Université de Lille 2
Année Universitaire 2011/ 2012

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 20 février 2012
Par M. ACHAMSSE Mohamed

Millepertuis (*Hypericum perforatum*) et Dépression :

Présentation de la plante
Aspect pharmacologique
Effets indésirables et Contre-indications

Membres du jury :

Président : M. BAILLEUL François, professeur de pharmacognosie, faculté de pharmacie de Lille 2

Assesseur(s) : M. ROUMY Vincent, maitre de conférence, faculté de pharmacie de Lille 2

Membre(s) extérieur(s) : M. TALEUX Laurent, docteur en pharmacie

Remerciements

A mon directeur de thèse et président de thèse, Monsieur François BAILLEUL, Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, vos encouragements, et surtout pour votre patience pendant la rédaction de ce travail. Je vous suis sincèrement reconnaissant.

A Monsieur Vincent ROUMY, Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Veuillez trouvez ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur Laurent TALEUX, Vous avez accepté avec beaucoup de gentillesse de participer à ce jury. Veuillez recevoir mes remerciements les plus chaleureux pour l'intérêt que vous portez au sujet de cette thèse.

A mes parents et grands-parents qui m'ont permis d'étudier dans les meilleures conditions ainsi qu'à mes deux frères Khalid et Jamal pour leurs encouragements, et leurs aides précieuses.

A Mademoiselle Anne BREMOND qui a toujours été là quand il le fallait. Tu as été la source de motivation et d'inspiration pour l'aboutissement de ce travail. Pour cela, je te dédie cette thèse et te remercie pour tout ce que tu m'apportes au quotidien.

A Madame Anne Boulanger, pour m'avoir offert ma première chance dans le monde de la pharmacie d'officine.

Aux pharmaciens d'officine, vous m'avez beaucoup appris et permis de consolider ma formation.

Je tiens également à remercier mes amies et amis. Ceux que je connaissais avant et que j'ai connu pendant et après mes études. Toutes ces rencontres m'ont permis de me construire et de m'épanouir tant d'un point de vue personnel que professionnel. En particulier, Mohamed BALARBIA, Claire BARATTE et Ali RAHMOUNI.

Cette thèse représente l'aboutissement de mes études de pharmacie, c'est pourquoi je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont accompagnée tout au long de mon parcours.

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 🖷 : 03.20.96.43.64

Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Professeur Véronique DEMARS
	Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ
	Professeur Régis MATRAN
	Professeur Salem KACET
	Professeur Paul FRIMAT
	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
	Professeur Patrick PELAYO
	Madame Claire DAVAL
	Madame Irène LAUTIER
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1er assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	IMBENOTTE	Michel	Toxicologie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie

M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
M.	DE FOUCAULT	Bruno	Sciences végétales et fongiques
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
M.	POMMERY	Jean	Toxicologie
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie

Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique
M.	CAZALET	Jean Bernard	Pharmacie Clinique
M.	CREN	Yves	Biomathématiques Information Médicale
M.	FIEVET	Pierre	Biomathématiques Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie

M.	ZANETTI	Sébastien	pharmaceutique Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

1 INTRODUCTION 14

2 LE MILLEPERTUIS : *HYPERICUM PERFORATUM* 15

2.1 HISTORIQUE 15
2.1.1 ORIGINES DU NOM 15
2.1.1.1 Étymologie 15
2.1.1.2 Autres noms de la plante 15
2.1.2 USAGES HISTORIQUES DU MILLEPERTUIS 16
2.2 ASPECTS BOTANIQUES 16
2.2.1 PLACE DANS LA CLASSIFICATION 16
2.2.2 FAMILLE : HYPERICACEES (CLUSIACEES) 17
2.2.3 GENRE : *HYPERICUM* 17
2.2.4 ESPECE : *HYPERICUM PERFORATUM* 18
2.2.5 CARACTERISTIQUES DE LA PLANTE 18
2.2.5.1 Caractéristiques générales 18
2.2.5.1.1 La feuille 20
2.2.5.1.2 La fonction sécrétoire 20
2.2.5.1.3 La fleur 21
2.2.5.1.4 Le fruit 22
2.3 LA DROGUE VEGETALE 22
2.3.1 DEFINITION 22
2.3.2 DESCRIPTION 23
2.3.3 IDENTIFICATION, ESSAI ET DOSAGE 23
2.3.4 SOURCES D'OBTENTION 23
2.3.4.1 Culture et cueillette 23
2.3.4.2 Variétés de millepertuis 24
2.3.4.3 Sols 24
2.3.4.4 Récolte 24
2.3.4.5 Rendement 24
2.3.4.6 Séchage et conditionnement 25
2.3.5 COMPOSITION CHIMIQUE 25
2.3.5.1 Les phloroglucinols 25
2.3.5.2 Les naphtodianthrones 26
2.3.5.3 Les phénols et polyphénols 28
2.3.5.3.1 Acides phénols 28
2.3.5.3.2 Flavonoïdes 29
2.3.5.3.3 Biflavonoïdes 31
2.3.5.3.4 Tanins et proanthocyanidines 32
2.3.5.3.5 Xanthones 33
2.3.5.4 L'huile essentielle 33
2.3.5.5 Les acides aminés 34
2.3.5.6 Les pigments caroténoïdes 34
2.4 USAGES MODERNES DU MILLEPERTUIS 35
2.4.1 STATUT LEGAL 35
2.4.1.1 En France 35
2.4.1.2 En Allemagne 36
2.4.1.3 Aux Etats-Unis 37
2.4.2 USAGES 37
2.4.2.1 Usage interne 37

2.4.2.2 Usage externe 37
2.4.2.3 Spécialités médicamenteuses à base de millepertuis 38
2.4.2.3.1 Spécialités commercialisées en France 38
2.4.2.3.2 Spécialités commercialisées à l'étranger 38
2.4.2.4 Posologie recommandée dans le traitement de la dépression 39

3 RAPPELS SUR LA DEPRESSION 40

3.1 DEFINITION 40
3.2 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES 40
3.2.1 MORBIDITE ET MORTALITE SUICIDAIRE 41
3.2.2 DONNEES DEMOGRAPHIQUES.....41
3.3 CLASSIFICATION DES DEPRESSIONS 43
3.3.1 HISTORIQUE ET CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE.....43
3.3.2 CLASSIFICATIONS INTERNATIONALES 44
3.3.2.1 Classification de l'Association américaine de psychiatrie : Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders (DSM IV-TR).....45
3.3.2.2 Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : classification internationale des maladies (CIM) 10 ou ICD (10e édition, 1992).....45
3.4 CRITERES DIAGNOSTIQUES DE DEPRESSION.....45
3.4.1 CRITERES DU DSM IV-TR (2000) 46
3.4.1.1 Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur 46
3.4.1.2 Critères diagnostiques du trouble dysthymique.....47
3.4.1.3 Trouble dépressif non spécifié 47
3.5 SIGNES CLINIQUES 47
3.6 FORMES CLINIQUES.....50
3.6.1 FORMES EVOLUTIVES 50
3.6.1.1 Dépressions récurrentes brèves 50
3.6.1.2 Dépression chronique.....50
3.6.2 FORMES SELON L'INTENSITE.....50
3.6.2.1 Formes légères.....51
3.6.2.2 Formes moyennes.....51
3.6.2.3 Formes sévères.....51
3.6.3 FORMES SYMPTOMATIQUES 51
3.6.3.1 Dépressions anxieuses.....51
3.6.3.2 Dépressions mélancoliques.....51
3.6.3.3 Dépressions délirantes 51
3.6.3.4 Dépressions ralenties 51
3.6.3.5 Dépressions saisonnières.....52
3.6.3.6 Dépressions masquées 52
3.6.3.7 Dépression du sujet âgé 52
3.6.3.8 Dépression du post-partum.....52
3.6.3.9 Dépressions iatrogènes 52
3.7 ÉVALUATION PSYCHOMETRIQUE.....53
3.7.1 ÉCHELLES D'HETEROEVALUATION.....53
3.7.1.1 Échelle de dépression de Hamilton (Hamilton Depression Rate Scale HDRS) (1960) 53
3.7.1.2 Échelle d'évaluation de Montgomery et Asberg (Montgomery Asberg Depression Rate Scale MADRS) (1979).....53
3.7.1.3 Diagramme de Rufin et Ferreri (1984) 54

3.7.1.4 Échelles de ralentissement dépressif de Widlöcher et Jouvent 54
3.7.2 INSTRUMENTS D'AUTOEVALUATION 54
3.7.2.1 Échelle de Beck et al. (Beck Depression Inventory [BDI]) 54
3.7.2.2 Échelle d'autoappréciation de la dépression de Zung 54
3.7.2.3 Hospital Anxiety and Depressive Scale de Zigmond et Snaith (1983) 55
3.7.2.4 Questionnaire de Pichot 55
3.8 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DEPRESSION.....55
3.8.1 PRINCIPALES THEORIES NEUROCHIMIQUES DE LA DEPRESSION.....55
3.8.1.1 Théorie sérotoninergique 55
3.8.1.2 Théorie noradrénergiques.....55
3.8.1.3 Théorie dopaminergique 56
3.8.1.4 Dépression et protéine G 56
3.8.1.5 Dépression et facteur protéique de l'adaptation cellulaire 56
3.8.1.5.1 BDNF(brain derived neurotrophic factor) 56
3.8.1.5.2 CREB (AMPc response element binding protein) 56
3.8.2 THEORIES PSYCHOLOGIQUES 56
3.9 LES TRAITEMENTS DE LA DEPRESSION.....57
3.9.1 LES DIFFERENTES METHODES DE TRAITEMENTS 57
3.9.2 LES ANTIDEPRESSEURS 57
3.9.2.1 Classification 57
3.9.2.2 Mécanismes d'action 58
3.9.2.3 Les principaux antidépresseurs 58
3.9.2.3.1 Les inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (IMAO).....59
3.9.2.3.1.1 Mécanismes d'action 59
3.9.2.3.1.2 Les effets indésirables 59
3.9.2.3.1.3 Les interactions et contre-indications.....60
3.9.2.3.2 Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques 60
3.9.2.3.2.1 Mécanisme d'action 60
3.9.2.3.2.2 Les effets indésirables 60
3.9.2.3.2.3 Les interactions et contre-indications.....61
3.9.2.3.3 Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS).....61
3.9.2.3.3.1 Mécanisme d'action 62
3.9.2.3.3.2 Effets indésirables 62
3.9.2.3.3.3 Les interactions médicamenteuses et contre-indications 62
3.9.2.3.4 Les inhibiteurs mixtes de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (IRSNa) 62
3.9.2.3.4.1 Mécanisme d'action 63
3.9.2.3.4.2 Effets indésirables 63
3.9.2.3.4.3 Les interactions et contre-indications.....63
3.9.2.3.5 Les antidépresseurs spécifiques noradrénergiques et sérotoninergiques (NaSSA) 63
3.9.2.3.5.1 Le mécanisme d'action 63
3.9.2.3.5.2 Les effets indésirables 63
3.9.2.3.5.3 Les contre-indications et les interactions 64
3.9.2.3.6 Les antidépresseurs atypiques 64
3.9.2.3.6.1 Tianeptine (STABLON).....64
3.9.2.3.6.2 La Miansérine (ATHYMIL) 64
3.9.2.3.7 Agonistes des récepteurs de la mélatonine et antagonistes du sous type 5HT2c des récepteurs de la sérotonine. 65
3.9.2.3.8 Mécanisme d'action 65
3.9.2.3.8.1 Les effets indésirables 65

3.9.2.3.9 Les Interactions médicamenteuses et contre indications 65

4 ASPECT PHARMACOLOGIQUE DU MILLEPERTUIS 66

4.1 PRESENTATION DE LA DEMARCHE SCIENTIFIQUE 66
4.1.1 MATERIELS ET METHODES.....66
4.1.1.1 Essais réalisés *in vitro* 66
4.1.1.1.1 Les modèles utilisés 66
4.1.1.1.2 Les composants testés 67
4.1.1.2 Essais réalisés *in vivo*.....68
4.1.1.2.1 Les modèles animaux.....69
4.1.1.2.1.1 Les modèles testant la dépression.....69
4.1.1.2.1.2 Les modèles testant l'anxiété.....70
4.1.1.2.1.3 Autres modèles.....70
4.1.1.3 Essais cliniques 71
4.1.1.3.1.1 Recommandations méthodologiques pour la réalisation des essais cliniques 72
4.1.1.3.1.2 Choix des essais cliniques.....74
4.1.1.3.1.3 Extraits et spécialités utilisés dans les essais cliniques 75
4.2 RESULTATS DES ETUDES SCIENTIFIQUES REALISEES *IN VITRO*.....77
4.2.1 INHIBITION DES MONO AMINE OXYDASES A ET B 77
4.2.1.1 L'hypéricine 77
4.2.1.2 Autres constituants responsables de l'inhibition de la MAO 77
4.2.2 INHIBITION DE LA CATECHOL-O-METHYL TRANSFERASE.....78
4.2.3 ACTION SUR LA TYROSINASE, LA TYROSINE DECARBOXYLASE ET LA DOPAMINE-B-HYDROXYLASE 78
4.2.4 ACTION SUR LES SYSTEMES AMINERGIQUES.....79
4.2.4.1 Modification de la densité et de l'affinité des récepteurs centraux.....79
4.2.4.1.1 Récepteurs β-adrénergiques 79
4.2.4.1.2 Récepteurs sérotoninergiques 79
4.2.4.2 Inhibition de la recapture de neurotransmetteurs et rôle de l'hyperforine. 80
4.2.4.2.1 Inhibition de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine 80
4.2.4.2.2 Inhibition de l'activité d'autres neurotransmetteurs : GABA, L-glutamate 81
4.2.4.2.3 Mécanisme moléculaire de l'inhibition de la recapture synaptique 81
4.2.4.2.3.1 Hyperforine : un antagoniste non compétitif.....81
4.2.4.2.3.2 Liaison aux protéines de transport.....82
4.2.4.2.3.3 Hyperforine et canaux sodiques.....84
4.2.4.2.3.4 Hyperforine et vésicules synaptiques.....85
4.2.5 ACTION SUR LES RECEPTEURS CENTRAUX 86
4.2.5.1 Inhibition des recepteurs aux benzodiazépines : rôle de l'amentoflavone 86
4.2.5.2 Inhibition de la fixation sur les récepteurs opiacés 87
4.2.5.2.1 Récepteurs μ, κ et δ 87
4.2.5.2.2 Récepteurs σ et hypéricine.....87
4.2.5.3 Autres récepteurs 88
4.2.6 MECANISMES IMPLIQUANT LES CYTOKINES 89
4.2.7 CONCLUSION SUR LES ETUDES REALISEES *IN VITRO*.....90
4.3 RESULTATS DES ETUDES SCIENTIFIQUES REALISEES *IN VIVO*.....92
4.3.1 ETUDE DE BIODISPONIBILITE CHEZ L'ANIMAL 92
4.3.1.1 Biodisponibilité de l'hyperforine 92

4.3.1.2 Biodisponibilité de l'hypéricine 92
4.3.1.3 Résultats des études comportementales 93
4.3.1.3.1 Résultats des modèles testant l'activité antidépressive 93
4.3.1.3.1.1 Le test de la nage forcée 93
4.3.1.3.1.2 Le test de l'apprentissage de l'impuissance 93
4.3.1.3.1.3 Le test de la suspension par la queue 94
4.3.1.3.1.4 Le réflexe de Bezold-Jarisch 94
4.3.1.3.2 Résultats des modèles testant l'anxiété 95
4.3.1.3.2.1 Le test du labyrinthe suspendu 95
4.3.1.3.2.2 Le comportement d'exploration 95
4.3.1.3.3 Résultats des autres modèles 95
4.3.1.3.3.1 Modèle testant l'analgésie 95
4.3.1.3.3.2 Modèle testant la température corporelle 96
4.3.1.3.3.3 Le sommeil induit par la kétamine 96
4.3.1.3.3.4 Le syndrome réserpinique 96
4.3.1.3.3.5 Les mouvements compulsifs de la tête 97
4.3.1.3.3.6 Comportement induit par la L-Dopa 97
4.3.1.3.3.7 Comportement induit par l'apomorphine 97
4.3.2 CONCLUSION SUR LES ETUDES REALISEES *IN VIVO* 98
4.4 RESULTATS DES ETUDES CLINIQUES 99
4.4.1 MILLEPERTUIS ET DEPRESSION LEGERE A MODEREE 99
4.4.1.1 Millepertuis contre placebo 99
4.4.1.2 Millepertuis contre Amitriptyline 100
4.4.1.3 Millepertuis contre Imipramine 101
4.4.1.4 Millepertuis contre fluoxétine 102
4.4.2 MILLEPERTUIS ET DEPRESSIONS MAJEURES OU SEVERES 102
4.4.2.1 Millepertuis contre placebo 102
4.4.2.2 Millepertuis contre imipramine 103
4.4.2.3 Millepertuis contre fluoxétine 103
4.4.2.4 Millepertuis contre paroxétine 104
4.4.2.5 Conclusion sur les essais cliniques 105

5 PARTIE 4 EFFETS INDESIRABLES ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES 106

5.1 EFFETS INDESIRABLES 106
5.1.1 ETUDES CLINIQUES 106
5.1.1.1 Etudes millepertuis contre placebo 106
5.1.1.2 Etudes millepertuis contre antidépresseurs 107
5.1.1.3 Millepertuis et toxicité cardiaque 107
5.1.2 MILLEPERTUIS ET PHOTOTOXICITE 108
5.1.3 EFFETS INDESIRABLES RAPPORTES DANS LA LITTERATURE 110
5.1.3.1 Effets centraux 110
5.1.3.2 Troubles sexuels 110
5.1.3.3 Autres effets indésirables 110
5.1.4 MILLEPERTUIS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT 111
5.1.4.1 Etudes animales 111
5.1.4.2 Cas cliniques 111
5.1.4.3 Toxicité, génotoxicité et surdosage 112
5.2 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES 113

5.2.1 RAPPELS SUR LES DIFFERENTS TYPES D'INTERACTIONS 113
5.2.2 LES INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES 113
5.2.2.1 Action du millepertuis sur l'activité des cytochromes 113
5.2.2.1.1 Rappels sur les cytochromes 113
5.2.2.1.2 Induction des cytochromes par le millepertuis 114
5.2.2.1.3 Millepertuis et cytochrome 3A4 114
5.2.2.1.3.1 Action sur le pregnane X receptor 115
5.2.2.1.3.2 Induction du CYP 3A4 modulée par l'hyperforine 115
5.2.2.1.4 Millepertuis et cytochromes 1A2, 2C9 et de 2D6 116
5.2.2.2 Action sur la glycoprotéine P (Pgp)/MDR-1 116
5.2.2.2.1 Millepertuis et glycoprotéine P 116
5.2.2.3 Les différentes interactions rapportées 117
5.2.2.3.1 Interaction avec la ciclosporine 117
5.2.2.3.2 Interaction avec les anticancéreux 118
5.2.2.3.2.1 Interaction avec l'irinotecan 118
5.2.2.3.2.2 Interaction avec l'imatinib 118
5.2.2.3.3 Interaction avec la digoxine 118
5.2.2.3.4 Interaction avec les anticoagulants oraux 119
5.2.2.3.5 Interaction avec les antirétroviraux 119
5.2.2.3.6 Interaction avec les inhibiteurs calciques 120
5.2.2.3.6.1 Interaction avec la nifédipine 120
5.2.2.3.6.2 Interaction avec le vérapamil 120
5.2.2.3.7 Interaction avec les contraceptifs oraux 120
5.2.2.3.8 Interaction avec les statines 121
5.2.2.3.9 Interaction avec le midazolam 121
5.2.2.3.10 Interaction avec la théophylline 121
5.2.2.3.11 Exception : la carbamazepine 122
5.2.3 LES INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES 122
5.2.3.1 Le syndrome sérotoninergique 122
5.2.3.1.1 Interaction avec les ISRS 122
5.2.3.1.2 Interaction avec les autres antidépresseurs 123
5.2.3.1.2.1 Interaction avec les antidépresseurs tricycliques 123
5.2.3.1.2.2 Interaction avec les IMAO 123
5.2.3.1.3 Interaction avec les triptans 124
5.2.4 AUTRES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES 124
5.2.4.1.1 Interactions avec les anesthésiques 124
5.2.4.1.2 Interaction avec les agents thyroïdiens 124
5.2.5 THESAURUS DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES 124
5.2.5.1 Associations contre indiquées 124
5.2.5.2 Associations déconseillées 126
5.2.5.3 Associations avec précaution d'emploi 126
5.2.5.4 Associations à prendre en compte 126

6 CONCLUSION GENERALE 127

7 BIBLIOGRAPHIE 128

1 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. Depuis 2002, il bénéficie d'une indication officielle dans le traitement des manifestations dépressives légères et transitoires.

En effet, La dépression est une affection fréquente dont la prévalence sur 1 an varie entre 5 et 15 %, suivant les études faites en population générale. Ses conséquences médicales, sociales et économiques constituent un problème majeur de santé publique.

La dépression est une pathologie polymorphe qui s'exprime sous diverses formes se différenciant par leur degré de sévérité, le nombre de symptômes présents, la durée de l'épisode dépressif ou encore les répercussions sur la vie quotidienne.

Le millepertuis est-il vraiment efficace dans la dépression, même dans les formes sévères? Quels sont les principes actifs et leurs mécanismes d'action ? Quelles sont les doses thérapeutiques? Son utilisation est-elle vraiment sans risque et quelles sont les interactions médicamenteuses identifiées? Quelle est la place du millepertuis parmi les autres antidépresseurs? Le millepertuis mérite t-il vraiment toute l'attention qu'on lui porte?

1.1 Le millepertuis : *Hypericum perforatum*

1.2 Historique

1.2.1 Origines du nom

1.2.1.1 Étymologie

[1] [2] [3]

Selon la nomenclature scientifique binaire utilisée de nos jours le millepertuis est nommé *Hypericum perforatum*.

On retrouve dans la littérature plusieurs versions sur les origines étymologiques de ce nom.

Le mot *Hypericum* viendrait du grec hupereikon se traduisant par hupo « sous » et ereikê « Erica arborea L. » qui est une espèce de Bruyère arborescente. Ainsi, le millepertuis partagerait l'habitat des bruyères en vivant sous celle-ci.

Certains botanistes pensent que son nom serait issu de hyper (sur) et eikon (image ou statue) car il était fréquent de trouver du millepertuis poussant au pied des statues.
Et d'autres ont trouvé son origine dans hypericon (nom d'une plante de la même famille trouvée dans les œuvres de Pline).

Quant au nom *perforatum*, il proviendrait du latin perforare qui signifie perforer ou trouer. En effet, par transparence, les feuilles semblent être percées de petits trous correspondant à la présence de poches sécrétrices. Ce caractère de la plante est aussi à l'origine du nom français millepertuis qui vient de mille et pertuis, pertuis signifiant en ancien français trouer.

1.2.1.2 Autres noms de la plante

[1] [4] [5] [6]

Connue depuis l'antiquité, de nombreux noms lui ont été donnés dans la culture populaire. En France, on le connait sous des noms vernaculaires inspirés par son aspect (Millepertuis perforé, Herbe-à-mille-trous, Herbe-percée, Trucheron jaune…), ses propriétés (Herbes-aux-brûlures, Herbes-aux-piqûres)…

Ainsi, au moyen âge, il était connu sous le nom de « chasse diable » ou encore « herbe de la saint Jean ». Selon la légende, il permettait d'éloigner les mauvais esprits. Ses fleurs s'épanouissent autour du solstice d'été et sont cueillies à la saint Jean. Les bouquets ainsi formés étaient suspendus dans les maisons au-dessus des images pieuses. L'année suivante ces bouquets chargés de maléfices et mauvais esprits étaient brulés aux feux de la saint Jean nouvelle. Pour d'autres auteurs, le nom herbe de la saint Jean remonterait au VIème siècle et serait lié à la vénération de saint Jean Baptiste. L'extrait rouge issu des feuilles symboliserait le sang du saint qui fut décapité sur ordre d'Hérode Antipas.

Dans les autres pays d'Europe, le millepertuis possède aussi de nombreuses dénominations populaires issues des anciens usages. Il est appelé Johanniskraut en allemand et Saint John's wort en anglais.

1.2.2 Usages historiques du millepertuis

[1] [7] [8] [9] [10]

Depuis l'antiquité, il est utilisé en thérapeutique populaire en particulier pour des propriétés purgatives, antibilieuse, diurétique ainsi que pour soulager les douleurs de sciatiques. Il a même été cité dans les ouvrages de Dioscoride.

Au Moyen Age, il devient très populaire et on l'utilise dans toutes sortes de maux que ce soit en externe (brûlures, ulcérations, plaies…) ou par voie générale (crise de goutte, rhumatismes, vermifuges, régulateur des règles…).

Il est aussi très utilisé dans des pratiques occultes ou ésotériques telles que l'exorcisme et comme dit précédemment pour protéger du malin.

C'est à partir du XIVème siècle qu'il acquiert sa réputation de plante vulnéraire et est reconnu médicalement. Cette propriété suit la théorie des signatures, en effet les feuilles paraissent perforées et la plante renferme un suc rougeâtre. Elle serait donc capable de traiter plaies et brûlures. C'est aussi à cette époque que l'on commence à citer le millepertuis dans le traitement de la « manie » et de la « mélancolie ».

1.3 Aspects botaniques

1.3.1 Place dans la classification

[1] [4] [11] [12]

La classification utilisée de nos jours est la classification APG (Angiosperms Phylogeny Group), elle est basée sur les travaux de Cronquist ainsi que sur des études phylogénétiques et moléculaires. Ces dernières ont permis de faire évoluer cette classification.

La place actuelle du Millepertuis dans la classification est la suivante :

<u>Embranchement :</u> Spermaphytes (plantes à graines)

<u>Sous embranchement :</u> Angiospermes (plantes à fleurs)

<u>Classe :</u> Eudicots (plantes à fleurs pourvues d'un embryon avec 2 cotylédons et d'un pollen triaperturé)

<u>Sous classe :</u> Rosidées (Eudicotylédones supérieures dyalipétales)
Ici on se situe dans le groupe des Eurosidées I (rosidées hypogynes, gamocarpellées)

Ordre : Malpighiales

On retrouve comme caractéristiques principales dans cet ordre des feuilles généralement simples, l'ovaire est très fréquemment triloculaire à styles libres, les fleurs sont obdiplostémones et parfois méristémones et il est possible de trouver la présence de glandes ou de disques nectarifères.

1.3.2 Famille : Hypéricacées (Clusiacées)

[1] [11] [12] [13]

Cette famille renferme des plantes herbacées parfois un peu ligneuses dans leur partie inférieure. Elles sont vivaces ou bisannuelles. Leurs fleurs sont jaunes, régulières, en panicule ou en corymbe, rarement solitaires. On décrit environ 240 espèces d'Hypéricacées se développant dans les zones tempérées et chaudes du globe.

La fleur est de type 5 rarement 4. Le calice comporte cinq sépales libres ou cohérents à la base et persistant après la floraison. La corolle est composée de cinq pétales libres et tordus les uns sur les autres dans le bouton (préfloraison chiffonnée). Elle comporte 3 ou 5 lames staminales divisées chacune en un grand nombre d'étamines paraissant regroupées en 3 à 5 faisceaux. Les étamines sont soudées entre elles à la base du filet. L'ovaire porte 3 ou 5 styles libres terminés chacun par un stigmate renflé.

Les feuilles renferment une essence localisée dans de petites poches visibles par transparence. Elles sont entières, opposées, rarement verticillées.

Le fruit est divisé en 3 à 5 loges et s'ouvre par 3 à 5 valves séparant les cloisons ; plus rarement il peut être sans loges ou formé d'une base constituée par la réunion de 3 carpelles devenus charnus.

La graine est sans albumen et contient une plantule non courbée.

1.3.3 Genre : *Hypericum*

Ce genre renferme 160 espèces, quelques unes sont ornementales. On les retrouve principalement dans des zones tempérées et chaudes.

Ces plantes sont vivaces ou pluriannuelles.

Les fleurs s'épanouissent au petit matin parfois la nuit. Généralement, elles ne durent qu'un jour sauf par temps humide et frais.

Les caractéristiques de ce genre sont :

- Des fleurs à cinq sépales égaux ou presque, et cinq pétales étalés
- Trois lames staminales divisées en de nombreuses étamines de façon à former dans la fleur trois faisceaux d'étamines réunies par la base du filet
- Un ovaire à trois styles
- L'absence de lames glanduleuses en forme de pétales entre les étamines et le pistil
- Un fruit divisé en trois loges et s'ouvrant jusqu'à la base par trois valves

1.3.4 Espèce : *Hypericum perforatum*

1.3.5 Caractéristiques de la plante

[1] [3] [14] [15]

Le millepertuis est originaire d'Europe, d'Afrique du nord et du Moyen Orient. Il se développe aujourd'hui spontanément un peu partout en Afrique, Asie, Australie et Amérique du nord.

Il apparait dans des terrains à sol pauvre ou calcaire, des zones incultes telles que des champs abandonnés, des bordures de routes ou de voies ferrées ainsi que dans les prairies sèches et ensoleillées. On peut aussi le trouver en montagne à une altitude inférieure à 1600 m.

1.3.5.1 Caractéristiques générales

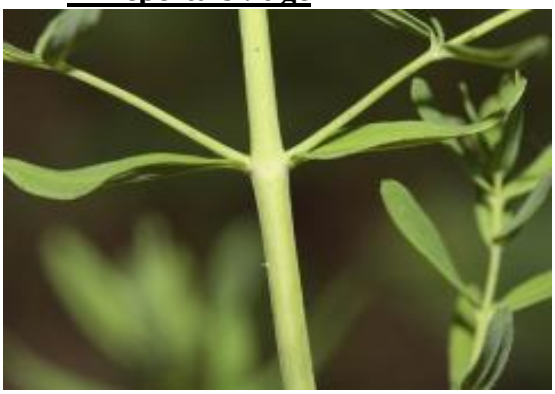
[15] [16] [17]

Le millepertuis est une plante herbacée vivace ou bisannuelle pouvant mesurer de 30 à 100cm de haut. La tige cylindrique et ligneuse, est dressée et ramifiée, juteuse, glabre et glanduleuse vers le sommet. On retrouve sur cette tige deux lignes longitudinales et saillantes. Il présente des tiges ou pousses feuilletées presque toute l'année et se multiplie par des bourgeons qui naissent sur les racines ou sur des tiges souterraines.

Millepertuis: plante complète

Millepertuis : inflorescence

Millepertuis : tige



1.3.5.1.1 La feuille

Les feuilles sont petites (15 à 20 mm de long en moyenne), sessiles, ovales oblongues et non stipulées. De couleur vert foncé, on peut voir apparaître par transparence de nombreuses ponctuations sur toute la surface de la feuille, il s'agit des poches sécrétrices.

Sur le bord du limbe, on retrouve des ponctuations noires, amas cellulaires envahis de pigments. Une odeur aromatique se dégage au froissement de ces feuilles.

Feuille de millepertuis:

1.3.5.1.2 La fonction sécrétoire

Il existe deux types de poches sécrétrices : les poches schizogènes et les poches schizolysigènes. Dans le millepertuis, on retrouve les poches schizogènes. Il s'agit de cellules parenchymateuses se divisant en 4 par 2 cloisonnements successifs perpendiculaires l'un à l'autre. Un méat central se forme et s'agrandit à mesure que les cellules de la paroi se multiplient par des cloisons radiales. L'essence sécrétée par des cellules se déverse dans la poche.

Quant aux poches schizolysigènes, les débuts de leur formation sont identiques à celle des poches schizogènes. Les cellules se divisent ensuite tangentiellement. Ensuite, les cellules les plus internes se désagrègent. On peut retrouver ce type de poches dans la famille des Rutacées.

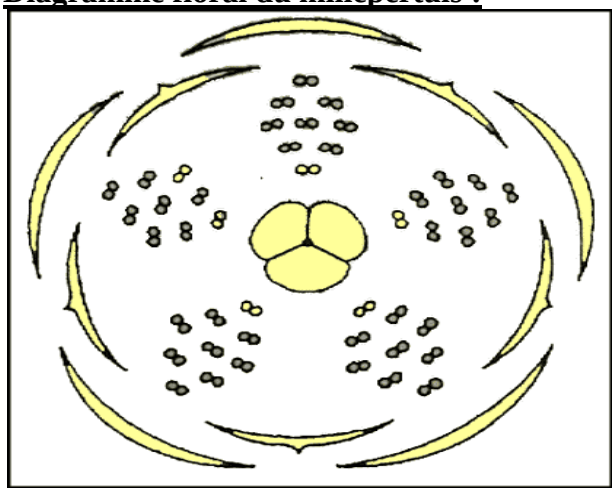
Ces poches contiennent chacune une goutte d'huile essentielle. [18] [19]

1.3.5.1.3 La fleur

[3] [5] [20] [21]

La période de floraison se situe entre mai et septembre avec un pic au moment du solstice d'été. Ces fleurs se développent en grappe corymbiforme, elles sont larges (2 à 3,5 cm) et régulières et situées à l'extrémité de la tige. La corolle est de type 5. Elle compte 5 pétales (très rarement quatre) libres et tordus les uns sur les autres dans le bouton floral (préfloraison chiffonée). Le calice est lui aussi de type 5. Les sépales au nombre de 5 sont libres ou soudés vers leur base, lancéolés à l'apex acuminé et bordés de poches sécrétrices noires. Les pétales jaunes d'or sont jusqu'à 3 fois plus grand que les sépales. De forme ovale, ils sont asymétriques avec un bord entier et un bord denté. Ils sont bordés poches sécrétrices noires. L'androcée est méristémone, trois ou cinq lames staminales qui se divisent en de nombreuses étamines jaunes soudées entre elles par la base de leur filet. Le gynécée est composé de 3 carpelles surmonté de styles rouges terminés chacun par un stigmate renflé.

Diagramme floral du millepertuis :



Formule floral :

4-5 S + 4-5 P + n (en 3-5 faisceaux) E + (3-5) C. Ovaire supère à 3-5 loges, 3-5 styles.

1.3.5.1.4 Le fruit

Le fruit est une capsule ovoïde irrégulièrement boursouflée. Elle fait 3 fois la longueur des sépales persistant. C'est une capsule septicide (formation de fentes longitudinales entrainant le clivage de la paroi des cloisons ou septums séparant les loges) ouverte par 3 valves. Les graines sont dépourvues d'albumen et renferment une plantule non courbée.

Fruit mûr du millepertuis:

1.4 La drogue végétale

1.4.1 Définition

[14][22]

La drogue végétale correspond à la partie utilisée du végétal. Il peut s'agir de la plante entière ou d'une partie de la plante, d'algues, de champignons, de lichens entiers, fragmentés ou coupés, à l'état frais ou à l'état sec. Elle peut être issue de plantes de culture ou sauvages. Elle est définie avec précision par une dénomination scientifique binaire. Des conditions appropriées de collecte, de culture, de récolte, de stockage, de séchage et de fermentation sont nécessaire pur garantir sa qualité. L'identification se fait grâce à une observation et une description macroscopique et microscopique et par identification chimique (notamment chromatographie sur couche mince) ; chaque drogue végétale doit satisfaire aux exigences mentionnées dans les monographies des pharmacopées européenne ou française en matière de définition, identification, essai et dosage.

En ce qui concerne le millepertuis, on en utilise les sommités fleuries récoltées en périodes de floraison. Elles sont ensuite séchées en bouquets.

1.4.2 Description

Ces sommités sont entières ou fragmentées, elles contiennent au minimum 0,08% d'hypéricine totales exprimées en hypéricine calculée par rapport à la drogue séchée. On peut parfois retrouvée de rares fruits murs (capsule triloculaire sèche) et des graines presque noires, ponctuées, finement longitudinalement, cylindriques ou triangulaires.

