

UNIVERSITE PARIS XI
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE
"FACULTE DE PHARMACIE DE CHATENAY-MALABRY"

ANNEE : 2000

N° 34/98

THESE
présentée

A L'UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE
"FACULTE DE PHARMACIE DE CHATENAY-MALABRY"
de L'UNIVERSITE DE PARIS XI

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Violaine MARTINON

**COMPOSANTE ANTIDEPRESSIVE DU MILLEPERTUIS,
*HYPERICUM PERFORATUM L., CLUSIACEAE.***

Soutenue le : 16 juin 2000

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Guy LEWIN

Membre : Madame Françoise BOGAERT-LE SCAO

Membre : Mademoiselle Solange BRUNERYE

Tous mes remerciements,

à Monsieur le Professeur Guy Lewin,
pour m'avoir suivie durant l'élaboration de ma thèse, pour son aide, ses conseils précieux, pour sa disponibilité et sa gentillesse ;

à Madame Françoise Bogaert-Le Scao, Maître de Conférences,
pour avoir participé à la préparation de ma thèse et pour avoir accepté de faire partie de mon jury ;

à mon amie Solange Brunerye, Docteur en pharmacie,
pour avoir accepté de juger mon travail.

Je remercie aussi Ludovic Meynadier, mon fiancé, pour son aide informatique et pour son soutien moral ;

merci également à mes parents grâce à qui j'ai pu suivre ces études de pharmacie.

TABLE DES MATIERES

I- <i>Hypericum perforatum</i> : présentation de la plante	p. 9
1.1- Historique de l'utilisation du millepertuis	p. 9
1.2- Classification botanique	p. 11
1.3- Les différents noms de la plante	p. 12
1.4- Description de la plante	p. 12
a) Les sommités fleuries	p. 13
b) La fleur	p. 14
c) Le fruit	p. 14
d) Les graines	p. 15
e) Le pollen	p. 15
f) La feuille	p. 15
g) La fonction sécrétoire	p. 16
1.5- La drogue	p. 16
1.6- Composition chimique	p. 17
a) Les phénylpropanes	p. 18
b) Les flavonoïdes	p. 18
c) Les biflavones	p. 19
d) Les tanins et les proanthocyanidines	p. 19
e) Les xanthones	p. 20
f) Les phloroglucinols	p. 20
g) L'huile essentielle	p. 21
h) Les acides aminés	p. 22
i) Les naphtodianthrones	p. 22
j) Les pigments caroténoïdes	p. 24
1.7- Conclusion	p. 24
II- La dépression	p. 27
2.1- Description de cette pathologie	p. 27
2.1.1) Définition de la dépression	p. 27
2.1.2) Epidémiologie	p. 28
2.1.3) Physiopathologie	p. 28
2.1.4) Les signes cliniques	p. 30
a) Le syndrome dépressif classique	p. 30
b) Les dépressions masquées	p. 30
c) Les formes anxieuses	p. 31
d) Les formes mélancoliques	p. 31
e) Les formes délirantes	p. 31
f) Dépression de l'enfant et de l'adolescent	p. 32
g) Dépression du sujet âgé	p. 32
h) Dépression de la femme	p. 32
2.1.5) Evolution	p. 33
2.2) Le traitement de la dépression	p. 33
2.2.1) Les antidépresseurs	p. 34
a) Les inhibiteurs des monoamines-oxydases (IMAO)	p. 34

b) Les tricycliques	p. 36
c) Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)	p. 37
d) Les inhibiteurs mixtes de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (IRSNa)	p. 38
e) Les antidépresseurs spécifiques noradrénergiques et sérotoninergiques (NaSSA)	p. 39
f) Les molécules atypiques	p. 40
2.2.2) Conduite du traitement	p. 40
2.3- Conclusion	p. 43
III- Intérêt du millepertuis dans le traitement de la dépression	p. 45
3.1- Essais <i>in vitro</i>	p. 45
3.1.1) Les mécanismes d'action des antidépresseurs	p. 46
3.1.2) Les modèles utilisés	p. 47
3.1.3) Les composants testés du millepertuis	p. 48
3.1.4) Les résultats des études	p. 50
a) Inhibition de la recapture de la sérotonine	p. 51
b) Activité sur d'autres systèmes de récepteurs : noradrénaline, dopamine, GABA, L-glutamate, et autres (σ)	p. 52
c) Inhibition de la fixation sur les récepteurs aux benzodiazépines	p. 53
d) Inhibition de la fixation sur les récepteurs opiacés	p. 55
e) Inhibition des enzymes MAOa et b	p. 55
f) Inhibition de la COMT, de la tyrosinase, de la tyrosine décarboxylase et de la dopamine- β -hydroxylase	p. 56
g) Modification de la densité et de l'affinité des récepteurs β -adrénergiques et des récepteurs sérotoninergiques	p. 57
h) Les cytokines	p. 58
3.1.5) Conclusion	p. 58
3.2- Essais sur l'animal	p. 60
3.2.1) Biodisponibilité chez l'animal et chez l'homme	p. 62
3.2.2) Les modèles animaux	p. 63
a) Les modèles testant la dépression	p. 63
b) Les modèles testant l'anxiété	p. 64
c) Autres modèles	p. 65
3.2.3) Les résultats	p. 67
a) L'action antidépressive	p. 67
b) L'action anxiolytique	p. 69
c) Autres résultats	p. 70
d) Les composés actifs des extraits	p. 72
e) Les autres espèces d' <i>Hypericum</i>	p. 74
3.2.4) Conclusion	p. 74
3.3- Essais cliniques chez l'homme	p. 77
3.3.1) Les études d'efficacité	p. 77
a) Le type d'étude	p. 78
b) La durée des études	p. 79
c) Les critères d'inclusion	p. 80

d) Les extraits testés	p. 81
e) Les posologies	p. 82
f) Le nombre de patients	p. 83
g) Les mesures d'efficacité	p. 83
h) Les résultats (efficacité)	p. 84
i) Conclusion	p. 87
3.3.2) Les essais sur la tolérance	p. 88
a) Les données des essais cliniques	p. 88
b) Autres sources de données	p. 94
c) La toxicité	p. 96
d) Les interactions médicamenteuses	p. 96
e) Conclusion	p. 97
3.3.3) Conclusion sur les essais cliniques	p. 98
3.4) conclusion	p. 99
IV- Actualités sur le millepertuis	p. 108
4.1) Situation en France	p. 108
4.2) Situation dans les autres pays	p. 109
4.3) Conclusion	p. 110
V- Conclusion	p. 111

D'après Actualités pharmaceutiques n° 374 (avril 1999).

INTRODUCTION

Le millepertuis, *Hypericum perforatum*, est une plante herbacée vivace que l'on trouve dans toute l'Europe et qui fleurit au mois de Juin, à la Saint Jean (d'où son nom "Herbe de la Saint Jean") et donne alors des fleurs jaune d'or.

Cette plante, appelée aussi herbe aux mille vertus, a longtemps été utilisée en usage externe dans le traitement des brûlures, des rhumatismes, et des plaies. Actuellement et depuis quelques années, le millepertuis a énormément de succès mais cette fois-ci en usage interne pour ses propriétés antidépressives.

La dépression, maladie touchant environ 4 % de la population mondiale (1), demande un traitement régulier et long. Ce traitement, si l'on veut qu'il soit bien observé, doit être bien toléré ; et ce n'est pas le cas pour tous les antidépresseurs. C'est pourquoi de nouvelles molécules seront toujours les bienvenues.

Le millepertuis séduit la population des déprimés car, puisque c'est une plante, ces derniers pensent qu'elle présente moins de risques que "les vrais médicaments". De plus, une partie des déprimés ne reconnaît pas sa maladie car le mot "dépression" leur fait peur ; ainsi, ils préfèrent acheter une plante en vente libre "qui ne peut que leur faire du bien".

Une autre raison pouvant expliquer le succès du millepertuis, est peut-être tout simplement son efficacité. En Allemagne, l'extrait de millepertuis est reconnu comme médicament à part entière et est même plus prescrit que d'autres antidépresseurs. La France, plus méfiante, préfère avoir de réelles données avant d'attribuer une AMM à ce produit.

Le but de cette thèse est de donner les derniers résultats des études sur le millepertuis pour enfin savoir s'il peut s'inscrire dans le groupe des antidépresseurs. Pour cela, nous allons présenter dans un premier temps la plante, *Hypericum perforatum*, avec un rappel historique de son utilisation en médecine et une description botanique, puis surtout nous allons nous attacher à sa composition chimique qui renferme le ou les principes actifs antidépresseurs.

Dans une deuxième partie, nous aborderons la maladie dépressive avec son épidémiologie, sa physiopathologie et les signes cliniques des différentes formes de dépression. Ensuite, nous nous intéresserons au traitement de cette pathologie avec les différentes classes pharmacologiques d'antidépresseurs, en rappelant brièvement leur mécanisme d'action, leurs effets indésirables, leurs contre-indications et leurs interactions.

Dans un troisième temps, nous entrerons dans le vif du sujet c'est-à-dire les essais *in vitro*, *in vivo* et cliniques en détaillant les méthodes d'essais, les extraits utilisés et les résultats en gardant toujours un esprit critique vis à vis de ces études. Cette partie se terminera sur les données sur la tolérance, la toxicité et les interactions médicamenteuses.

Enfin, un quatrième petit chapitre sera consacré à l'actualité sur le millepertuis concernant son emploi en France et en Allemagne.

I - *HYPERICUM PERFORATUM* : PRESENTATION DE LA PLANTE

Nous verrons tout d'abord l'historique de l'utilisation du millepertuis, la classification botanique ainsi que les nombreuses dénominations du millepertuis. Puis, nous passerons à la description des différentes parties de la plante pour aborder ensuite la drogue. Nous enchaînerons enfin sur la composition chimique d'*Hypericum perforatum*.

1.1) L'historique

Il existe plusieurs versions sur les origines étymologiques des mots *Hypericum perforatum*.

La première viendrait du grec *hypericon* (nom d'une plante de la même famille trouvée dans les oeuvres de Pline), pour d'autres ce nom serait issu de *hyper* (sur) et *eikon* (image ou statue).

D'autres botanistes ont trouvé son origine dans *hypo* (sous) et *erikon* (bruyère). *Perforatum* est un mot issu du latin, il signifie perforer ou transpercer ; par transparence, les feuilles semblent percées de petits trous dûs à la présence de poches sécrétrices.

Le nom français vient de mille pertuis, pertuis signifiant en ancien français pertuiser ou percer (2).

Le millepertuis s'appelle, depuis le Moyen-Age, l'herbe de Saint-Jean, car on prétend qu'elle prit naissance là où s'était écoulé le sang de saint Jean-Baptiste qui, si l'on en croit le Nouveau Testament, baptisa Jésus-Christ et le désigna comme le Messie. La tête de Saint Jean-Baptiste fut coupée sur ordre d'Hérode Antipas tandis que la nièce de ce dernier, Salomé, exécutait une vaporeuse danse de sept voiles (3).

L'usage médicinal du millepertuis remonte à au moins 2400 ans, date des

écrits de Dioscoride qui le mentionne, ce qui contredit quelque peu la légende du lien avec saint Jean-Baptiste. Cette plante était citée dans les ouvrages de Galien qui la recommandait pour le traitement de la sciatique (1).

Tout au long du Moyen-Age, le millepertuis était considéré comme une panacée puisqu'on l'utilisait comme digestif, diurétique, cholagogue, tonique, astringent, antiseptique des voies respiratoires et vermifuge.

C'est également à cette époque qu'il fait l'objet de superstitions. Le millepertuis était, d'après ses pouvoirs, nommé "herbe aux fées", c'est ce qu'en 1891 nous révèle le bon abbé Kneipp. Quand vous froissez des feuilles de millepertuis il se dégage une odeur d'encens, et l'encens est le parfum réservé à la divinité. On attribue donc au millepertuis des pouvoirs protecteurs contre les sorciers, les démons, et dans de nombreux pays on en accrochait une branche chaque année le jour de la Saint-Jean à la porte des maisons.

Le millepertuis entrait également dans des rites d'exorcisme, on en faisait boire et respirer aux possédés, ce qui lui donna le nom de "*fuga daemonum*" ou fuite des démons, et ce nom lui vient de l'époque druidique ou gallo-romaine...(4)

Paracelse (1493-1541) lui conférait des vertus tout à fait d'actualité car il l'utilisait pour le traitement de diverses affections cutanées (indication actuelle par voie externe) et dans celui de la mélancolie et de la dépression. Ces dernières indications étaient déjà mentionnées dans les ouvrages de médecine traditionnelle allemande (1).

On l'utilisa beaucoup dans les baumes, les onguents pour combattre la goutte, les rhumatismes, les brûlures et pour panser les plaies. Ambroise Paré (1509-1590) le préconisait comme remède précieux, je cite : "pour blessures profondes et celles qui traversent le corps"...Cependant c'est grâce aux chirurgiens de la Faculté de Montpellier que le millepertuis a conservé jusqu'à nos jours la grande renommée d'être un merveilleux vulnéraire. C'est à cette époque qu'il reçoit le nom d'"herbe aux blessures"(4).

Cette plante est très bien intégrée dans la médecine des signatures, il y a une

relation étroite entre sa morphologie et son emploi ; les feuilles sont perforées de trous et ses fleurs laissent suinter un suc sanguinolent, on l'utilise donc pour soigner toutes les lésions, plaies et brûlures. Au cours des siècles suivants, on continue d'utiliser le millepertuis comme vulnéraire. Vers le milieu du XIX^{ème} siècle, il est complètement discrédité, pour ressurgir à la fin du XIX^{ème} et début du XX^{ème} où il fût inclus dans bon nombre de recettes de grand-mères telles que le "baume tranquille", le "baume du commandeur" ou l'"eau vulnéraire".

Le millepertuis a été inscrit à la Pharmacopée Française en 1818, puis on le retrouve dans l'édition de 1884, de 1949 et de 1974. La monographie la plus récente date de 1994 (2).

Actuellement, le millepertuis connaît un succès considérable en Grande-Bretagne et surtout en Allemagne, où 66 millions de doses d'*Hypericum perforatum* ont été vendues en 1994. Aux Etats-Unis, les ventes ont augmenté de 2800% en un an (3). Bien que des recherches soient entreprises sur ces propriétés antivirales et antidépressives, il reste utilisé en France comme phytomédicament par voie externe (vulnéraire, adoucissant).

1.2) Classification botanique

Ce classement se réfère à la classification botanique antérieure.

- Embranchement : Phanérogames
- Sous-embranchement : Angiospermes
- Classe : Dicotylédones
- Sous-classe : Dialypétales
- Ordre : Guttiférales (= Theales)
- Famille : Guttiferae (Clusiaceae)
- Genre : *Hypericum*
- Espèce : *perforatum*

- Variété : *angustifolium*

Certains botanistes classent le genre *Hypericum* dans une famille séparée, les *Hypericaceae* (5).

Le genre *Hypericum* rassemble plus de 370 espèces ; *H. perforatum* est lui-même divisé en quatre sous-espèces qui se distinguent par la taille de leurs sépales (5). Certaines espèces très proches peuvent être confondues avec *H. perforatum*, comme *H. hirsutum*, *H. maculatum*, *H. montanum*, *H. barbatum* ou *H. tetrapterum*. Leur différenciation est possible grâce à une analyse en CCM (Chromatographie couche mince) et à une étude morphologique soignée : tiges rondes glabres (*montanum*, *barbatum*) ou couvertes de poils jaunâtres (*hirsutum*), marquée par 2 lignes (*perforatum*), 4 lignes (*maculatum*), ou 4 ailes (*tetrapterum*) ; la forme de la feuille et des sépales est aussi un élément à valeur diagnostique (6).

1.3) Les différents noms de la plante

- **Français** : Millepertuis commun, herbe de la Saint-Jean, Barbe de Saint-Jean, chasse-diable, herbe à mille trous, herbe à la brûlure, herbe percée, herbe aux piqûres, millepertuis officinal, millepertuis perforé, herbe de Saint Eloi, trascalan, truchereau, trucheron, trucheron jaune.

- **Allemand** : Johanniskraut, Tüpfelhartheu, Blutkraut, Johannisblut, Herrgottsblut, Waldhopfenkraut, Feldhopfenkraut, Walpurgiskraut, Sonnwendkraut, Mannskraft, Konradskraut, Hexenkraut.

- **Anglais** : Saint John's wort, touch and heal, balm of warrior.(4, 7, 8)

1.4) Description de la plante

Hypericum perforatum est une plante herbacée vivace pouvant atteindre 60 cm de haut, glabre, quelquefois verte ou glauque.

Sa tige anguleuse est dressée et rameuse marquée par deux lignes saillantes

opposées ce qui la différencie des autres espèces d'*Hypericum*.

Les petites feuilles (1-2,5 x 0,5-1,5 cm) sont opposées, sans stipule, sessiles, et de forme ovoïde-elliptique. Le limbe, vert foncé, est parsemé de ponctuations transparentes (poches sécrétrices schizogènes, donnant par transparence un aspect perforé à la feuille) et bordé de petits points noirs (amas cellulaires envahis par des pigments).

Le millepertuis possède une odeur balsamique ; sa saveur est aromatique, amère et astringente. On perçoit une odeur aromatique au froissage des feuilles (2, 6, 7).

Le millepertuis est présent à l'état sauvage au bord des chemins, dans les forêts claires, aux lisières des forêts, sur les talus secs, dans les prés, les terrains vagues, les berges, les gazons plus ou moins secs. On le trouve dans toute l'Europe, en Asie, en Afrique du Nord et en Amérique du Nord. La drogue est importée des pays d'Europe de l'Est et du Sud-Est (7, 8, 9).

a) Les sommités fleuries (2)



Les fleurs sont disposées en grappes corymbiformes au sommet de la tige. Cette partie de la plante fait environ 7 à 11 cm de long sur 5 à 11 cm de large (7).

b) La fleur

Les fleurs sont jaunes, hermaphrodites, groupées en cymes terminales. Les fleurs sont larges de 2 à 3,5 cm. Elles comportent :

- cinq sépales verts, lancéolés, aigus, persistants, ponctués de points noirs glanduleux,
- cinq pétales jaune d'or, légèrement asymétriques, trois fois plus grands que les sépales, bordés de poils sécréteurs noirs,
- trois lames staminales divisées chacune en de nombreuses étamines d'un jaune d'or, et formant trois faisceaux,
- trois styles rouge foncé divergents surmontant trois carpelles,
- ovaire libre à placentation axile possédant de nombreux ovules anatropes.

La floraison a lieu de juin à août (2, 6, 7, 8).

Diagramme floral et fleur (2) :



c) Le fruit (2)



C'est une capsule ovoïde à déhiscence septicide, à trois loges qui s'ouvrent par trois valves. Il présente à sa surface, des stries ou des vésicules contenant une résine colorée en noir (2, 6, 7).

d) Les graines

Elles sont alvéolées et dépourvues d'albumen. Elles contiennent un embryon droit ou courbe, dont les cotylédons sont plus grands que la radicule (2).

La graine (2) :



e) Le pollen

Le pollen est allongé dans le plan équatorial et triangulaire arrondi dans le plan polaire (2).

f) La feuille

Les feuilles sont petites. Elles sont entières, sessiles, opposées, penninervées, semi-embrassantes, velues. Leur forme est variable, ovale, oblongue, en coeur à la base, un peu obtuse. Leur couleur est verte, plus pâle sur la face inférieure.

Le millepertuis tient son nom de l'aspect curieux de ses feuilles : par transparence ces dernières montrent une multitude de points ronds translucides. Ces trous sont des glandes formées d'un amas muriforme de grosses cellules translucides, dépourvues de chlorophylle. Ce sont de petites poches sécrétrices à huile essentielle.

Sur la face inférieure, les feuilles présentent quelques petits points noirs, peu visibles, mais très en relief. On les retrouve principalement au bord du limbe et plus nettement sur le bord dentelé des pétales jaunes. Au froissement, l'odeur est balsamique (2).

g) La fonction sécrétoire

Cette fonction est inégale suivant les organes : elle est nulle dans les parties souterraines et faible dans les tiges. L'activité principale s'exerce dans un ordre décroissant des feuilles, aux sépales, au péricarpe puis aux pétales.

L'appareil sécréteur se constitue de poches et de canaux dans les feuilles et simplement de canaux dans la racine, le rhizome et la tige.

- Les poches schizogènes :

Elles sont situées dans le parenchyme de la feuille et forment des points translucides ou brunâtres. Elles constituent les perforations des feuilles.

- Les canaux sécréteurs :

On les trouve dans les racines, les tiges, les pétioles et les nervures des feuilles. Ces canaux sont étroits et bordés de cellules sécrétrices.

1.5) La drogue

Les parties utilisées de la plante sont les sommités fleuries, fraîches ou séchées. La récolte s'effectue juste avant ou pendant la période de floraison (9). Elles sont inscrites respectivement à la Pharmacopée française (1884, 1949, 1994), mexicaine (1925), roumaine (1926), et allemande (1986).

En ce qui concerne la Pharmacopée Française (Xème édition), le millepertuis est inscrit dans la liste des plantes traditionnellement utilisées en phytothérapie. Il y figure également une monographie concernant son emploi dans les préparations homéopathiques.(2, 7)

Son utilisation en France, selon les Cahiers de L'Agence en 1998 (7), est uniquement locale : "traditionnellement utilisé comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes / en cas d'érythèmes solaires, brûlures superficielles et peu

étendues, érythèmes fessiers / comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx (collutoire, pastille)".

En Allemagne, les indications concernent aussi bien la voie interne que la voie externe ; elles sont les suivantes, selon la monographie de la commission E (7):

- voie interne : troubles psychovégétatifs, états dépressifs, anxiété et/ou instabilité nerveuse. Les préparations huileuses d'*Hypericum* sont préconisées dans les troubles dyspeptiques. La dose journalière moyenne est de 2 à 4 g de drogue ou 0,2 à 1,0 mg d'hypéricine dans d'autres formulations.

- voie externe : préparations huileuses d'*Hypericum* en traitement et post-traitement des plaies, des contusions, des myalgies et des brûlures du premier degré.

(7)

1.6) La composition chimique

L'étude chimique de la plante remonte à 1830 ; c'est en effet à cette date que Bücher réussit à isoler un nouveau composant qu'il nommera hypéricine rouge. En 1911, Cerny identifiera et renommera cette substance hypéricine, il isolera également d'autres constituants similaires. La structure définitive de l'hypéricine fût trouvée en 1953 par Brockmann.

Les techniques actuelles, notamment la C.L.H.P. (Chromatographie Liquide Haute Performance), permettent d'étudier la composition précise du millepertuis.

Approximativement sept groupes de produits bioactifs ont été identifiés chez *H. perforatum*. Les phénylpropanes, les flavonoïdes, les biflavones et les proanthocyanidines sont biogénétiquement reliés et sont les principaux constituants de la drogue séchée. Les xanthones et les naphthodianthrones apparaissent en plus faibles quantités (moins de 1 %). Les phloroglucinols peuvent dépasser 5% dans la plante fraîche.(2, 5)

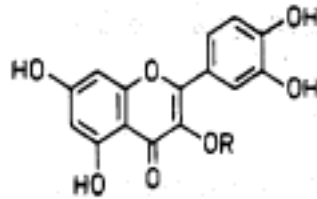
a) Les phénylpropanes

Cette classe de composants est surtout représentée par les esters de l'acide hydroxycinnamique, comme l'acide coumarique et l'acide caféique. L'acide chlorogénique a aussi été détecté, mais sa concentration est inférieure à 1 %.

L'acide chlorogénique aurait une légère activité spasmolytique dans les tests *in vitro* et une activité cholérétique *in vivo*.(5)

b) Les flavonoïdes

R = H	Quercetine
R = α -L-rhamnosyl	Quercitrine
R = β D-glucosyl	Isoquercitrine
R = β -D-galactosyl	Hypéroside
R = β -rutinosyl	Rutine



(5)

Les flavonoïdes sont abondants dans la plante (2 à 4 %). On les trouve surtout dans les feuilles (2,24 % à 5,11 %), dans les organes jeunes (0,83 % à 4,58 %) et dans les tiges (0,33 % à 1,67 %). Ils sont représentés par des hétérosides de la quercétine, le quercitroside, l'isoquercitroside, l'hypéroside et le rutoside. En général, l'hypéroside et le rutoside sont en plus grande quantité que le quercitroside et l'isoquercitroside.

