

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le lundi 2 juillet 2012
Par M. François FLAMENT**

**LES HYPÉRICACÉES ET LES CLUSIACÉES
MÉDICINALES**

Membres du jury :

Président : DUPONT Frédéric, Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : COURTECUISSÉ Régis, Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : DELEU Martin, Pharmacien



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
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



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, 1 ^{er} 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.	COURTECUISSÉ	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	Maury	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 Maîtres 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 pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

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



Université Lille 2
Droit et Santé

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.

Je tiens à remercier en tout premier lieu Frédéric Dupont, pour avoir accepté d'être le directeur de cette thèse, merci pour votre accompagnement et votre soutien tout le long de l'élaboration de ce travail. Veuillez recevoir mes remerciements sincères ainsi que mon plus profond respect.

Merci également à Régis Courtecuisse, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury. Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

Merci à Martin Deleu de me faire l'immense plaisir de siéger dans ce jury de thèse. Merci pour ton soutien et pour notre grande amitié.

Je tiens également à remercier Daniel Mascout pour ce stage de 6^{ème} année à vos côtés où j'ai pu avoir pleinement ma place au sein de l'officine ce qui m'a permis de perfectionner mes connaissances pharmaceutiques. Enfin merci pour la confiance que vous m'avez toujours accordée.

Merci à mes parents,

À ma mère qui a toujours été présente dans les bons comme dans les mauvais moments.

À mon père qui malgré les aléas m'a soutenu et encouragé à sa manière.

Ils m'ont tous deux permis d'être ce que je suis aujourd'hui.

Que cette thèse témoigne de mon respect et de mon amour.

Merci à mon frère Nicolas, pour les moments passés ensemble, même s'ils deviennent rares. Je te souhaite beaucoup de bonheur.

Merci à Mathilde, pour ton soutien, ta bonne humeur et ton amour.

Merci à toute ma famille, pour tous les souvenirs et les moments passés ensemble.

Merci à Mini, Guitou, Jojo, Wik et Coch pour avoir été là depuis le début et pour tous les moments mémorables passés ensemble pendant nos études.

Merci à mes amis et à toutes les personnes présentes en ce jour.

Une pensée à tous ceux qui n'ont pas pu être présents aujourd'hui pour partager ce moment.

A la mémoire de mes grand-mères.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	12
A/ DESCRIPTION DES FAMILLES	13
I/ Place des familles dans la classification.....	13
1/ Classification	13
2/ Les Rosidées	13
a/ Les Fabidées ou Eurosidées I	15
b/ Les Malvidées ou Eurosidées II	15
3/ Les Malpighiales.....	15
4/ Les Hypéricacées et les Clusiacées.....	18
II/ Généralités sur la morphologie et l’anatomie	19
1/ L’appareil végétatif.....	19
a/ La racine	19
b/ La tige.....	19
c/ La feuille.....	19
d/ Les poils et les bourgeons	20
e/ Les poches et les canaux sécréteurs	20
2/ L’appareil reproducteur	23
a/ L’inflorescence.....	23
b/ La structure florale	24
c/ La pollinisation.....	26
d/ Les fruits et les graines.....	27
e/ La dissémination.....	29
III/ Distribution géographique	30
IV/ Habitats.....	31
V/ Description de différents genres	32
1/ <i>Vismia</i> et <i>Harungana</i>	32
a/ <i>Vismia</i>	32
b/ <i>Harungana</i>	35
2/ <i>Hypericum</i> et <i>Santomasia</i>	38
3/ <i>Cratoxylum</i>	40
VI/ Utilisations et propriétés.....	44
1/ <i>Hypericum</i>	44
a/ Usages médicaux.....	44

b/ Médecine traditionnelle.....	45
c/ Colorant.....	45
d/ Ornementation.....	46
e/ Autres utilisations.....	51
2/ <i>Cratoxylum</i>	52
a/ Médecine traditionnelle.....	52
b/ Propriétés.....	52
c/ Le bois.....	54
d/ Ornementation.....	54
3/ <i>Vismia</i>	55
a/ Médecine traditionnelle.....	55
b/ Propriétés.....	55
c/ Le bois.....	56
d/ Colorant.....	56
e/ Cosmétologie.....	57
4/ <i>Harungana</i>	57
a/ Médecine traditionnelle.....	57
b/ Propriétés.....	58
c/ Le bois.....	59
d/ Colorant.....	59
B/ Étude particulière d' <i>Hypericum perforatum</i>	60
I/ Présentation historique.....	60
1/ Étymologie.....	60
2/ Historique de l'utilisation.....	60
3/ Un peu de magie.....	61
II/ Répartition et habitat.....	62
III/ Étude botanique.....	62
1/ L'appareil végétatif.....	63
a/ La racine.....	63
b/ La tige.....	63
c/ La feuille.....	63
2/ L'appareil reproducteur.....	64
a/ L'inflorescence.....	64
b/ Les fruits et les graines.....	66
c/ La floraison.....	66

IV/ La culture.....	67
1/ Les variétés	67
2/ Le sol.....	68
3/ Plan de rotation des cultures et fertilisation.....	68
4/ Installation de la culture.....	69
a/ Amélioration de la germination.....	69
b/ Semis direct.....	70
c/ Semis en pépinière suivi d'un repiquage.....	70
d/ Plantation.....	70
5/ Irrigation des cultures	71
6/ Maladies et insectes ravageurs.....	71
a/ Maladies	71
b/ Insectes et ravageurs	72
7/ La récolte	73
8/ Le séchage.....	73
9/ Le conditionnement	73
V/ Composition chimique.....	74
1/ L'huile essentielle	74
2/ Les naphthodianthrones	75
3/ Les dérivés prénylés du phloroglucinol	75
4/ Les flavonoïdes	76
5/ Les xanthones	77
VI/ Pharmacologie.....	77
1/ Dans la dépression	77
a/ Mécanisme d'action	77
b/ Études cliniques	78
2/ Autres propriétés pharmacologiques	80
VII/ Usages thérapeutiques.....	82
1/ Parties utilisées	82
2/ Organismes d'évaluation	82
3/ Indications et posologies en usage interne.....	83
a/ Phytothérapie.....	83
b/ Homéopathie	83
4/ Indications en usage externe	85
5/ À l'officine.....	85

a/ En usage interne	85
b/ En usage externe	87
6/ Préparations	88
a/ Infusion.....	88
b/ Huile de Millepertuis.....	89
VIII/ Statut juridique en France.....	89
IX/ Effets indésirables et toxicité	90
1/ Effets indésirables.....	90
2/ Grossesse et allaitement.....	90
3/ Utilisation du Millepertuis chez les moins de 18 ans	90
4/ Toxicité.....	91
a/ Phototoxicité.....	91
b/ Chez l'animal	91
X/ Interactions médicamenteuses	92
1/ Associations contre-indiquées	92
2/ Associations déconseillées.....	94
3/ Associations faisant l'objet d'une précaution d'emploi	96
4/ Associations à prendre en compte	96
CONCLUSION.....	97
BIBLIOGRAPHIE	98

INTRODUCTION

Depuis l'Antiquité et au Moyen Âge, le traitement par les plantes était beaucoup utilisé, les espèces les plus communes des Hypéricacées et Clusiacées ont joui d'une réputation thérapeutique solidement établie.

Nombre de ces espèces ont une grande importance dans les pharmacopées locales pour l'utilisation en tant que remèdes traditionnels.

L'une d'elles, *Hypericum perforatum* ou Millepertuis perforé, utilisée pour ses propriétés médicinales depuis des siècles, est connue aujourd'hui pour ses propriétés antidépressives. En effet de nos jours la dépression est une maladie qui a pris une importance majeure dans nos sociétés où le stress est omniprésent. De plus en plus, de médicaments à base de plantes sont utilisés. Ainsi le Millepertuis est utilisé comme antidépresseur.

Dans ce travail, nous étudierons les Hypéricacées et les Clusiacées, familles de plantes souvent utilisées en médecine traditionnelle.

Dans un premier temps, nous donnerons un aperçu de l'ensemble de ces deux familles (place dans la classification, description botanique, utilisations de différents genres) qui reste encore peu connues du grand public.

Puis, nous développerons l'espèce la plus importante : le Millepertuis. Nous décrirons la plante, sa culture, sa composition. Nous aborderons ensuite la pharmacologie et les usages. Enfin, nous étudierons les effets indésirables et les interactions médicamenteuses.

A/ DESCRIPTION DES FAMILLES

I/ Place des familles dans la classification

1/ Classification ^(1,2,3,10,14,39)

Les Hypéricacées et les Clusiacées constituent deux familles de l'embranchement des Spermatophytes, du clade des Angiospermes, du clade des Dicotylédones vraies ou Eudicotylédones, du clade des Noyaux des Dicotylédones vraies ou Eudicotylédones supérieures, du clade des Rosidées, puis des Fabidées ou Eurosidées I et de l'ordre des Malpighiales (Figure 1).

2/ Les Rosidées ^(2,14,25,32)

Dans la classification phylogénétique APG III, les Rosidées sont un clade important des Dicotylédones vraies contenant environ 90 000 espèces, représentant plus d'un quart de toutes les Angiospermes. Ils forment avec les Astéridées les deux clades les plus importants des Dicotylédones vraies.

Les Rosidées sont des Eudicotylédones supérieures dialypétales, à fleurs cycliques, hétérochlamydes, (tétra-) pentamères, à ovule bitégumenté et crassinucellé. Cette dernière caractéristique les distingue des Astéridées, qui ont un ovule avec un tégument simple et ténuinucellé.

Les Rosidées sont réparties en seize ordres, qui sont regroupés entre les Fabidées, connus précédemment comme Eurosidées I, et les Malvidées, connues précédemment comme les Eurosidées II (Figure 1). Il existe d'autres ordres et quelques familles isolées, comme l'ordre des Vitales, leur position systématique n'est pas encore définitive.

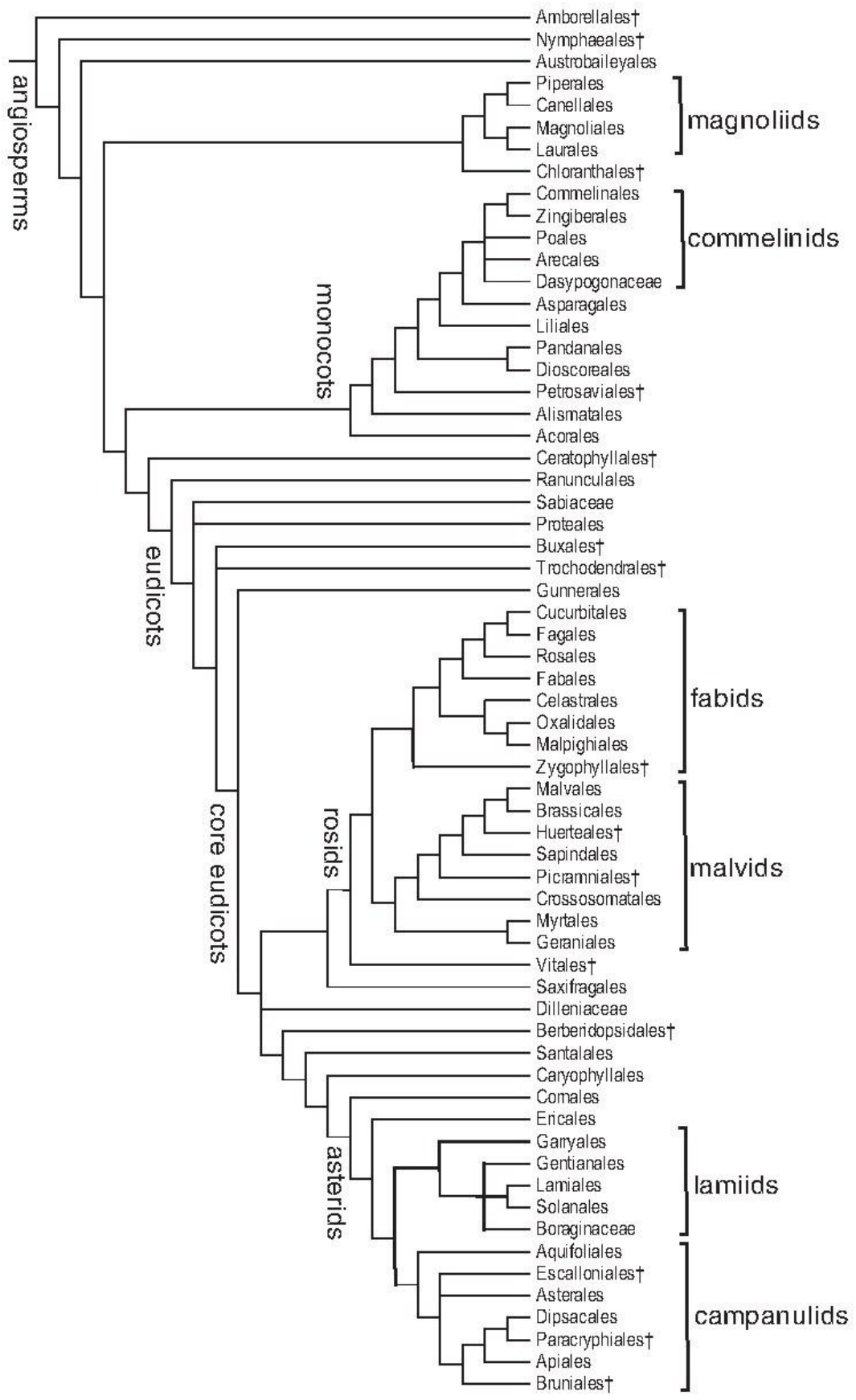


Figure 1 : Classification phylogénique APG III ⁽¹⁴⁾

a/ Les Fabidées ou Eurosidées I

Ce clade des Rosidées est réparti en huit ordres : les Malpighiales, les Célastrales, les Cucurbitales, les Fabales, les Fagales, les Oxalidales, les Rosales et les Zygophyllales (Figure 1). Certains sont assez grands en termes de nombre, de familles, de genres et d'espèces.

Parmi les Fabidées, des taxons ont une grande importance agricole, tels que ceux des Cucurbitacées (famille des Courges), des Fabacées (Légumineuses), des Rosacées (famille du Rosier) et des Euphorbiacées (famille des Euphorbes). D'autres ont une grande importance écologique ou industrielle, tels ceux des Fagacées (les Chênes).

b/ Les Malvidées ou Eurosidées II

Les Malvidées (anciennement appelées Eurosidées II) constituent le deuxième grand sous-groupe des Rosidées. Il comprend huit ordres : les Géraniales, les Myrtales, les Crossosomatales, les Picramniales, les Sapindales, les Huertéales, les Brassicales et les Malvales (Figure 1). Certains ordres présents dans ce sous-groupe sont assez grands, tant en termes de nombre que de familles et d'espèces.

Dans les Malvidées, certains taxons ont une grande importance agricole, tels que ceux des Anacardiacees (famille du Cajou), des Brassicacées (famille de la Moutarde), des Malvacées (famille des Mauves), des Myrtacées (famille des Myrtes) et des Rutacées (famille des Agrumes).

Bien sûr, beaucoup d'autres groupes sont assez importants dans les cultures locales.

3/ Les Malpighiales ^(2,3,5,25,32,33)

Cet ordre est très important, il est constitué d'une trentaine de familles (Figure 2) et de plus de 13 000 espèces, celles-ci sont davantage rassemblées par des liens de nature moléculaire. Les familles principales sont les Clusiacées, les Hypéricacées, les Chrysobalanacées, les Euphorbiacées, les Malpighiacées, les Passifloracées, les Rhizophoracées, les Salicacées et les Violacées. Elles ont un rôle économique et un intérêt ornemental importants. Parmi les autres familles, nous trouvons les Achariacées, contenant les *Hydnocarpus*, qui produisent des acides gras pentacycliques (acides hydnocarpique et chaulmoogrique) utilisés dans le traitement de la lèpre. Les Elatinacées sont des plantes

aquatiques, ainsi que les Podostémacées, très modifiées par leur habitat aquatique au point de ressembler à des Mousses. Les Erythroxyllacées contiennent le Cocaïer (*Erythroxylum*), arbuste du Pérou et de la Bolivie, dont les feuilles sont la source d'un alcaloïde à propriétés anesthésique et stupéfiante, la cocaïne. Les Linacées contiennent *Linum usitatissimum*, source de la toile de lin. Les Rafflésiacées sont réputées pour produire la plus grosse fleur du monde, celle de *Rafflesia arnoldii*. Les Phyllanthacées et Rhizophoracées possèdent des représentants dans les mangroves, milieux écologiquement importants.

Beaucoup de familles sont essentiellement tropicales.

L'ordre a une morphologie hétérogène, mais de nombreux taxons sont similaires. Il est caractérisé par :

- la fréquence des feuilles stipulées, simples et souvent alternes ;
- des fleurs hétérochlamydes (enveloppes florales composées de pétales et sépales), dialypétales et hypogynes ;
- l'androcée diplo- ou obdiplostémone ;
- des gynécées tricarpellés et triloculaires, avec des styles libres et des glandes sur différents organes.



Figure 2 : Phylogénie des Malpighiales (APG III) ⁽⁵⁾

4/ Les Hypéricacées et les Clusiacées (2,3,5,6,7,8,9,10,14,34)

Le clade des clusioids comprend cinq familles (Bonnetiacées, Calophyllacées, Clusiacées, Hypéricacées et Podostemacées) représentées par 94 genres et environ 1900 espèces. Les espèces de ce clade sont importantes dans l'horticulture, la production de bois et la pharmacologie. Souvent les plantes des Hypéricacées ont été incluses dans la famille des Clusiacées, c'est pour cela que j'ai choisi de développer ces deux familles.

La famille des Hypéricacées comprend environ 480 espèces limitées à deux genres : *Hypericum* (480) et *Santomasia* (1) et la famille des Clusiacées renferme environ 850 espèces divisées en une trentaine de genres dont : *Clusia* (145), *Garcinia* (200), *Cratoxylum* (6), *Harungana* (50), *Vismia* (52). Ces trois derniers ont également appartenu aux Hypéricacées.

Ces familles ont été établies par Antoine-Laurent de Jussieu en 1789, sous le nom des Guttiers (Guttiférées) pour les Clusiacées et le nom d'*Hyperica* pour les Hypéricacées, tiré du nom du genre *Hypericum* (Millepertuis). C'est en 1836 que Lindley créa le nom de Clusiacées.

