44.
68. naturelle M national d'Histoire. Inventaire National du Patrimoine Naturel. [cité 27 janv 2024]. *Hypericum perforatum* L., 1753 - Millepertuis perforé, Herbe de la Saint-Jean. Disponible sur: [https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\\_nom/103316](https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/103316)
69. Au jardin sauvage : le Millepertuis perforé [Internet]. [cité 27 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.mnei.fr/index.php/au-jardin-sauvage-le-millepertuis-perfore/>
70. ZOBAYED SMA, AFREEN F, GOTO E, KOZAI T. Plant–Environment Interactions: Accumulation of Hypericin in Dark Glands of *Hypericum perforatum*. *Annals of Botany.* 1 oct 2006;98(4):793-804.
71. Ciccarelli D, Andreucci AC, Pagni AM. Translucent Glands and Secretory Canals in *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae): Morphological, Anatomical and Histochemical Studies During the Course of Ontogenesis. *Annals of Botany.* 1 oct 2001;88(4):637-44.
72. Kenda M, Kočevar Glavač N, Nagy M, Sollner Dolenc M. Medicinal Plants Used for Anxiety, Depression, or Stress Treatment: An Update. *Molecules.* 15 sept 2022;27(18):6021.
73. Bridi H, Meirelles G de C, von Poser GL. Structural diversity and biological activities of phloroglucinol derivatives from *Hypericum* species. *Phytochemistry.* 1 nov 2018;155:203-32.
74. Boulin A. Le millepertuis: état des lieux et enquête sur sa délivrance officinale en région Haute-Normandie. 2014;
75. Kosuth J, Smelcerovic A, Borsch T, Zühlke S, Karppinen K, Spiteller M, et al. The hyp-1 gene is not a limiting factor for hypericin biosynthesis in the genus *Hypericum*. *Functional Plant Biology.* 1 janv 2011;38:35.
76. Bouron A, Lorrain E. Effets cellulaires et moléculaires de l'hyperforine, un antidépresseur végétal : revue de la littérature. *L'Encéphale.* 1 avr 2014;40(2):108-13.
77. Gonulalan EM, Nemutlu E, Bayazeid O, Koçak E, Yalçın FN, Demirezer LO. Metabolomics and proteomics profiles of some medicinal plants and correlation with BDNF activity. *Phytomedicine.* 1 août 2020;74:152920.

78. Beerhues L. Hyperforin. *Phytochemistry*. 1 oct 2006;67(20):2201-7.
79. PubChem. Adhyperforin [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44427225>
80. PubChem. Furohyperforin [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11800844>
81. Lee J young, Duke RK, Tran VH, Hook JM, Duke CC. Hyperforin and its analogues inhibit CYP3A4 enzyme activity. *Phytochemistry*. déc 2006;67(23):2550-60.
82. Emeraux E. Propriétés biologiques des flavonoïdes: étude bibliographique et évaluation de l'activité antioxydante.
83. Xu S, Chen S, Xia W, Sui H, Fu X. Hyperoside: A Review of Its Structure, Synthesis, Pharmacology, Pharmacokinetics and Toxicity. *Molecules*. 7 mai 2022;27(9):3009.
84. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 17 févr 2024]. Revue générale de la pharmacocinétique - Pharmacologie clinique. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-la-pharmacocin%C3%A9tique>
85. Simmen U, Bobirnac I, Ullmer C, Lübbert H, Berger Büter K, Schaffner W, et al. Effet antagoniste de la pseudohypericine sur les récepteurs CRF 1. *European Journal of Pharmacology*. 5 janv 2003;458(3):251-6.
86. Yoshitake T, Iizuka R, Yoshitake S, Weikop P, Müller WE, Ögren SO, et al. *Hypericum perforatum* L (St John's wort) preferentially increases extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. *British Journal of Pharmacology*. 2004;142(3):414-8.
87. Kaehler ST, Sinner C, Chatterjee SS, Philippu A. Hyperforin enhances the extracellular concentrations of catecholamines, serotonin and glutamate in the rat locus coeruleus. *Neuroscience Letters*. 12 mars 1999;262(3):199-202.
88. Kiewert C, Buchholzer ML, Hartmann J, Chatterjee SS, Klein J. Stimulation of hippocampal acetylcholine release by hyperforin, a constituent of St. John's Wort. *Neuroscience Letters*. 8 juill 2004;364(3):195-8.
89. Chang Y, Wang SJ. Hypericin, the active component of St. John's wort, inhibits glutamate release in the rat cerebrocortical synaptosomes via a mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. *European Journal of Pharmacology*. 25 mai 2010;634(1):53-61.
90. Bonaterra GA, Schwendler A, Hüther J, Schwarzbach H, Schwarz A, Kolb C, et al. Neurotrophic, Cytoprotective, and Anti-inflammatory Effects of St. John's Wort Extract on Differentiated Mouse Hippocampal HT-22 Neurons. *Front Pharmacol* [Internet]. 18 janv 2018

- [cité 19 mars 2024];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2017.00955/full>
91. Wonnemann M, Singer A, Müller WE. Inhibition of Synaptosomal Uptake of 3H-L-glutamate and 3H-GABA by Hyperforin, a Major Constituent of St. John's Wort. *Neuropsychopharmacology*. 1 août 2000;23(2):188-97.
92. El-Bakly WM, Hasanin AH. Hypericum Perforatum Decreased Hippocampus TNF- $\alpha$  and Corticosterone Levels with No Effect on Kynurenine/Tryptophan Ratio in Bilateral Ovariectomized Rats. *Korean J Physiol Pharmacol*. juin 2014;18(3):233-9.
93. Butterweck V, Winterhoff H, Herkenham M. Hyperforin-Containing Extracts of St John's Wort Fail to Alter Gene Transcription in Brain Areas Involved in HPA Axis Control in a Long-Term Treatment Regimen in Rats. *Neuropsychopharmacol*. déc 2003;28(12):2160-8.
94. The TRPC6 channel activator hyperforin induces the release of zinc and calcium from mitochondria - Tu - 2010 - *Journal of Neurochemistry* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1471-4159.2009.06446.x>
95. Résumé des caractéristiques du produit - MILLEPERTUIS PILEJE, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68773676&typedoc=R>
96. Biber A, Fischer H, Römer A, Chatterjee SS. Oral Bioavailability of Hyperforin from Hypericum Extracts in Rats and Human Volunteers. *Pharmacopsychiatry*. juin 1998;31(S 1):36-43.
97. Lundahl A, Hedeland M, Bondesson U, Knutson L, Lennernäs H. The effect of St. John's wort on the pharmacokinetics, metabolism and biliary excretion of finasteride and its metabolites in healthy men. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2 mars 2009;36(4):433-43.
98. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 1 mars 2017;210:211-21.
99. Suspension caudale < Tests < Suspension par la queue (6 Boites) < Équipements :: SCAC-IRIB - Université de Rouen [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://scac-irib.univ-rouen.fr/fr/tests/32/>