L'hypéroside est une substance jaune clair que l'on trouve principalement dans les pétales. Sa concentration représente 0,657 % de la plante.

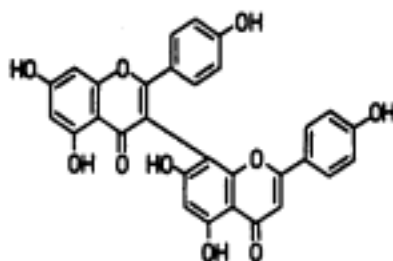
Les flavonoïdes possèdent des propriétés spasmolytiques et ont une activité *in vitro* IMAOa et une activité inhibitrice de la COMT. Mais leur concentration serait trop faible pour avoir une action thérapeutique. On pense aussi que les flavonoïdes sans le groupe 3-hydroxy se lient aux récepteurs des benzodiazépines (5). La quercetine, antivirale et mutagène est considérée par certains comme carcinogène,

et par d'autres comme un agent anticancéreux.(2, 5)

c) Les biflavones

Deux constituants, la 3,8''-biapigénine (0,1 à 0,5 %) et l'amentoflavone (3',8''-biapigénine ; 0,01 à 0,05 %) représentent ce groupe. On les trouve principalement dans les fleurs et les boutons floraux.

Ces substances possèdent une activité centrale. L'amentoflavone se lie *in vitro* aux récepteurs aux benzodiazépines. Pourtant, elle n'inhibe pas la fixation du flunitrazépam (Rohypnol*) *in vivo* chez les souris, indiquant soit une métabolisation rapide, soit un blocage au niveau de la B.H.E..



3,8-biapigénine (7)

d) Les tanins et les proanthocyanidines

Les tanins sont des substances polyphénoliques de structure variée, de saveur astringente, ayant la propriété de tanner la peau.

Ils représentent 6,2 à 12,1 % de la drogue. Leur teneur augmente jusqu'à la floraison puis elle diminue et elle diffère selon l'organe : fleurs (4,65 à 8,22 %), feuilles (5,64 à 8,85 %), tige (4,52 à 8,67 %).

Ces tanins sont des procyanidines oligomériques. La procyanidine B2 dimérique a été isolée. Les précurseurs biogénétiques sont identifiés comme la

catéchine et l'épicatéchine (flavane-3, ols).

Les proanthocyanidines ont des effets antimicrobiens et antiviraux mais aucune activité antidépressive n'a été mise en évidence.(2, 5). Les procyanidines B2 et C1 solubilisent l'hypéricine et la pseudohypéricine.

e) Les xanthones

Ce sont des constituants typiques de la famille des Guttiferae et on les retrouve chez plusieurs espèces d'*Hypericum*. *H. perforatum* contient la kielcorine avec une concentration de 0,01 % dans les racines et la 1,3,6,7-tetrahydroxyxanthone sous forme de traces dans les feuilles et la tige.

La 1,3,6,7-tetrahydroxyxanthone (95 µmol/L) inhibe la MAOa à 99 %. Mais en raison de sa très faible concentration dans l'extrait brut (0,0004%), elle ne peut pas être responsable de l'activité antidépressive des extraits.(5)

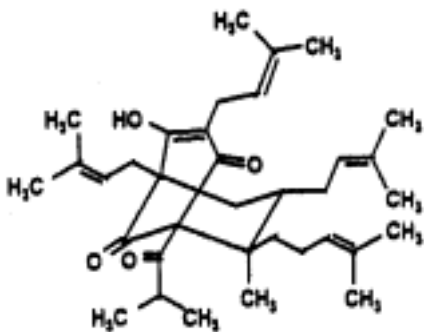
f) Les phloroglucinols

Les dérivés du phloroglucinol sont caractéristiques de la famille des Guttiferae. Mais, ils apparaissent également chez les Cannabaceae, les Euphorbiaceae, les Rosaceae et chez quelques fougères. Chez *H. perforatum*, deux composés très proches ont été identifiés : l'hyperforine, composé le plus important, et l'adhyperforine portant un groupe méthyl supplémentaire. Ces deux substances se localisent exclusivement dans les parties reproductrices de la plante. La quantité totale de chacune de ces substances passe de 2 %/0,2 % (hyperforine/adhyperforine) dans les fleurs à 4,5 %/1,6 % (hyperforine/adhyperforine) dans les fruits non mûrs et à 4,4 %/1,8% (hyperforine/adhyperforine) dans les fruits mûrs. La concentration de ces deux molécules varie donc dans la drogue en fonction de la quantité de fleurs ou de fruits qu'elle comporte. Récemment, une nouvelle substance a été mise en évidence,

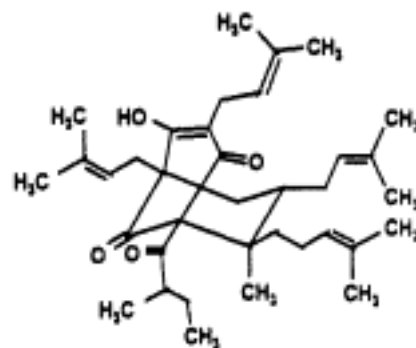
l'hydropéroxyacidiforine, issue des feuilles et de la tige d'*H. perforatum* ; elle assemble un groupement sesquiterpène sur l'hyperforine ; sa concentration ne serait que de 0,0006 %.

Après la découverte de la structure chimique de l'hyperforine, il y eut très peu d'études d'évaluation de son potentiel pharmacologique sauf pour ses propriétés antibiotiques (en 1971, des chercheurs russes lui ont associé une action antibactérienne contre les bactéries Gram + comme le staphylocoque doré). En effet, l'hyperforine était considérée trop instable chimiquement pour jouer un rôle antidépresseur dans les préparations commerciales d'extraits de millepertuis. L'hyperforine, lipophile, se dégrade rapidement au contact de la chaleur ou de la lumière (figure 1.1, p. 26). Cependant, certains procédés d'extraction permettent de la conserver.

Un de ses produits de dégradation (oxydation) est le 2-méthyl-3-butèn-2-ol retrouvé dans l'huile essentielle. Ce composé est sédatif à des doses de plus de 100 mg. L'hyperforine elle-même inhibe ou module plusieurs systèmes de neurotransmission. Actuellement, ce composé négligé durant des années, est l'objet de recherches poussées en ce qui concerne ses propriétés antidépressives.(5, 9)



L'hyperforine (5)



L'adhyperforine (5)

g) L'huile essentielle

Les feuilles et les pétales d'*H. perforatum* présentent des poches sécrétrices,

schizogènes, transparentes, contenant 0,1 à 0,25 % de produits pouvant être obtenus à partir de la plante sèche par distillation. On y trouve entre autres, les monoterpènes α -pinène et β -pinène, myrcène et limonène et des sesquiterpènes. On trouve aussi, venant probablement des surfaces épidermiques et des systèmes de membrane, des hydrocarbures et des alcools à longue chaîne avec des *n*-alcane à C16 et C29, et des alcanols en C24, C26 et C28. Après distillation, on trouve le 2-méthyl-octane (16,4 %) et l' α pinène (10,6 %), mais aussi le méthylbuténol 17 déjà mentionné (0,2 %). Ce dernier composé possède une teneur trop faible pour exercer une action sédative.(5)

h) Les acides aminés

Parmi les acides aminés de la drogue se distingue l'acide γ -aminobutyrique, substance sédative à la concentration de 0,7 mg/g de la drogue brute. Vu sa faible teneur, il n'y a aucune raison de suspecter sa contribution à l'activité de la drogue.(5)

i) Les naphthodianthrones

L'hypéricine, principal représentant de ce groupe, est surtout localisée dans les amas ou nodules noirs que l'on peut observer sur les fleurs, les bourgeons, les feuilles et les tiges. L'hypéricine et ses analogues sont typiques du genre *Hypericum*.

Ces composés ont attiré en premier l'attention des phytochimistes en raison de leur coloration rouge intense et de leurs propriétés phototoxiques. Le bétail en consomme des fois jusqu'à 3 à 7 g entraînant des symptômes phototoxiques et la mort. Mais les doses utilisées par l'homme en médecine sont 30 à 50 fois plus basses que la dose phototoxique.

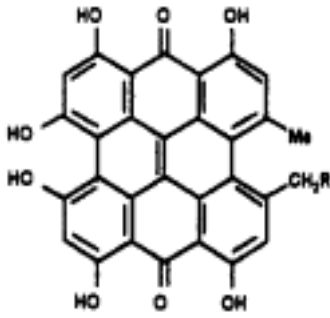
L'émodine anthrone est le précurseur des molécules de ce groupe. Les premières substances isolées de la plante sont des proto-dérivés comme la

protohypéricine et la pseudoprototypéhypéricine qui ne possèdent pas la liaison 4,4'. Ces proto-dérivés sont ensuite convertis, sous l'influence de la lumière, en composés stables, l'hypéricine et la pseudohypéricine. La pseudohypéricine est la plus importante des naphthodianthrones d'*H. perforatum* avec une teneur 2 à 4 fois plus forte que l'hypéricine. Récemment, la cyclopseudohypéricine a été détectée et semble être un produit d'oxydation de la pseudohypéricine.

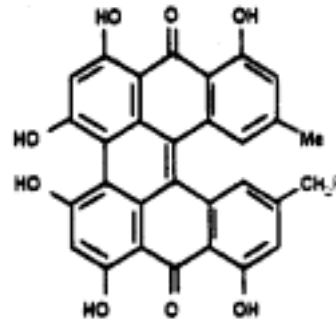
La concentration de l'hypéricine et de la pseudohypéricine dans la plante va de 0,03 à 0,3 % selon le stade de développement du millepertuis. Des quantités plus grandes sont retrouvées dans les fleurs. Des variations significatives de la teneur de ces deux naphthodianthrones ont été observées chez des plantes du même clone. Il a aussi été signalé que les individus à feuilles étroites présentaient de plus fortes concentrations que les individus à larges feuilles.

Les naphthodianthrones montrent une très faible solubilité dans la plupart des solvants ; l'hypéricine pure est insoluble dans l'eau à la température ambiante. Néanmoins, un peu plus de 40 % de la quantité présente est extractible si l'on prépare une infusion de la drogue brute avec de l'eau à 60-80°C (on extrait à peu près 35 % de pseudohypéricine et 6 % d'hypéricine). Cette augmentation de la solubilité suggère la présence de cofacteurs dans la drogue pouvant modifier la solubilité des naphthodianthrones. Les sels de potassium de l'hypéricine et de la pseudohypéricine sont considérés comme des pigments solubles de l'espèce *Hypericum*.

D'un point de vue pharmacologique, l'hypéricine était considérée comme le principe actif antidépresseur de la plante ; on lui a même attribué à une époque des propriétés inhibitrices de la MAO, mais qui n'ont pas été retrouvées avec des essais utilisant de l'hypéricine pure.(5)



hypericine (R = H) et
pseudohypericine (R= OH)



protohypericine (R= H) et
pseudoprotohypericine (R= OH)

j) Les pigments caroténoïdes

Ils sont responsables de la coloration jaune des fleurs de millepertuis. Ce sont des xanthophylles souvent époxydés et estérifiés par l'acide myristique. Ce sont des molécules liposolubles. Ils se répartissent dans trois groupes :

- les xanthophylles dihydroxylés comme la lutéine,
- les xanthophylles dihydroxylés et diépoxydés comme la violaxanthine et la lutéoxanthine (isomère monofuranique de la violaxanthine),
- les xanthophylles trihydroxylés et monoépoxydés comme la trollixanthine et le trollichrome.

Le groupe des xanthophylles époxydés est le plus abondant puisqu'il représente 95 % des pigments liposolubles. (2)

1.7) Conclusion

Le millepertuis, plante utilisée en médecine depuis des siècles, comporte un grand nombre de composés. Actuellement, ses propriétés antidépressives sont mises sur le devant de la scène.

L'étude de sa composition chimique est très importante pour la détermination des

principes actifs antidépresseurs. Parmi les nombreuses molécules identifiées, certaines vont retenir l'attention des chercheurs ; il s'agit des naphthodianthrones avec le groupe de l'hypéricine et de ses analogues, des dérivés du phloroglucinol avec l'hyperforine mais aussi les flavonoïdes, les biflavones avec l'amentoflavone, les procyanidines... Toutes ces substances, plus ou moins concentrées dans des extraits de millepertuis, vont faire l'objet de plusieurs travaux *in vitro* puis *in vivo*, qui seront présentés au chapitre III.

II - LA DEPRESSION

La dépression touche un bon pourcentage de la population et ce n'est pas une maladie rare. C'est pourtant un sujet un peu tabou et les patients atteints n'en parlent pas facilement. En réalité, cette maladie peut affecter n'importe qui ; la dépression n'est pas un "état d'âme" ni une marque de "faiblesse de caractère" et encore moins une "maladie honteuse". C'est une maladie dont les symptômes sont connus et dont les traitements sont précis et efficaces. C'est une maladie qu'il faut soigner car la souffrance est intense, la seule volonté ne pouvant rien contre un tel état, et sans prise en charge elle peut durer des mois voire des années. Les conséquences sur la vie personnelle et professionnelle peuvent être importantes.

Dans un premier temps, nous décrirons tout d'abord cette pathologie en la définissant, en donnant quelques renseignements épidémiologiques, en expliquant sa physiopathologie ; nous détaillerons ensuite les signes cliniques dans les principales formes de dépression et nous finirons sur l'évolution de la maladie.

Dans un deuxième temps, nous aborderons le traitement de cette maladie avec les différentes classes pharmacologiques d'antidépresseur et la manière dont doit être élaboré ce traitement.

2.1) Description de la pathologie

2.1.1) Définition de la dépression (10)

La dépression est un état pathologique qui associe :

- une souffrance psychique intense,
- un sentiment de dépréciation personnelle,
- une inhibition psychique et motrice.

Mais il existe de nombreuses formes de dépression associant des manifestations anxieuses ou délirantes. Les manifestations cliniques sont marquées

par une altération de l'humeur à laquelle s'associent des troubles somatiques variés, notamment une inhibition psychomotrice.

2.1.2) Epidémiologie (11, 12)

La dépression touche 15 % des adultes (17 % aux U.S.A., (13)), mais la moitié s'ignore ou ne veut pas reconnaître la maladie. En moyenne, 9 % des Français font ou feront une dépression sur une période de six mois, nécessitant un traitement. La figure 2.1 (p. 44) montre l'augmentation de cette pathologie.

Les femmes sont plus sujettes aux dépressions et la tranche d'âge la plus touchée est celle des 18-45 ans puisque 70 % des déprimés ont moins de 45 ans. Mais, il ne faut pas négliger sa prévalence chez le sujet âgé, population où le diagnostic, particulièrement difficile, est souvent occulté. 35 à 45 % des personnes âgées hospitalisées ont fait une dépression (13).

Un certain nombre de facteurs de risque ont été mis en évidence, en particulier le veuvage, le divorce ou les séparations. Le chômage et une situation sociale précaire sont également fréquemment retrouvés, ainsi que le fait de vivre en zone rurale.

2.1.3) Physiopathologie

La dépression serait la résultante du dysfonctionnement des systèmes monoaminergiques cérébraux, notamment la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine, à l'origine d'une hypoactivité au niveau des sites effecteurs postsynaptiques. Ces systèmes interviennent en tant que filtres et modulateurs des stimuli externes et internes, en permettant une réponse adaptative du système nerveux central, en fonction des situations rencontrées par l'individu. Ils sont étroitement liés. Il existerait donc une altération progressive du fonctionnement des systèmes monoaminergiques dont la désactivation aboutirait à la dépression (12).

En fait d'après Jean-Pol Tassin, neurobiologiste (11), "la dépression est la conséquence d'une situation pénible que le cerveau ne peut pas traiter en tant que telle, qui nécessite un effort mental important fourni par un certain nombre de neurones. Lorsque ces neurones sont "dépassés", la dépression apparaît : l'effort de lutte contre l'évènement pénible n'aboutit plus. Il s'est donc produit une usure, un phénomène d'épuisement". D'après ce professeur, il y a une notion de seuil : "Vous êtes en permanence confronté à un certain nombre de stimulations extérieures auxquelles vous devez répondre pour garder un équilibre physique et psychique cohérent. Garder cet équilibre psychique dépend de ce que vous pouvez admettre ; et ceci dépend de votre histoire, et se définit aussi éventuellement en fonction de votre génétique. Ainsi se définit un seuil dès la naissance et qui prend une réalité en fonction, toujours, de cette histoire. Dans une situation de stress permanent, ce seuil est relativement élevé, ce qui, statistiquement, rend la personne plus fragile. Le déprimé fait des efforts pour essayer de contrebalancer tout ce qu'il ressent de négatif, mais c'est aussi quelqu'un dont le seuil est augmenté. Le seuil est en fait une façon d'intégrer tout ce qui s'est passé avant."

D'autres hypothèses complémentaires reposent sur l'existence d'un dysfonctionnement neuroendocrinien, notamment au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire.

En fait, devant la complexité évidente du fonctionnement du S.N.C., il semble de plus en plus certain qu'il existe des altérations associées des fonctions monoaminergiques avec d'autres systèmes tels que les neuropeptides (glutamate...) et les fonctions neuroendocrines.

Les travaux les plus récents évoquent des perturbations qui affectent les protéines G couplées aux récepteurs β -adrénergiques et sérotoninergiques. Ces anomalies seraient dues à des mutations génétiques, au stress ou à des modifications neurohormonales (12).

2.1.4) Les signes cliniques (12)

La dépression est un état pathologique caractérisé par une baisse du tonus psychique associant, de façon variable, un trouble de l'humeur - dans le sens de la tristesse - et une inhibition psychomotrice avec un ralentissement et une sensation de fatigue.

Il existe plusieurs types de dépression :

a) Le syndrome dépressif classique

L'aspect du sujet peut suffire à évoquer le diagnostic : on retrouve fréquemment des gestes lents, une pauvreté des mimiques exprimant presque exclusivement abattement et tristesse, une voix monocorde et basse, ainsi qu'un certain degré de négligence corporelle. L'humeur triste affecte toute la vie affective et relationnelle. Le déprimé se plaint d'un manque de motivation pour toute activité, professionnelle ou récréative. Il existe un pessimisme disproportionné, l'avenir semblant sombre et sans espoir. Les relations avec l'entourage sont perturbées et le déprimé se sent indifférent à ses proches - c'est ce que l'on appelle l'"anesthésie affective". Enfin, l'un des signes cardinaux, important à rechercher car l'attitude thérapeutique en dépendra, consiste en la présence d'idées suicidaires plus ou moins bien formulées.

b) Les dépressions masquées

On parle de "dépression masquée" lorsque les symptômes psychiques sont au second plan, masqués par une symptomatologie somatique prédominante. Le patient exprime sa douleur morale en termes de malaises physiques :

- Algies : d'intensité variable, non améliorées par les antalgiques (céphalées, douleurs thoraciques ou abdominales).

- Troubles digestifs : anorexie, nausée, diarrhée, vomissement.
- Troubles cardiovasculaires : précordialgie, dyspnée, palpitations.
- Asthénie : isolée et très intense, sans raison apparente.

c) Les formes anxieuses

Elles sont dominées par une anxiété marquée et par un état d'hyperesthésie douloureuse avec agitation et débordement émotionnel. Il existe dans ce cas, un risque de passage à l'acte suicidaire important.

d) Les formes mélancoliques

Elles sont marquées par l'intensité de la tristesse de l'humeur. Elles associent anhédonie et absence de réactivité aux stimuli agréables. Le ralentissement psychomoteur, particulièrement intense, peut parfois être remplacé par une agitation à haut risque suicidaire. L'anorexie peut être très présente ainsi que des fluctuations nycthémérales de l'humeur, avec des symptômes régulièrement plus marqués le matin, après un réveil matinal précoce. Enfin, des idées de culpabilité et de perte de l'estime de soi sont souvent présentes. Elles doivent éveiller l'attention car elles peuvent être associées à des actes de suicide "altruiste", vis-à-vis des enfants en particulier.

e) Les formes délirantes

Elles sont associées aux formes mélancoliques et dont les thèmes délirants regroupent des idées de ruine ou d'indignité, de culpabilité et de punition imméritées.

f) Dépressions de l'enfant et de l'adolescent

Les signes cliniques sont généralement identiques aux signes classiques de la dépression de l'adulte. Seules changent la durée de l'épisode, plus court dans ce cas, et la place importante de l'irritabilité qui peut remplacer la tristesse de l'humeur.

g) Dépressions du sujet âgé

Les troubles cognitifs peuvent occuper le devant de la sémiologie, associant des troubles majeurs de la concentration et de la mémoire, et être pris pour un état démentiel (maladie d'Alzheimer par exemple). De même, l'agitation anxieuse, entraînant des troubles du comportement, pourra égarer le diagnostic en ce sens.

Des événements de vie stressants tels que le veuvage, un déménagement ou une hospitalisation sont fréquemment à l'origine de l'apparition d'un syndrome dépressif.

h) Dépressions de la femme

Une des explications de leur fréquence, par rapport à l'homme, tient aux hormones sexuelles dont l'influence sur la neurotransmission est importante. Les principaux épisodes de la vie génitale féminine peuvent être émaillés de troubles de l'humeur.

- Des épisodes dysphoriques, contemporains des règles, associent de l'irritabilité et un fléchissement dépressif de l'humeur (syndrome dysphorique prémenstruel) pouvant aboutir au niveau de gravité d'un réel épisode dépressif.

- Au cours de la grossesse, les épisodes dépressifs sont rares (dépression gravidique) et limités en général au premier trimestre. En revanche, les dépressions du *post-partum* sont relativement fréquentes, puisqu'on les estime à 10 à 15 %, apparaissant dans les trois à six mois qui suivent la naissance.

- La période de ménopause est également une période à risque, notamment en raison du changement de l'image de soi ainsi que des modifications hormonales.

2.1.5) Evolution

Après avoir longtemps cru à l'existence d'épisodes uniques et transitoires, les études épidémiologiques ont montré que cette éventualité était en fait relativement rare et que l'évolution la plus fréquente se faisait sur le mode de répétition d'épisodes dépressifs et de passages à la chronicité.

- L'épisode dépressif

La symptomatologie s'installe progressivement sur quelques jours ou semaines. Spontanément, un épisode dépressif évolue vers la guérison en quelques mois, généralement plus de six. Sous traitement, la guérison est accélérée et une amélioration survient habituellement dans un délai de un à deux mois.

- Dépressions récurrentes

La survenue d'un nouvel épisode, après guérison d'un premier état, concernerait 50 à 85 % des sujets. Au fil de la répétition des épisodes, la durée qui les sépare tend à se réduire. Il existe des facteurs de risque de récurrence : le sexe féminin, l'âge supérieur à 30-40 ans, le fait d'être veuf(ve) ou divorcé(e), des antécédents familiaux ainsi que la sévérité et la durée du premier épisode.

- Dépressions chroniques

Elles sont caractérisées par une évolution au long cours sur une période d'au moins deux ans, et ce malgré les traitements entrepris. Leur fréquence atteindrait, selon certains auteurs, jusqu'à 20 % des dépressions majeures traitées.

2.2) Le traitement de la dépression

Le sentiment général est celui d'une surconsommation d'antidépresseurs en France. Mais, il faut savoir que moins d'un déprimé sur deux reçoit un traitement et

que dans un tiers des cas seulement, il s'agit d'un antidépresseur. Donc il y a plutôt une sous-consommation. Pourtant, en 1998, d'après le Professeur Bouvenot G., président du Comité d'orientation national des prescriptions, il y a eut une augmentation de plus de 50 % des prescriptions d'antidépresseurs sur les cinq dernières années. Ces prescriptions viennent à 80 % de généralistes et cela pourrait entraîner un mauvais usage de ces médicaments. En effet, ils constituent un traitement symptomatique qui doit être associé à une psychothérapie non médicamenteuse. Souvent les antidépresseurs sont associés à d'autres substances comme les neuroleptiques, les anxiolytiques, les hypnotiques et les thymorégulateurs. Le problème de non-observance est fréquent avec les antidépresseurs et représente 30 à 70 % des cas. Le plus souvent, cela est dû à des posologies journalières fractionnées, à la qualité de la relation entre le médecin et le malade, au fait que le médecin ne soit pas psychiatre, à une mauvaise information du patient concernant le médicament et aux effets secondaires (11).

Nous allons voir les différentes classes pharmacologiques d'antidépresseurs et rappeler leurs mécanismes d'action, leurs effets secondaires, les contre-indications et les principales interactions médicamenteuses.