Au XIX^e siècle, les Hypéricacées et les Clusiacées étaient normalement séparées. En 1862, Konrad Muller fit un rapprochement entre les Hypéricacées et les Clusiacées ou Guttiférées en s'inspirant principalement des caractères histologiques et en observant que les deux familles possèdent des organes de sécrétion.

La classification des Hypéricacées et des Clusiacées a fait l'objet de nombreux remaniements, en effet en 1981 nous pouvons parler de la classification de Cronquist créée de façon intuitive dans laquelle les Hypéricacées sont une sous-famille de la famille des *Clusiaceae* ou des *Guttiferae*, dans l'ordre des *Theales*. Ensuite apparaît en 1998 la classification APG ou classification phylogénique établie selon les travaux de l'Angiosperm Phylogeny Group, c'est une classification biologique, basée sur les connaissances apportées par la biologie moléculaire grâce à l'identification des caractères génétiques issus de l'analyse des enchaînements des paires de bases de l'ADN. En effet, cette classification est construite sur la base de l'étude de deux gènes chloroplastiques et d'un gène nucléaire de ribosome. En 2003, la classification a été modifiée (APG II), puis en 2009, la dernière version de cette classification phylogénétique a été publiée par ce même groupe, l'APG III, qui est utilisée actuellement. Cette dernière a permis d'affiner les résultats, en individualisant la famille des Hypéricacées. Ces deux familles ont des caractères botaniques très proches.

II/ Généralités sur la morphologie et l'anatomie

1/ L'appareil végétatif ^(2,3,5,6,12,15,20,21,23,28,29)

Les Hypéricacées et les Clusiacées se composent d'arbustes et de plantes herbacées annuelles, parfois suffrutescentes. On peut également rencontrer des arbres dans les genres *Harungana* et *Vismia*.

a/ La racine

De manière générale, la racine est pivotante, quelquefois droite et peu ramifiée, souvent aussi pourvue de nombreuses ramifications. De nombreuses espèces possèdent un rhizome avec des racines adventives. Les taxons des régions plus sèches (*Hypericum*, *Harungana*) ont de plus en plus tendance à développer un lignotuber qui est un renflement riche en amidon se formant sur les racines ou les tiges souterraines, d'où ils germent après un incendie ou une sécheresse.

Le drageonnement peut survenir chez les *Hypericum* et *Vismia*, c'est-à-dire qu'une plante se développe non pas à partir d'une graine, mais par développement d'un méristème situé sur les racines à la base ou à une certaine distance d'un arbre ou d'un arbuste, c'est un rejet naissant sur racine.

b/ La tige

Les tiges sont ligneuses ou herbacées vivaces, rarement annuelles, à suc résineux ou limpide, à rameaux opposés ou rarement verticillés, généralement tétragones, quelquefois comprimés, ou cylindriques ou quelquefois éricoïdes.

c/ La feuille

Les feuilles sont ordinairement opposées, entières, plus ou moins irrégulièrement spiralées (par exemple *Harungana*) ou verticillées. Il y a souvent des *colleters* (Figure 3), qui sont des poils de sécrétion mucilagineux et non vascularisés, trouvés à la base adaxiale de la feuille et sur le calice. Les feuilles ne possèdent pas de stipule.

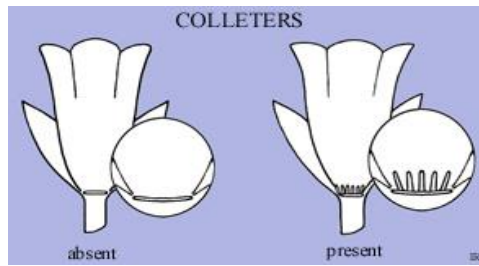


Figure 3 : *Colleters* ⁽⁵⁾

Elles peuvent être parsemées de glandes pellucides enfouies dans le parenchyme et bordées de glandes vésiculeuses noirâtres ou translucides, remplies d'huile essentielle, qu'on peut apercevoir par transparence et qui donnent l'illusion de petits trous (Figure 6).

Les feuilles varient dans leur consistance : tendres, persistantes ou coriaces. Le limbe est généralement pétiolé, bien que souvent sessile comme chez les *Hypericum* ; la nervure médiane est presque toujours bien développée. La nervation est en général pennée avec des nervures secondaires ne se terminant pas à la marge ; on peut observer deux types de nervures secondaires, certaines diminuent progressivement à l'intérieur du limbe, d'autres sont unies dans une succession d'arcs et forment des boucles dans le limbe. La nervation peut être également parallèle ou palmée chez certaines espèces d'*Hypericum*. La marge des feuilles est généralement entière, mais elle peut être crénelée par des glandes chez les *Harungana*, ou même lobée comme chez certaines espèces d'*Hypericum*.

d/ Les poils et les bourgeons

Des poils multicellulaires caractérisent les *Vismia* et *Harungana*, les *Hypericum* peuvent être glabres, mais on peut trouver des poils unicellulaires chez certains.

Les bourgeons sont sans écaille et parfois couverts très densément comme dans les genres *Vismia* et *Harungana*, les *colleters* apparaissent alors manquants.

Les écailles des bourgeons terminaux peuvent manquer, mais dans de nombreuses espèces chez les *Harungana* et les *Cratoxylum*, il y a deux ou plusieurs paires d'écailles.

e/ Les poches et les canaux sécréteurs

Les Hypéricacées et les Clusiacées possèdent toujours, au moins dans une région de leurs organes végétatifs, un système complexe sphérique de glandes et de canaux schizogènes, plus ou moins allongés, associés au tissu vasculaire ; on retrouve également ce système dans

le cortex et la moelle. Dans les organes appendiculaires de la plante, ils peuvent être plus ou moins indépendants du tissu vasculaire.

L'huile essentielle est localisée dans ces canaux et poches, il se produit souvent par incision, une coulée d'huile jaunâtre ou orangé.

Les poches schizogènes sont constituées de cellules vivantes parenchymateuses se divisant en quatre, par deux 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 (Figure 4). L'essence sécrétée par les cellules se déverse dans la poche.

Les canaux sécréteurs sont en quelque sorte des poches sécrétrices très allongées. Le processus de formation intéresse une file de cellules superposées. Ces canaux sont souvent protégés par une assise de tissus de soutien. En coupe transversale, le canal ressemble à une poche sécrétrice de faible diamètre entourée de deux assises de cellules. En coupe longitudinale, chaque côté de la cavité centrale apparaît bordé par deux files de cellules.

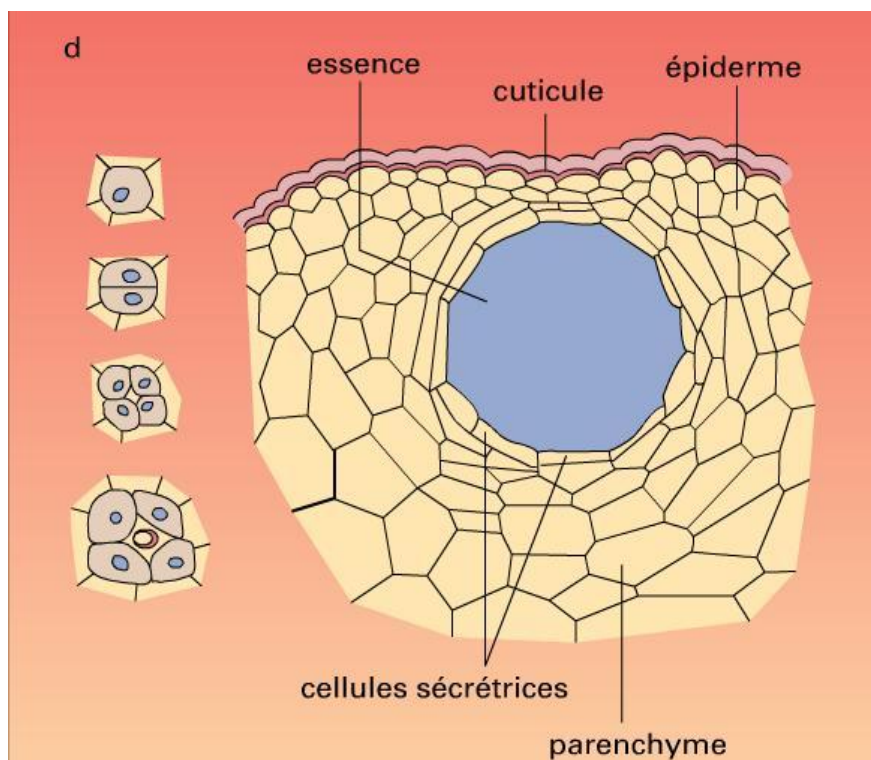


Figure 4 : Formation d'un système sécréteur ⁽²¹⁾

On trouve des canaux sécréteurs schizogènes qui parcourent toute la plante, de la racine, en passant par la tige, jusqu'aux dernières ramifications des nervures du limbe. On distingue des canaux schizogènes péricycliques, un de chaque côté du faisceau libérien de la

tige, des canaux sécréteurs localisés dans la moelle, l'écorce primaire, le péricycle ou le liber secondaire de la tige ou dans le rhizome. D'autres canaux sécréteurs, de dimension réduite, plus courts, ne se montrent que localement dans certaines parties de la plante (par exemple dans l'écorce).

On rencontre des poches sphériques schizogènes translucides, visibles par transparence en examinant à la lumière les feuilles de certaines espèces ; cette particularité est à l'origine du mot « Millepertuis ».

Enfin des massifs sécréteurs, apparaissant sous la forme de points noirs, sont formés de la réunion de plusieurs poches, au niveau des feuilles, des sépales et des pétales (Figures 5, 6). Ce sont des glandes contenant de l'hypéricine et d'autres composés.



Figure 5 : *Hypericum humifusum*, pétales et sépales parsemés de glandes noires ⁽²⁹⁾



Figure 6 : Feuille d'*Hypericum perforatum* parsemée de glandes noires

2/ L'appareil reproducteur (2,3,5,6,10,11,12,13,16,21,28,36,37,39)

a/ L'inflorescence

L'inflorescence est variée selon les espèces, elle se présente en cyme (Figures 7, 8) ou en grappe et une fleur terminale est presque toujours présente.

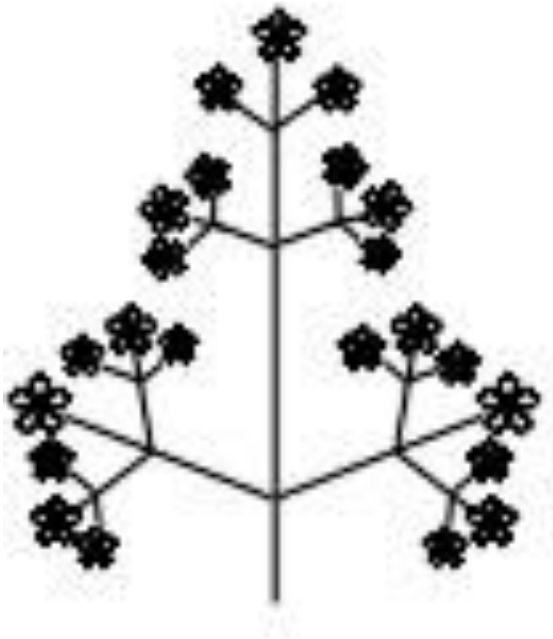


Figure 7 : Schéma d'une inflorescence en cyme ⁽³⁹⁾



Figure 8 : Inflorescence d'*Hypericum* ⁽¹⁰⁾

Les fleurs ont deux bractées et bractéoles ; chez les espèces du genre *Harungana*, les bractées sont des ramifications axillaires, attachées au pédoncule où les fleurs latérales de l'inflorescence en cyme s'écartent. Ce comportement est également retrouvé chez les *Vismia*.

Pour certains *Harungana* du continent africain, les parties végétatives et florales de la tige ne sont pas clairement séparées.

b/ La structure florale

La fleur respecte l'organisation florale suivante :

4-5 S + 4-5 P + n (3-5 faisceaux) E + 3-5 C

Ovaire supère à 3-5 loges, 3-5 styles

- 4-5 S : quatre à cinq sépales constituant le calice.
- 4-5 P : quatre à cinq pétales constituant la corolle.
- n (3-5 faisceaux) E : nombre indéfini d'étamines réunies à leur base en trois à cinq faisceaux opposés aux pétales. L'ensemble constitue l'androcée.
- 3-5 C : trois à cinq carpelles constituant le gynécée.
- Ovaire supère : ovaire placé au-dessus du calice et se trouvant de ce fait inclus dans la « fleur », entourée par la corolle.
- 3-5 loges : nombre de divisions internes de l'ovaire.
- 3-5 styles : partie du carpelle, souvent filiforme, reliant l'ovaire au stigmate, prolongement de l'ovaire portant le stigmate. (Figure 9)

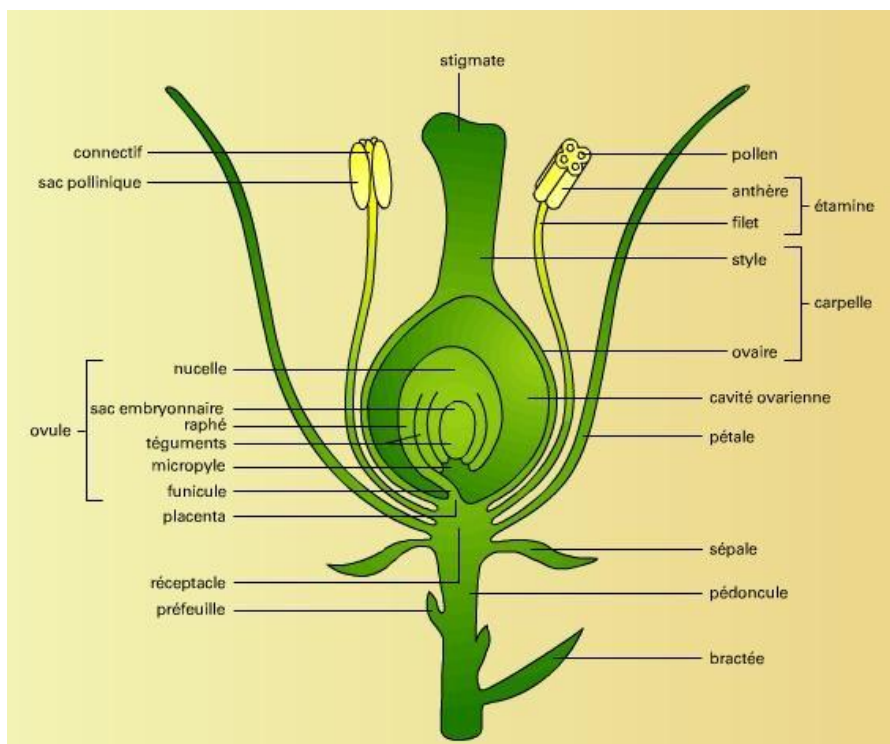


Figure 9 : Schéma d'une fleur d'Angiosperme ⁽²¹⁾

Exemples de diagrammes floraux chez les Hypéricacées :

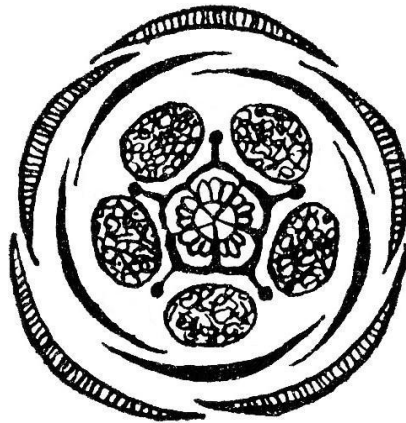


Figure 10 : Diagramme de *Vismia cayennensis* ⁽²⁸⁾

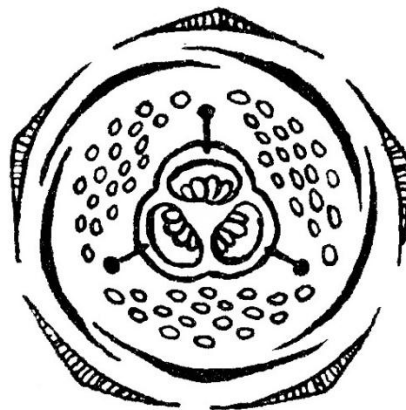


Figure 11 : Diagramme d'*Hypericum quadrangulum* ⁽²⁸⁾

Les fleurs sont bisexuées, actinomorphes et généralement de couleur jaune. Elles peuvent être aussi, moins fréquemment, blanches, roses ou rouges.

Les cinq sépales épais surmontent un réceptacle convexe, leurs bords s'amincissent brusquement en préfloraison quinconciale.

Les cinq pétales qui sont en alternance avec les sépales sont tordus et portent des villosités dans leur partie interne (Figure 12). Ils sont munis chez certaines espèces d'*Hypericum* d'un onglet nectarifère à la base.

Les étamines sont nombreuses, parfois libres, mais réunies le plus souvent en trois (chez la plupart des *Hypericum* ; Figure 11) ou cinq (chez les *Vismia* ; Figures 10, 12) faisceaux opposés aux pétales et souvent partiellement réduites à des staminodes ; à l'emplacement du verticille externe, peuvent se trouver des glandes nectarifères (*Vismia*).

Les faisceaux possèdent une languette de laquelle se détachent à la partie supérieure et à différents niveaux des filets grêles, surmontés chacun d'une petite anthère biloculaire, introrse d'abord puis déhiscente par deux fentes longitudinales (Figure 12).

Entre les pétales, on peut voir des écailles hypogynes.

Le gynécée, libre et supère, est formé d'un ovaire à trois (chez la plupart des *Hypericum* ; Figure 11) ou cinq loges (chez les *Vismia* ; Figure 10), qui sont entières ou incomplètes, en nombre semblable des carpelles ou unique, et alternant avec les pétales.

Les styles sont très courts ou très longs, libres ou rarement réunis, mais généralement en autant de branches qu'il y a de carpelles. L'extrémité stigmatique est renflée en une petite tête (Figure 12).