100. Test de la nage forcée < Tests < Nage forcée (Bioseb) (4 Boites) < Équipements :: SCAC-IRIB - Université de Rouen [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://scac-irib.univ-rouen.fr/fr/tests/42/>
101. Zhai X jia, Chen F, Chen C, Zhu C ran, Lu Y ning. LC–MS/MS based studies on the anti-depressant effect of hypericin in the chronic unpredictable mild stress rat model. *Journal of Ethnopharmacology*. 1 juill 2015;169:363-9.
102. Szewczyk B, Pochwat B, Muszyńska B, Opoka W, Krakowska A, Rafało-Ulińska A, et al. Antidepressant-like activity of hyperforin and changes in BDNF and zinc levels in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *Behavioural Brain Research*. 17 oct 2019;372:112045.
103. Kandilarov I, Gardjeva P, Georgieva-Kotetarova M, Zlatanova H, Vilmosh N, Kostadinova I, et al. Effect of Plant Extracts Combinations on TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-10 Levels in Serum of Rats Exposed to Acute and Chronic Stress. *Plants*. janv 2023;12(17):3049.
104. Calapai G, Crupi A, Firenzuoli F, Inferrera G, Squadrito F, Parisi A, et al. Serotonin, Norepinephrine and Dopamine Involvement in the Antidepressant Action of *Hypericum Perforatum*. *Pharmacopsychiatry*. mars 2001;34(2):45-9.
105. Husain GM, Chatterjee SS, Singh PN, Kumar V. BENEFICIAL EFFECT OF HYPERICUM PERFORATUM ON DEPRESSION AND ANXIETY IN A TYPE 2 DIABETIC RAT MODEL. 2011;
106. Vieira VA, Campos LV, Silva LR, Guerra MO, Peters VM, Sá RDCS. Evaluation of postpartum behaviour in rats treated with *Hypericum perforatum* during gestation. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. sept 2013;23(5):796-801.
107. Eatemadnia A, Ansari S, Abedi P, Najjar S. The effect of *Hypericum perforatum* on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine* [Internet]. 1 août 2019 [cité 30 juin 2023];45:109-13. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965229919305631>
108. Eatemadnia A, Ansari S, Abedi P, Najjar S. The effect of *Hypericum perforatum* on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 1 août 2019;45:109-13.
109. Apaydin EA, Maher AR, Shanman R, Booth MS, Miles JNV, Sorbero ME, et al. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Systematic Reviews*. 2 sept 2016;5(1):148.

110. Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, Mischoulon D, Otto MW, Zajecka J, et al. A Double-blind, Randomized Trial of St John's Wort, Fluoxetine, and Placebo in Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. oct 2005;25(5):441.
111. Seifritz E, Hatzinger M, Holsboer-Trachsler E. Efficacy of Hypericum extract WS 5570 compared with paroxetine in patients with a moderate major depressive episode – a subgroup analysis. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. sept 2016;20(3):126-32.
112. Singer A, Schmidt M, Hauke W, Stade K. Duration of response after treatment of mild to moderate depression with Hypericum extract STW 3-VI, citalopram and placebo: A reanalysis of data from a controlled clinical trial. *Phytomedicine*. 15 juin 2011;18(8):739-42.
113. Béatrice Saint-Salvi. Interactions médicamenteuses, mode d'emploi. Paris: De Boeck Supérieur; 2023.
114. Soleymani S, Bahramsoltani R, Rahimi R, Abdollahi M. Clinical risks of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) co-administration. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 3 oct 2017;13(10):1047-62.
115. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 5 août 2024]. Syndrome sérotoninergique - Blessures; empoisonnement. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/troubles-dus-à-la-chaleur/syndrome-sérotoninergique>
116. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Syndrome sérotoninergique - Blessures; empoisonnement. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/troubles-dus-%C3%A0-la-chaleur/syndrome-s%C3%A9rotoninergique>
117. Goeffrey Suberville. Le Millepertuis, c'est bon pour le moral, mais pas que ... *Pharmacien bien-être et santé*. N°147. févr 2024;
118. Principes actifs à MTE - Marge Thérapeutique Etroite [Internet]. USPO. 2022 [cité 17 févr 2024]. Disponible sur: <https://uspo.fr/principes-actifs-a-mte-marge-therapeutique-etroite/>
119. Millepertuis - Grossesse et allaitement [Internet]. 2023 [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.le-crat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=millepertuis>
120. Booker A, Agapouda A, Frommenwiler DA, Scotti F, Reich E, Heinrich M. St John's wort (*Hypericum perforatum*) products – an assessment of their authenticity and quality. *Phytomedicine*. 1 févr 2018;40:158-64.
121. Les compléments alimentaires sont-ils des médicaments ? - VIDAL [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-complements-alimentaires/complements-alimentaires-pas-medicaments.html>