2.2.1) Les antidépresseurs

a) Les inhibiteurs des monoamines-oxydases (IMAO)

Les IMAO commercialisés dans les années 50 à 70 se sont révélés peu maniables dans la pratique, mais d'une remarquable efficacité clinique. Ils sont désormais très peu utilisés en France (12).

- Le mécanisme d'action

Ces médicaments inhibent de façon réversible ou non les monoamines-oxydases de type A ou B, enzymes mitochondriales intervenant dans

le catabolisme de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine. Ainsi, ces neuromédiateurs s'accumulent au niveau des sites récepteurs (13).

- Les effets indésirables

Les plus couramment rencontrés sont l'agitation, les hallucinations, l'hyperthermie, les tremblements, les troubles sexuels, l'insomnie, l'hypotension orthostatique, les céphalées, les troubles de la miction, l'asthénie, la fatigue, la sécheresse de la bouche et la constipation. Dans les traitements chroniques, il y a eu des cas d'hépatotoxicité due à une hypersensibilité non liée aux doses ou à la durée du traitement. Mais l'effet secondaire le plus important car pouvant être fatal, est la crise hypertensive qui peut aller jusqu'à l'hémorragie cérébrale. Les IMAO peuvent causer une importante augmentation de la pression sanguine après interaction avec certains médicaments ou plusieurs aliments. Cette réaction intervient normalement à la suite de l'ingestion d'aliments contenant de la tyramine, comme la bière, le vin, les fromages fermentés type roquefort, les abats, le gibier, les avocats, les bananes, les figues, les viandes et poissons fumés ou séchés, le caviar, le saucisson, les soupes en sachet ou en boîte, la levure de bière. Ceci est dû au mécanisme d'action des IMAO qui inhibent aussi la MAO hépatique dégradant normalement la tyramine. L'excès de tyramine entraîne un relargage anormalement élevé de noradrénaline ce qui fait monter la pression sanguine. Cette réaction est aussi observée avec l'association IMAO et tricycliques (13).

- Les contre-indications et les interactions

Les IMAO sont bien sûr contre-indiqués avec tous les aliments riches en tyramine ou en tryptophane, avec les autres antidépresseurs (intervalle de 15 jours pour passer des IMAO à ces produits), avec le sumatriptan, les analgésiques morphiniques, le dextrométhorphan...(14) Les IMAO prolongent et intensifient les effets des barbituriques, des agents anticholinergiques.

Vu leurs interactions et leurs effets indésirables, les IMAO ont été remplacés

par d'autres antidépresseurs plus faciles d'utilisation.

b) Les tricycliques

Ils ont inauguré l'ère de la chimiothérapie de la dépression avec les IMAO. C'est parmi eux que l'on trouve les molécules de référence (clomipramine : Anafranil* ; imipramine : Tofranil*).

- Le mécanisme d'action

Ils agissent en inhibant la recapture des neuromédiateurs (sérotonine, noradrénaline, parfois dopamine) mais, ont en eux-mêmes une action sur les récepteurs et notamment les récepteurs post-synaptiques, expliquant la multiplicité de leurs effets indésirables.

- Les effets indésirables

Plusieurs de ces effets sont provoqués par le blocage du système cholinergique et sont les suivants : sécheresse de la bouche (47 à 70% des cas ; elle peut entraîner des complications comme les candidoses, les caries, les glossites et les stomatites), constipation, rétention urinaire (4 % des cas ; elle pose surtout un problème chez les hommes âgés ayant une hypertrophie de la prostate), troubles de l'accommodation. Ces médicaments sont à l'origine de troubles cognitifs chez 25 % des patients, ce qui est gênant pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.

Les tricycliques sont aussi responsables d'effets cardiaques avec une hypotension orthostatique (10% des patients), pouvant mener à des chutes et aux fractures de la hanche chez les personnes âgées. Ils peuvent aussi provoquer des troubles du rythme cardiaque.

Certains effets comme les troubles de l'accommodation, la sédation, les sueurs et les bouffées de chaleur peuvent céder avec la poursuite du traitement. D'autres,

comme l'hypotension orthostatique, les tremblements digitaux (fréquents et handicapants), les troubles sexuels et la prise de poids ne cèdent pas et demandent une adaptation posologique, un traitement correcteur ou le changement de molécule (12, 13).

- Les contre-indications et les interactions

Les tricycliques sont contre-indiqués en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle, de risque de rétention urinaire (troubles urétroprostatiques), d'infarctus du myocarde récent.

Ils peuvent interagir avec beaucoup d'autres substances, en particulier les IMAO ; il faut laisser 15 jours pour passer des IMAO aux tricycliques et 7 jours de ceux-ci aux IMAO. Les médicaments anticholinergiques exacerbent les effets indésirables des tricycliques. D'autres produits comme les barbituriques, certains stéroïdes, le sultopride sont à l'origine d'interactions (12, 13, 14).

c) Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)

Ils ont été commercialisés dans les années 80. Ce sont les molécules comme la fluoxétine (Prozac*) ou la sertraline (Zoloft*). Ils offrent les mêmes bénéfices que les tricycliques mais présentent moins d'effets secondaires.

- Le mécanisme d'action

Ils agissent en bloquant sélectivement la recapture de la sérotonine au niveau présynaptique augmentant ainsi la quantité de sérotonine disponible pour agir au niveau des récepteurs postsynaptiques. La concentration en sérotonine chez les déprimés est diminuée ; les neurones présynaptiques sont défectueux et ne relarguent pas assez de sérotonine. De nouvelles hypothèses disent que les récepteurs postsynaptiques ne répondent pas à un taux normal de sérotonine chez le patient déprimé. C'est pourquoi, toute substance pouvant augmenter la

concentration en sérotonine est une molécule active dans le traitement de la dépression.

- Les effets indésirables

Ces médicaments sont beaucoup mieux tolérés que d'autres et sont donc particulièrement intéressants chez les personnes âgées, notamment grâce à leur faible affinité pour le système cholinergique. Ils présentent quand même quelques effets secondaires comme les nausées (21 à 26 % des patients ; elles cèdent à la poursuite du traitement), les céphalées, les troubles de la sexualité (1 à 3 % sauf pour la sertraline qui touche 15 % des hommes).

- Les contre-indications et les interactions

Ils sont contre-indiqués avec les IMAO et le sumatriptan. Certaines associations peuvent causer le syndrome sérotoninergique qui s'accompagne d'une confusion mentale, d'une agitation, de myoclonies, d'hypo- ou hypertension, de tachycardie, de nausées, de vomissements et de diarrhées ; plus rarement, il y a aussi une incoordination motrice, une hyperthermie, des sueurs...et quelques rares cas de coma. Pour éviter ce syndrome, il faut limiter la prescription d'associations de psychotropes prosérotoninergiques, adapter les posologies d'une monothérapie, prévoir un délai de deux semaines lors d'un relais IMAO par IRS, veiller à la totale élimination d'un IRS et de ses métabolites actifs éventuels avant tout relais par un IMAO (12, 13, 14).

d) Les inhibiteurs mixtes de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (IRSNa)

Molécules de commercialisation récente, ils sont représentés par la venlafaxine (Effexor*) et le milnacipran (Ixel*).

- Le mécanisme d'action

Ils inhibent d'une façon spécifique la recapture de deux neuromédiateurs : noradrénaline, sérotonine. Ils sont plus puissants que les précédents et bénéficient d'une excellente tolérance.

- Les effets indésirables

Ces molécules n'ont pas d'action directe sur les récepteurs et n'exposent donc que d'une façon très limitée aux effets indésirables classiquement décrits pour les tricycliques. Les nausées sont plus rares qu'avec les IRS, tout comme les insomnies ou l'anxiété. Les dysuries chez des sujets sensibles ou prostatiques rendent la prescription prudente chez le patient porteur d'un adénome prostatique.

- Les contre-indications et les interactions

Ils sont contre-indiqués avec les IMAO non sélectifs (iproniazide) en raison du risque de syndrome sérotoninergique, avec les IMAO de type B (séléginine) en raison du risque d'hypertension paroxystique et avec le sumatriptan pouvant entraîner une hypertension artérielle. Ils sont à déconseiller avec les IMAO de type A (syndrome sérotoninergique), avec la clonidine et la digoxine (12).

e) Les antidépresseurs spécifiques noradrénergiques et sérotoninergiques (NaSSA)

Nouvelle famille disponible depuis le début du mois de septembre 1999, elle se limite actuellement à une seule molécule, la mirtazapine (Norset*).

- Le mécanisme d'action

Son action, complexe, augmente le tonus noradrénergique et sérotoninergique par une action antagoniste sur les autorécepteurs et hétérorécepteurs α_2 présynaptiques. Elle n'a aucune activité sur la recapture des

neuromédiateurs. Etant de plus antagoniste des récepteurs 5-HT2 et 5-HT3, cette molécule empêche la sérotonine, plus abondante dans l'espace synaptique, de se fixer sur ces récepteurs et limite les signes d'hypersérotoninergie rencontrés avec les IRS (insomnie, nausées, vomissements, troubles de la sexualité). La sérotonine libérée ne peut donc agir que sur les récepteurs du groupe 5-HT1, pour lesquels la mirtazapine ne manifeste qu'une faible affinité : cette stimulation serait à l'origine des propriétés antidépressives et anxiolytiques du produit (12).

- Les effets indésirables

Ils sont à peu près identiques à ceux causés par les IRSNa. La mirtazapine peut exceptionnellement être à l'origine d'atteintes hématologiques réversibles ainsi que d'une augmentation du taux des enzymes hépatiques (12).

- Les contre-indications et les interactions

Ils sont contre-indiqués avec les IMAO (syndrome sérotoninergique) et déconseillés avec l'alcool (dépression du SNC).

f) Les molécules atypiques

En plus de ces groupes d'antidépresseurs, il existe des molécules dites "atypiques", plus anciennes, dont le mécanisme d'action, variable, ne correspond pas aux schémas "classiques". Nous pouvons citer la viloxazine (Vivalan*) avec une action noradrénergique sans effet anticholinergique, la tianeptine (Stablon*) induisant la recapture présynaptique de la sérotonine et sans effet anticholinergique (14).

2.2.2) La conduite du traitement

Le traitement idéal repose sur une monothérapie. Il est conduit en

ambulatoire dans l'immense majorité des cas, du moins si la dépression est de sévérité modérée, si le contexte environnemental est chaleureux et réconfortant, si le risque suicidaire est bien maîtrisé et si le patient a confiance en son thérapeute. L'hospitalisation s'impose dans trois situations : une composante suicidaire très importante, un échec du traitement ambulatoire, le besoin d'isoler le patient de son milieu familial (dépressions réactionnelles, notamment). En ambulatoire, les consultations doivent être nombreuses en début de traitement et le prescripteur doit veiller à ce que le patient ne dispose pas de quantités importantes de psychotropes (risque d'intoxication volontaire).

Dans tous les cas le traitement antidépresseur s'articule autour de trois étapes :

- **Le traitement de la crise dépressive** : il a pour objectif d'obtenir une rémission partielle puis une rémission complète. Ce traitement vise à raccourcir au maximum la durée de l'épisode qui, en son absence, peut durer des années. Si cette rémission partielle n'évolue pas en rémission complète, il faut réviser la stratégie thérapeutique.

- **Le traitement de consolidation** a pour but de prévenir les rechutes ultérieures.

- **Le traitement de maintenance**, dit aussi de prévention, doit prévenir les récives.

La mise en place du traitement se fait avec des posologies adaptées à chaque patient. La posologie optimale doit être instaurée d'emblée ou de façon rapidement progressive, en une semaine environ. L'évolution favorable se traduit par la régression des signes dépressifs. Les antidépresseurs ne sont efficaces qu'après un délai de l'ordre de trois à six semaines. Le traitement dure au moins six mois même si une amélioration est ressentie dès les premières semaines.

Le choix du médicament se fait en fonction de plusieurs critères :

- un ralentissement psychomoteur fait privilégier le recours à une molécule stimulante (viloxazine Vivalan*, désipramine Pertofran*...),

- une anxiété ou des troubles du sommeil associés font préférer une molécule sédative (amitriptyline Elavil*, miansérine Athymil*, doxépine Quitaxon*, évitant

d'associer un neuroleptique type cyamémazine Tercian* ou un hypnotique),

- dans les autres cas, une molécule plus neutre, dite "intermédiaire" (imipramine Tofranil*, clomipramine Anafranil*, IRS, venlafaxine Effexor*, minalcipran Ixel*, mirtazapine Norset*...), est prescrite,
- une comorbidité psychiatrique associée oriente vers l'usage d'antidépresseurs ayant des indications spécifiques : tricycliques dans le trouble panique, IRS dans les troubles des conduites alimentaires (anorexie, boulimie) et l'alcoolisme,...

Une mauvaise observance ou le besoin de rassurer le patient justifie les formes injectables (sans avantage cinétique).

La tolérance générale du traitement doit être excellente, tout particulièrement chez les patients suivis en ambulatoire et poursuivant leurs activités professionnelles. De plus, le traitement, long, implique pour réussir une stricte observance. On privilégie donc des molécules bien tolérées comme les IRS ou les nouvelles molécules d'action duale (IRSNa et NaSSA). Avec d'autres produits, les effets secondaires comme l'hypotension ou la sécheresse de la bouche sont corrigés par un traitement symptomatique ou un changement de molécule.

La réussite du traitement ne dépend pas uniquement du médicament, mais elle est aussi liée au comportement de l'entourage du malade. Il est donc important d'expliquer la maladie à l'entourage afin de ne pas culpabiliser le patient ni l'hyperstimuler, ni lui renvoyer une image négative de lui-même (qu'il a déjà). Le risque est de le pousser au suicide. Il peut être important que la famille rencontre le médecin traitant pour bien comprendre l'attitude à adopter, le soutien à apporter et le recul à prendre.

La rémission, d'abord partielle puis complète, est une période difficile à définir au plan clinique et pendant laquelle le patient ne répond plus à l'ensemble des critères symptomatiques de l'épisode dépressif. Le traitement est réduit progressivement au terme de six mois de traitement de consolidation, sous surveillance clinique étroite, nécessaire pour garantir une détection précoce des signes de récurrence. En pratique, le traitement de consolidation est poursuivi pendant

4 à 6 mois à des posologies équivalentes aux posologies curatives. On peut ensuite arrêter progressivement le traitement antidépresseur, en veillant à l'absence de survenue d'un syndrome de sevrage. La rechute intervient alors que le patient est en rémission partielle. En revanche, la récurrence survient alors qu'il est en rémission complète ou "guéri". Toutefois, entre 50 et 80 % des sujets ayant fait un épisode dépressif dans leur vie font un nouvel accès, dont 50 % dans les deux années suivant le premier épisode (12).

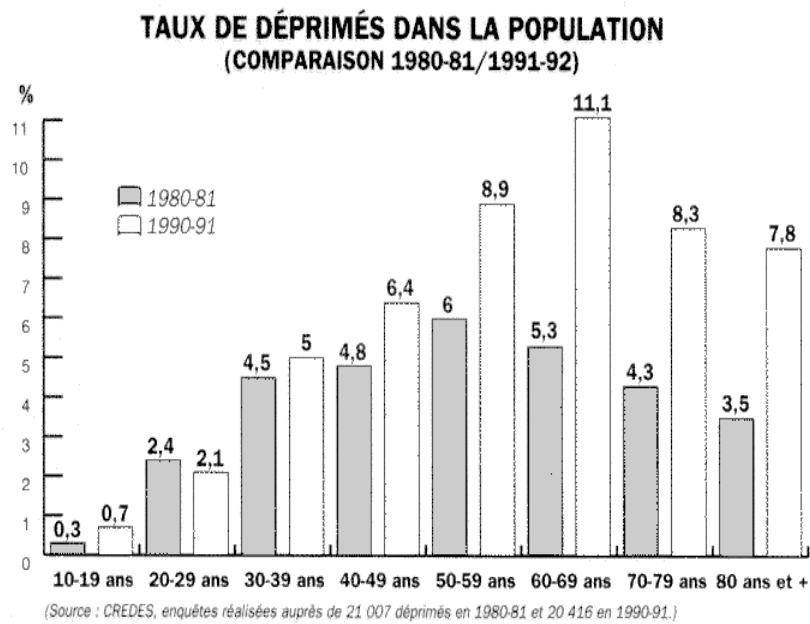
2.3) Conclusion

La dépression, comme nous l'avons vu, est une maladie relativement fréquente existant sous plusieurs formes et pouvant toucher tous les âges. Une partie des dépressions ne sont pas diagnostiquées et quand elles le sont, elles ne sont pas toujours bien soignées. En effet, les antidépresseurs ne sont pas toujours bien employés.

Le traitement de la dépression est long ; il ne sera réussi que si le patient va jusqu'au bout du traitement (minimum six mois) et s'il respecte bien les posologies. Ce traitement long doit être "supportable" pour le malade car sinon il risque d'y avoir une mauvaise observance. L'observance sera bonne si le patient comprend bien le traitement et s'il tolère bien le médicament. Les nouvelles molécules comme les IRS, les IRSNa ou les NaSSA sont de plus en plus employées du fait de leur bonne tolérance. Cependant, quelques effets secondaires comme les nausées ou les dysuries peuvent subsister avec ces molécules ; le risque d'interactions avec d'autres médicaments est toujours présent. C'est pourquoi la découverte de nouveaux produits est intéressante.

Le millepertuis employé dans les troubles de l'humeur, pourrait contenir des molécules actives sur la dépression. Il reste à identifier ces molécules, à connaître leur réelle activité et à savoir quelle est leur tolérance.

Figure 2.1 : (11)



III - INTERET DU MILLEPERTUIS DANS LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION

Nous venons de voir que la dépression est une maladie assez répandue et que de nombreux antidépresseurs existent, mais beaucoup d'entre eux présentent des inconvénients. Avec le millepertuis, on espère trouver de nouvelles molécules peut-être mieux tolérées et aussi efficaces.

Il faut rappeler que les extraits d'*Hypericum*, qui ne sont pas considérés comme un médicament en France, ont déjà une licence en Allemagne pour le traitement des troubles dépressifs. En 1993, ils représentaient 20 % du marché allemand des antidépresseurs avec une tendance à l'augmentation (15). Malgré cet engouement pour le millepertuis en Allemagne, on ne sait pas grand-chose sur ses propriétés, sur sa réelle activité antidépressive, sur son mécanisme d'action, sur ses principes actifs, sur sa tolérance ou sur les risques de son utilisation. C'est pourquoi, nous nous sommes documentés sur les études *in vitro*, *in vivo* et cliniques pour tenter de connaître l'efficacité réelle du millepertuis, son mécanisme d'action, ses principes actifs, sa tolérance, sa toxicité et le risque d'interactions médicamenteuses.

3.1) Essais *in vitro*

Les études *in vitro* ont une grande importance car elles permettent de comprendre le mécanisme d'action du millepertuis et de comparer les effets sur le S.N.C. de différents extraits d'*Hypericum* et de composants purs comme l'hypéricine ou l'hyperforine.

Nous verrons tout d'abord quels sont les principaux modes d'action des antidépresseurs synthétiques, ce qui nous permettra de comprendre les modèles expérimentaux utilisés pour les tests *in vitro*. Nous étudierons ensuite les extraits d'*Hypericum* testés, pour finir sur les résultats des études.

3.1.1) Les mécanismes d'action des antidépresseurs

Les chercheurs pensent que le millepertuis agit comme d'autres antidépresseurs. Il y a donc plusieurs possibilités.

Les antidépresseurs agissent initialement au niveau du S.N.C. soit en inhibant la recapture des neurotransmetteurs comme la sérotonine ou la noradrénaline, augmentant ainsi leur concentration au niveau de l'espace intersynaptique, soit en inhibant des enzymes comme la MAOa (monoamine-oxydase de type a qui métabolise surtout la sérotonine et la noradrénaline) et la MAOb (métabolisant surtout la dopamine), soit en antagonisant les récepteurs présynaptiques α_2 adrénergiques (empêchant ainsi le rétrocontrôle négatif) (14). Ces différents mécanismes d'action aboutissent finalement à une augmentation des neurotransmetteurs au niveau intersynaptique. Il faut savoir que tous ces effets biochimiques sont assez rapides. Pourtant, l'activité antidépressive des antidépresseurs synthétiques ou de l'extrait de millepertuis met deux à trois semaines pour apparaître au niveau clinique.

Nous savons aussi que les antidépresseurs modifient la densité et la fonction de plusieurs systèmes de neurorécepteurs après une administration chronique. En fait, ces modifications ne correspondent pas au mécanisme d'action final des antidépresseurs, mais elles indiquent plutôt la présence générale d'une adaptation qui permet le changement du comportement et des symptômes psychologiques associés à la dépression (15) ; par exemple, les tricycliques et les sérotoninergiques provoquent une diminution de la densité des récepteurs β -adrénergiques et des récepteurs 5-HT₂ dans le cortex frontal des rats après une administration chronique. Le traitement par électrochoc induit lui-aussi une diminution des récepteurs β -adrénergiques, mais par contre, il augmente la densité des récepteurs 5-HT₂. Ce dernier point confirme que ces changements en réponse au traitement indiquent la présence d'un réarrangement adaptatif de la neurotransmission centrale et qu'ils ne correspondent pas au mécanisme d'action final du traitement antidépresseur (16).

Les différentes études menées *in vitro* prennent comme modèles les changements adaptatifs des neurorécepteurs (15).

3.1.2) Les modèles utilisés

Ils sont très nombreux et variés.

Toutes ces études se font à partir de tissus animaux, en particulier le cerveau de souris ou de rats, mais aussi le coeur, les poumons, le pancréas, l'intestin selon le type de récepteurs étudiés (17).

Les auteurs mesurent l'inhibition de la fixation de ligands radioactifs sur leurs récepteurs, provoquée par la présence d'un extrait de millepertuis en concentration croissante. Ainsi, nous obtenons les IC50 (concentration de l'extrait de millepertuis inhibant 50 % de la liaison du ligand sur son récepteur).

Robert B. Raffa en 1998 (17) teste l'extrait de la plante sur toute une série de récepteurs pour connaître le potentiel du millepertuis comme inhibiteur de la recapture des neuromédiateurs et comme inhibiteur des liaisons sur les récepteurs. Beaucoup d'auteurs vont mesurer l'inhibition de la recapture de la sérotonine par les récepteurs postsynaptiques (18), en partant de l'idée que l'extrait de millepertuis pourrait agir comme les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine. L'action sur les récepteurs 5-HT est aussi mesurée avec une expérience sur l'inhibition des effets spasmogènes induits par la 5-HT sur l'iléon de cobaye et sur l'inhibition de la recapture de la 5-HT dans les cellules péritonéales de rat (19).

D'autres étudient l'inhibition de la capture du flumazenil sur les récepteurs aux benzodiazépines du GABA_A (20). Le millepertuis aurait alors une composante anxiolytique.

Chatterjee S.S. *et al.* en 1998 (21) analysent l'inhibition de la recapture des neurotransmetteurs comme la 5-HT, la noradrénaline, la dopamine, le GABA et le L-glutamate. Il s'intéresse aussi à l'inhibition des enzymes MAO_A et MAO_B. De nombreux chercheurs reviendront sur ces mêmes études et les compléteront avec

des essais sur d'autres récepteurs (ex., les récepteurs σ), mais aussi avec l'étude de l'inhibition d'enzymes comme la COMT, la tyrosinase et la tyrosine décarboxylase (qui toutes deux permettent la synthèse de la dopamine à partir de la tyrosine) et la dopamine- β -hydroxylase (qui permet la synthèse de noradrénaline à partir de la dopamine), (22).

Des hypothèses plus particulières sont évoquées, comme celle de Urs Simmen *et al.* en 1998 (23) qui nous rappellent que les peptides opioïdes dont le rôle majeur sur le contrôle de la douleur est bien connu, modulent aussi les comportements affectifs. Ils ont trois sous-types de récepteurs : μ (effets analgésique et euphorique), κ (effets dysphoriques) et δ . Ces derniers auteurs ont donc mené un test *in vitro* sur l'inhibition de la fixation de la naloxone sur les récepteurs opiacés μ et κ en présence d'extrait de millepertuis.