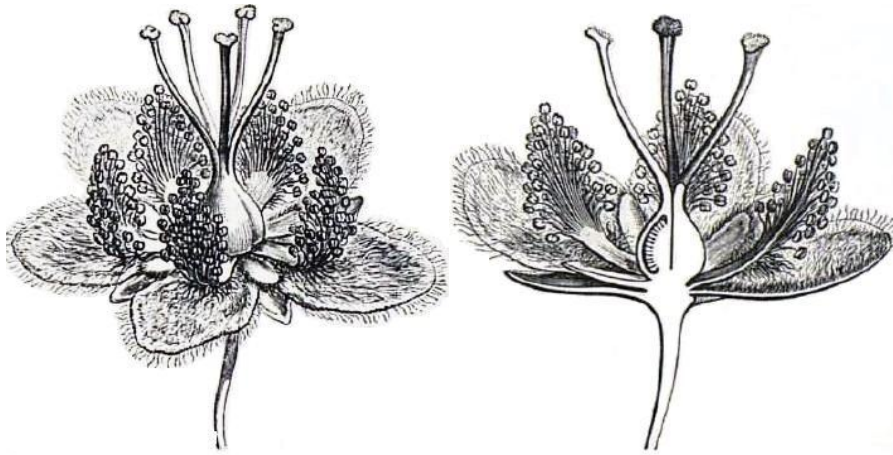


Figure 12 : *Vismia guianensis*, fleur et coupe longitudinale de la fleur ⁽¹⁰⁾

c/ La pollinisation

La pollinisation est de type croisée, entomophile.

Les fleurs habituellement parfaites, très voyantes, avec des pétales jaunes, à nombreuses étamines, sans parfum et peu d'organes nectarifères, attirent les insectes. Les espèces européennes d'*Hypericum* sont visitées par les papillons, les mouches et les abeilles.

Cependant, l'autofécondation peut se produire : à maturité, les pièces florales et les phalanges staminales se courbent à l'intérieur et la pollinisation s'effectue d'elle-même.

d/ Les fruits et les graines

Le fruit est majoritairement capsulaire, à déhiscence septicide (séparation au niveau des cloisons entre les loges ; Figures 13-15), loculicide (la séparation se fait au niveau du placenta quand la placentation est pariétale ; Figure 13), renfermant de nombreuses graines, mais il peut être également indéhiscent.

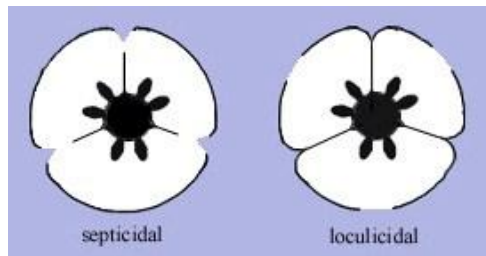


Figure 13 :
Déhiscences septicide et loculicide ⁽⁵⁾



Figure 14 :
Déhiscence septicide du
fruit d'*Hypericum hircinum* ⁽¹⁰⁾

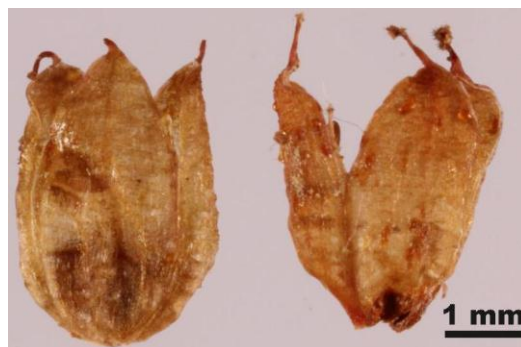


Figure 15 : Déhiscence des capsules d'*Hypericum mutillum* ⁽³⁶⁾

Chez certaines espèces, le fruit est une baie (chez les *Vismia*, rarement chez les *Hypericum*) ou plus rarement une drupe. L'endocarpe peut être sclérifié, notamment chez l'*Harungana madagascariensis*. L'espèce *Garcinia mangostana* est cultivée pour son fruit comestible, le mangoustan, un des meilleurs fruits tropicaux. C'est un fruit arrondi violacé de la taille d'une balle de golf à la peau épaisse (très amère) renfermant une chair blanche divisée en cinq à six quartiers. Le goût fin est un mélange d'acidité et de sucré. Les mangoustans sont des fruits très appréciés en Asie et en Afrique centrale pour leurs propriétés curatives (Figure 16).



Figure 16 : Fruit entier du Mangoustan et fruit ouvert montrant l'arille comestible de couleur blanche ⁽³⁹⁾

Les graines sont ailées ou non et n'ont pas d'albumen (Figure 17).



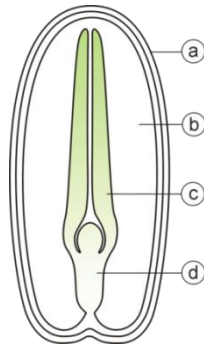
Figure 17 : Graines d'*Hypericum calycinum* ⁽³⁷⁾

L'enveloppe de la graine se compose d'un tégument avec une paroi mince épidermique qui contient souvent des tanins. Dans certains genres, *Harungana* en particulier, mais aussi *Vismia*, il existe des glandes assez grandes, enflées, orange ou noires dans la partie de l'enveloppe de la graine qui se développe à partir du tégument externe.

L'albumen persiste souvent en fine couche autour de l'embryon.

Sous le tégument, l'embryon est généralement blanc et droit, mais chez certains *Harungana* il est vert, et dans d'autres il peut être courbé. Il possède généralement une courte radicule et des cotylédons toujours minces et plus ou moins longs. Il mesure de 1 à 2 mm de long et les cotylédons environ 25-40 % de la longueur totale. Chez certaines espèces malgaches d'*Harungana*, les embryons mesurent jusqu'à 6 mm de long et les cotylédons jusqu'à 80 % de la longueur totale (Figure 18).

La germination est épigée (les graines germent en étant simplement posées sur le sol).



a : tégument ; b : albumen ; c : cotylédon ; d : embryon

Figure 18 : Structure schématique d'une graine d'Angiosperme dicotylédone ⁽³⁹⁾

e/ La dissémination

La dissémination des graines se fait principalement de façon anémochore (par le vent) et épizoochore (transport sur le plumage ou le pelage des animaux) pour les taxons avec des capsules et des graines sèches et pour ceux avec des graines ailées.

Dans le cas des taxons possédant des baies ou des drupes, ces dernières sont probablement dispersées de manière endozoochore (après avoir transité dans l'intestin de certains animaux).

La dissémination peut se faire également de façon hydrochore (dispersion par l'intermédiaire de l'eau) ou barochore (dispersion des graines par gravité, à proximité immédiate de la plante mère).

III/ Distribution géographique (5,6,10,18,20)

Les Hypéricacées et les Clusiacées sont réparties dans le monde entier et possèdent des types dans tout le globe (Figure 19).

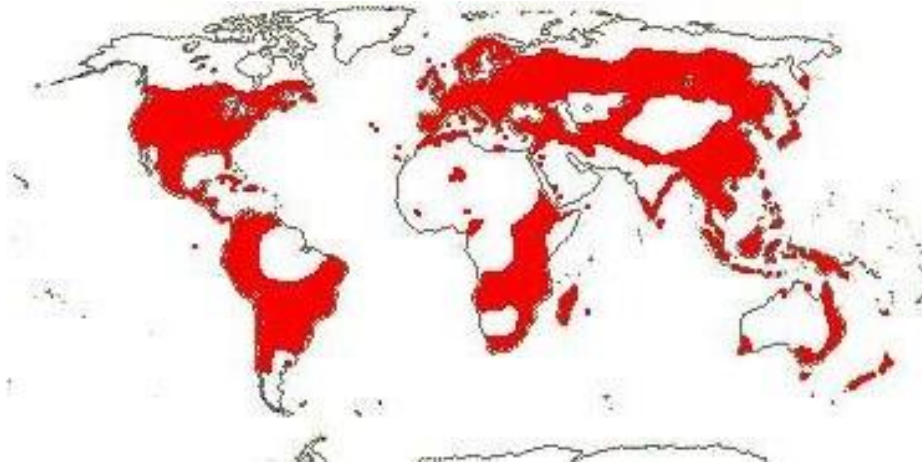


Figure 19 : Répartition géographique des Hypéricacées et des Clusiacées ⁽⁵⁾

Le genre *Hypericum* se rencontre dans les régions tempérées et dans les montagnes tropicales, il est moins abondant dans l'hémisphère austral et en Afrique ; il possède quelques espèces en Australie et il est absent des régions arctiques. Ainsi par exemple, *Hypericum humifusum* s'étend de l'Europe jusqu'aux Antilles et se retrouve en Amérique du Sud.

Le genre *Harungana* habite Madagascar et l'Afrique tropicale occidentale, à faible altitude. Récemment une espèce invasive a été introduite dans le Queensland (État d'Australie).

Le genre *Cratoxylum* est présent en Inde du Nord et du sud de la Chine à l'ouest de la Malaisie. Il est rencontré à faibles altitudes et occasionnellement dans des régions submontagneuses.

Le genre *Vismia* se trouve dans les régions tropicales de l'Amérique centrale et du Sud. On peut le trouver jusqu'à une altitude de 2 800 m.

Le genre *Santomasia*, ne contient qu'une seule espèce *S. steyermarkii*, il est rencontré au Guatemala et au Mexique, à une altitude comprise entre 2500 et 2700 m.

Le genre *Garcinia* est trouvé en Afrique tropicale et australe, en Asie et en Australie et le genre *Clusia* se rencontre dans les régions tropicales et subtropicales.

IV/ Habitats (20,82)

Le genre *Harungana*, en Afrique, pousse dans une végétation ouverte et sèche.

Le genre *Vismia*, ainsi que certaines espèces du genre *Harungana* telle que *Harungana madagascariensis*, se développent dans des habitats secondaires.

Harungana madagascariensis peut être aussi parfois lianescent, c'est-à-dire qu'il possède des tiges flexibles, capables de grimper, soit par des vrilles, soit en s'enroulant sur les supports voisins.

Certaines espèces du genre *Clusia* commencent leur vie comme espèce épiphyte, naissant dans la crevasse d'un vieil arbre puis développant de longues racines qui descendent vers le sol et finissent par étouffer et tuer l'arbre hôte.

Les seuls représentants de ces familles en France sont les *Hypericum* (Millepertuis). La flore française comprend environ vingt-cinq espèces spontanées d'*Hypericum* et deux ou trois espèces naturalisées.

On en observe dans différents milieux, dans les mégaphorbiaies (végétation de plantes élevées en conditions de sol riche et frais, surtout en montagne) pour *H. hircinum* et *H. tetrapterum* et dans les microphorbiaies (végétations de petites plantes en condition de sol frais à humide) pour *H. corsicum*. On en rencontre également dans les prairies et les pelouses : *H. tomentosum*, *H. maculatum*, *H. humifusum*, *H. australe* et *H. richeri* et dans les sous-bois et les lisières forestières : *H. androsaemum*, *H. hirsutum*, *H. perforatum*, *H. perforatum*, *H. montanum* et *H. pulchrum*. *H. coris*, *H. linariifolium*, *H. hyssopifolium* et *H. nummularium* sont retrouvés dans les rochers et les pelouses rocailleuses. Enfin, *H. elodes*, le Millepertuis des marais, sert à définir les peuplements plus ou moins amphibies des bordures d'étangs oligotrophes.

V/ Description de différents genres

1/ *Vismia* et *Harungana* ^(5,20,39)

Les espèces de ces deux genres sont velues par des poils étoilés (Figure 20), le bourgeon terminal n'est pas recouvert d'écaillés. Les fleurs sont habituellement hétérostylées avec des pétales recouverts de poils sur la face ventrale, tordus ou spiralés (Figure 21), sans écailles.



Figure 20 : Poils étoilés ⁽⁵⁾



Figure 21 : Pétales spiralés ⁽³⁹⁾

L'androcée possède cinq faisceaux et cinq staminodes et les stigmates sont élargis et lisses.

Les fruits sont des baies, la graine n'est pas ailée et les cotylédons sont plats ou enroulés, toujours plus longs que la radicule.

a/ *Vismia* ^(15,20,38)

Les espèces du genre *Vismia* sont des arbres ou des arbustes. C'est le type le plus complet que l'on puisse étudier, il est entièrement pentamère.

Les bractées sont à peine des ramifications axillaires, les fleurs sont homostylées ou hétérostylées et les pétales sont nuancés du blanc au jaune ou vert.

L'androcée possède de trois à une multitude d'étamines par faisceau et des staminodes velus.

Le gynécée contient de deux à de nombreux ovules par carpelle et les cotylédons peuvent mesurer le quart jusqu'à la moitié de la longueur de l'embryon.

Exemples d'espèces : *V. cayennensis* (Figures 22-24), *V. baccifera* (Figure 25).

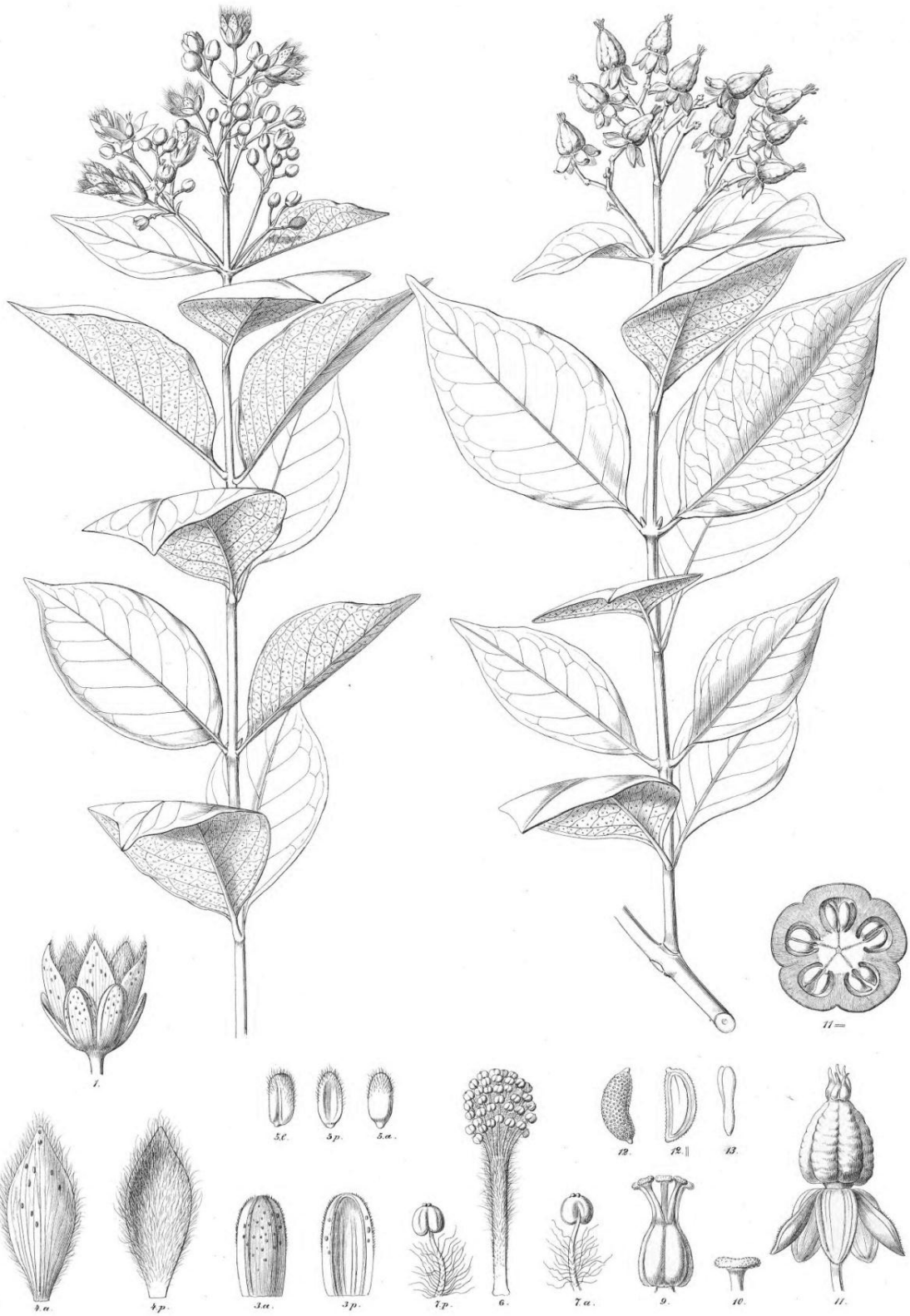


Figure 22 : *Vismia cayennensis* ⁽¹⁵⁾

1 : fleur entière ; **3a** : sépale, face abaxiale, possédant des glandes noires caractéristiques ; **3p** : sépale, face adaxiale ; **4a** : pétale, face abaxiale possédant des points noirs caractéristiques ; **4p** : pétale, face adaxiale velue de poils ; **6** : faisceau staminal ; **7a/p** : étamine, filet + anthère ; **9** : gynécée surmonté de cinq styles ; **10** : stigmate ; **11** : coupe transversale montrant le gynécée à cinq carpelles ; **12-13** : graine.



Figure 23 : Fleurs de *Vismia cayennensis* ⁽³⁸⁾



Figure 24 : Fruits de *Vismia cayennensis* ⁽³⁸⁾



Figure 25 : Fleur de *Vismia baccifera* ⁽¹⁵⁾

b/ Harungana ^(15,20)

Les espèces de ce genre peuvent être des arbres, des arbustes, mais également limités à de très petits arbustes.

L'avortement du bourgeon terminal est rare, les bractées sont des ramifications axillaires et les pétales sont généralement blancs.

La fleur possède de une à beaucoup d'étamines par faisceau, des staminodes glabres et de une à une multitude d'ovules par carpelle. Les cotylédons peuvent mesurer le quart jusqu'à la longueur totale de l'embryon.

L'espèce la plus importante est *H. madagascariensis* (Figures 26-28).