122. Arkopharma France [Internet]. [cité 27 janv 2024]. Arkogélules® Millepertuis, gélule. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-millepertuis-gelule>
123. Laboratoires COPMED [Internet]. [cité 24 févr 2024]. Bienetril® au Millepertuis - relaxation, bien-être & bon moral. Disponible sur: <https://www.copmed.fr/fr/equilibre-nerveux-cerebral-stress-sommeil-emotions/68-bienetril-au-millepertuis.html>
124. Notice patient - MILDAC 600 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65167997&typedoc=N>
125. MILDAC - VIDAL [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/mildac-26245.html>
126. Pharmacie De Saint-Paul Auterive [Internet]. [cité 18 août 2024]. Pharmacie De Saint-Paul Auterive. Disponible sur: <https://pharmacie-auterive-stpaul.mesoigner.fr/medicament-produit-parapharmacie/5753-mildac-300mg>
127. Le safran, un crocus qui vaut de l'or — Département de Biologie [Internet]. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://biologie.ens-lyon.fr/ressources/Biodiversite/Documents/la-plante-du-mois/le-safran-un-crocus-qui-vaut-de-lor/le-safran-un-crocus-qui-vaut-de-lor-le-regard-du-botaniste>
128. Pannonischer Safran [Internet]. [cité 30 juill 2024]. Pannonischer Safran. Disponible sur: [https://info.bml.gv.at/themen/lebensmittel/trad-lebensmittel/spezialkulturen/pannonischer\\_safran.html](https://info.bml.gv.at/themen/lebensmittel/trad-lebensmittel/spezialkulturen/pannonischer_safran.html)
129. Khazdair MR, Boskabady MH, Hosseini M, Rezaee R, M. Tsatsakis A. The effects of *Crocus sativus* (saffron) and its constituents on nervous system: A review. *Avicenna J Phytomed.* 2015;5(5):376-91.
130. Orio L, Alen F, Ballesta A, Martin R, Gomez de Heras R. Antianhedonic and Antidepressant Effects of Affron®, a Standardized Saffron (*Crocus Sativus* L.) Extract. *Molecules.* 15 juill 2020;25(14):3207.
131. Lautenschläger M, Sendker J, Hüwel S, Galla HJ, Brandt S, Düfer M, et al. Intestinal formation of trans-crocetin from saffron extract (*Crocus sativus* L.) and in vitro permeation through intestinal and blood brain barrier. *Phytomedicine.* 15 janv 2015;22(1):36-44.
132. Figures de plante : le safran (*crocus sativus*) | Tolosana [Internet]. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://tolosana.univ-toulouse.fr/fr/decouvrir/figures-de-plante-le-safran-crocus-sativus>

133. Aissa R, Ibourki M, Ait Bouzid H, Bijla L, Oubannin S, Sakar EH, et al. Phytochemistry, quality control and medicinal uses of Saffron (*Crocus sativus* L.): an updated review. *J Med Life*. juin 2023;16(6):822-36.
134. ITIS - Report: *Crocus sativus* [Internet]. [cité 30 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search\\_topic=TSN&search\\_value=501794#null](https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=501794#null)
135. Schmidt T, Heitkam T, Liedtke S, Schubert V, Menzel G. Adding color to a century-old enigma: multi-color chromosome identification unravels the autotriploid nature of saffron (*Crocus sativus*) as a hybrid of wild *Crocus cartwrightianus* cytotypes. *New Phytologist*. juin 2019;222(4):1965-80.
136. Ondrej.zicha(at)gmail.com OZ. BioLib: Biological library [Internet]. [cité 30 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.biolib.cz/en/taxon/id42082/>
137. Notion de botanique [Internet]. Les Safranières d'Oletta. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://www.lessafranieresdoletta.fr/notion-de-botanique/>
138. *Crocus Sativus* L. : botanique du safran [Internet]. Safranière de Provence. 2021 [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://safranieredeprovence.com/botanique-du-crocus-sativus/>
139. Agrimaroc.net. Le Safran: Caractéristiques botaniques et cycle de développement [Internet]. Transfert de Technologie en Agriculture Maroc. 2018 [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://www.agrimaroc.net/2018/05/28/le-safran-caracteristiques-botaniques-et-cycle-de-developpement/>
140. Plants of the World Online [Internet]. [cité 30 juill 2024]. *Crocus sativus* L. | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:436688-1>
141. Illustration: *Crocus sativus* [Internet]. [cité 30 juill 2024]. Disponible sur: [http://www.efloras.org/object\\_page.aspx?object\\_id=60420&flora\\_id=2](http://www.efloras.org/object_page.aspx?object_id=60420&flora_id=2)
142. Matraszek-Gawron R, Chwil M, Terlecki K, Skoczylas MM. Current Knowledge of the Antidepressant Activity of Chemical Compounds from *Crocus sativus* L. *Pharmaceuticals* (Basel). 30 déc 2022;16(1):58.
143. PubChem. Crocetin [Internet]. [cité 14 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281232>
144. PubChem. Picrocrocin [Internet]. [cité 14 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/130796>
145. PubChem. Safranal [Internet]. [cité 14 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/61041>

146. Lopresti AL, Drummond PD. Saffron ( *Crocus sativus*) for depression: a systematic review of clinical studies and examination of underlying antidepressant mechanisms of action. *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental*. nov 2014;29(6):517-27.
147. Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *Journal of Ethnopharmacology*. 28 févr 2005;97(2):281-4.
148. Ettehadi H, Mojabi SN, Ranjbaran M, Shams J, Sahraei H, Hedayati M, et al. Aqueous Extract of Saffron (*Crocus sativus*) Increases Brain Dopamine and Glutamate Concentrations in Rats. *JBBS*. 2013;03(03):315-9.
149. Dome P, Tombor L, Lazary J, Gonda X, Rihmer Z. Natural health products, dietary minerals and over-the-counter medications as add-on therapies to antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a review. *Brain Research Bulletin*. 1 mars 2019;146:51-78.
150. Wang H, Jin M, Xie M, Yang Y, Xue F, Li W, et al. Protective role of antioxidant supplementation for depression and anxiety: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Affective Disorders*. 15 févr 2023;323:264-79.
151. Almodóvar P, Briskey D, Rao A, Prodanov M, Inarejos-García AM. Bioaccessibility and Pharmacokinetics of a Commercial Saffron (*Crocus sativus* L.) Extract. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020;2020(1):1575730.
152. Dobrek L, Głowacka K. Depression and Its Phytopharmacotherapy-A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 1 mars 2023;24(5):4772.
153. Ghaderi A, Asbaghi O, Reiner Ž, Kolahdooz F, Amirani E, Mirzaei H, et al. The effects of saffron (*Crocus sativus* L.) on mental health parameters and C-reactive protein: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine*. 1 janv 2020;48:102250.
154. Dahchour A. The effects of saffron (*Crocus sativus* L.) and its components on depression: from basic to clinical studies. 2021;
155. Xi L, Qian Z, Du P, Fu J. Pharmacokinetic properties of crocin (crocin digentiobiose ester) following oral administration in rats. *Phytomedicine*. 3 sept 2007;14(9):633-6.
156. Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Noorbala A, Amini H, Fallah-Pour H, Jamshidi A, et al. *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*. févr 2005;19(2):148-51.
157. Kell G, Rao A, Beccaria G, Clayton P, Inarejos-García AM, Prodanov M. affron® a novel saffron extract (*Crocus sativus* L.) improves mood in healthy adults over 4 weeks in a

double-blind, parallel, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 1 août 2017;33:58-64.