Les fleurs jaunes à jaune-brun disposées en grappes corymbiformes au sommet de la tige sont caractéristiques. Les pétales sont caractérisés par des ponctuations foncées ou des stries qui correspondent aux poches sécrétrices. Les sépales lancéolés aigus sont deux fois plus longs que les ovaires à la floraison. Les nombreuses étamines (50 à 60 par fleurs) sont soudées en trois faisceaux. Les feuilles vert clair à vert-brun, ovoïdes-elliptiques, souvent plissées et ridées, sont entières, glabres et possèdent des ponctuations noires visibles par transparence (poches sécrétrices) et, sur les bords, des poils glanduleux noirs. Les fragments de tiges jaune-vert, ronds, sont creux et présentent souvent deux côtes longitudinales opposées.

1.4.3 Identification, essai et dosage

La drogue végétale doit répondre aux exigences de la monographie du millepertuis à la septième édition de la pharmacopée (voir annexe)

1.4.4 Sources d'obtention

[13] [23] [24]

1.4.4.1 Culture et cueillette

Le millepertuis fait l'objet de cultures dans de nombreuses régions tempérées à travers le monde.

Mais, le millepertuis est en grande partie cueilli dans la nature sans avoir fait l'objet de culture.

En France les besoins en millepertuis sont couverts en majorité par les cultures de l'Europe de l'Est, il est cependant cultivé en France.

On peut réaliser une récolte mécanique du millepertuis avec une faucheuse autochargeuse ou une ensileuse. La hauteur de la coupe doit être réglée à 20 centimètres du sol afin de ne pas récolter les parties trop ligneuses de la tige. La cueillette artisanale se fait au sécateur.

1.4.4.2 Variétés de millepertuis

[25]

Il existe quatre variétés d'*Hypericum perforatum* destinées à la production commerciale du millepertuis :

- *Hypericum perforatum* « New Stem» ou « Anthos » : il est de hauteur plus uniforme que les autres variétés et permet donc une récolte mécanisée plus facile, de plus il est résistant aux maladies.
- *Hypericum perforatum* « Elixir » : il possède une concentration forte en hypéricine.
- *Hypericum perforatum* « Topaz» : il produit des fleurs plus grosses que celles des autres variétés. C'est la variété polonaise.
- *Hypericum perforatum* « Helos » : il possède une meilleure résistance à l'anthracnose (maladie fongique) que les autres variétés.

En France, la culture du millepertuis est réalisée sans sélection de variétés.

1.4.4.3 Sols

Le millepertuis est cultivé dans des sols neutres à légèrement acides.

Il doit être cultivé dans des sols secs et ensoleillés, la plante n'aime pas l'humidité.

1.4.4.4 Récolte

La récolte doit se faire au début de la floraison, quand 20 à 25% des plantes sont fleuries et que la teneur en hypéricine est la plus forte entre fin mai et fin juillet.

On récolte les sommités florales et les feuilles.

1.4.4.5 Rendement

Il est possible de réaliser la première année de culture une coupe et éventuellement une deuxième si les plantes repoussent avec une floraison tardive.

La deuxième année, deux coupes sont possibles.

Le rendement pour 2 coupes est de :

- 6 tonnes par hectare de parties aériennes fraîches
- 2 tonnes par hectare de parties aériennes sèches.

1.4.4.6 Séchage et conditionnement

Les sommités florales et les feuilles du millepertuis doivent alors être hachées puis séchées, juste après la récolte à l'obscurité et à une température de 30 à 45°C pendant 3 à 7 jours.

Les plantes sont ensuite conditionnées et emballées dans des sacs de polyéthylène de grade alimentaire et protégées de la lumière.

1.4.5 Composition chimique

[26] [27] [28] [179]

Les constituants les plus intéressants de la sommité fleurie d' H. *perforatum* sont des dérivés de dianthrones, hypéricine et pseudohypéricine, des dérivés acylés du phloroglucinol, dont l'hyperforine, à propriétés antibactériennes ainsi que des flavonoïdes abondants pour lesquels la participation à l'action sédative est controversée. La drogue renferme de 0,05 à 0,3 % de pigments type hypéricine, la pseudohypéricine étant majoritaire. Parmi les flavonoïdes, jusqu'à 4 %, l'hypéroside majoritaire est accompagné d'autres dérivés du quercétol (rutoside, isoquercitrine, glucuronyl-3-quercétol, quercitrine) et d'amentoflavone Le millepertuis renferme d'autres composés phénoliques tels que des tanins et dérivés catéchiques, des dérivés d'acides phénols.

Les différents constituants chimiques présents dans le millepertuis ont pu être identifiés par les différentes techniques analytiques actuelles telles que la C.L.H.P (chromatographie liquide haute performance) couplée à la spectrométrie de masse.

1.4.5.1 Les phloroglucinols

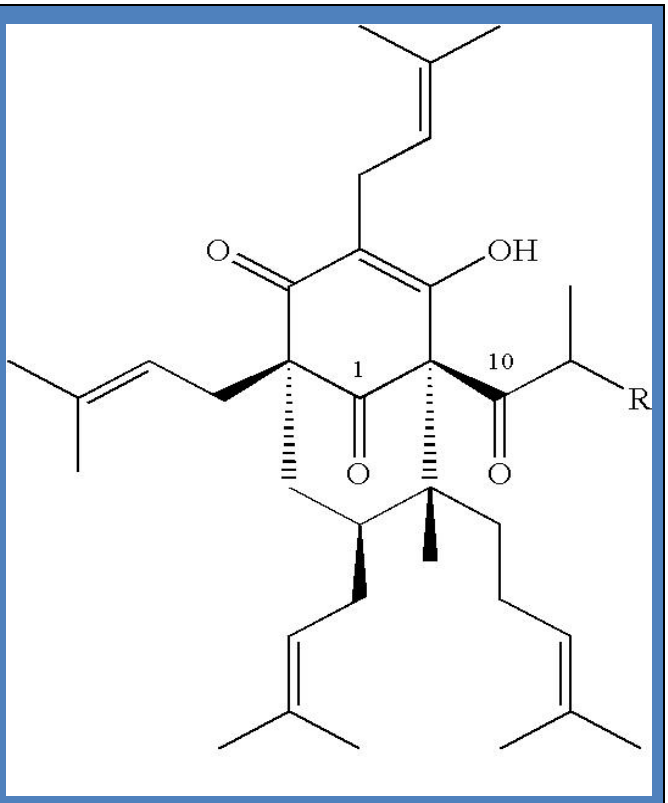
Les dérivés du phloroglucinol sont caractéristiques de la famille des Hypéricacées mais ils apparaissent également chez les Cannabinacées, les Euphorbiacées, les Rosacées et chez quelques fougères.

Chez *Hypericum 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 varie de 2% dans les fleurs à 4,5% dans les fruits non mûrs et à 4,4 % 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'hydropéroxycadiforine, issue des feuilles et de la tige du millepertuis. Elle assemble un groupement sesquiterpène sur l'hyperforine et sa concentration ne serait que de 0,0006 %.

L'hyperforine, lipophile, se dégrade rapidement au contact de la chaleur ou de la lumière. Cependant, certains procédés d'extraction permettent de la conserver.

	
	R
hyperforine	H
adhyperforine	CH3

1.4.5.2 Les naphtodianthrones

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.

L'émodol-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 pseudoprotohypéricine.

Ces proto-dérivés sont ensuite convertis, sous l'influence de la lumière, en composés stables, l'hypéricine et la pseudohypéricine.

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

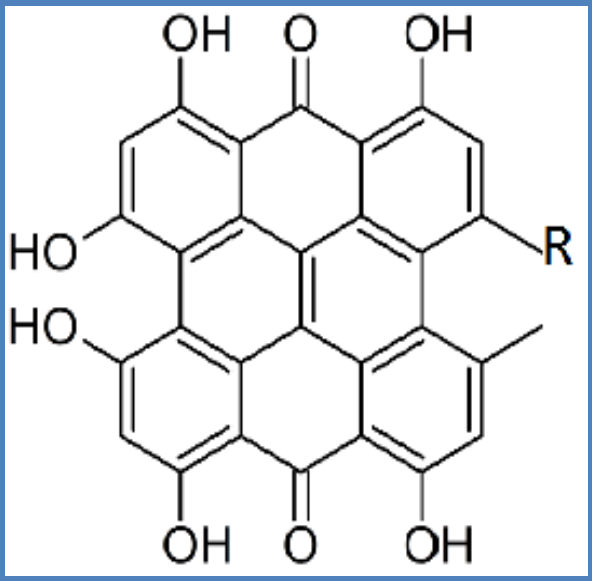
La concentration de l'hypéricine et de la pseudohypéricine dans la plante va de 0,03 à 0,3 % selon le stade de développement du millepertuis. La pseudohypéricine est la plus importante des naphthodianthrones d'*Hypericum perforatum* avec une teneur 2

à 4 fois plus forte que l'hypéricine. 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 (soit environ 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*.

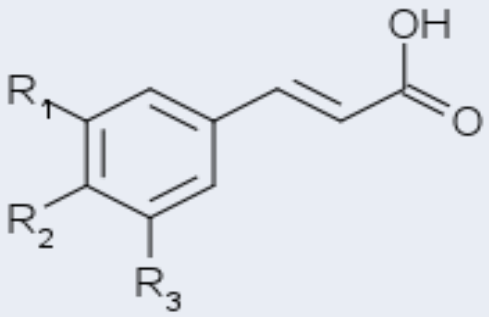
Il a été constaté que la concentration dans la plante du principe actif cicatrisant, l'hypéricine, diminue avec l'altitude, elle passe de 0,6% dans les plantes poussant en plaine à 0,05% dans celles poussant en montagne.

	
	R
hypéricine	H
pseudohypéricine	CH3

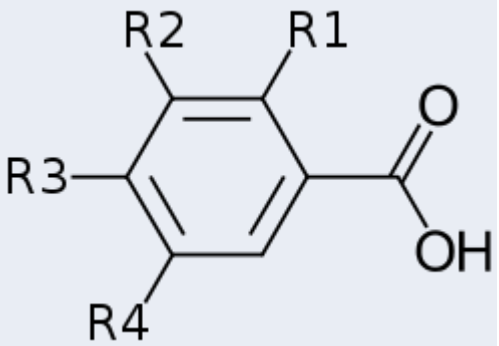
1.4.5.3 Les phénols et polyphénols

1.4.5.3.1 Acides phénols

Un acide-phénol (ou acide phénolique) est un composé organique possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. Cette classe est représentée par des esters de l'acide hydroxycinnamique qui ont une structure de base de type C6-C3. Parmi eux on retrouve : l'acide p-coumarinique, l'acide férulique et l'acide caféique. L'acide chlorogénique (un acide caféylquininique) a été détecté mais sa concentration n'excède pas 1%.

Acides hydroxycinnamiques				
	R1	R2	R3	Formule
acide paracoumarique	H	OH	H	
acide caféique	OH	OH	H	
acide férulique	OCH3	OH	H	

Parmi ces acides-phénols, on retrouve aussi des esters de l'acide hydroxybenzoïque avec une structure de base de type C6-C1 comme l'acide vanillique et l'acide p-hydroxybenzoïque.

Acides hydroxybenzoïques					
	R1	R2	R3	R4	Formule
Acide parahydroxybenzoïque	H	H	OH	H	
acide vanillique	H	OCH3	OH	H	

Plus récemment des travaux sur les composés phénoliques présents dans le millepertuis ont permis de mettre en évidence de la présence de nouvelles molécules :

- L'acide protocatéchique (acide 3,4-dihydroxybenzoique)
- L'acide 3-O-[Z]-p-coumarylquinique
- L'acide cryptochlorogénique (acide 4-O-[E]-caféylquinique)
- L'acide néochlorogénique (acide 3-O-[E]-caféylquinique)
- L'acide 3-O-[E]-p-coumarylquinique

1.4.5.3.2 Flavonoïdes

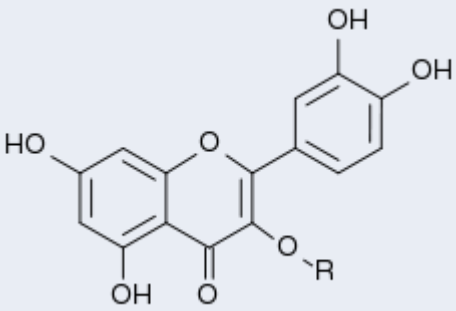
Les flavonoïdes sont des pigments responsables de la coloration des fleurs et des fruits. Ils couvrent une large gamme de couleur allant du rouge à l'ultraviolet en passant par le jaune. Ils sont présents le plus souvent sous la forme soluble d'hétérosides (Les hétérosides sont des molécules nées de la condensation d'oses et de substances non glucidiques appelées aglycones ou génines). Concernant leur structure chimique on retrouve une structure de base de type C6-C3-C6.
Les flavonoïdes sont abondants dans toute la plante et en particulier dans les sommités fleuries. On estime leur teneur entre 2 et 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 %).

On retrouve principalement des hétérosides de la quercétine :

- Hypéroside=quercétine-3-O-β-D-galactoside (2 à 4%)
- Rutoside= rutine= quercétine-3-O-rutinoside (2 à 3%)
- Isoquercitroside= isoquercitrine= quercétine-3-O-β-D-glucoside (0,5 à 0,8%)
- Quercitroside= quercitrine= quercétine-3-O-α-L-rhamnoside (0,2 à 0,4%)
- Miquélianine= quercétine-3-O-β-D-glucuronide (0,2 à 0,5%)

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.

flavonoïdes		
	R	Formule
Quercétol	H	
Quercitroside	O-rhamnosyl	
Hypéroside	O-β-D-galactosyl	
Isoquercitroside	O-β-D-glucosyl	
3-robinosidequercétol	Quercétine-3-O-β-glucuronide	
Rutoside	O-β-D-rutinosyl	

D’autres hétérosides sont aussi présents :

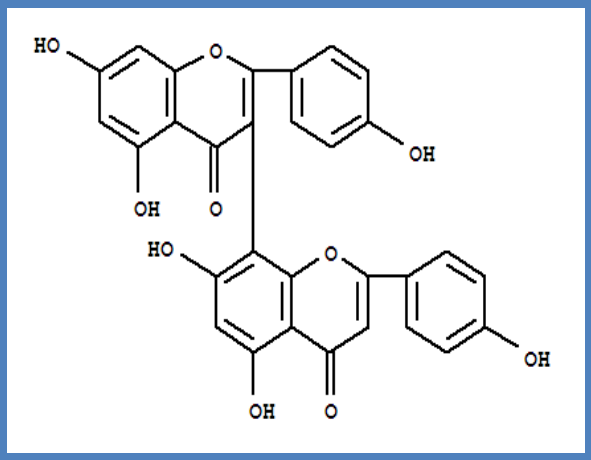
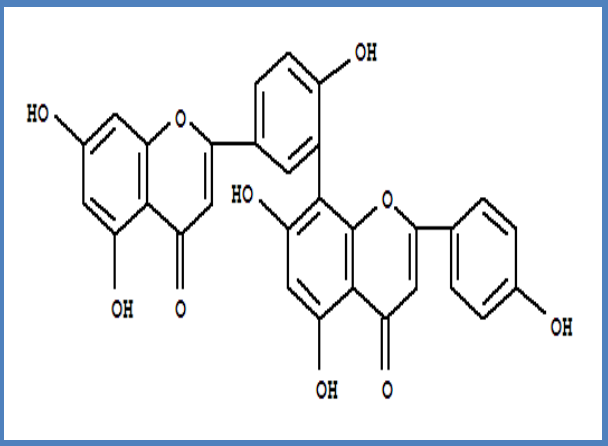
- Isoorientine= 6β-glucosyllutéoline
- anthocyanidine-3-O-α-L-rhamnoside
- Astilbine=2R, 3R-dihydroquercétine-3-O-α-L-rhamnoside
- Guaijaverine= quercétine-3-O-α-L-arabinopyranoside
- Quercétine-3-O-(2’’-acétyl)-β-D-galactoside

On retrouve également de la quercétine en faible quantité, cette présence est surement liée à l’hydrolyse des hétérosides de quercétine. On peut aussi trouver du kaempférol, de la myrcétine ou de la lutéoline.

1.4.5.3.3 Biflavonoïdes

Ce groupe renferme deux représentants retrouvés majoritairement dans les fleurs et les boutons floraux :

- La biapigénine (0,1 à 0,5%)
- L’amentoflavone (0,01 à 0,05%)

Biagenine	Amentoflavone
	

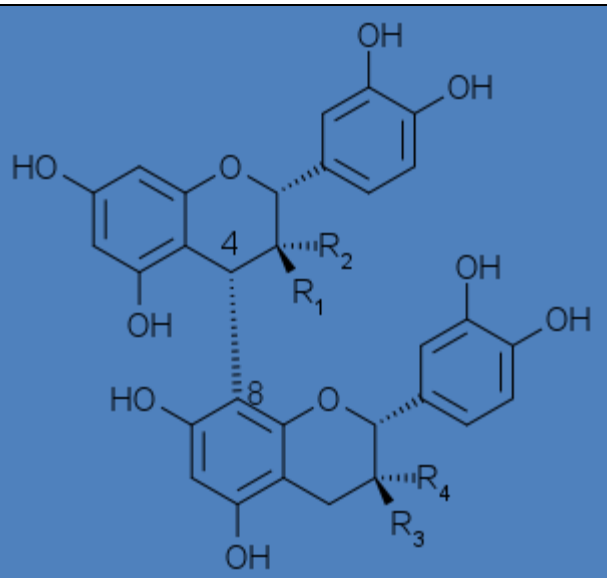
1.4.5.3.4 Tanins et proanthocyanidines

Les tanins sont des substances polyphénoliques de structure variée, de saveur astringente, ayant la propriété de tanner la peau. Ils se présentent sous la forme d'hétérosides une structure de base de type C6-C3-C6.

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 dérivant de deux précurseurs. Les précurseurs biogénétiques sont identifiés comme la catéchine et l'épicatéchine (flavane-3, ols). Il a était isolé la procyanidine B2 dimérique.

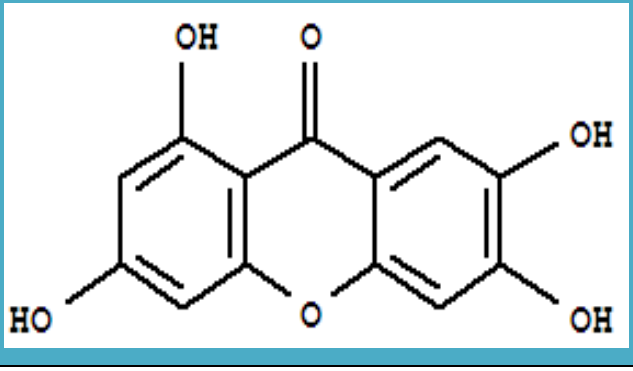
Les proanthocyanidines ont des effets antimicrobiens et antiviraux mais aucune activité antidépressive n'a été mise en évidence. Les procyanidines B2 et C1 solubilisent l'hypéricine et la pseudohypéricine.



	R1	R2	R3	R4
procyanidines B2	H	OH	H	OH

1.4.5.3.5 Xanthones

On retrouve ces composés chez plusieurs espèces d'Hypéricum. Ce sont des constituants typiques de la famille des Hypéricacées. Une trace de xanthones est présente dans les tiges fleuries du millepertuis, il s'agit de la 1,3,6,7-tétrahydroxyxanthone. Dans les racines se trouve de la kielcorine en faible quantité à une teneur estimée à 0,01%.

1,3,6,7-tétrahydroxyxanthone


1.4.5.4 L'huile essentielle

Le millepertuis présente des canaux sécréteurs dans les tiges et les racines, ainsi que des poches sécrétrices d'huile essentielle dans les feuilles et les fleurs. L'huile essentielle est localisée également dans la cuticule des fruits.

L'huile essentielle de millepertuis contient une quarantaine de constituants identifiés La plante fournit environ 0,6 à 3 ml/kg d'huile essentielle. Elle provient des poches schizogènes présentes au niveau des feuilles et des pétales. Les substances renfermées dans l'huile essentielle peuvent être obtenues par distillation.

On y trouve notamment :

- Des monoterpènes : α-pinène, β-pinène, myrcène, limonène, α-terpinol ou géraniol
- Des sesquiterpènes : caryophyllène et humulène
- Des hydrocarbures et des alcools à longue chaine : méthyl-2-octane et méthyl-2-décane, n-undécane et n-nonane, alcanols en C24, C26 et C28 et C16 et C29 octanes. Cette série de composés provient probablement des surfaces épidermiques et des systèmes de membranes.

Après la distillation, les composés majoritaires sont le méthyl-2-octane et l'α-pinène avec des teneurs respectives de 16,4% et 10,6%.

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

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

La teneur en huile essentielle varie selon les parties de la plante, en effet elle est de 1,0‰ dans les feuilles fraîches et de 2,2‰ dans les fruits.

L'huile essentielle de millepertuis est reconnue pour sa capacité calmante. Elle peut servir d'agent analgésique en cas de plaies accompagnées de douleurs intenses. Elle est notamment utilisée en application dans le traitement des coups de soleil des rougeurs et des prurits.

1.4.5.5 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.

1.4.5.6 Les pigments caroténoïdes

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

- les xantophylles dihydroxylées comme la lutéine,
- les xantophylles dihydroxylées et diépoxydées comme la violaxanthine et la lutéoxanthine (isomère monofuranique de la violaxanthine),
- les xantophylles trihydroxylées et monoépoxydées comme la trollixanthine et le trollichrome.

Le groupe des xantophylles époxydées est le plus abondant puisqu'il représente 95 % des pigments liposolubles.

La teneur de tous ces composants dépend de l'état du développement de la plante et peut aussi subir de fortes variations en fonction de l'exposition à la lumière. De ce fait, la qualité et la composition des produits commerciaux est en partie dépendante de l'origine géographique des plantes et du procédé d'extraction. La teneur en hyperforine est maximale dans les fruits murs alors que pour l'hypéricine elle est maximale au moment du plein épanouissement des fleurs.

De plus, la stabilité à long terme des extraits n'est pas très bonne en particulier pour l'hyperforine.

1.5 Usages modernes du millepertuis

1.5.1 Statut légal

[29] [30] [31] [32]

En Europe, l'utilisation du millepertuis dans les denrées alimentaires et les boissons est autorisée. La teneur en hypéricine doit être inférieure à 0,1 milligramme par kilogramme. Dans le cas des confiseries, cette teneur limite est de 1 milligramme par kilogramme et dans les boissons alcoolisées, elle est de 10 milligrammes par kilogramme.

Au niveau européen, la monographie du millepertuis décrit un usage bien établi dans les traitements symptomatiques des épisodes dépressifs modérés ainsi qu'une utilisation traditionnelle dans la neurasthénie, la cicatrisation des petites blessures et les inflammations mineures de la peau .

Dans le cadre de la dépression, il est recommandé d'utiliser des extraits secs contenant au minimum 2% d'hyperforine, 6% de flavonoïdes et 0,1 à 0,3% d'hypéricine. La posologie pourra varier de 800 à 1200mg par jour en fonction de l'extrait et ce pour une durée de 4 semaines.

1.5.1.1 En France

Le millepertuis est inscrit à la 7éme édition de la pharmacopée européenne ainsi qu'au National Formulary (pharmacopée américaine). En France, il s'agit d'une plante médicinale qui relève ainsi du monopole pharmaceutique. On peut la trouver en vrac ou sous forme de produit divisé. Sous forme de médicament, seules les indications retenues par les notes explicatives des autorités sanitaires peuvent être revendiquées.

En 1997 ces indications se limitaient à un usage local en tant qu'adoucissant, antiprurigineux, protecteur des crevasses, écorchures, gerçures, contre les piqures d'insectes, en cas d'érythème solaire, brulures superficielles peu étendues, les érythèmes fessiers et antalgiques dans les affections de la cavité buccale et du pharynx.

Ces indications ont été définies en prenant en compte de façon rationnelle la composition chimique ainsi que les données pharmacologiques, toxicologiques et cliniques actuelles. La revendication d'une autre indication est impossible dans le cadre des AMM allégées. Le détournement de ces dispositions par le biais des compléments alimentaires semble impossible toutefois il est licite d'incorporer du millepertuis dans les denrées alimentaires sous réserve du respect des règles communautaires. Il peut ainsi être utilisé comme source d'arôme dans les denrées et boissons sous réserve que la teneur maximale en hypéricine n'excède pas 0,01 mg/kg. Il est ainsi interdit de faire porter une mention sur l'étiquetage faisant état des propriétés de prévention, traitement ou guérison de maladies humaines ou évoquant ces propriétés. La mise en vente de compléments alimentaires avec des indications thérapeutiques est illicite.

En 2002 une liste de médicaments à bases de plantes pour la voie orale est publiée au journal officiel. Le millepertuis en fait partie, il est reconnu comme utilisé traditionnellement pour des manifestations dépressives légères et transitoires. En Allemagne, il est reconnu depuis 1990 pour son usage dans de le traitement de l'humeur dépressive et l'anxiété.

La notice de ces médicaments doit comporter la mention suivante : «Traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères à transitoires. Il s'agit d'un traitement de courte durée des états de tristesse passagère accompagnés de baisse d'intérêt et de troubles du sommeil». Elle doit aussi détailler les effets indésirables ainsi que les associations médicamenteuses contre indiquées et déconseillées, l'emploi lors de la grossesse et l'allaitement et les éventuelles répercussions cliniques.

Actuellement en France, les gélules ou comprimées sont dosées entre 185 et 300 mg (600 mg pour le mildac 600) d'extrait par unité de prise. La posologie normale est entre 600 à 900 mg par jour.

1.5.1.2 En Allemagne

[32]

En Allemagne, l'indication du millepertuis dans la dépression est reconnue.

Le millepertuis, lorsqu'il est utilisé comme antidépresseur, est sous forme d'extrait sec réparti en capsules, comprimés ou comprimés pelliculés à un dosage journalier compris entre 800 et 1700 milligrammes. Mais le plus souvent la posologie utilisée est de 500 à 1200 milligrammes par jour.

Concernant les produits vendus en dehors des pharmacies, la concentration et le dosage journalier sont bien inférieurs à ceux nécessaires pour obtenir des effets cliniques.

Les produits vendus exclusivement en pharmacie sont généralement de qualité satisfaisante, mais des variations dans la composition sont repérables.

Entre avril 2007 et mai 2008, 3,8 millions de boîtes de produits à base de millepertuis ont été vendues en Allemagne, c'est-à-dire que l'Allemagne est le premier pays d'Europe en nombre de boîtes vendues, devant la Russie (2,2 millions) et la Pologne (1,5 millions). Ces trois pays couvrent plus de 79% du marché européen.

Ces dernières années, les ventes de millepertuis ont baissé. En effet en 2003, les règles de prescription ont changé : presque tous les médicaments disponibles sans ordonnance ont été exclus du remboursement par le système d'assurance maladie allemand (qui couvre 90% de la population allemande). Ces médicaments comprennent la plupart des médicaments à base de millepertuis. En conséquence, le nombre d'ordonnances d'extraits de millepertuis a chuté brusquement, tandis que les extraits de millepertuis utilisés en automédication ou prescrits en dehors du système d'assurance maladie sont restés stables.

1.5.1.3 Aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis le millepertuis est largement utilisé sans contrôle et en automédication, sous forme de compléments alimentaires.

En 2007, les produits à base de millepertuis occupaient le dixième rang parmi les compléments alimentaires à base de plantes avec 8,2 millions de boîtes vendues.

1.5.2 Usages

[13] [33] [34] [35]

Le millepertuis peut être utilisé comme plante ornementale mais il est plus connu pour ses propriétés thérapeutiques.

1.5.2.1 Usage interne

En 2002, le millepertuis a obtenu l'indication dans le traitement des manifestations dépressives.

Les indications retenues concernant la dépression sont :

- la dépression légère à modérée,
- les dépressions saisonnières,
- les états dépressifs survenant lors de la fatigue nerveuse, du surmenage, des états de stress décompensés ou d'autres situations physiologiques, comme la ménopause.

La même année le laboratoire Arkopharma a obtenu une AMM pour les spécialités Arkogélules Millepertuis® (gélules dosées à 185 milligrammes d'extrait de millepertuis) et Procalmil® (comprimés dosés à 250 milligrammes d'extrait de millepertuis).

1.5.2.2 Usage externe

[33]

De par ses propriétés antiseptiques, astringentes et cicatrisantes, le millepertuis entre dans des préparations destinées à traiter les plaies ou les brûlures.

La Commission Européenne reconnaît l'efficacité de l'huile de millepertuis pour soigner les contusions, les douleurs musculaires et les brûlures du premier degré.

Par voie externe sous forme d'huile ou de lotion, le millepertuis peut être utilisé pour la prévention et le traitement des brûlures dues à la radiothérapie, pour soigner les coups de soleil et la cicatrisation des plaies superficielles.

On le retrouve ainsi dans le baume du commandeur et dans certaines spécialités comme Cicaderma, Arnican gel,…

1.5.2.3 Spécialités médicamenteuses à base de millepertuis

1.5.2.3.1 Spécialités commercialisées en France

[36]

Arkogélules Millepertuis® (laboratoire Arkopharma, France) : gélules de 185 milligrammes d'extrait sec hydroalcoolique de millepertuis.

Elusanes Millepertuis® (laboratoire Plantes et Médecine, France) : gélules de 300 milligrammes d'extrait sec hydroalcoolique de millepertuis.

Procalmil® (laboratoire Arkopharma, France) : comprimés de 250 milligrammes d'extrait sec hydroalcoolique de millepertuis.

Milpertil® (laboratoire Oligosanté) : gélules de 300 milligrammes d'extrait sec, standardisées à 220 microgrammes d'hypéricine totale par gélule.

Mildac® (laboratoires Médiflor du groupe Merck Médication Familiale, France): comprimés de 300 milligrammes d'extrait sec méthanolique de millepertuis. Son indication dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est «traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères à transitoires». Sa posologie est d'un à trois comprimés par jour à répartir en trois prises dans la journée.

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

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

1.5.2.3.2 Spécialités commercialisées à l'étranger

Jarsin® (Etats-Unis) : gélules de 300 milligrammes, standardisées à 360 microgrammes d'hypéricine totale par gélule.

Psychotonin® (Etats-Unis) : gouttes, standardisées à 0,25 milligramme par millilitre d'hypéricine totale.

Neuroplant® (Etats-Unis) : capsules d'extrait sec à 500 microgrammes d'hypéricine totale par capsule.

1.5.2.4 Posologie recommandée dans le traitement de la dépression

[13] [16] [35] [36] [37]

La dose minimale d'hypéricine pour l'activité antidépressive est fixée entre 0,6 et 1 milligramme par jour.

La Commission Européenne recommande la prise quotidienne de 2 à 4 grammes par jour de drogue sèche. Pour les autres formes, cette Commission recommande des doses correspondant à la prise quotidienne de 0,2 à 1 milligramme d'hypéricine.

La posologie recommandée par les résumés des caractéristiques des produits (RCP) des médicaments ayant obtenu leur AMM en France varie entre 370 et 900 milligrammes d'extrait sec par jour.

Selon Morel, la posologie prescrite doit être de 600 à 900 milligrammes par jour d'extrait hydro-alcoolique titré à 0,2% d'hypéricine minimum en 1 à 3 prises, cette dose thérapeutique équivaut à 2 à 4 grammes de drogue végétale (poudre).

Il préconise de débuter le traitement par 600 milligrammes d'extrait par jour, en une prise le matin et une prise le soir avant le repas, et ensuite d'ajuster la dose en fonction de l'efficacité.

Si le millepertuis est pris sous forme de tisane, il faut en prendre une à deux tasses matin et soir.

Mais comme avec tout antidépresseur, l'effet positif ne se manifeste qu'après 10 ou 15 jours de traitement.

2 Rappels sur la Dépression

2.1 Définition

[38]

Elle se définit comme une maladie mentale caractérisée par une modification profonde de l'état thymique (l'humeur) dans le sens de la tristesse, de la souffrance morale et du ralentissement psychomoteur. La dépression est une exagération de la thymie vers le pôle de la tristesse et de l'inertie. Elle se caractérise par une diminution de l'estime de soi, une fatigabilité, une insomnie et une tristesse persistante, irraisonnable, incontrôlable et inconsolable, faite de pessimisme devant l'avenir qui parait bouché, de regret du passé. Elle entretient chez le patient une impression d'impuissance globale, de fatalité, pouvant entrainer des symptômes subdélirants à thèmes de culpabilité, d'autodépréciation qui peuvent conduire au suicide.

La dépression est en réalité un état pathologique comprenant un ensemble de symptômes cliniques précis, une maladie variée dans son expression, sa gravité, ses origines ; et il semble aujourd'hui plus judicieux de parler non pas de dépression mais des dépressions.

2.2 Données épidémiologiques

[40] [41] [42] [43]

La prévalence ponctuelle de la dépression en population générale est de 5 %, ce qui représente pour la France 3 millions de dépressifs. Le nouvel examen récent des grandes études nord-américaines effectuées en population générale, notamment l'étude ECA [44], précise que la prévalence à 1 an, pour les troubles de l'humeur, épisode dépressif majeur, dysthymie est de 5,1 %.
L'incidence vie entière est de 15 % constituant le risque dépressif pendant la vie d'une personne.

Les femmes sont 2 fois plus atteintes que les hommes de dépression franche, c'est-à-dire d'épisodes dépressifs majeurs ou caractérisés.

La dépression unipolaire est un trouble fréquent et récidivant.

Dans les 2 ans suivant une première dépression, 50 % environ des patients récidivent et 75 % des patients ont des récurrences à plus ou moins long terme.

Vingt pour cent des dépressions évoluent vers la dysthymie, c'est-à-dire une dépression d'intensité mineure, dont la durée dépassant 2 ans, entraîne un handicap social. La dysthymie a une prévalence en population générale de l'ordre de 3 % avec un ratio qui augmente en défaveur de la femme puisque la proportion (ou le ratio) atteint 2,5 à 3 femmes pour 1 homme au-delà de 60 ans [45,46 et 47].

2.2.1 Morbidité et mortalité suicidaire

Si le suicide constitue le risque majeur vital des états dépressifs, il existe également un risque vital somatique, bien moindre cependant, dans les dépressions sévères, telle la mélancolie stuporeuse qui nécessite un traitement urgent.

Les études relèvent de 120 000 à 150 000 tentatives de suicide annuelles en France dont 30 % sont liées à un état dépressif et 12 000 suicides dont 50 à 80 % sont accomplis par des patients dépressifs.

Les femmes font 2 fois plus de tentatives que les hommes. Les hommes se suicident 2 fois plus que les femmes.

Le suicide est la cause la plus fréquente de décès chez les jeunes entre 15 et 34 ans. Les patients déprimés ont un risque suicidaire multiplié par 30 par rapport à la population générale. Le suivi des patients qui souffrent de dépression sévère précise que 15 % décèdent par suicide. Le suivi des patients dépressifs et des suicidants, quelle que soit l'origine du passage à l'acte, s'inscrit dans une démarche de santé publique [48].

La prévention du suicide passe, entre autres approches, par l'évaluation des facteurs de risque, notamment la sévérité de la dépression et le degré du potentiel suicidaire, les éléments personnels et environnementaux dépressogènes et les facteurs de risque généraux qui sont plus élevés chez les hommes, les adultes jeunes, les célibataires, les personnes isolées, l'existence d'antécédents de tentatives de suicide personnelles ou familiales, les premières années des épisodes dépressifs et la prise de toxiques, notamment d'alcool [49].

La dépression est un trouble récidivant : 50 % des patients récidivent dans les 2 ans et 75 % récidivent à plus long terme. De plus, dans 20 % des cas la dépression devient chronique.

Le suicide en est l'issue la plus tragique. On compte chaque année au niveau mondial 850 000 morts par suicide.

2.2.2 Données démographiques

L'influence de l'âge est retrouvée dans les tranches d'âge les plus touchées par un épisode dépressif majeur, c'est-à-dire chez le sujet jeune et chez l'adulte d'âge moyen (18-44 ans) en remarquant que la femme est davantage atteinte (4 %) que l'homme (2,3 %). Il en est de même pour la tranche d'âge 45-65 ans : femme 4,8 %, homme 1,9 %. Au-delà de 65 ans, l'écart est également noté chez la femme, 2,3 %, et chez l'homme, 1 %.

La prévalence des dysthymies s'élève de 18 à 64 ans chez la femme ; les épisodes dépressifs majeurs ont une prévalence plus élevée entre 25 et 35 ans chez la femme, puis diminuent au fur et à mesure que l'âge avance.