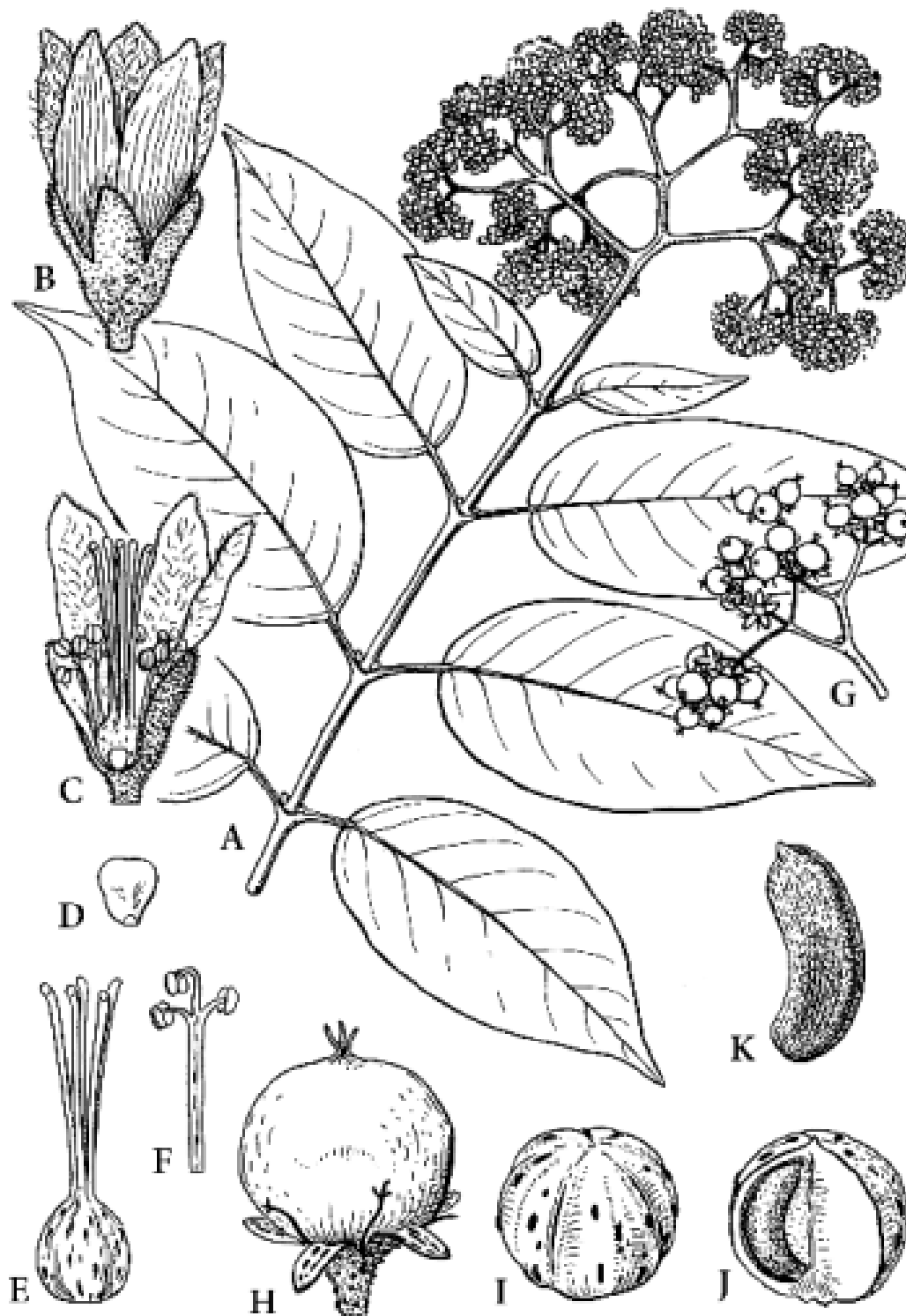


Figure 26 : *Harungana madagascariensis* ⁽²⁰⁾

A : branche en fleurs ; B : fleur ; C : fleur avec un sépale et deux pétales retirés ; D : staminode ; E : pistil ; F : étamine fasciculée ; G : partie de l'infrutescence ; H : drupe ; I : fruit sec ; J : fruit sec ouvert pour montrer la graine ; K : graine.



Figure 27 : Inflorescence d'*Harungana madagascariensis* ⁽¹⁵⁾



Figure 28 : Fleurs d'*Harungana madagascariensis* ⁽¹⁵⁾

2/ Hypericum et Santomasia ^(20,25)

Ce sont de grands arbustes, de petits arbres rhizomateux ou le plus souvent des herbes vivaces, parfois annuelles.

Ce sont des plantes généralement glabres, parfois avec des poils unicellulaires ou unisériés. Le bourgeon terminal n'est pas recouvert d'écailles.

L'inflorescence est rarement en ombelle, avec une à de nombreuses fleurs, qui sont parfois hétérostylées. Les sépales sont au nombre de quatre ou cinq, spiralés (Figure 20) ou décussés (ils s'entrecroisent à angle droit). Les pétales, au nombre de quatre ou cinq, sont jaunes, quelquefois rouges. Les écailles sur les pétales sont très rares.

L'androcée contient trois ou cinq faisceaux ou un seul (provenant de l'union de tous les faisceaux), avec de deux à une multitude d'étamines par faisceau, des filets libres ou soudés et des staminodes absents ou au nombre de trois (parfois cinq).

Le gynécée est composé de deux à cinq carpelles (le plus souvent trois) avec de deux à de nombreux ovules par carpelle, les styles sont libres ou soudés et les stigmates sont ponctués, parfois élargis. Les cotylédons peuvent mesurer le quart jusqu'à la moitié de la longueur de l'embryon.

Le fruit est une capsule septicide, rarement une baie et les graines sont en général non ailées.

Exemples d'espèces : *H. calycinum*, *H. perforatum*, *H. canariense* (Figure 29)

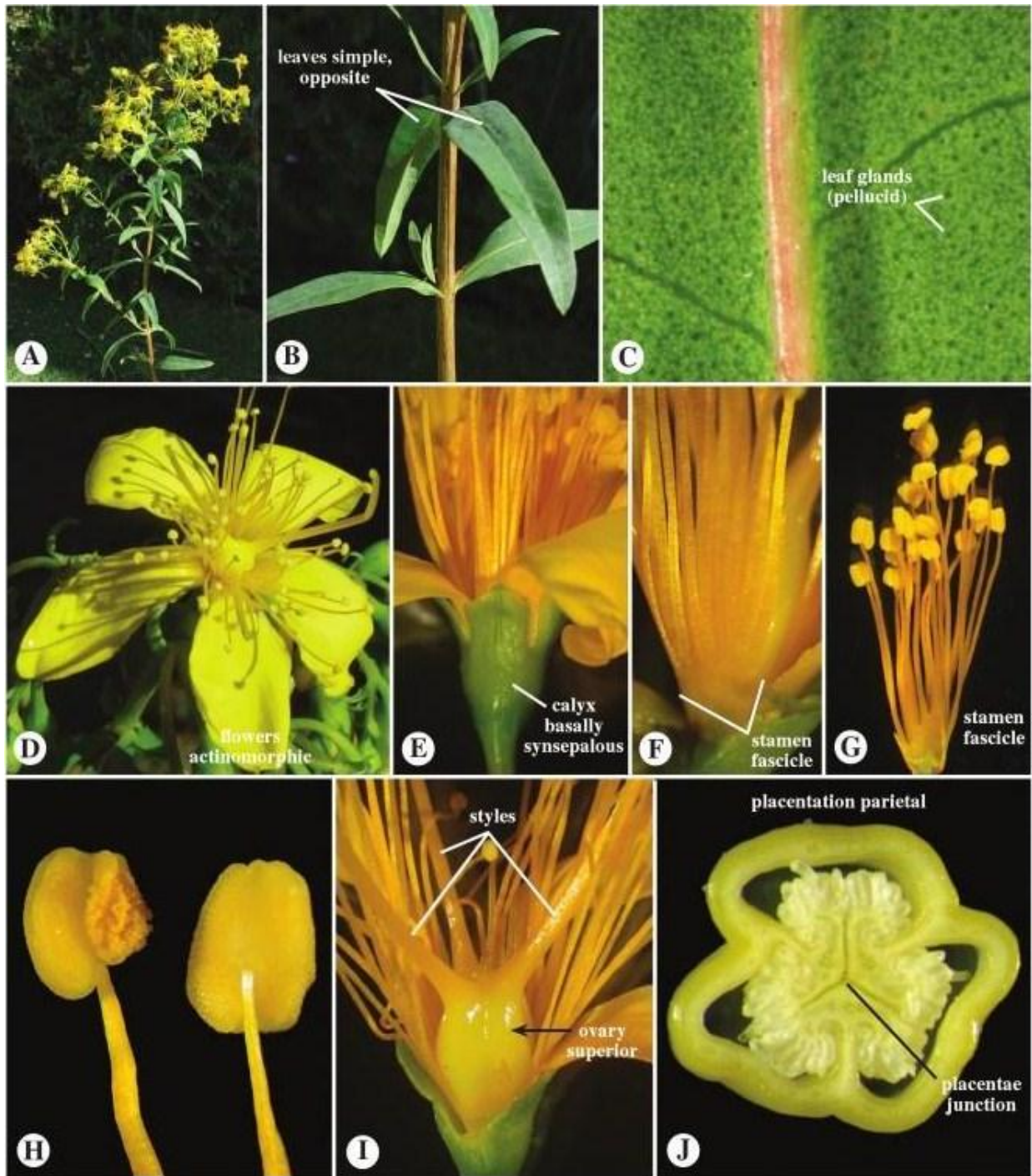


Figure 29 : *Hypericum canariense* ⁽²⁵⁾

A : plante entière ; B : feuilles simples opposées ; C : feuille possédant des points noirs caractéristiques, les glandes ; D : fleur avec un périanthe pentamère, de nombreuses étamines ; E : calice basal ; F-G : étamines en faisceau ; H : deux anthères, à déhiscence longitudinale ; I : fleur disséquée montrant le pistil avec un ovaire supère surmonté de trois styles ; J : section transversale d'un ovaire montrant trois carpelles à placentation pariétale.

3/ Cratoxylum (20,40,41)

Ce peut être des arbres ou des arbustes, il est rare qu'ils soient recouverts de poils et que le bourgeon terminal avorte.

Les fleurs sont homostylées ou hétérostylées, les pétales sont spiralés, rouges, violets, rose pâle, rarement verts. On retrouve toujours des écailles.

Les faisceaux, avec de nombreuses étamines, et les staminodes sont au nombre de trois.

Le gynécée est composé de trois carpelles, avec de trois à une multitude d'ovules par carpelle, et les stigmates sont légèrement élargis, et sans papilles.

Le fruit est une capsule loculicide et les graines sont ailées. Les cotylédons peuvent mesurer du quart jusqu'au deux tiers de la longueur de l'embryon.

Exemples d'espèces : *C. arborescens* (Figure 30), *C. cochinchinense* (Figures 31-33), *C. glaucum* (Figure 34), *C. formosum* (Figure 35)

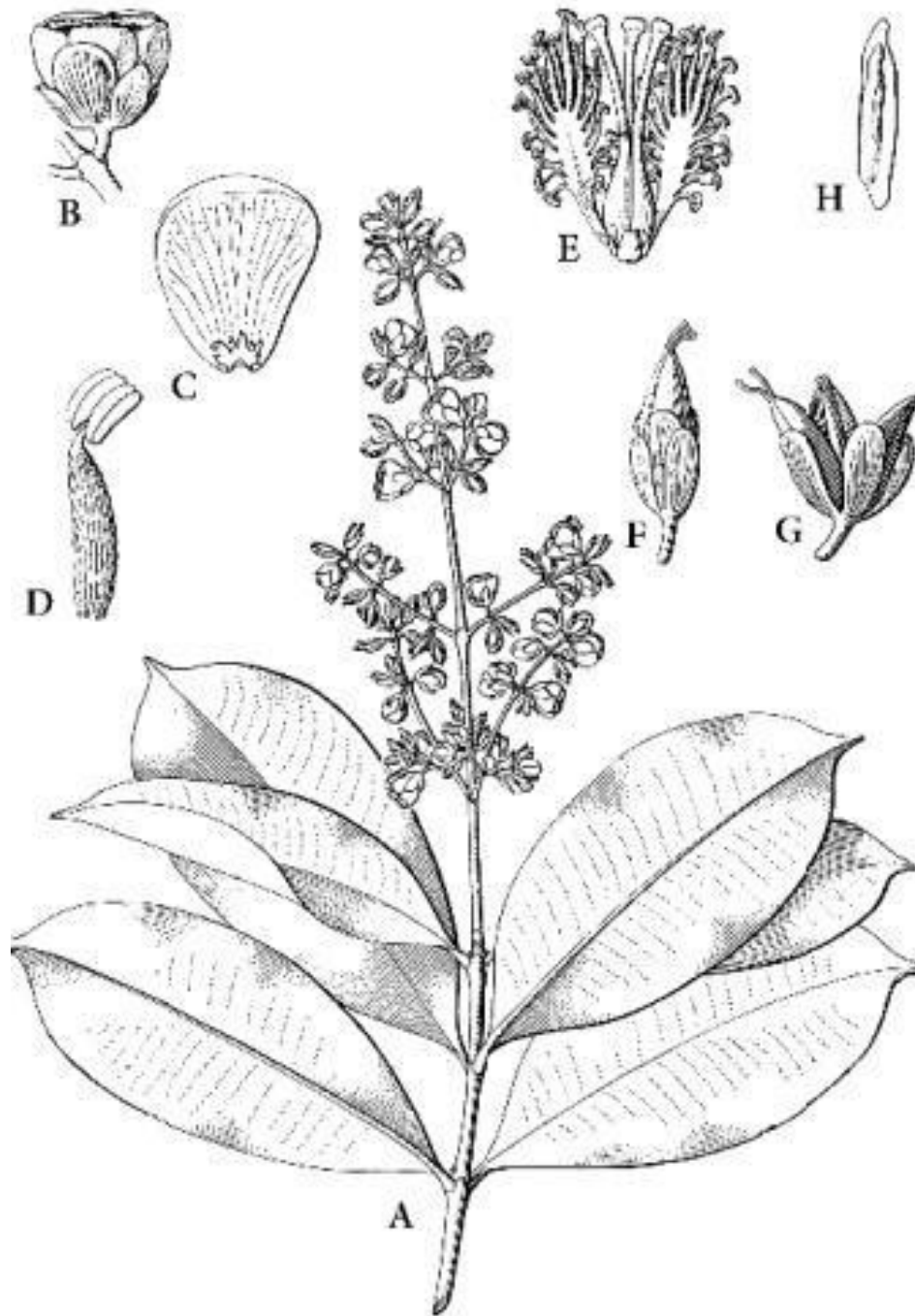


Figure 30 : *Cratoxylum arborescens* ⁽²⁰⁾

A : branche en fleurs ; **B** : fleur ; **C** : Pétale, face ventrale, avec écaille basale ; **D** : étamine ; **E** : androcée et gynécée, l'un des trois fascicules d'étamine coupé, entre eux les staminodes ; **F** : jeune fruit ; **G** : capsule déhiscente ; **H** : graine.



Figure 31 : Arbre de *Cratoxylum cochinchinense* ⁽⁴⁰⁾



Figure 32 : Déhiscence loculicide du fruit de *Cratoxylum cochinchinense* ⁽⁴⁰⁾



Figure 33 : Fleurs de *Cratoxylum cochinchinense* ⁽⁴¹⁾



Figure 34 : Fleurs de *Cratoxylum glaucum* ⁽⁴¹⁾



Figure 35 : Fleur de *Cratoxylum formosum* ⁽⁴¹⁾

VI/ Utilisations et propriétés

1/ *Hypericum*

a/ Usages médicaux ^(74,81)

Aujourd'hui dans la famille des Hypéricacées, les seuls extraits et préparations connus et commercialisés sont tirés exclusivement de l' *Hypericum perforatum* (cette espèce fera l'objet d'une étude particulière en 2^e partie). Quelques autres représentants du genre *Hypericum* peuvent localement être employés dans le domaine de la santé, mais la plupart des espèces ne connaissent aucun usage médical.

Il est indiqué dans le traitement de dépression légère à modérée, notamment dans les cas où les effets secondaires des antidépresseurs standards deviennent intolérables, il est utilisé en complément des traitements médicamenteux standards, dans la dépression sévère. Il est indiqué également dans le traitement de l'anxiété, en adjuvant à la thérapie par la lumière pour des troubles affectifs et lors des symptômes psychologiques de la ménopause. Ces indications sont soutenues par des essais cliniques.

Il est également indiqué, en application externe, pour soigner les contusions, les douleurs musculaires et les brûlures au premier degré.

b/ Médecine traditionnelle ^(19,23,24,45,71,72)

Les *Hypericum* en Europe étaient utilisés pour leurs propriétés diurétiques, balsamiques, amères, vermifuges, vulnéraires et astringentes.

Outre *Hypericum perforatum*, dont les usages seront détaillés au chapitre B page 62, un autre *Hypericum*, *H. androseum*, tout aussi réputé, surnommé « toute-saine » était préconisé contre la rage et ses feuilles, utilisées en cataplasme, guérissaient les brûlures, les hémorragies et les blessures.

À la Réunion, l'huile d' *H. lanceolatum* était préconisée contre la syphilis et les affections goutteuses.

En Chine et Indochine, *H. japonicum* est dit astringent, et il est également utilisé en usage externe sur les plaies.

Dans la vallée de Mexico, *H. pratense*, bouilli avec d'autres herbes, est utilisé lors des menstruations blanches ou « costumbre blanca » chez les femmes enceintes. En Équateur, *H. thesiifolium* dit être utilisé pour traiter le sang empoisonné.

H. uliginosum est utilisé par les Tzeltal, peuples situés dans la région du Chiapas au Mexique, pour traiter les furoncles.

Au Brésil, *H. laxiusculum* est employé contre les morsures de serpent comme pour *H. sinense* employé par les Indo-Chinois contre les morsures de vipère, en appliquant sur les plaies des feuilles contusées ou des compresses de teinture d'*Hypericum*.

c/ Colorant ^(69,70)

Au Pérou, *Hypericum subulatum* est utilisé, comme *H. corymbosum*, pour teindre des tissus de laine et de coton d'un beau jaune. *H. subulatum*, appelé également Chinchanco ou Chinchanho (dans les montagnes au nord de Lima), est porté à ébullition avec de l'alun et du vin puis bouilli avec le tissu de laine ou de coton jusqu'à ce qu'il soit teint.