Comme nous l'avons expliqué précédemment, les antidépresseurs modifient la densité des récepteurs. C'est pourquoi plusieurs essais ont été faits sur la densité des récepteurs β -adrénergiques et sur celle des récepteurs 5-HT₂ (24), ainsi que sur l'affinité et la densité des récepteurs centraux 5-HT_{1a} et 5-HT_{2a} (16).

Ainsi, les essais *in vitro* sont nombreux et différents selon le type de modèles choisis mais aussi selon l'extrait testé.

3.1.3) Les composants testés du millepertuis

Les extraits utilisés pour les tests se distinguent les uns des autres par leur composition. En effet, selon le mode d'obtention de l'extrait, celui-ci sera plus ou moins concentré en tel ou tel autre composant. A côté de ces extraits, des substances pures sont aussi utilisées comme l'hypéricine ou l'hyperforine.

Parmi les différentes études publiées, nous découvrons une évolution dans le temps des extraits utilisés ; les premières études évoquent surtout l'activité de l'hypéricine et de ses dérivés. L'hyperforine, qui est pourtant abondante dans la plante, avait été écartée des substances potentiellement actives car elle était

connue pour être un composé labile et faiblement concentré dans les extraits utilisés. Depuis quelques temps, les chercheurs se tournent vers l'hypothèse que l'hyperforine pourrait être le composant le plus actif de la plante. C'est ainsi que des études quantitatives ont démontré que l'hyperforine se retrouvait en fortes concentrations dans les extraits au CO₂ et que dans de tels extraits, elle ne se détériorait pas, même après un stockage prolongé. Ceci contraste avec les autres extraits où l'hyperforine peu concentrée, peut même aller jusqu'à disparaître après stockage. L'obtention d'extraits concentrés en hyperforine doit se faire sous des conditions contrôlées, en évitant la lumière, l'air et les températures élevées. Ces mêmes extraits supportent des stockages prolongés mais à l'abri de la lumière et sous température contrôlée (19).

Les études plus récentes ont pour approche que plusieurs composants du millepertuis sont impliqués dans l'action antidépressive, et elles s'éloignent de l'idée préconçue que l'hypéricine et ses dérivés sont seules actives.

Quelques soient les extraits testés, ils sont constitués au moins d'une dizaine de substances potentiellement actives qui ne sont pas toutes encore identifiées comme telles (17).

Nous allons étudier les différents types d'extraits, leurs titres en composés actifs et les substances pures testées.

Parmi les extraits les plus utilisés, nous pouvons citer l'extrait méthanolique LI160 qui contient 1,5 % d'hyperforine et 0,3 % d'hypéricine et de ses dérivés. Cet extrait est très utilisé en thérapeutique. Nous remarquons que sa concentration en hyperforine est plus importante que celle en hypéricine et ses analogues bien que l'hyperforine soit censée être instable (24). Nous retrouvons les mêmes concentrations dans l'extrait méthanolique de Chatterjee S.S. *et al.* en 1998 (21). Les extraits alcooliques peuvent également se faire avec l'éthanol, et sont alors plus concentrés en hyperforine (4,5 % contre 0,23 % d'hypéricine et ses dérivés), (21). D'autres extraits alcooliques sont utilisés et présentent différentes concentrations en hypéricine. Les extraits alcooliques sont souvent comparés à un extrait au CO₂

constitué de 38,8 % d'hyperforine et, où l' hypéricine et ses dérivés sont indétectables (24).

Parallèlement, des substances pures sont testées. Il s'agit d'hyperforine pure à plus de 99 % pour l'étude de Chatterjee S.S. *et al.* en 1998 (19). La pureté des substances n'est pas toujours reportée (24). D'autres études comme celle de Cott J.M. en 1997 (25) utilisent l'hypéricine pure (à 95 %). Simmen Urs en 1998 (23) teste les flavonoïdes (quercétine, kaempferol et quercitrine).

Une étude plus particulière s'intéresse à différentes espèces de millepertuis et compare l'amentoflavone à l'hypéricine contenues en proportion variable dans les extraits. Pour cela, il utilise les extraits méthanoliques des fleurs d'*Hypericum perforatum* (78 µg d'amentoflavone pour 100 mg d'extrait et 380 µg d'hypéricine pour 100 mg d'extrait), d'*Hypericum hirsutum* (50 µg d'amentoflavone et 50 µg d'hypéricine), d'*Hypericum olympicum* (100 µg d'amentoflavone et 20 µg d'hypéricine), d'*Hypericum patulum* (20 µg d'amentoflavone et, l'hypéricine et ses analogues indétectables), et l'extrait méthanolique des feuilles d'*Hypericum perforatum* (pas d'amentoflavone et 80 µg d'hypéricine et ses dérivés), (20). Cette dernière étude montre que des substances autres que l'hypéricine ou l'hyperforine sont impliquées dans l'activité antidépressive du millepertuis. Ainsi, les résultats des études utilisant des extraits alcooliques ne déterminent pas les molécules impliquées dans le mécanisme d'action du millepertuis puisque ces extraits sont composés d'un grand nombre de substances. C'est pourquoi l'utilisation de composés purs dans les essais est très intéressante car elle permet de connaître leur activité réelle.

3.1.4) Les résultats des études

Les résultats sont nombreux et complexes car comme nous avons vu précédemment, les tests se font sur des modèles biochimiques variés et avec de nombreux extraits.

Nous allons présenter les résultats par rapport à l'activité du millepertuis sur tel ou tel autre modèle biochimique. Nous essayerons de dégager pour chaque activité, la ou les substances responsables.

a) Inhibition de la recapture de la sérotonine

C'est un des essais les plus retrouvés parmi les publications.

Cette expérience peut se faire en mesurant l'inhibition des contractions rythmiques basales induites par la sérotonine sur l'iléon de cobaye, en présence d'extrait de millepertuis (19). On observe un effet spasmolytique c'est-à-dire une inhibition des contractions avec les extraits éthanolique et au CO₂ de même qu'avec l'hyperforine pure. Cette inhibition demande 25 µg/ml de l'extrait éthanolique, et seulement 3 µg/ml de l'extrait au CO₂ qui est plus concentré en hyperforine. Nous en déduisons donc que l'hyperforine a un effet spasmolytique sur l'iléon de cobaye ; cet effet est dose-dépendant. L'expérience est refaite avec d'autres spasmogènes que la sérotonine. L'hyperforine ou les extraits montrent toujours la même efficacité sauf pour les contractions induites par de fortes concentrations en KCl. Ceci permet d'affirmer que l'hyperforine n'est pas un agent antisérotoninergique spécifique. Il faut aussi savoir qu'après de plus fortes concentrations d'hyperforine ou d'extrait, l'effet spasmolytique n'augmente plus mais reste en plateau et même après plusieurs lavages de l'iléon, l'effet demeure stable et ne diminue pas. Les extraits et l'hyperforine affectent donc les activités basales de l'iléon.

Une deuxième expérience (19) mesure l'inhibition de la recapture de la sérotonine dans les cellules péritonéales de rat. Voici les IC₅₀ pour les différents extraits :

- IC₅₀ (hyperforine pure) = 3,4 µg/ml
- IC₅₀ (CO₂) = 4,5 µg/ml
- IC₅₀ (éthanol) = 47,5 µg/ml

Il a été démontré que l'hyperforine pure était meilleur inhibiteur que l'extrait au CO₂ qui était lui-même meilleur que l'extrait méthanolique ou éthanolique (19). Cette

inhibition se fait de façon dose-dépendante quelque soit l'extrait. D'après certains calculs, si l'hyperforine était le seul composé actif de l'extrait éthanolique, son IC50 devrait être de 75,2 µg/ml ; or elle est de 47,5 µg/ml, donc l'hyperforine ne doit pas être le seul composant responsable des effets observés ou alors, certains composés modulent l'activité de l'hyperforine. Ce qui est sûr c'est que l'hyperforine inhibe la recapture de la sérotonine dans les cellules péritonéales et que ses effets ne sont pas antagonisés par d'autres composés des extraits. Müller *et al.* en 1997 (15) trouve aussi une inhibition de la recapture postsynaptique de la sérotonine pour l'extrait LI160 avec une IC50 d'environ 2 µg/ml, tandis que Pérovic en 1995 (18) trouve une IC50 pour Jarsin 300 (LI160) de 6,2 µg/ml. Cette différence montre que les résultats peuvent varier selon les conditions de l'expérience.

En ce qui concerne les tests utilisant l'hypéricine, les résultats ne montrent pas d'inhibition de la recapture de la sérotonine, ni d'affinité pour le site de la sérotonine ou pour les récepteurs 5-HT1b ; par contre, elle montre une inhibition significative de 30 % pour les récepteurs 5-HT1a (17), (test fait avec 1 µM d'hypéricine).

D'après tous ces essais, l'hyperforine serait donc un des composants ayant une action sur le site de la sérotonine et inhibant la recapture de la sérotonine, alors que l'hypéricine ne montre pas ce type d'activité.

b) Activité sur d'autres systèmes de récepteurs : noradrénaline, dopamine, GABA, L-glutamate et autres (σ)

Certaines études se font sur un panel de récepteurs (21) et mesurent l'inhibition de la recapture des neurotransmetteurs comme la noradrénaline, la dopamine, le GABA et le L-glutamate. Les résultats (tableau 3.1, p.101) trouvent une meilleure inhibition des systèmes par l'hyperforine pure, et l'extrait au CO2 est plus efficace que l'extrait méthanolique. L'inhibition de ces systèmes n'est pas strictement proportionnelle à la concentration d'hyperforine contenue dans les extraits. Il y a donc certainement d'autres composés actifs à moins que certains composés des

extraits modulent l'activité de l'hyperforine. Le tableau 3.1, p. 101, montre des IC50 pour le L-glutamate plus importantes que pour les autres substances. L'extrait de millepertuis est donc moins efficace sur ce système. Ces résultats sont confirmés par Müller en 1997 et 1998 (15, 24) pour la noradrénaline et la dopamine avec l'extrait LI160.

L'extrait utilisé par Cott J.M. en 1997 (25), Herb Pharm contenant 0.1 % d'hypericine et dilué à 5 µg/ml montre une forte affinité pour les récepteurs du GABA_A et b. Le rôle du GABA dans la dépression ainsi que l'action de l'*hypericum* sur ce système ne sont pas très bien connus. Certains auteurs pensent que les agents gabaergiques sont autant antidépresseurs qu'anxiolytiques. Les taux sanguins de GABA sont faibles en cas de dépression et il a été démontré que le système du GABA module la dopamine et les comportements induits par la dopamine (25).

A propos de l'hypericine, elle ne présente pas d'inhibition de la noradrénaline et elle inhibe faiblement la recapture de la dopamine (17), (étude faite avec 1 µM d'hypericine). Elle n'a pas d'affinité pour le site du GABA. En revanche, elle semble avoir de l'affinité pour les récepteurs cholinergiques et les récepteurs σ (17). Ces derniers sont situés dans des régions du cerveau impliquées dans la régulation des émotions. Le nombre de récepteurs σ diminue après le traitement chronique de rats avec l'imipramine ou la fluoxétine. Ces récepteurs σ auraient donc un rôle dans l'action des antidépresseurs.

c) Inhibition de la fixation sur les récepteurs aux benzodiazépines

Les récepteurs aux benzodiazépines sont couplés à des récepteurs au GABA (26).

L'étude menée par Baureithel *et al.* en 1997 (20) est originale car elle compare des extraits méthanoliques de différentes espèces de millepertuis et de deux parties de la plante : *Hypericum olympicum* (fleurs), *Hypericum perforatum* (fleurs, feuilles), *Hypericum hirsutum* (fleurs), *Hypericum patulum* (fleurs). L'auteur

teste l'inhibition de la capture du flumazénil (antidote des benzodiazépines) sur les récepteurs aux benzodiazépines (14) en présence des extraits d'*Hypericum*. Le composé de la plante mis en cause par Baureithel (20) est l'amentoflavone qu'il compare à l'hypéricine. Le tableau 3.2, p.101, indique les différentes concentrations en amentoflavone et en hypéricine des extraits. Les résultats des études font apparaître une inhibition de la fixation du flumazénil sur les récepteurs aux benzodiazépines pour les extraits de fleurs d'*hypericum olympicum*, *perforatum* et *hirsutum* avec à peu près les mêmes concentrations inhibitrices 50 % (tableau 3.2, p.101). L'extrait de fleurs d'*Hypericum patulum* ne montre qu'une faible inhibition, tandis que l'extrait des feuilles d'*Hypericum perforatum* est très faiblement inhibiteur. Nous remarquons qu'il n'y a pas de relation entre les concentrations des extraits en hypéricine et les IC50. A l'inverse, il existe une proportionnalité entre la concentration des extraits en amentoflavone et l'inhibition. C'est ainsi que nous pouvons en déduire que l'amentoflavone joue un rôle dans l'inhibition de la recapture du flumazénil sur les récepteurs aux benzodiazépines.

Les auteurs font une expérience parallèle en utilisant des composés purs de plantes comme l'amentoflavone, l'hypéricine, la lutéoline, la quercétine, la quercitrine, l'hypéroside, la rutine et la biapigénine jusqu'à des concentrations de 1 μ M. Seule l'amentoflavone montre une inhibition de la capture du flumazénil sur les récepteurs aux benzodiazépines avec une IC50 égale à 14,9 \pm 1,9 nM. L'auteur calcule la concentration d'amentoflavone correspondant aux IC50 trouvées précédemment pour les différents extraits (tableau 3.3, p. 101). Si l'on compare ces concentrations en amentoflavone au moment des 50 % d'inhibition, à l'IC50 de 14,9 nM de l'amentoflavone seule, nous nous apercevons que l'amentoflavone est moins inhibitrice quand elle est seule. Nous en concluons que d'autres composants des extraits agissent en synergie avec l'amentoflavone pour inhiber la fixation du flumazénil sur les récepteurs aux benzodiazépines et que l'hypéricine n'a apparemment pas d'effet inhibiteur à ce niveau.

d) Inhibition de la fixation sur les récepteurs opiacés

On teste l'inhibition de la fixation de la naloxone (antimorphinique) sur les récepteurs μ et κ en présence d'un extrait éthanolique d'*Hypericum* (23). Parallèlement, sont aussi testés les flavonoïdes quercétine, kaempferol et la quercitrine (composants du millepertuis), ainsi qu'un extrait de *Valeriana officinalis* et de *Passiflora incarnata*.

Pour les récepteurs μ , l'extrait d'*Hypericum perforatum* montre une inhibition relativement forte avec une IC50 d'environ 25 $\mu\text{g/ml}$. Pour les récepteurs κ , l'inhibition est moins bonne (IC50 d'environ 90 $\mu\text{g/ml}$). Les flavonoïdes, les extraits de valériane et de passiflore ne présentent aucune inhibition. L'inhibition des récepteurs μ est donc spécifique à l'extrait d'*Hypericum perforatum*.

Il reste à savoir quels sont les composants actifs de cet extrait.

e) Inhibition des enzymes MAOa et b

Certains auteurs ont affirmé avoir trouvé une action inhibitrice de l'hypéricine sur la MAOa (27), mais cette propriété n'a jamais pu être confirmée (24). En effet, ni l'hyperforine, ni l'extrait au CO₂ (IC50 > 500 $\mu\text{g/ml}$), ni l'extrait méthanolique (IC50 > 100 $\mu\text{g/ml}$) ne montrent une action inhibitrice des MAO (21, 24). Les mêmes résultats sont retrouvés par Müller en 1997 (15) pour LI160 (IC50 > 100 $\mu\text{g/ml}$).

Par contre, Cott J.M. en 1997 (25) montre une action inhibitrice de la MAO pour son extrait Herb Pharm ; il trouve 97 % d'inhibition de la MAOa et 53 % d'inhibition de la MAOb pour une concentration de l'extrait à 5 $\mu\text{g/ml}$. Il montre aussi que l'hypéricine (pure à 95 %) ne possède pas de propriété inhibitrice des MAO. D'ailleurs, cet auteur pense que ceux qui avaient trouvé des propriétés inhibitrices de la MAO par l'hypéricine, utilisaient en fait de l'hypéricine pure à 80 % seulement et, que les 20 % restant contenaient les composés actifs, les flavonoïdes.

f) Inhibition de la COMT, de la tyrosinase, de la tyrosine décarboxylase et de la dopamine- β -hydroxylase

La COMT (catéchol-o-méthyl-transférase) est une enzyme de dégradation de la noradrénaline. Elle serait très faiblement inhibée par l'extrait de millepertuis (17).

La tyrosinase et la tyrosine décarboxylase transforment la tyrosine en dopamine qui elle-même sera métabolisée par la dopamine- β -hydroxylase en noradrénaline. Kleber E. en 1999 (22) s'intéresse à l'influence des extraits de millepertuis sur ces enzymes. Il teste trois extraits : une solution alcoolique de l'extrait "STW3-Special Extract" dosé à 0,190 mg/L (380 μ mol/L) d'hypéricine et ses dérivés, un extrait d'hypéricine pure, et une solution aqueuse de l'extrait "STW3-Special Extract". Nous observons une inhibition de 80 % de la tyrosinase par l'extrait alcoolique contenant 5 μ mol/L d'hypéricine et ses dérivés. Cette inhibition est dose-dépendante. L'hypéricine pure (60 μ mol/L) provoque une inhibition de 20 % de la tyrosinase, non dose-dépendante. La solution aqueuse de l'extrait n'a aucune propriété inhibitrice. L'inhibition pourrait donc être entraînée par un effet de l'éthanol. Il n'y a donc pas d'inhibition significative de l'activité de la tyrosinase par l'extrait ou par l'hypéricine. Aucune des trois solutions n'influencent l'activité de la tyrosine décarboxylase. Enfin, la dopamine- β -hydroxylase voit son activité diminuer de façon linéaire en présence de l'extrait alcoolique ou aqueux avec une activité résiduelle de 12 % de l'enzyme pour une concentration de 2,7 μ mol/L de l'extrait (hypéricine et ses dérivés). L'éthanol seul n'a aucune action sur l'enzyme. L'hypéricine pure inhibe la dopamine- β -hydroxylase de façon linéaire jusqu'à 10 μ M puis l'inhibition n'est plus proportionnelle à la concentration. Une activité résiduelle d'environ 20 % demeure pour 58 μ mol/L d'hypéricine. Ainsi, l'inhibition de la dopamine- β -hydroxylase entraîne une augmentation de la dopamine et une diminution de la noradrénaline. Les IC50 sont de 0,1 μ mol/L pour l'extrait alcoolique et de 21 μ mol/L pour l'hypéricine. L'extrait alcoolique est à peu près 200 fois plus inhibiteur que l'hypéricine. Celle-ci ne doit donc pas être le seul composé actif de l'extrait.

g) Modification de la densité et de l'affinité des récepteurs β -adrénergiques et des récepteurs sérotoninergiques

Müller en 1998 (24) montre que l'extrait méthanolique LI160 (1,5 % d'hyperforine ; 0,3 % d'hypericine et ses dérivés) et l'extrait au CO₂ (38,8 % d'hyperforine ; hypericine et ses dérivés non détectables) régulent la densité des récepteurs β -adrénergiques en la diminuant (on observe une diminution d'à peu près 15 % du nombre de récepteurs liés pour l'extrait au CO₂). L'affinité de ces récepteurs n'est pas significativement augmentée.

En ce qui concerne la densité des récepteurs 5-HT₂, elle est augmentée par l'extrait méthanolique tandis que l'extrait au CO₂ la diminue mais de façon non significative. L'affinité pour ces récepteurs reste inchangée (15, 24).

Les tricycliques, eux, diminuent aussi bien la densité des récepteurs β -adrénergiques que celle des récepteurs 5-HT₂.

Teufel-Mayer en 1997 (16) montre que l'extrait Jarsin 300 augmente significativement la densité des récepteurs centraux 5-HT_{1a} (de 150 % par rapport au contrôle) et 5-HT_{2a} (de 152 %). Leur affinité n'est pas affectée par les extraits de plante. Ceci correspond au précédent résultat de Müller (24) concernant l'extrait méthanolique.

Les tricycliques modifient eux-aussi la densité de ces récepteurs ; ils augmentent la densité des récepteurs postsynaptiques 5-HT_{1a} mais par contre, ils diminuent la densité des récepteurs 5-HT₂. Le mode d'action de Jarsin est donc différent de celui des tricycliques. En revanche, l'extrait Jarsin présente une similitude avec le traitement par électrochoc qui lui-aussi augmente la densité des récepteurs 5-HT_{1a} et 5-HT_{2a}, bien que l'électrochoc soit réservé aux dépressions sévères.

L'extrait Herb Pharm (25) présente une forte affinité pour les récepteurs 5-HT₁.

Ces changements adaptatifs expliquent le délai d'action de deux à trois semaines des antidépresseurs.

h) Les cytokines (25)

Une hypothèse dit qu'il existe un lien entre la dépression et le système immunitaire ; les interleukines pourraient induire une dépression chez les individus susceptibles. Il a été constaté que l'extrait de millepertuis diminue l'expression des cytokines (interleukine 6). Mais ce domaine est nouveau et demande encore des années de recherche.

3.1.5) Conclusion

Nous avons donc montré que les extraits de millepertuis sont inhibiteurs non spécifiques de la recapture de plusieurs amines biogènes et que l'hyperforine joue un rôle majeur dans cette inhibition ; cependant, d'autres composés sont actifs ou modulent l'activité de l'hyperforine. L'hyperforine inhibe aussi bien la sérotonine, la noradrénaline que la dopamine, et son action sur ces trois systèmes la démarque des autres antidépresseurs (24). Elle agit aussi sur le GABA et plus faiblement sur le L-glutamate (21).

En revanche, l'hypericine ne présente pas de telles propriétés inhibitrices.

Un troisième composé retient notre attention, c'est l'amentoflavone qui inhibe la fixation du flumazénil sur les récepteurs aux benzodiazépines, tout en sachant que d'autres substances des extraits agissent en synergie avec elle et, que l'hypericine n'est pas inhibitrice à ce niveau.

L'action de la plante est très étendue, puisque nous retrouvons même une inhibition des récepteurs opiacés μ avec un extrait éthanolique. Les flavonoïdes n'en sont pas responsables et il reste donc à déterminer les substances actives sur ces récepteurs μ .

En ce qui concerne l'inhibition des MAO, l'hypericine a été mise hors de cause et certains auteurs persistent à penser que les flavonoïdes sont inhibiteurs des MAO. Malheureusement, l'inhibition des MAO n'a pas été retrouvée *in vivo*. Cela pourrait être dû à un métabolisme rapide des principes actifs (25).

Les études sur la COMT ne montrent qu'une très faible activité des extraits.

L'étude sur la tyrosinase, la tyrosine décarboxylase et la dopamine- β -hydroxylase a pour but de vérifier l'action du millepertuis sur le métabolisme de la dopamine et de la noradrénaline. Aucun effet n'est observé sur la tyrosinase ou sur la tyrosine décarboxylase. Au contraire, la dopamine- β -hydroxylase est inhibée par l'extrait alcoolique, ainsi que par l'hypéricine pure ce qui permet une augmentation de la dopamine et une diminution de la noradrénaline, c'est-à-dire une amélioration de la dépression en diminuant la déficience en catécholamines et en diminuant la suractivité noradrénergique. Mais, l'hypéricine n'est pas seule responsable de cet effet (22).

Enfin, les expériences sur la densité et l'affinité des récepteurs β -adrénergiques et sérotoninergiques montrent que les extraits de millepertuis, comme d'autres antidépresseurs, entraînent après un traitement chronique des changements adaptatifs au niveau de la neurotransmission et ces changements sont liés à l'activité antidépressive chez l'homme (15). Ces changements sont différents de ceux observés avec l'imipramine mais ressemblent à ceux provoqués par le traitement par électrochoc.

Par ailleurs, quelques nouvelles hypothèses voient le jour ; l'extrait de millepertuis diminuerait l'expression de l'interleukine 6 ce qui améliorerait la dépression (25) ; l'hypéricine présente une affinité pour les récepteurs σ impliqués dans l'action antidépressive (17).

Il est difficile de s'y retrouver parmi tous les modes d'action invoqués pour le millepertuis. Mais, il est possible que les extraits d'*Hypericum* agissent faiblement à plusieurs niveaux et que la combinaison de ces nombreux mécanismes d'action soit responsable de l'activité clinique (chaque mécanisme d'action étant trop faiblement activé pour permettre seul une action clinique), (17).