La dépression chez l'enfant est retrouvée avec une prévalence de l'ordre de 2 % dans la population générale. Si cette prévalence est plus élevée chez le garçon avant la puberté, en revanche, après celle-ci, le sex-ratio est comparable à celui de l'adulte, c'est-à-dire qu'on dénombre deux femmes dépressives pour un homme.

Le statut marital apparaît comme un statut social de protection relatif contre la dépression. Le taux de prévalence dépressive est plus élevé chez les couples séparés ou divorcés. Il se retrouve également chez les veufs ou les veuves, ce qui, compte tenu de la plus grande longévité des femmes et de leur veuvage plus fréquent, explique une partie de la prévalence féminine plus élevée.

Cependant les personnes qui ne se sont jamais mariées ont un taux de prévalence dépressive plus bas, ce qui témoigne vraisemblablement de l'interférence et du rôle des conflits conjugaux dans la survenue d'une dépression.

Le statut socioéconomique a été controversé dans les dépressions unipolaires. L'étude ECA retrouve cependant une prévalence 3 fois supérieure de dépression caractérisée chez les personnes au chômage ou percevant une aide sociale de l'État que chez celles qui ont une activité professionnelle régulière ou qui sont économiquement autonomes.

La dépression est une affection fréquente dont la prévalence sur 1 an varie entre 5 et 15 %, suivant les études faites en population générale. Ses conséquences médicales, sociales et économiques constituent un problème majeur de santé publique.

En France, la prévalence annuelle des épisodes dépressifs majeurs dans la population générale avoisine les 10 %. Il est difficile d'évaluer sa prévalence exacte. En effet, selon la méthode utilisée (type de questionnaire, mode de recueil des informations, classification de référence), les résultats des épidémiologies peuvent varier.

Ces chiffres augmentent et varient en fonction de la durée considérée et du sexe. Ainsi, sur la vie entière, cette prévalence est de plus de 10 % pour les hommes et plus de 20 % pour les femmes.

En France plus d'un individu sur 7 est déprimé et une personne sur 10 souffrirait d'une dépression au cours de sa vie.

Ainsi les données actuelles montrent que la dépression peut survenir dans n'importe quelle catégorie socio-professionnelle et qu'elle est rencontrée deux fois plus souvent chez la femme que chez l'homme. Le risque de déprimer augmente avec l'âge. Ce risque est plus grand chez les personnes vivant seules que chez les sujets vivants en couple et, de la même façon, il est plus important chez les sujets ayant un faible revenu que chez ceux ayant un revenu élevé. En fait, il est montré que la prévalence des dépressions croît avec les situations défavorables (solitude, chômage, célibat…).

Les sujets dépressifs consultent en médecine 3 fois plus que les sujets non dépressifs, ce qui devrait être mis à profit pour des dépistages précoces dont le taux augmente lorsque les praticiens ont suivi une formation spécifique.

On retrouve beaucoup de différences dans les diverses études épidémiologiques, mais elles s'accordent néanmoins toutes pour montrer une augmentation importante de la prévalence au cours des vingt dernières années.

En 2000, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la dépression se situait au quatrième rang des maladies en terme de coût financier par maladie.

Aujourd'hui, il se situe déjà au deuxième rang pour la catégorie d'âge de 15 à 44 ans pour les deux sexes. Le suicide en est l'issue la plus tragique. On compte chaque année au niveau mondial 850 000 morts par suicide.

Selon les prévisions, en 2020, ce trouble se situera à la seconde place en terme de coût parmi les différentes maladies, quels que soient l'âge et le sexe, juste après les troubles cardiovasculaires [50]. En Europe, la dépression se place déjà au premier rang des maladies handicapantes

2.3 Classification des dépressions

Les états dépressifs sont classés dans le chapitre des troubles de l'humeur. L'humeur est une disposition affective de base « qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur », selon Delay, [47] Chaque individu a un niveau de base de l'humeur qui varie dans le sens du plaisir ou du déplaisir en fonction des sollicitations de l'environnement ou de ses représentations personnelles ; cependant, il reste relativement maître de ses expériences émotionnelles successives. En revanche, chez le déprimé, l'humeur est non seulement affaissée, déprimée, mais elle n'est plus contrôlable. Elle envahit le vécu du sujet qui ne peut s'en départir, même en changeant d'univers relationnel ou d'activité.

Le diagnostic de dépression est facile dans les formes typiques ; cependant, il existe de nombreuses formes cliniques tant symptomatiques qu'évolutives dont certaines sont trompeuses, mettant davantage le pronostic vital immédiat en jeu en fonction du degré du potentiel suicidaire.

2.3.1 Historique et Classification étiologique

Longtemps utilisée, la dichotomie endogène-exogène s'inspirait de la classification de Kraepelin(1913) [48].

Elle distingue quatre formes cliniques :

- Les dépressions psychotiques ou dépression endogène: elles sont considérées comme peu influencées par les événements extérieurs
- les dépressions névrotiques ou dépression exogène: la personnalité du malade y joue un rôle prépondérant.
- les dépressions réactionnelles: elles font suite à un événement (deuil, frustration, retraite…)

- les dépressions symptomatiques : elles sont révélatrices d'une pathologie somatique sous jacente (maladie de Parkinson, tumeur cérébrale, hypo ou hyperthyroïdie…)

Ainsi cette classification oppose la dépression endogène, autonome et psychotique à la dépression exogène, réactionnelle et névrotique.

Cette dichotomie, trop simple au regard de la complexité et de l'hétérogénéité clinique et étiologique des états dépressifs, fut mise en doute par des études systématiques et des analyses statistiques.

Toutefois, la notion de dépression réactionnelle ou névrotique reste utilisée en pratique jusqu'en 1996. Elle s'inscrit dans une conception d'une étiologie multifactorielle de la dépression.

2.3.2 Classifications internationales

Il existe à l'heure actuelle deux classifications des troubles mentaux reconnues par une grande majorité d'experts internationaux, reposant sur un principe de questionnaire semblable mais avec quelques nuances au niveau des diagnostics définis : le «Diagnostic and Statistical Manual, fourth edition» (DSM-IV) et le chapitre v concernant les «Troubles mentaux et du comportement» de la « Classification internationale des maladies, version 10 » (CIM-10).

DSM-IV	CIM-10 (F30 à F39)
▪ Troubles dépressif majeur • Léger • Moyen • Sévère - Le trouble dysthymique ; - Le trouble dépressif non spécifié. ▪ trouble dysthymique ▪ trouble dépressif non spécifié	▪ F 32 : Episodes dépressifs • F32.0 Épisode dépressif léger • F32.1 Épisode dépressif moyen • F32.2 Épisode dépressif sévère ▪ F33 : Trouble dépressif récurrent ▪ F34 : Troubles de l'humeur persistants ▪ F38 : Autres troubles de l'humeur ▪ F39 : Troubles de l'humeur non spécifiés

2.3.2.1 Classification de l'Association américaine de psychiatrie : Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders (DSM IV-TR)

[49]

On y distingue :

• le trouble dépressif majeur constitué d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés. L'intensité légère, moyenne ou sévère est notée de façon globale indépendamment du nombre de critères présents.

• le trouble dysthymique (dépression chronique), caractérisé par une humeur dépressive présente la majeure partie du temps, au moins pendant 2 ans, représentant une dépression chronique dont les symptômes ne répondent pas aux critères dépressifs majeurs ;

• le trouble dépressif non spécifié, retenu afin de pouvoir coder les troubles d'allure dépressive qui n'entrent pas dans les catégories précédemment décrites.

2.3.2.2 Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : classification internationale des maladies (CIM) 10 ou ICD (10e édition, 1992)

[50]

Elle ajoute le trouble dépressif récurrent et le trouble anxieux et dépressif mixte.

Elle distingue les mêmes autres catégories en précisant le degré d'intensité, la présence en fonction du nombre de critères présents. Elle précise la présence ou non de troubles psychotiques associés ou non à l'humeur. Elle note l'existence éventuelle d'un syndrome somatique « mélancolique » ou « biologique ».

2.4 Critères diagnostiques de dépression

Les critères les plus connus pour les états dépressifs ont été établis par Feighner (1972) et Spitzer (1978).

[51]

Chaque trouble ou catégorie est défini par un regroupement caractéristique de critères descriptifs, symptomatiques, permettant aux cliniciens et aux chercheurs de comparer des groupes homogènes de patients. Toutefois, ces regroupements excluent un nombre important de sujets non classables.

2.4.1 Critères du DSM IV-TR (2000)

2.4.1.1 Critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur

Rappelons que l'épisode dépressif majeur correspond à une symptomatologie complète, caractérisée, mais n'implique pas une notion d'intensité. On peut donc avoir une dépression majeure d'intensité mineure.

L'épisode dépressif majeur comprend, depuis au moins 2 semaines :

• un changement par rapport au fonctionnement antérieur du patient et une souffrance significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres registres importants ;

• l'absence de cause telle qu'une affection médicale, la prise d'une substance ou un deuil ;

• la présence de cinq critères parmi les neuf critères suivants, dont l'un doit être, soit une humeur dépressive, soit une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir :

- 1. humeur dépressive ;
- 2. diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir ;
- 3. perte ou gain de poids significatif ;
- 4. insomnie ou hypersomnie ;
- 5. agitation ou ralentissement psychomoteur ;
- 6. fatigue ou perte d'énergie ;
- 7. sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ;
- 8. diminution de la capacité à penser ou à se concentrer.
- 9. pensée récurrente de mort.

Le diagnostic d'épisode dépressif majeur doit préciser, s'il est isolé ou récurrent (au moins deux épisodes dépressifs majeurs) en spécifiant : la sévérité (légère, moyennne, sévère), le niveau de rémission (partielle, complète) et la chronicité (présence de l'épisode dépressif majeur pendant au moins 2 ans) et la présence de caractéristiques.

2.4.1.2 Critères diagnostiques du trouble dysthymique

Le trouble dysthymique implique l'existence d'une humeur dépressive présente quasiment toute la journée, plus de 1 jour sur 2 pendant au moins 2 ans, signalée par le sujet ou par des tiers

Lors des périodes dépressives, le sujet présente au moins deux des symptômes suivants :

• perte d'appétit ou hyperphagie ;

• insomnie ou hypersomnie ;

• diminution d'énergie ou fatigue ;

• estime de soi défaillante ;

• difficultés de concentration ou lors de prise de décision ;

• sentiment de perte d'espoir.

Pendant la durée minimale de 2 ans du trouble dysthymique, le patient n'a pas eu d'intervalle libre de plus de 2 mois consécutifs, sans présenter d'humeur dépressive ou de symptômes associés (1 an pour les adolescents). Il n'a pas présenté d'épisode dépressif majeur ou de troubles dépressifs majeurs en rémission partielle. Cependant après 2 années de trouble dysthymique, des épisodes dépressifs majeurs peuvent se surajouter et impliquent de formuler alors deux diagnostics (1 an pour les enfants et les adolescents).

2.4.1.3 Trouble dépressif non spécifié

Le trouble dépressif non spécifié comprend les troubles qui ont des caractéristiques dépressives qui ne satisfont pas aux critères d'un trouble dépressif majeur, d'un trouble dysthymique, d'un trouble de l'adaptation, soit avec une humeur dépressive, soit avec une anxiété et une humeur dépressive.

2.5 Signes cliniques

[52] [53]

La dépression est un état pathologique caractérisé par une altération profonde de la dépression de l’humeur. Un diagnostic d’épisode dépressif peut être porté dès que sont réunis les cinq symptômes ci-après. En effet, dans sa forme la plus typique, elle associe :

1. Humeur dépressive et anxiété

L'humeur dépressive ne peut être réduite au simple constat d'une « tristesse » prolongée : il s'agit d'un ensemble complexe de perturbations affectives imprégnant de façon inégale et souvent variable le patient et retentissant de façon majeure sur ses activités et sa vie professionnelle.

Le patient vit son existence douloureusement, avec tristesse, voire mélancolie, insatisfaction, pessimisme. Il se déprécie, perd toute estime de lui-même. De plus, et c'est un signe bien caractéristique, il ne manifeste plus la capacité à éprouver du plaisir : c'est l'anhédonie. Les relations avec l'entourage se trouvent altérées et il devient incapable d'éprouver des sentiments envers ses proches. Cette asthénie affective envers les personnes qu'il est censé aimer confère une sensation d'inutilité et de honte. Ces sentiments délétères sont renforcés par une auto dévalorisation permanente et par une perte de la capacité d'anticipation plongeant le déprimé dans un état de tension et d'anxiété.

L'anxiété n'est pas par elle-même caractéristique de la dépression, mais, inversement, elle accompagne toujours un état dépressif. L'anxiété est à évaluer avec précision. Elle est un des éléments majeurs du pronostic et peut augmenter ainsi le risque suicidaire.

2. Troubles cognitifs

L'attention est réduite et la fatigabilité apparaît rapidement : la concentration décroît avec l'intensité et la durée de l'effort intellectuel [66]. La mémoire à court terme, c'est-à-dire la mémoire de travail, est perturbée par une distorsion des capacités attentionnelles, dirigée préférentiellement sur des éléments négatifs qui sont amplifiés au détriment des éléments positifs. La mémoire biographique se focalise sur les épisodes douloureux, dramatisés, au détriment d'épisodes heureux qui ne sont pas spontanément remémorés, voire récusés.

Progressivement, sa volonté et sa capacité décisionnelle sont altérées, aboutissant à l'extrême à un certain degré de négligence avec abandon de la toilette ou séjour prolongé au lit.

L'anxiété associée accroît les troubles cognitifs [54].

Les troubles de la mémoire sont souvent les premiers et derniers symptômes de la dépression, leur dépistage est important à réaliser.

3. Ralentissement psychomoteur

Ces symptômes peuvent parfois suffire à évoquer le diagnostic de dépression.

- Ralentissement moteur

C'est un des signes caractéristiques de l'état dépressif marqué par un faciès peu expressif, donnant une impression de tristesse. Les épaules sont voûtées, la démarche, la gestuelle sont ralenties. La voix est lente, monocorde, affaiblie, suspendue par des pauses, des soupirs, témoignant de l'engourdissement de la pensée.

Le ralentissement moteur peut aller d'une lenteur modérée à la prostration, voire la catatonie.

- Ralentissement psychique

Le patient se plaint de fatigue intellectuelle, avec difficulté à tenir l'effort lors d'une tâche, même simple, habituelle. Il a des difficultés à lire l'article de son quotidien, à regarder la télévision et ne peut effectuer des tâches complexes.

L'attention, la concentration, le jugement, demandent un effort important pour vaincre la lenteur des processus intellectuels. [54 et 56].

4. Troubles somatiques

Variables selon le terrain, on considère qu'ils sont constants chez tout sujet déprimé mais de sévérité inégale

- Les troubles du sommeil se traduisent par une insomnie de nuit ou, plus rarement, par une succession d'éveils nocturnes prolongés. L'insomnie d'endormissement est relativement rare.
- Divers troubles somatiques sont également rapportés : douleurs de localisation et d'intensité variables (céphalées, douleurs dorsales, crampes etc.), troubles neuromusculaires (tremblement, paresthésie, etc.), asthénie, perte d'appétit, troubles digestifs et urinaires
- Les troubles sexuels sont banals : diminution de la libido pour les deux sexes ou, parfois, hypersexualité compulsive, dysérection chez l'homme, troubles de l'éjaculation, anorgasmie chez la femme.

5. Intentions suicidaires

Les idées suicidaires sont plus ou moins présentes dans tous les états dépressifs, elles apparaissent comme un aboutissement et un soulagement. Les passages à l'acte non prévisibles sont fréquents, mais dans de nombreux cas également, le patient prépare de façon méthodique sa fin. Il ne faut pas perdre de vue certains

comportements considérés comme des équivalents de suicide : anorexie, mutilation, conduite à risque, abus d'alcool, prise de toxiques, etc.

Ces cinq symptômes peuvent toutefois présenter une gravité variable. S'ils sont tous réunis, l'épisode dépressif est dit « majeur » (caractérisé).

2.6 Formes cliniques

La sémiologie dépressive varie tant dans son évolution que dans son intensité, son expression sémiologique en fonction de la sévérité respective des symptômes qui engendrent de nombreuses formes cliniques décrites avec précision par différents auteurs. Il existe cependant des formes cliniques principales dont la description est consensuelle.

2.6.1 Formes évolutives

2.6.1.1 Dépressions récurrentes brèves

Elles sont caractérisées par la brièveté évolutive « dépression intermittente de 3 jours ». Comme le précisent en Angst [57 et 58] 1988 et Montgomery en 1989 [59 et 60] bien que la sémiologie dépressive soit complète, cette brièveté ne permet pas de les classer dans les épisodes dépressifs majeurs qui doivent évoluer depuis au moins 15 jours (DSM IV-TR, 2003). Les autres aspects sémiologiques caractéristiques sont la sévérité avec un haut potentiel suicidaire et les récurrences, un ou deux accès mensuels, qui provoquent un handicap socioprofessionnel important.

2.6.1.2 Dépression chronique

La dépression chronique correspond à un épisode dépressif dont la durée est égale ou supérieure à 2 ans.

Une forme fréquente est représentée par un épisode dépressif majeur dont la régression partielle se prolonge mais différentes formes cliniques de dépression, plus ou moins résistantes aux thérapeutiques, peuvent devenir chroniques et être émaillées aussi d'épisodes dépressifs majeurs. La dysthymie est une forme particulière de dépression chronique.

2.6.2 Formes selon l'intensité

L'évaluation de la tristesse, du pessimisme, du désintérêt et de la perte de plaisir, de la dévalorisation, des idées mortifères, de l'anxiété et du retentissement familial et professionnel, permet de distinguer des formes en fonction de l'intensité. La CIM 10 évalue l'intensité en fonction du nombre de critères présents. L'intensité peut être également appréhendée par des échelles de dépression : échelle de dépression de

Hamilton, échelle de dépression de Montgomery et Asberg, échelle de dépression de Rufin et Ferreri (HARD).

2.6.2.1 Formes légères

Elles sont caractérisées surtout par une asthénie physique et psychique avec des idées pessimistes qui permettent encore une activité professionnelle qui est toutefois réduite ou aménagée. L'évolution vers l'aggravation est toujours possible et impose un traitement précoce.

2.6.2.2 Formes moyennes

Elles ont une intensité intermédiaire entre les formes légères et les formes sévères.

2.6.2.3 Formes sévères

Elles sont marquées par l'importance de la tristesse, de l'anhédonie, du désintérêt, avec des idées suicidaires actives et un retentissement social majeur avec une impossibilité d'accomplir l'activité professionnelle.

2.6.3 Formes symptomatiques

[61]

2.6.3.1 Dépressions 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.

2.6.3.2 Dépressions mélancoliques

Elles sont marquées par l'intensité de la tristesse de l'humeur. Elles associent anhédonie et absence de réactivité aux stimuli agréables. Le déprimé présente une anorexie couplée à une perte de poids significative. Le ralentissement psychomoteur, particulièrement intense, peut parfois être remplacé par une agitation à haut risque suicidaire.

2.6.3.3 Dépressions 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.

2.6.3.4 Dépressions ralenties

À l'inverse de la dépression anxieuse, c'est le ralentissement qui domine le tableau clinique dans la dépression ralentie. Dans le registre psychique, la lenteur de la

parole corrobore le ralentissement des processus intellectuels et aggrave les troubles cognitifs, marqués par des perturbations de l'attention, de la mémoire, du jugement.

Dans le registre gestuel, le visage est peu mobile, associé à la rareté des gestes, et une démarche ralentie. La guérison de la dépression entraîne un retour à la normale et une reprise de l'activité intellectuelle et gestuelle avec la même vivacité qu'auparavant.

2.6.3.5 Dépressions saisonnières

L'épisode dépressif commence en octobre, novembre, et dure 3 à 4 mois, quand la luminosité saisonnière est minimale. Il survient sans événement stressant particulier, sans pathologie de la personnalité. La dépression saisonnière est caractérisée par quelques symptômes tels qu'une augmentation de l'appétit avec prise de poids, une appétence pour les produits sucrés, une hypersomnie et une tendance au repli sur soi.

2.6.3.6 Dépressions masquées

Dans ces formes de dépression, les symptômes psychiques sont masqués par les plaintes somatiques. Les plus fréquemment rencontrées sont les céphalées, la fatigues, les crampes musculaires, les gênes précordiales ou digestives…

2.6.3.7 Dépression du sujet âgé

La dépression de la personne âgée est sous diagnostiquée. En effet, les symptômes classiques sont souvent masqués par d'autres signes psychiatriques ou par la présence d'affections somatiques. De plus, le déficit cognitif lié à la dépression est souvent imputé à un état démentiel tel que la maladie d'Alzheimer.

2.6.3.8 Dépression du post-partum

Les troubles dépressifs surviennent rarement pendant la grossesse mais plutôt après l'accouchement. Ces dépressions du post-partum sont assez fréquentes, puisqu'on les estime à 10 à 15%, apparaissant dans les 3 à 6 mois qui suivent la naissance.

2.6.3.9 Dépressions iatrogènes

Ce type de dépression survient lors de la médication au long cours. Les médicaments les plus fréquemment responsables de cette pathologie sont : amphétamine, béta-bloquant, diurétiques thiazidiques et apparentés, antibiotiques (fluoroquinolones, quinolones, nitroimidazolés), glucocorticoïdes, oestrogènes, oestroprogestatifs, progestatifs, et les sulfonylurées. Dans la mesure où cela est possible il convient d'arrêter le traitement en cas de dépression [62]

2.7 Évaluation psychométrique

L'hétéroévaluation de l'intensité dépressive est effectuée par un observateur et l'autoévaluation est faite par le patient à l'aide d'échelles spécifiques.

Elles permettent le suivi évolutif symptomatique par un score chiffré [63]

2.7.1 Échelles d'hétéroévaluation

2.7.1.1 Échelle de dépression de Hamilton (Hamilton Depression Rate Scale HDRS) (1960)

[64]

Il existe trois versions, 17, 23 et 26 items. Elle est bien corrélée au jugement clinique, à l'exception des formes sévères. Elle est saturée en items anxieux. Son emploi est délicat en pratique médicale courante compte tenu de l'absence de définitions graduées de chaque item. Le score total permet de distinguer (note inférieure à 7) l'absence de symptômes dépressifs ou une régression complète.

De 8 à 15 : dépression mineure, régression partielle. Au-delà de 15 : dépression sévère.

2.7.1.2 Échelle d'évaluation de Montgomery et Asberg (Montgomery Asberg Depression Rate Scale MADRS) (1979)

[65]

Elle est constituée de 10 items et a été élaborée pour être sensible au changement. Elle permet d’évaluer de façon rapide l’intensité de la dépression et les modifications dues aux traitements. Elle étudie de façon succincte le ralentissement.

Les dix items sont :

- tristesse apparente
- tristesse exprimée
- tension intérieure
- réduction du sommeil
- réduction de l’appétit
- difficulté d’endormissement
- lassitude
- incapacité à ressentir des sentiments
- pensées pessimistes
- idées de suicide

Les items sont cotés de 0 à 6 et la cotation se fait en additionnant la note obtenue à chaque item.

2.7.1.3 Diagramme de Rufin et Ferreri (1984)

[66]

Il est constitué de 12 items répartis en quatre pôles comprenant trois items. Cette répartition factorielle est confirmée par les études statistiques.

Les scores des pôles H (humeur), A (angoisse), R (ralentissement), D (danger) :

• visualisent différentes formes de dépression ;

• permettent le calcul d'un indice suicidaire ;

• décrivent le profil pharmacologique de l'antidépresseur prescrit.

Dépression moyenne : score 18 à 34 ; dépression forte : 35 à 49 ; dépression sévère : 50 à 72.

2.7.1.4 Échelles de ralentissement dépressif de Widlöcher et Jouvent
[67]

Échelle dimensionnelle, elle est construite pour explorer les différents aspects du ralentissement psychomoteur à partir de 15 items, cotés de 0 à 4, et un item hors échelle.

2.7.2 Instruments d'autoévaluation

2.7.2.1 Échelle de Beck et al. (Beck Depression Inventory [BDI])
[68]
La version originale comprend 21 items (1962).
Il existe une version abrégée de 13 items, la plus employée, développée à partir de 1972.
Chaque item est représenté par quatre ou cinq affirmations que le patient choisit en fonction de son état. Des seuils sont proposés : absence d'état dépressif : 0 à 4 ; dépression légère : 4 à 7 ; dépression marquée : 8 à 15 ; dépression sévère : 16 et plus.

2.7.2.2 Échelle d'autoappréciation de la dépression de Zung
[69]
Elle comprend 20 items écrits à la première personne avec quatre réponses possibles.

2.7.2.3 Hospital Anxiety and Depressive Scale de Zigmond et Snaith (1983)

[70]

L'HAD a été conçue pour diagnostiquer des troubles de l'humeur chez les patients hospitalisés pour des affections somatiques. Elle est constituée de deux sous-échelles de sept items, chacun pour l'évaluation des symptômes dépressifs et anxieux selon quatre degrés de sévérité.
Le diagnostic état anxieux et dépressif est douteux entre 8 et 10 et certain à partir de 11.

2.7.2.4 Questionnaire de Pichot

[71]

Il existe deux versions, à 52 et 13 items. Les réponses sont binaires, vrai ou faux. Chaque réponse vraie compte un point. À partir de la note 7, l'existence d'une symptomatologie dépressive est probable.

2.8 Physiopathologie de la dépression

[72] [73]

2.8.1 Principales théories neurochimiques de la dépression

La dépression résulte d'un déficit de la sécrétion en neurotransmetteurs : sérotonine, noradrénaline et dopamine. La diminution des taux synaptiques de ces neuroamines est à l'origine d'une hypoactivité des systèmes aminergiques.

2.8.1.1 Théorie sérotoninergique

Une diminution de l'activité sérotoninergique témoignerait d'une vulnérabilité aux troubles thymiques susceptible d'induire une dépression.
L'administration de précurseurs de la sérotonine (tryptophane) améliore l'humeur et la sérotonine est antidépressive.
Un hypofonctionnement a été mis en évidence chez certains sujets dépressifs.
Des troubles psychologiques sont associés à diverses pathologies cérébrales organiques s'accompagnant de perturbations sérotoninergiques.
Cette théorie expliquerait pour certains auteurs l'humeur triste.

2.8.1.2 Théorie noradrénergiques

C'est la plus documentée. La dépression s'accompagne d'un déficit en noradrénaline, d'où dysrégulation du fonctionnement de ce système neuromodulateur des autres types de transmission. La plupart des antidépresseurs auraient ainsi une activité finale de type béta-postsynaptique.
La perturbation de cette régulation expliquerait pour une large part les signes végétatifs et anxieux observés chez le sujet dépressif.
Cette théorie expliquerait pour certains auteurs l'inhibition psychomotrice.

2.8.1.3 Théorie dopaminergique

L'activité dopaminergique est diminuée chez certains sujets déprimés.
Des patients déprimés répondent favorablement à l'administration d'agoniste de la dopamine.

2.8.1.4 Dépression et protéine G

[73]
Des études plus récentes impliquent la superfamille des protéines G couplées à des récepteurs. Des mutations génétiques, conduiraient à une liaison défectueuse entre la protéine et son récepteur entraînant ainsi des mécanismes de transduction anormaux.

2.8.1.5 Dépression et facteur protéique de l'adaptation cellulaire

2.8.1.5.1 BDNF(brain derived neurotrophic factor)

Ce facteur joue un rôle dans la croissance et la survie des neurones hippocampiques et dans la régulation des réseaux interneuronaux. Divers événements (stress, hypoglycémie, perturbation neurohormonale, infection virale, traumatisme psychique antérieur…) pourraient inhiber l'expression du gène du BDNF menaçant la viabilité des cellules hippocampiques faisant ainsi le lit de la dépression.

2.8.1.5.2 CREB (AMPc response element binding protein)

CREB est une protéine nucléaire, active lorsqu'elle est phosphorylée par une protéine kinase A (pCREB). Elle est recrutées dans les suites d'un stress et d'une émotion. L'expression des gènes associés à pCREB permet la synthèse de protéines de stabilisation de l'efficacité synaptique nécessaires au processus dynamique d'adaptation et de plasticité neuronale et on sait que BDNF, recruté par CREB, active un ensemble de cascades propre à dynamiser l'activité et la trophicité cellulaire tout en permettant une levée des manifestations dépressives.

2.8.2 Théories psychologiques

[74]

Elles viennent compléter l'approche biologique. Pour la psychanalyse, la dépression est le fruit d'une « perte d'objet » (deuil, perte financière) qui renvoie l'inconscient à la perte de l'objet « primitif » qui correspond aux premières relations maternelles. Selon la théorie cognitive, la dépression résulte d'une distorsion de la pensée : le sujet évalue les événements de façon erronée et sur le mode péjoratif, suite à des expériences passées. Enfin l'approche événementielle voit la dépression comme un trouble de l'adaptation du sujet face aux événements négatif.

2.9 Les traitements de la dépression

2.9.1 Les différentes méthodes de traitements

[75]

Aujourd'hui, il existe trois stratégies principales pour traiter la dépression : la chimiothérapie, l'électroconvulsivothérapie (ECT), et la psychothérapie. Le choix entre ces trois techniques s'effectue en fonction de 5 critères principaux : la rapidité d'action, l'efficacité, la présence de symptômes psychotiques graves, les effets indésirables des traitements et le coût.

1. La chimiothérapie : les antidépresseurs sont des médicaments psychoactifs améliorant l'humeur déprimée en agissant sur l'ensemble du syndrome dépressif, ce sont à ce titre, des psychoanaleptiques. Il existe à l'heure actuelle cinq familles d'antidépresseurs.
2. L'électroconvulsivothérapie : réalisée sous anesthésie générale et curarisation consiste à provoquer une crise d'épilepsie généralisée en délivrant une impulsion électrique au niveau de la boite crânienne.
3. Les psychothérapies : seules quelques unes ont démontré leur efficacité, comme les thérapies comportementales ou cognitives.
4. Autres : la photothérapie pour les dépressions hivernales, les thérapies familiales, la privation de sommeil…

Dans les dépressions sévères, il peut être nécessaire d'utiliser temporairement des méthodes contraignantes comme l'hospitalisation, la surveillance continue du patient. Les médicaments et l'ECT sont alors les traitements les plus efficaces à court terme, mais au long cours, les thérapies sociales et psychologiques peuvent avoir de bons résultats pour réduire le risque de rechute. De même, dans le cas des dépressions réactionnelles, la psychothérapie reste la technique la plus efficace.

2.9.2 Les antidépresseurs

[36] [62] [76] [77] [79]
Les antidépresseurs ont globalement une efficacité équivalente sur l'humeur dépressive et le ralentissement de l'activité. Cependant, ils diffèrent par leurs effets latéraux et leurs actions sur les symptômes associés.

2.9.2.1 Classification

[78]

Il existe deux principales classifications des antidépresseurs.
La première est basée sur la composition moléculaire de l'antidépresseur et son mode d'action :

- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : non sélectifs et sélectifs

• Antidépresseurs tricycliques (ATC) : dérivés de l'imipramine et dérivés de l'amitryptiline
• Inhibiteurs des transporteurs membranaires des monoamines : inhibiteurs spécifiques la recapture de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)
• Autres antidépresseurs.

La deuxième est basée sur l'impact thérapeutique en termes de sédation ou de stimulation : antidépresseurs psychostimulants, intermédiaires, psychosédatifs.

2.9.2.2 Mécanismes d'action

Les antidépresseurs ont une action prédominante sur la neuromédiation noradrénergique et sérotoninergique, en augmentant la concentration intrasynatique de ces neuromédiateurs. Cet effet peut être obtenu soit par une inhibition de la recapture, soit par une inhibition de l'enzyme de dégradation (MAO), soit par une augmentation de la libération des neuromédiateurs.

2.9.2.3 Les principaux antidépresseurs

Classes cliniques	Classes biochimiques	Spécialités	DCI	Posologie
Antidépresseurs psychostimulants	IMAO non selectif	MARSILID	iproniazide	50 à 150 mg
	IMAOa	MOCLAMINE	moclobemide	300 à 600 mg
	tricycliques	TOFRANIL	imipramine	75 à 150 mg
Antidépresseurs intermédiaires	tricycliques	ANAFRANIL	clomipramine	75 à 150 mg
		PROTHIADEN	dosulépine	75 à 150 mg
	atypiques	STABLON	tianeptine	37,5 mg
	ISRS	DEROXAT	paroxétine	20 à 50 mg
		FLOXYFRAL	fluvoxamine	50 à 100 mg
		PROZAC	fluoxétine	20 à 40 mg
		SEROPRAM	citalopram	20 à 60 mg
		SEROPLEX	escitalopram	10 à 20 mg
		ZOLOFT	sertraline	50 à 200 mg
	IRSNa	IXEL	milnacipran	100 mg
		EFFEXOR	venlafaxine	75 à 150 mg
	atypiques	NORSET	mirtazapine	15 à 45 mg
Antidépresseurs sédatifs	tricycliques	LAROXYL	amitriptyline	75 à 150 mg
		QUITAXON	doxépine	10 à 300 mg
		SURMONTIL	trimipramine	75 à 150 mg
		DEFANYL	amoxapine	100 à 400 mg
	Atypiques	ATHYMIL	miansérine	30 à 90 mg
	tricycliques	LUDIOMIL	maprotiline	75 à 150 mg

2.9.2.3.1 Les inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (IMAO)

Les IMAO non sélectifs ne sont plus commercialisés en France à cause de leurs effets secondaires. En pratique, seule la Moclamine® est disponible.

2.9.2.3.1.1 Mécanismes d'action

Les MAO sont des enzymes que l'on retrouve sur la membrane externe des mitochondries, en grand nombre dans les extrémités neuronales.
Les IMAO augmentent la concentration synaptique en monoamines par une diminution de leur dégradation en agissant sur les monoamineoxydases (MAO).
Il existe deux sous-types importants de cette enzyme caractérisés par leur réponse différente à divers agents inhibiteurs, par des substrats préférentiels, par une structure protéique différente et une identité immunologique distinctes, et dit MAOa et MAOb.

La MAOa désamine préférentiellement la noradrénaline et la sérotonine, et la MAOb, la méthylhistamine et la dopamine. Certains substrats, à l'image de la tyramine et la tryptamine, sont catabolisés par les deux types d'enzymes.

La première génération d'IMAO, comme l'iproniazide, était peu spécifique du système des MAO (ils perturbaient donc d'autres systèmes enzymatiques, notamment au niveau hépatique), peu sélectifs d'une MAO (ils bloquaient aussi l'action de la MAO B indispensable au métabolisme de la tyramine et des sympathomimétiques exogènes, d'où risque d'hypertension fulminante ("cheese effect") et exerçant une action irréversible sur l'enzyme (leur action était donc rémanente, du moins aussi longtemps que la cellule n'avait pas synthétisé des enzymes nouveaux, ce qui explique la classique contre-indication à presccrire un nouvel antidépresseur avant un délai de 15 jours après arrêt de l'administration d'un IMAO)

Les molécules plus récentes inhibent soit la forme a (moclobémide : Moclamine®), soit la forme b (sélégiline). L'effet des produits actuels, spécifiques, sélectifs et réversibles s'épuise en quelques heures, ce qui limite, le risque de "cheese effect", et améliore sensiblement la tolérance.

2.9.2.3.1.2 Les effets indésirables

Les IMAO, peuvent occasionner des troubles du système nerveux autonome comme des céphalées, des troubles digestifs, des troubles de la miction, des tremblements et cela malgré l'absence de composante anticholinergique. L'hypotension orthostatique est elle aussi fréquente. 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 certains aliments contenant de la tyramine. Cet effet appelé « effet fromage » est dû au mécanisme d'action des IMAO non selectifs qui inhibent aussi la MAO hépatique dégradant normalement la tyramine. L'excès de tyramine entraine un relargage anormalement élevé de noradrénaline ce qui fait monter la pression sanguine. Les IMAO non sélectifs sont également susceptibles de provoquer des troubles neurologiques

(polynévrite, convulsion), hépatiques (hépatite cytolytique) et psychique (euphorie, excitation, insomnie).

2.9.2.3.1.3 Les interactions et contre-indications

IMAO non sélectifs : les interactions sont extrêmement nombreuses.