158. A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L. with fluoxetine for improving mild to moderate depression in post percutaneous coronary intervention patients. *Journal of Affective Disorders*. 1 févr 2014;155:216-22.

159. Christodoulou E, Kadoglou NP, Kostomitsopoulos N, Valsami G. Saffron: a natural product with potential pharmaceutical applications. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 15 déc 2015;67(12):1634-49.

160. Tóth B, Hegyi P, Lantos T, Szakács Z, Kerémi B, Varga G, et al. The Efficacy of Saffron in the Treatment of Mild to Moderate Depression: A Meta-analysis. *Planta Medica*. 23 juill 2018;85:24-31.

161. BRACHET N. *Phytothérapie : Principales indications et interactions médicamenteuses* [Internet] [Thèse d'exercice]. [Marseille]: Faculté de Pharmacie de Marseille; 2023 [cité 5 août 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03982132v1/file/THESE%20BRACHET.pdf>

162. Akhondzadeh Basti A, Moshiri E, Noorbala AA, Jamshidi AH, Abbasi SH, Akhondzadeh S. Comparison of petal of *Crocus sativus* L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: A pilot double-blind randomized trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 30 mars 2007;31(2):439-42.

163. Syndrome cholinergique [Internet]. [cité 5 août 2024]. Disponible sur: <https://www.sfm.u.org/toxin/SYNDROME/COLINERG.HTM>

164. Martin G, Goh E, Neff AW. Evaluation of the developmental toxicity of crocetin on *Xenopus*. *Food and Chemical Toxicology*. 1 juill 2002;40(7):959-64.

165. Comprendre le procédé d'extraction Phytostandard® [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/qualite-innovation/comprendre-le-procededextrait-phytostandard>

166. Phytostandard® - Rhodiola / Safran [Internet]. [cité 7 févr 2024]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/phytostandard-rhodiola-safran>

167. Naali [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Gummies Anti-Stress au Safran. Disponible sur: <https://naali.fr/products/complement-serenite>

168. Arkopharma France [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Arkogélules® BIO Safran. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-safran-bio>

169. L'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton. [Internet]. 2003 [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.maeker.fr/egs/psy/hdrs>

170. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale. *Psychiatry (Edgmont)*. juill 2007;4(7):28-37.
171. Psychologie Genève : Questionnaire de dépression de Beck BDI [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: [http://psychologie-ge.ch/Test\\_Depression\\_Beck.html](http://psychologie-ge.ch/Test_Depression_Beck.html)
172. BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*. 1 juin 1961;4(6):561-71.
173. ANSM [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Thesaurus des interactions médicamenteuses. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

## **ANNEXES**





Échelle de dépression d'Hamilton (169) :

Elle est composée de 21 questions :

Question 1/21: Humeur depressive

- Absent (0 point)
- Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet (1 point)
- Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément (2 points)
- Le sujet communique ces états affectifs non verbalement (3 points)
- Le sujet ne communique pratiquement que ces états affectifs (4 points)

Question 2/21 : Sentiment de culpabilité :

- Absent (0 point)
- S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens (1 point)
- Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou sur des actions condamnables (2 points)
- La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité (3 points)
- Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes (4 points)

Question 3/21 : Suicide :

- Absent (0 point)
- A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue (1 point)
- Souhaite être mort ou équivalent (2 points)
- Idée ou geste de suicide (3 points)
- Tentatives de suicide (coter 4 toute tentative sérieuse) (4 points)

Question 4/21 : insomnie du début de la nuit :

- Pas de difficulté à s'endormir (0 point)
- Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir (1 point)
- Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir (2 points)

Question 5/21 : Insomnie du milieu de la nuit

- Pas de difficulté (0 point)

- Le malade se plaint d'être agité et troublé (1 point)
- Il se réveille pendant la nuit (2 points)

Question 6/21 : Insomnie du matin :

- Pas de difficulté (0 point)
- Se réveille de très bonne humeur le matin mais se rendort (1 point)
- Incapable de se rendormir s'il se lève (2 points)

Question 7/21 : Travail et activités :

- Pas de difficulté (0 point)
- Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse (1 point)
- Perte d'intérêt pour les activités (2 points)
- Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité (3 points)
- A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle (4 points)

Question 8/21 : Ralentissement :

- Langage et pensée normaux (0 point)
- Léger ralentissement à l'entretien (1 point)
- Ralentissement manifeste à l'entretien (2 points)
- Entretien difficile (3 points)
- Stupeur (4 points)

Question 9/21 : Agitation

- Aucune (0 point)
- Crispations, secousses musculaires (1 point)
- Joue avec ses mains, ses cheveux, etc (2 points)
- Bouge, ne peut rester assis tranquille (3 points)
- Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres (4 points)

Question 10/21 : Anxiété psychique :

- Aucun trouble (0 point)
- Tension subjective et irritabilité (1 point)
- Se fait du souci à propos de problèmes mineurs (2 points)

- Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage (3 points)
- Peurs exprimées sans qu'on pose de questions (4 points)

Question 11/21 : Anxiété somatique :

- Absente (0 point)
- Discrète (1 points)
- Moyenne (2 points)
- Grave (3 points)
- Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle (4 points)

Question 12/21 : Symptômes somatiques gastro-intestinaux :