Bien sûr ces essais *in vitro* devront être poursuivis par des essais *in vivo*. Et, par exemple, il faudra retrouver *in vivo* les concentrations inhibitrices indiquées par les essais *in vitro* pour être sûr que les mécanismes d'action évoqués soient

réellement utilisés *in vivo*. Car, en effet, les principes actifs seront peut-être vite métabolisés. De plus, pour avoir une action au niveau central, les principes actifs doivent passer la B.H.E.. D'après Chatterjee S.S. en 1998 (19), l'hyperforine passe la B.H.E.

L'utilisation rationnelle du millepertuis n'est possible que si les composants actifs et leurs modes d'action sont connus (21). C'est pourquoi, les chercheurs ne se contentent plus de donner la concentration en hypéricine et ses dérivés de leurs extraits, mais partent du principe que plusieurs composés des extraits sont actifs. Ils essayent d'identifier ces substances et de comparer l'action des extraits à celles des substances pures. Grâce à cette démarche, nous savons maintenant que l'hyperforine est certainement un des composés majeurs de la plante et que l'hypéricine présente une activité moindre. Mais, bien d'autres principes actifs sont contenus dans la plante ; nous pouvons déjà citer l'amentoflavone ainsi que les flavonoïdes. Evidemment, il reste beaucoup de questions sans réponse au sujet des autres substances actives contenues dans le millepertuis ainsi que sur les nombreux mécanismes d'action des extraits.

Ces essais *in vitro* ont donc mis en évidence plusieurs mécanismes d'action possibles et ont dégagé quelques substances actives de la plante. Ceci permettra par la suite d'utiliser des extraits concentrés en principes actifs pour les tests *in vivo* et de prévoir l'action de ces produits sur l'animal.

3.2) Essais sur l'animal

Les essais *in vitro* sont suivis de tests *in vivo* sur l'animal ; ici, il s'agit de rats ou de souris. Les tests sur l'animal permettent de savoir si les extraits de millepertuis sont efficaces *in vivo*. En effet, il est possible de trouver des propriétés *in vitro* qui ne seront pas obligatoirement vérifiées *in vivo*. Si le médicament est administré par voie orale, il faut, pour être actif, qu'il soit absorbé au niveau digestif et qu'il ne soit pas trop vite métabolisé au niveau hépatique ; il faut donc connaître sa biodisponibilité.

Ensuite, une fois dans le sang, il doit, pour exercer son action antidépressive, passer la B.H.E.. Très peu d'études portent sur la pharmacocinétique des extraits de millepertuis. Mais, il est évident que si l'on observe une action antidépressive chez l'animal ou même chez l'homme, c'est que les molécules actives sont suffisamment biodisponibles.

Nous pourrions croire qu'il est difficile de mesurer la dépression sur un rat ou une souris. Mais, en fait, il existe plusieurs modèles comportementaux permettant d'évaluer la dépression ou l'anxiété chez l'animal. Ces modèles ne sont pas tous validés mais plusieurs sont utilisés très couramment en laboratoire. Chez l'animal, l'on mesure les symptômes objectifs de la dépression comme l'agressivité ou l'activité locomotrice et non les effets subjectifs et émotionnels (28). On est débarrassé des effets placebos qui au contraire, apparaissent chez l'homme.

Par contre, Martin Enserink en 1999 (29) aborde le problème de la non-reproductibilité des études comportementales chez l'animal ; en effet, des études identiques sur des souris identiques (issues de la même lignée) montrent des résultats différents. Il semblerait que certaines conditions comme la composition chimique de l'eau, la façon dont les chercheurs manipulent les souris, ou même l'aspect physique ou l'odeur des scientifiques et des techniciens aient une influence sur les souris ; de même, les paramètres environnementaux des animaux (éclairage, ventilation...), ainsi que le statut sanitaire doivent être identiques d'une animalerie à une autre. Martin Enserink (29) conclut que chaque résultat devrait être reproduit avec un nouveau lot de souris au sein du même laboratoire, et peut-être même ailleurs, avant d'être publié. Ceci n'est certainement pas effectué actuellement.

Pour introduire ces études *in vivo*, nous aborderons dans un premier temps la biodisponibilité de quelques composés du millepertuis aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Ensuite, nous expliquerons les modèles animaux utilisés. Enfin, nous nous intéresserons aux résultats de ces études sur l'animal.

3.2.1) Biodisponibilité chez l'animal et chez l'homme

La biodisponibilité des extraits de millepertuis n'est pas très bien connue. Il est pourtant utile de connaître la biodisponibilité des composants actifs des extraits. On sait que la biodisponibilité d'un constituant varie selon la nature de l'extrait et donc les données de pharmacocinétique sont importantes pour le choix de l'extrait en thérapeutique (30).

Une première étude s'intéresse à la biodisponibilité de l'hyperforine contenue dans un extrait alcoolique d'*Hypericum perforatum* (30). Chez le rat, après administration orale de 300 mg/kg de l'extrait (à 5 % d'hyperforine), le taux plasmatique maximum est atteint en trois heures et est de 370 ng/ml. La demi-vie est de six heures et la clairance est de 70 ml/min/kg. Chez l'homme, le taux maximum plasmatique atteint en trois heures et demi après administration de 300 mg d'extrait (14,8 mg d'hyperforine) est de 150 ng/ml. La demi-vie d'élimination chez l'homme est de neuf heures (31). Une étude faite avec des administrations répétées ne montre aucune accumulation de l'hyperforine. Ce taux de 150 ng/ml est proche des concentrations d'hyperforine utilisées dans les tests *in vitro* pour inhiber la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine dans les espaces intersynaptiques de cerveau de rats. Cette étude nous prouve que l'hyperforine administrée *per os* est biodisponible et qu'elle n'est pas métabolisée rapidement ni décomposée. Cette biodisponibilité est dose-dépendante ; sa demi-vie d'élimination est longue (30).

Une deuxième étude concerne l'hypéricine et la pseudohypéricine dans l'extrait LI160 (32). Cette étude se déroule uniquement chez l'homme. L'hypéricine apparaît dans la circulation sanguine deux heures après son administration orale alors que la pseudohypéricine ne met que 0,4 heure. L'hypéricine est donc certainement absorbée au niveau distal de l'intestin. Les temps de demi-vie d'absorption, de distribution et d'élimination sont de 0,6-6,0 et 43,1 heures après 750 µg d'hypéricine et de 1,3-1,4 et 24,8 heures après 1578 µg de pseudohypéricine,

respectivement. Les concentrations maximales plasmatiques sont de 7,2 µg/L après administration orale de 750 µg d'hypéricine et de 12,1 µg/L après administration orale de 1578 µg de pseudohypéricine. Les biodisponibilités systémiques de l'hypéricine et de la pseudohypéricine issues de LI160 sont environ de 14 et de 21 %, respectivement ; elles sont relativement basses. Il y a sûrement des interactions avec les aliments car l'hypéricine présente une forte affinité non spécifique pour les protéines, les détergents et les lipides. Les deux substances ne sont pas détectables dans les urines ; elles sont certainement excrétées dans la bile après une glucuroconjugaison.

Des études plus approfondies sont attendues pour connaître l'impact de l'alimentation, de l'âge et de la fonction hépatique sur la pharmacocinétique de ces substances (32).

3.2.2) Les modèles animaux

a) Les modèles testant la dépression

- Le test de la nage forcée

Les rats sont forcés à nager dans une cuve (45x40x30 cm) remplie d'eau (23 +ou- 2°C). Au bout d'un moment, ils montrent un comportement désespéré en s'arrêtant de nager. On mesure le temps d'immobilité de ces rats, leur tête flottant juste au-dessus du niveau de l'eau. Après un traitement antidépresseur, ce temps est diminué (19). Ce test est très utilisé.

- Le test "apprentissage de l'impuissance"

Les rats sont mis dans un compartiment où ils reçoivent des chocs électriques ; le passage dans une chambre non électrifiée est bloqué. Ils ne peuvent donc pas s'enfuir. Puis, le passage dans le compartiment non électrifié est ouvert et les rats ont donc la possibilité de s'enfuir. Mais, ils ont été conditionnés dans la première phase de l'expérience et l'on observe une inhibition dans leur comportement : ils

n'arrivent pas tous à s'enfuir dans la chambre sans choc. Cela traduit un comportement assimilé à la dépression chez l'animal. Sous traitement par l'extrait de millepertuis, on compte le nombre d'échappées ratées qui, si le traitement est efficace, doit diminuer (21).

- Le réflexe de Bezold-Jarisch (19)

L'injection de sérotonine entraîne une bradycardie médiée par les récepteurs 5-HT₃ au niveau du nerf vague : c'est le réflexe de Bezold-Jarisch. L'injection d'hyperforine permet de savoir si elle inhibe les récepteurs 5-HT₃ en agissant sur cette bradycardie.

- Etude sur la consommation d'alcool (33)

L'expérience s'effectue avec des rats génétiquement sélectionnés ; ce sont des rats préférant l'alcool. On sait que l'alcool exerce une action antidépressive sur ces rats.

Le cycle de la lumière est inversé (la phase sans lumière débute à dix heures du matin). Normalement, le stress engendré par cette inversion devrait augmenter leur consommation d'alcool. On observe l'effet d'un extrait d'*Hypericum perforatum* sur cette consommation.

- Le test de la suspension par la queue (34)

Les souris sont suspendues par leur queue. On compte le temps cumulé d'immobilité durant six minutes d'observation. Les solutions testées sont administrées deux heures avant le test. Les antidépresseurs diminuent le temps d'immobilité des souris.

b) Les modèles testant l'anxiété

Zanoli P. *et al.*, en 1998 (35), montre que l'extrait d'*Hypericum perforatum* agit aussi au niveau des récepteurs aux benzodiazépines en effectuant un prétraitement

par le flumazénil (antagoniste des benzodiazépines) ; celui-ci bloque les effets de l'extrait sur deux modèles d'anxiété chez l'animal.

- Le labyrinthe suspendu (19)

C'est un modèle pour tester l'anxiété. On utilise une sorte de croix avec quatre bras suspendus à 49 cm de hauteur. Deux bras sont peints en blanc et sont ouverts (10x50 cm) et deux autres bras sont noirs et fermés sur les côtés (50x10x43 cm) avec un toit ouvert. Le rat est placé au centre (plateforme de 10x10 cm) de la croix. On compte le nombre d'entrées dans les bras ouverts et les bras fermés et le temps passé dans chacun d'entre eux. Les animaux qui préfèrent la sécurité des bras fermés sont désignés comme les plus anxieux, alors que ceux qui s'aventurent par dessus les parois ouvertes, regardant avec curiosité ce qui se passe de l'autre côté, sont jugés moins inhibés (29).

- Le comportement d'exploration (28)

Ce comportement chez la souris est exprimé par des hochements de la tête. Si l'on place la souris sur une planche trouée, on évalue son anxiété par le nombre de hochements de tête.

c) Autres modèles

- Analgésie (28)

Hypericum perforatum aurait un effet analgésique dans l'expérience où l'on pince la queue de souris. On réeffectue le même test en présence de naltrindol (antagoniste des récepteurs δ -opioïdes) ; l'effet analgésique est alors inhibé.

- La température corporelle (34)

Le changement de la température reflète une activité au niveau du S.N.C.. Chez la souris, la plupart des antidépresseurs diminue la température corporelle.

D'autres comme l'amineptine (Survector*, activité dopaminergique), l'augmente. On compare l'effet de l'*Hypericum perforatum* à celui de ces substances sur la température corporelle de la souris.

- Le sommeil induit par la kétamine (34)

La kétamine induit le sommeil chez la souris. On observe l'effet des extraits d'*Hypericum* sur le temps de sommeil défini par le temps entre la perte et la reprise du réflexe de redressement. L'interférence de l'*Hypericum* sur le temps de sommeil induit par la kétamine indique une action au niveau du S.N.C..

- Le syndrome réserpinique (36)

L'imipramine inhibe le syndrome entraîné par la réserpine (hypothermie, catalepsie, ptosis).

- Le comportement agressif (36)

Les rats ont un comportement agressif en présence de souris et ils vont jusqu'à les tuer. Dans le groupe de rats sous imipramine, seuls deux rats sur dix présentent ce comportement.

- Les mouvements compulsifs de la tête (36)

Ils sont provoqués chez des souris après administration de 5-HTP (5-hydroxytryptophane) qui est le précurseur de la sérotonine. L'imipramine potentialise les effets du 5-HTP. On compare les effets d'un extrait éthanolique et d'un extrait au CO₂.

- Effets induits par la L-Dopa (36)

La L-Dopa est administrée à de très fortes doses (doses submaximales) avec un inhibiteur de la décarboxylase périphérique, le bensérazide. On observe les changements induits par la L-Dopa et l'effet de l'imipramine et des extraits

d'*Hypericum*. Les effets de la L-Dopa sont-ils potentialisés par les extraits d'*Hypericum* ?

- Comportement induit par l'apomorphine (36)

Ce comportement est dopaminergique. Est-il potentialisé par l'extrait de millepertuis ?

- Comportement de soin après la nage (36)

On observe le comportement de soin d'une souris après avoir nagé. Ce comportement est sous le contrôle dopaminergique. Comme ci-dessus, on se demande si l'extrait d'*Hypericum* potentialise ce comportement.

Ces modèles animaux ne sont pas tous validés mais ils permettent de comprendre les mécanismes d'action des extraits d'*Hypericum*.

3.2.3) Les résultats

a) L'action antidépressive

- Le test de la nage forcée (34)

Le temps d'immobilité des rats est diminué après administration de l'extrait LI160. Cela prouve donc une action antidépressive de l'extrait. Les concentrations optimales sont de 250 à 500 mg/kg. Pour des concentrations plus faibles (< 60 mg/kg) ou plus fortes (>1500 mg/kg), l'effet observé n'est pas significatif. On obtient donc une courbe dose-effet en "U inversé". Cette courbe est d'ailleurs similaire pour d'autres antidépresseurs.

Des expériences complémentaires permettent de mettre en évidence le mode d'action de l'extrait. Le bupropion à 20 mg/kg (antidépresseur inhibiteur de la recapture de la dopamine) montre la même activité que LI160 à 250 mg/kg. L'halopéridol (antagoniste des récepteurs D2 et D4) et le sulpiride (antagoniste des

récepteurs D2 et D3) annulent l'action du bupropion ou de LI160.

Ces derniers résultats indiquent une implication du système dopaminergique dans l'action antidépressive de l'extrait LI160.

- Le test "apprentissage de l'impuissance" (21)

L'extrait éthanolique, comme l'extrait au CO₂ diminuent le nombre d'échappées ratées de façon dose-dépendante. L'effet de 30 mg/kg/j de l'extrait au CO₂ et celui de 300 mg/kg/j de l'extrait éthanolique sont à peu près équivalents à l'action de 10 mg/kg/j d'imipramine.

- Le réflexe de Bezold-Jarisch (19)

La bradycardie entraînée par la sérotonine est plus faible dans le groupe sous hyperforine. Nous pouvons donc supposer que l'hyperforine agit sur les récepteurs 5-HT₃.

- L'étude sur la consommation d'alcool (33)

La prise d'alcool diminue de façon significative après une dose unique de 125 mg/kg d'extrait d'*Hypericum perforatum*, sans affecter la consommation d'aliments.

Le test de la nage forcée est effectué parallèlement avec une administration unique de 250 mg/kg ; la réponse n'est pas significative. Pour avoir une réponse significative, il faut trois administrations de 250 mg/kg dans les 24 heures précédant le test. La dose doit être répétée pour observer l'action antidépressive, tandis qu'une dose unique suffit pour agir sur la prise d'alcool des rats. Cela signifie que l'effet antidépresseur de l'extrait et son effet sur la consommation d'alcool ne sont pas strictement liés.

- Le test de la suspension par la queue (34)

L'activité antidépressive est mise en évidence avec une diminution du temps d'immobilité des souris.

Pour expliquer le mode d'action de l'extrait LI160, la butyrolactone (interfère avec le système dopaminergique) et la méthyltyrosine (inhibe la tyrosine hydroxylase et donc inhibe la synthèse de la dopamine et de la noradrénaline) sont utilisées. Elles effacent l'effet de LI160. La naloxone (antagoniste opiacé) annule de même l'action de LI160. Nous retrouvons donc ici l'implication du système dopaminergique dans l'action de LI160. Les récepteurs opiacés sont supposés intervenir dans l'action antidépressive mais il ne faut pas oublier que la production hypothalamique des opioïdes est sous le contrôle dopaminergique et que les opiacés modulent l'activité dopaminergique.

b) L'action anxiolytique

- Le labyrinthe suspendu (19)

L'expérience s'effectue avec de l'hyperforine pure. Les résultats varient en fonction des doses utilisées. On observe un effet anxiolytique net une heure après administration d'une dose de 1 mg/kg. Par contre, l'effet n'est pas significatif après la dose de 10 mg/kg. L'effet anxiolytique n'est pas strictement dose-dépendant et entre 0,3 et 3 mg/kg, un plateau semble être atteint. L'effet anxiolytique se manifeste une heure après administration de l'hyperforine tandis que l'action antidépressive n'apparaît qu'après des administrations répétées.

Une autre étude (36) sur le labyrinthe suspendu utilise deux extraits pour comparer leurs effets : il s'agit de l'extrait au CO₂ (à 30 mg/kg/j) et de l'extrait éthanolique (à 300 mg/kg/j). Le lorazepam (anxiolytique) et le pentylènetétrazol (anxiogène) sont employés pour comparaison. Le résultat est étonnant ; l'extrait au CO₂ augmente significativement le nombre d'entrées et le temps de résidence des animaux dans les bras ouverts (activité anxiolytique comme le lorazepam) tandis que l'extrait éthanolique diminue significativement le nombre d'entrées dans les bras ouverts et augmente celles dans les bras fermés (activité anxiogène comme le pentétrazol).

- Le comportement d'exploration (28)

On observe une diminution des hochements de tête chez la souris ; cela signifie un effet anxiolytique de l'extrait d'*Hypericum perforatum*.

c) Autres résultats

- Analgésie (28)

L'analgésie provoquée par l'extrait d'*Hypericum perforatum* est inhibée par le naltrindol (antagoniste des récepteurs δ -opioïdes) ; les récepteurs δ -opiacés auraient donc un rôle à ce niveau.

- La température corporelle (34)

L'extrait LI160 augmente de façon dose-dépendante la température une heure après l'administration, et l'augmentation est encore plus marquée deux heures après. LI160 se conduit donc comme l'amineptine (activité dopaminergique). Le sulpiride (antagoniste des récepteurs D2 et D3) inhibe l'augmentation de la température par LI160. LI160 agit certainement au niveau de ces récepteurs D2 et D3. D'autres expériences complémentaires sont effectuées et ont pour but de démontrer l'implication du système dopaminergique dans le mode d'action de LI160.

Un de ces tests utilise l'apomorphine qui diminue la température corporelle chez la souris. L'action de l'apomorphine est antagonisée par de nombreux antidépresseurs. Par contre, les animaux prétraités par LI160 voient leur température diminuer encore plus avec l'apomorphine. LI160 accentue la chute de la température corporelle induite par l'apomorphine. L'apomorphine est ici employée à une dose basse et agit alors sur le système dopaminergique. Si LI160 augmente l'effet de l'apomorphine, c'est qu'il agit certainement au niveau dopaminergique.

Un deuxième test se fait avec la T.R.H. (Thyreotrop-Releasing-Hormone) qui entraîne une hyperthermie, augmentée par plusieurs antidépresseurs. Les antidépresseurs dépourvus d'activité α -adrénergique (comme l'amineptine, la

fluoxétine) sont inactifs sur ce phénomène. LI160 ne présente aucun effet sur l'hyperthermie induite par la T.R.H.. Il est donc possible que LI160 n'ait pas d'activité α -adrénergique.

- Le sommeil induit par la kétamine (34)

LI160, de même que le bupropion (antidépresseur inhibiteur de la recapture de la dopamine), induit une diminution de ce temps de sommeil. Le mode d'action dopaminergique est de nouveau mis en cause car l'effet de LI160 est inhibé par l'halopéridol (antagoniste des récepteurs D2 et D4) et par le sulpiride (antagoniste des récepteurs D2 et D3).

- Le syndrome réserpinique (36)

La réserpine chez l'animal entraîne un syndrome avec hyperthermie, catalepsie, ptosis. L'hyperthermie est inhibée par 15 mg/kg/j de l'extrait au CO₂ ou 300 mg/kg/j de l'extrait éthanolique, de même il y a inhibition par l'imipramine. Pour le reste des symptômes, l'inhibition est dose-dépendante.

- Le comportement agressif (36)

300 mg/kg/j de l'extrait éthanolique permettent de réduire à 30 % le nombre de rats ayant un comportement agressif. Il faut 30 mg/kg/j de l'extrait au CO₂ pour avoir 40% de rats agressifs. Dans le groupe de contrôle, tous les rats présentent ce comportement.

- Les mouvements compulsifs de la tête (36)

Les extraits au CO₂ et éthanolique potentialisent, comme l'imipramine, ces mouvements induits par le 5-HTP, avec une meilleure activité pour l'extrait au CO₂.
Ont-ils une activité sérotoninergique ?

- Effets induits par la L-Dopa (36)

L'extrait éthanolique potentialise le comportement induit par la L-Dopa et de façon dose-dépendante. Par contre, l'extrait au CO₂ n'agit pas de façon significative. L'effet de l'imipramine correspond à peu près à celui obtenu avec 300 mg/kg/j de l'extrait éthanolique.

- Comportement induit par l'apomorphine (36)

On observe une potentialisation de ce comportement dopaminergique par l'extrait au CO₂ (effet significatif pour 30 mg/kg), l'extrait éthanolique (effet significatif dès 50 mg/kg) et l'imipramine. On observe le même effet pour 30 mg/kg de l'extrait au CO₂ et pour 50 mg/kg de l'extrait éthanolique.

- Comportement de soin après la nage (36)

Ce comportement dopaminergique est encore potentialisé par l'extrait éthanolique et seulement par la plus forte dose de l'extrait au CO₂.

d) Les composés actifs des extraits

- Les composés purs

L'hypéricine, la protohypéricine et la pseudohypéricine utilisées dans deux modèles d'anxiété, n'ont aucun effet anxiolytique (35).

- Le fractionnement des extraits (34)

Il permet de connaître les composés actifs des extraits. L'extrait LI160 est divisé en plusieurs fractions par HPLC. Les fractions II (hypéroside 443,7 mg/g ; isoquercitrine 133,7 mg/g ; quercitrine 68,7 mg/g) et IIIc (pseudohypéricine 106,4 mg/g ; hypéricine 22,9 mg/g) sont significativement actives sur le test de la nage forcée et présentent des courbes dose-effet en "U inversé". Les flavonoïdes et les naphthodianthrones ont donc des propriétés antidépressives.

L'hyperforine n'a pas été détectée dans les fractions car elle a dû être dégradée lors du fractionnement.

La fraction IIIc est ensuite divisée en neuf sous-fractions (37). La sous-fraction IIIc3 (pseudohypéricine) et la sous-fraction IIIc7 (hypéricine) sont à leur tour utilisées dans le test de la nage forcée. L'une comme l'autre, diluées dans l'eau, sont inactives sur ce test. Elles deviennent actives, utilisées pures et combinées à la sous-fraction IIIc1 (proanthocyanidines) dans un rapport de 1/10 pour l'hypéricine et de 1/2 pour la pseudohypéricine. La courbe dose-effet obtenue est alors en "U inversé". Par ailleurs, la sous-fraction IIIc1 seule n'a pas d'influence dans le test de la nage forcée.

Si on administre le sulpiride à 100 mg/kg trente minutes avant l'administration de l'hypéricine + IIIc1 ou de la pseudohypéricine + IIIc1, on observe un antagonisme des effets de l'hypéricine ou de la pseudohypéricine. Ces deux naphtodianthrones semblent agir en augmentant la transmission dopaminergique. En fait la fraction IIIc1 solubilise l'hypéricine et la pseudohypéricine. La solubilité de l'hypéricine passe de 3 µg/ml à un maximum de 17 µg/ml quand la sous-fraction IIIc1 est dix fois plus concentrée que l'hypéricine (rapport des concentrations 1/10). La solubilité de la pseudohypéricine passe de 33 µg/ml à 90 µg/ml pour un rapport des concentrations de 1/2. Si on augmente les concentrations de IIIc1, la solubilité des deux naphtodianthrones diminue. Les procyanidines actives contenues dans la sous-fraction IIIc1 sont les procyanidines B2 et C1. Ainsi l'hypéricine et la pseudohypéricine, solubilisées par les procyanidines B2 et C1, dans certaines proportions, présentent une activité antidépressive.