Les IMAO sont bien sûr contre indiqués avec tous les aliments riches en 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…, l'heptaminol, les triptans (risque de crise hypertensive), les amphétamines et dérivés (hypertension paroxystique ou hyperthermie), le dextrométorphane, la péthidine, les antidépresseurs tricycliques, les antidépresseurs sérotoninergiques (risque de syndrome sérotoninergique). Lors d'un changement de traitement, un temps de latence de quinze jours doit être respecté pour passer à un autre antidépresseur.

IMAO sélectifs (Moclobémide) :

Leurs association avec les IMAO non sélectifs est contre indiquée ; un intervalle de quinze jours doit être observé pour passé des IMAO au moclobémide et cinq jours du moclobémide aux IMAO. Sont également contre indiqués le dextrométorphane, la péthidine, les triptans et les sympathomimétiques par voie générale (risque de potentialisation). Enfin, l'association aux antidépresseurs sérotoninergiques ne doit se faire que si nécessaire et sous surveillance stricte.

2.9.2.3.2 Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques

Ils sont, avec les IMAO, les premiers représentants des médicaments antidépresseurs et c'est parmi eux que l'on trouve les molécules de référence (clomipramine : Anafranil® ; imipramine : Tofranil®).

2.9.2.3.2.1 Mécanisme d'action

Ils agissent en inhibant la recapture de la sérotonine, la noradrénaline et parfois dopamine. Le degré d'inhibition varie grandement d'un tricyclique à un autre. Schématiquement, la clomipramine inhibe préférentiellement la recapture de la sérotonine alors que l'imipramine inhibe autant la recapture la sérotonine que celle la noradrénaline.

En dehors de cette propriété, les imipraminiques possèdent souvent des propriétés antagonistes des récepteurs cholinergiques muscariniques M1, des récepteurs histaminergiques H1 et des récepteurs alpha postsynaptiques expliquant respectivement les effets indésirables de type atropinique, sédatif et hypotenseur.

2.9.2.3.2.2 Les effets indésirables

En raison de leur action sur de nombreux types de récepteurs, les tricycliques engendrent de nombreux effets indésirables.

L'action anticholinergique est à l'origine de troubles cognitifs (confusion mentale, troubles mnésiques) et somatiques. On observe ainsi des problèmes de constipation, de palpitations, des perturbations oculaires (mydriase, troubles de l'accommodation et élévation de la pression intraoculaire), de la rétention urinaire et une xérostomie, source de complication comme les candidoses, les glossites ou les caries.

Le blocage des récepteurs histaminergiques entraînent une sédation ainsi qu'une prise de poids ne cédant pas à la poursuite du traitement.

L'activité adrénolytique induit quant à elle une hypotension orthostatique, de la fatigue et de des vertiges fréquents.

Sur le plan neurovégétatif, les tricycliques sont à l'origine de dysarthrie, de tremblements des extrémités parfois handicapants, de sueurs et de bouffées de chaleur régressant, après quelques semaines de traitement. Enfin, ces produits abaissent le seuil épileptogène et peuvent provoquer des crises convulsives.

2.9.2.3.2.3Les interactions et contre-indications

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

Ils sont contre indiqués avec les IMAO non sélectifs en raison du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (il faut laisser 15 jours pour passer des IMAO aux tricycliques et 7 jours de ceux-ci aux IMAO).

Les tricycliques interagissent également avec de nombreuses autres molécules parmi lesquelles on notera : les médicaments anticholinergiques qui exacerbent les effets indésirables atropiniques, les sympathomimetiques α et β (hypertension paroxystique), les IMAOa (risque de syndrome sérotoninergique) et les anticonvulsivants (adaptation posologique parfois nécessaire).

Le sultopride est lui aussi contre indiqué. L'association expose à la survenue de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

2.9.2.3.3 Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)

Introduits à la fin des années 80, on compte à l'heure actuelle six molécules avec chacune un profil pharmacologique différent. On retrouve la fluoxétine, la sertraline, la paroxétine, la fluvoxamine, le citalopram, et l'escitalopram. Ils offrent les mêmes bénéfices que les tricycliques mais présentent moins d'effets secondaires ce qui les rend beaucoup plus maniables.

2.9.2.3.3.1 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.

2.9.2.3.3.2 Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent des ISRS demeure le risque de nausées et de vomissement (21 à 26 % des patients) déclenchés par une stimulation de l'area postrema hypothalamique. Cet effet cède après quelques semaines de traitement. On retrouve également des troubles sexuels et des symptômes de céphalées.

Ces médicaments sont beaucoup mieux tolérés que d'autres et sont donc particulièrement intéressants chez les personnes âgées. Mais, bien que très faiblement anticholinergiques, les ISRS peuvent entrainer de la constipation ou de la sécheresse buccale.

Il est possible de retrouver des effets indésirables plus graves mais rares tels que des troubles neurologiques (syndromes extrapyramidaux, akathisie, dystonies), respiratoires, hydroélectrolytiques (hyponatrémie).

2.9.2.3.3.3 Les interactions médicamenteuses et contre-indications

Ils sont contre indiqués avec les IMAO et les triptans en raison du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique qui se manifeste par une confusion mentale, une agitation, des myoclonies, une hypo- ou hypertension, une tachycardie, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Plus rarement, il y a aussi une incoordination motrice, une hyperthermie, des sueurs, des frissons...et quelques rares cas de coma.

Pour éviter ce syndrome, il faut limiter la coprescription d'antidépresseurs, 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.

On notera également que les ISRS potentialisent les effets anticoagulants des AVK et majorent les concentrations plasmatiques de la carbamazépine.

2.9.2.3.4 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*), le milnacipran (Ixel*) et la doluxétine (CYMBALTA).

2.9.2.3.4.1 Mécanisme d'action

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

2.9.2.3.4.2 Effets indésirables

Les nausées sont plus rares qu'avec les IRS, tout comme les insomnies et l'anxiété. On retrouve une sécheresse buccale, de la constipation et parfois des troubles visuels. Le milnacipran peut entrainer des dysuries chez des sujets sensibles ou prostatiques rendant la prescription prudente chez le patient porteur d'un adénome prostatique. La venlafaxine peut élever la tension, son utilisation chez des hypertendus doit donc se faire sous surveillance stricte.

2.9.2.3.4.3 Les interactions et contre-indications

Ils sont contre-indiqués avec les IMAO non sélectifs, déconseillés avec les IMAOa et les ISRS en raison du risque de syndrome sérotoninergique. Ils sont également contre indiqués avec les IMAOb et les triptans en raison du risque d'hypertension arterielle. Enfin, Ils sont à déconseiller avec la clonidine et la digoxine et les sympathomimétiques α et β.

2.9.2.3.5 Les antidépresseurs spécifiques noradrénergiques et sérotoninergiques (NaSSA)

Elle se limite actuellement à une seule molécule, la mirtazapine (Norset*).

2.9.2.3.5.1 Le mécanisme d'action

Son action, complexe, augmente le tonus noradrénergique et sérotoninergique par une action antagoniste sur les autorécepteurs et hétérorécepteurs α2 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.

2.9.2.3.5.2 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 (neutropénie, agranulocytose) réversibles ainsi que d'une augmentation du taux des enzymes hépatiques et elle présente aussi l'inconvénient d'entraîner une somnolence et une prise de poids.

2.9.2.3.5.3 Les contre-indications et les interactions

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

En raison de ses effets hématologiques, la mirtazapine ne doit pas être utilisée en cas d'antécédents d'agranulocytose.

2.9.2.3.6 Les antidépresseurs atypiques

Ces antidépresseurs sont moins régulièrement efficaces que les imipraminiques de référence dans les dépressions sévères. Aussi, les réserve-t-on plutôt aux dépressions de moindre intensité ou lors des contre-indications des imipraminiques. Cependant, plusieurs de ces dérivés semblent crédités d'une meilleure rapidité d'action.

Ces molécules sont dites atypiques car leur mode d'action diffère des mécanismes classiques.

Parmi ces molécules :

La viloxazine (VIVALAN) a été retirée de la vente depuis le début janvier 2006.

2.9.2.3.6.1 Tianeptine (STABLON)

Le seul mécanisme d'action connu jusqu'à présent est original : la tianeptine augmente la recapture présynaptique de la sérotonine par les terminaisons neuronales corticales et hippocampiques et elle est dépourvue d'effets anticholinergiques.

Dérivé tricyclique aux effets indésirables peu marqués qui sont de type digestif (nausées, vomissement, constipation), neuropsychique (insomnie, cauchemars, vertiges…) et parfois cardiaque (tachycardie, extrasystoles).

Comme les autres antidépresseurs, elle est contre indiquée avec les IMAO.

2.9.2.3.6.2 La Miansérine (ATHYMIL)

De structure tétracyclique, son mode d'action est particulier. C'est un bloqueur des récepteurs α2 pré-synaptiques. Cliniquement, son action antidépressive s'accompagne d'un effet anxiolytique et surtout d'une sédation. La miansérine peut occasionner de la constipation, de la somnolence, une sécheresse buccale, et plus rarement une prise de poids ainsi que des convulsions. Des cas exceptionnels d'agranulocytose ont été rapportés chez les personnes âgées. Son association est déconseillée avec la clonidine (inhibition de l'effet anti-hypertenseur) et contre indiquée aux IMAO non sélectifs.

2.9.2.3.7 Agonistes des récepteurs de la mélatonine et antagonistes du sous type 5HT2c des récepteurs de la sérotonine.

C'est une nouvelle classe d'antidépresseur apparue en novembre 2009. On y compte actuellement une seule molécule : l'agomélatine (VALDOXAN).

2.9.2.3.8 Mécanisme d'action

L'agomélatine possède un mode d'action un peu complexe, elle a une action mélatoninergique car elle est agoniste sur deux types de récepteurs à la mélatonine MT1 et MT2 permettant ainsi une amélioration de la qualité du sommeil. L'agomélatine n'a pas d'impact sur la sécrétion de la sérotonine mais elle antogonise les récepteurs sérotoninergiques 5HT2c ce qui permet une libération de noradrénaline et de dopamine au niveau du cortex préfrontal.

Le récepteur MT2 n'étant exprimé qu'au coucher lors de l'alternance jour/nuit, l'agomélatine possède donc un maximum d'efficacité le soir au coucher, moment où les 3 récepteurs (MT1, MT2 et 5HT2c) sont présents.

2.9.2.3.8.1 Les effets indésirables

Son efficacité est modeste mais elle possède une bonne tolérance, à l'exception des effets hépatiques (augmentation des ALAT et/ou ASAT). Une surveillance biologique hépatique est nécessaire avant la mise sous traitement et pendant le traitement. On retrouve à coté de cela des problèmes de céphalées, de vertige, des troubles digestifs (nausées, vomissement, constipation…)

2.9.2.3.9 Les Interactions médicamenteuses et contre indications

L'agomélatine est contre-indiqué avec la fluvoxamine et la ciprofloxacine du fait de leur puissant effet inhibiteur enzymatique augmentant ainsi les concentrations plasmatiques de l'agomélatine.

L'agomélatine est contre-indiqué en d'insuffisance hépatique ou en association avec les médicaments hépatotoxiques.

En 2011, la pharmacovigilance a été renforcée en particulier pour le suivi des perturbations hépatiques.

3 Aspect pharmacologique du millepertuis

Depuis de nombreuses années, plusieurs études ont été réalisées sur le millepertuis afin de mettre en évidence un mécanisme d'action hypothétique, de connaitre l'efficacité, la tolérance et la toxicité. La physiopathologie de la dépression ainsi que le mécanisme d'action des antidépresseurs synthétiques ont servi de bases dans la recherche de ses propriétés pharmacologiques et ont permis de définir son action sur certaines enzymes ainsi que ses propriétés sur la recapture des monoamines cérébrales. Son implication dans des mécanismes opiacés, endocriniens ou en encore dans la régulation de l'expression de certaines cytokines a également été explorée.

3.1 Présentation de la démarche scientifique

3.1.1 Matériels et méthodes

3.1.1.1 Essais réalisés *in vitro*

[80] à [89]

Les études *in vitro* sont importantes car elles permettent de comprendre le mécanisme d'action du millepertuis sur le système nerveux centrale. Les essais *in vitro* sont nombreux et différents selon le type de modèles choisis mais aussi selon l'extrait testé.
La plupart de ces essais se font à partir de tissus animaux, en particulier le cerveau de souris ou de rats, mais aussi le cœur, les poumons, le pancréas, l'intestin selon le type de récepteurs étudiés.
Au cours de ces essais, plusieurs constituants du millepertuis ont été testés à différents niveaux et sur différents modèles expérimentaux.

3.1.1.1.1 Les modèles utilisés

Ils sont très nombreux et variés. A l'aide de ces modèles, 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 CI50 (concentration de l'extrait de millepertuis inhibant 50 % de la liaison du ligand sur son récepteur).

On retrouve dans la littérature des modèles :

- S'intéressant à l'effet du millepertuis sur l'activité enzymatique de la monoamine oxydase, de la catéchol-O-méthyl transférase, la tyrosinase, la tyrosine décarboxylase et la dopamine-β-hydroxylase.

- Analysant l'effet du millepertuis sur les systèmes aminergiques en mesurant son effet sur les récepteurs centraux β adrénergiques et sérotoninergiques.

- Testant l'effet du millepertuis sur plusieurs neurotransmetteurs comme la sérotonine, la noradrénaline, la dopamine, le GABA et le glutamate.

- Etudiant la liaison de certains composés du millepertuis sur les récepteurs aux benzodiazépines GABAa et GABAb

- Evoquant l'effet du millepertuis sur les récepteurs aux opiacés, sur l'inhibition de certaines cytokines intervenant dans la survenue et le maintien de désordres dépressifs.

- Mesurant l'activité de certains composés responsables d'effets endocriniens.

3.1.1.1.2 Les composants testés

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 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 CO_2 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 disparaitre 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.

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. Quels que 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.

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. On remarque que sa concentration en hyperforine est plus importante que celle en hypéricine et ses analogues bien que l'hyperforine soit censée être instable.

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).
D'autres extraits alcooliques sont utilisés et présentent différentes concentrations en hypéricine (ex herbpharm, STW3-SE). Les extraits alcooliques sont souvent comparés à un extrait au CO_2 constitué de 38,8 % d'hyperforine et, où l'hypéricine et ses dérivés sont indétectables.

Parallèlement, des substances pures sont testées. Il s'agit d'hyperforine pure à plus de 99 %, d'hypéricine pure (à 95 %), mais aussi des flavonoïdes (quercetine, kaempferol et quercitrine), des biflavonoïdes (amentoflavones) et des xanthones.

Ces essais *in vitro* permettent de mettre 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.

3.1.1.2 Essais réalisés *in vivo*

[92] à [98]

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 Barrière hemato-encephalique. 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,on mesure les symptômes objectifs de la dépression comme l'agressivité ou l'activité locomotrice et non les effets subjectifs et émotionnels. On est débarrassé des effets placebo qui au contraire, apparaissent chez l'homme.

Par contre, Martin Enserink en 1999 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 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.

3.1.1.2.1 Les modèles animaux

3.1.1.2.1.1 Les modèles testant la dépression

3.1.1.2.1.1.1 Test de la nage forcée (ou test de Povsolt)

Il consiste à placer un rongeur, rat ou souris, dans un bocal contenant de l'eau pendant une première période de quinze minutes dont il ne peut sortir. L'animal commence par nager vigoureusement et à tenter de passer par-dessus bord ; puis il renonce et s'immobilise par périodes plus ou moins longues au cours desquelles il ne fait que les mouvements qui lui permettent de tenir la tête hors de l'eau. Le test est réalisé vingt-quatre heures plus tard. Les rongeurs sont de nouveau placés dans le bocal pour une durée de cinq minutes et des observateurs mesurent le temps d'immobilité. Les antidépresseurs classiques réduisent ce temps d'immobilité.

3.1.1.2.1.1.2 Test de la suspension par la queue

C'est un dérivé du test précédent, 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.

3.1.1.2.1.1.3 Test de résignation apprise (ou 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. Si le traitement exerce une action antidépressive, ce nombre doit diminuer.

3.1.1.2.1.1.4 Le réflexe de Bezold-Jarisch

L'injection de sérotonine entraine 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.

3.1.1.2.1.1.5 Tests exposants à des stress incontrôlables et répétés

Le stress est engendré par : isolement, perturbation du cycle lumière/obscurité, brève privation en nourriture ou en boisson, exposition à un congénère dominant et agressif…

Dans ce cas l'animal développe des troubles de type anhédonique ainsi que des troubles végétatifs et neuroendocriniens comparables à ceux des états dépressifs.
Tous ces troubles peuvent être corrigés par l'administration prolongée d'antidépresseurs, qu'elle qu'en soit la classe.

- Exemple : étude sur la consommation d'alcool

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 de millepertuis sur cette consommation qui normalement devrait diminuer.

3.1.1.2.1.2 Les modèles testant l'anxiété

3.1.1.2.1.2.1 Le labyrinthe suspendu

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.

3.1.1.2.1.2.2 Le comportement d'exploration

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.

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 montrant que l'extrait d'*Hypericum perforatum* agit aussi au niveau des récepteurs aux benzodiazépines.

3.1.1.2.1.3 Autres modèles

3.1.1.2.1.3.1 Température corporelle

Certaines substances agissant au niveau du système nerveux central peuvent entrainer des fluctuations de la température. Ainsi, la plupart des antidépresseurs classiques la diminuent. On peut comparer l'effet du millepertuis sur la température corporelle des souris à celui de diverses substances.

3.1.1.2.1.3.2 Analgésie

Le millepertuis 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 d-opioïdes) ; l'effet analgésique est alors inhibé.

3.1.1.2.1.3.3 Sommeil induit par la kétamine

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

3.1.1.2.1.3.4 Secousses de la tête

[96]

Ils sont provoqués chez des souris aprés administration de 5-HTP (5-hydroxytryptophane) qui est le précurseur de la sérotonine. Le nombre de secousses est enregistré pendant trois périodes de 2 minutes. Le test étudie les effets d'extraits de millepertuis et de l'imipramine sur ces mouvements.

3.1.1.2.1.3.5 Comportement induit par la L-Dopa

La L-DOPA est administrée à des souris à une très forte dose (25 mg/kg en intra-péritonéale) en même temps que le bensérazide, un inhibiteur de la décarboxylase périphérique (6,5 mg/kg en intra-péritonéale). On observe alors les changements induits par la L-DOPA tels que piloéréction, salivation, sauts, augmentation de l'activité motrice, couinements, agressivité, morsure des barreaux, auto agressivité…. Ces modifications du comportement des souris sont enregistrées toutes les 10 minutes, 30 minutes après le traitement des animaux. Le millepertuis est testé afin de savoir s'il potentialise ou non les effets de la L-DOPA.

3.1.1.2.1.3.6 Stéréotypies induites par l'apomorphine

[96]

Des rats sont traités par de l'apomorphine (0,5 mg/kg intra-péritonéale). Les stéréotypies induites sont alors enregistrées 30 minutes après l'injection. On teste le millepertuis afin de savoir s'il potentialise les effets de l'apomorphine.

3.1.1.3 Essais cliniques

[99] [100]

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 ?

3.1.1.3.1.1 Recommandations méthodologiques pour la réalisation des essais cliniques

En 2002, l'EMEA (European Agency for Evaluation of Medicinal Products) a publié une série de recommandations pour guider la réalisation des essais cliniques testant l'efficacité des médicaments dans le traitement de la dépression. Ces nouvelles recommandations ont remplacé celles éditées en 1988.

3.1.1.3.1.1.1 « Définition » d'un antidépresseur

La conférence de consensus de 1988 avait défini un antidépresseur comme un médicament dont il avait été montré, en comparaison avec un placebo, qu'il améliorait tous les symptômes caractéristiques du syndrome dépressif chez au moins un sous-groupe de patients présentant des troubles dépressifs reconnus d'une intensité plus ou moins modérée. La Conférence précisait également qu'un médicament qui ne serait efficace que sur des symptômes non spécifiques (par exemple l'insomnie) n'est pas un antidépresseur. En revanche, elle ne précisait pas si un médicament qui est supérieur au placebo mais qui est inférieur à un antidépresseur standard comme l'imipramine ou l'amitriptyline, doit être appelé antidépresseur ou non.

Selon les nouvelles recommandations datant de 2002, un médicament n'est considéré comme un antidépresseur que s'il est efficace dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

3.1.1.3.1.1.2 Type d'étude recommandée

3.1.1.3.1.1.2.1 Utilisation d'un placebo

L'EMEA souligne que dans la dépression, la comparaison entre un nouveau produit et une substance de référence est difficile, l'absence de différence statistiquement significative ne signifiant pas nécessairement une équivalence thérapeutique. De plus, la réponse au placebo est élevée et variable. On estime que dans environ un à deux tiers des essais utilisant un médicament actif comme contrôle, l'effet de ce médicament ne peut être distingué de celui du placebo. Par conséquent, un essai qui ne ferait que montrer la non infériorité d'un produit par rapport à un médicament de référence sans utiliser de placebo, ne peut suffire à démontrer à lui seul l'efficacité du produit testé. L'utilisation d'un placebo est donc vivement recommandée. Toutefois, selon l'EMEA, montrer que le produit testé est supérieur à la substance de référence peut être une alternative acceptable pour juger de son efficacité.

Si l'utilisation d'un placebo apparait nécessaire à la pertinence de l'essai, cela pose néanmoins des problèmes éthiques particulièrement pour les études menées lors d'épisodes aigus ou chez les patients sévèrement déprimés qui se voient « privés » de traitement efficace. Afin d'en limiter l'impact, il est recommandé de ne pas excéder 6 semaines d'essais.

3.1.1.3.1.1.2.2 Type d'études

Afin d'évaluer l'efficacité d'un produit médicinal, les essais cliniques doivent être randomisés, réalisés en double aveugle et contre placebo. Il est également recommandé de le comparer à un médicament (antidépresseur) de référence utilisé à la posologie adéquate.

Selon ces nouvelles recommandations, les périodes de wash-out par un placebo (phase de prétraitement au début de l'étude où tous les patients inclus reçoivent un placebo) sont destinées à exclure les répondeurs précoces au placebo qui ne sont pas utiles.

La taille de l'échantillon de patients doit être justifiée par des critères cliniques et biostatistiques et les investigateurs de l'étude entrainés à l'évaluation des patients.
Enfin, les traitements médicamenteux antérieurs ou concomitants doivent être détaillés. Si l'utilisation d'hypnotiques ou d'anxiolytiques ne peuvent être évitée en début de traitement, son influence sur les effets du traitement testé doit être évaluée.

3.1.1.3.1.1.2.3 Population étudiée

La population étudiée doit être la plus homogène possible. Ne doivent être inclus que les patients souffrant de dépression majeure telle que définie par le DSM-IV. La classification de l'OMS, l'ICD-10 peut elle aussi être utilisée si des informations sur le type de dépression sont fournies. L'intensité de la dépression majeure sera ensuite appréciée comme légère, modérée ou sévère. Selon l'EMEA, il est difficile de montrer un effet chez les patients légèrement atteints. Par conséquent, les essais recruteront plutôt des patients souffrant de dépression modérée.

3.1.1.3.1.1.2.4 Stratégie

Lors des essais cliniques, des études pharmacocinétiques devraient être réalisées, en particulier le dosage des taux sanguins que ce soit pour le produit testé ou l'agent comparateur. Des études avec des doses fixes devraient être menées en parallèle. Au moins trois dosages devraient être utilisés afin d'établir si possible la dose minimale efficace ainsi que la dose optimale.

Le but de l'étude peut être de montrer la supériorité du produit testé sur un placebo ou un agent comparateur ou, au moins démontrer un rapport bénéfice/risque similaire à celui d'un antidépresseur reconnu.

3.1.1.3.1.1.3 Evaluation de l'efficacité

L'efficacité du traitement est évaluée à l'aide d'échelles. L'HAMD (Hamilton Rating Depression Scale) à 17 items de préférence et la MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale) peuvent être utilisées comme outils principaux pour évaluer l'amélioration des symptômes. L'échelle CGI (Clinical Global Impression Index) et plus particulièrement l'item 2 (amélioration globale) est également recommandée comme mesure secondaire d'efficacité. La différence entre les scores de départ obtenus sur ces échelles et les scores après traitement permet d'apprécier l'amélioration des symptômes et donc l'efficacité du traitement.

Dans les dépressions majeures, les patients sont dit « répondeur » si le score de départ diminue d'au moins 50%. On estime enfin que le patient est en rémission s'il ne présente plus ou très peu de signes de la maladie.

3.1.1.3.1.2 Choix des essais cliniques

De très nombreuses études cliniques ont eu pour objectif de tester l'efficacité du millepertuis dans divers troubles dépressifs. La plupart ont été réalisées avant 2002 et ne suivent donc pas les recommandations édictées par l'EMEA. Toutefois pour sélectionner les études présentées nous nous servirons de quelques-uns de ces critères:

- Etudes randomisées, en double aveugle
- Etudes contrôlées par l'utilisation soit d'un placebo soit d'un antidépresseur reconnu
- Etudes d'une durée minimale de quatre semaines
- Evaluation des symptômes à l'aide d'outils validés comme l'échelle de dépression de Hamilton ou encore l'impression clinique globale (CGI).

La plupart de ces études utilisent comme principal critère d'évaluation de l'efficacité des traitements, le changement du score sur l'échelle de la dépression de Hamilton. Certaines se sont basées sur l'échelle de 17 items (HAMS-17) et d'autres sur l'échelle à 21 items (HAMD-21). De plus, sauf mention contraire, dans toutes les études présentées un patient est considéré comme répondeur s'il voit son score HAMD initial diminuer d'au moins 50% ou être au maximum de 10 à la fin de la période de traitement.

- Les patients inclus sont des adultes traités pour des troubles dépressifs tels que définis par le DSM-III ou IV, ou l'ICD-09 ou 10 (International Classification of Deseases ou Classification Internationale des Maladies).

Les troubles dépressifs sont ainsi définis par l'ICD [101] :

- ICD-10 code F32 : épisode dépressif. Trouble de l'humeur caractérisé par la persistance chez un individu de plusieurs symptômes (au moins quatre) durant au moins deux semaines.
- ICD-10 code F33 : trouble dépressif récurrent. Trouble caractérisé par la survenue répétée d'épisodes dépressifs, en l'absence de tout antécédent d'épisodes indépendant d'exaltation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie (épisodes qualifiés de manies).

On distingue trois niveaux de sévérité pour ces dépressions :

1. Episode dépressif léger F32.0/F33.0 : première manifestation ou récurrence d'au moins deux signes principaux et deux symptômes associés d'intensité légère.
2. Episode dépressif modéré F32.1/F33.1 : deux ou trois signes principaux et au moins trois ou quatre symptômes associés (premières manifestations ou épisode récurrent).
3. Episode dépressif sévère F32.2/F33.2/F32.3/F33.3: présence des trois signes principaux et au moins quatre symptômes associés dont certains

particulièrement prononcés (première manifestation ou épisode récurrent, avec ou sans symptômes psychotiques).

Symptômes principaux	Symptômes associés
Humeur triste Diminution ou perte de l'intérêt ou du plaisir Réduction de l'énergie ou fatigabilité accrue	Troubles du sommeil Sentiment de culpabilité ou d'inutilité Réduction de l'estime de soi et de la confiance en soi Faible capacité de concentration Perturbation de l'appétit Troubles de la libido Pensées ou actes suicidaires Perte de poids Agitation ou au contraire lenteur des mouvements ou du discours.

Le DSM définit notamment l'épisode dépressif majeur (cf type de dépression) qui lui aussi doit être d'intensité plus ou moins prononcé.

3.1.1.3.1.3 Extraits et spécialités utilisés dans les essais cliniques

Les différents essais cliniques utilisent des extraits de millepertuis ou des préparations commerciales qui sont regroupés dans le tableau suivant :

Extrait	Forme, composition
Herb Pharm	Extrait sec hydrométhanolique (80% de méthanol) standardisé à 0,1% d'hypéricines totales
ZE 117	Comprimé à 250 mg d'extrait sec hydroéthanolique (50% d'éthanol), standardisé à 0,2% d'hypéricine
WS 5570	Comprimé à 300 mg d'extrait sec, standardisé à 0,12-0,28% d'hypéricine et 3-6% d'hyperforine
WS 5572	Extrait hydroéthanolique (60% d'éthanol) standardisé à 0,5% d'hyperforine
WS 5573	Extrait hydroéthanolique (60% d'éthanol) standardisé à 5% d'hyperforine
STEI 300	Capsule contenant un extrait hydroéthanolique (60% d'éthanol) standardisé à 0,2-3% d'hypéricines totales et 2-3% d'hyperforine
LoHyp-57	Contenu en hyperforine et en hypéricine n'ayant jamais fait l'objet de publication

Spécialités	Formes, composition
Esbericum	Comprimés, extrait sec standardisé à 0,25 mg d'hypéricines totales
Neuroplant	Gelules à 185 mg d'extrait de millepertuis titré à 0,5 mg d'hypéricines
Jarsin 300 (extrait LI 160)	Comprimé à 300mg d'extrait sec hydrométhanolique (80% de méthanol) standardisé à 0,3% d'hypéricines totales
Jarsin	Dragées à 300 mg d'extrait hydrométhanolique (80% de méthanol), standardisé à 300µg d'hypéricines totales
Hyperforat	Gouttes : Teinture de millepertuis (50% d'éthanol), standardisé à 0,2 mg/ml d'hypericine
Psychotonin M	Gouttes : Teinture de millepertuis (49% d'éthanol), standardisé à 0,25 mg/ml d'hypericine
Psychotonin Forte	Comprimé à 120 mg d'extrait sec hydroéthanolique (50% d'éthanol)

Dans la plupart des cas la composition de ces extraits est bien standardisée en hypéricine. Il faut en revanche attendre 1988 pour voir apparaitre la teneur en hyperforine.
De plus les teneurs en composés varient d'un extrait à un autre et les doses employées varient selon les études. Par conséquent, les résultats d'une étude clinique ne peuvent s'appliquer qu'à l'extrait testé.

3.2 Résultats des études scientifiques réalisées *in vitro*

3.2.1 Inhibition des Mono Amine Oxydases a et b

[85] [86] [88] [89]

3.2.1.1 L'hypéricine

On retrouve un très grand nombre de composés dans les extraits de millepertuis. La plupart d'entre eux sont couramment présents dans les plantes dépourvues d'action antidépressive. Au contraire, l'hypéricine est peu répandue. Par conséquent, on a longtemps pensé que l'hypéricine était un des composants les plus importants notamment au niveau du mécanisme d'action antidépresseur du millepertuis.

Au départ, certains auteurs ont affirmé avoir trouvé une action inhibitrice de l'hypéricine sur la MAO.

En effet, Suzuki et son équipe ont montré que l'hypericine extraite du millepertuis inhibe de manière irréversible les MAO issues de cerveaux de rats, pour des concentrations de 50 µmol/ml. [102]

En 1997, Cott J.M. et al montrent une action inhibitrice de la MAO pour son extrait Herb Pharm (extrait standardisé à 0,1% d'hypéricines totales). Il trouve 97 % d'inhibition de la MAOa et 53 % d'inhibition de la MAOb pour une concentration de l'extrait à 5 mg/ml. [89]

Cependant d'autres études ont retrouvé des résultats divergents comme celle de Demish et al et celle de Bladt et Wagner qui ne mettent en évidence aucun effet antidépresseur [103]

Par la suite, Cott J.M. et al [104], reprennent leurs études et montrent 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.

3.2.1.2 Autres constituants responsables de l'inhibition de la MAO

Donc en ce qui concerne l'inhibition des MAO, l'hypéricine a été mise hors de cause. Toutefois, ces même études ont trouvé une inhibition de ces enzymes par des extraits de millepertuis ce qui laisse penser que d'autres substances présentes dans la plante pourraient être responsables de cette propriété. Dans leurs études, Demisch et al [105] ont mis en évidence deux fractions ne renfermant ni hypéricine, ni flavonoïdes mais des xanthones, et capables d'inhiber sélectivement la MAOa. Les auteurs ont par la suite étudié l'activité inhibitrice de divers composés et ainsi montré que les xanthones, flavones et flavonols (kaempférol) sont des inhiteurs sélectifs de la MAOa avec une CI_{50} respective de 1,0 ; 1,5 et 3,9 µmol

Dans l'étude de Bladt et Wagner [103] six fractions issues d'extraits de millepertuis et certains composants purifiés ont été testés de la même façon que l'hypéricine. Il a été mis en évidence une inhibition massive de la MAOa par toutes les fractions pour des concentrations de 10^{-3}mol/L. Cependant, à des concentrations plus élevées (10-4 mol/L), le pourcentage d'inhibition de la MAOa n'excède pas 25% à l'exception d'une fraction riche en flavonoïdes (39%).

Au vu de ces différents travaux il apparait donc que les extraits de millepertuis possèdent bien une action légère à modérée sur l'activité des MAO. Ces résultats sont accord avec l'étude de Cott qui montre une action inhibitrice de la MAO par son extrait Herb Pharm de l'ordre de 97 % d'inhibition de la MAOa et 53 % d'inhibition de la MAOb pour une concentration de l'extrait à 5 µg/ml.

Les études ont également montré que l'inhibition des MAO nécessite des concentrations importantes. Par conséquent, même si le millepertuis renferme bien des composés de type IMAO, ils sont en quantité trop faibles pour être responsables d'une activité thérapeutique.

3.2.2 Inhibition de la Catéchol-O-Méthyl Transférase

[106]

La COMT (catéchol-o-méthyl-transférase) est une enzyme de dégradation de la noradrénaline. Elle serait très faiblement inhibée par l'extrait de millepertuis. L'étude de Tiede et al a testé différentes fractions de millepertuis et un extrait total sur l'activité du millepertuis. Une inhibition a pu être mise en évidence pour les concentrations suivantes :

	COMT
Extrait total de millepertuis	10^{-4} mol/L
Fraction	$>10^{-4}$ mol/L pour 2 fractions

Les deux fractions inhibant l'activité des COMT étaient composées principalement de flavonols et de xanthones.
Ainsi les études sur la COMT ne montrent qu'une très faible activité des extraits de millepertuis et que les flavonoïdes sont responsable de l'activité inhibitrice de la COMT mais leur concentration serait trop faible pour avoir une action thérapeutique.

3.2.3 Action sur la tyrosinase, la tyrosine décarboxylase et la dopamine-β-hydroxylase

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 [86] 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 µmol/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 µmol/L d'hypéricine et ses dérivés. Cette inhibition est dose-dépendante. L'hypéricine pure (60 µmol/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 entrainée 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 µmol/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 µM puis l'inhibition n'est plus proportionnelle à la concentration. Une activité résiduelle d'environ 20 % demeure pour 58 µmol/L d'hypéricine.

Ainsi, l'inhibition de la dopamine-β-hydroxylase entraine une augmentation de la dopamine et une diminution de la noradrénaline ce qui peut contribuer à une amélioration des symptômes dépressifs. Les IC50 sont de 0,1 µmol/L pour l'extrait alcoolique et de 21 µmol/L pour l'hypéricine. L'extrait alcoolique est à peu près 200 fois plus inhibiteur que l'hypéricine ce qui laisse penser qu'elle n'est pas le seul composé actif de l'extrait.

3.2.4 Action sur les systèmes aminergiques

3.2.4.1 Modification de la densité et de l'affinité des récepteurs centraux

3.2.4.1.1 Récepteurs β-adrénergiques

Müller en 1998 montre que l'extrait méthanolique LI160 (1,5 % d'hyperforine ; 0,3 % d'hypéricine et ses dérivés) régule la densité des récepteurs β-adrénergiques.
En effet, les auteurs ont pu observer un phénomène de rétrocontrôle négatif se traduisant par une diminution de leur densité sans modifier leur affinité.

L'année suivante, une étude similaire a été réalisée en utilisant un extrait au CO_2 enrichi en hyperforine (38,8 % d'hyperforine). Cet extrait provoque aussi un phénomène de rétrocontrôle négatif avec une baisse de 15% du nombre de récepteurs.

3.2.4.1.2 Récepteurs sérotoninergiques

Teufel-Mayer en 1997 [108] montre que l'extrait Jarsin 300 augmente significativement la densité des récepteurs centraux 5-HT1a et 5-HT2a d'environ 50% sans modifier leur affinité.