Pour obtenir une couleur jaune foncé, *Cosmos* ou *Coreopsis* (plantes des Astéracées) sont ajoutés à ce qui précède puis bouillis avec la laine et le coton. *Cosmos* ou *Coreopsis*, sans autres colorants donnent une teinte orange.

Les feuilles de *H. laricifolium* sont utilisées pour obtenir une teinture jaune-verdâtre.

d/ Ornementation ^(73,75,76,77)

Le Millepertuis a une floraison abondante et lumineuse en coupes ou en étoiles d'un jaune plus ou moins vif selon les variétés, ce qui fait de lui une plante ornementale très prisée.

Il possède une grande facilité de culture, on s'en sert pour occuper les endroits délicats, car il est peu exigeant quant à la nature du sol, avec sa croissance rapide c'est une plante couvre-sol de qualité, d'ailleurs dans des conditions favorables, il peut vite devenir envahissant.

Ses grandes fleurs jaunes aux étamines proéminentes, réunies en bouquets terminaux, sont parfois suivies de baies très décoratives.

Voici quelques-uns des spécimens utilisés en ornementation :

- *Hypericum calycinum* communément appelé Millepertuis à grandes fleurs :

Surnommé le roi des talus, car sa souche vigoureuse et traçante « fait la nique » aux mauvaises herbes et fixe les sols grâce à son enracinement profond et ramifié.

C'est un arbuste nain, il mesure de 30 à 40 cm de hauteur, s'étalant par stolons, semi-persistant, en touffes denses, il possède des rameaux radicaux rampants, ainsi que des rameaux feuillés quadrangulaires.

Ses feuilles sont d'un vert intense, persistantes, elliptiques-oblongues, sessiles et coriaces.

Les fleurs terminales sont d'un jaune lumineux groupées par deux ou trois en petites cymes, les étamines sont disposées en cinq faisceaux et possèdent des anthères rougeâtres (Figure 36).

La floraison estivale en gros pompons dorés dure de juin à août.

L'arrosage sera différent selon la situation de la plante, en milieu continental, l'été il faudra veiller à un arrosage régulier, tout en s'assurant que la terre reste toujours humide, il faudra espacer cet arrosage avec l'arrivée du froid, en milieu alpestre, il faut arroser très souvent surtout durant l'été, et enfin en milieu méditerranéen, il faut arroser avec une grande régularité de manière à ce que le substrat reste constamment humide. Ces plantes craignent la sécheresse surtout si elle est prolongée.



Figure 36 : Fleur d'*Hypericum calycinum* ⁽⁷⁵⁾

- *Hypericum patulum* 'Hidcote' communément appelé Millepertuis arbustif :

L'un des plus beaux, c'est un arbuste compact, atteignant 1,70 m de hauteur, buissonnant ayant une silhouette arrondie, bien ramifié possédant des feuilles vert foncé sur le dessus et vert bleuté sur le revers, persistantes et lancéolées (Figure 37).

Il fleurit de juillet à octobre, possédant une généreuse floraison, de petites fleurs simples, en forme de coupelle, couleur jaune bouton d'or (Figure 38). À l'issue de cette floraison, on peut voir apparaître de petites baies rouges puis noires.

Il peut s'épanouir sur n'importe quels sols à l'exception des sols trop humides, il est utilisé soit en massif, en groupe, isolé ou encore dans les bacs. Tous les deux à trois ans, il faut

procéder à une taille sévère en début de printemps, en supprimant les deux tiers des branches, pour obtenir un port dense et bien compact.



Figure 37 : Arbuste d'*Hypericum patulum* 'Hidcote' ⁽⁷³⁾



Figure 38 : Fleur d'*Hypericum patulum* 'Hidcote' ⁽⁷⁵⁾

- *Hypericum androsaemum*, communément appelée Millepertuis Androsème (= « Sang d’homme ») :

C’est un arbuste buissonnant, aux rameaux dressés rougeâtres, pouvant atteindre jusqu’à 1,20 m de hauteur, sa tige est ronde, plus ou moins ligneuse, munie de deux lignes saillantes opposées.

Ses feuilles sont caduques, ovales, colorées d’un vert moyen sur la partie supérieure et d’un vert plus pâle sur le revers, certaines sont teintées de rouge. Au froissement, elles dégagent une légère odeur aromatique.

La floraison s’effectue de juin à août sous forme de grappes terminales.

Ses fleurs sont d’un superbe jaune avivé par cinq faisceaux de longues étamines (Figure 39). À la suite de la floraison, on peut voir apparaître des baies rouges puis noires qui durcissent à maturité (Figure 40).

C’est un arbuste très utilisé dans les jardins, en bordure ou en massifs, offrant un aspect décoratif et très attrayant par ses fleurs jaunes, ses fruits et son feuillage qui se pare d’une teinte rougeâtre à l’automne (Figure 41).



Figure 39 : Fleur d'*Hypericum androsaemum* ⁽⁷³⁾



Figure 40 : Fruit d'*Hypericum androsaemum* ⁽⁷³⁾



Figure 41 : Arbuste d'*Hypericum androsaemum* ⁽⁷³⁾

- *Hypericum frondosum* ‘Sunburst’ :

Il a une silhouette dense, arrondie, avec un beau feuillage caduc ou semi-persistant glauque et de grandes fleurs aux longues étamines (Figure 42) qui se succèdent sans cesse de juin à septembre. Il peut mesurer jusqu'à 80 cm.



Figure 42 : Fleurs d' *Hypericum frondosum* ‘Sunburst’ ⁽⁷³⁾

e/ Autres utilisations ^(51,68)

Hypericum nummularium est localisé dans les Alpes (massif de la grande Chartreuse) et les Pyrénées occidentales et centrales, il vit accroché aux parois des rochers. On récolte la plante entière que l'on fait sécher en bouquets. Cette plante aromatique entre dans la composition de la liqueur de Chartreuse. C'est un remède réputé des populations montagnardes contre le refroidissement.

Au Mexique, *H. pratense* est utilisé couramment pour les travaux de blanchissage.

En Turquie, *H. hyssopifolium* est récolté en juin comme plantes fourragères pour l'alimentation des animaux en hiver et les fleurs de l'*H. adenocladum* sont posées sur les plaies des animaux.

Au Venezuela, *H. laricoides* est employé comme fourrage pour le bétail, il est également utilisé pour la fabrication de liqueur. Les feuilles séchées et pulvérisées sont mises sur les plaies et les coupures.

2/ Cratoxylum

a/ Médecine traditionnelle ^(42,43,44,45,46,47)

Certaines espèces de ce genre sont utilisées dans la médecine traditionnelle par les populations locales thaïlandaises.

Par exemple, *Cratoxylum cochinchinense* présente une utilisation médicinale variée :

La décoction des racines et des tiges a des effets diurétiques, celle de la racine et des feuilles est utilisée contre les maux d'estomac.

L'écorce est utilisée en décoction lors de coliques et la résine est utilisée lors de démangeaisons.

L'écorce et les feuilles pilonnées dans l'huile de noix de coco sont efficaces contre les affections cutanées. Les feuilles mâchées sont considérées comme salutaires.

À Sumatra, la décoction d'écorce et de feuilles est un remède pour le traitement de la fièvre et en Malaisie celle de racine est prise après l'accouchement.

Une autre espèce, *C. formosum* est utilisée dans le traitement de diarrhées, d'hémorragies internes et lors d'empoisonnements par la nourriture.

b/ Propriétés ^(26,27)

Depuis quelques années, de nombreux xanthones (composés organiques de formule brute C₁₃H₈O₂) du genre *Cratoxylum* ont été évalués pour leur activité biologique.

Des études ont été réalisées par des chercheurs thaïlandais sur ces xanthones isolés à partir de racines, de tiges, de fruits et de brindilles.

Ainsi des activités biologiques, à partir de composés de *C. cochinchinense*, ont été rapportées telles qu'une activité antioxydante, une activité antipaludique et une activité cytotoxique. Par exemple, le xanthone, nommé cochinchinone A (Figure 43), a un effet

cytotoxique, cratoxylumxanthes B agit comme puissant antioxydant et cochinchinone C ou celebixanthone a montré une activité antipaludique sur le *Plasmodium falciparum*.

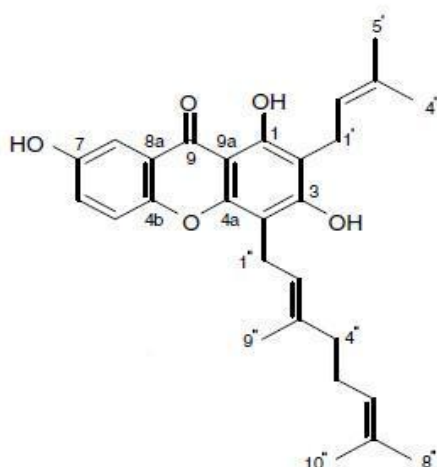


Figure 43 : Cochinchinone A ⁽²⁶⁾

D'autres xanthes isolés à partir de racines de *C. formosum* ont montré des activités antibactériennes et cytotoxiques. Par exemple, le xanthone nommé formoxanthone C (Figure 44) a été signalé comme inhibiteur de la croissance de *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* et *Salmonella typhi*. Il a montré également une forte activité cytotoxique contre les cellules MCF-7 (lignée de cellules tumorales mammaires).

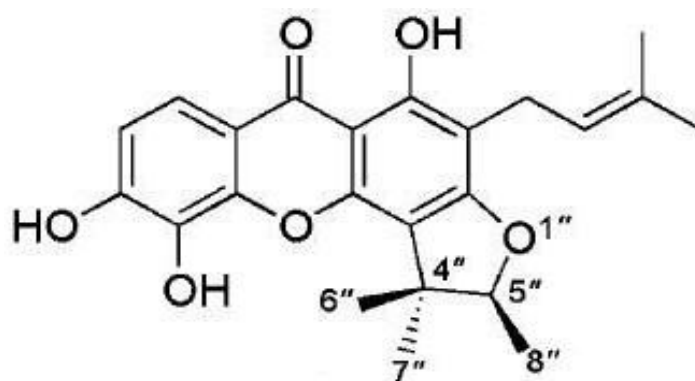


Figure 44 : Formoxanthone C ⁽²⁷⁾

c/ Le bois ^(45,46)

Dans plusieurs pays sud-asiatiques notamment en Indochine, aux Philippines et en Malaisie, le bois de *Cratoxylum cochinchinense*, plutôt lourd, assez durable et facile à travailler, et le bois de *C. arborescens* sont utilisés pour la construction de meubles et de logements. Ce dernier un peu plus tendre est également utilisé comme planches ou poutres dans la construction de bateaux et la fabrication de sabots en bois.

Le bois de *C. neriifolium* est utilisé pour la fabrication de manches à outils. Ce bois peut être aussi consommé comme carburant ou comme charbon de bois.

d/ Ornementation ⁽⁵⁰⁾

En Asie, notamment en Malaisie et à Singapour, *Cratoxylum maingayi* est un très joli petit arbre, utilisé en ornementation pour ses fleurs attrayantes, dans les jardins et les parcs (Figure 45).



Figure 45 : *Cratoxylum maingayi* ⁽⁵⁰⁾

3/ Vismia

a/ Médecine traditionnelle ^(51,52,53,54)

En Amérique du Sud et Centrale, le genre *Vismia* est utilisé en médecine traditionnelle pour traiter de nombreuses maladies de peau telles que la lèpre, la syphilis, l'herpès et l'eczéma.

Dans les forêts des régions tropicales d'Amérique du Sud et notamment au Mexique, l'huile jaune orangé de l'arbre de *Vismia angusta* est utilisée couramment par des tribus amazoniennes, comme les Tikunas Piur, pour soigner les blessures, les plaies infectées, les champignons de la peau et l'herpès de la bouche. Pour d'autres tribus, elle est utilisée sur les plaies pour ses propriétés antiseptiques.

Au Panama, les Indiens utilisaient l'huile de *V. ferruginea* pour traiter des taches blanches de la peau.

En Colombie, l'huile de *V. guianensis* est utilisé comme résolutif et purgatif drastique, au Costa Rica les Indiens l'appliquent sur les affections de la peau et au Brésil, ils se purgent avec lors de troubles urinaires.

V. latifolia est un arbre connu populairement à Bahia au Brésil en tant que « pau-de-sangue », l'huile est utilisée comme agent tonique et fébrifuge.

Au Nicaragua, les feuilles cuites et l'huile de la tige de *V. macrophylla* sont utilisées comme médicament topique pour le « shittincloud », qui est une infection de la peau.

Au Guatemala, la décoction de la plante de *V. mexicana*, est utilisée comme rince-bouche et les feuilles sont tenues sur les tempes pour soulager les maux de tête.

b/ Propriétés ^(48,56)

Depuis quelques années des études et des recherches ont attribué, à des composés isolés (des anthraquinones, qui sont des hydrocarbures aromatiques polycycliques, et des xanthonnes) de certaines espèces du genre *Vismia*, une activité cytotoxique, antiprotozoaire, anticancéreuse et antimicrobienne.

En 2011, une étude au Venezuela a montré que des composés isolés de l'huile essentielle de *V. baccifera*, comme le trans-cadin-1,4-diène, ont une activité antibactérienne contre des pathogènes humains telles que les bactéries à Gram positif et Gram négatif : *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae*.

c/ Le bois ⁽⁴⁹⁾

En Amérique du Sud et en Guyane, le bois de *V. angusta* et de *V. ferruginea* est utilisé dans la construction et la menuiserie, il peut également servir de charbon de bois (Figure 46) ou de carburant.



Figure 46 : Four à charbon de bois de *V. angusta* dans un jardin ⁽⁴⁹⁾

d/ Colorant ^(19,23)

En Colombie, l'huile de *V. baccifera* est utilisée comme matière colorante jaune et l'huile de *V. japurensis* comme colorant orange.

Les fruits de *V. ferruginea* donnent une teinture jaune et l'huile de *V. guianensis* est utilisée comme colorant alimentaire.

e/ Cosmétologie ⁽⁵⁵⁾

Un extrait de *Vismia cayennensis*, pourrait être utilisé pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique. L'extrait de *Vismia* permet de favoriser la synthèse du collagène, notamment pour lutter contre les effets du vieillissement cutané ou pour favoriser le raffermissment cutané.

4/ Harungana

a/ Médecine traditionnelle ^(47,53,61,62,63,66,67,122)

Harungana madagascariensis est utilisée en médecine traditionnelle africaine pour le traitement de nombreuses maladies.

Il est appelé « dragon's blood tree » (arbre au sang de dragon) car il possède une huile jaune-rouge.

En Guinée et à Madagascar, les baies et les jeunes pousses feuillues, prises fraîches à jeûn, sont utilisées comme stomachique et lors de troubles intestinaux (effet laxatif doux) mais prises en excès elles entraînent des vomissements. L'huile rouge de l'écorce est utilisée comme remède lors d'infection parasitaire intestinale par le ténia.

Au Ghana, les feuilles sont employées, après avoir été séchées et pulvérisées, dans le traitement de maladies de la peau et comme matériels de pansements pour les plaies.

L'écorce pilée, avec celle de *Pentaclethra macrophylla* (Fabacées), est également employée dans le traitement de la lèpre.

La décoction de racines et d'écorce est aussi utilisée comme remède dans la dysenterie, les saignements, la trypanosomose, la fièvre, le rhume et la toux.

En Sierra Leone, les fruits sont parfois utilisés en cas d'avortement, avec la conviction que le jus rouge évite les saignements. Les racines sont utilisées pour accélérer le développement des seins chez les jeunes femmes tandis que les racines et l'écorce sont bouillies dans l'eau, puis bues deux fois par jour pour interrompre les menstruations.

Au Liberia, les bourgeons non ouverts, battus avec de l'huile de palme sont utilisés pour le traitement de la fièvre puerpérale (maladie infectieuse, qui survient après un

accouchement ou une fausse couche, surtout dans le cas où l'expulsion du placenta n'a pas été complète).

L'huile est utilisée par les herboristes de Ondo (Nigeria) pour guérir les troubles intestinaux aigus, la gale, et la jaunisse.

La décoction de l'écorce est également réputée pour le traitement du paludisme.

Les herboristes Yoruba (au sud-ouest du Nigeria) emploient la racine en décoction aqueuse dans le traitement de cas suspects de maladies du foie ou des reins. L'eau bouillie est censée neutraliser les activités toxiques des poisons ingérés et restaure les fonctions hépatiques et rénales.

b/ Propriétés ^(57,58,59,60,62,122)

Des études en 2008 ont été réalisées pour valider l'utilisation ancestrale de la décoction d'eau des plantes comme médicament lors de lésions rénales ou hépatiques. Les résultats ont montré que l'extrait aqueux de racine *H. madagascariensis* possédait un potentiel néphroprotecteur et hépatoprotecteur chez le rat, ces domaines pourraient constituer de futures études.

En 2009, une étude réalisée au Nigeria a montré que des extraits de l'écorce d'*H. madagascariensis* ont une activité antiprotozoaire sur *Trichomonas gallinae* et *Plasmodium falciparum*.

D'autres études rapportent que des extraits d'écorce et de feuilles ont une activité antifongique, antivirale et antibactérienne notamment sur les souches de *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* et *Pseudomonas aeruginosa* ce qui rationalise l'utilisation traditionnelle des feuilles d'*H. madagascariensis* pour le traitement des troubles gastro-intestinaux.

Une dernière étude datant de 2009 montre que des extraits de l'écorce ont une activité antioxydante en stimulant la libération de NO (oxyde nitrique), qui peut être le mécanisme par lequel les constituants de la plante suscitent ses effets phytothérapeutiques. Cette étude peut avoir des intérêts dans l'hémostase, la thrombose et la chimiothérapie anticancéreuse.

c/ Le bois ^(15,64,65)

En Afrique, le bois d'*H. madagascariensis* est rose, rouge-orangé au jaune ou alors peut avoir une coloration encore plus attrayante chez les grands spécimens (Figure 47). Même si le bois est plutôt léger, il est utilisé pour la fabrication de poteaux pour la construction de maisons et pour la fabrication de sièges pour des canots. L'arbre n'est pas utilisé commercialement, car il pousse rarement à une taille marchande.