- Aucun (0 point)
- Perte d'appétit, mais mange sans y être poussé par les infirmières. Sentiment de lourdeur abdominale (1 point)
- A des difficultés à manger en l'absence d'incitations du personnel. Demande ou a besoin de laxatifs, de médicaments intestinaux ou gastriques (2 points)

Question 13/21 : Symptômes somatiques généraux

- Aucun (0 point)
- Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires. Perte d'énergie et fatigabilité (1 point)
- Coter 2 au cas où n'importe quel symptôme est net (2 points)

Question 14/21 : Symptômes génitaux

- Absents (0 point)
- Légers (1 point)
- Graves (2 points)

Question 15/21 : Hypochondrie :

- Absente (0 point)
- Attention concentrée sur son propre corps (1 point)
- Préoccupation sur sa santé (2 points)
- Plaintes fréquentes, demande d'aide, etc (3 points)

- Idées délirantes hypochondriques (4 points)

Question 16/21 : perte de poids (coter soit A, soit B)

A. D'après les dires du malade

- Pas de perte de poids (0 point)
- Perte de poids probable liée à la maladie actuelle (1 point)
- Perte de poids certaine (suivant ce que dit le sujet) (2 points)

B. Appréciation par pesées hebdomadaires par le personnel soignant

- Moins de 500g de perte de poids par semaine (0 point)
- Plus de 500g de perte de poids par semaine (1 point)
- Plus de 1kg de perte de poids par semaine (2 points)

Question 17/21 : Prise de conscience :

- Reconnaît qu'il est déprimé et malade (0 point)
- Reconnaît qu'il est malade, mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc (1 point)
- Nie qu'il est malade (2 points)

Question 18 : Variations dans la journée :

A. Noter si les symptômes sont plus marqués dans la matinée ou dans la soirée

- Aucune
- Plus marqués le matin
- Plus marqué l'après-midi

B. Quand il y a variation diurne, indiquer la sévérité de la variation

- Aucune (0 point)
- Légère (1 point)
- Importante (2 points)

Question 19 : Dépersonnalisation et déréalisation :

- Absente (0 point)
- Légère (1 point)

- Moyenne (2 points)
- Grave (3 points)
- Entraînant une incapacité fonctionnelle (4 points)

Question 20/21 : Symptômes délirants (persécutifs) :

- Aucun (0 point)
- Soupçonneux (1 points)
- Idées de référence (2 points)
- Idées délirantes de référence et de persécution (3 points)

Question 21/21 : Symptômes obsessionnels et compulsifs :

- Absents (0 point)
- Légers (1 point)
- Graves (2 points)

Interprétation du score : Plus la note est élevée, plus la dépression est grave :

- De 10 à 13 points : les symptômes sont légers
- De 14 à 17 points : les symptômes sont légers à modérés
- Plus de 18 points : les symptômes sont modérés à sévères

Echelle CGI-S : permet de quantifier les modifications dans la sévérité des symptômes en comparaison de l'état initial du patient (170) :

- 1 : Normal
- 2 : A la limite
- 3 : Légèrement malade
- 4 : Modérément malade
- 5 : Manifestement malade
- 6 : Gravement malade
- 7 : Parmi les patients les plus malades

Inventaire de dépression de Beck : Sous forme de questionnaire rempli par le patient. Le patient coche à côté des phrases qui décrivent le mieux comment il se sent. Plusieurs cases peuvent être cochées par item.

1/21 :

- Je ne me sens pas triste (0 point)
- Je me sens triste (1 point)
- Je suis perpétuellement triste tout le temps et je n'arrive pas à m'en sortir (2 points)
- Je suis tellement triste ou si découragé(e) que je ne peux plus le supporter (3 points)

2/21 :

- Je ne suis pas particulièrement pessimiste ou découragé(e) en pensant à l'avenir (0 points)
- Je me sens découragé(e) en pensant à l'avenir (1 point)
- Je sens que je n'ai rien à attendre de l'avenir (2 points)
- L'avenir est sans espoir et rien ne s'arrangera (3 points)

3/21 :

- Je ne sens pas que je suis un échec (0 point)
- Je crois avoir connu plus d'échecs que le reste des gens (1 point)
- Quand je pense à ma vie passée, je ne peux voir rien d'autre qu'un grand nombre d'échecs (2 points)
- Je sens que je suis un échec complet (3 points)

4/21 :

- Je ne suis pas particulièrement mécontent(e) (0 point)
- Je ne jouis pas de la vie comme auparavant (1 point)
- Je ne prends pas plaisir aux choses comme auparavant (2 points)
- Rien ne me satisfait, tout m'ennuie (3 points)

5/21 :

- Je ne me sens pas particulièrement coupable (0 point)
- Je me sens plutôt coupable (1 point)



- Je me sens mauvais(e) et indigne presque tout le temps (2 points)
- Je me sens constamment coupable (3 points)

6/21 :

- Je n'ai pas l'impression d'être puni(e) (0 point)
- J'ai l'impression d'être parfois puni(e) (1 point)
- Je sens que je suis ou serai puni(e) (2 points)
- Je suis puni(e) (3 points)

7/21 :

- Je ne me sens pas déçu(e) de moi-même (0 point)
- Je suis déçu(e) de moi-même (1 point)
- Je suis dégoûté(e) de moi-même (2 points)
- Je me hais (3 points)

8/21 :

- Je ne sens pas que je suis pire que les autres (0 point)
- Je me critique pour mes propres faiblesses et mes erreurs (1 point)
- Je me blâme pour mes fautes (2 points)
- Je me blâme pour tout ce qui m'arrive de mal (3 points)

9/21 :

- Je n'ai aucune idée de me faire du mal (0 point)
- J'ai des idées de me faire du mal mais je ne les mettrais pas à exécution (1 point)
- J'aimerais mettre fin à mes jours (2 points)
- Je me tuerais si je le pouvais (3 points)

10/21 :

- Je ne pleure pas plus que d'habitude (0 point)
- Je pleure plus maintenant qu'auparavant (1 point)
- Je pleure tout le temps (2 points)
- Auparavant, j'étais capable de pleurer mais maintenant je ne peux pas pleurer du tout (3 points).