L'étude de Muller retrouve des résultats similaires à savoir un accroissement du nombre de récepteurs 5HT2 corticaux. En revanche, l'extrait au CO_2 tend à en diminuer la densité de façon non significative.

Ces différentes études font apparaitre des changements adaptatifs touchant certains récepteurs centraux suite à la prise chronique ou subchronique d'extrait de milepertuis. Cette propriété est connue depuis un certain temps pour certains antidépresseurs tels que les tricycliques : leur administration répétée conduit à une réduction de la densité des récepteurs β-adrénergiques mais également à une baisse du nombre de récepteurs 5HT2. Ceci est en contraste avec l'action des extraits alcooliques testés qui exercent à ce niveau un rétrocontrôle positif. Cette

réponse se rapproche des effets d'un traitement répété par des électrochocs qui augmente la densité des récepteurs 5HT2.

Si le mécanisme d'action de l'extrait LI160 diffère de celui de l'imipramine, l'extrait au CO_2 enrichi en hyperforine tend à réagir comme le tricyclique en diminuant le nombre de récepteurs 5HT2. Il apparait donc que des composants autres que l'hyperforine sont impliqués dans ces mécanismes de régulation expliquant ces résultats différents. Enfin, ces changements nécessitent la prise régulière d'agent antidépresseur ce qui pourrait en parti expliquer le délai entre le début du traitement et les premiers bénéfices cliniques.

3.2.4.2 Inhibition de la recapture de neurotransmetteurs et rôle de l'hyperforine.

3.2.4.2.1 Inhibition de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine

C'est un des essais les plus retrouvés parmi les publications. Les premières études réalisées dans ce domaine se sont intéressées à l'activité d'extraits totaux de millepertuis comme le LI160. Ainsi, Müller et al. en 1997 [107] trouve 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.

De plus, les auteurs ont découvert que le LI160 était également capable d'inhiber la recapture de la dopamine (CI 50 de 0,85µg/ml) de la noradrénaline (CI_{50} de 4,45µg/ml) avec une puissance comparable ce qui était jusque là inédit pour un composé antidépresseur.

En 1998 Muller et Al [109] se sont intéressés pour la première fois à l'hyperforine. Ce composé avait été auparavant négligé en raison de son instabilité à l'air et à la lumière. Ils testent l'efficacité d'un extrait méthanolique, d'un extrait au CO_2 enrichi en hyperforine (38%) et un extrait d'hyperforine pur sur la recapture synaptique de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline. L'extrait enrichi en hyperforine se révèle le plus puissant avec des valeurs de CI_{50} pour les trois systèmes aminergiques dix fois plus basses que celles obtenues avec l'extrait méthanolique. De plus, l'hyperforine seule inhibe également la recapture des trois neurotransmetteurs et pour des concentrations inférieurs à celles de l'extrait au CO_2.

Système de recapture	CI_{50} (µg / ml)		
	Hyperforine	Extrait au CO_2	Extrait méthanolique
Sérotonine	0,11 ± 0,02	0,26 ± 0,06	2,4 ± 0,4
Noradrénaline	0,04 ± 0,01	0,25 ± 0,08	4,5 ± 2,1
Dopamine	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,03	0,9 ± 0,1

Inhibition de la recapture synaptosomale de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine par des extraits de millepertuis et d'hyperforine

Pour les auteurs, l'hyperforine est le principal composant des extraits méthanoliques et au CO_2 enrichis responsables des propriétés inhibitrices, et serait peut être même le seul, le kampférol ou l'hypéricine n'ayant pas d'activité à ce niveau.

La même année Chatterjee et son équipe [91] ont comparé ces extraits à un inhibiteur de référence, l'imipramine. L'hyperforine de même que les deux extraits inhibent la recapture de la sérotonine avec les CI_{50} suivantes :

Imipramine	Hyperforine	Extrait au CO_2	Extrait éthanolique
0,03 µg/ml	3,4 µg/ml	4,5 µg/ml	47,5 µg/ml

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.

3.2.4.2.2 Inhibition de l'activité d'autres neurotransmetteurs : GABA, L-glutamate

En 1998, Chartterje et Al [93] ont aussi étudié l'effet des trois extraits sur l'activité gabaergique et glutamatergique. Les auteurs montrent ainsi que l'hyperforine inhibe également la recapture du GABA (acide-γ-aminobutyrique) et du L-glutamate.

Le millepertuis possède un large spectre d'activité. Il est à ce jour le seul antidépresseur capable d'inhiber la recapture de ces cinq neurotransmetteurs avec une efficacité comparable. Certains auteurs ont suggéré que l'hyperforine, composé jusque là négligé, était responsable de cette activité. Il semble néanmoins qu'elle n'agisse pas seule mais en synergie avec d'autres composés présents dans les extraits de millepertuis.

3.2.4.2.3 Mécanisme moléculaire de l'inhibition de la recapture synaptique

3.2.4.2.3.1 Hyperforine : un antagoniste non compétitif

L'hyperforine inhibe la recapture de divers neurotransmetteurs de façon dose-dépendante mais aussi, à la différence des autres antidépresseurs, de façon non compétitive.

Un antagoniste non compétitif modifie la réponse d'un récepteur sans l'occuper. D'un point de vue cinétique, Il diminue l'effet max (Vmax) obtenu par l'agoniste quand il est seul. Mais en revanche la constante d'affinité Km du récepteur pour son substrat reste inchangée.

En effet, Singer et al [110] ont réalisé des études cinétiques en utilisant de la sérotonine $[H]^3$.Ils montrent bien une inhibition dose dépendante de la recapture ainsi qu'une cinétique non compétitive.

	K_m	V_{max}
	nM	*pmol/min/mg*
Control	12.72 ± 5.01	0.105 ± 0.044
Citalopram (1 nM)	29.24 ± 5.25[2-160]	0.106 ± 0.074
Control	11.90 ± 2.07	0.191 ± 0.034
Hyperforin (2 µM)	9.93 ± 0.59[2-160]	0.083 ± 0.032[2-160]
Control	13.78 ± 2.50	0.133 ± 0.030

Comme le montre les résultats, l'hyperforine diminue la Vmax de plus de 50% et le Km reste inchangé ce qui montre une cinétique non compétitive. Le citalopram quand à lui augmente le Km sans altérer la Vmax montrant qu'il inhibe la recapture de manière compétitive.

Les auteurs suggèrent ainsi que l'hyperforine n'agit pas en bloquant directement les mécanismes impliqués dans cette recapture.

3.2.4.2.3.2 Liaison aux protéines de transport

Les antidépresseurs sont connus pour être capables de se lier aux transporteurs synaptiques des monoamines. Ainsi plusieurs équipes ont étudié les capacités de l'hyperforine et d'extraits de millepertuis à bloquer cette liaison afin de montrer qu'ils inhibent la recapture des monoamines en empêchant leur liaison sur les protéines de transport.

Singer et al [110] ont montré que les antidépresseurs présentent une bonne corrélation entre les valeurs de CI_{50} pour l'inhibition de la recapture de la sérotonine et celle pour l'inhibition de la liaison de la paroxétine[H]^3.

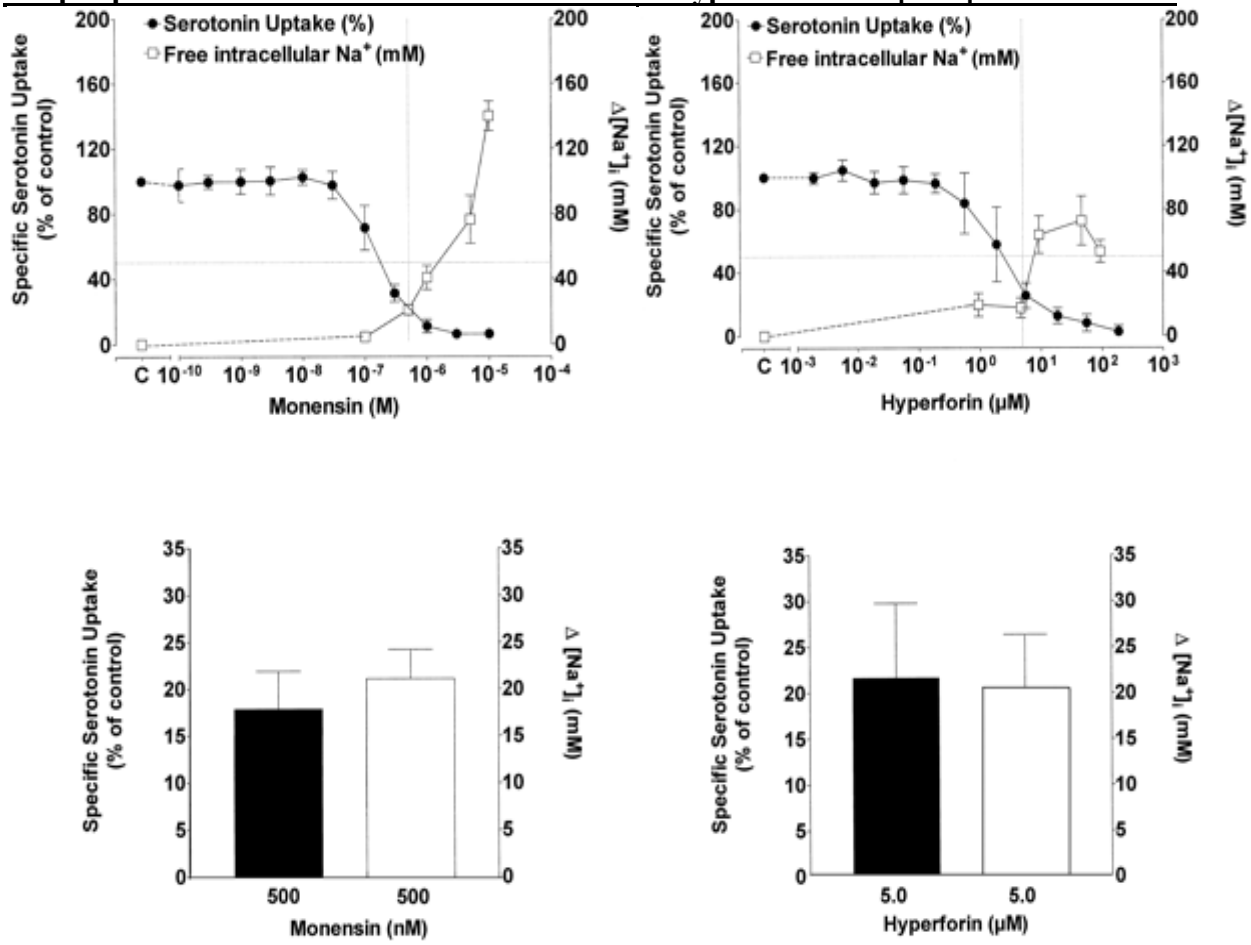
Substance	IC_{50}		
	[^{3}H]Paroxetine Binding	[^{3}H]Serotonin Uptake	Ratio[1-a]
	nM		
Clomipramine	1.9 ± 0.4	1.0 ± 0.1	1.9
Sertraline	3.3 ± 0.3	2.1 ± 1.0	1.6
Citalopram	4.1 ± 0.6	1.1 ± 0.2	3.7
Fluvoxamine	13.5 ± 3.7	10.9 ± 5.6	1.2
Fluoxetine	26.9 ± 0.6	10.4 ± 5.1	2.6
Monensin	>1000	47.8 ± 16.3	
Desipramine	672.3 ± 171.6	214.3 ± 89.5	3.1
Hyperforin	19,528 ± 6,983	1,357 ± 171	14.4

Les résultats de l'étude montre que l'hyperforine ne se lie pas de manière compétitive aux sites de fixation de la sérotonine sur ses protéines de transport.
Enfin, Roz et al en 2002 [111], montrent qu'un extrait de millepertuis enrichi en hyperforine n'inhibe pas la liaison de la GBR12935[H]^3 (ligand des transporteurs dopaminergiques) et la nisoxétine[H]^3 (ligand des transporteurs noradrénergiques) et de même pour des concentrations 20 fois plus élevées que les valeurs de CI_{50} pour l'inhibition de la recapture de ces neurotransmetteurs.
L'étude montre que l'inhibition de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline n'ait pas causée par une inhibition de la liaison ligand-protéines de transport.
L'hyperforine considérée comme le composé majeur responsable de l'inhibition de la recapture n'agit pas en bloquant directement les transporteurs synaptiques des neurotransmetteurs. D'autres hypothèses ont donc été testées afin de déterminer son mécanisme d'action.

3.2.4.2.3.3 Hyperforine et canaux sodiques

La littérature montre que le transport de [Na+] intracellulaire représente la force de conduction du transporteur de la sérotonine. Le système de recapture de la sérotonine est très sensible à tout ce qui peut modifier le gradient de [Na+] existant entre les fortes concentrations extracellulaires et celles plus faibles à l'intérieur des cellules [110]. Toujours en 1999, Singer et al se sont intéressés à la possible implication du Na+ dans l'inhibition de la sérotonine. Pour cela, ils ont utilisé un ionophore sodique, le monensin. Cette protéine est capable d'élever les concentrations intracellulaires en [Na+] dans de nombreux types de cellules. Le monensin se comporte aussi de la même façon que l'hyperforine à savoir qu'il inhibe la recapture de la sérotonine de façon dose dépendante, non compétitive et sans se lier aux protéines de transports. L'ionophore monensin tout comme l'hyperforine augmentent [Na+]i de façon dose dépendante et il existe une relation étroite entre cette augmentation et l'inhibition de la recapture (une élévation de 20 nM correspond à 80% d'inhibition).

Graphiques montrant l'effet du monensin et de l'hyperforine sur [Na+] intracellulaire



L'hyperforine inhibe donc la recapture de la sérotonine en élevant les concentrations en sodium intracellulaire. Elle agit vraisemblement de la même façon avec les autres neurotransmetteurs dont le transport dépend également de gradients sodiques expliquant ainsi le manque de sélectivité par rapport aux autres antidépresseurs. A la différence du monensin, elle n'élève pas les [Na+]i au-delà des concentrations extracellulaires. Par conséquent pour les auteurs l'hyperforine n'est pas qu'un simple inophore sodique, mais ses propriétés sont associées à un des mécanismes physiologiques régulant la conductance sodique.

3.2.4.2.3.4 Hyperforine et vésicules synaptiques

Gobbi et al, en 1999, [112] montrent que le millepertuis, et plus particulièrement l'hyperforine, interagit avec les vésicules de stockage des neurotransmetteurs. Pour cela ils ont avancé l'hypothèse d'un mécanisme d'action de type réserpinique. La réserpine est connue pour sa capacité à se fixer et à diminuer la concentration en neurotransmetteurs dans les vésicules de stockage. Les chercheurs ont ainsi comparé l'effet de l'hyperforine et de la réserpine sur des synapses préalablement chargées en sérotonine [H] ^{3}.

Les résultats montrent que l'hyperforine présente le même profil d'action que la réserpine pour des concentrations de 0,3 à 1µg/L. De plus, les auteurs ont montré une corrélation significative entre l'action sur la libération de la sérotonine à partir des vésicules synaptiques et l'effet inhibiteur sur l'accumulation du neurotransmetteur dans la synapse.

Il semble donc que l'hyperforine induise une déplétion des vésicules de stockage de la sérotonine provoquant ainsi une augmentation de ses concentrations cytoplasmiques dans la synapse ayant comme conséquence une diminution du taux de recapture.

Le millepertuis pénètre dans la synapse par diffusion simple et interagit alors avec les vésicules de stockage des neurotransmetteurs induisant leur libération dans le cytoplasme ; le mécanisme de cette interaction reste à déterminer mais pourrait être dû à une modification du pH intravésiculaire ou à une interaction avec les transporteurs vésiculaires.

Ce mode d'action expliquerait notamment les propriétés du millepertuis sur divers neurotransmetteurs et acides aminés.

3.2.4.2.3.4.1 Hyperforine et transporteurs vésiculaires

Roz et al. [113] ont travaillé sur l'hypothèse disant que la déplétion des vésicules de stockage en neurotransmetteurs est due à une interaction de l'hyperforine avec leurs transporteurs vésiculaires. Ils ont montré que l'hyperforine induit bien une inhibition de la recapture de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline dans les vésicules synaptiques avec des CI_{50} respectives de 0,17 µg/L, 0,25 µg/L et 0,11 µg/L.

La liaison ligand-transporteur vésiculaire a aussi été évaluée par l'étude grâce à un ligand sélectif des transporteurs vésiculaires, le TBZOH[H]^{3} (dihydrotétrabenazine). Cette liaison n'est pas affectée par l'hyperforine.

Donc l'hyperforine inhibe la recapture vésiculaire des monoamines et cette inhibition se fait de manière dose dépendante, non compétitive et n'implique pas de liaison direct avec le transporteur des monoamines.
Selon les auteurs, ces effets inhibiteurs pourraient être dus à une interférence avec le gradient de pH existant à travers la membrane des vésicules. Ce gradient induit par une pompe a proton H+ est la principale force de conduction pour la recapture et le stockage vésiculaire des monoamines, et pourrait être modifié par l'hyperforine.

3.2.4.2.3.4.2 Hyperforine et pH vésiculaire

En 2003 Roz et al [114] ont étudié l'effet de l'hyperforine sur le gradient de pH existant à travers la membrane vésiculaire. Ce gradient de pH est créé grâce à une pompe à H^+-ATPase responsable d'un efflux de protons à l'intérieur de la vésicule. La recapture et le stockage des neurotransmetteurs dépendent de cette différence de pH existant de part et d'autre de la membrane.

Pour réaliser cette étude Roz et al utilisent un protophore, le FCCP qui est le témoin de l'expérience, et suivent l'acidification des vésicules par un test de fluorescence à l'acidrine orange. La stimulation de la pompe par l'apport de Mg-ATP diminue le pH vésiculaire entrainant une extinction de cette fluorescence.

L'hyperforine tout comme le FCCP annule cette extinction induite par l'ATP (CI_{50} = $1,9x10^{-7}$ M) et donc s'oppose à l'acidification de la vésicule. L'hyperforine agit en inhibant la H^+-ATPase de façon dose-dépendante (CI_{50} = $4,3x10^{-7}$ M).

Parallèlement, il à été montré que l'hyperforine et le FCCP inhibent la recapture vésiculaire de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline.

Ainsi, l'hyperforine est capable d'altérer le gradient de pH transmembranaire entrainant la diffusion des monoamines vésiculaires vers le cytoplasme. Cette augmentation des concentrations cytoplasmiques en monoamines diminue en retour le gradient de concentration transmenbranaire. Il en résulte une inhibition apparente de la recapture.

3.2.5 Action sur les récepteurs centraux

3.2.5.1 Inhibition des récepteurs aux benzodiazépines : rôle de l'amentoflavone

L'étude menée par Baureithel et al. en 1997 [115], s'intéresse à l'effet de l'amentoflavone sur les récepteurs aux benzodiazépines. Deux extraits méthanoliques du millepertuis préparés l'un à partir des fleurs et l'autre à partir des feuilles ont été testés.

Pour cela, l'auteur teste l'inhibition de la capture du flumazénil (antidote des benzodiazépines) sur les récepteurs aux benzodiazépines en présence des extraits de millepertuis. Cette liaison du flumazénil sur son recepteur est inhibée par l'extrait de fleurs avec une CI_{50} de 6,8 µg/ml, alors que l'extrait de feuilles n'entraine que 25% d'inhibition de la liaison. Il apparait que l'amentoflavone inhibe la liaison du flumazénil avec une CI_{50} égale à 14,9 nM tandis que l'hypericine à plus de 1 µM n'a pas d'effet. De plus, 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 mM. Seule l'amentoflavone montre une inhibition de la capture du flumazénil sur les récepteurs aux benzodiazépines. Enfin les auteurs ont constaté 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.

3.2.5.2 Inhibition de la fixation sur les récepteurs opiacés

Les récepteurs opioïdes sont impliqués dans le système de contrôle de la douleur mais aussi peuvent également moduler les comportements affectifs. Il existe trois sous-types de récepteurs opioïdes : μ,δ,κ dont les profils pharmacologiques diffèrent. Ainsi, le récepteur μ est impliqué dans l'analgésie et dans l'action euphorique alors que le récepteur κ est d'avantage associé à des effets dysphoriques [116]

3.2.5.2.1 Récepteurs μ, κ et δ

En 1998, Simmen et al [116] ont testé les effets de l'inhibition de la fixation de la naloxone$[H]^3$ (antidote de l'intoxication aux opiacés) sur les récepteurs μ et κ en présence d'un extrait éthanolique de millepertuis.

Les extraits inhibent la liaison de la naloxone aux récepteurs avec des valeurs de CI_{50} de 25 µg/mL et de 90 µg/mL. En revanche, les flavonoïdes (quercetine, kampférol, quercétrine) n'inhibent pas cette liaison.

Les extraits de millepertuis sont donc responsables d'une inhibition des récepteurs aux opioïdes *in vitro*, mais il reste à déterminer les composés responsables de cet effet et à déterminer le degré d'implication de cette propriété dans l'action antidépressive.

Dans une autre étude de Simmen et al les auteurs ont montré une inhibition de cette liaison par l'hyperforine, l'hypéricine et la pseudohypéricne.

Enfin, dans l'étude de Butterweck et al [117] l'amentoflavone à 10 µMol inhibe significativement le récepteur opioïde δ.

3.2.5.2.2 Récepteurs σ et hypéricine

Les récepteurs σ seraient impliqués dans certains mécanismes antidépressifs. 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.

Les études de Raffa et al [118] ont montré que l'hypéricine à 0,1 µM possède une affinité significative pour ces récepteurs. A cette concentration, elle inhibe 48% de la liaison au recepteur.

3.2.5.3 Autres récepteurs

Butterweck et al ont recherché l'affinité des divers composés issus du millepertuis pour une grande variété de récepteurs. Chaque substance a été testée à la concentration de µmol/l. L'affinité est considérée comme significative si le composé inhibe plus de 50% de la liaison d'un ligand spécifique sur son récepteur.

Récepteurs	Composé							
	Amentoflavone	Quercetine	Rutine	Hyperoside	Miquelianine	Hyperforine	Hypericine	Pseudohypericine
Sérotonine								
5-HT1D	85.11	9.90	11.49	9.01	16.33	23.84	0	0
Dopamine								
D1	0	0	0	0	0	57.00	12.80	19.54
rD3	112.15	4.19	18.84	4.25	25.74	2.91	83.09	80.07
rD4	21.85	59.43	16.29	15.21	14.76	0	69.86	81.07
D5	17.12	16.49	10.32	9.66	17.76	63.37	32.66	38.01
Opïodes								
Delta	75.44	20.65	18.07	22.41	17.46	33.24	0	0
Adrenergiques								
Alpha2A	0	11.30	29.21	60.86	23.58	n.d.	1.17	0
Alpha2C	26.46	5.45	52.81	13.53	59.60	n.d.	18.31	21.57
rBeta1	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d.	92.21	0
rBeta2	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d.	92.32	7.29
Cholinergiques								
M2	0	3.79	0	0	53.75	n.d.	25.00	15.00
M5	0.50	17.89	53.82	41.05	55.20	n.d.	11.00	0
Gabaergiques								
rBZP	98.74	21.87	26.91	23.16	23.99	22.67	1.47	0

Tableau montrant les effets d'extrait de millepertuis sur divers récepteurs. Les données présentent le pourcentage moyen d'inhibition pour une concentration de 10 µmol/L d'extrait.

3.2.6 Mécanismes impliquant les cytokines

[89]

Il a été suggéré que le millepertuis pourrait exercer son activité antidépressive en affectant l'expression de certaines cytokines. En effet, l'hypersécrétion de cytokines pourrait être impliquée dans la survenue et le maintien des désordres dépressifs.
Gobbi et al [119] ont étudié les effets de l'hypércine et de l'hyperforine sur la libération d'IL6 induite par la substance P et sa liaison aux récepteurs NK1.
L'hypéricine inhibe la libération d'IL6 et sa liaison au récepteur avec une CI_{50} de 1 µg/mL. Cependant, à cette concentration, elle s'est révélée être toxique pour les cellules. Par conséquent, les effets observés sont vraisemblablement le résultat de cette toxicité.

L'hyperforine, à 1 µg/mL, inhibe significativement (42%±11%) la libération d'IL6 induite par la SP. L'étude est réalisée avec un sel stable, le sel de dicyclohexylammonium (DCHA) d'hyperforine qui n'est pas toxique pour les cellules, même à plus de 10 µg/mL. En revanche, l'hyperforine-DCHA n'a pas d'effet sur la liaison sur les récepteurs NK1. L'hyperforine-DCHA est également capable d'inhiber la libération d'IL6 provoquée par deux autres stimuli pro inflammatoires : l'IL1 et le LPS.

L'hyperforine est donc impliquée dans les propriétés inhibitrices vis-à-vis de la libération d'IL6.

3.2.7 Conclusion sur les études réalisées *in vitro*

Il a donc été montré que les extraits de millepertuis sont inhibiteurs non spécifiques de la recapture de plusieurs neurotransmetteurs 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. Elle agit aussi sur le GABA et plus faiblement sur le L-glutamate. En revanche, l'hypéricine 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 de l'extrait agissent en synergie avec elle et que l'hypéricine n'est pas inhibitrice à ce niveau. L'action de la plante est très étendue, puisque nous retrouvons même une inhibition des récepteurs aux opiacés μ avec l'extrait éthanolique

En ce qui concerne l'inhibition des MAO, l'hypéricine a été mise hors de cause. 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 de millepertuis, ainsi que par l'hypéricine permettant ainsi une augmentation de la dopamine et une diminution de la noradrénaline.

Enfin, les expériences sur la densité et l'affinité des récepteurs α-adrénergiques et sérotoninergiques montrent que les extraits de millepertuis, comme d'autres antidépresseurs, entrainent après un traitement chronique des changements adaptatifs au niveau de la neurotransmission responsables d'effet antidépressif chez l'homme.

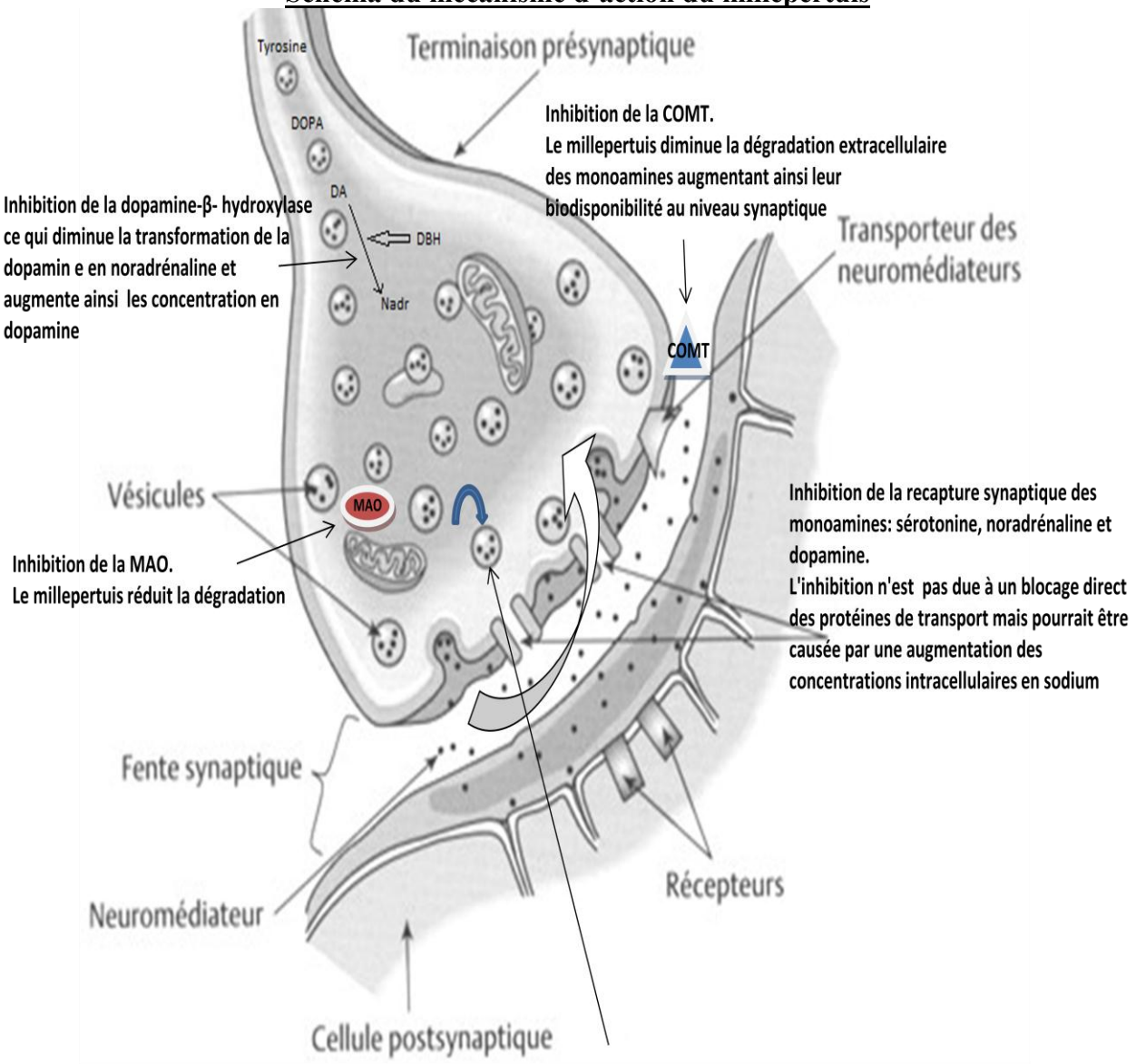
Par ailleurs, l'extrait de millepertuis diminuerait l'expression de l'interleukine 6 ce qui améliorerait la dépression.

L'hypéricine présente une affinité pour les récepteurs σ impliqués dans l'action antidépressive.

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.

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.

Schéma du mécanisme d'action du millepertuis



Inhibition de la recapture vésiculaire des monoamines: sérotonine, noradrénaline et dopamine.
Cette inh ibition serait due à une modification du pH vésiculaire. Elle aboutit à une redistribution compartimentale des neurotransmetteurs.
L'accumulation des neurotransmetteurs dans la cytoplasme altère le gradient de concentration de part et d'autre de la membrane synaptique.
Les neurotransmetteurs présents dans la fente synaptique ne sont donc plus transportés dans la cellule ce qui donne l'apparence d'une inhibition de leur recapture.

3.3 Résultats des études scientifiques réalisées *in vivo*

Les essais *in vitro* ont donc mis en évidence plusieurs mécanismes d'action possibles et ont dégagé quelques substances actives de la plante. Ceci permet 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. Les zones étudiées *in vivo* par les scientifiques chez le rat ou la souris ont été généralement le cortex, le tronc cérébral, l'hippocampe, l'hypothalamus et le locus coeruleus.

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.

3.3.1 Etude de biodisponibilité chez l'animal

3.3.1.1 Biodisponibilité de l'hyperforine

En 1998, Chatterjee et al [120] s'intéressent à la biodisponibilité de l'hyperforine contenue dans un extrait alcoolique d'*Hypericum perforatum* . 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.

Une étude faite avec des administrations répétées ne montre aucune accumulation de l'hyperforine. Ce taux plasmatique retrouvé 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 [120].

3.3.1.2 Biodisponibilité de l'hypéricine

Staffeldt et al ont mené une étude concernant l'hypéricine et la pseudohypéricine dans l'extrait LI160 [121]. L'hypéricine apparait dans la circulation sanguine deux heures aprés 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 respectivement 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. 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 glucuronoconjugaison.

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 [121].

3.3.1.3 Résultats des études comportementales

3.3.1.3.1 Résultats des modèles testant l'activité antidépressive

3.3.1.3.1.1 Le test de la nage forcée

Dans l'étude réalisée par Butterweck et al [122] les rats ont reçu par voie orale un extrait hydrométhanolique de millepertuis, le LI160 (10 ml/Kg).

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 (< 60mg /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 classiques.

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 68 (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.

3.3.1.3.1.2 Le test de l'apprentissage de l'impuissance

[85]

Dans ce test, un premier groupe a été placé dans une chambre électrifiée et soumis à des chocs sans possibilité de s'enfuir. Un second groupe a été placé dans la même chambre mais sans subir de chocs électriques. Les trois jours suivant, les rats ont été traités par un extrait éthanolique de millepertuis, par un extrait au CO_2 supercritique, par l'imipramine ou par le véhicule. Une heure après avoir reçu leur dernière dose, les rats ont de nouveau été placés dans la chambre électrifiée et soumis à une série de chocs mais cette fois avec la possibilité de s'enfuir dans une chambre non électrifiée.

On note comme résultat une diminution du nombre d'échappées ratées de façon dose-dépendante dans le groupe traité par l'extrait éthanolique ainsi que l'extrait au CO_2. L'effet de 30 mg/kg/j de l'extrait au CO_2 et celui de 300 mg/kg/j de l'extrait éthanolique sont équivalents à l'action de 10 mg/kg/j d'imipramine.

Il apparait que l'hypéricine et ses dérivés absents de l'extrait au CO_2 ne sont pas les substances actives principales. En revanche, l'efficacité des extraits dans ces tests comportementaux est corrélée avec leur contenu en hyperforine qui semble donc être un vecteur important de l'activité antidépressive.

3.3.1.3.1.3 Le test de la suspension par la queue

[85] [122]

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, les auteurs ont utilisé la butyrolactone qui interfère avec le système dopaminergique et la méthyltyrosine qui inhibe la tyrosine hydroxylase et donc inhibe la synthèse de la dopamine et de la noradrénaline. Elles effacent l'effet de LI160 ce qui témoigne de l'implication d'un mécanisme dopaminergique dans l'action du LI160.

La naloxone, antagoniste opiacé, annule de même l'action de LI160. L'antagonisme de la naloxone sur les effets du millepertuis semble soutenir l'hypothèse selon laquelle les récepteurs opiacés seraient impliqués dans les mécanismes antidépresseurs.

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.

3.3.1.3.1.4 Le réflexe de Bezold-Jarisch

[82]

L'injection de sérotonine entraine 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.

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

3.3.1.3.2 Résultats des modèles testant l'anxiété

3.3.1.3.2.1 Le test du labyrinthe suspendu

[82]

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'apparait qu'après des administrations répétées.

Une autre étude [96] sur le labyrinthe suspendu utilise deux extraits pour comparer leurs effets : il s'agit de l'extrait au CO_2 (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 CO_2 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).

3.3.1.3.2.2 Le comportement d'exploration

On observe une diminution des hochements de tête chez la souris ; cela signifie un effet anxiolytique de l'extrait de millepertuis [92].

3.3.1.3.3 Résultats des autres modèles

3.3.1.3.3.1 Modèle testant l'analgésie

Dans les expériences de pincement de la queue, l'extrait alcoolique de millepertuis entraine une analgésie dose-dépendante. La naloxone inhibe cette effet antalgique à une dose supérieure à celle nécessaire pour antagoniser l'effet de la morphine dans ce même test. L'analgésie provoquée par l'extrait d'*Hypericum perforatum* est aussi inhibée par le naltrindol (antagoniste des récepteurs δ-opioïdes) ; les récepteurs δ-opiacés auraient donc un rôle à ce niveau.

Cette étude confirme l'activité antidépressive du millepertuis mais, elle ne semble pas mettre en jeu des mécanismes opiacés endogènes. Elle montre aussi que le millepertuis présente des propriétés antalgiques qui semblent impliquer les récepteurs delta-opioïdes [123]

3.3.1.3.3.2 Modèle testant la température corporelle

[94]

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.

Si les antidépresseurs standards provoquent classiquement une diminution de température, l'extrait LI160 se conduit donc comme l'amineptine qui donne une hyperthermie. Cette dernière agirait en augmentant l'activité dopaminergique au niveau central. Le sulpiride (antagoniste des récepteurs D2 et D3) inhibe l'augmentation de la température par LI160 ce qui concorde avec l'hypothèse d'une activité dopaminergique.

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. Ainsi 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. L'extrait 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.