- Extrait au CO₂ / Extrait éthanolique

Nous rappelons que l'extrait au CO₂ est plus concentré en hyperforine (38,8%) que l'extrait éthanolique (4,5%). Ces deux extraits ont la même activité antidépressive dans le test de la nage forcée, pour des concentrations de 50, 150 et 300 mg/kg/j de l'extrait éthanolique et pour 5, 15 et 30 mg/kg/j de l'extrait au CO₂.

Leur activité est proportionnelle aux concentrations en hyperforine (36). Il faut donc 10 fois plus de l'extrait éthanolique pour obtenir la même activité antidépressive que l'extrait au CO₂. Mais ce rapport de doses entre les deux extraits n'est pas toujours exact et il est impossible de prédire les potentialités des extraits uniquement à partir de leur concentration en hyperforine. Par exemple, l'hypothermie induite par la réserpine est complètement inhibée par 5 mg/kg/j (= 1,94 mg/kg/j d'hyperforine) de l'extrait au CO₂, mais cette inhibition nécessite 300 mg/kg/j (= 13,5 mg/kg/j d'hyperforine) de l'extrait éthanolique. De même, ce n'est pas toujours l'extrait au CO₂ le plus actif. L'extrait éthanolique a de meilleurs résultats dans le test à la L-Dopa, dans celui à l'apomorphine et dans celui du comportement de soin après la nage. En revanche, l'extrait au CO₂ est plus actif sur le test au 5-HTP (36). Donc, l'hyperforine est certainement un constituant actif des extraits, mais d'autres substances ont aussi une influence (36).

e) Les autres espèces d'*hypericum*

Oztürk Y. en 1997 (28) s'intéresse à *Hypericum calycinum* et à *Hypericum hyssopifolium elongatum elongatum*.

Hypericum calycinum montre une activité antidépressive dans le test de la nage forcée et un effet analgésique sur la souris. Cette espèce ne contient pas d'hypéricine. Elle possède des flavonoïdes et des xanthones.

Hypericum hyssopifolium ne présente pas d'effet sur le test de la nage forcée. On observe juste une légère analgésie dans le test de la queue pincée.

3.2.4) Conclusion

Malgré la consommation grandissante de préparation d'extrait de millepertuis, la pharmacocinétique de ces substances n'est pas très étudiée et cela est sûrement dû au fait que les différents principes actifs de la plante ne sont pas tous identifiés. D'ailleurs les études de cinétique portent principalement sur l'hyperforine,

l'hypéricine et la pseudohypéricine. Il faudrait savoir quels sont les extraits permettant la meilleure biodisponibilité de ces substances.

Les études *in vivo* sur l'animal utilisent de nombreux modèles animaux. Certains ne sont pas spécifiques à l'activité antidépressive mais permettent de savoir s'il y a une action au niveau central. L'utilisation d'antagonistes divers est intéressante pour connaître le mode d'action des substances.

L'activité antidépressive des extraits est clairement mise en évidence avec le test de la nage forcée qui est une expérience de référence pour les antidépresseurs. La courbe dose-effet est en "U inversé" et les doses optimales sont de 250 à 500 mg/kg pour LI160. L'extrait au CO₂ est lui-aussi efficace et requiert des doses plus faibles (environ 30 mg/kg/j). Le mode d'action serait dopaminergique avec une implication des récepteurs D₂, D₄ et D₃. D'autre part, il pourrait y avoir une activité sérotoninergique (réflexe de Bezold-Jarisch, test au 5-HTP) et ceci est confirmé par une étude complexe sur l'électroencéphalogramme de rat (38) ; une activité sur les récepteurs opiacés est aussi possible.

L'activité antidépressive n'apparaît qu'après des doses répétées de l'extrait alors que son action anxiolytique se déclare dès la première administration (19). Car, en effet, les extraits présentent également des propriétés anxiolytiques. L'étude du labyrinthe suspendu montre clairement cette activité anxiolytique pour l'extrait au CO₂ et pour l'hyperforine pure. En revanche, l'extrait éthanolique affiche un profil d'activité opposé avec des effets anxiogènes (36) pour des doses de 300 mg/kg/j (= 13,5 mg/kg/j d'hyperforine). L'extrait au CO₂, anxiolytique dans ce test, est dosé à 30 mg/kg/j (= 11,64 mg/kg/j d'hyperforine). On voit bien ici que les doses d'hyperforine sont très proches mais que les effets sont opposés. L'hyperforine pure a prouvé son activité mais elle n'est pas le seul composé à agir et d'autres constituants sont capables d'inverser ses effets. L'étude de Zanolini P. *et al.* en 1998 (35) nous enseigne que l'hypéricine et ses dérivés n'ont aucune action anxiolytique.

Les études complémentaires sur l'analgésie, la température corporelle...ont pour but la mise en évidence du mode d'action. L'étude sur la température corporelle

(34) met en cause le système dopaminergique et exclut une activité α -adrénergique pour l'extrait LI160.

L'extrait éthanolique semble avoir une plus forte activité sur le système dopaminergique par rapport à l'extrait au CO₂ (36), par exemple dans le test à la L-Dopa, le test à l'apomorphine et le test du comportement de soin après la nage. Par contre, l'extrait au CO₂ présente une plus forte activité sérotoninergique (test au 5-HTP). L'activité sérotoninergique serait donc dûe à l'hyperforine (réflexe de Bezold-Jarisch avec l'hyperforine ; test au 5-HTP avec l'extrait au CO₂), tandis que l'action dopaminergique serait plutôt réservée à l'extrait éthanolique. Mais quelles sont ces substances actives dans l'extrait éthanolique ?

Butterweck V. *et al.* en 1997 (34), grâce à son fractionnement de l'extrait LI160 met en évidence la complémentarité de l'hyperforine, de la pseudohyperforine et des procyanidines B2 et C1 qui solubilisent les hyperforines pour exercer l'activité antidépressive. Il trouve aussi une action antidépressive de la sous-fraction avec les flavonoïdes.

Ainsi, nous avons démontré une activité antidépressive des extraits au CO₂ et éthanolique, avec une implication du système sérotoninergique certainement stimulé par l'hyperforine et une implication du système dopaminergique. Les substances actives sur ce système dopaminergique restent à être découvertes.

L'hyperforine et ses dérivés sont antidépresseurs, et sont solubilisés par les procyanidines.

Les flavonoïdes présentent eux-aussi une action antidépressive.

L'action anxiolytique serait dûe à l'hyperforine.

Toutes ces données sont à vérifier par d'autres tests car nous rappelons que les modèles comportementaux chez l'animal ne sont pas toujours bien reproductibles (29).

La méthode du fractionnement des extraits est intéressante pour mettre en évidence des groupes de constituants et leur activité complémentaire, car de toute évidence, les extraits de millepertuis sont constitués de plusieurs substances actives

interagissant ensemble.

3.3) Les essais cliniques chez l'homme

L'historique de l'utilisation du millepertuis en médecine populaire de même que son emploi de plus en plus important en Europe sont des indications de sa réelle activité antidépressive.

En France, le millepertuis n'est pas considéré comme un médicament de la dépression ; en Allemagne, par contre, c'est un antidépresseur qui est même plus prescrit que les antidépresseurs standards. Pourtant, son mécanisme d'action et ses principes actifs ne sont pas encore bien connus.

Les études cliniques sur l'homme ont pour but de confirmer l'action antidépressive trouvée *in vitro* et *in vivo*. Ces essais cliniques doivent nous permettre de répondre à un certain nombre de questions : Les extraits de millepertuis sont-ils des antidépresseurs efficaces chez l'homme ? Sont-ils plus efficaces que le placebo et que les antidépresseurs standards ? Dans quels types de dépression peuvent-ils être indiqués ? Quels sont les extraits les plus efficaces chez l'homme et à quelles doses ? Quelle est la tolérance de ces produits chez l'homme ? Existe-t-il des interactions médicamenteuses ?

Nous avons répertorié plusieurs essais cliniques pour tenter de répondre à ces interrogations. Nous verrons tout d'abord comment se déroulent les études d'efficacité, quel est le type d'étude, leur durée, les critères d'inclusion, les extraits testés, les dosages, le nombre de patients, les mesures d'efficacité et enfin les résultats. Puis, nous nous intéresserons aux études sur la tolérance.

3.3.1) Les études d'efficacité

Pour savoir si les extraits de millepertuis sont antidépresseurs, il faut que ceux-ci correspondent à la définition d'un antidépresseur donnée lors de la

conférence de consensus sur la méthodologie des essais cliniques sur les antidépresseurs, à Zurich en 1988 : Un antidépresseur est un médicament dont il a été montré, en comparaison avec un placebo, qu'il améliore tous les symptômes caractéristiques du syndrome dépressif chez au moins un sous-groupe de patients présentant des troubles dépressifs reconnus d'une sévérité au moins modérée. Un médicament qui serait efficace uniquement sur des symptômes non spécifiques (par exemple, l'insomnie) n'est pas un antidépresseur. Aucun accord n'a été atteint pour savoir si un médicament qui est supérieur au placebo mais inférieur à un antidépresseur standard (par exemple, l'imipramine ou l'amitriptyline) doit être appelé antidépresseur ou non (39).

Nous nous baserons sur cette conférence pour analyser les essais cliniques sur le millepertuis.

a) Le type d'étude

Nous avons répertorié plusieurs études, qui se trouvent réunies dans trois tableaux.

Le tableau 3.4, p. 102, correspond aux études analysées par Linde en 1996 (40) ; le tableau 3.5, p. 103-104, regroupe les essais étudiés par Volz en 1997 (41) et le tableau 3.6, p. 105, rassemble diverses autres études.

D'après la conférence de consensus (39), les études contre placebo sont indispensables pour tester l'efficacité d'un nouvel antidépresseur. Mais, il se pose un problème éthique : les patients inclus dans un essai contre placebo sont moins sévèrement déprimés que ceux inclus dans les essais comparant deux antidépresseurs, et dans ces dépressions légères, les résultats d'efficacité sont identiques pour le groupe placebo et le groupe sous antidépresseur standard. Les études contre placebo sont donc surtout utiles pour tester l'efficacité d'un antidépresseur dans les dépressions modérées à sévères.

Ici, la plupart des études sont comparatives, contre placebo ou bien contre un

antidépresseur classique. Elles sont randomisées ou quasi-randomisées (en alternance). Nous pouvons trouver parmi cette liste d'essais, quelques tests où le millepertuis est associé à d'autres plantes comme la valériane par exemple (42). A part quelques exceptions où le millepertuis est testé en simple aveugle (43) ou en ouvert (44), les essais se font en double aveugle. A ce propos, certaines études en double aveugle du tableau 3.4, p. 102 (40), utilisent du millepertuis en préparation fluide au goût caractéristique, ce qui peut alors faire douter de la qualité du double aveugle. Dans le tableau 3.6, p. 105, deux études sortent un peu de l'ordinaire ; celle de Mueller en 1998 (45) se fait en postmarketing et celle de Kasper en 1997 (46) se déroule en ouvert et compare l'activité d'un extrait d'*Hypericum* (LI160) sur la dépression saisonnière avec ou sans photothérapie.

b) La durée des études

La conférence de consensus (39) recommande une durée d'au moins quatre semaines pour prouver l'efficacité d'un antidépresseur. En effet, dans les études plus longues, le nombre de sorties des patients risque d'augmenter et donc de fausser les résultats. Dans les études plus courtes, les résultats entre les deux groupes ne seront pas assez différents. La plupart des études répertoriées ici dure de 4 à 6 semaines. Malgré tout, l'essai de Werth en 1989 (43) n'a pris que 2 semaines, tandis que celui de Warnecke (1986) (44) a duré 12 semaines. Pour prouver l'efficacité du millepertuis dans le traitement de maintien contre la dépression, il faudrait des études sur trois mois ; de même, il manque des essais d'efficacité du millepertuis dans la prévention des rechutes de la dépression (sur un an).

Certaines études débutent par une phase de prémédication de quelques jours avec le placebo, permettant d'éliminer les répondeurs précoces au placebo ou les patients remis spontanément de leur dépression. La conférence de consensus dit que les répondeurs précoces au placebo ont besoin d'à peu près dix jours de prémédication alors que l'étude de Vorbach en 1997 (47) n'utilise que trois jours et

que d'autres études ne comprennent pas cette phase de prémédication. De plus, la majeure partie des études citées dans les trois tableaux s'effectue sur des dépressions légères à modérées et c'est justement dans ces cas que le taux de répondeurs rapides au placebo est important, d'où la nécessité d'utiliser la prémédication avec le placebo. Car en effet, les répondeurs rapides au placebo (après dix jours) sont souvent moins déprimés que les patients montrant une réponse positive au placebo après six semaines (39).

c) Les critères d'inclusion

Ils sont parfois mal définis. Les groupes sont souvent hétérogènes, et les patients sont recrutés par divers médecins comme par exemple des gynécologues, des généralistes ou des internes (40).

Pour les études sur les antidépresseurs synthétiques, le score HAMD doit être au moins de 18 au moment de l'inclusion. Ici, il est souvent seulement supérieur à 16. Par exemple, l'étude menée par Quandt en 1993 (48) a pour critères d'inclusion un score HAMD (Hamilton Depression Rating Scale) supérieur à 15 et le critère "Dépression légère à modérée". Schlich en 1987 (49) a pour seul critère d'inclusion "Humeur dépressive". De même, Schmidt en 1989 (50) parle de dépression légère à modérée (ICD-9) et en même temps de dépression sévère (HDS 29.5).

Il est préférable de mener les études en milieu hospitalier pour permettre une meilleure observance et pour éviter les traitements parallèles. L'automédication par les benzodiazépines est un problème car elle efface les symptômes comme l'insomnie ou l'anxiété. L'utilisation de ces médicaments peut exclure l'entrée d'un patient dans une étude (c'est le cas pour l'essai de Laakmann G. *et al.*, en 1998 (51)). La description d'une étude doit contenir tous les traitements concomittents pharmacologiques ou non. Les patients traités par l'antidépresseur de référence pendant la même période, doivent être exclus de l'étude. Si moins de 60 % des

patients répondent au médicament de référence, on doit suspecter un groupe de personnes résistantes au traitement (39).

Aussi, il faudrait des critères d'inclusion plus précis pour obtenir des groupes plus homogènes. De plus, des études sur des dépressions plus sévères seraient les bienvenues.

d) Les extraits testés

Dans la plupart des cas, il s'agit de Jarsin*300 (à base de LI160) qui contient 300 mg d'extrait sec, standardisé à 900 µg. d'hypéricine totale (hypéricine + pseudohypéricine) (41). Il existe aussi HYP 811 (=425 mg d'extrait d'*Hypericum*) testé par Mueller en 1998 (45) et ZE 117 (=250 mg d'extrait d'*Hypericum* =0.5 mg d'hypéricine) testé par Schrader en 1998 (52). LI160 est l'extrait le plus utilisé. Il est fabriqué par Lichtwer Pharma en Allemagne. Il correspond à 300 mg d'extrait d'*Hypericum* et, dans l'étude de Wheatley en 1997 (53), à 0.240 à 0.320 mg d'hypéricine totale. En fait, selon les études, un comprimé de LI160 contient toujours 300 mg d'extrait, mais pas forcément la même dose d'hypéricine totale. D'autres formes galéniques sont utilisées. Il s'agit alors de solutions. Nous pouvons citer Hyperforat* (20 gouttes=0.13 mg d'hypéricine totale), (54); Psychotonin*M (20 gouttes=0.16 mg d'hypéricine totale), (49); Neuroplan* (55) ainsi qu' Esbericum* (56) équivalent à 0.25 mg d'hypéricine totale... Beaucoup d'études ne donnent que la masse d'extrait par unité de prise en oubliant de préciser l'équivalence en hypéricine totale ou en autre principe actif (47). Depuis quelques temps, certains extraits sont titrés en hyperforine ; c'est le cas pour les extraits utilisés dans l'étude de Laakmann G. *et al.* (1998) (51), WS 5572 à 5 % d'hyperforine et WS 5573 à 0,5 % d'hyperforine, tout en sachant que la teneur des autres constituants comme l'hypéricine est à peu près identique dans ces deux extraits.

En fait, il serait intéressant de connaître la composition exacte des extraits et de les comparer entre eux, en particulier comparer des extraits titrés en hyperforine

et d'autres concentrés en hypéricine.

e) Les posologies

La posologie des extraits n'a jamais fait l'objet d'étude. Mais, apparemment pour LI160, la dose usuelle est de 3 X 300 mg par jour (13). On ne sait pas quelle serait l'efficacité de doses plus faibles ou plus fortes.

D'autre part, le dosage des antidépresseurs synthétiques dans les essais comparatifs est souvent trop faible. Par exemple, l'étude faite par Vorbach en 1994 (57) (*Hypericum versus* imipramine) montre une efficacité légèrement supérieure de la plante, mais le dosage de l'imipramine est trop faible (75 mg/j); il devrait, en effet, être de 150 mg/j en traitement d'attaque. De même, l'étude comparative (LI160 *versus* amitriptyline) de Wheatley en 1997 (53) utilise une posologie de 3 X 25 mg/j pour l'antidépresseur synthétique, alors qu'elle devrait être de 3 X 50 mg/j. L'essai comparatif de Vorbach en 1997 (47) (LI160, 3X600 mg/j *versus* imipramine, 3X50 mg/j) utilise contrairement aux autres des doses plus importantes de LI160 et des doses correctes d'imipramine. L'utilisation de doses trop faibles pour l'antidépresseur standard entraîne des résultats faussés et sur lesquels aucune conclusion ne peut être établie (39).

Dans ces études, les doses sont fixes et d'un point de vue statistique, cela est préférable. Mais, au niveau clinique, il apparaît même avec des doses fixes des variations importantes des concentrations plasmatiques des antidépresseurs et de leurs métabolites. De plus, il existe des métaboliseurs lents (personnes âgées ou sous-types génétiques) qui présentent des concentrations plus élevées que les jeunes patients (39). Il aurait donc été utile de mesurer les taux plasmatiques de l'extrait d'*Hypericum*. Ces mesures auraient permis non seulement de vérifier l'observance du traitement mais aussi de dépister les sous-groupes de patients développant des taux plasmatiques excessivement bas ou hauts, expliquant ainsi les cas de non-réponse au traitement ou les effets secondaires. Ces analyses

auraient aussi indiqué la fenêtre thérapeutique entre les doses minimales efficaces et les doses toxiques (39). Mais, ces mesures n'ont pas été faites dans les études citées. La conférence de consensus explique qu'il est difficile, même pour les antidépresseurs bien connus de définir un espace thérapeutique.

f) Le nombre de patients

La conférence de consensus dit qu'un essai contre placebo nécessite moins de monde qu'un essai contre un autre antidépresseur : il faut environ 20 à 50 patients par groupe pour les études contre placebo alors qu'il en nécessite à peu près 100 par groupe pour les essais comparatifs entre deux antidépresseurs (39). Certaines études sont donc loin de remplir ces conditions. Par exemple, Werth en 1989 (43) étudie un extrait d'*Hypericum* comparé à l'imipramine sur une totalité de trente patients (tabl. 3.4, p. 102). Il faut aussi que chaque groupe soit comparable et équivalent en nombre. Les sorties d'étude font que le nombre de patients diminue et il faut essayer d'avoir le moins de sorties possibles ; mais avec le millepertuis, les sorties sont peu nombreuses. Par exemple, on ne compte qu'une seule sortie pour cause de nausée dans l'étude de Harrer (1991) (58), (tabl.3.5, p. 103-104), testant la Psychotonin* M *versus* placebo, sur un total de 120 personnes.

g) Les mesures d'efficacité

Elles sont parfois restreintes à une simple liste de symptômes (54).

Il existe plusieurs échelles pour "mesurer" la dépression d'une personne et ces échelles sont le moyen le plus approprié pour mesurer le changement dû à un antidépresseur (39).

-D.S. (Von Zerssen) : Depression Scale

-HAMD : Hamilton Depression Rating Scale

-MADRS : Montgomery Asberg Rating Scale for Depression

- CGI : Clinical Global Impression
- ICD : International Classification of Diseases
- WDG : Wiener Determinationsgerät
- BL : Beschwerdenliste (Von Zerrsen)
- D2 : Aufmerksamkeitsbelastungstest
- HAMA : Hamilton Anxiety Scale
- SB-S : Subjektive Beschwerden Skala
- KAI : Kurztest für Allgemeine Intelligenz
- VAS : Visual Analogue Scale

La Conférence de consensus sur la Méthodologie des essais cliniques sur les antidépresseurs dit qu'une amélioration de 50 % du score HAMD par rapport à la valeur initiale ou un score total de 10 ou moins à la fin du traitement est la preuve de l'efficacité clinique (39). De même, la rémission est définie par une amélioration d'au moins quatre points pour le score HAMD. Le taux de réponse est donc dépendant de la sévérité initiale de la maladie.

h) Les résultats d'efficacité

Les résultats d'efficacité, pour être corrects, doivent être interprétés avec des tests statistiques. Il faut bien sûr tenir compte de la qualité des études pour savoir si les résultats sont vraiment fiables.

****Hypericum versus placebo***

Les études contre placebo montrent de façon générale une efficacité supérieure du millepertuis. La figure 3.1, p. 106 (40) indique le résultat des études du tableau 3.4, p. 102. Quand le rapport est supérieur à 1, l'*Hypericum* est alors plus efficace que le contrôle. C'est le cas pour les études contre placebo à l'exception de deux d'entre elles (Osterheider, 1992 (59) et König, 1993 (60)). Les résultats des études des tableaux 3.5 et 3.6, p. 103-104-105, sont similaires : nous observons une

supériorité de la plante par rapport au placebo. Pour exemple, nous pouvons citer l'étude de Hängsen en 1994 (61) (Jarsin*300, 3X300 mg /j *versus* placebo), (tabl.3.5, p. 103-104). En effet, nous remarquons, sur la figure 3.2, p. 107 (41), une différence significative pour le score HAMD, dès la deuxième semaine, en faveur de Jarsin*300, et cette différence augmente à la quatrième semaine. Dans le groupe sous LI160, la réduction du score HAMD est environ de 10 points tandis qu'elle est seulement de 4 points pour le groupe placebo. Nous avons relevé quelques études indiquant une équivalence avec le placebo, mais ces dernières sont en minorité. L'étude de Laakmann G. en 1998 (51) (tabl. 3.6, p. 105), comparant deux extraits d'hyperforine au placebo montre l'action antidépressive de l'hyperforine puisque l'extrait dosé à 5 % est supérieur au placebo et à l'extrait dosé à 0,5 %. En conclusion, le millepertuis est plus efficace que le placebo dans le traitement de la dépression.

Par contre, nous ne savons pas si l'hyperforine est plus efficace sur l'homme que l'hypéricine. D'ailleurs dans les études utilisant des extraits titrés en hypéricine, nous ne connaissons pas la concentration en hyperforine. De même, les deux extraits utilisés par Laakmann en 1998 (51) (tabl.3.6, p. 105) ne donnent que la concentration en hyperforine ; ces deux extraits sont-ils concentrés en hypéricine ?

****Hypericum* contre un antidépresseur synthétique**

Les études contre "les antidépresseurs classiques" ne montrent pas toujours un résultat si positif pour l'extrait de la plante.

Nous revenons à la figure 3.1, p. 106 (40) concernant les résultats du tableau 3.4, p. 102. Cette fois-ci, les résultats se rapprochent de l'équivalence avec une tendance à la supériorité du millepertuis pour la plupart des études. Mais, il est important de souligner que toutes ces études se font avec des doses trop faibles d'antidépresseur synthétique (par exemple, 30 mg/j d'amitryptiline au lieu de 150 mg/j, (56)). Les tableaux 3.5 et 3.6, p. 103-104-105 montrent une équivalence ou une infériorité du millepertuis. Nous allons prendre pour exemple l'étude faite par

Wheatley en 1997 (53) (tabl.3.6, p. 105) comparant durant six semaines, LI160 (3X300 mg/j) à l'amitriptyline (3X25 mg/j). La figure 3.3, p. 107 représente l'amélioration du score HAMD avec une différence significative à la sixième semaine en faveur de l'amitriptyline. Cette étude trouve une différence significative pour les valeurs de HAMD et de MADRS à la sixième semaine, mais une équivalence entre les deux groupes pour la CGI (Clinical Global Impression) pour deux critères : la sévérité de la maladie pendant l'essai et, l'amélioration après deux semaines et à la fin de l'essai.