11/21 :

- Je ne suis pas plus irrité(e) maintenant qu'auparavant (0 point)
- Je deviens contrarié(e) ou irrité(e) plus facilement (1 point)
- Je me sens irrité(e) tout le temps (2 points)
- Je ne suis plus irrité(e) du tout par les choses qui m'irritent habituellement (3 points)

12/21 :

- Je n'ai pas perdu intérêt aux autres (0 point)
- Je suis moins intéressé(e) aux autres maintenant qu'avant (1 point)
- J'ai perdu la plupart de mon intérêt pour les autres (2 points)
- J'ai perdu tout mon intérêt pour les autres (3 points)

13/21 :

- Je prends des décisions aussi bien que d'habitude (0 point)
- J'essaie de remettre à plus tard mes décisions (1 point)
- J'ai beaucoup de difficultés à prendre des décisions (2 points)
- Je ne suis pas capable de prendre des décisions (3 points)

14/21 :

- Je n'ai pas l'impression de paraître pire qu'auparavant (0 point)
- Je m'inquiète de paraître vieux / vieille et sans attrait (1 point)
- Je sens qu'il y a des changements permanents dans mon apparence et que ces changements me font paraître sans attrait (2 points)
- Je me sens laid(e) (3 points)

15/21 :

- Je peux travailler aussi bien qu'avant (0 point)
- J'ai besoin de fournir des efforts supplémentaires pour commencer à faire quelque chose (1 point)
- J'ai besoin de me pousser fort pour faire quoi que ce soit (2 points)
- Je ne peux effectuer aucun travail (3 points)

16/21 :

- Je peux dormir aussi bien que d'habitude (0 point)
- Je me réveille plus fatigué(e) que d'habitude (1 point)
- Je me réveille 1-2 heures plus tôt que d'habitude et j'ai de la difficulté à me rendormir (2 points)
- Je me réveille tôt chaque jour et je ne peux pas me rendormir (3 points)

17/21 :

- Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude (0 point)
- Je me fatigue plus facilement qu'autrefois (1 point)
- Tout me fatigue (2 points)
- Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit (3 points)

18/21 :

- Mon appétit est aussi bon que d'habitude (0 point)
- Mon appétit n'est plus aussi bon que d'habitude (1 point)
- Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant (2 points)
- Je n'ai plus d'appétit du tout (3 points)

19/21 :

- Je n'ai pas perdu beaucoup de poids (si j'en ai vraiment perdu dernièrement) (0 points)
- J'ai perdu plus de 5 livres ou 2,2kg (1 point)
- J'ai perdu plus de 10 livres ou 4,5kg (2 points)
- J'ai perdu plus de 15 livres ou 6,8kg (3 points)

20/21 :

- Je ne suis pas plus préoccupé(e) par ma santé que d'habitude (0 point)
- Je suis préoccupé(e) par des maux ou des douleurs ou des problèmes de digestion ou de constipation (1 point)
- Je suis tellement préoccupé(e) par ce que je ressens ou comment je me sens qu'il est difficile pour moi de penser à autre chose (2 points)
- Je pense seulement à ce que je ressens ou comment je me sens (3 points)

21/21 :

- Je n'ai noté aucun changement récent concernant ma libido (0 point)
- Je suis moins intéressé(e) par les rapports sexuels qu'auparavant (1 point)
- Je suis beaucoup moins intéressé(e) par les rapports sexuels maintenant (2 points)
- J'ai complètement perdu mon intérêt pour les rapports sexuels (3 points)

Un score compris entre 0 et 9 correspond à une dépression mineure, un score compris entre 10 et 18 une légère dépression, un score entre 19 et 29 une dépression modérée et un score entre 30 et 63 une dépression sévère (171) (11).

Tableau des interactions entre le millepertuis et les médicaments fréquemment prescrits (39,52,67,113,173):

Les médicaments dans les cases orange sont contre-indiqués avec le millepertuis, les cases jaunes contiennent des médicaments dont l'association est déconseillée, les cases bleues sont des médicaments dont l'association avec le millepertuis nécessite des précautions d'emploi et les cases vertes contiennent des médicaments dont l'administration concomitante au millepertuis est à prendre en compte. Les cases laissées blanches correspondent à des médicaments n'ayant pas de recommandations spécifiques.

Catégorie de médicaments concernés	Médicaments concernés	Mécanisme probablement impliqué	Effet clinique
Anesthésiques	Fentanyl	Induction du CYP3A4, 2E1 et des P-gp	Diminution de la bioactivité du médicament
	Propofolol	Induction du CYP2B6 et 2C9	
Antiallergique	Fexofenadine	Induction des P-gp	
Antiandrogène	Cyprotérone	Induction des CYP3A4	
Antibiotique	Telithromycine	Induction du CYP3A4	
Anticoagulants	Acenocoumarol	Induction du CYP3A4, 2C9 et 2C19	
	Fluindione	Induction du CYP2C9	
	Warfarine	Induction du CYP2C9, 1A2, 3A4	
Antidépresseurs	Citalopram, Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine, Phénélzine	Effet additif sur la signalisation sérotoninergique	Syndrome sérotoninergique
	Dapoxétine	Effet additif sur la signalisation sérotoninergique et induction du CYP3A4 et 2D6	Syndrome sérotoninergique et diminution de la bioactivité du médicament

	Escitalopram	Effet additif sur la signalisation sérotoninergique et induction du CYP2C19	
	Sertraline	Effet additif sur la signalisation sérotoninergique et induction du CYP3A4, 2C19, 2B6 et P-gp	
	Vortioxétine	Effet additif sur la signalisation sérotoninergique et induction du CYP2D6	
	Amitriptyline	Induction du CYP3A4, 2C19, 2D6, effet additif sur la signalisation sérotoninergique	Diminution de la bioactivité du médicament, concentration plasmatique du médicament diminuée, Syndrome sérotoninergique
	Iproniazide	Effet additif sur la signalisation sérotoninergique	Syndrome sérotoninergique
	Moclobémide	Effet additif sur la signalisation sérotoninergique et induction du CYP2C19	Diminution de la bioactivité du médicament, Syndrome sérotoninergique