3.3.1.3.3.3 Le sommeil induit par la kétamine

L'extrait 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). [95]

3.3.1.3.3.4 Le syndrome réserpinique

La réserpine chez l'animal entraine un syndrome avec hyperthermie, catalepsie, et ptosis. L'hyperthermie est inhibée par 15 mg/kg/j de l'extrait au CO_2 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. [96]

3.3.1.3.3.5 Les mouvements compulsifs de la tête

Des secousses de la tête ont été provoquées chez des souris par une injection intra péritonéale de 25 mg/kg de 5HTP. Les auteurs ont ensuite comparé l'effet d'un extrait éthanolique de millepertuis (4,5% d'hyperforine) à celui d'un extrait de CO_2 supercritique enrichi en hyperforine (38,8%). Les deux extraits potentialisent les effets du 5HTP de façon dose-dépendante avec cependant un effet plus marqué chez les animaux traités par l'extrait CO_2 et ce pour toutes les doses utilisées. L'imipramine potentialise elle aussi les effets du 5HTP [96].

Ce test suggère que le millepertuis et plus particulièrement l'hyperforine exercent leur action antidépressive en modulant la transmission sérotoninergique.

3.3.1.3.3.6 Comportement induit par la L-Dopa

L'étude de Bhattacharya et al compare les effets d'un extrait hydroéthanolique de millepertuis à ceux d'un extrait au CO_2 sur le comportement induit par la L-Dopa. L'extrait éthanolique potentialise le comportement induit par la L-Dopa et de façon dose-dépendante. Par contre, l'extrait au CO_2 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 [96].

3.3.1.3.3.7 Comportement induit par l'apomorphine

On observe une potentialisation de ce comportement dopaminergique par l'extrait au CO_2 (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 CO_2 et pour 50 mg/kg de l'extrait éthanolique [96].

L'extrait au CO_2 n'exerce aucun effet significatif sur les comportements induits par la L-Dopa et ne potentialise les stéréotypies induites par l'apomorphine qu'à haute dose alors que l'extrait éthanolique montre dans les deux modèles un effet dose-dépendant. De plus, d'autres tests ont montré que l'action de ces extraits éthanoliques peut être bloquée par des antagonistes dopaminergiques. Cela suggère donc que des composés présents dans les extraits éthanoliques mais absents de l'extrait au CO_2 exercent une activité dopaminergique et que l'hyperforine n'est pas impliquée dans ce mécanisme.

3.3.2 Conclusion sur les études réalisées *in vivo*

Les études *in vivo* utilisent de nombreux modèles animaux. Certains ne sont pas spécifiques de l'activité antidépressive mais permettent de savoir s'il y a une action au niveau central et 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.

Le mode d'action serait d'une part dopaminergique avec une implication des récepteurs D2, D4 et D3 confirmé par le test de la nage forcé et le test de suspension par la queue. Et d'autre part, il pourrait y avoir une activité sérotoninergique mise en évidence par le réflexe de Bezold-Jarisch, le test au 5-HTP et ceci est confirmé par une étude complexe sur l'électroencéphalogramme de rat. On retrouve aussi une activité sur les récepteurs opiacés.

L'activité antidépressive n'apparait qu'après des doses répétées de l'extrait alors que son action anxiolytique se déclare dès la première administration.
L'étude du labyrinthe suspendu montre clairement cette activité anxiolytique pour l'extrait au CO_2 et pour l'hyperforine pure. L'hypéricine et ses dérivés n'ont aucune action anxiolytique.

L'étude sur la température corporelle 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 CO_2 confirmé dans le test à la L-Dopa, le test à l'apomorphine et le test du comportement après la nage.
Par contre, l'extrait au CO_2 présente une plus forte activité sérotoninergique (test au 5-HTP). L'activité sérotoninergique serait donc due à l'hyperforine (réflexe de Bezold-Jarisch avec l'hyperforine, test au 5-HTP avec l'extrait au CO_2).

Butterweck et al. en 1997, grâce au fractionnement de l'extrait Li160 mettent en évidence la complémentarité de l'hypéricine, de la pseudohypéricine et des procyanidines qui solubilisent les hypéricines pour exercer l'activité antidépressive. Il montre aussi que les flavonoïdes présentent aussi une action antidépressive.

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.

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

3.4 Résultats des études cliniques

3.4.1 Millepertuis et dépression légère à modérée

3.4.1.1 Millepertuis contre placebo

Une des premières études date de 1979. Hoffman et al [101] ont administré à 60 patients dépressifs un placebo ou une teinture de millepertuis (Hyperforat) 3 x 1,5ml de teinture par jour. Les auteurs ont utilisé une échelle de 52 symptômes pour évaluer l'efficacité des traitements. Après 6 semaines, ils ont mis en évidence une réduction considérable de 60,1% du score dans le groupe millepertuis contre seulement 15,8% pour le groupe placebo.

En 1987, Schmidt et al [101] ont réalisé une étude réunissant 40 patients avec des symptômes dépressifs. Ils ont reçu un placebo ou du millepertuis (psychotonin M), 3 x1,5 ml de teinture par jour. Après 4 semaines, le score HAMD initial est passé de 29,5 à 9,75 dans le groupe millepertuis et de 29,5 à 19,5 dans le groupe du placebo.

En 1991, Reh et Laux ont administré un extrait d'*Hypericum* (Neuroplant, 2 x 2 comprimé par jour) à 25 patients atteints de dépression légère à modérée. A l'issue des 8 semaines, le score HAMD a diminué de 70% pour le groupe traité par millepertuis et de 45% pour le groupe placebo. La différence était statistiquement significative.

En 1993, Hübner et al [101] ont conduit un essai de 4 semaines incluant 40 patients souffrant de dépression légère et traités soit par placebo soit par Jarsin, 3 x 300 mg/jour. Après 4 semaines de traitement, le score HAMD était significativement plus bas dans le groupe millepertuis (5,5 contre 10,8).

En 1998, une étude multicentrique coordonnée par Scharder [124] a cherché à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'extrait de millepertuis ZE-117 chez les patients atteints de dépression légère à modérée. Pour être inclus dans l'essai, ils devaient en outre avoir un score initial de 16 à 24 sur l'échelle de dépression de Hamilton. Cent soixante deux participants ont ainsi été randomisés pour recevoir un placebo ou le ZE-117, 2 x 250 mg/jour. La variation du score HAMD-21 à l'issue des 6 semaines montre une efficacité significativement supérieure pour le millepertuis ($p<0,001$). Parmi les patients traités par le millepertuis, le taux de répondeur a été de 56% contre seulement 15% parmi ceux recevant le placebo. Seulement 5 patients sous placebo et 6 sous millepertuis ont rapporté des effets indésirables. Les troubles gastro-intestinaux ont été les plus fréquemment signalés. L'extrait ZE-117 à la dose de 2x250 mg/jour apparaît donc dans cette étude comme un traitement efficace et bien toléré dans le traitement d'épisodes dépressifs modérés.

La même année, Laakmann et son équipe [125] ont réalisé la première étude utilisant un extrait de millepertuis standardisé en hyperforine. L'objectif de leur essai était double : comparer chez des patients présentant une dépression légère à modérée, l'éfficacité et la tolérance de deux extraits de millepertuis par rapport à un placebo, et de mettre en avant la relation entre la teneur en hyperforine des extraits de millepertuis et l'efficacité antidépressive du produit. Les 147 patients inclus ont reçu pendant 3 à 7 jours un placebo puis ont été randomisés en trois groupes de 49. Durant 42 jours ils ont été traités par un placebo, par l'extrait WS 5573 (3 x 300 mg/jour) ou par l'extrait WS 5572 (3 x 300 mg/jour). Le procédé de fabrication des deux extraits était semblable en tout point à l'exception de la teneur en hyperforine. L'efficacité des traitements à été évaluée à J0, J7, J14, J42 grâce aux scores sur l'échelle de Hamilton et l'échelle de Von Zerssen. La sévérité de la dépression a également été mesurée entre J0 et J42 par l'échelle d'impression clinique gobale (CGI). A l'issue des 6 semaines de traitement, les patients ayant reçu l'extrait de millepertuis à teneur élevée en hyperforine (WS 5572) ont présenté la réduction du score HAMD la plus importante (-10,3 ± 4,6 points) devant ceux traités par WS 5573 (-8,5±6,1) et ceux traités par le placebo (-7,9 ± 5,2). C'est également dans ce groupe qu'on trouve le plus fort taux de patients dont le score HAMD s'est amélioré de plus de 50%.

L'extrait WS 5572 s'est montré significativement supérieur au placebo alors que les effets cliniques de l'extrait WS 5573 et du placebo ont été comparables.
Cette étude fait apparaitre que l'efficacité thérapeutique du millepertuis dans le traitement des dépressions légères à modérées dépend de sa teneur en hyperforine.

3.4.1.2 Millepertuis contre Amitriptyline

Cette étude a inclus des patients souffrant de dépression légère à modérée selon ICD-10. Les 80 patients ont été randomisés pour recevoir du millepertuis (Esbericum, dose non précisée) ou de l'Amiptriptyline, 30 mg/jour, pendant 6 semaines. Les deux traitements ont conduit à une très forte amélioration du score HAMD de base (HAMD-21 moyen de 15,6) [126].

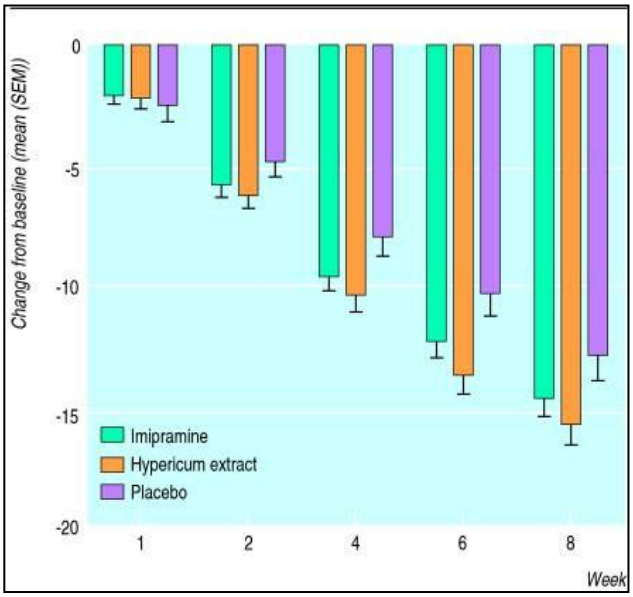
3.4.1.3 Millepertuis contre Imipramine

En 1999 Philipp et son équipe ont mené une étude dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un extrait de millepertuis par rapport à l'imipramine et à un placebo [127]

Les patients inclus souffraient tous de dépression modérée (ICD-10, codes F32.1 et F33.1). Leur score sur l'échelle HAMD à 17 items était au minimum de 18. Les 263 participants retenus ont été randomisés pour recevoir l'extrait de millepertuis STEI 300 (3 x 350 mg/jour), de l'imipramine ou un placebo pendant 8 semaines. La posologie d'imipramine à été installé de manière progressive : 50 mg le premier jour puis 75 mg du deuxième au quatrième jour et enfin 100 mg par jour en trois prises (50 mg + 25 mg + 25 mg). L'efficacité du traitement a été appréciée grâce aux changements du score HAMD.

Le tableau suivant en présente les principales variations :

Variable (visit)	Group		
	Placebo	Hypericum extract	Imipramine
Hamilton depression rating			
Score:			
Week 6	−10.3 (6.1)	−13.4 (7.8)	−12.0 (6.6)
Week 8	−12.1 (7.4)	−15.4 (8.1)	−14.2 (7.3)
Responder (%)†:			
Week 6	47.8	67.0	62.9
Week 8	63.0	76.0	66.7



A la 6ème semaine de traitement le millepertuis présente donc une efficacité supérieure à celle du placebo et équivalente à celle de l'imipramine. L'antidépresseur ne montre qu'une faible tendance à être plus efficace que le placebo. Les différences observées ont été comparables à la fin de l'étude (semaine 8).

Seuls 22% des patients traités par le millepertuis se sont plaints d'effets indésirables contre 46% pour l'imipramine et 19% pour le placebo. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés ont été la sécheresse buccale pour l'imipramine et les nausées pour le millepertuis.

Cette étude montre qu'à la dose de 3 x 350 mg par jour, l'extrait STEI 300 est plus efficace qu'un placebo et au moins aussi efficace et mieux toléré que 100 mg d'imipramine dans le traitement de la dépression modérée.

De plus, les patients souffrant de dépression associée à de l'anxiété pourraient tirer plus de bénéfice du millepertuis que de l'imipramine. En raison de son efficacité et de sa tolérance nettement meilleure il devrait être utilisé en première intention pour le traitement des dépressions légères à modérées.

3.4.1.4 Millepertuis contre fluoxétine

Un des premiers ISRS utilisé dans les essais testant l'efficacité du millepertuis dans le traitement de la dépression a été la fluoxétine.

En 2000, une étude randomisée en double aveugle menée par Schrader et al. [128] a comparé l'efficacité de l'extrait ZE-117 à celle de la fluoxétine chez 240 patients présentant selon l'ICD-10 (F32.0 et F32.1) une dépression légère à modérée (score HAMD de 16 à 24). Pendant 6 semaines, 126 patients ont reçu 2 x 250mg par jour de millepertuis et 114 patients ont reçu 20 mg par jour de fluoxétine. Au terme de l'étude, la baisse moyenne du score HAMD a été de 7,25 points pour la fluoxétine contre 8,11 points pour le millepertuis. L'item I de l'échelle CGI (sévérité) utilisé comme critère secondaire d'efficacité est significativement supérieur pour le groupe millepertuis, tout comme le taux de répondeurs (60% contre 40% dans le groupe fluoxétine).

A la posologie de 2 x 250mg par jour, le millepertuis apparait comme étant au moins aussi efficace que la fluoxétine à la posologie de 20 mg par jour dans la prise en charge des manifestations dépressives légères à modérées.

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.

3.4.2 Millepertuis et dépressions majeures ou sévères

3.4.2.1 Millepertuis contre placebo

En 2001, une étude de 8 semaines (Shelton [129]) a testé l'efficacité et la tolérance d'un extrait de millepertuis chez des patients atteints de dépression majeure telle que définie par le DSM-IV, et un HAMD-17 supérieur ou égal à 20. Les participants ont reçu pendant la période d'une semaine le placebo. Les 200 patients retenus ont ensuite été randomisés pour recevoir un placebo (n=102) ou l'extrait de millepertuis LI 160 (n=98). Le traitement a débuté à la dose de 900 mg par jour et en l'absence de réponse après 4 semaines le traitement a été augmenté à 1200 mg par jour. Le critère de jugement a été le changement du score HAMD après les 8 semaines de traitement.
Le score moyen au début de l'étude était de 22,5. Il est passé à 14,2 dans le groupe millepertuis et 14,9 dans le groupe placebo à l'issue des 8 semaines. Il apparait donc que la variation du score HAMD en fonction du temps de traitement est significative ($p<0,0001$), mais que la variation en fonction du traitement ne l'est pas ($p=0,16$). 26% des patients traités par le millepertuis et 18,6% de ceux traités par le placebo ont été répondeurs (score HAMD<12 et CGI=1 ou 2), ce qui là encore ne constitue pas une différence significative. En revanche un taux plus élevé de patients en rémission (score HAMD <7 et CGI = 1 ou 2) a été observé dans le groupe du millepertuis (14,3%) par rapport au groupe placebo (4,9%). Toutefois, ces taux apparaissent comme faibles.

Les auteurs ont cherché à voir si le millepertuis pouvait être supérieur au placebo chez les patients de l'étude les moins déprimés (score HAMD < 22). Là encore, aucune différence entre les deux traitements n'a pu être mise en évidence.

L'étude n'apporte donc pas de preuve que le millepertuis est plus efficace qu'un placebo pour traiter des dépressions majeures. Selon les auteurs, il ne devrait pas en l'état actuel être utilisé chez les patients les plus sévèrement déprimés.

Une autre étude menée l'année suivante par Lecrubier [130] a été réalisée chez 375 patients souffrant de dépression majeure (critères du DSM-IV) d'intensité légère à modérée et présentant un score HAMD de base de 21,9 en moyenne. L'étude utilise un extrait de millepertuis nommée WS 5570. 186 patients ont reçu 3x300 mg/jour d'extrait standardisé de millepertuis et les 189 autres ont reçu le placebo pendant 6 semaines. Les auteurs ont constaté une diminution significative des scores HAMD dans le groupe recevant le millepertuis : -9,9 points contre -8,1 points dans le groupe placebo. Le taux de répondeur est plus élevé parmi les patients traités par le WS 5570 (52,7% contre 42,3%) de même que le taux de rémission (scores HAMD<6) : 24,7% contre 15,9%. Par ailleurs, il a été constaté une corrélation entre la sévérité initiale de la dépression et l'importance concernant l'effet du traitement. En effet, chez les patients traités par le millepertuis et présentant un score initial supérieur à 22 sur l'échelle de Hamilton, la baisse a été significativement plus importante que chez les patients recevant le placebo. Pour ceux dont le score était compris entre 18 et 21, cette diminution ne présentait pas de différence significative par rapport au placebo.

Les résultats de cette étude montrent donc que l'extrait standardisé de millepertuis WS 5570, à la dose de 300 mg 3 fois par jour est significativement plus efficace qu'un placebo dans la prise en charge de dépression majeure d'intensité légère a modérée.

3.4.2.2 Millepertuis contre imipramine

En 1997, une étude (Vorbach [131]) a randomisé 209 patients présentant des troubles dépressifs majeurs sévères selon l'ICD-10 F33.2 (HAMD moyen 25,7). L'étude a duré 6 semaines et a été précédée d'une phase de 3 à 5 jours au cour de laquelle tous les patients ont reçu un placebo. Par la suite 107 ont été traités par le Jarsin 300 (3 x 600mg/jour) contre 102 par l'imipramine (3 x 50mg/jour). A la fin de l'étude, la diminution des scores HAMD dans le groupe millepertuis (25,3 à 14,5) et le groupe imipramine (26,1 à 13,6) n'a pas présenté de différence significative. Le même résultat a été observé pour le taux de répondeur qui était de 35% pour le Jarsin 300 et 41% pour l'imipramine. Avec 23% de patients se plaignant d'effets indésirables avec le millepertuis contre 41% pour l'imipramine, le Jarsin 300 montre une tolérance nettement meilleure.

3.4.2.3 Millepertuis contre fluoxétine

Cet essai comparant le millepertuis à la fluoxétine a été réalisé en 2005 (Fava [132]). L'étude a été randomisée, menée en double aveugle et contre placebo. Après une semaine de prétraitement par un placebo, 135 patients avec des désordres dépressifs majeurs ont été randomisés pour recevoir un extrait de millepertuis LI160, 900 mg/jour (n=45), de la fluoxétine (n=47) 20 mg/jour ou un placebo (n=43). Le critère de jugement principal a été le score HAMD-17. Au début de l'étude le score moyen était de 19,7 ± 3,2. Après les 12 semaines de traitement le score était

significativement plus bas dans le groupe millepertuis (10,2 ± 6,6) comparé au groupe de fluoxétine (13,3 ± 7,3) et avait tendance à être plus bas que dans le groupe placebo (12,6±6,4). Les auteurs ont également pu observer une tendance à un plus fort taux de rémission (score HAMD < 8) avec le millepertuis (38%) par rapport à la fluoxétine (30%) et au placebo (21%).

Le millepertuis apparait donc comme significativement plus efficace et tend à être supérieur au placebo. Ce manque de différence entre le millepertuis et le placebo serait dû selon les auteurs à un échantillon de patients plus petit que ce qui avait été planifié.

3.4.2.4 Millepertuis contre paroxétine

En 2005, Szegedi et al [133] ont cherché à évaluer l'efficacité d'un extrait de millepertuis par rapport à la paroxétine chez des patients atteints de dépression majeure. L'étude a été randomisée, en double aveugle, multicentrique et a été faite sur une période de six semaines.

Les patients de l'étude présentent des troubles dépressifs majeurs en accord avec les critères du DSM-IV, d'intensité modérée à sévère (score HAMD > 22). Après une semaine de prétraitement par placebo, les personnes présentant à l'issue de cette première phase, une amélioration de plus de 25% de leur score HAMD (échelle à 17 items) ont été exclues. Par la suite, 251 patients ambulatoires ont été randomisés, 125 ont été assignés au millepertuis (extrait WS 5570) et 126 à la paroxétine. Pendant les 6 semaines, les patients ont pris 3 doses quotidiennes de 300 mg de millepertuis ou une dose de 20 mg de paroxétine. Chez les patients dont le score HAMD n'a pas diminué d'au moins 20% en deux semaines, la posologie a été portée à trois doses journalières de 600 mg de millepertuis (n=69) ou 40 mg de paroxétine (n=58). Aucun autre traitement n'a été autorisé.

Le critère de jugement principal a été la diminution du score HAMD entre le début de l'étude et la 6éme semaine de traitement. Les patients ont été jugés comme répondeurs si leur score HAMD présentait une baisse > 50% et en rémission pour un score < 10

Après 6 semaines de traitement on observe une baisse du score HAMD de 57% dans le groupe du millepertuis et de 45% dans le groupe paroxétine. Cette étude tend à montrer que l'extrait WS 5570 est au moins aussi efficace que la paroxétine après 6 semaines de traitement chez les patients en dépression modérée à sévère. Mais cependant, selon les auteurs cet essai manquait de puissance et malgré des résultats positifs, d'autres études des dépressions les plus sévères sont recommandées.

3.4.2.5 Conclusion sur les essais cliniques

Les résultats de ces études apparaissent contrastés. Malgré les problèmes méthodologiques soulevés, les études réalisées chez les patients souffrant de dépression légère a modérée démontrent une nette supériorité du millepertuis par rapport au placebo et une équivalence par rapport aux antidépresseurs classiques.
La définition d'un antidépresseur établie lors de la conférence de consensus 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.

Ces dernières années, des auteurs ont critiqué certaines études et ont notamment pointé la courte durée de certaines d'entre elles, la taille restreinte des échantillons de patients, l'emploi d'investigateurs peu qualifiés, l'absence d'outils diagnostiques validés conduisant à l'inclusion de groupes de patients hétérogènes ou encore l'utilisation d'échelles de mesure des symptômes non standardisées pour tester l'efficacité.

De plus dans certaines études comparant le millepertuis à un antidépresseur de référence, celui-ci est parfois employé à des doses inadéquates. Ainsi dans une première étude Vorbach a utilisé l'imipramine à la dose de 75 mg/jour ce qui représente seulement la moitié de la dose requise en traitement d'attaque. Ceci a conduit les auteurs à faire une nouvelle étude quelques années plus tard à la dose de 150 mg d'imipramine par jour.

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

De plus, peu d'étude comparant le millepertuis à un antidépresseur de référence incluent un groupe témoin traité par placebo y compris les études les plus récentes réalisées après la publication des nouvelles recommandations de l'EMEA. L'absence d'un tel contrôle est bien souvent justifiée par des raisons éthiques notamment pour les études réalisées chez des patients sévèrement déprimés qui se verraient privés de traitement efficace.

Enfin, le millepertuis est beaucoup mieux toléré que les antidépresseurs de synthèse, notamment les tricycliques. Il apparait comme un traitement intéressant dans les dépressions légères où les malades préfèrent endurer les symptômes de leur dépression plutôt que de subir les effets indésirables d'un antidépresseur.

4 Partie 4 Effets indésirables et Interactions médicamenteuses

4.1 Effets indésirables

Les effets indésirables liés à l'utilisation du millepertuis sont recensés grâce à plusieurs études cliniques mais aussi grâce à des agences nationales comme l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), les centres antipoison et les centres de pharmacovigilance. D'autres systèmes de collecte des effets indésirables existent au niveau international comme l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), le CMS (Comité pour la Sécurité des Médicaments) en Angletterre et le BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) en Allemagne.

4.1.1 Etudes cliniques

Certaines études se sont intéressées à l'incidence des effets indésirables du millepertuis et toutes montrent que les effets secondaires mentionnés spontanément par les patients sont rares. Ainsi, une étude réalisée en 2005 chez 2404 sujets par Linde et al n'a collecté que quelques rapports mentionnant des symptômes gastro-intestinaux (0,6%), des réactions allergiques (0,5%), de la fatigue (0,4%) ou de l'anxiété (0,2%) [134] [135].

Le nombre de déclarations d'effets indésirables recueillies par l'OMS est très faible.

4.1.1.1 Etudes millepertuis contre placebo

Dans les essais versus placebo, la fréquence des troubles gastro-intestinaux et réactions allergiques n'est pas plus importante dans les groupes traités par le millepertuis que dans les groupes témoins. Le pourcentage des patients ayant souffert d'effets indésirables au cours des essais cliniques est faible. Lorsque ces effets ont été constatés, ils sont mineurs. L'étude révèle une moyenne de 4,1% d'effets secondaires chez les patients traités par millepertuis contre 4,8% chez ceux recevant un placebo.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont donc des troubles gastro-intestinaux, des nausées ou des céphalées, tous étant d'intensité faible a modérée. Les essais cliniques contre placebo ont également montré que le millepertuis n'occasionne ni réaction anticholinergique, ni sédation, ni troubles sexuels [136].

4.1.1.2 Etudes millepertuis contre antidépresseurs

Les essais cliniques comparant l'efficacité du millepertuis à celle d'antidépresseurs conventionnels montrent que le millepertuis est beaucoup mieux toléré et génère moins d'effets indésirables. Le millepertuis est à l'origine de moins d'arrêts de traitement, à cause des effets indésirables

En effet, dans leur analyse de 2009, Linde et al, ont montré que les extraits de millepertuis étaient à l'origine de moins d'effets indésirables que les antidépresseurs standards, que ce soit les anciens antidépresseurs ou les ISRS [137].

Ainsi, le millepertuis est mieux toléré que l'imipramine selon l'essai en double aveugle réalisé sur 324 patients traités par 250 mg d'extrait alcoolique à 0,2% d'hypéricine deux fois par jour versus 75 mg d'imipramine deux fois par jour [138] et le millepertuis serait mieux toléré que les antidépresseurs classiques et légèrement mieux toléré que les antidépresseurs ISRS, d'après l'analyse de 35 essais réalisés par tirage au sort et en double aveugle [32]. En effet, Le millepertuis à la posologie de 900 mg par jour est mieux toléré que la fluoxétine à la dose de 20 mg par jour [139].

Les effets secondaires les plus communément rapportés sont similaires à ceux signalés dans les études contre placébo : troubles gastro-intestinaux, des nausées, des céphalées, des vertiges, de la confusion et de la fatigue. De plus dans la plupart des études les patients ont été surveillés sur le plan biologique ; il apparait que le millepertuis n'entraine pas d'altération de la numération sanguine, des fonctions hépatiques ou encore des concentrations sanguines en créatinine [135].

4.1.1.3 Millepertuis et toxicité cardiaque

L'étude faite par Vorbach en 1997 s'intéresse à la toxicité cardiaque du millepertuis en comparant l'extrait LI160 à l'imipramine durant six semaines sur 209 patients âgés de 25 à 70 ans. L'essai est randomisé, multicentrique en double aveugle. 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'extrait de millepertuis et de la dose efficace d'imipramine. La mesure de la tolérance est faite de la manière suivante : les effets secondaires sont répertoriés après la plainte spontanée des patients ou bien par 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 alkaline, créatinine),
- Mesure de la tension arterielles ainsi que les pulsations cardiaque.
- Réalisation de deux ECG, l'un avant de débuter les six semaines de traitement, l'autre à la fin du traitement.

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 rapportés 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. Dans le groupe sous imipramine, on retrouve une incidence plus forte des effets comme la sécheresse de la bouche, les troubles gastriques, la fatigue et la transpiration.

Il est observé pour le groupe traité par imipramine une augmentation des blocs auriculo-ventriculaires de premier degré et une augmentation des anomalies de la repolarisation et une augmentation des intervalles PR, QRS, QTc entrainant une prolongation de la conduction cardiaque alors que le groupe sous millepertuis ne présente aucune anomalie au niveau de leur ECG. Si la toxicité des antidépresseurs imipraminiques est connue depuis longtemps il apparait dans cette étude que le millepertuis n'exerce pas d'effets indésirables sur la fonction cardiaque, le rendant ainsi plus maniable notamment chez les personnes âgées.

Tous les essais cliniques s'accordent pour souligner la quasi absence d'effets indésirables sérieux lors de l'utilisation du millepertuis. Il se révèle donc beaucoup plus maniable que la majorité des antidépresseurs conventionnels dont les effets secondaires freinent parfois leurs utilisation et sont souvent source de mauvaise observance.

4.1.2 Millepertuis et phototoxicité

On a beaucoup parlé de l'action photosensibilisante de la plante après que des vaches et des moutons qui broutaient dans des champs de millepertuis eurent développé une sensibilité excessive aux rayons solaires se traduisant par des lésions à type d'érythème, d'œdèmes au niveau des oreilles, des paupières…. Cette sensibilisation au soleil suite à la consommation de millepertuis a pris le nom d'Hypéricisme [141].

Quelques cas de photosensibilisation avec le millepertuis ont été rapportés.
Des travaux on été réalisés chez l'homme afin de déterminer le potentiel phototoxique de l'emploi du millepertuis en thérapeutique.

Trois essais cliniques ont confirmé que l'effet photosensibilisant est inexistant aux doses normalement consommées. En effet, la dose qui pourrait créer un tel effet est de plus de 3600 mg par jour.

Ce sont l'hypéricine et la pseudohypéricine, qui sont à l'origine de l'effet photosensibilisant des extraits de millepertuis [137].

Le millepertuis et l'hypéricine induisent des érythèmes de photosensibilisation sur la peau. L'hypéricine, qui est le composant photoactif du millepertuis, induit le stress oxydatif et la peroxydation lipidique dans les cellules épithéliales des pigments de la rétine humaine *in vitro* [142].

Les extraits de millepertuis induisent des réactions de phototoxicité moins fréquentes que l'hypéricine pure.

En 2006 Schultz et al ont mené une étude cherchant à évaluer les effets de l'hypéricine.Il s'agit d'un essai clinique de 8 semaines, randomisé, contre placebo, en double aveugle chez des sujets 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)

et les personnes ayant la peau bronzée par des UVA ou par le soleil sont exclues de l'étude.

Dans un premier temps, 13 volontaires sains masculins de 21 à 35 ans reçoivent chacun une dose unique de 12 comprimés de Jarsin*300 correspondant au LI160 soit 300 mg d'extrait standardisé à 363 µg d'hypéricine et 574 µg de pseudohypéricine. Les 12 comprimés sont répartis de la façon suivante soit : 12 comprimés placebo, soit 3 comprimés de LI160 et 9 comprimés placebo, soit 6 comprimés de LI160 et 6 comprimés de placebo soit 12 comprimés de LI160. Chaque prise de 12 comprimés est espacée de 14 jours au moins de la prise suivante. L'irradiation de la peau par les UV se fait quatre heures après chaque prise car c'est à ce moment que la concentration sanguine est au maximum. La réaction de la peau a été analysée 5 heures, 20 heures et 68 heures après irradiation.

Dans un second temps, 50 volontaires de 21 à 35 ans reçoivent 600 mg (2 comprimés de 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 a été analysée à 5 heures, 20 h, et 7 jours après irradiation.

Les parties irradiées sont 8 zones verticales de 10 X 6 mm du dos et sont exposés à une irradiation d'intensité croissante de type SSI (Solar Simulated Irradiation) composée UVA et UVB ou à un rayonnement UVA de 5,4 à 19 J/cm^2. 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.

Aucune augmentation de la sensibilité à l'irradiation solaire lors de la prise de millepertuis n'a été observée. En revanche la sensibilité aux UVA est accrue par l'administration de 3600 mg de LI 160, la dose bronzante minimale étant de 8,7J/cm^2 contre 10,8J/cm^2 pour le placebo. Il n'y a toutefois pas de corrélation entre la dose d'hypéricine et la sensibilité cutanée. La prise de millepertuis pendant 15 jours n'entraine qu'une légère augmentation de la sensibilité à l'irradiation solaire et aux UVA comme en témoigne la diminution de la MED de 0,17 à 0,16 J/cm2.

Les doses utilisées dans cette étude sont largement supérieures à celles traditionnellement recommandées en thérapeutique. Cependant, les auteurs n'excluent pas que des doses supérieures à 11,25 mg d'hypéricine puissent être photosensibilisantes.
Chez l'homme, on estime ainsi que les doses habituellement utilisées sont insuffisantes pour induire une phototoxicité. Il semble cependant prudent de recommander aux sujets à phototypes clairs de limiter l'exposition au soleil pendant la durée du traitement ou de couvrir les zones exposées.

L'HMPC dans son projet de monographie du millepertuis recommande d'éviter l'exposition aux rayons ultraviolets intenses pendant le traitement par le millepertuis.

Enfin des cas de phototoxicité associés à la prise de millepertuis ont été notifiés. Ainsi, lors d'une étude chez des adultes atteints par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la moitié d'entre eux a présenté une réaction sévère de phototoxicité

cutanée et sur une population de 19 sujets atteints par l'hépatite C, 14 ont présenté des réactions de photosensibilité cutanée variées. Une étude a montré également une phototoxicité après irradiation avec de l'ultraviolet A et de la lumière visible avec des concentrations élevées en millepertuis.

4.1.3 Effets indésirables rapportés dans la littérature

Depuis quelques années, plusieurs notifications d'effets indésirables ont fait l'objet de publications.

4.1.3.1 Effets centraux

Des effets indésirables centraux ont été notifiés : des épisodes maniaques, des nausées avec une anxiété extrême rappelant un syndrome sérotoninergique, des épisodes psychotiques chez des patients traités pour schizophrénie. Il semble possible en outre que ces effets dépendent de l'âge car les patients ayant développé ce type de crise avaient entre 53 et 70 ans [143]. Ces effets psychotiques sont du même type que ceux que provoquent parfois les antidépresseurs imipraminiques (inversion trop rapide de l'humeur pouvant conduire à un état maniaque).

Quelques cas d'inquiétude, d'insomnie et d'anxiété ont été rapportés. Quelques cas de manies ont été rapportés après la prise de millepertuis, cependant ils concernent dans la majorité des cas des patients ayant des antécédents de maladie affective, comme une dépression majeure ou des troubles bipolaires.

Deux cas de décompensation psychotique chez des patients schizophrènes ont été rapportés, ces patients avaient pris temporairement du millepertuis. Après une prise de millepertuis pendant 3 semaines une patiente atteinte de la maladie d'Alzheimer a présenté des signes psychotiques et un délire [134].

Enfin, quelques rapports isolés font état de cas de paresthésies et de neuropathies, et la base de l'OMS réunit quinze rapports d'effets indésirables psychiatriques avec notamment des problèmes d'anxiété, d'agitation ou encore d'insomnie [144].

4.1.3.2 Troubles sexuels

Les essais cliniques menés sur le millepertuis ont montré que celui-ci n'occassione pas de troubles sexuels, toutefois, des cas de dysfonction sexuelle ont été rapportés. En effet, *in vitro* l'inhibition de la mobilité des spermatozoïdes a été observée. Des mictions fréquentes ont été observées avec la prise de millepertuis [134]. Dans la littérature, on retrouve des cas de baisse de libido et des troubles de l'érection chez des hommes prenant du millepertuis au long cours.

4.1.3.3 Autres effets indésirables

Les réactions cutanées allergiques sont peu fréquentes. Des cas de rashs cutanés, des démangeaisons et du prurit ont été rapportés dans les essais cliniques [134].

Quelques cas de syndromes sérotoninergiques ont été notifiés avec prise concomitante de millepertuis et des antidépresseurs ISRS.

Quelques cas d'hypertension ont été notifiés. Un cas d'hypertension après prise de millepertuis avec délire a été rapporté chez un patient qui mangeait du fromage et buvait du vin rouge [134].

Des cas de dyspepsie, d'anorexie, de diarrhée, de nausées et de constipation peu fréquents ont été notifiés [134].

Une étude réalisée sur 440 patients sur les effets à long terme du millepertuis a montré que le millepertuis était bien toléré. Les patients atteints de dépression légère à modérée ont pris deux comprimés de 250 mg par jour d'extrait hydroalcoolique de millepertuis pendant un an. Les effets indésirables rapportés étaient principalement des troubles gastro-intestinaux et des réactions cutanées.