Figure 47 : Arbre d'*Harungana madagascariensis* ⁽¹⁵⁾

L'angle des branches le rend approprié pour l'utilisation comme crosse de hockey, il est également utilisé comme charbon de bois.

d/ Colorant ^(64,66)

En Afrique, l'huile extraite de l'écorce d'*H. madagascariensis*, jaune-rouge est utilisée pour teindre des feuilles de palmier, pour faire des nattes et d'autres articles d'artisanat comme les tissus.

Au Gabon, le jus rouge des fruits est ajouté aux boissons qui viennent d'être fermentées pour les colorer

B/ Étude particulière d'*Hypericum perforatum*

Le genre *Hypericum* compte 480 espèces dont la plus commune est *Hypericum perforatum*.

C'est une plante connue et utilisée dans la médecine populaire depuis des siècles, en effet elle a une histoire vieille de 2000 ans.

I/ Présentation historique

1/ Étymologie ^(79,80)

« Millepertuis commun ou perforé », « herbe de Saint-Jean », « herbe aux piqûres », « chasse-diable », « faux lin », « herbe aux cent trous », « herbe à mille trous », « lin sauvage », « truchereau », « pertuisane », la plante se présente sous de nombreuses identités.

Pour les anglophones, elle est bien sûr, *St. John's Wort*, le mot « wort » signifiant une plante en anglais ancien et le jour de la St John (24 juin) étant le jour le plus propice à la cueillette de la plante.

Le nom latin *Hypericum* vient du grec « *hypo* » = presque, et « *ereikê* » = bruyère, en raison de l'aspect que prend la plante en séchant. Les noms de *perforatum* et de Millepertuis (« pertuis » voulant dire trou) traduisent l'aspect perforé des feuilles. En effet, si on les regarde par transparence, on observe qu'elles semblent creusées d'un grand nombre de petits trous, ce sont en fait des petites glandes à essence, noires et translucides. Pour expliquer cette singularité, une légende raconte qu'une jeune fille, poursuivie par le diable se cacha dans un champ de Millepertuis, et afin de la retrouver Satan aurait troué toutes les feuilles de la plante.

2/ Historique de l'utilisation ^(80,81)

Le Millepertuis fait partie depuis fort longtemps des ethnopharmacopées européennes. Bien avant notre ère, les Grecs anciens, fondateurs de la médecine occidentale, connaissaient très bien les propriétés du Millepertuis pour le traitement des plaies et des blessures, des infections internes et des troubles névralgiques. Il aurait été associé également à d'anciens

cultes solaires pour deux raisons : sa floraison au moment de la Saint-Jean et la teinte rouge vif que prend le macérat huileux après expositions à la lumière (cette coloration rouge persiste au-delà de trente ans de conservation). Vers la fin du Moyen Âge, son utilisation pour soigner les troubles d'ordre psychologique a pris le pas sur les autres usages. On considérait alors le Millepertuis comme une plante capable de chasser les « mauvais esprits ». Ses sommités fleuries servaient aussi à traiter la névralgie, l'anxiété, la névrose et la dépression. Mais son usage tombe en désuétude en Europe méridionale jusqu'au XVI^e siècle, période durant laquelle on admet que l'état psychologique d'un sujet ne dépend que de la volonté divine. Seule la communauté nord-européenne en perpétue l'emploi et l'introduit en Amérique du Nord par le biais des grandes vagues d'émigration du XVIII^e siècle. Millsbaugh le fut figurer dans son traité des « Plantes Médicinales Américaines » de 1892 en précisant que la teinture est employée pour le traitement des « *mania, hysteria, hypochondriasis* ». L'indication relative aux dépressions nerveuses apparaît en 1931 dans le traité de M. Grieve sans pour autant être mise à profit. À la suite d'étude clinique, le Millepertuis bénéficie enfin en 1984 dans un pays, l'Allemagne, du statut officiel de médicament destiné au « traitement de l'humeur dépressive et de l'anxiété ». De nouvelles études ont depuis contribué à l'engouement mondial pour les effets du Millepertuis. En usage local, le macérat huileux est toujours utilisé en cas de brûlures comme cicatrisant et antiseptique.

Ajoutons que le Millepertuis est aussi utilisé en tant que colorant dans une boisson traditionnellement consommée dans divers pays d'Europe orientale (Roumanie, Russie...).

3/ Un peu de magie ⁽⁸⁰⁾

À la croisée de deux grands cycles - le solsticien et le circadien - le Millepertuis évoque la grande magie du monde. En effet, il domine le solstice d'été, lequel marque le début de la descente vers la longue obscurité de l'hiver. En outre, plus riche en mélatonine que toutes les autres plantes connues, il accorde, harmonise la psyché avec l'alternance des jours et des nuits. Plante de plein jour, c'est pourtant la pacificatrice de la nuit. Plante du plein cœur de l'été, c'est pourtant l'ultime alliée de l'hiver, quand la dépression saisonnière frappe les esprits plus sensibles aux fluctuations du grand cycle annuel.

II/ Répartition et habitat ^(82,86,87)

L'*Hypericum perforatum* est originaire de l'Europe, de l'Afrique du Nord et de l'Asie occidentale. On le retrouve également en Amérique du Nord ainsi qu'en Australie (Figure 48).



Figure 48 : Millepertuis perforé dans le Parc national de Belair, dans le sud de l'Australie. ⁽³⁹⁾

Il pousse dans les endroits incultes comme les endroits secs, par exemple les ballasts des voies ferrées ou les terrils, sur les bords des chemins ou en lisière des forêts et dans les pelouses, à une altitude inférieure à 1 600 mètres.

III/ Étude botanique

Hypericum perforatum est une plante herbacée vivace, sa hauteur peut varier de 0,3 à 1,2 m. Elle peut ressembler à un petit arbuste.

1/ L'appareil végétatif ^(82,83,84,85)

a/ La racine

La racine, pivotante et avec de nombreuses ramifications, semble dépourvue de principes actifs, et n'est donc pas récoltée.

b/ La tige

La tige est glabre, dressée et rameuse, portant de nombreuses feuilles. Elle mesure de 20 à 80 cm présentant tout le long deux lignes saillantes (Figure 49), ce qui permet de distinguer cette plante des autres espèces d'*Hypericum*.



Figure 49 : Tige d'*Hypericum perforatum* avec les deux lignes saillantes ⁽⁸³⁾

c/ La feuille

Les feuilles sont petites, vert-pâle, opposées, sessiles et ovales-oblongues, pouvant atteindre 3,5 cm de long et non stipulées. Elles semblent criblées sur toute leur surface de petits trous, qui sont en fait de nombreuses petites poches sécrétrices translucides, remplies

d'huile essentielle et sont ponctuées de noir sur les bords (glandes contenant de l'hypéricine et autres composés) (Figure 50). Leurs bords sont légèrement enroulés vers la face inférieure. Le limbe est vert foncé.

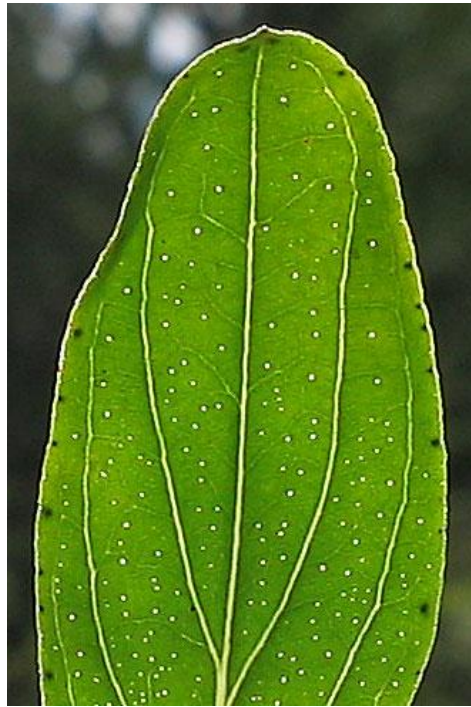


Figure 50 : Feuille d'*Hypericum perforatum* ⁽⁸³⁾

2/ L'appareil reproducteur ^(39,82,83,84,85,86,87)

a/ L'inflorescence

Les fleurs sont très nombreuses et se présentent en grappe corymbiformes au sommet de la tige (Figure 51). Elles possèdent cinq sépales verts, lancéolés, mesurant 0,5 cm de long sur un millimètre de large et cinq pétales ovales, jaune vif, deux fois plus longs que les sépales (Figure 52). Les pétales et les sépales sont ponctués de glandes noires. Les étamines réunies en trois faisceaux sont plus courtes que les pétales. L'ovaire à trois loges est surmonté de trois styles.



Figure 51 : Inflorescence d'*Hypericum perforatum* ⁽⁸³⁾



Figure 52 : Fleur d'*Hypericum perforatum* ⁽⁸³⁾

b/ Les fruits et les graines

Les fruits sont des capsules ovoïdes à déhiscence septicide à trois loges, marron et mesurant un millimètre de long (Figure 53). La graine est noire ou brun foncé, cylindrique, finement verruqueuse et dépourvue d'albumen (Figure 54).



Figure 53 : Fruits d'*Hypericum perforatum* ⁽³⁹⁾



Figure 54 : Graines d'*Hypericum perforatum* ⁽⁸³⁾

c/ La floraison

L'*Hypericum perforatum* fleurit de juin à septembre. Il est en fleurs aux alentours du solstice d'été, lors de la Saint-Jean d'où son nom d'herbe de la Saint-Jean.

IV/ La culture

L'*Hypericum perforatum*, en grande partie ramassé à l'état spontané, est cultivé en France. Cependant, cette production est réduite par le fait que la production de l'Europe de l'Est couvre une grande partie des besoins nationaux. Elle est actuellement en fort développement, compte tenue d'une demande active. La demande est nettement supérieure pour l'extraction que pour l'herboristerie. Il semble qu'il y ait aussi une demande en produit issu de l'agriculture biologique.

1/ Les variétés ^(88,89)

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

- *H. 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 ;
- *H. perforatum* 'Elixir' : il possède une concentration forte en hypéricine ;
- *H. perforatum* 'Topaz' : il produit des fleurs plus grosses que celles des autres variétés. C'est la variété polonaise ;
- *H. perforatum* 'Helos' : il possède une meilleure résistance à l'antracnose (maladie fongique) que les autres variétés.

En France, il n'existe pas de variétés sélectionnées. Une variabilité entre populations est observable sur les critères suivants :

- rendement en sommités fleuries ;
- précocité de floraison ;
- sensibilité au dépérissement ;
- teneur en hypéricine.

2/ Le sol ⁽⁸⁹⁾

La plante accepte les sols secs et bien exposés et dans le cas de semis directs, des sols légers sont recherchés. Elle redoute l'humidité.

3/ Plan de rotation des cultures et fertilisation ^(84,89)

Le Millepertuis est généralement planté pour une période de deux ans, parce qu'au-delà le rendement des cultures est diminué.

Si le Millepertuis est cultivé selon les règles de l'agriculture biologique, il faut effectuer un plan de rotation des cultures. Il est alors conseillé de planter pendant deux à trois ans au minimum une légumineuse de type luzerne, que l'on peut semer sous une céréale ou l'associer à une graminée pérenne. Ensuite pendant un ou deux ans, il faut planter une céréale ou une autre plante exigeante en fertilisation afin d'entretenir le sol, suivie de l'utilisation d'un engrais vert nettoyant (crucifères, sarrasin, seigle, avoine) chaque année. Il faut éviter de planter des plantes, qui comme le tournesol, sont sensibles à *Sclerotinia sclerotiorum* ou des pommes de terre, car celles-ci peuvent transmettre la maladie du jaunissement : *Verticillium albo-atrum*. Il est alors possible de planter le Millepertuis suivi de l'utilisation d'un engrais vert pendant un à deux ans. L'utilisation d'un engrais vert permet de lutter contre les plantes adventices ou mauvaises herbes.

Si le Millepertuis n'est pas cultivé en agriculture biologique, il est possible d'utiliser des produits phytosanitaires pour le désherbage, ces produits doivent auparavant avoir été homologués pour la culture du Millepertuis.

Les besoins du Millepertuis en éléments nutritifs sont estimés à :

- 60 à 80 kilogrammes d'azote par hectare et par an (un tiers au printemps, un tiers après les premières pousses et un tiers après la récolte) ;
- 40 à 60 kilogrammes d'acide phosphorique par hectare et par an (à l'automne ou au printemps) ;
- 80 à 100 kilogrammes de potasse par hectare et par an (à l'automne ou au printemps).

En pratique, les apports sont de :

- deux à quatre tonnes de compost mûr (plus de six mois d'évolution) au printemps et vingt à trente kilogrammes d'acide phosphorique sous forme de poudre d'os ou de phosphates naturels, si des apports de composts sont régulièrement faits et si des engrais verts sont implantés chaque année ;
- huit à douze tonnes de compost mûr et 50 kilogrammes d'acide phosphorique, si les apports de matière organique sont régulièrement effectués ;
- l'apport de potasse n'est pas nécessaire, en effet la plantation de la légumineuse en début de rotation, le compost et les engrais verts en apportent suffisamment.

4/ Installation de la culture ^(88,89)

Lors de la première culture, le Millepertuis est implanté dans le sol par semis direct ou par semis en pépinière suivi d'un repiquage. Le taux de germination du Millepertuis étant faible (15 à 56 % à 20-25 °C), la graine doit faire l'objet de traitements préalables.

a/ Amélioration de la germination

La germination des graines de Millepertuis est limitée par :

- une température trop élevée (20 à 30 °C) ;
- l'obscurité ;
- un exsudat inhibiteur en provenance de la capsule.

Les semences jeunes (un à six mois) sont sensibles à ces trois facteurs tandis que les semences plus âgées ne sont sensibles qu'à la substance inhibitrice.

Pour favoriser la germination d'une jeune semence, il faut :

- lessiver les graines sous l'eau froide afin de réduire l'action des substances inhibitrices ;
- stratifier la graine dans du sable humide pendant huit jours à quatre degrés, puis tamiser ou effectuer une prérefrigération pendant sept jours à quatre degrés ; ou encore congeler en milieu sec pendant deux à trois semaines, ces méthodes permettent l'augmentation du taux de germination,
- semer de façon superficielle afin de profiter de la lumière.

Dans le cas d'une semence plus âgée, seul le lessivage des graines est nécessaire.

b/ Semis direct

Cette méthode n'est pas pratiquée en France, car elle est très délicate. En revanche, elle est utilisée en Pologne, où la culture est installée à l'automne afin d'obtenir une stratification naturelle des graines durant l'hiver, ou à défaut au printemps avec une semence déjà stratifiée.

Le sol doit être bien plat et le semis doit être superficiel en raison de la petite taille des graines. Il est conseillé d'utiliser un semoir muni de roues afin de tasser uniquement la ligne de semis. En effet, le tassement favorise aussi la germination des mauvaises herbes.

Il faut utiliser deux à quatre kilogrammes de semences par hectare et réaliser un espacement de quarante à soixante centimètres entre les rangs.

Il est possible de réaliser un semis en poquets (semer plusieurs graines dans un même trou) afin de faciliter l'entretien du rang. Les poquets doivent alors contenir dix à quinze graines et être distants de cinq à dix centimètres.

c/ Semis en pépinière suivi d'un repiquage

Le semis est réalisé à l'automne ou à la fin de l'hiver en février-mars, sur une couche désinfectée à la vapeur ou par solarisation, et qui doit être maintenue humide en permanence.

Le délai de germination des graines est de quatre semaines au minimum. 5 à 10 % des graines semées germent en pépinière. Il faut un gramme de graines par mètre carré, ce qui permet d'obtenir 500 à 800 pieds par mètre carré. Un gramme de graines représente 7 000 à 10 000 graines. Il est nécessaire d'utiliser 80 grammes de semences dans une surface de 80 mètres carrés de pépinière pour obtenir 50 000 plants par hectare. Le semis doit être réalisé en surface. Le délai entre le semis et le repiquage est de douze à treize semaines.

d/ Plantation

La plantation est effectuée avec une planteuse classique possédant des roues tasseuses. La plantation a lieu vers les mois d'avril-mai. Le Millepertuis doit avoir suffisamment d'espace pour s'épanouir et pour donner de bons rendements, il est nécessaire d'avoir une distance entre les plants sur le rang de 30 à 45 centimètres et de 70 à 75 centimètres entre les rangs, ce qui permet une densité de plantation de 50 000 plants par hectare.

5/ Irrigation des cultures ⁽⁸⁹⁾

L'irrigation est fortement conseillée en cas de sécheresse après un semis direct et après chaque récolte. L'arrosage des plants avant et après la plantation est également souhaitable.

6/ Maladies et insectes ravageurs

a/ Maladies ⁽⁸⁹⁾

L'antracnose causée par *Collectorichum gloeosporioides*, est une maladie qui a été identifiée en culture, en France, qui se développe lorsque le climat est chaud, on la repère aux tâches foliaires qu'elle cause au Millepertuis, ce sont des tâches nécrotiques plus ou moins arrondies, entourées d'une zone plus foncée. Le développement du champignon entraîne un dessèchement total des pieds malades, qui prennent une teinte rouge brique. Il est conseillé pour combattre cette maladie, ou l'éviter, de choisir des semences saines, de choisir un cultivar résistant et de les traiter avec une infusion de camomille, ou bien de pulvériser une décoction de prêle sur le semis, il faut également couper les branches qui ont été infectées. Le traitement curatif consiste en l'utilisation de produits à base de cuivre (bouillie bordelaise ou oxychlorure de cuivre). Cependant, le cuivre est très toxique pour les organes floraux, son utilisation peut donc perturber la floraison. En cas de nécessité, il est possible d'utiliser des produits alternatifs ou simplement de couper et brûler les parties atteintes.

Fusarium est un champignon qui provoque un dépérissement important chez la plante. Pour éviter l'apparition de ce champignon, il faut utiliser des semences saines et mettre en place des pratiques culturales optimales, ce qui permettra de diminuer le risque d'épidémies. Si la maladie est déclenchée, il est alors nécessaire de traiter, il faut détruire les plants malades et pulvériser une décoction de prêle sur les plants et les sols.

L'oïdium est une maladie, due à *Erysiphe* sp., que l'on peut observer grâce au duvet blanc-grisâtre qui apparaît sur les feuilles. Il apparaît surtout à l'automne, lorsque les températures sont plus fraîches. Pour combattre cette maladie, il faut pulvériser du soufre ou du bicarbonate de soude.