	Venlafaxine	Effet additif sur la signalisation sérotoninergique et induction du CYP2D6 et 2C19	
Antiémétique	Rolapitant	Induction du CYP3A4	
Antiépileptiques	Acide valproïque, Ethosuximide, Felbamate, Fosphoenytoïne, Lamotrigine, Oxcarbazepine, Péramanel, Phénobarbital, Phénytoïne, Primidione, Retigabine, Tiagabine, Topiramate, Valpromide, Zonisamide Carbamazépine	Induction du CYP3A4	Diminution de la bioactivité du médicament
Antifongiques	Isavuconazole, Itraconazole	Induction du CYP3A4	
	Voriconazole	Induction du CYP3A4, 2C9 et 2C19	
Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)	Ibuprofène	Induction du CYP2C9	



Antimigraineux	Eletriptan	Effet additif sur la signalisation sérotoninergique et induction du CYP3A4	Syndrome sérotoninergique, diminution de la bioactivité du médicament
	Zolmitriptan	Effet additif sur la signalisation sérotoninergique et induction du CYP1A2	
Antinéoplasique	Cyclophosphamide, Docetaxel, Etoposide, Imatinib, Irinotecan, Idélalisib, inhibiteurs de tyrosine kinase métabolisés, Midostaurine, Olaparib, Paclitaxel, Régorafénib, Tamoxifène, Vénétoclax	Induction du CYP3A4 et / ou des P-gp	Diminution de la bioactivité du médicament
	Vismodégib	Induction du CYP3A4 et 2C9	
	Nintédanib	Induction des P-gp	
Antipsychotiques	Clozapine	Induction du CYP1A2 et des P-gp	Diminution de la bioactivité du médicament,
	Quetiapine	Induction du CYP3A4	diminution de la concentration plasmatique du médicament
Antithrombotique	Ticagrelor	Induction du CYP3A4	

Antiviraux	Bictégravir, Cobicistat, Dasabuvir, Dolutégravir Efavirenz, Fostemavir, Glécaprévir, Lédipasvir, Nevirapine, Pibrentasvir, Ritonavir, inhibiteurs de protéases boostés par Ritonavir, Rilpivirine,	Induction du CYP3A4	Diminution de la bioactivité du médicament
	Lénacapavir	Induction du CYP3A4 et des P-gp	
	Sofosbuvir / Velpatasvir	Induction du CYP3A4, 2C8, 2B6 et des P-gp	
	Maraviroc	Induction du CYP3A4 et des P-gp	
Anxiolytiques et hypnotiques	Buspirone	Effet additif sur la signalisation sérotoninergique et induction du CYP3A4	Syndrome sérotoninergique, diminution de la bioactivité du médicament
	Midazolam	Induction du CYP3A4 et / ou du 2C19	
	Alprazolam	Induction du CYP3A4	
	Zolpidem	Induction du CYP3A4, 2C9, 1A2, 2D6	

Contraception hormonale	Desogestrel, Estradiol, Ethinylestradiol, Etonogestrel, Desogestrel, Dienogest, Drospirenone, Levonorgestrel, Medroxyprogestérone, Nomegestrol, Norelgestromine, Norethisterone, Norgestimate	Induction du CYP3A4 et / ou 1A2	Diminution de la bioactivité du médicament, grossesse non désirée
	Ulipristal	Induction du CYP3A4	
Corticostéroïdes	Budésone, Dexaméthasone, Prednisone, Prednisolone	Induction du CYP3A4	Diminution de la bioactivité du médicament
Hormones thyroïdiennes	Levothyroxine, Liothyronine, Thyroxines, Tiratricol	Mécanisme inconnu	Diminution de l'efficacité des hormones thyroïdiennes
Hypoglycémiant	Gliclazide	Induction du CYP2C19	Diminution de la bioactivité du médicament
Immunosuppresseurs	Ciclosporine	Induction du CYP3A4	Diminution de la bioactivité du médicament, risque de rejet de greffe
	Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus, Temsirolimus	Induction du CYP3A4 et des P-gp	
Inhibiteurs de la 5-alpha réductase	Dutastéride, Finastéride	Induction du CYP3A4	

Inhibiteurs de la pompe à protons	Esomeprazole, Omeprazole, Pantoprazole	Induction du CYP2C19	Diminution de la bioactivité du médicament
Opiïdes	Méthadone	Induction du CYP2B6, 1A2, 2C19, 2D6, 3A4 et des P-gp	Diminution de la bioactivité du médicament, risque de syndrome de sevrage
	Oxycodone	Induction du CYP2D6 et 3A4	Diminution de la bioactivité du médicament
	Dextrométhorphan	Induction du CYP2D6 et 3A4	
Sevrage tabagique	Bupropion	Effet additif sur la signalisation sérotoninergique et induction du CYP2B6	Syndrome sérotoninergique et diminution de la bioactivité du médicament, diminution de la concentration plasmatique du médicament
Système cardiovasculaire	Digoxine	Induction des P-gp	Diminution de la bioactivité du médicament
	Vérapamil	Induction du CYP3A4	
	Atorvastatine, Simvastatine, Ivabradine	Induction du CYP3A4 et des P-gp	
	Lomitapide	Induction du CYP3A4	
	Propafénone	Induction du CYP3A4, 1A2 et 2D6	

	Nifedipine	Induction du CYP3A4	
Systeme respiratoire	Théophylline, Aminophylline	Induction du CYP1A2 et 2E1	