Pour l'ensemble des études répertoriées, nous observons une équivalence ou une infériorité du millepertuis face à l'antidépresseur synthétique. Il est difficile de conclure sur les études montrant une équivalence ou une tendance à la supériorité du millepertuis du fait des mauvaises conditions dans lesquelles ont été testés les produits ; le plus souvent, il y a un problème de sous-dosage des antidépresseurs synthétiques ou bien un nombre trop faible de patients par groupe. Pour exemple, nous pouvons citer l'étude de Bergmann en 1993 (56) (tabl. 3.5, p. 103-104) qui utilise 30 mg d'amitriptyline par jour et qui ne compte que 38 patients par groupe (au lieu de 150 mg par jour d'amitriptyline et d'une centaine de patients par groupe). Bergmann (56) conclut sur une équivalence de l'extrait Esbericum* et de l'amitriptyline !

Les résultats sont donc, dans l'ensemble, en faveur d'une équivalence entre les deux groupes, tout en sachant que ces résultats ne sont pas très fiables.

-Remarques :

*Pour les études testant l'association millepertuis plus valériane (tabl.3.4, p. 102), les résultats sont nettement en faveur des plantes, même avec des doses correctes en antidépresseur synthétique (100 à 150 mg de désipramine) pour l'étude de Steger en 1985 (62).

*Pour l'étude postmarketing de Mueller en 1998 (45) (tabl.3.6, p. 105), testant l'extrait HYP811 sur 607 patients, les résultats très favorables pour la plante sont

difficiles à interpréter puisque l'étude n'est pas comparative ; on ne sait pas d'ailleurs dans cette étude si les patients sont autorisés à utiliser d'autres médicaments parallèlement.

*L'étude de Kasper en 1997 (46) (tabl.3.6, p. 105), comparant l'effet sur la dépression saisonnière de LI160 seul ou associé à la photothérapie, montre une équivalence des deux groupes (échantillon faible de 20 personnes).

i) Conclusion

Les études que nous avons commentées (tabl. 3.4, 3.5, 3.6, p. 102 à 105) sont peu nombreuses et différentes les unes des autres. Elles n'ont pas la même durée, ne testent pas les mêmes extraits et leur qualité n'est pas identique.

Les médecins recrutant les patients sont divers et souvent l'on a affaire à des généralistes, des gynécologues...Ainsi, les groupes formés sont hétérogènes et le nombre de patients par étude est trop faible.

Les dépressions ne sont pas toujours bien définies et le plus souvent elles sont légères à modérées.

Les extraits d'*Hypericum* diffèrent selon les études et bien souvent ne sont pas standardisés en quantité d'hypericine ; les études sur les extraits à base d'hyperforine sont encore rares.

Pour ces raisons, il est difficile de tirer des conclusions sûres de ces diverses études. Malgré tout, nous pouvons dire que les extraits d'*Hypericum* ont une efficacité supérieure au placebo dans le traitement de la dépression et ils remplissent ainsi une des conditions citées dans la définition d'un antidépresseur, donnée lors de la conférence de consensus.

Plusieurs études démontrent une équivalence entre les extraits de la plante et les antidépresseurs classiques. Mais le dosage et le nombre de patients par essai sont en général trop faibles pour permettre une telle conclusion. Des études plus sérieuses sont donc attendues pour comparer l'*Hypericum* aux autres

antidépresseurs sur des dépressions bien définies.

Quelques questions restent en suspens : Quel est le meilleur extrait ? Quel est le dosage le plus efficace ? Il serait intéressant de comparer les différents extraits entre eux et en particulier, des extraits concentrés en hyperforine.

Mais, ce qui fait du millepertuis un produit intéressant à utiliser dans la dépression, c'est aussi sa bonne tolérance, objet de quelques études.

3.3.2) Les essais sur la tolérance

Nous savons qu'un traitement par antidépresseur peut entraîner des effets indésirables importants et ceux-ci peuvent sembler plus néfastes pour le malade que sa propre maladie. Ces effets peuvent, en effet, dégrader la qualité de vie du patient. La tolérance d'un médicament est très importante pour le rapport bénéfice/risque.

Nous allons étudier les données sur la tolérance issues des essais cliniques. Nous verrons ensuite que d'autres sources de renseignements sur les effets indésirables existent. Puis, nous nous intéresserons à la toxicité des extraits du millepertuis en cas de surdosage pour enfin nous tourner vers les interactions médicamenteuses éventuelles.

a) Les données des essais cliniques

Lors des études sur l'efficacité des différents extraits du millepertuis, la tolérance des produits a aussi été surveillée. Les données des essais cliniques sont difficiles à interpréter, car ces essais regroupent peu de patients et la durée de traitement reste courte. C'est pourquoi les effets indésirables rares ou retardés ne seront pas détectés. De plus, la vocation première de ces essais cliniques est de prouver l'efficacité des extraits de millepertuis ; les effets secondaires y sont donc mal collectés. Dans ces études effectuées dans des pays différents avec des dosages et des extraits divers, les méthodes pour relever les effets indésirables ne

sont certainement pas identiques. Il s'ajoute un problème de terminologie des effets indésirables. Il est difficile de connaître la fréquence d'un effet secondaire s'il n'est pas appelé de la même façon dans chaque essai. Par exemple, les termes suivant peuvent être employés pour le même effet indésirable : somnolence et sédation, nervosité et anxiété, agitation et nervosité. Il n'y a pas de données pour les nausées, la constipation ou les diarrhées car ces effets sont regroupés sous le terme "troubles gastrointestinaux".

La procédure pour informer et obtenir le consentement des patients doit aussi les avertir des effets indésirables éventuels. Ainsi, dans une étude contre un antidépresseur synthétique, le patient risque de noter plus d'effets indésirables que dans un essai contre placebo. Ce phénomène est l'effet nocebo (63).

Nous verrons dans un premier temps les moyens utilisés pour mesurer la tolérance lors des essais cliniques. Dans un deuxième temps, nous donnerons les résultats obtenus et nous nous pencherons sur deux études particulières, l'une sur les effets cardiaques et l'autre sur les effets phototoxiques.

- Les mesures de la tolérance (voir tabl. 3.4, 3.5, 3.6, p. 102 à 105)

Dans certaines études, elles sont absentes (46, 64).

Elles sont diverses selon les études :

- AEs : Adverse Events : ce sont les effets secondaires rapportés par les patients.
- Lab : Laboratory tests : il s'agit d'analyses hématologiques et/ou biochimiques.
- HR : heart rate : le débit cardiaque.
- RR : blood pressure : la tension.
- ECG : électrocardiogramme.
- GE : Global evaluation : évaluation globale de l'état du patient.
- examen clinique
- questionnaire

- Les résultats

D'une manière générale, les effets secondaires reportés sont peu nombreux et sans gravité. En moyenne, le pourcentage de patients ayant ressenti au moins un effet indésirable sous *Hypericum* est de 4,1 % pour les études contre placebo et de 19,8 % pour les études contre un autre antidépresseur. Le tableau 3.7, p. 106 (63) énumère les différents effets indésirables dûs au millepertuis en comparaison avec d'autres antidépresseurs. Les extraits de la plante provoquent moins d'effets secondaires que les antidépresseurs standards et ces effets concernent un plus petit nombre de patients. De plus, les sorties d'étude pour cause d'effets indésirables sont beaucoup moins nombreuses sous millepertuis. Pour exemple, nous allons revenir sur l'étude faite par Vorbach en 1997 (47) (tabl.3.6, p. 105). Cette étude qui compare l'extrait LI160 à l'imipramine durant six semaines sur 209 patients, mesure la tolérance de la manière suivante : les effets secondaires sont répertoriés après la plainte spontanée des patients, ou bien après des questionnaires spécifiques. Régulièrement durant l'étude, les patients subissent les examens suivants :

- un examen clinique (avec une évaluation neurologique et psychiatrique),
- des tests biologiques (hémoglobine, érythrocytes, leucocytes, plaquettes, formule sanguine, ALAT, ASAT, gama-GT, phosphatase alcaline, créatinine),
- la tension ainsi que les pulsations cardiaques sont relevées.

Les résultats sont identiques pour les deux groupes en ce qui concerne les valeurs biologiques, la tension et les pulsations cardiaques. Les effets secondaires ont été reportés par 23 % des personnes sous LI160 et 41 % des personnes sous imipramine. D'après les tests statistiques, les deux groupes ne sont pas équivalents et donc le millepertuis induit moins d'effets indésirables. Nous remarquons, dans le groupe sous imipramine, une incidence plus forte des effets comme la sécheresse de la bouche, les troubles gastriques, la fatigue et la transpiration. Il faut aussi savoir que dans le groupe LI160, 8.4 % des patients sont sortis de l'étude (dont 0.9 % dû aux effets secondaires) contre 13.7 % dans le groupe imipramine (dont 7.8 % dûs

aux effets secondaires).

Pour ce qui est de l'étude de Laakmann en 1998 (51) (tabl. 3.6, p. 105), les extraits concentrés en hyperforine montrent également une très bonne tolérance.

En conclusion, le millepertuis a un net avantage sur les médicaments classiques : il entraîne peu d'effets secondaires et ainsi permet une meilleure observance du traitement.

- Une étude sur les effets cardiaques (65)

Il s'agit de l'essai de Vorbach en 1997 (47), randomisé, multicentrique en double aveugle, sur 209 patients. La durée du traitement est de six semaines. La dose de Jarsin*300 est de 1800 mg/j et celle d'imipramine est de 150 mg/j. Il s'agit donc d'une dose forte d'*Hypericum* et de la dose efficace d'imipramine.

La mesure de la toxicité cardiaque se fait grâce à deux ECG, l'un avant de débiter les six semaines de traitement, l'autre à la fin du traitement. Les ECG analysés seront ceux de 84 patients pour le groupe sous Jarsin*300 et ceux de 76 patients pour le groupe sous imipramine. L'âge des patients va de 25 à 70 ans.

Les résultats sont les suivants :

Nous observons une augmentation des intervalles PR, QRS, QTc et donc une prolongation de la conduction cardiaque pour le groupe sous imipramine. Ces effets sont connus. Par contre, le groupe sous *Hypericum* réagit par une légère accélération de la conduction, sans augmentation des intervalles PR, QRS ou QTc et sans retard de repolarisation ou de dépolarisation.

La recherche des pathologies sur les ECG indique une augmentation des blocs auriculo-ventriculaires du premier degré et une augmentation des anomalies de la repolarisation pour le groupe sous imipramine, tandis que, pour le groupe sous Jarsin*300, nous remarquons une diminution de ces pathologies. Mais il faut relativiser ce dernier résultat pour le groupe sous *Hypericum* car il est probable que les patients aient été traités par des tricycliques avant de débiter l'essai. La

diminution des pathologies cardiaques sous Jarsin*300 serait ainsi expliquée.

En conclusion, les extraits d'*Hypericum* sont plus sûrs pour la fonction cardiaque que les antidépresseurs tricycliques. Il est donc intéressant d'utiliser ces extraits standardisés pour traiter des dépressions légères et en particulier chez des personnes âgées ou souffrant d'autres maladies.

- Une étude sur les effets phototoxiques (66)

Il s'agit ici d'un essai clinique randomisé, contre placebo, en double aveugle. L'étude se fait avec Jarsin*300 (= LI160 = 300 mg d'extrait = 363 µg. d'hypéricine + 574 µg. de pseudohypéricine). Les critères d'inclusion sont les suivants :

Les patients doivent être sains. L'essai se déroule en hiver. La peau des patients est de type II (pour 35 sujets), de type III (pour 13 sujets) et I (pour 2 sujets). Les personnes ayant la peau bronzée par des UVA ou par le soleil sont exclues de l'étude.

Cette étude comporte deux parties distinctes :

1) période de la dose unique

13 volontaires sains masculins de 21 à 35 ans reçoivent chacun une dose unique de 12 comprimés (en une seule prise). Ces 12 comprimés sont soit : 12 cp placebo, soit 3 cp LI160 + 9 cp placebo, soit 6 cp LI160 + 6 cp placebo, soit 12 cp LI160. Chaque prise de 12 cp est espacée de 14 jours au moins de la prise suivante et il y a en tout quatre prises.

L'irradiation de la peau par les UV se fait quatre heures après chaque prise et c'est à ce moment que la concentration sanguine est au maximum. La réaction de la peau est analysée 5, 20 puis 68 heures après irradiation.

2) période des doses multiples

50 volontaires de 21 à 35 ans reçoivent 600mg (2 cp LI160) par jour pendant quinze jours. L'irradiation a lieu 4 heures après la prise du premier jour et 4 heures

après la prise du quinzième jour. La réaction de la peau est définie 5 heures, 20 h, et 7 jours après irradiation. Les parties irradiées sont 8 zones verticales de 10 X 6 mm du dos. L'irradiation est de type SSI (Solar Simulated Irradiation) + UVA. Les doses d'UVA sont de 5,4 à 19 J/cm². Les doses SSI sont de 0,07 à 0,5 J/cm². Le temps maximum d'irradiation est de 15 min pour les UVA et de 374 s pour SSI. La réaction de la peau est mesurée grâce à 2 paramètres:

*MED (Minimal Erythema Dose) après irradiation par SSI : c'est la plus faible dose SSI qui produit un érythème.

*MTD (Minimal Tanning Dose) après irradiation par les UVA : c'est la plus faible dose d'UVA qui produit un bronzage.

Les résultats donnés sont ceux relevés à 20 h après l'irradiation.

1) période de la dose unique

Il n'y a pas de relation entre la dose et la sensibilité à la lumière. Les doses d'hypéricine n'ont aucune influence sur la MED.

La MTD après 3600 mg de LI160 est significativement plus basse que pour le placebo (MTD_{placebo} = 11 J/ cm² et MTD_{3600mg} = 7.6 J/cm²).

2) période des doses multiples

Nous pouvons observer une diminution de la MED c'est-à-dire une augmentation significative de la sensibilité à l'irradiation SSI ainsi qu'une diminution de la MTD c'est-à-dire une augmentation significative de la sensibilité aux UVA. Mais cette augmentation de la sensibilité reste modérée.

L'étude se fait ici avec des doses plus fortes que celles utilisées contre la dépression (surtout pour la période de la dose unique). L'étude des doses multiples a pour avantage de réunir un plus grand nombre de volontaires et ceci est un point important car la sensibilité de la peau dépend aussi de facteurs individuels ; les doses sont répétées sur plusieurs jours ce qui permet à la peau de se saturer en produit. Malgré cela, l'étude des doses multiples ne provoque qu'une faible diminution de la MED. L'effet le plus significatif est la diminution de la MTD qui est

un indicateur plus sensible.

Les zones irradiées du dos sont petites ce qui a pour avantage de limiter d'éventuelles irritations cutanées et ce qui permet de tester des doses d'intensité lumineuse différente sur la même personne. Mais, nous pouvons alors nous demander quelle serait l'action de l'irradiation de zones plus importantes. Cette irradiation pourrait activer des composés phototoxiques locaux et induire ainsi des effets systémiques.

Ainsi, malgré de fortes doses de Jarsin*300 ou malgré des doses répétées, la photosensibilité induite par le millepertuis reste faible et n'est pas proportionnelle à la dose ingérée.

b) Autres sources de données

D'autres systèmes de collecte des effets indésirables existent et concernent un plus grand nombre de personnes, ce qui permet de détecter des effets secondaires plus rares. Ces systèmes enregistrent les effets indésirables spontanément rapportés par les patients. Ces systèmes sont les suivants (63) :

- WHO (Organisation Mondiale de la Santé) :

Depuis mai 1998, 57 rapports (venant de Suisse, d'Irlande et d'Allemagne) ont été envoyés au WHO sur l'*hypericum* en monopréparation et 49 rapports (Allemagne et Bulgarie) sur l'*hypericum* issu de préparations contenant aussi d'autres produits. Pour les monopréparations, les principaux troubles rapportés sont la nervosité, l'eczéma, les troubles du sommeil, la paresthésie. La plupart des symptômes sont classés dans les allergies et les troubles cutanés ou dans les troubles psychiatriques.

- Le C.S.M. (Comité pour la Sécurité des Médicaments en Angleterre) :

Depuis octobre 1996, il s'occupe aussi des préparations de plantes sans licence. Mais aucun rapport n'a été reçu sur l'*hypericum* jusqu'en mars 1998.

- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) :

C'est l'équivalent allemand du C.S.M.. La situation du millepertuis en Allemagne est différente car c'est un médicament qui possède une licence. Il est indiqué dans les dépressions légères à modérées.

Entre 1989 et août 1997, le BfArM a reçu huit rapports spontanés d'effets indésirables suspectés concernant des préparations de mélange de plantes avec du millepertuis. Pour six d'entre eux, il s'agissait de préparations administrées par voie parentérale, provoquant une douleur à l'injection et des réactions cutanées locales. Les deux autres concernaient des produits administrés par voie orale ; l'un des rapports a indiqué un rash avec pustules et l'autre des nausées, de la nervosité, une hypersudation, une perte de poids et de l'anorexie (mais pour ce dernier cas, le patient prenait aussi des coupe-faim et du moclobémide).

Tous ces rapports spontanés sont très utiles mais ils comportent un certain nombre d'inconvénients ; il faut toujours garder en mémoire que ces effets indésirables sont suspectés être dûs au millepertuis mais qu'ils peuvent aussi être provoqués par d'autres substances prises parallèlement par le malade. C'est ce que nous venons de voir ci-dessus avec les coupe-faim et le moclobémide.

Les effets indésirables d'un produit ne sont pas tous rapportés. Les chiffres ne représentent qu'une fraction de l'incidence réelle. Ce sous-rapport est encore plus important pour un produit à base de plantes que pour un antidépresseur synthétique car le grand public croit à tort que les plantes, puisqu'elles sont naturelles, sont sans danger. Cela fait qu'une personne n'associera pas facilement un effet indésirable à son utilisation de la plante, et même si elle fait cette association entre les deux, elle n'en parlera pas forcément à son généraliste car il s'agit d'automédication. En effet, dans une étude sur les utilisateurs de remèdes à base de plantes, 69 % des gens ne consulteraient pas leur généraliste s'ils ressentaient un effet indésirable sérieux. Et même s'ils informaient leur médecin, celui-ci ne rapporterait pas obligatoirement cet effet indésirable dû à une plante non licenciée.

Bien sûr le nombre de rapports dépend du nombre de personnes traitées et

malgré l'extension du millepertuis, son utilisation reste faible, sauf en Allemagne où il est plus utilisé que les autres antidépresseurs. D'ailleurs, la majorité des rapports du WHO vient de ce pays.

A côté de ces systèmes de collecte d'effets indésirables, il existe en Allemagne des études de contrôle de médicaments. Elles se font sur de nombreuses personnes et pour le millepertuis, les effets indésirables principaux sont les troubles gastrointestinaux, les réactions allergiques, la fatigue et l'agitation.

c) La toxicité

La toxicité d'un antidépresseur en cas d'ingestion massive doit être connue car une personne dépressive peut avoir des idées de suicide et le plus souvent, elle utilisera ses propres médicaments pour se suicider. L'*Hypericum* ne semble pas dangereux après de fortes doses ; il y a surtout un risque de photosensibilisation, observée chez des animaux à peau claire, exposés au soleil et consommant de grandes quantités de la plante. Chez l'homme, il y a deux cas connus de réaction phototoxique et les symptômes diminuent en même temps que les concentrations de la plante. La dose d'*Hypericum* pour provoquer une réaction phototoxique sévère chez l'homme a été estimée à 30 à 50 fois la dose journalière recommandée (13). Les complications sont évitées si l'on protège la personne des UV. Il a aussi été observé un cas de neuropathie toxique chez une personne exposée au soleil après administration d'une dose thérapeutique. Plusieurs cas d'hypersensibilité au niveau des nerfs sensitifs ont été notés (63).

d) Les interactions médicamenteuses

Beaucoup d'auteurs pensaient que le millepertuis ne présentait aucune interaction avec d'autres médicaments. Mais très récemment, l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a signalé des interactions

avec des médicaments à faible marge thérapeutique comme la digoxine, la théophylline, les antivitaminas K, la ciclosporine, les contraceptifs oraux, l'indinavir... Le millepertuis a un effet inducteur enzymatique sur le cytochrome P 450, et il diminue donc les concentrations plasmatiques de ces médicaments. Quelques cas de syndromes sérotoninergiques (myoclonie sévère, hyperthermie, hypersudation, coma) ont été remarqués avec l'association à des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine. Aussi, il faut éviter l'association du millepertuis aux médicaments à faible marge thérapeutique ainsi qu'aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, et par précaution, à tous les antirétroviraux. Il ne faut pas arrêter brutalement le millepertuis s'il est associé à ces médicaments, car sinon, il y aurait une augmentation rapide des concentrations sanguines de ces substances (67).

e) Conclusion

Les extraits de millepertuis semblent avoir un net avantage sur les antidépresseurs standards et ceci grâce à leur bonne tolérance. En effet, les effets indésirables restent peu nombreux et sans gravité, ce qui permet une meilleure observance du traitement. Les effets phototoxiques apparaissent à de très fortes doses et la bonne tolérance cardiaque est un atout pour le traitement de la dépression chez les personnes âgées. Malgré tout il faut rester prudent dans l'utilisation de ce produit car peu d'études s'intéressent réellement à la tolérance des extraits d'*Hypericum* (elles concernent plutôt l'efficacité des molécules) et comme nous l'avons expliqué, les effets indésirables ne sont pas tous rapportés par les utilisateurs du millepertuis. De plus, le risque d'interactions médicamenteuses étant en fait important, le patient devra demander conseil auprès de son médecin ou de son pharmacien, et il serait même préférable que le millepertuis ne soit plus en vente libre. Il faudrait des études spécifiques sur la tolérance et sur les risques d'interactions médicamenteuses pour confirmer ces données. Du fait du manque d'informations et par précaution, l'utilisation du millepertuis est déconseillée chez les

femmes enceintes ou allaitantes et chez les enfants (13).

3.3.3) Conclusion sur les essais cliniques

Nous avons vu que les extraits du millepertuis ont fait l'objet de nombreuses études d'efficacité. Mais, malheureusement, les conditions dans lesquelles se sont déroulées ces études ne sont pas les meilleures. Les résultats nous permettent de conclure que les extraits sont plus efficaces que le placebo. Mais, malgré l'équivalence souvent trouvée entre les extraits d'*Hypericum* et les antidépresseurs standards, nous n'affirmerons pas l'égalité d'efficacité de ces produits, en raison du sous-dosage fréquent des antidépresseurs synthétiques.

A l'heure actuelle, nous n'avons pas trouvé beaucoup d'essais concernant les extraits concentrés en hyperforine ; il est donc difficile de savoir quel est le meilleur extrait chez l'homme, bien que les essais *in vitro* et *in vivo* nous suggèrent une efficacité supérieure de l'hyperforine.

Les doses journalières recommandées dans le traitement de la dépression sont de 200 à 900 mg d'extrait alcoolique (13).

La tolérance des extraits de millepertuis, d'après les données actuelles, semble être bonne et c'est ce qui démarque ce produit des autres antidépresseurs. Les données récentes sur les interactions médicamenteuses nous font recommander la prudence pour l'utilisation des extraits de millepertuis.

La définition d'un antidépresseur établie lors de la conférence de consensus (39) dit qu'un antidépresseur est un médicament qui améliore les symptômes de la dépression, en comparaison avec un placebo chez au moins un groupe de patients souffrant de dépression d'une sévérité au moins modérée. Il a bien été montré que les extraits de millepertuis améliorent les symptômes de la dépression, comparés au placebo, dans les dépressions légères à modérées.

Il n'y a pas de décision sur la définition d'un produit qui est supérieur au

placebo mais inférieur aux antidépresseurs de référence. C'est pourquoi, nous pensons que les extraits de millepertuis peuvent être recommandés dans les dépressions légères. Mais il faut les éviter dans les dépressions compliquées et sévères avec une tendance au suicide, de même que chez les femmes enceintes ou allaitantes et chez les enfants en raison du peu de connaissances de leurs effets sur ces populations. Par contre, chez les personnes âgées, ils présentent l'avantage d'une très bonne tolérance cardiaque. Avant de recommander le millepertuis, il faut s'assurer que la personne ne suit pas un traitement susceptible d'interagir avec la plante.