Certaines maladies sont observées uniquement à l'étranger :

Verticillium albo-atrum est un champignon qui envahit la plante au niveau racinaire, il peut pénétrer à la faveur de blessure ou activement au niveau des tissus sains. Il provoque un jaunissement, ainsi qu'un dessèchement des feuilles, du bas vers le haut de la plante. Pour éviter que cette maladie apparaisse, il faut effectuer de longues rotations des cultures, il n'existe pas de traitement curatif.

Septoria hyperici est à l'origine de tâches gris-blanc sur les feuilles, pour traiter il faut utiliser des produits cupriques et des additionnés de zinc.

Melampsora hypericorum engendre de la rouille sur les feuilles, il faut réaliser des traitements préventifs au cuivre, par exemple de la bouillie bordelaise ou du sulfate cuivrique.

Et enfin *Sclerotinia* sp. est à traiter au silicate de soude ou au cuivre. Il faut effectuer de longues rotations.

b/ Insectes et ravageurs ⁽⁸⁹⁾

Aucun insecte n'a été observé en France dans les cultures de Millepertuis.

La cécidomyie, ou *Dasyneura serotina*, a été observée dans le nord-est de l'Italie. Elle peut être traitée au pyrèthre dès l'apparition des formes adultes. Il faut utiliser de l'essence de pin en répulsif et ensuite poser des filets agrotextiles anti insectes, traités anti UV, sur les plants. En même temps, il faut effectuer de longues rotations et éloigner les parcelles.

Les chrysomèles, *Chrysolina varians* et *C. hyperici*, ont été observés dans le nord-est de l'Italie, dès l'apparition des premiers dégâts, il faut traiter au pyrèthre ainsi qu'à la roténone.

Pour le puceron *Aphis chloris*, il faut au début faire des lâchers de *Aphidoletes aphidimiza*, installer des panneaux jaunes englués et poser des filets agrotextiles, antiinsectes, traités anti UV, sur les plants. Ensuite, il faut effectuer un traitement localisé avec un savon insecticide composé d'un mélange de pyrèthrine et de roténone en pulvérisation. Il faut également modérer la vigueur et limiter les apports azotés.

L'acararien *Aculus hyperici* doit être traité par des phytoséides (*Phytoseiulus persimilis*) ou des typhlodromes (*Typhlodromus athiasae*), il faut utiliser du soufre en poudrage et limiter les apports azotés.

Lathronympha strigana, Zeuxidiplosis giardi, Agonopteryx hypericella et liturosa ont été observés dans le nord-est de l'Italie.

7/ La récolte ^(88,89)

Elle doit être effectuée au début de la floraison, c'est à ce moment-là que les plantes sont fleuries à 25 % et que le taux d'hypericine est le plus élevé, entre mai et juillet. On ne récolte que certaines parties de la plante, les sommités florales qui comprennent les bourgeons floraux et les fleurs et également les feuilles. La récolte peut se faire dès la deuxième année, il pourra d'ailleurs y avoir deux coupes, une première en juillet et une seconde en août. La récolte mécanique est effectuée par une faucheuse autochargeuse ou une ensileuse, la hauteur de coupe doit être de dix à vingt centimètres par rapport au sommet de la plante. La récolte artisanale, ou cueillette est effectuée au sécateur, dans ce cas, la hauteur de coupe doit être de deux à dix centimètres par rapport au sommet de la plante.

8/ Le séchage ^(88,89)

C'est une étape très importante, car elle va déterminer la qualité du produit. Durant le séchage, il faut éviter de laisser la récolte au soleil pour garder un maximum de principe actif, les sommités florales et les feuilles doivent être séchées dans le noir immédiatement après la récolte à une température de 30 à 45 °C pendant une période de trois à sept jours. À la fin du séchage, il ne doit pas rester plus de 5 à 8 % d'humidité, pour éviter que la récolte ne moisisse et ne devienne plus consommable. Lorsque le séchage est terminé, les bourgeons et les pétales doivent être encore jaunes et les feuilles et les tiges encore vertes.

9/ Le conditionnement ^(88,89)

À la sortie du séchoir, selon leurs utilisations futures, les sommités fleuries peuvent être sous deux formes, entières ou hachées. Il faut immédiatement emballer le Millepertuis dans des sacs de polyéthylène de grade alimentaire et protégées de la lumière, afin de ne pas le laisser à l'air libre, éviter qu'il ne se contamine, et ne pas voir sa qualité diminuer.

V/ Composition chimique

Les principaux composés chimiques intervenant dans l'activité de l'*Hypericum perforatum* sont fournis par les parties aériennes de la plante. Parmi les constituants les plus intéressants, nous trouvons de l'huile essentielle, des naphthodianthrones, des dérivés prénylés du phloroglucinol, des flavonoïdes et des xanthones.

Les proportions des différents composants varient selon la période, les conditions de séchage et de stockage.

1/ L'huile essentielle ^(84,86)

Elle est contenue dans les poches sécrétrices translucides qui criblent les feuilles et les fleurs, mais également dans la cuticule des fruits.

L'huile essentielle de Millepertuis contient une quarantaine de constituants identifiés. Les composés majoritaires sont des monoterpènes, comme l' α -pinène, des hydrocarbures, comme le 2-méthyl-octane et les n-nonanes et des alcools aliphatiques.

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

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

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

Comme la plupart des huiles essentielles, celle du Millepertuis aurait des propriétés antiseptiques.

2/ Les naphthodianthrones ^(81,84,85)

Le pigment principal est l'hypéricine (Figure 55), substance de la famille des naphthodianthrones, qui est responsable de la coloration du suc dans les punctuations noirâtres que l'on trouve au bord des pétales et sur les feuilles, sa proportion variant entre 0,06 et 0,15 %. Il est accompagné de composés voisins, comme la pseudohypéricine et dans la plante fraîche, de la protohypéricine et de la pseudoprotohypéricine. La concentration de pseudohypéricine serait deux à trois fois plus importante que celle de l'hypéricine. Ces composés sont responsables de la coloration rouge-orangée des extraits liquides alcooliques de la plante sous l'action de la lumière.

Contrairement à ce qui avait été initialement admis, l'hypéricine ne constitue pas l'un des actifs antidépresseurs majeurs du Millepertuis. Cependant, la plupart des spécialités à base de Millepertuis officinal mises sur le marché sont standardisées par leur contenu en hypéricine.

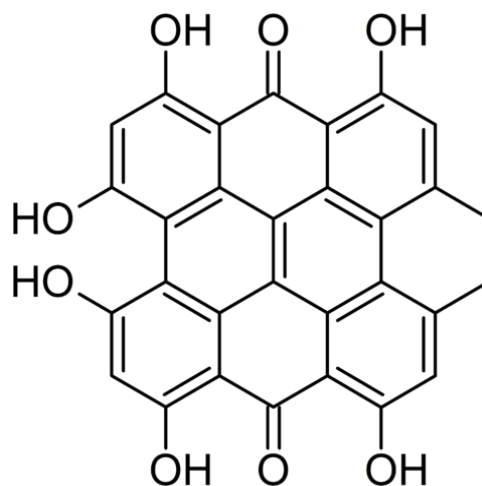


Figure 55 : Hypéricine ⁽⁸⁵⁾

3/ Les dérivés prénylés du phloroglucinol ^(81,84,85)

On retrouve principalement l'hyperforine (2 à 4,5 % ; Figure 56) et l'adhyperforine (0,2 à 1,8 %). Ils se concentrent à maturité dans les fleurs et les fruits. Ces composés sont instables à la lumière et se dégradent en dérivés rouges.

L'hyperforine est actuellement considérée comme le meilleur candidat à l'effet antidépresseur d'*Hypericum perforatum*.

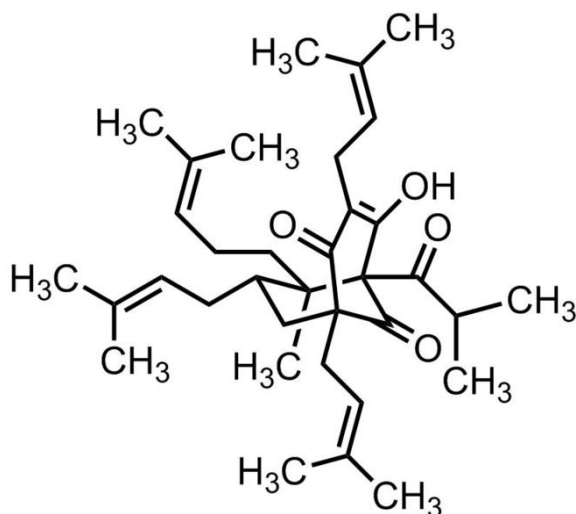


Figure 56 : Hyperforine ⁽⁸⁵⁾

4/ Les flavonoïdes ^(84,85)

La plante contient de 2 à 4 % de flavonols classiques tels que la rutine, l'hypéroside, le quercetol, la quercitrine et l'isoquercitrine et des bisflavones (0,1-0,5 %), comme la 3'-8'' biapigénine et la 3'-8'' biapigénine ou amentoflavone (Figure 57).

Certains de ces composés, et en particulier l'amentoflavone, seraient, en partie au moins, responsables de l'activité antidépressive du Millepertuis.

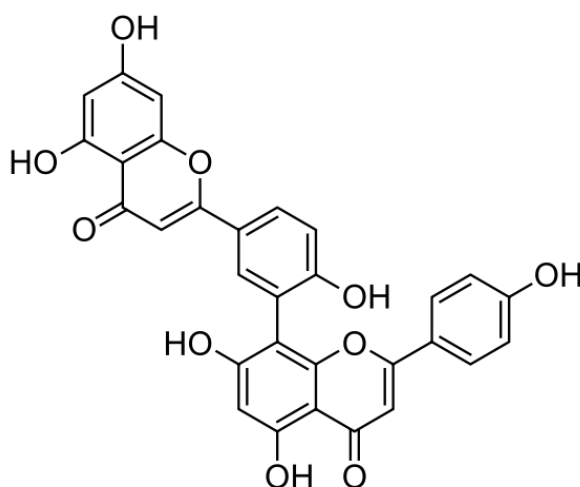


Figure 57 : 3'-8'' biapigénine ou amentoflavone ⁽⁸⁵⁾

5/ Les xanthonés ⁽⁸⁴⁾

Elles ne sont présentes qu'à l'état de trace au niveau des tiges fleuries, il s'agit de la 1,3,6,7-tétrahydroxyxanthone. Cette xanthone a démontré *in vitro* un effet antidépresseur, mais à des doses telles qu'elle ne peut être tenue pour seul responsable de l'activité des préparations à base de Millepertuis. Une synergie d'action n'est pas exclue et, de plus, ces molécules sont souvent douées d'une activité biologique.

VI/ Pharmacologie

1/ Dans la dépression

a/ Mécanisme d'action ^(100,101,102,103,104)

Le mécanisme d'action du Millepertuis n'est pas complètement compris. Pour démontrer les activités pharmacologiques antidépressives de *l'Hypericum perforatum*, des études *in vitro* dans un premier temps et ensuite *in vivo*, sur des modèles d'animaux adéquats à l'aide de tests appropriés, ont été réalisées.

➤ **Études *in vitro***

Rappel : les composés antidépresseurs interfèrent généralement avec les concentrations des neuromédiateurs suivants : noradrénaline, adrénaline et dopamine, par inhibitions enzymatiques ou inhibition de leur recapture.

Il est admis à l'heure actuelle que les extraits hydroalcooliques de Millepertuis inhibent trop modestement les monoamine-oxydases (MAO) et les catéchol-oxy-méthyl-transférases (COMT) pour expliquer par ce biais les propriétés antidépressives de la plante chez l'être humain. Par contre, les extraits hydroalcooliques de Millepertuis inhibent la recapture des neuromédiateurs (sérotonine, dopamine et noradrénaline) au niveau post-synaptique. C'est tout particulièrement le cas de l'hyperforine qui modifie la densité des récepteurs adrénergiques et sérotoninergiques corticaux. Les extraits hydroalcooliques présentent une forte affinité pour les récepteurs gabaergiques. L'hyperforine semble être, là encore, l'un des supports de l'activité.

➤ **Études in vivo**

Les extraits hydroalcooliques secs de Millepertuis sont actifs chez le rongeur sur toute la palette de tests développés pour mettre en évidence des propriétés antidépressives. Ces tests ont confirmé les effets établis au cours d'études cliniques. Plusieurs d'entre eux ont permis de souligner des similitudes d'action entre extraits alcooliques de Millepertuis et certains antidépresseurs de synthèse. Chez le rat, l'extrait de Millepertuis conduit à une diminution des récepteurs β adrénergiques et une augmentation des récepteurs 5-HT₂ de la sérotonine. On observe également une inhibition de la recapture de la sérotonine et de noradrénaline dans le cerveau du rat, ces effets sont accentués par un traitement prolongé, et une réduction de l'immobilité du rat soumis à la nage forcée.

L'activité pharmacologique antidépressive semble être attribuée à une action synergique entre les dérivés du phloroglucinol (hyperforine), qui seraient les plus actifs sur la recapture des neuro-médiateurs, les naphthodianthrones (hypéricine), les ligands des neuropeptides et différents flavonoïdes (hypéroside et amentoflavone).

b/ Études cliniques

À partir des années soixante, de nombreuses études cliniques pratiquées au moyen d'extraits hydroalcooliques ont été réalisées en Allemagne. Elles seront reconnues internationalement au cours des années quatre-vingt-dix et feront l'objet de méta-analyses à partir de 1996. Très peu de plantes médicinales ont fait l'objet d'une telle quantité d'études d'objectivation chez l'être humain ce qui permet aujourd'hui d'en préciser les indications et les effets indésirables. Le Millepertuis serait aussi efficace que les antidépresseurs et il serait plus efficace qu'un *placebo*.

➤ **Méta-analyses** ^(105,106,107,108)

L'équipe de K. Linde s'est livrée en 1996 à un travail d'analyse statistique portant sur une sélection de vingt-trois études. Ce travail regroupe les observations faites sur 1 757 patients. Les auteurs ont conclu que les extraits hydroalcooliques de Millepertuis s'avèrent actifs dans le traitement de certains troubles de l'état dépressif.

H.P. Voltz a également entrepris une méta-analyse qui fut publiée en 1997. Il a retenu quatorze études cliniques. Il conclut, d'une part, que tous les extraits de Millepertuis sont actifs comparés au *placebo*, d'autre part, que lors d'évaluation *versus* antidépresseurs

tricyclique, les extraits de Millepertuis montrent des activités thérapeutiques proches chez des patients atteints de dépression majeure modérée.

Dans une méta-analyse publiée en 1999, H. Kim *et al.* n'ont pris en compte que six études cliniques menées selon une méthodologie rigoureuse avec un syndrome dépressif évalué selon l'échelle de Hamilton. Deux études contre *placebo* mettent en évidence l'activité d'extraits de Millepertuis. Les quatre autres, *versus* molécules de référence, ont montré une équivalence thérapeutique entre 900 mg/j d'extraits hydroalcooliques de Millepertuis et 75 mg/j d'antidépresseurs tricycliques de référence dans le traitement de la dépression majeure modérée.

Une autre analyse, de vingt-neuf essais, a été publiée en 2009, regroupant 5 489 patients. Le dosage journalier du Millepertuis utilisé a varié de 240 à 1800 milligrammes ; dans la plupart des essais, il a été compris entre 500 et 1200 milligrammes par jour. Les antidépresseurs utilisés pour la comparaison étaient la fluoxétine, la sertraline, l'imipramine, le citalopram, la paroxétine, la maprotiline et l'amitriptyline. Ils ont été utilisés au minimum des dosages recommandés. Les résultats ont montré que les extraits de Millepertuis utilisés avaient une efficacité supérieure au placebo chez les patients présentant une dépression majeure et ils ont une efficacité similaire aux antidépresseurs standards. Linde *et al.* ont conclu que le traitement de la dépression légère à modérée avec l'extrait de Millepertuis est justifié, tandis que dans les dépressions sévères, les données étaient insuffisantes pour conclure.

➤ **Essais cliniques** ^(109,110,111,112)

- Essais *versus placebo* :

Une étude multicentrique randomisée et très rigoureuse publiée en 1998 par E. Schrader a été menée en double aveugle *versus placebo*. 162 patients ont été traités durant six semaines avec 500 mg/j d'extrait hydroalcoolique sec. Les résultats : 82 % de patients en rémission à la fin du traitement contre 24 % pour le lot *placebo*. La tolérance du traitement s'avère identique à celle du placebo.

À une dose plus classique, 900 mg/j d'extrait hydroalcoolique sec, et selon les méthodologies les plus strictes, R. Kalb confirme également l'efficacité du traitement pour les sujets atteints de dépressions modérées.

- Essais *versus* imipramine :

M. Philipp et ses collaborateurs ont mené un essai trois bras (extrait hydroalcoolique sec : 1000 mg/j, imipramine : 100 mg/j et *placebo*) en double aveugle, sur 236 patients présentant un trouble isolé de type dépressif majeur de sévérité moyenne pendant huit semaines. Le dépouillement a permis de constater que les patients sous « Millepertuis » rapportent une bien meilleure amélioration de la qualité de vie.

- Essais *versus* fluoxétine :

Après respectivement six et huit semaines de traitement, pour des posologies classiques (fluoxétine : 20 mg/j ; extrait hydroalcoolique de Millepertuis : 800 et 500 mg/j), Harrer et Schrader, les auteurs de deux études cliniques, concluent à des efficacités équivalentes pour traiter des dépressions légères ou modérées.

- Essais *versus* sertraline :

Une très vaste étude clinique randomisée en double aveugle intitulée « Hypericum Depression Trial Study » a été menée au moyen d'extrait hydroalcoolique de Millepertuis, versus sertraline et *placebo*. L'extrait de Millepertuis ne s'est pas avéré plus efficace pour traiter des dépressions majeures qualifiées de modérées que le placebo.

- Essais *versus* ISRS :

Le Millepertuis a été comparé aux inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) dans le traitement des états dépressifs majeurs. La réponse clinique obtenue était similaire entre le Millepertuis et les ISRS. Dans cette étude, la comparaison du Millepertuis à un *placebo* a montré une meilleure réponse au Millepertuis qu'au placebo.