L'usage à long terme du millepertuis n'a pas entraîné de variation de poids corporel, n'a pas affecté les paramètres biologiques et hématologiques et n'a pas eu de conséquences cardiaques [145].

En 2010, une étude d'une durée de 12 semaines concernant 1778 patients a montré que le millepertuis était bien toléré et qu'aucun effet indésirable nouveau ou grave n'a été identifié [146]

4.1.4 Millepertuis, grossesse et allaitement

4.1.4.1 Etudes animales

Les données concernant les effets du millepertuis sur la descendance sont peu abondantes. Des études ont été réalisées mais leurs résultats sont contrastés. Ainsi, en 2001 Cada et al n'ont observé ni altérations physiques ni troubles neurocomportementaux chez des rates gestantes et sur leurs progénitures après consommation de fortes doses de millepertuis pendant la gestation et l'allaitement [147].

Quelques études animales sur la consommation de millepertuis pendant la grossesse ont montré que le millepertuis n'affectait pas le développement cognitif et la croissance à long terme et ne causait pas de déficits comportementaux à long terme [148].

A l'inverse, dans leur étude publiée en 2001, Chan et al ont montré que l'hypéricine est potentiellement tératogène pour les embryons de rats et ce, à des concentrations thérapeutiques chez l'homme [149].

Des travaux plus récents de Gregoretti et al [150] ont mis en évidence chez la souris, des lésions hépatiques et rénales consécutives à un traitement chronique par millepertuis pendant la gestation et l'allaitement.

Enfin, les souriceaux exposés au millepertuis uniquement via le lait maternel ont présenté des lésions similaires, ce qui montre que certains composants de la plante son excrétés dans le lait.

4.1.4.2 Cas cliniques

La consommation de millepertuis pendant l'allaitement peut être à l'origine de coliques, de somnolence et de léthargie car les constituants du millepertuis passent dans le lait [148].

La prise de millepertuis pendant la grossesse n'a pas entraîné d'augmentation des taux de malformations majeures qui sont similaires à ceux attendus dans la population générale [151].

Les données sur les effets du millepertuis sur les femmes enceintes et qui allaitent sont insuffisantes, cependant on sait que l'hyperforine est excrétée dans le lait maternel [134].

Il existe des rapports récents d'exposition de femmes au millepertuis durant leur grossesse. On retrouve des cas de thrombocytopénie et d'ictère néonatal chez les nouveaux-nés.

En l'absence de données scientifiques, L'ESCOP et l'HMPC recommandent aux femmes enceintes ou qui allaitent de ne pas utiliser le millepertuis sans avis médical préalable.

4.1.4.3 Toxicité, génotoxicité et surdosage

Les recherches toxicologiques menées avec l'extrait de millepertuis LI 160 ont montré qu'une dose supérieure de 5000 mg/kg n'a pas d'effets toxiques chez la souris et le rat. Les données toxicologiques chez l'homme sont rares, une étude a montré que l'ingestion d'une dose de plus de 3600 mg par des individus sains n'occasionnait aucun effet secondaire [121].

Dans une étude, des rats ont ingéré du millepertuis avec leur nourriture pendant 119 jours sans que cela n'entraine de lésions tissulaires.

Les études de toxicité à long terme chez les rats et les chiens ont montré seulement des symptômes non spécifiques, comme une perte de poids [134].

Les études *in vivo* et *in vitro* n'ont pas montré de propriétés mutagènes significatives du millepertuis. Une équipe a testé l'extrait de millepertuis Psychtonin sur des cellules de mammifère sans déceler d'effets mutagénes [152].

Une étude a montré une génotoxicité du millepertuis sur Salmonella typhimirium. Les résultats obtenus sur cette bactérie sont néanmoins difficilement transposables à l'homme [152].

Un cas de convulsions a été notifié après un surdosage en millepertuis. Il s'agit d'une jeune fille de 16 ans qui a consommé des quantités importantes de millepertuis : jusqu'à 15 comprimés dosés à 300 µg par jour pendant 2 semaines, avec une ingestion supplémentaire de 50 comprimés juste avant d'être adressée au service des urgences. L'électro-encéphalogramme a confirmé une activité épileptique généralisée.

4.2 Interactions médicamenteuses

Le millepertuis peut potentialiser l'action de certains médicaments (interactions de type pharmacodynamique) ou interférer à diverses étapes de leur cinétique (interaction de type pharmacocinétique).

En tant que plante médicinale, il n'est pas soumis aux mêmes tests et essais cliniques que les médicaments, notamment sur la recherche d'éventuelles interactions. Bien qu'il soit utilisé depuis de nombreuses années ce n'est qu'à la fin des années 1990 que sont apparues les publications sur des cas d'interactions avec des médicaments parmis lesquels certains antidépresseurs, la ciclosporine, la warfarine ou encore des antirétroviraux.

Le millepertuis est souvent utilisé en automédication pour le traitement d'épisodes dépressifs légers. En effet, dans une étude allemande réalisée sur 150 patients hospitalisés dans un service de médecine interne, ceux-ci ont eu à répondre à un questionnaire où ils devaient mentionner tous les médicaments, et en particulier les médicaments de phytothérapie, qu'ils prenaient avant leur hospitalisation. Ils ont eu ensuite un entretien destiné à rechercher l'automédication pendant l'hospitalisation, et ont eu également un dosage d'hyperforine et d'hypéricine. Ces dosages ont permis de mettre en évidence que 8% des patients hospitalisés prenaient du millepertuis et que 75% des patients prenant du millepertuis ne l'avaient pas signalé [153].

4.2.1 Rappels sur les différents types d'interactions

4.2.2 Les interactions pharmacocinétiques

Les interactions relèvent de deux mécanismes principaux :

- <u>mécanisme pharmacodynamique</u> : la réponse à un médicament est modifiée lorsqu'on l'associe à un second médicament, au niveau des récepteurs, des systèmes effecteurs ou des fonctions physiologiques, sans modification des concentrations plasmatiques du premier médicament,
- <u>mécanisme pharmacocinétique</u> : l'interaction survient au niveau de l'absorption, des protéines, du foie ou du rein. Les concentrations plasmatiques d'un premier médicament peuvent être modifiées lorsqu'on l'associe à un second médicament.

4.2.2.1 Action du millepertuis sur l'activité des cytochromes

Des études récentes montrent que l'extrait de millepertuis ainsi que certains de ses composés isolés sont capables d'induire certains systèmes enzymatiques.

4.2.2.1.1 Rappels sur les cytochromes

Les cytochromes P450 (CYP) sont des hémoprotéines qui participent au métabolisme oxydatif de nombreux médicaments. En fonction de la structure de la protéine fixée à l'hème, différentes familles et sous-familles ont été identifiées chez

l'homme. Les principales formes sont CYP 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 2E1 et 3A4. C'est le CYP 3A4 qui, chez l'homme, est quantitativement le plus important : il représente en moyenne 30 % (avec une variabilité interindividuelle importante) du contenu hépatique en cytochromes, et est également présent au niveau intestinal. Il est impliqué dans le métabolisme de plus de 50 % des médicaments commercialisés. L'activité des CYP peut être modifiée sous l'action de substances inductrices telles que le millepertuis mais aussi d'autres médicaments comme la rifampicine, le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine (qui augmentent la synthèse et donc la quantité de CYP disponible). L'effet inducteur est maximal après 6 à 10 jours de traitement.

4.2.2.1.2 Induction des cytochromes par le millepertuis

4.2.2.1.3 Millepertuis et cytochrome 3A4

En 2000, Roby et son équipe [154] ont cherché à évaluer les effets *in vivo* du millepertuis sur l'activité du CYP 3A4 à travers l'évolution du rapport 6-β-hydroxycortisol urinaire / cortisol urinaire. Le cortisol est en effet principalement métabolisé par le CYP 3A4 hépatique et dans une moindre mesure, par le CYP 3A5 rénal en 6-β-hydroxycortisol excrété dans les urines. Le rapport entre ce métabolite et le cortisol est normalement constant sur 24 heures. Les variations dans l'excrétion urinaire sont corrélées avec une inhibition ou une induction des CYP. Au cours de l'étude 13 volontaires ont été traités par du millepertuis 300 mg 3 fois par jour pendant 14 jours. Leurs urines ont été collectées durant 24 heures avant et après le traitement. Douze sujets ont présenté une élévation moyenne du ratio de 7,1 ± 4,5 à 13 ± 4,9. Le CYP 3A5 rénal n'a pas été montré comme étant inductible, les variations observées sont donc le résultat d'une induction du CYP 3A4 hépatique.

Ainsi, L'administration répétée de millepertuis conduit à une induction conséquente de l'activité du CYP 3A4 [155].

Le traitement continu pendant 14 jours de millepertuis induit l'activité du CYP 3A. Il existe une importante variabilité interindividuelle, le polymorphisme génétique du CYP 3A pourrait en être l'un des facteurs. L'activité du CYP 3A4 induite par le millepertuis retourne à son niveau de base après environ une semaine [156].

Après la prise de millepertuis aux dosages recommandés, les données suggèrent une induction du cytochrome P450 de type CYP 3A4. Les résultats indiquent des effets directs d'induction sur le CYP 3A4 intestinal et hépatique. Contrairement à l'administration à court terme (900 mg de millepertuis en une prise pendant 24 heures), l'administration à long terme (300 mg de millepertuis 3 fois par jour pendant 14 jours) de millepertuis conduit à une induction importante et sélective de l'activité du CYP 3A4 sur la barrière intestinale. En conséquence la réduction de l'efficacité thérapeutique des médicaments métabolisés par le CYP 3A4 devrait être anticipée pendant les administrations à long terme de millepertuis. L'administration à long terme de millepertuis peut en effet conduire à une efficacité clinique diminuée ou à une augmentation du dosage nécessaire pour les substrats du CYP 3A4 [157].

Enfin, l'étude de Dresser et al menée chez 21 volontaires a montré qu'un prétraitement de 12 jours par le millepertuis diminue la biodisponibilité du midazolam de 55% et augmente sa clairance systémique de presque 50%. Le midazolam est entièrement métabolisé par le CYP 3A4 et n'est pas un substrat du transporteur

membranaire PgP/MDR1, ces changements sont donc corrélés à une augmentation de l'activité du CYP 3A4 à la fois au niveau hépatique et intestinal [158].

4.2.2.1.3.1 Action sur le pregnane X receptor

Le Pregnane X receptor (ou PXR) est une protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires. Son rôle est associé à l'expression des gènes impliqués dans les phénomènes de détoxification cellulaire, dont notamment celui du cytochrome P450. Suite à la publication de cas d'interaction entre le millepertuis et certains médicaments, des études ont été menées afin de savoir si le millepertuis est capable d'activé le PXR.
En 2000, Moore et al ont ainsi réalisé trois tests : un test d'activation du récepteur, un test de liaison au récepteur et un test d'induction de l'expression du CYP 3A4 dans les hépatocytes humains [159]. La rifampicine a été utilisée comme molécule de référence.
Le millepertuis s'est révélé être un activateur du PXR et par conséquant, un inducteur de l'expression du CYP 3A4. Les différents essais ont permis de montrer que l'hyperforine est un ligand possédant une haute affinité pour ce récepteur (Ki = 27nM). Elle serait, selon les auteurs, la principale responsable des propriétés inductrices de la plante.

4.2.2.1.3.2 Induction du CYP 3A4 modulée par l'hyperforine

La consommation d'extraits de millepertuis contenant une quantité élevée d'hyperforine (≥ 10 milligrammes par jour d'hyperforine) conduit à une induction du CYP 3A4 après une période de traitement de 12,5 à 21 jours. Les études avec les extraits contenant une quantité faible d'hyperforine (≤ 4 mg par jour d'hyperforine) n'ont montré aucune différence significative dans la pharmacocinétique après traitement par du millepertuis. L'hyperforine semble donc être un constituant clef du millepertuis responsable de l'induction du CYP 3A
[160].

L'induction du CYP 3A4 varie selon les extraits de millepertuis. Les extraits contenant un faible taux d'hyperforine induisent significativement moins le CYP 3A4 que les préparations avec une forte concentration en hyperforine. Le degré d'induction dépend donc de la concentration en hyperforine [157].

Une étude réalisée avec un extrait de millepertuis contenant une faible concentration en hyperforine a montré une légère induction du CYP 3A, qui n'est pas considérée comme cliniquement significative. L'étude a été réalisée sur une population de 20 personnes avec des capsules de millepertuis dosées à 500 mg. La concentration en hyperforine est de 0,06 ± 0,001 mg, la posologie était de 2 capsules par jour pendant 14 jours [161].

De plus, l'hyperforine active le régulateur de la transcription du CYP 3A4, le récepteur pregnane X, ce qui induit l'expression du CYP 3A4 dans les cellules hépatiques humaines [134].

In vitro il a été montré que l'hyperforine active le récepteur pregnane X impliqué dans la régulation de l'expression du CYP 3A. Les traitements longs (28 jours au lieu de 10 à 14 jours) avec des extraits de millepertuis avec une quantité faible d'hyperforine pourraient conduire à une induction du CYP 3A [160].

D'après Madabushi et ses collaborateurs, l'hyperforine est un ligand du récepteur pregnane X et l'hyperforine joue un rôle clef dans l'induction du CYP 3A par l'extrait de millepertuis [157].

Au regard des résultats de ces études cliniques, il apparait que le millepertuis lorsqu'il est utilisé pendant une durée suffisante (au moins une dizaine de jours) est capable aux doses recommandées, d'induire le CYP 3A4 non seulement au niveau hépatique mais également au niveau intestinal.

4.2.2.1.4 Millepertuis et cytochromes 1A2, 2C9 et de 2D6

Certains cas cliniques d'interactions impliquant des médicaments métabolisés essentiellement par les CYP 1A2 (théophylline) ou 2D6 (warfarine) ont été rapportés [133].
L'administration répétée de millepertuis ne semble par avoir d'effets significatifs sur l'activité du CYP 2D6 [155].

Le millepertuis pourrait induire le CYP 1A2 après un traitement par le millepertuis de 14 jours, cet effet n'a cependant été démontré que chez les femmes participant à cette étude [162].

Cependant, une étude menées 13 volontaires sains [163], n'a pu mettre en évidence d'induction significative des cytochromes 1A2, 2C9 et 2D6 par le millepertuis.

4.2.2.2 Action sur la glycoprotéine P (Pgp)/MDR-1

La P-glycoprotéine (P-gp) est une protéine de transport importante codé chez l'homme par le gène MDR-1. Elle protège l'organisme des substances exogènes potentiellement toxiques. La P-gp exerce par ailleurs une influence significative sur la pharmacocinétique d'autres substances médicamenteuses. Elle influe sur la biodisponibilité des médicaments et leur répartition dans les organes et peut constituer une source importante d'interactions médicamenteuses. Elle est présente notamment au niveau intestinal où elle fait partie des mécanismes de régulation de l'absorption des médicaments.

4.2.2.2.1 Millepertuis et glycoprotéine P

Plusieurs études récentes se sont intéressées à la capacité du millepertuis à induire l'expression intestinale de la Pgp.
Après la prise de millepertuis aux dosages recommandés, les données de Madabushi et al de 2006 suggèrent une induction du cytochrome P450 de type CYP 3A4. Les résultats indiquent des effets directs d'induction du millepertuis sur la glycoprotéine P/MDR1 intestinale ainsi que sur le CYP 3A4 intestinal et hépatique. Contrairement à l'administration à court terme (900 mg de millepertuis en une prise pendant 24 heures), l'administration à long terme (300 mg de millepertuis 3 fois par jour pendant 14 jours) conduit à une induction importante et sélective de l'activité du CYP 3A4 sur la barrière intestinale. En conséquence la réduction de l'efficacité thérapeutique des médicaments métabolisés par le CYP 3A4 devrait être anticipée pendant les administrations à long terme de millepertuis. L'administration à long terme de millepertuis peut en effet conduire à une efficacité clinique diminuée ou à une augmentation du dosage nécessaire pour les substrats du CYP 3A4.

Linde en 2009 montre que les extraits de millepertuis augmentent l'activité de la glycoprotéine P, qui est un transporteur de médicaments ATP (adénosine triphosphate) dépendants. La glycoprotéine P est responsable d'une augmentation de l'excrétion des médicaments.

Dans l'étude de Dürr et al publiée en 2000, huit volontaires sains ont été traités par un extrait standardisé (LI 160, 300 mg 3 x / jour) pendant 14 jours. Ils ont également reçu avant et après le millepertuis une dose unique de digoxine connue pour être un substrat de la Pgp, et ont subi une biopsie duodénale. Celle-ci a révélé une augmentation de l'expression de la Pgp intestinale. Dans la mesure ou la biodisponibilité de la digoxine est essentiellement déterminée par ce transporteur, son induction est selon les auteurs à l'origine de la diminution de 18% de son AUC (Area Under the Curve= aire sous la courbe) [164].

D'autres études suggèrent que le millepertuis peut avoir une double influence sur l'expression de la Pgp. A dose élevée (900 mg) il inhiberait l'activité de la Pgp et il l'induirait à dose plus faible (300 mg 3 x / jour) [165].

4.2.2.3 Les différentes interactions rapportées

4.2.2.3.1 Interaction avec la ciclosporine

En 2000, Barone et son équipe ont rapporté le cas d'une jeune femme de 29 ans ayant bénéficié d'une transplantation rénale et pancréatique. Suite à une automédication par millepertuis, les taux plasmatiques de ciclosporine ont chuté conduisant à un épisode de rejet. Malgré l'arrêt du millepertuis, la patiente a développé un rejet chronique et a dû retourner en dialyse [166].
Toujours en 2000, dans la revue Lancet, Ruschitzka et son équipe ont publié deux cas de rejet de transplantation cardiaque.
Une diminution significative des quantités de ciclosporine dans le sang a été détectée lors de la prise concomitante de millepertuis, des rejets aigus de greffe ont été constatés chez des patients traités par ciclosporine et millepertuis. Les effets sur la ciclosporine pourraient être dus au CYP 3A4 et à l'induction de la glycoprotéine P [134].

La concentration de ciclosporine diminuée par la prise de millepertuis résulte de l'induction de protéines de détoxification. L'induction de ces protéines est saturable. Une période de 2 à 3 semaines est nécessaire pour normaliser le niveau de protéines de détoxification après l'arrêt de la prise de millepertuis. La dose de ciclosporine devrait être prudemment contrôlée et modifiée aussi souvent que nécessaire pendant au moins 2 semaines après le début ou l'arrêt de la prise du millepertuis. Pendant une prise de millepertuis de 10 jours une augmentation de la dose de ciclosporine de 2,7 à 4,2 mg par jour est nécessaire pour garder la concentration sanguine de ciclosporine dans la zone thérapeutique. Dans la plupart des cas la dose de ciclosporine atteint l'état d'équilibre environ 2 semaines après le début de la prise de millepertuis [167].

Enfin, un autre cas de rejet concernant un cas de transplantation hépatique a été rapporté par Karliova et al. en 2003. Le patient âgé de 63 ans avait bénéficié d'une transplantation hépatique 14 mois auparavant. A son hospitalisation, la biopsie a fait état d'un rejet cellulaire aigu associé à une chute marquée des taux plasmatiques de ciclosporine A (48 ng/ml) constituant son traitement immunosuppresseur (175 mg 2

x / jour). Une automédication par millepertuis (2 x 900 mg/jour) avait été commencée deux semaines plus tôt pour des problèmes dépressifs. Malgré l'augmentation des doses de ciclosporine, les taux plasmatiques restant bas, un suivi de la pharmacocinétique a été réalisé. Sa demi-vie était diminuée d'environ 20% suggérant une induction de son métabolisme par le millepertuis.

Dés l'arrêt de l'inducteur, les doses de ciclosporine qui avaient dû être augmentées ont pu être diminuées (2 x 150 mg/j) avec des taux plasmatiques normaux (125-150 ng/ml) [168].

4.2.2.3.2 Interaction avec les anticancéreux

4.2.2.3.2.1 Interaction avec l'irinotecan

Lors de la prise concomitante de millepertuis et l'irinotécan (agent anticancéreux), une réduction importante de la concentration du métabolite de l'irinotécan a été constatée, mais la concentration de l'irinotécan reste inchangée [134].

Dans une étude randomisée, les patients (n=5) ont été traités par l'irinotécan ou CPT-11 (350 mg/m^2 en IV) en présence ou absence de millepertuis (300 mg 3 x /jour, pendant 18 jours). L'AUC du CPT-11 n'a pas montré de différence significative entre les groupes. L'irinotecan est métabolisé par le CYP 3A4 et le MDR1 (multi drug resistance) glycoprotéine P. Le métabolite SN-38 est théoriquement abaissé par ces systèmes, ce qui doit conduire à une perte de l'efficacité antitumorale. En effet, la SN-38 a vu ses concentrations plasmatiques diminuer de 42% et son AUC être de plus de 50%.Cependant, la demi-vie du métabolite SN-38 est inchangée lors de la coadministration de millepertuis, ce qui exclut l'hypothèse d'une interaction par le MDR1 glycoprotéine P. Le CYP 3A4 est induit par le millepertuis lors des administrations à long terme de celui-ci, en effet lors des administrations de 8 jours au moins de millepertuis, il n'y a pas d'effets observables. L'irinotecan et le millepertuis ne peuvent pas être donnés ensemble sans risquer de compromettre l'activité antitumorale [169].

4.2.2.3.2.2 Interaction avec l'imatinib

Une étude a montré que la prise de millepertuis pourrait réduire les concentrations d'imatinib (Glivec®, anticancéreux inhibiteur de la tyrosine kinase) de 30 à 40% [170].

Enfin, le millepertuis pourrait en théorie antagoniser les agents anticancéreux qui sont dirigés contre la topoisomérase II alpha comme les anthracyclines, comme cela a été montré *in vitro* [134].

4.2.2.3.3 Interaction avec la digoxine

Une étude a montré que la prise concomitante de digoxine et d'extrait de millepertuis a entraîné une diminution des concentrations sanguines de la digoxine, cette diminution pourrait être due à l'induction de la glycoprotéine P [134].

En 1999, Andreas Johne et son équipe ont mené une étude chez 25 volontaires sains durant 15 jours [171].

Les volontaires ont d'abord été traités par la digoxine seule pendant 5 jours pour atteindre l'état d'équilibre. A partir du sixième jour, ils ont été répartis en deux groupes recevant en plus de la digoxine (0,25 mg/jour), un placebo (n=12) ou un extrait LI160 (900 mg/jour n=13). Les auteurs ont observé pour la digoxine, une dimunition de 25% de l'AUC et de 33% de Cmin entre les deux groupes ainsi qu'une baisse significative de la Cmax pour les volontaires traités par LI 160.

Une étude a montré que la prise d'extrait de millepertuis dosé à 300 mg trois fois par jour, standardisé à 3% d'hyperforine, pendant 14 jours entraîne une réduction des paramètres pharmacocinétiques de la digoxine, due à l'induction de la glycoprotéine P. Cette induction est équivalente à celle obtenue avec traitement de 7 jours avec 600 mg par jour de rifampicine [172].

L'induction de la glycoprotéine P est donc le mécanisme d'action actuellement évoqué pour expliquer la diminution de la digoxinémie lors de l'association de la digoxine avec le millepertuis. La digoxine est alors excrétée sous forme inchangée dans les urines [173].

4.2.2.3.4 Interaction avec les anticoagulants oraux

Dans quelques cas de prise simultanée de warfarine et de millepertuis, l'INR (International Normalized Ratio) a été abaissé. Dans la plupart des cas, ces patients avaient été stabilisés avec le traitement de warfarine avant de commencer à prendre du millepertuis. Aucun des patients n'a eu d'accident thromboembolique mais leur INR était abaissé en dessous des valeurs normales, ce qui aurait pu avoir des conséquences cliniques. L'arrêt du millepertuis ou l'augmentation des doses de warfarine a permis la normalisation de leur INR. Cette interaction pourrait être due à une induction de la glycoprotéine P [134].

4.2.2.3.5 Interaction avec les antirétroviraux

Une diminution des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la protéase et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse lors de la prise de millepertuis a été constatée. Elle pourrait être due à l'induction du cytochrome P450. Mais l'effet du millepertuis sur ces médicaments pourrait également être dû à l'induction de la glycoprotéine P [134].

De Maat et son équipe ont constaté chez cinq patients HIV positifs traités de manière concomitante par la névirapine et le millepertuis une baisse des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Suite à cela, ils ont effectué une analyse pharmacocinétique en se basant sur des prélèvements sanguins de 176 patients traités par névirapine et ont constaté que l'usage concomitant de millepertuis augmente la clairance orale de névirapine de 35% [174].

4.2.2.3.6 Interaction avec les inhibiteurs calciques

4.2.2.3.6.1 Interaction avec la nifédipine

L'essai a été réalisé sur 22 volontaires sains. Les concentrations sanguines après une prise unique de 10 mg de nifédipine ont été avant et après un traitement par millepertuis (300 mg 3x/jour) de 18 jours. L'association s'est traduite par une baisse de 53% du taux de nifédipine plasmatique [175].

De même une étude a montré une réduction des concentrations de nifédipine (inhibiteur calcique) avec la prise de millepertuis, qui pourrait être due à l'induction du CYP 3A4 [134].

4.2.2.3.6.2 Interaction avec le vérapamil

En 2003, Tannergren et al ont étudié l'effet du millepertuis sur l'absorption intestinale du R et S-vérapamil. L'AUC est diminuée de 78% pour le R-vérapamil et de 80% pour son énantiomère. Le millepertuis réduit bien la biodisponibilité du vérapamil sans toutefois altérer la perméabilité intestinale [176].

4.2.2.3.7 Interaction avec les contraceptifs oraux

Il a été rapporté quelques cas de changements dans les flux menstruels.
Quelques cas de grossesses indésirées chez les femmes sous contraceptifs oraux et prenant du millepertuis ont été rapportés [134].

Interaction avec les contraceptifs oraux : la voie majeure d'inactivation de l'éthinylestradiol se fait par hydroxylation par le CYP 3A4. Les progestatifs sont aussi des substrats du CYP 3A4. Les contraceptifs contenant uniquement des progestatifs pourraient donc subir l'induction du CYP 3A4 en cas de comédication.

L'induction du métabolisme de l'éthinylestradiol et des progestatifs augmente le risque d'échec contraceptif et de grossesses indésirées. Cependant l'impact de la prise simultanée de millepertuis sur l'efficacité des contraceptifs n'est pas significatif, aucun changement dans la maturation des follicules, dans la concentration du sérum en estradiol ou progestérone n'est significatif. La biodisponibilité de l'éthinylestradiol reste inchangée, alors que la pharmacocinétique du desogestrel et de la norethindrone apparaît légèrement diminuée. Ces diminutions sont obtenues avec des extraits de millepertuis qui contiennent des taux d'hyperforine compris entre 3 et 5%, alors qu'aucun changement dans la pharmacocinétique du desogestrel n'est observé avec les extraits de millepertuis contenant de faibles taux d'hyperforine (< 0,2%) [157].

Au début de l'année 2002, des mises en gardes ont été formulées suite à des cas de grossesses non souhaitées en Suède et au Royaume Uni.

En Suède, l'agence des produits médicamenteux a collecté neuf rapports concernant des cas d'interactions entre le millepertuis et des contraceptifs oraux. La prise concomitante des deux traitements s'est traduite par l'apparition de trouble du cycle menstruel notamment sous la forme de saignements. Les saignements seraient vraisemblablement dus à une baisse des concentrations plasmatiques en œstrogène causée par le millepertuis.

En 2009, une étude a montré que la prise d'un extrait de millepertuis à la posologie de 250 mg deux fois par jour pendant 14 jours avec un contenu en hyperforine de 0,13% n'interagit pas avec la prise du contraceptif oral faiblement dosé (0,02 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de desogestrel). Il n'y a pas eu de saignement en dehors des périodes de menstruation. La pharmacocinétique de l'éthinylestradiol et du desogestrel n'est pas affectée par la prise de millepertuis. Le taux réduit d'hyperforine dans l'extrait de millepertuis permet l'association à un contraceptif faiblement dosé [145].

4.2.2.3.8 Interaction avec les statines

Deux inhibiteurs de l'HMGCoA réductase, la simvastatine et la pravastatine ont fait l'objet d'une étude clinique chez 16 volontaires. Après 14 jours de traitement par millepertuis ou par un placebo, les auteurs ont étudié la cinétique d'une dose unique de pravastatine et de simvastatine. Le millepertuis n'a aucune influence sur le métabolisme de la pravastatine mais réduit significativement les concentrations plasmatiques de la simvastatine [177].

Interaction avec les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA Reductase) : le millepertuis diminue significativement les concentrations de simvastatine (la simvastatine étant métabolisée par le CYP 3A4), mais pas celles de pravastatine. Les auteurs considèrent donc qu'il n'est pas justifié de mettre le groupe des inhibiteurs de l'HMG-CoA Reductase sur la liste des médicaments interagissant avec le millepertuis, puisque les médecins peuvent changer la prescription de simvastatine en pravastatine, si les patients veulent continuer à prendre le millepertuis [157].

4.2.2.3.9 Interaction avec le midazolam

Une étude a montré une réduction des concentrations de midazolam (benzodiazépine) par la prise de millepertuis, qui pourrait être due à l'induction du CYP 3A4 [134].

La même année Dresser et al ont mené une étude chez 21 sujets qui a montré qu'un prétraitement de 12 jours par le millepertuis diminue la biodisponibilité du midazolam de 55% et augmente sa clairance systémique de presque 50%. Le midazolam est entièrement métabolisé par le CYP 3A4 et n'est pas un substrat du transporteur membranaire PgP/MDR1, ces changements sont donc corrélés à une augmentation de l'activité du CYP 3A4 à la fois au niveau hépatique et intestinal [158].

4.2.2.3.10 Interaction avec la théophylline

Chez une femme qui prenait de la théophylline et du millepertuis, à la dose de 300 mg par jour, les concentrations sanguines de théophylline étaient abaissées. Après une semaine d'arrêt du millepertuis les concentrations sanguines de théophylline ont réaugmenté [134].

Nebel et al ont décrit le cas d'une d'une femme de 42 ans ayant présenté une baisse de ses concentrations plasmatiques de théophylline lors de l'ingestion concomitante de millepertuis. Moins d'une semaine après son arrêt, la théophyllinémie de la patiente est passée de 9 à 19 µg/ml [144].

Une interaction significative entre le millepertuis et la théophylline est exclue, quelles que soient les concentrations d'hyperforine [157].

4.2.2.3.11 Exception : la carbamazepine

Lors d'un traitement par le millepertuis pendant 2 semaines, aucune différence significative de concentration de carbamazépine n'a été constatée bien que la carbamazépine soit métabolisée par le CYP 3A4. L'usage concomitant de millepertuis et de carbamzépine ne conduit apparemment pas à une perte de l'activité antiépileptique du médicament [134].

4.2.3 Les interactions pharmacodynamiques

4.2.3.1 Le syndrome sérotoninergique

La symptomatologie du syndrome sérotoninergique est très variable. Les symptômes les plus typiques sont les suivants: troubles psychiques (agitation, confusion mentale, hypomanie, excitation et plus rarement coma), troubles de la régulation autonome (hypotension ou hypertension, tachycardie, troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissement) et parfois frissons, hyperthermie, transpiration), troubles moteurs (myoclonies, hypertonie, tremblements). Ces symptômes peuvent survenir subitement ou progressivement, et de manière concomitante ou séquentielle; dans plus de la moitié des cas, les symptômes apparaissent dans les 6 heures.

Le syndrome sérotoninergique peut s'observer dans quatre situations [52] :

- après l'instauration trop rapide d'un médicament sérotoninergique après l'arrêt d'un autre médicament sérotoninergique
- Lors de l'association de médicaments prosérotoninergiques (ISRS, triptans, antidépresseurs)
- Lors de l'association de médicaments sétoninergiques ayant la même voie métabolique
- En cas d'intoxication aiguë

4.2.3.1.1 Interaction avec les ISRS

Des cas d'interaction entre le millepertuis et les antidépresseurs ISRS ont été rapportés. Un cas de syndrome sérotoninergique a été notifié chez une femme ayant pris du millepertuis et de la paroxétine. Une série de cas de syndromes sérotoninergiques chez des personnes âgées dépressives, ayant pris du millepertuis avec de la sertraline a été retrouvée, ces personnes ont présenté les symptômes suivants : vertiges, nausées, vomissements, maux de tête, anxiété, confusion, irritabilité et inquiétude. Ces symptômes ont disparu une semaine après l'arrêt du millepertuis. Un cas de manie après prise simultanée de millepertuis et de sertraline a été rapporté [134].

Waksman et al ont décrit la survenue d'un syndrome sérotoninergique avec agitation, hypertention, mouvements involontaires des extrémités et rabdomyolyse chez une

femme de 61 ans après une prise unique de 20 mg de paroxétine. Elle avait arrêté un traitement par le millepertuis (600 mg/jour) trois jours auparavant [144].

L'interaction entre la venlafaxine (inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) et le millepertuis a également été décrite. Les patients présentent les symptômes d'un excès de sérotonine : diarrhée, sueurs, myalgies, myoclonies, hyperréflexie, troubles neuropsychiques.

Il est donc recommandé de ne pas commencer un traitement par le millepertuis après l'arrêt d'un traitement par un ISRS sans respecter un délai suffisant entre les deux traitements.

De même, il faut diminuer graduellement les doses de millepertuis pendant une à deux semaines avant d'arrêter le traitement afin d'éviter un syndrome de sevrage.

Quelques patients âgés traités par un antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine et ayant pris du millepertuis ont été victimes d'un syndrome sérotoninergique [13].

4.2.3.1.2 Interaction avec les autres antidépresseurs

Il ne faut pas interrompre brutalement un antidépresseur de synthèse pour prendre du millepertuis, car le millepertuis peut interagir de façon dangereuse avec les antidépresseurs de synthèse que l'organisme met un certain temps à éliminer, il est donc recommandé de laisser un intervalle de temps entre les deux.

4.2.3.1.2.1 Interaction avec les antidépresseurs tricycliques

Johne et al ont montré dans une étude publiée en 2002 que le millepertuis diminue les concentrations plasmatiques de l'amitriptyline et de ses métabolites. Les 12 volontaires sains de l'étude ont été traités par amitriptyline (75 mg 2x/jour) pendant deux semaines puis par une association amitriptyline-millepertuis (300 mg 3x/jour) pendant deux autres semaines. Il en a résulté une baisse significative de l'AUC de l'amitriptilyne de 22%.
Lors d'une étude où des patients ont pris en même temps du millepertuis à la dose de 900 mg par jour et de l'amitriptyline (un antidépresseur tricyclique) pendant 14 jours, les concentrations d'amitriptyline ont significativement baissé [134].

4.2.3.1.2.2 Interaction avec les IMAO

Selon les résultats des études *in vitro*, le millepertuis pourrait théoriquement potentialiser les effets des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), pouvant conduire à des manifestations toxiques comme le syndrome sérotoninergique ou la crise hypertensive [134].

Le millepertuis peut théoriquement potentialiser les effets des IMAO. La toxicité clinique se traduirait par un syndrome sérotoninergique ou la survenue des crises hypertensives. Un seul cas a été décrit, celui d'une femme de 41 ans qui a présenté une soudaine poussée de tension (201/140) avec délirium après l'ingestion de vin rouge, de fromages affinés et de millepertuis [144].

4.2.3.1.3 Interaction avec les triptans

Bien qu'elles n'aient pas fait l'objet d'aucune publication, certaines interactions restent théoriquement possibles. C'est notamment le cas avec les triptans. Ces médicaments utilisés dans le traitement de la migraine étant des agonistes sérotoninergiques, leur action peut être potentialisée par le millepertuis avec un risque de syndrome sérotoninergique ou de crises hypertensives [144].

4.2.4 Autres interactions médicamenteuses

Certains cas d'interactions ont été décrits chez des patients traités avec le millepertuis sans que l'on puisse en expliquer le mécanisme.