3.4) Conclusion

Nous avons essayé tout au long de ce chapitre de montrer l'intérêt de l'utilisation du millepertuis dans la dépression et, cela passe évidemment par la démonstration de son efficacité et de sa sécurité d'emploi.

Les essais *in vitro* nous ont enseigné que les extraits d'*Hypericum* ont un éventail d'activité large avec plusieurs mécanismes d'action possibles et plusieurs molécules actives. L'hyperforine inhibe la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine ; elle agit aussi plus faiblement sur le GABA et le L-glutamate. L'amentoflavone agit sur les récepteurs aux benzodiazépines. On observe aussi une action inhibitrice sur les récepteurs opiacés μ d'un extrait alcoolique. L'hypéricine inhibe la dopamine- β -hydroxylase augmentant ainsi le taux de dopamine. Enfin le traitement chronique entraîne des changements adaptatifs au niveau de la neurotransmission, ressemblant à ceux provoqués par électrochoc.

Les essais *in vivo* précisent un peu les choses. L'action antidépressive est retrouvée chez l'animal avec une meilleure efficacité (doses efficaces plus faibles) de l'extrait au CO₂ (plus concentré en hyperforine) face à l'extrait éthanolique. L'hyperforine active sur le système sérotoninergique est aussi anxiolytique. Le système dopaminergique est lui aussi impliqué dans l'action antidépressive.

L'hypéricine et les procyanidines ont une activité complémentaire. Les flavonoïdes présentent eux aussi une activité antidépressive.

Les essais cliniques confirment les propriétés antidépressives avec une supériorité face au placebo. Il est regrettable que les études comparatives avec les antidépresseurs synthétiques soient faussées et aucune conclusion n'est donc possible. La tolérance des extraits est bonne mais demande quand même plus de certitudes et les interactions médicamenteuses récemment découvertes sont un frein pour l'utilisation du millepertuis. La question finale est : Quels sont les intérêts de l'utilisation du millepertuis dans la dépression ? Son utilisation est intéressante dans des dépressions légères aussi bien chez les personnes âgées que chez les plus jeunes du fait de sa bonne tolérance et de sa faible toxicité en cas d'ingestion massive. En effet dans ces dépressions légères, il serait dommage de prescrire des antidépresseurs synthétiques car ils entraînent toujours des effets indésirables, nuisibles pour la qualité de vie du malade et pour la bonne observance du traitement. Cependant, le manque de données et les interactions médicamenteuses indiquent la prudence chez les personnes prenant d'autres médicaments, chez les femmes enceintes ou allaitantes et chez les enfants. De plus, le millepertuis pourrait devenir un danger pour la santé publique s'il reste en vente libre en raison des interactions médicamenteuses.

Pour que le millepertuis soit utilisable dans des dépressions plus sévères, il faut des études comparatives se déroulant dans de bonnes conditions, chez des patients atteints de dépression sévère et avec les posologies usuelles des antidépresseurs de référence.

Pour obtenir une meilleure activité de la plante, il faudrait faire des études cliniques avec des extraits concentrés en hyperforine comme l'extrait au CO₂ et comparer son action et sa tolérance chez l'homme à celles d'autres extraits.

IV - ACTUALITES SUR LE MILLEPERTUIS

Le millepertuis, très à la mode depuis quelques années, voit ses ventes augmenter considérablement et ceci grâce à ses propriétés antidépressives. Mais, il n'a pas le même statut dans tous les pays : certains le considèrent comme un médicament à part entière, d'autres le classent dans les "médecines douces" et la phytothérapie.

4.1) Situation en France

En France, les sommités fleuries de millepertuis sont utilisées dans des préparations destinées uniquement à l'usage externe : traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes ; en cas d'érythème solaire, de brûlures superficielles et peu étendues, d'érythèmes fessiers ; comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx (collutoire, pastilles). Ces préparations ne doivent pas être utilisées avant une exposition solaire (6).

On trouve quelques spécialités avec AMM comme les pommades Homéodose* ou Cicaderma* (contenant 10 g d'*Hypericum perforatum*, plante fraîche associés à d'autres plantes).

D'autres préparations sans AMM sont utilisées dans l'anxiété et les troubles de l'humeur ; il s'agit de gélules d'extrait de millepertuis (Arkogélules : 185 mg/gélule d'extrait titré à 0,5 mg d'hypéricine) ou de gélules de mélanges de millepertuis avec d'autres plantes (Millériane* : 250 mg d'extrait sec de millepertuis à 0,3 % d'hypéricine, associés à l'extrait sec de valériane)...Très récemment (68), la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) a interdit la mise en vente de compléments alimentaires contenant du millepertuis ou ses extraits. La commercialisation de compléments

alimentaires à base de millepertuis et même de tisanes a été suspendue par les fabricants. Seul Arkopharma résiste et veut mettre sur le marché français les Arkogélules de millepertuis accompagnées d'une notice précisant les risques d'interactions, commercialisées en Belgique.

Les teintures mères de millepertuis sont aussi utilisées et prescrites souvent par les homéopathes. D'ailleurs, *Hypericum perforatum* sous plusieurs dilutions homéopathiques est indiqué dans les douleurs des terminaisons nerveuses ; c'est l'"arnica des nerfs" utilisé dans les traumatismes des terminaisons nerveuses (doigts écrasés), les douleurs du zona ou post-zostériennes...(69, 70)

Les produits soumis au monopole pharmaceutique (plantes en vrac, teintures mères homéopathiques, préparations magistrales) ne font l'objet d'aucune restriction à la vente.

4.2) Situation dans les autres pays

Nous allons surtout parler de l'Allemagne, pays où le millepertuis est très employé. En effet, on compte 2,7 millions de prescriptions en 1993 et 66 millions d'unités vendues en 1994. Les médecins allemands utilisent largement les spécialités à base d'extrait de millepertuis dans le traitement des dépressions légères et modérées (6). Donc, en Allemagne, le millepertuis est indiqué en usages interne et externe.

Il est commercialisé sous diverses formes :

- les tisanes : les sommités fleuries se trouvent soit en vrac soit en infusettes ; elles peuvent participer à la composition de mélanges pour infusion à visée neurosédative.

- de nombreuses monopréparations antidépressives renfermant des extraits de millepertuis, standardisés en hypéricine, la teneur pouvant varier entre 0,05 et 0,9 mg d'hypéricine totale par dose ingérée. Actuellement, l'extrait sec seul est le plus fréquemment reconnu : Hyperforat* (40 mg d'extrait sec pour 0,05 mg d'hypéricine),

*Hypericum Stada** (115 mg/0,3 mg), *Helarium* Hypericum* (270 mg/0,9 mg), *Jarsin** 300 (300 mg/0,9 mg), *Remotiv** (250 mg/0,5 mg), *Viviplus** (250 mg/-)...

- de nombreuses préparations composées à visée neurosédative, renfermant un extrait de millepertuis et d'autres principes actifs, sont commercialisées : *Psychotonin**, *Sedariston** ou *Rhoival** (utilisé dans les troubles mictionnels).

- de nombreuses préparations simples ou composées à base d'huile de millepertuis sont employées en usage externe.(7)

4.3) Conclusion

On pourrait penser que la France est retardataire par rapport à d'autres pays européens. Mais, n'a-t-elle pas raison de vouloir vérifier les propriétés réelles du millepertuis et de demander des certitudes sur les risques liés à ce produit, avant de lui donner une AMM pour la dépression ? D'un autre côté, n'est-il pas dangereux de laisser sur le marché des produits en vente libre sans AMM et donc sans surveillance médicale, qui comme nous l'avons vu, peuvent interagir avec plusieurs médicaments ?

V - CONCLUSION

Ce présent document s'est efforcé de répondre aux interrogations suivantes : Les extraits de millepertuis sont-ils actifs sur la dépression ? Quels sont les principes actifs et leurs mécanismes d'action ? Quelles sont les doses thérapeutiques ? Enfin, y-a-t-il des effets secondaires, des contre-indications et des interactions ?

Nous avons trouvé que le millepertuis exerce effectivement une action antidépressive supérieure au placebo.

Les principes actifs seraient l'hyperforine, le groupe de l'hypericine, les flavonoïdes et certainement d'autres composés qui participent à l'activité du millepertuis.

Les mécanismes d'action mis en jeu sont l'inhibition de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine, avec une action également possible sur les récepteurs aux benzodiazépines, une inhibition de la dopamine- β -hydroxylase, une faible activité mise en évidence avec les essais *in vitro* sur le GABA, le L-glutamate et les récepteurs opiacés μ .

Les doses thérapeutiques sont encore difficiles à déterminer compte tenu du fait que les principes actifs ne sont pas encore bien identifiés, mais on utilise en général 300 mg d'extrait sec par prise.

Les effets secondaires sont surtout phototoxiques et concernent les personnes au teint clair, les personnes s'exposant au soleil, et cela à de fortes doses d'extrait de millepertuis.

L'utilisation du millepertuis pose problème chez les patients déjà médicamenteux puisqu'il interagit avec les substances à faible marge thérapeutique. Pour cette dernière raison, le millepertuis devrait faire l'objet d'une réglementation permettant au pharmacien de contrôler l'emploi de cette plante.

Il est encore difficile de faire des extraits de millepertuis un réel médicament antidépresseur car les principes actifs ne sont pas tous identifiés et on ne connaît pas le rôle exact de ceux qui le sont déjà ; les mécanismes d'action évoqués

concernent surtout les tests *in vitro* ; de nouveaux essais cliniques semblent nécessaires ; de plus, la tolérance et la maniabilité du produit doivent être encore explorées, comme vient de le rappeler la récente mise au point de l'Afssaps (67).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] CORNILLAUD S.
Le millepertuis. La plante des dépressions passagères.- Porphyre, 1999, 349.
- [2] PASSARD N.
Le millepertuis, *Hypericum perforatum L.* : Données récentes sur les activités antidépressives et antivirales - Thèse - Faculté de Châtenay-Malabry - 1997.
- [3] BENKIMOUN P.
Les mille et une petites vertus antidépressives du millepertuis.- Le Monde, 14.12.99.
- [4] MULOT M.-A.
Secrets d'une herboriste - 3ème éd.- Paris : Ed. Club France Loisirs - 1984 - p. 296-298.
- [5] NAHRSTEDT A., BUTTERWECK V.
Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum L.*- Pharmacopsychiat., 1997, 30 (suppl), p. 129-134.
- [6] BRUNETON J.
Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes médicinales.- 3e éd.- Paris : Ed. Tec et Doc - 1999 - p. 440-445.
- [7] WICHTL M., ANTON R.
Plantes thérapeutiques.- Paris : Ed. Tec et Doc - 1999 - p. 280-284.
- [8] GRAU, JUNG, MUNKER B.
Les plantes et baies sauvages comestibles et médicinales.- Munich : Ed. Mosaik Verlag - 1983 - p. 168-169.
- [9] ERDELMEIER C.A.J.
Hyperforin, possibly the major non-nitrogenous secondary metabolite of *Hypericum perforatum L.*- Pharmacopsychiat., 1998, 31 (suppl), p. 2-6.
- [10] PERLEMUTER L., CENAC A.
Dictionnaire pratique de médecine clinique.- 2ème ed.- Paris : Ed. Masson -

- 1982 - p. 512-519.
- [11] BARDOULAT M.
La dépression. Le paradoxe français.- Le Moniteur des Pharmacies, 1998, 2257, p. 14-28.
- [12] SCHENCKERY J.
La dépression.- Le Moniteur des Pharmacies, 1999, 2323 (2), p. 1-16.
- [13] JOSEY E.S., TACKETT R.L.
St. John's wort : a new alternative for depression?- International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1999, 37 (3), p. 111-119.
- [14] DOROSZ P.
Guide pratique des médicaments. - 18ème ed. - Paris : Ed. Maloine - 1998.
- [15] MULLER W.E., ROLLI M., SCHAFER C., HAFNER U.
Effects of *Hypericum* extract (LI160) in biochemical models of antidepressant activity.- Pharmacopsychiat., 1997, 30 (suppl), p. 102-107.
- [16] TEUFEL-MAYER R., GLEITZ J.
Effects of long-term administration of *Hypericum* extracts on the affinity and density of the central serotonergic 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors.- Pharmacopsychiat., 1997, 30 (suppl), p.113-116.
- [17] RAFFA R.B.
Screen of receptor and uptake-site activity of hypericin component of St. John's wort reveals σ receptor binding.- Life Sciences, 1998, 62 (16), p. PL 265-270.
- [18] PEROVIC S., MULLER W.E.G.
Pharmacological profile of *Hypericum* extract. Effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors.- *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 1995, 45 (2), p. 1145-1148.
- [19] CHATTERJEE S.S., NOLDNER M., KOCH E., ERDELMEIER C.
Antidepressant activity of *Hypericum perforatum* and hyperforin : the neglected possibility.- Pharmacopsychiat., 1998, 31 (suppl), p. 7-15.

- [20] BAUREITHEL K.H., BERGER BUTER K., ENGESESSER A., BURKARD W., SCHAFFNER W.
Inhibition of benzodiazepine binding *in vitro* by amentoflavone, a constituent of various species of *Hypericum*.- *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 1997, 72, p. 153-157.
- [21] CHATTERJEE S.S., BHATTACHARYA S.K., WONNEMANN M., SINGER A., MULLER W.E.
Hyperforin as a possible antidepressant component of *Hypericum* extracts.- *Life Sciences*, 1998, 63 (6), p. 499-510.
- [22] KLEBER E., OBRY T., HIPPELI S., SCHNEIDER W., ELSTNER E.F.
Biochemical activities of extracts from *Hypericum perforatum* L.. 1st communication : inhibition of dopamine- β -hydroxylase.- *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 1999, 49 (1), p. 106-109.
- [23] SIMMEN U., SCHWEITZER C., BURKARD W., SCHAFFNER W., LUNDSTROM K.
Hypericum perforatum inhibits the binding of μ and κ -opioid receptor expressed with the Semliki Forest virus system.- *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 1998, 73, p. 53-56.
- [24] MULLER W.E., SINGER A., WONNEMANN M., HAFNER U., ROLLI M., SCHAFFNER C.
Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of *Hypericum* extract.- *Pharmacopsychiat.*, 1998, 31 (suppl), p. 16-21.
- [25] COTT J.M.
In vitro receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract.- *Pharmacopsychiat.*, 1997, 30 (suppl), p. 108-112.
- [26] GOUNELLE J.C., MEUNIER J.M., GAIRARD A.
Anatomie et physiologie humaines.- 2ème ed.- Paris : Ed. Masson - 1989 - p. 103-104.
- [27] LAVIE G., MAZUR Y., LAVIE D., MERUELO D.

- The chemical and biological properties of hypericin - a compound with a broad spectrum of biological activities.- *Medicinal Research Reviews*, 1995, 15 (2), p.111-119.
- [28] OZTURK Y.
Testing the antidepressant effects of *Hypericum* species on animal models.- *Pharmacopsychiat.*, 1997, 30 (suppl), p. 125-128.
- [29] ENSERINK M.
Caprices de souris transgéniques.- *La Recherche*, 1999, 323, p. 36-37.
- [30] BIBER A., FISCHER H., ROMER A., CHATTERJEE S.S.
Oral bioavailability of hyperforin from *Hypericum* extracts in rats and human volunteers.- *Pharmacopsychiat.*, 1998, 31 (suppl) , p. 36-43.
- [31] VITIELLO B.
Hypericum perforatum extracts as potential antidepressants.- *J. Pharm. Pharmacol.*, 1999, 51 (5), p. 513-517.
- [32] KERB R., BROCKMOLLER J., STAFFELDT B., PLOCH M., ROOTS I.
Single-dose and steady-state pharmacokinetics of hypericin and pseudohypericin.- *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1996, 40 (9), p. 2087-2093.
- [33] PERFUMI M., CICCOCIOPPO R., ANGELETTI S., MASSI M.
Effect of *Hypericum perforatum* extract on ethanol intake in marghigian sardinian alcohol-preferring rats.- *Fitoterapia*, 1998, 69 (suppl. 5), p. 32.
- [34] BUTTERWECK V., WALL A., LIEFLANDER-WULF U., WINTERHOFF H., NAHRSTEDT A.
Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity.- *Pharmacopsychiat.*, 1997, 30 (suppl), p. 117-124.
- [35] ZANOLI P., TRUZZI C., CANNAZZA G., VANDENBOGAERDE A., KAMUHABWA A., de WITTE P., MERLEVEDE W., BARALDI M.
Evidence that *Hypericum perforatum* extracts exert anxiolytic effect in rats.-

- Fitoterapia, 1998, 69 (suppl. 5), p. 30.
- [36] BHATTACHARYA S.K., CHAKRABARTI A., CHATTERJEE S.S.
Activity profiles of two hyperforin-containing *Hypericum* extracts in behavioral models.- Pharmacopsychiat., 1998, 31(suppl) , p. 22-29.
- [37] BUTTERWECK V., PETEREIT F., WINTERHOFF H., NAHRSTEDT A.
Solubilized hypericin and pseudohypericin from *Hypericum perforatum* exert antidepressant activity in the forced swimming test.- Planta Medica, 1998, 64, p.291-294.
- [38] DIMPFEL W., SCHOBER F., MANNEL M.
Effects of a methanolic extract and a hyperforin-enriched CO₂ extract of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on intracerebral field potentials in the freely moving rat (tele-stereo-EEG).- Pharmacopsychiat., 1998, 31 (suppl), p. 30-35.
- [39] ANGST J., BECH P., BOYER P., BRUINVELS J., ENGEL R., HELMCHEN H., HIPPIUS H., LINGJAERDE O., RACAGNI G., SALETU B., SEDVALL G., SILVERSTONE J.T., STEFANIS C.N., STOLL K., WOGGON B.
Consensus conference on the methodology of clinical trials of antidepressants, Zurich, march 1988 : report of the consensus committee.- Pharmacopsychiat., 1989, 22, p. 3-7.
- [40] LINDE K., RAMIREZ G., MULROW C.D., PAULS A., WEIDENHAMMER W., MELCHART D.
St John's wort for depression- an overview and meta-analysis of randomised clinical trials.- BMJ, 1996, 313, p. 253-258.
- [41] VOLZ H.-P.
Controlled clinical trials of *Hypericum* extracts in depressed patients - an overview.- Pharmacopsychiat., 1997, 30 (suppl), p. 72-76.
- [42] KNIEBEL R., BURCHARD J.M.
Zur Therapie depressiver Verstimmungen in der Praxis.- Zeitschrift für Allgemeinmedizin, 1988, 64, p. 689-696.

- [43] WERTH W.
Psychotonin M versus Imipramin in der Chirurgie.- Der Kassenarzt, 1989, 15,
p. 64-68.
- [44] WARNECKE G.
Beeinflussung klimakterischer Depressionen.- Zeitschrift für
Allgemeinmedizin, 1986, 62, p. 1111-1113.
- [45] MUELLER B.M.
St. John's wort for depressive disorders : results of an outpatient study with
the *Hypericum* preparation HYP 811.- Advances in Therapy, 1998, 15 (2), p.
109-116.
- [46] KASPER S.
Treatment of seasonal affective disorder (SAD) with *Hypericum* extract.-
Pharmacopsychiat., 1997, 30 (suppl), 89-93.
- [47] VORBACH E.U., ARNOLDT K.H., HUBNER W.-D.
Efficacy and tolerability of St. John's wort extract LI160 *versus* imipramine in
patients with severe depressive episodes according to ICD-10.-
Pharmacopsychiat., 1997, 30 (suppl), p. 81-85.
- [48] QUANDT J., SCHMIDT U., SCHENK N.
Ambulante Behandlung leichter und mittelschwerer depressiver
Verstimmungen.- Der Allgemeinarzt, 1993, 2, p.97-102.
- [49] SCHLICH D., BRAUKMANN F., SCHENK N.
Behandlung depressiver Zustandsbilder mit Hypericinium. Doppelblindstudie
mit einem pflanzlichen Antidepressivum.- Psycho, 1987, 13, p.440-445.
- [50] SCHMIDT U., SCHENK N., SCHWARZ I., VORBERG G.
Zur Therapie depressiver Verstimmungen.- Psycho, 1989, 15, p. 665-671.
- [51] LAAKMANN G., SCHULE C., BAGHAI T., KIESER M.
St. John's wort in mild to moderate depression : the relevance of hyperforin
for the clinical efficacy.- Pharmacopsychiat., 1998, 31 (suppl), p. 54-59.
- [52] SCHRADER E., MEIER B., BRATTSTROM A.

- Hypericum* treatment of mild-moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre study.- Human Psychopharmacology, 1998, 13, p. 163-169.
- [53] WHEATLEY D.
LI160, an extract of St. John's wort, *versus* amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients - a controlled 6-week clinical trial.- Pharmacopsychiat., 1997, 30 (suppl), p. 77-80.
- [54] HOFFMANN J., KUHL E.D.
Therapie von depressiven Zuständen mit Hypericin.- Zeitschrift für Allgemeinmedizin, 1979, 55, p. 776-782.
- [55] REH C., LAUX P., SCHENK N.
Hypericum-Extrakt bei depressionen - eine wirksame Alternative.- Therapiewoche, 1992, 42, p. 1576-1581.
- [56] BERGMANN R., NUBNER J., DEMLING J.
Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen.- Therapiewoche Neurologie/Psychiatrie, 1993,7, p. 235-240.
- [57] VORBACH E.U., HUBNER W.D., ARNOLDT K.H.
Effectiveness and tolerance of the *Hypericum* extract LI160 in comparison with imipramine : randomized double-blind study in 135 outpatients.- J. Geriatr Psychiatry Neurol, 1994, 7 (suppl 1), p. 19-23.
- [58] HARRER G., SCHMIDT U., KUHN U.
"Alternative" Depressionsbehandlung mit einem *Hypericum*-Extrakt.- Therapiewoche Neurologie/psychiatrie, 1991, 5, p. 710-716.
- [59] OSTERHEIDER M., SCHMIDTKE A., BECKMANN H.
Behandlung depressiver Syndrome mit *Hypericum* (Johanniskraut) - eine placebo kontrollierte Doppelblindstudie.- Fortschritte der Neurologie Psychiatrie, 1992, 60 (suppl 2), p. 210-211.
- [60] KONIG C.D.
Hypericum perforatum L. (gemeines Johanniskraut) als Therapeutikum bei

- depressiven Verstimmungszuständen - eine Alternative zu synthetischen Arzneimitteln.- Basel : University of Basel, 1993, (Thesis).
- [61] HANSGEN K.D., VESPER J., PLOCH M.
Multi-center double-blind study examining the antidepressant effectiveness of the *Hypericum* extract LI160.- J. Geriatr Psychiatry Neurol, 1994, 7 (suppl 1), p. 15-18.
- [62] STEGER W.
Depressive Verstimmungen.- Zeitschrift für Allgemeinmedizin, 1985, 61, p. 914-918.
- [63] STEVINSON C., ERNST E.
Safety of *Hypericum* in patients with depression.- CNS Drugs, 1999, 11 (2), p. 125-132.
- [64] LEHRL S., WILLEMSSEN R., PAPP R., WOELK H.
Ergebnisse von Messungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten unter der Therapie mit Johanniskraut-Extrakt.- Nervenheilkunde, 1993, 12, p. 281-284.
- [65] CZEKALLA J., GASTPAR M., HUBNER W.-D., JAGER D.
The effect of *Hypericum* extract on cardiac conduction as seen in the electrocardiogram compared to that of imipramine.- Pharmacopsychiat., 1997, 30 (suppl), p. 86-88.
- [66] BROCKMOLLER J., REUM T., BAUER S., KERB R., HUBNER W.-D., ROOTS I.
Hypericin and pseudohypericin : pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans.- Pharmacopsychiat., 1997, 30 (suppl), p. 94-101.
- [67] J.S.
Mettez en garde vos patients contre le millepertuis.- Le Moniteur des Pharmacies, 2000, 2343 (1), p. 10.
- [68] SCHENCKERY J., ROUX D.
Faut-il retirer le millepertuis ?- Le Moniteur des Pharmacies, 2000, 2349 (1),

p. 7.

[69] BOIRON M., PAYRE-FICOT A.

Homéopathie - Le conseil au quotidien.- Ed. Boiron sutip Actualités pharmaceutiques.- 1998 - p. 185.

[70] BINET C.

L'homéopathie pratique.- 12ème ed.- St. Jean de Braye (France) : Ed. Dangles - 1979 - p. 93.