## PLAN DÉTAILLÉ

<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>3</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>9</b>
<b>I. Anxiété et dépression .....</b>	<b>15</b>
<b>A. La santé mentale .....</b>	<b>15</b>
1. Définition .....	15
2. L'impact de la pandémie de la COVID-19 .....	16
<b>B. L'anxiété .....</b>	<b>19</b>
1. Définition .....	19
2. Épidémiologie .....	19
3. Étiologie .....	19
4. Symptômes .....	21
5. Le trouble anxieux généralisé .....	21
6. Le trouble panique et les attaques de panique .....	22
7. Troubles phobiques spécifiques .....	23
8. Phobie sociale .....	24
9. État de stress post-traumatique .....	24
10. Physiopathologie .....	25
11. Prise en charge .....	27
<b>C. La dépression .....</b>	<b>34</b>
1. Définition .....	34
2. Épidémiologie .....	34
3. Étiologie de la dépression .....	34
4. Symptômes de la dépression .....	36
5. Physiopathologie de la dépression .....	37
6. Prise en charge .....	42
<b>II. Le Millepertuis perforé .....</b>	<b>53</b>
<b>A. Introduction .....</b>	<b>53</b>
<b>B. Description botanique de <i>H.perforatum</i> .....</b>	<b>54</b>
<b>C. Aspects phytochimiques .....</b>	<b>57</b>
1. Hypéricine .....	57
2. Pseudohypéricine .....	59
3. Hyperforine .....	61
4. Flavonoïdes .....	63
<b>D. Pharmacologie et pharmacodynamie du millepertuis et de l'hyperforine .....</b>	<b>64</b>
1. Effet du millepertuis sur la dopamine .....	64
2. Effet du millepertuis sur la noradrénaline .....	64
3. Effet du millepertuis sur la sérotonine .....	65
4. Effet du millepertuis sur l'acétylcholine .....	65
5. Effet du millepertuis sur le glutamate .....	66
6. Effet du millepertuis sur le GABA .....	67
7. Effet du millepertuis sur l'inflammation .....	67
8. Effets de <i>H.perforatum</i> sur la plasticité neuronale .....	67
9. Effets de <i>H.perforatum</i> sur TRPC6 .....	68
<b>E. Pharmacocinétique des actifs du millepertuis .....</b>	<b>69</b>
<b>F. Études in vivo chez l'animal .....</b>	<b>70</b>

<b>G.</b>	<b>Études cliniques chez l'Homme .....</b>	<b>72</b>
1.	Études cliniques comparatives avec placebo.....	72
2.	Études comparatives avec d'autres antidépresseurs .....	72
3.	Autres études.....	74
4.	Les facteurs limitants des études cliniques .....	74
<b>H.</b>	<b>Utilisation thérapeutique du millepertuis .....</b>	<b>76</b>
1.	Interactions médicamenteuses.....	76
2.	Effets indésirables .....	77
3.	Précautions d'emploi.....	78
4.	Contre-indications.....	79
5.	Rôle du pharmacien .....	79
6.	Quelques produits disponibles en pharmacies.....	83
<b>III.</b>	<b><i>Le Safran .....</i></b>	<b>89</b>
<b>A.</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>89</b>
<b>B.</b>	<b>Description botanique du safran .....</b>	<b>90</b>
<b>C.</b>	<b>Aspect phytochimiques du safran.....</b>	<b>93</b>
1.	Crocine .....	93
2.	Crocétine .....	94
3.	Picrocrocine .....	94
4.	Safranal .....	94
<b>D.</b>	<b>Pharmacologie et pharmacodynamie du safran.....</b>	<b>96</b>
1.	Effet du safran sur la sérotonine.....	96
2.	Effet du safran sur la dopamine .....	96
3.	Les capacités antioxydantes et anti-inflammatoires du safran .....	97
4.	Autres effets du safran .....	97
<b>E.</b>	<b>Pharmacocinétique du safran.....</b>	<b>99</b>
<b>F.</b>	<b>Études in vivo chez l'animal.....</b>	<b>100</b>
<b>G.</b>	<b>Études cliniques chez l'Homme .....</b>	<b>101</b>
1.	Étude comparative avec placebo .....	101
2.	Étude comparative avec d'autres molécules .....	102
3.	Les limites des études cliniques .....	103
<b>H.</b>	<b>Utilisation thérapeutique du safran.....</b>	<b>104</b>
1.	Interactions médicamenteuses.....	104
2.	Effets indésirables .....	104
3.	Rôle du pharmacien d'officine.....	106
4.	Quelques produits disponibles en pharmacie .....	108
<b>IV.</b>	<b><i>Conclusion .....</i></b>	<b>113</b>
	<b><i>Bibliographie.....</i></b>	<b>115</b>
	<b><i>ANNEXES .....</i></b>	<b>131</b>

## RÉSUMÉ

---

Nom – Prénom : REBERT Valentine  
Thèse soutenue le : 07/11/2024

Titre de la thèse : Prise en charge de la dépression par la phytothérapie à l'officine

Résumé :

La dépression est une pathologie touchant près de 280 millions de personnes dans le monde. Il s'agit d'un véritable problème de santé publique qui s'est accentué depuis la crise de la COVID-19. Parallèlement, de plus en plus de patients recherchent des alternatives naturelles pour améliorer leur santé. Le pharmacien, professionnel de santé proche de ses patients, joue un rôle primordial de conseiller concernant la prise de compléments alimentaires ou de médicaments à base de plantes.

Nous nous sommes intéressés à l'utilisation de deux plantes, le millepertuis perforé (*Hypericum perforatum*, famille des Hypericaceae) et le safran (*Crocus sativus*, famille des Iridaceae) dans la prise en charge de la dépression ainsi que les contextes où ils peuvent être recommandés.

Dans un premier temps, un bilan des données botaniques et phytochimiques disponibles a été réalisé. Une attention particulière a été portée aux principes actifs, avérés ou supposés, de ces deux espèces. De multiples études et méta-analyses ont également été recensées afin d'établir une mise à jour des connaissances actuelles de ces deux plantes et de leur efficacité dans cette pathologie.

De nombreuses données tendent ainsi à supporter l'efficacité du millepertuis et du safran dans certains contextes dépressifs incluant des dépressions légères à modérées. Il est cependant important de souligner que l'utilisation du millepertuis est associée à d'importantes interactions pharmacocinétiques qui peuvent limiter son utilisation. Certaines contre-indications sont également à respecter concernant le safran. L'utilisation de ces deux plantes constitue néanmoins une alternative intéressante aux antidépresseurs habituels. Le pharmacien d'officine peut ainsi, après anamnèse de son patient, recommander le millepertuis ou le safran.

Cependant, plusieurs axes sont à explorer afin d'affiner nos connaissances. Des études sur une plus longue durée sont nécessaires afin d'évaluer l'efficacité de ces plantes sur une période prolongée. De plus, la communauté scientifique ne s'est pas encore accordée sur des dosages ou des méthodes d'extractions optimales.

Mots clés : *Hypericum perforatum*, *Crocus sativus*, dépression, pharmacien, officine