4.2.4.1.1 Interactions avec les anesthésiques

L'hypothèse d'une interaction entre le millepertuis et les anesthésiques a été posée par la publication de certains cas cliniques. Ainsi en 2001, celui d'une femme de 21 ans ayant présenté un retard au réveil de l'anesthésie. Elle prenait au moment de l'intervention 1000 mg de millepertuis 3 fois par jour depuis trois mois [144]. En 2000, un cas de collapsus a été publié chez une femme de 23 ans traitée depuis six mois par du millepertuis.

4.2.4.1.2 Interaction avec les agents thyroïdiens

Une étude rétrospective datant de 2001, note une élévation de la TSH lors de l'association de millepertuis [144].

4.2.5 Thesaurus des interactions médicamenteuses

Suites aux nombreux cas d'interactions décrites, et aux études menées, l'agence francaise de sécurité sanitaire a émis les recommandations suivantes [178] :

4.2.5.1 Associations contre indiquées

Le millepertuis est contre-indiqué avec les anticonvulsivants métabolisés par celui-ci, en raison d'un risque de diminution des concentrations plasmatiques et donc une baisse de l'efficacité de l'anticonvulsivant. La majorité des anticonvulsivants font l'objet d'un métabolisme même partiel. La contre-indication se justifie au regard de leur fourchette thérapeutique souvent étroite. Deux anticonvulsivants ne sont pas concernés par cette contre indication avec le millepertuis. Il s'agit de la gabapentine et du vigabatrin, puisqu'ils ne sont pas métabolisés et ne risquent donc pas de subir l'effet inducteur du millepertuis.

Le millepertuis est contre-indiqué avec les anticoagulants oraux. Le millepertuis, en raison de son effet inducteur enzymatique, entraîne en effet une diminution des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant oral, ce qui peut avoir pour conséquence un risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet de

l'anticoagulant oral dont les conséquences peuvent être graves (risque d'événement thrombotique). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis, mais contrôler l'INR avant puis après la prise de millepertuis.

Le millepertuis est contre-indiqué avec la digoxine. Le millepertuis en raison de son effet inducteur enzymatique entraîne une diminution de la digoxinémie, ce qui peut avoir pour conséquence un risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet de la digoxine dont les conséquences peuvent être graves (décompensation d'une insuffisance cardiaque). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis, mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) de la digoxine avant puis après la prise de millepertuis.

Le millepertuis est contre-indiqué avec les estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs (désogestrel, etonogestrel, levonorgestrel, lynestrenol, norgestrienone). En raison de son effet inducteur enzymatique il entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, ce qui peut avoir pour conséquence un risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet du contraceptif oral dont les conséquences peuvent être graves (survenue d'une grossesse).

Le millepertuis est contre-indiqué avec les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus). En raison de son effet inducteur enzymatique il entraîne une diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, ce qui peut avoir pour conséquence un risque de baisse de l'efficacité, voire d'annulation de l'effet de l'immunosuppresseur dont les conséquences peuvent être graves (rejet de greffe).

Le millepertuis est contre-indiqué avec les inhibiteurs de protéase (amprénavir, atazanavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir). En raison de son effet inducteur enzymatique, il entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéase, ce qui peut avoir pour conséquence un risque de baisse de l'efficacité, voire d'annulation de l'effet de l'inhibiteur de protéase dont les conséquences peuvent être graves (baisse de l'efficacité antirétrovirale). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis, mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) de l'inhibiteur de protéase avant puis après la prise de millepertuis.

Le millepertuis est contre-indiqué avec les inhibiteurs de tyrosine kinase car il augmente le métabolisme de l'inhibiteur de tyrosine kinase, ce qui entraîne une diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase.

Le millepertuis est contre-indiqué avec l'irinotécan, il entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan, la conséquence étant un risque d'échec du traitement cytotoxique

Le millepertuis est contre-indiqué avec la théophylline. En raison de son effet inducteur enzymatique il entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de la théophylline, ce qui peut avoir pour conséquence un risque de baisse de l'efficacité, voire d'annulation de l'effet de la théophylline dont les conséquences peuvent être graves (survenue d'un trouble ventilatoire obstructif). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis, mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) du médicament associé avant puis après la prise de millepertuis.

Le millepertuis est contre-indiqué avec le vérapamil, il entraîne une réduction importante des concentrations de vérapamil, avec un risque de perte de son effet thérapeutique

4.2.5.2 Associations déconseillées

Le millepertuis est déconseillé avec la carbamazépine, il entraîne un risque de diminution des concentrations plasmatiques et donc de l'efficacité de la carbamazépine.

Le millepertuis est déconseillé avec la cyprotérone (un antiandrogène), il entraîne une augmentation du métabolisme hépatique de la cyprotérone avec pour conséquence une diminution de l'efficacité du progestatif.

Le millepertuis est déconseillé avec l'ivabradine (procoralan), il entraîne une augmentation du métabolisme de l'ivabradine avec pour conséquence un risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine.

Le millepertuis est déconseillé avec la télithromycine (antibiotique), il augmente le métabolisme hépatique de la télithromycine, ce qui entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de la télithromycine avec pour conséquence un risque d'échec du traitement anti-infectieux.

4.2.5.3 Associations avec précaution d'emploi

Le millepertuis fait l'objet d'une précaution d'emploi avec les IMAO A et non sélectifs, ISRS, le linézolide en raison du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma. Une surveillance clinique et biologique est nécessaire notamment en début de traitement.

Le millepertuis fait l'objet d'une précaution d'emploi avec la propafénone (Rythmol), le millepertuis augmente le métabolisme hépatique de la propafénone, ce qui entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone.

4.2.5.4 Associations à prendre en compte

Le millepertuis fait l'objet d'une association à prendre en compte avec les inhibiteurs de la pompe à protons, le millepertuis diminue le métabolisme de l'inhibiteur de la pompe à protons, ce qui a pour conséquence un risque d'inefficacité du traitement antisécrétoire.

Le millepertuis fait l'objet d'une association à prendre en compte avec le midazolam, le millepertuis risque de diminuer les concentrations plasmatiques de midazolam.

5 Conclusion générale

Les nombreuses études réalisées apportent la preuve de l'efficacité du millepertuis dans le traitement des dépressions légères à modérées. Son efficacité dans les dépressions majeures reste cependant à prouver bien que certaines études aient montré une efficacité au moins égale à un antidépresseur de référence.

L'activité thérapeutique du millepertuis ne serait pas le fait d'un composant unique mais plutôt d'une synergie de divers principe actifs. Parmi ces composés on retrouve le rôle important que joue l'hyperforine dans l'inhibition de la recapture de neurotransmetteurs en particulier la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. L'hypéricine, elle, aurait plus une activité aux niveaux des récepteurs centraux et les flavonoïdes augmenteraient l'action de l'hyperforine et de l'hypéricine sans oublier le rôle d'inhibition qu'a l'amentoflavone sur les récepteurs aux benzodiazépines.

Les doses thérapeutiques sont en général de 900 mg d'extrait sec par jour en 1 à 3 prises. Il est préconisé de débuter le traitement par 600 milligrammes d'extrait par jour, en une prise le matin et une prise le soir avant le repas, et ensuite d'ajuster la dose en fonction de l'efficacité.

A ce jour, les effets indésirables causés par le millepertuis apparaissent limités tant au niveau de leur fréquence qu'au niveau de leur sévérité. Ils 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. Leur existence montre néanmoins que comme tout produit actif, le millepertuis présente des précautions d'emploi et des contre-indications.

Dans les dépressions légères à modérées le millepertuis reste mieux toléré que les autres antidépresseurs.

Concernant les interactions médicamenteuses, elles sont nombreuses mais clairement identifiées notamment chez les personnes âgées ou polymédicamentées. Le millepertuis induit fortement les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4 et les médicaments à marge thérapeutique étroite. Pour cela son utilisation est contre-indiquée en association avec certains anticonvulsivants, les anticoagulants oraux, la digoxine, la théophylline, le vérapamil, les progestatifs contraceptifs, les estroprogestatifs, les immunosuppresseurs et les inhibiteurs de protéase.

Il apparait donc que l'efficacité thérapeutique mais également l'existence d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses pouvant être cliniquement graves justifient pleinement le statut de médicament donné au millepertuis.

6 Bibliographie

[1]. Romagnesi, H, Weill, J. Fleurs sauvages de France et des régions limitrophes Paris, Bordas, 1986, page 140

[2]. Garnier G, Bézanger-Beauquesne L, Debraux G. Ressources médicinales de la flore française, Paris, Vigot, 1961, tome 1, 581-584.

[3]. Bruneton, J. Phytothérapie : les données de l'évaluation, Paris : Tec & Doc ; Cachan : Ed. médicales internationales, 2002.

[4]. Bonnier, G, Douin, R. : La Grande flore en couleurs, Paris, Belin, 1990.

[5]. Wichtl, M, Anton, R. Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique, Paris : Éd. Tec & Doc ; Cachan : Éd. médicales internationales, 2003

[6]. Perrot, E, Paris, R. Les plantes médicinales, Paris, Presses Universitaires de France, 1991.

[7]. Joly, C. Le Millepertuis (*Hypericum perforatum* L.) : un antidépresseur naturel, thèse Pharmacie Lille 2, 1999.

[8]. Lefrançois P, Ruby F. (page consultée le 12 mars 2010). Passeport-sante.net.http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=millepertuis_ps.

[9]. Benkimoun, P. Les mille et une petites vertus antidépressives du millepertuis. Le Monde, 14.12.99.

[10]. Mulot, MA. Secrets d'une herboriste - 3ème éd.- Paris : Ed. Club France Loisirs - 1984 - p. 296-298.

[11]. Guignard, JL, Dupont, F. Abrégé de botanique 14ème édition Paris, Masson, 2007, pages 146-149.

[12]. Coste, H. Flore descriptive et illustrée de la France, de la Corse et des contrées limitrophes, Paris, A. Blanchard, 1998.

[13]. Morel JM. Phytothérapie et troubles psychiatriques : possibilités d'application avec le Millepertuis. La Phytothérapie Européenne. Novembre/Décembre 2005, 8-14.

[14]. Pharmacopée européenne 7éme édition

[15]. Guignard, JL, Dupont, F. Botanique : systématique moléculaire Paris : Masson, 2007

[16]. Bruneton, J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales Paris : Éd. Tec & doc ; Cachan : Éd. médicales internationales, 2009, pages 523-529

[17]. Larangé, L. Le millepertuis (*Hypericum perforatum* L.): vertus anciennes, problèmes modernes thèse soutenue à l'Université du droit et de la santé, Lille 2, 2007.

[18]. Raynal-Roques, A. La Botanique redécouverte, Paris, Belin, 1994.

[19]. Chadefaud, M, Emberger, L. Traité de botanique systématique. 2, Les Végétaux vasculaires, Paris : Masson, 1960.

[20]. Chinery, M. Les Plantes de nos régions, Paris : Solar, 1992.

[21]. Demalsy, P, Feller-Demalsy, MJ. Les Plantes à graines : structure, biologie, développement, Paris, A. Colin, 1990.

[22]. Paris, RR, Moyse, H. Précis de matière médicale, Paris : Masson, 1967.

[23]. Iteipmai. Millepertuis *Hypericum perforatum* L., Chemillé, Iteipmai publications, 1998.

[24]. Iteipmai. Technique de production Millepertuis, Chemillé, Iteipmai publications, 2000.

[25]. Filière des plantes médicinales biologiques du Québec., Le millepertuis commun, Guide de production sous régie biologique. Magog, octobre 2007, 17 p.

[26]. Nahrstedt A, Butterwzck, V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. Pharmacopsychiat., 1997, p. 129-134.

[27]. Jürgenliemk G, Nahrstedt A. Phenolic compounds from *Hypericum perforatum*. Planta Medica, 2002, 68(1):88-91.

[28]. Barnes, J, Anderson, LA, Phillipson, JD. Herbal medicines a guide for healthcare professionals. Pharmaceutical Press, cop. 2002

[29]. Avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments relative à l'évaluation sur les risqué que peuvent présenter pour la santé humaine les compléments alimentaires contenant du millepertuis. AFSSA avril 2002.

[30]. Journal official du 02 mars 2002: avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à base de plantes.

[31]. DGCCRF, rapport de l'année 2000 : la nutrition, les produits diététiques, les compléments complémentaires.

[32]. Knuppel L, Linde K. Adverse effects of St. John's Wort : a systematic rewiew. J Clin Psychiatry. 2004, 65, 1470-1479.

[33]. Chevalier L, Crouzet-Segarra C. Médicaments à base de plantes. Paris, Masson, 2004, 139-140.

[34]. Dorvault, F. L'officine; revue sous la direction de G. Hazebroucq Paris, Vigot, 1995

[35]. Millepertuis et états dépressifs. La revue Prescrire. Mai 2004, 24, 362-369.

[36]. Vidal dictionnaire 2010, édition Vidal, Paris 2010.

[37]. Fintelmann V, Weiss RF. Manuel Pratique de Phytothérapie. Paris, Vigot, 2004, 280-284.

[38]. Calop, J, Limat, S, Fernandez, C. Pharmacie clinique et thérapeutique Elsevier Masson, impr. 2008 page 859.

[39]. http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/ Site internet de l'OMS consulté le 21 avril 2010.

[40]. Ferreri, F, Agbokou, C, Nuss, P, Peretti, CS. Clinique des états dépressifs. EMC (Elsevier Masson SAS), Psychiatrie, 37-110-A-10, 2006

[41]. Weissman, MM, Myers, JK Affective disorders in a US urban community (Etude ECA: Epidemiologic Catchment Area). Arch. Gen. Psychiatry 1998 ; 35 : 1304-1311.

[42]. Lepine JP, Lellouch, J. Étude épidémiologique des troubles dépressifs et anxieux dans une population générale. Ann. Med. Psychol. (Paris) 1993 ; 151 : 618-623

[43]. Rouillon, F. Épidémiologie et facteurs de risque Les troubles dépressifs récurrents Paris: John Libbey (2003). 27-37

[44]. Rouillon F, Niro, V. Épidémiologie Les maladies dépressives Paris: Masson (2003). 354-361.

[45]. Peretti, CS, Chauvot, B. Les structures de prise en charge des suicidants. Actual Psychiatr 2001 ; 25-29

[46]. Sechter, D, Bonin, B, Bertschy, G, Vandel, S, Bizouard, P. Prédiction du risque suicidaire. Encephale 1991 ; 17 : 361-364

[47]. Delay, J. Les dérèglements de l'humeur Paris: PUF (1996).

[48]. Kraepelin, E. Lehrbuch der Psychiatrie Leipzig: Barth (1993).

[49]. American Psychiatric Association (APA) Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux Paris: Masson 2000 ; 2003, p1120

[50]. Organisation Mondiale de la Santé CIM-10. Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement 10e révision. Critères diagnostiques pour la recherche Paris: Masson (1994).

[51]. Spitzer, RL, Endicott, J, Robins, E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. Arch. Gen. Psychiatry 1998 ; 35 : 773-782

[52]. Le Moniteur des Pharmacies : cahier médicament 3éme édition chapitre antidépresseur édition dirigée par Michel Vaubourdolle page 319

[53]. Odou, P, Robert, Bertrand, H, Decaudin, B. Pharmacie Clinique et thérapeutique chapitre 42 traitement de la dépression 10 édition Masson.

[54]. Danion, JM, Willard, D, Schroeder, MA, Zimmerman, Grange, D, Schlienger, JL et al. Explicit memory and repetition priming in depression. Arch Gen Psychiatry 1991 ; 48 : 707-711.

[55]. Peretti, CS, Ferreri, F. Anxiété et troubles cognitifs Anxiété, anxiolyse et troubles cognitifs Paris: Elsevier (2004). 81-94

[56]. Jouvent, R, Vindreau, C, Montreuil, M, Bungener, C, Widlocher, D. La clinique polydimensionnelle de l'humeur dépressive. Nouvelle version de l'échelle EHD. Psychiatr Psychobiol 1998 ; 3 : 245-253.

[57]. Widlocher, D. Le ralentissement comme système d'action Le ralentissement dépressif Paris: PUF (1993). 7-18

[58]. Angst, J, Merinkangas, K, Scheidegger, P. Recurrent brief depression: a new subtype of affective disorder. J Affect Dis 1990 ; 19 : 87-98.

[59]. Angst, J. Recurrent brief depression. A new concept of mild depression. Psychopharmacology (Berl.) 1998 ; 96 : 123.

[60]. Montgomery, SA. Recurrent brief depression The diagnosis of depression Chichester: John Wiley and Sons (1991). 119-134.

[61]. Montgomery, SA, Montgomery, D, Baldwin, D, Green, M. Intermittent 3 day depressions and suicidal behaviour. Neuropsychology 1999 ; 22 : 128-134.

[62]. Thériaque 2010.

[63]. Bouvard, M, Cottraux, J. Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie Paris: Masson (2002).

[64]. Hamilton, M. A rating scale for depression. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1996 ; 23 : 56-62.

[65]. Montgomery, SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br. J. Psychiatry 1999 ; 134 : 382-389.

[66]. Ferreri, M, Cousin, FR, Rufin, JC, Alby, JM. Validation du HARD. Diagramme d'évaluation de la dépression par la MADRS à propos d'une étude de la Miansérine. Encephale 1997 ; 12 : 343-350.

[67]. Widlocher, D. Le ralentissement comme système d'action Le ralentissement dépressif Paris: PUF (1993). 7-18.

[68]. Beck, AT, Ward, CH, Mendelson, MD, Mock, J, Erbaugh, MC. An inventory measuring depression. Arch. Gen. Psychiatry 1991 ; 4 : 561-571.

[69]. Zung, WK. Self-rating depression scale. Arch. Gen. Psychiatry 1995: 12: 63-70.

[70]. Zigmond, AS, Snaith, RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr. Scand. 1993 ; 67 : 361-370.

[71]. Pichot, P, Boyer, P, Pull, CB, Rein, W, Simon, M, Thibault, A. Le questionnaire QDZ. La forme abrégée QD 2A. Rev Psychol Appli 1994 ; 4 : 323-340.

[72]. Stahl, SM. Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques Paris : Médecine sciences publications, impr. 2010.

[73]. Médicaments chapitre antidépresseurs Collection Le Moniteur internat Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer, impr. 2007.

[74]. Le Moniteur des Pharmacies : tous déprimés ? p16-23, mars 2002.

[75]. Lôo, H. la dépression, que sais-je ? Presses universitaires de France, Paris 1999.

[76]. Schorderet, M. Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques Paris : Frison-Roche, 1998.

[77]. Dorosz, P. Guide pratique des médicaments 2008.

[78]. Talbert, M, Willoquet, G, Gervais, R. Le guide pharmaco clinique Rueil-Malmaison : Le Moniteur des pharmacies - Wolters Kluwer France, impr. 2011.

[79]. Cohen, Y. Abrégé de Pharmacologie Paris : Masson, 1996.

[80]. Raffa, A. 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.

[81]. Perovic, S, Muller, WEG. Pharmacological profile of *Hypericum* extract. Effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors.- Arzneim.-Forsch./Drug Res., 1995, 45 (2), p. 1145-1148.

[82]. Chatterjee, SS, Noldner, M, Koch, E, Erdelmeier, C. Antidepressant activity of *Hypericum perforatum* and hyperforin: the neglected possibility.- Pharmacopsychiat., 1998, 31 (suppl), p. 7-15.

[83]. Baureithel, KH, Berger Büter, K, Engesser, 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.

[84]. Chaterjee, SS. Bhattacharia, SK, Wonnemann, M, Singer, A, Muller, WE. Hyperforin as a possible antidepressant component of *Hypericum* extracts.- Life Sciences, 1998, 63 (6), p. 499-510

[85]. Kleber, E, Obry, T, Hippeli, S, Schneider, W, Elstner, EF. Biochemical activities of extracts from *Hypericum perforatum* L. 1st commuication : inhibition of dopamine-β-hydroxylase.- Arzneim.-Forsch./Drug Res., 1999, 49 (1), p.106-109.

[86]. 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.

[87]. Muller, WE, Singer, A, Wonnemann, M, Hafner, U, Rolli, M, Schafer, C. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of *Hypericum* extract.- Pharmacopsychiat., 1998, 31 (suppl), p. 16-21.

[88]. Cott, JM, *In vitro* receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract.- Pharmacopsychiat., 1997, 30 (suppl), p. 108-112.

[89]. 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.

[90]. Chaterjee, SS, Koch, E. Antidepressant activity of *Hypericum perforatum* and hyperforine: the neglected possibility. Pharmacopsychiat. 1998 (b) 7-15.

[91]. Enserink, M. Caprices de souris transgéniques.- La Recherche, 1999, 323, p. 36-37.

[92]. Chaterjee, SS, Singer, A, Müller, WE. Hyperforine as a possible antidepressant component of *Hypericum* extracts. Life sciences 1998; 63;499-510

[93]. Butterweck, V et al. Step by step removal of hyperforine and hypéricine: activity profile of diferrent *Hypericum* preparations in behavioral models. Life sciences 2003; 73; 627-639.

[94]. 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.

[95]. Bhattacharya, SK, Chakriabarti, A, Chatterjee, SS. Activity profiles of two hyperforin-containing *Hypericum* extracts in behavioral models.- Pharmacopsychiat., 1998, 31(suppl) , p. 22-29.

[96]. 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.

[97]. Dimpfel, W, Schober, F, Mannel, M. Effects of a methanolic extract and a hyperforin-enriched CO_2 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.

[98]. Angst, J, Bech, P, Boyer, P, Bruinvels, J, Engel, R, Helmchen, H, Hippius, H, Lingjaerde, O, Racagni, G, Saletu, B, Sedvall, G, Silverstone, JT, Stefanis, CN, 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.

[99]. Committee for proprietary medical products (CPMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. The European agency for the evaluation of medicinal products (EMEA). London, 25 april 2002.

[100]. ESCOP, “hyperici herba” monographs on the medicinal uses of plant drugs, second edition. European scientific cooperative on phytotherapy, 2003.

[101]. Greeson, JM, Sandford, B Monti, DA S. A review of the current pharmacological and clinical literature. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. Psychopharmacology, 2001, 153(4), p. 402-14.

[102]. Bladt S, Wagner H. Inhibition of MAO by fractions and constituents of *Hypericum Perforatum*. Journal of geriatric Psychiatry and neurology,1994; 57-59.

[103]. Cott, J. *In vitro* receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract. Pharmacopsychiatry; 1997; 108-112.

[104]. Demish, L et al. Identification of selective MAO type A inhibitors in *Hypericum perforatum* L (Hyperforat). Pharmacopsychiatry, 22:194 1989.

[105]. Thiede et al. Inhibition of MAO and COMT by *Hypericum perforatum* extract. Journal of psychiatry and neurology, 1994 57-59.

[106]. Muller, W et al. Effects of *Hypericum* extract (LI160) in biochemical models of antidepressant activity. Pharmacopsychiat., 1997 Sep;30 Suppl 2:102-7

[107]. Teufel-Mayer, Gleitz, J. Effects of long-term administration of *Hypericum* extracts on the affinity and density of the central serotonergic 5-HT1A and 5-HT2A receptors. Pharmacopsychiat., 1997, 30 (suppl), p.113-116.

[108]. Muller, W et al: Hyperforine represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of *Hypericum* extract. Pharmacopsychiat., 1998 16-21

[109]. Singer et al. Hyperforine, a major antidepressant constituent of St. john’s wort, inhibits serotonin uptake by elevating free intracellular NA+. Pharmacology and experimental therapeutics, 1999, 1363-1368.

[110]. Roz, N et al: Inhibition of vesicular uptake of monoamines by hyperforine. Life sciences 2002; 71; 2227-2237

[111]. Gobbi, M. *Hypericum perforatum* extract does not inhibit serotonin transporter in rat brain cortex. Naunyn’s archives of Pharmacology, 1999; 360, 262-269.

[112]. Roz, N et al. Hyperforine inhibits vesicular uptake of monoamines by dissipating pH gradient across synaptic vesicle membrane. Life sciences, 2004; 75: 461-470

[113]. Roz, N et al. Hyperforin depletes synaptic vesicles and induces compartmental redistribution of nerve ending monoamines. Life sciences, 2004; 75: 2841-2850.

[114]. Baureithel, KH et al. Inhibition of BZD binding *in vitro* by amentoflavone, a constituent of various species of *Hypericum*. Pharmaceutica acta helvetiae 1997; 72: 153-157.

[115]. Simmen, U. et al: *Hypericum perforatum* inhibits the binding of μ and κ receptor expressed with the semliki forest virus system. Pharmaceutica acta helvetiae 1998; 73; 53-56.

[116]. Butterweck, V et al. *In vitro* receptor screening of pure constituents of st john's wort reveals interactions with a number of GPCRs. Psychopharmacology 2002; 162; 193-202.

[117]. Raffa, R. Screen of receptor and uptake-site activity of hypéricine component of st john's wort reveals σ receptor binding. Life sciences 1998; 62: 265-270.

[118]. Gobbi, M et al. *In vitro* effects of dicyclohexylammonium salt of hyperforin on IL-6 release in different experimentzal models. Planta medica 2004; 70: 680-682.

[119]. Biber, A, Fischer, H, Romer, A, Chatterjee, SS. Oral bioavailability of hyperforin from *Hypericum* extracts in rats and human volunteers.- Pharmacopsychiat., 1998, 31 (suppl) , p. 36-43.

[120]. 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.

[121]. 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.

[122]. Ozturk, Y. Testing the antidepressant effects of *Hypericum* species on animal models. Pharmacopsychiat., 1997, 30 (suppl), p. 125-128.

[123]. Schrader, E et al. *Hypericum* treatment of mild-moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. Human psychopharmacology 1998; 13: 163-169.

[124]. 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.

[125]. Bilia, A, Vienceri F. St John's wort and depression, efficacy, safety and tolerability-an update. Life sciences 2002

[126]. Philipp, M et al. *Hypericum* extract versus imipramine or placebo patients with moderate depression: randomized multicentre study of treatment for eight weeks. BMJ 1999

[127]. Schrader, E et al. Equivalence of St john's wort extract (ZE 117) and fluoxétine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. International Clinical Psycopharmacology 2000.

[128]. Shelton, R et al. effectiveness of St john's wort in major depression. JAMA, 2001

[129]. Lecrubier et a.: Efficacy of St john's wort extract WS 5570 in major depression: a double blind, placebo controlled study. American journal of psychiatry 2002

[130]. Vorbach, EU, Arnoldt, KH, Hubner, WD. 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.

[131]. Fava, M et al. A double blind, randomized trial of St. john's wort, fluoxetine and placebo in major depressive disorder J Clin Psychopharmacol. 2005 Oct;25(5):441-7.

[132]. Szegedi et al. Acute treatment of moderate to severe depression with *Hypericum* extracts WS 5570: randomized controlled non-inferiority trial versus paroxétine. BMJ. 2005 Mar 5;330 (7490):503.

[133]. Hammerness, P et al. St John's wort: A systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. Psychosomatics 2003; 271-282.

[134]. Gaster et al. St John's wort for depression. A systematic review. Archives of international medicine 2000; 160: 152-156.

[135]. Trautmann-Sponsel, R et al. Safety of St john's wort extract in mildly to moderately depressed outpatients. A review based on data from three randomized, placebo-controlled trials. Journal of affective disorders 2004; 82: 303-307.

[136]. Linde, K, Berner, M, Kriston, L. St John's wort for major depression (Review). The Cochrane Library. 2009, 4, 1-103.

[137]. Woelk, H. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: a randomised controlled trial. BMJ. 2000, 321, 536-539.

[138]. Moreno, R, Teng, C, de Almeida, K, Junior, H. *Hypericum perforatum* versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a randomized doubleblind trial in a Brazilian sample. Rev Bras Psiquiatr. 2005, 28, 29-32.

[139]. Vorbach, EU, Aanoldt, KH, Hubner, WD. 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.

[140]. Bruneton, J. Plantes toxiques. Végetaux dangereux pour l'homme et les animaux. 2éme édition. Ed tech & doc, Paris, 2001.

[141]. Wielgus, A, Chignell, C, Miller, D, Houten, B, Meyer, J, Hu, D, Roberts, J. Phototoxicity in Human Retinal Pigment Epithelial Cells Promoted by Hypericin, a Component of St. John's Wort. Photochem Photobiol. 2007, 83, 706-713.

[142]. Rodriguez-Landa, JF et al. A review of clinical and experimental observations about antidepressant action and side effects produced by *Hypericum perforatum*. Phytomedicine 2003; 10: 688-699.

[143]. Linde, K et al: Commentary: Has *Hypericum* found its place in antidepressant treatment? BMJ 1999 1999;319:1539.

[144]. Will-Shahab, L, Bauer, S, Kunter, U, Roots, I, Brattström, A. St John's wort extract (Ze 117) does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive. Eur J Clin Pharmacol. 2009, 65, 287-294.

[145]. Melzer, J, Brignoli, R, Keck, M, Saller, R. A *Hypericum* Extract in the Treatment of Depressive Symptoms in Outpatients: An Open Study. Forsch Komplementmed. 2010, 17, 7-14.

[146]. Cada, AM et al. Minimal effects from developmental exposure to *Hypericum perforatum* in Sprague rats. Nutritional neuroscience 2001; 135-141.

[147]. Dugoua, JJ, Mills, E, Perri, D, Koren, G. Safety and efficacity of St. John's wort (*Hypericum*) during pregancy and lactation. Can J Clin Pharmacol. 2006, 13, 268-276.

[148]. Chan, LY. A study of hypéricine-induced teratogenicity during organogenesis using a whole rat embryo culture model. Fertility and sterility 2001. 1073-1074.

[149]. Gregoretti, B et al. Toxicity of *Hypericum perforatum* administered during pregnancy and lactation in rats. TAP 2004, 201-204.

[150]. Moretti, M, Maxson, A, Hanna, F, Koren, G. Evaluating the safety of St. John's Wort in human pregnancy. Reproductive Toxicology. 2009, 28, 96-99.

[151]. Okpanyi, SN et al. Genotoxicity of a standardized *Hypericum* extract; Arzneimittelforschung. 1990 Aug;40(8):851-5.

[152]. Martin-Facklam, M, Rieger, K, Riedel, K, Burhenne, J, Walter-Sack, I, Haefeli, W. Undeclared exposure to St. John's wort in hospitalized patients. Br J Clin Pharmacol. 2004, 58, 437-441.

[153]. Roby, CA et al. St John's wort: Effect on CYP 3A4 activity. Clinical pharmacology and therapeutics 2000; 451-457.

[154]. Markowitz, J, Donovan, J, Lindsay DeVane, C. Effect of St John's Wort on DrugMetabolism by Induction of Cytochrome P450 3A4 Enzyme. JAMA. 2003, 290, 1500-1504.

[155]. Imai, H, Kotegawa, T, Tsutsumi, K, Morimoto, T, Eshima, N, Nakano, S, Ohashi, K. The recovery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration. BJCP. 2008, 65, 701-707.

[156]. Madabushi, R, Frank, B, Drewelow, B, Derendorf, H, Butterweck, V. Hyperforin in St. John's wort ineractions. Eur J Clin Pharmacol. 2006, 62, 225-233.

[157]. Dresser, GK et al Coordinate induction of both cytochrome P450 3A and MDR1 by St john's wort in healthy subject. CPT 2003; 41-50

[158]. Moore, LB et al. St john's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. PNAS 2000, 7500-7502

[159]. Whitten, D, Myers, S, Hawrelak, J, Wohlmuth H. The effect of St John's wort extracts on CYP3A : a systematic review of prospective clinical trials. Br J of Clin Pharmacol 2006, 62, 512-526.

[160]. Mueller, S, Majcher-Peszynska, J, Mundkowski, R, Uehleke, B, Klammt, S, Sievers, H, Lehnfeld, R, Frank, B, Thurow, K, Kundt, Drewelow, B. No clinically relevant CYP3A induction after St. John's wort with low hyperforin content in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2009, 65, 81-87.

[161]. Wenk, M, Todescu, L, Krähenbühl, S. Effect of St John's Wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, N-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females. Br J Clin Pharmacol. 2004, 57, 495-499.

[162]. Wang, Z et al. The effects of St john's on human cytochrome P450 activity. CPT 2001; 88-95.

[163]. Dürr, D et al. St john's wort induces intestinal Pg/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. CPT 2000, 598-604.

[164]. Wang, Z et al. Effect of *Hypericum perforatum* on the pharmacokinetics of fexofenadine. CPT 2002, 411-420.

[165]. Barone, GW, Gurley, BJ, Ketel, BL, Lightfoot, ML, Abul-Ezz, SR. Drug interaction between St john's wort and cyclosporine. Ann Pharmacother 2000, 1013-1016.

[166]. Murakami, Y, Tanaka, T, Murakami, H, Tsujimoto, M, Ohtani, H, Sawada Y. Pharmacokinetic modelling of the interaction between St John's wort and ciclosporine Br J Clin Pharmacol. 2006, 61, 671-676.

[167]. Karliova, M, Treichel, U, Malago, M, Frilling, A, gerken, G, Broelsch, CE. Interaction on St john's wort with cyclosporine A metabolism after liver transplantation. J Hepatol 2000, 853-855.

[168]. Mathijssen, R, Verweij, J, Bruijn, P, Loos, J, Sparreboom A. Effects of St. John's Wort on Irinotecan Metabolism. J Natl Cancer I. 2002, 94, 1247-1249.

[169]. Smith, P, Bullock, J, Booker, B, Haas, C, Berenson C, Jusko W. Induction of imatinib metabolism by *Hypericum perforatum*. Blood. 2004, 104, 1229-1230.

[170]. Johne, A, Brockmöller, J, Bauer, S, Maurer, A, Langheinrich, M, Roots, I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract of *Hypericum*. CPT 1999, 338-345

[171]. Gurley, B, Swain, A, Williams, D, Barone, G, Battu, S. Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions : Comparative

effects of St. John's wort, echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. Mol Nutr Food Res. 2008, 52, 772-779.

[172]. Millepertuis : dosage fort à 600 mg, sans plus. La Revue Prescrire. Février 2009, 29, 98.

[173]. De Maat, MMR et al. Drug interaction between St john's wort and nevirapine. AIDS 2001; 420-421.

[174]. Smith, M, Lin, KM, Zheng, YP. An open trial oh nifedipine-herb interaction: nifedipine with St john's wort, ginseng or gingo biloba. American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics annual meeting, Orlando, 6-10 mars 2001.

[175]. Tannergen, C. St john's wort decreases the bioavailability of verampamil through induction of the first pass metabolism. CPT 2004; 298-309.

[176]. Sugimoto, K. Different effects of St john's wort on pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. CPT 2001; 518-524

[177]. Afssaps: thesaurus des interactions médicamenteuses juin 2010.

[178]. Girzu-Amblard, M. Teneurs en flavonoïdes et en dianthranoïdes de la sommité fleurie de millepertuis, 2000, Annales Pharmaceutiques Françaises 58, (5), p. 341.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : ACHAMSSE
Prénom : Mohamed

Titre de la thèse :

Millepertuis (*Hypericum perforatum*) et Dépression :
Présentation de la plante
Aspect pharmacologique
Effets indésirables et Contre-indications

Mots-clés :
Millepertuis
Hypericum perforatum
Dépression
Antidépresseur

Résumé :

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. Depuis 2002, il bénéficie d'une indication officielle dans le traitement des manifestations dépressives légères et transitoires. La dépression est une affection fréquente dont la prévalence sur 1 an varie entre 5 et 15 %, suivant les études faites en population générale. Ses conséquences médicales, sociales et économiques constituent un problème majeur de santé publique. C'est une pathologie polymorphe qui s'exprime sous diverses formes se différenciant par leur degré de sévérité, le nombre de symptômes présents, la durée de l'épisode dépressif ou encore les répercussions sur la vie quotidienne. Les nombreuses études réalisées apportent la preuve de l'efficacité du millepertuis dans le traitement des dépressions légères à modérées. Son efficacité dans les dépressions majeures reste cependant à prouver malgré que certaines études aient montré une efficacité au moins égale à un antidépresseur de référence.

<u>Membres du jury</u> :

Président : M. BAILLEUL François, professeur de pharmacognosie, faculté de pharmacie de Lille 2

Assesseur(s) : M. ROUMY Vincent, maitre de conférence, faculté de pharmacie de Lille 2

Membre(s) extérieur(s) : TALEUX Laurent, docteur en pharmacie