2/ Autres propriétés pharmacologiques

Antivirales ^(113,114)

L'extrait à l'éthanol du Millepertuis pourrait avoir une activité contre le virus de l'hépatite B. En effet, une étude *in vitro* a montré que le Millepertuis entraînait une baisse de la concentration extracellulaire en ADN (acide désoxyribonucléique) du virus de l'hépatite B. L'extrait de Millepertuis diminuait la sécrétion des antigènes HBs et Hbe. Le mécanisme d'action pourrait être l'inhibition de la transcription du virus de l'hépatite B.

L'acide 3-hydroxylaurique est présent dans les extraits chloroformiques du Millepertuis, il aurait une activité contre le virus de l'immunodéficience humaine.

L'hypéricine inhibe *in vitro* les cytomégavirus humains.

Deux essais ont montré des résultats positifs du Millepertuis chez les patients atteints par l'herpès simplex virus génital et labial.

- **Anticancéreuses** ^(115,116)

L'hyperforine, composant du Millepertuis, pourrait être utilisée dans la chimioprévention de l'angiogenèse des tumeurs. En effet, il a été montré que l'hyperforine empêche la prolifération des cellules endothéliales vasculaires sans induire l'apoptose des cellules endothéliales normales. Cet effet ne se fait pas au détriment du système vasculaire existant. L'hypéricine inhibe la migration des polynucléaires et des monocytes, ce qui pourrait conduire à l'inhibition de la libération des facteurs chimiotactiques et à l'inhibition directe des facteurs pro-angiogéniques ciblant l'endothélium vasculaire de la tumeur. Elle bloque l'activation de NF-κB par le TNFα dans les cellules endothéliales, c'est-à-dire l'un des principaux activateurs de l'angiogenèse.

L'hypéricine pourrait être utilisée dans la thérapie photodynamique. Cette thérapie consiste en l'administration dans une tumeur localisée d'un médicament non toxique photosensibilisant.

- **Dans la ménopause** ⁽¹¹⁷⁾

Une étude *versus placebo* a montré l'efficacité de l'association du Millepertuis et de l'actée à grappe noire (*Cimicifuga racemosa*) sur les symptômes climatiques de la ménopause.

- **Cicatrisante** ^(118,119)

Le Millepertuis possède des propriétés cicatrisantes : l'hypéricine est une naphthodianthrone antivirale, l'huile essentielle est photosensibilisante et antiseptique et l'hyperforine est une prénylphloroglucinol antibiotique, anti-inflammatoire et antibactérienne.

- **Aide au sevrage** ⁽¹²⁰⁾

Le Millepertuis pourrait réduire les signes physiques lors du sevrage de l'héroïne. En effet, une expérience menée sur des rats qui ont été rendus dépendants à l'héroïne a montré

que l'administration de Millepertuis permettait de diminuer les symptômes du sevrage. Les crampes abdominales et les vocalisations ont été réduites par les extraits aqueux, hydroalcooliques et alcooliques de Millepertuis lors du sevrage à l'héroïne. La diarrhée est réduite uniquement par les extraits hydroalcooliques et alcooliques de Millepertuis pendant le sevrage de l'héroïne.

- **Autres**⁽¹¹⁹⁾

Le Millepertuis est antihémorragique, utilisé dans l'énurésie des enfants et a des propriétés sédatives par l'intermédiaire de l'hypéricine.

VII/ Usages thérapeutiques

1/ Parties utilisées⁽⁹⁷⁾

La partie employée est la sommité fleurie séchée entière ou fragmentée et récoltée pendant la floraison. Elle est inscrite à la pharmacopée européenne.

2/ Organismes d'évaluation^(80,86)

Il existe différents organismes d'évaluation des plantes en phytothérapie qui ont publié des monographies concernant les usages thérapeutiques des plantes dont notamment celle du Millepertuis. On trouve la Commission E, mise en place par le ministère fédéral allemand de la Santé en 1978, l'ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy), en Europe, créé en 1989 et l'OMS (Organisation mondiale de la santé) mandatée en 1986 pour établir des spécifications internationales sur les plantes médicinales les plus utilisées. Plus récemment, l'HMPC (Herbal Medicinal Products Committee) ou Comité européen des médicaments à base de plantes a été créé par la Directive de 2004 dans l'EMA (Agence européenne du médicament). Il établit des monographies communautaires pour « les plantes médicinales d'usage bien établi dont il évalue la balance-bénéfices-risques dans le cadre des indications retenues » et pour « les médicaments traditionnels à base de plantes ».

3/ Indications et posologies en usage interne

a/ Phytothérapie ^(74,96,121)

Depuis 1986, le Millepertuis est inscrit sur la liste des médicaments à base de plantes, qui peuvent bénéficier d'une AMM accordée sur présentation d'un dossier allégé pour les formes médicamenteuses pour un usage externe. Dans le Journal Officiel du 2 mars 2002, un avis aux fabricants a inscrit la sommité fleurie de Millepertuis par voie orale dans la liste des plantes pouvant bénéficier d'un dossier d'AMM allégé. L'indication retenue pour cet usage est « Traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires »

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 Commission E recommande la prise quotidienne de 2 à 4 grammes par jour de drogue sèche, ce qui correspond à l'usage empirique traditionnel. 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 par jour.

b/ Homéopathie ⁽⁷⁸⁾

Hypericum perforatum est une souche homéopathique principalement utilisée :

- dans tous les traumatismes par écrasement, lacération, piqûres, ou coupure, à l'origine d'une douleur nerveuse. Cela concerne par exemple : l'arrachement d'une dent, l'écrasement des extrémités, une morsure, des blessures par un objet coupant, des piqûres profondes avec une douleur qui s'étend, des douleurs sur des membres amputés, une cicatrice douloureuse, ou une douleur au coccyx (d'origine nerveuse ou suite à une chute). *Hypericum perforatum* est de ce fait également appelé « Arnica des nerfs » ;

- dans les conséquences d'un traumatisme crânien : mal de tête, trouble de la mémoire, trouble du sommeil, vertiges ;
- dans les douleurs d'une intervention chirurgicale ;
- dans les douleurs zostériennes ou post-zostériennes, dans les névralgies faciales ;
- dans les douleurs associées à un épisode dépressif ;
- en cas de poussées répétitives d'herpès ;
- en cas de photosensibilisation, lucite, photodermatoses.

Ce médicament homéopathique est à prendre en dehors des repas, du tabac, du café ou encore de la menthe. Les granules et les doses sont à laisser fondre sous la langue.

- Lors des traumatismes aigus (dents arrachées, coupures...) : *Hypericum perforatum* 15 CH : cinq granules toutes les trente minutes à une heure. Puis espacer les prises avec les améliorations sur une durée d'une semaine environ. Il est également intéressant de prendre en association des granules d'*Arnica montana* ;
- En cas de chronicité : *Hypericum perforatum* 30 CH : cinq granules matin et soir pendant un mois ;
- Dans les conséquences d'un traumatisme crânien ou d'une intervention chirurgicale : *Hypericum perforatum* 30 CH : cinq granules matin et soir pendant un mois. Si les douleurs sont accompagnées d'un épisode dépressif, utilisez plutôt *Hypericum perforatum* 4 à 5 CH ;
- Dans les douleurs zostériennes ou post-zostériennes, dans les névralgies faciales : *Hypericum perforatum* 9 CH : cinq granules trois à quatre fois par jour pendant un mois ;
- Dans les douleurs associées à un épisode dépressif : *Hypericum perforatum* 5 CH : cinq granules trois à quatre fois par jour pendant un mois ;
- En cas de poussées répétitives d'herpès : *Hypericum perforatum* 15 CH : cinq granules toutes les heures dès les sensations de la poussée ;
- En traitement des photosensibilisations, lucites, ou photodermatoses : *Hypericum perforatum* 15 CH : cinq granules toutes les heures (six à huit fois par jour) jusqu'à disparition des signes. Cette souche peut être associée à *Muriaticum acidum* ;

- En prévention des photosensibilisations, lucites, ou photodermatoses : *Hypericum perforatum* 15 CH : cinq granules six à huit fois par jour durant la première semaine de soleil.

On peut également retrouver *Hypericum perforatum* sous forme de teinture mère pour le traitement des manifestations dépressives légères et transitoires : 100 à 200 gouttes par jour.

4/ Indications en usage externe ⁽⁸¹⁾

Les phyto-médicaments à base de Millepertuis peuvent revendiquer des indications suivantes :

- traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes ;
- en cas d'érythème solaire ;
- de brûlures superficielles et peu étendues, d'érythèmes fessiers ;
- comme antalgiques dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx.

5/ À l'officine

a/ En usage interne ^(91,93,94)

En France, nous trouvons, dans les officines, de nombreuses spécialités médicamenteuses à base de Millepertuis.

Nous avons par exemple Arkogélules Millepertuis[®] (Figure 58), laboratoire Arkopharma, qui se présente sous la forme de gélules de 185 milligrammes d'extrait sec hydroalcoolique de Millepertuis. Il est traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et 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. Il est réservé à l'adulte, la posologie est de deux à trois gélules par jour à répartir dans la journée, à prendre avec un grand verre d'eau par voie orale. La prise doit être effectuée de préférence aux mêmes

heures. L'association est déconseillée avec certains médicaments notamment la pilule contraceptive.



Figure 58 : présentation d'Arkogélules Millepertuis® (91)

Le laboratoire Médiflor, du groupe Merck Médication Familiale, propose également, sous le nom de Mildac® (Figure 59), des comprimés d'extrait sec méthanolique de Millepertuis. On trouve des comprimés dosés à 300 milligrammes (posologie d'un à trois comprimés par jour à répartir en trois prises dans la journée) et des comprimés dosés à 600 milligrammes (posologie d'un comprimé de par jour). Son indication dans le RCP est « traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères à transitoires ». L'association est déconseillée avec certains médicaments notamment la pilule contraceptive.



Figure 59 : présentation de Mildac® (93)

Il existe d'autres spécialités commercialisées comme :

- Elusanes Millepertuis[®] (laboratoire Plantes et Médecine) : gélules de 300 milligrammes d'extrait sec hydroalcoolique de Millepertuis. Sa posologie est d'une gélule deux à trois fois par jour.
- Procalmil[®] (laboratoire Arkopharma) : comprimés de 250 milligrammes d'extrait sec hydroalcoolique de Millepertuis. Sa posologie est d'un comprimé matin et soir.
- Prosoft[®] (laboratoire Mayoly Spindler) : comprimés de 300 milligrammes d'extrait sec hydroalcoolique de Millepertuis. Sa posologie est d'un comprimé deux à trois fois par jour.
- Euphypertuis[®] (laboratoire Bayer Sante Familiale) : comprimés de 500 milligrammes d'extrait sec quantifié de sommité fleurie. Sa posologie est d'un comprimé par jour.

Quelques noms de spécialités commercialisées à l'étranger : Milperinol[®] (Belgique), Hyperiplant[®] (Suisse), Neuroplant[®] (États-Unis), Jarsin[®] (Allemagne, États-Unis, Suisse).

b/ En usage externe ^(90,92,94)

Fabriqué par Boiron, Cicaderma[®] pommade (Figure 60) est un topique utilisé dans les plaies, les brûlures superficielles de faible étendue et les piqûres d'insectes. Il est composé d'*Hypericum perforatum* associé à *Achillea millefolium* et *Calendula officinalis*. Sa posologie est une application deux à trois fois par jour après avoir soigneusement nettoyé la peau. La durée du traitement ne doit pas dépasser 1 semaine. L'exposition au soleil des zones imprégnées de Cicaderma[®] est à éviter, car il y a risque de photosensibilisation.



Figure 60 : présentation de Cicaderma[®] ⁽⁹⁰⁾

On trouve également l'*Hypericum perforatum* dans certains produits cosmétiques et diététiques. Par exemple, Phytosun arômes Millepertuis (Figure 61), fabriqué par Omega Pharma, est un extrait lipidique issu de la macération des extrémités fleuries du Millepertuis dans l'huile végétale de tournesol. Il est idéal en friction pour détendre les muscles, calme les rougeurs, les épidermes irrités par les coups de soleil ou le froid et adoucit, assouplit, protège des agressions extérieures et aide à la cicatrisation.



Figure 61 : présentation de Phytosun arômes Millepertuis ⁽⁹²⁾

6/ Préparations ^(18,35)

a/ Infusion

L'infusion de la plante entière est calmante, antidépressive, digestive, anti diarrhéique et balsamique. Pour réaliser une infusion, il faut d'abord faire sécher rapidement les bourgeons et les sommités fleuries à l'ombre et les conserver dans des sachets de papier ou des bocaux. Les bourgeons et les fleurs séchés restent actifs pendant environ neuf mois. On peut ensuite infuser quinze à trente grammes de plante sèche dans un litre d'eau bouillante pendant dix minutes. Prenez trois tasses par jour entre les repas.

Il est possible également de l'utiliser sous forme de vin. Il faut laisser macérer trente à cinquante grammes de feuilles dans un litre de vin rouge, blanc ou rosé avec cent grammes de sucres pendant une quinzaine de jours. Prenez deux verres à liqueur par jour entre les repas.

b/ Huile de Millepertuis

L'huile « rouge » de Millepertuis cicatrise et aseptise les plaies, soigne les brûlures, les coups de soleil et les érythèmes. En massage, elle soulage les crampes et les névralgies. La feuille fraîche de Millepertuis doit être râpée et mise à macérer pendant environ six semaines, dans de l'huile d'olive, exposée au soleil dans un récipient clos. Le macérât va prendre une teinte orange à rouge foncé. Ce changement de coloration est dû à la réaction de dégradation de l'hyperforine et de l'adhyperforine en dérivés de couleur rouge sous l'effet de la lumière. Il faut ensuite filtrer et garder à l'abri de la lumière.

VIII/ Statut juridique en France ^(95,96,97)

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

« Attention, risque d'interaction médicamenteuse. L'association de cette préparation de Millepertuis à d'autres médicaments peut entraîner une diminution de leur efficacité. A l'inverse, une interruption brutale de la prise de Millepertuis peut majorer la toxicité de ces médicaments. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien. »

Le Journal Officiel du 2 mars 2002 précise que la notice des médicaments à base de Millepertuis, disponibles sans ordonnance, doit contenir 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 ». La notice précise également « Ne pas dépasser quinze jours de traitement sans avis médical ».

Le Millepertuis est inscrit à la sixième édition de la Pharmacopée européenne. En France, il est une plante médicinale qui relève du monopole pharmaceutique. Les produits à base de poudre ou d'extrait de Millepertuis à consommer par voie orale peuvent être vendus hors prescription médicale et ne peuvent, théoriquement, être vendus qu'en pharmacie.

IX/ Effets indésirables et toxicité

1/ Effets indésirables ^(30,31,98,99)

Les effets indésirables du Millepertuis sont rares. Dans de nombreux essais *versus placebo*, leur fréquence n'est pas plus importante dans les groupes traités par le Millepertuis que dans les groupes témoins. Ils concernent 2 à 3 % des patients et lorsqu'ils ont été constatés, ils sont mineurs. Les effets indésirables les plus fréquents sont les symptômes gastro-intestinaux (0,5 à 1 %), les réactions allergiques mineures (0,5 %), la sensation de fatigue et les maux de tête (0,4 à 1 %), mais aussi la sédation, l'inquiétude ou l'anxiété, les vertiges, et la sécheresse buccale. Le Millepertuis est généralement bien toléré aux doses recommandées. Ces taux sont analogues à ceux relevés avec les *placebos* et très inférieurs à ceux enregistrés pour les antidépresseurs de synthèse lors des études comparatives.

2/ Grossesse et allaitement ^(98,99)

En l'absence de données scientifiques, l'ESCOP recommande aux femmes enceintes ou qui allaitent de ne pas utiliser le Millepertuis sans avis médical préalable. En effet, 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.

3/ Utilisation du Millepertuis chez les moins de 18 ans ⁽⁸⁶⁾

En Allemagne, les extraits de Millepertuis sont autorisés et fréquemment utilisés chez les adolescents âgés de plus de 12 ans dans le traitement des troubles dépressifs légers à

modérés. Mais, le projet de monographie de l'HMPC ne recommande pas l'usage du Millepertuis chez les moins de 18 ans.

4/ Toxicité

a/ Phototoxicité ^(22,99)

Des études ont montré l'absence de propriétés photosensibilisantes aux posologies usuelles. Cependant, des cas de photosensibilisation sont possibles surtout chez les sujets à peau claire car l'hypéricine est un photosensibilisant. Cet effet se traduit par des inflammations de type « léger coup de soleil » des parties du corps exposées. Il faut donc limiter l'exposition au soleil pendant la durée du traitement ou de couvrir les zones exposées.

b/ Chez l'animal ⁽¹⁾

Par contre dans le domaine vétérinaire, l'évaluation toxicologique est toute différente.

Après avoir consommé du foin contenant du Millepertuis ou des parties aériennes directement dans les prés, les animaux à pelage clair ou taché de blanc, comme les moutons ou les bovins, développent une photosensibilisation primaire après exposition au soleil connue sous le nom d'hypéricisme, signalée déjà en France en 1861 par Pangoué, puis aux États-Unis et en Tunisie. Les symptômes de l'intoxication se caractérisent par des œdèmes et des érythèmes aux endroits où le pelage est absent, surtout au niveau de la tête (paupières, oreilles) avec atteinte du système nerveux centrale, mais aussi périphérique, la température corporelle augmentant nettement. Une photosensibilisation de ces zones cutanées peu pigmentées, avec inflammation, a même été observée chez une race de moutons à tête noire. La prévention et le traitement consistent donc à éviter la consommation de fourrage contenant du Millepertuis suivi d'une exposition à la lumière jusqu'à la guérison des parties cutanées lésées, la cicatrisation peut être accélérée par la pommade au zinc et à l'huile de foie de morue (vitamine A).

En Amérique du Nord, le Millepertuis a été introduit à l'origine comme plante médicinale, mais celui-ci est devenu une herbe dangereuse pour le bétail. En raison de cette toxicité, environ deux millions d'hectares de pâturages ont dû être abandonnés jusqu'en 1940. Des intoxications animales ont été aussi rapportées en Nouvelle-Zélande, en Australie et en

Inde. D'autres espèces d'*Hypericum*, comme *H. aethiopicum*, *H. revolutum*, *H. japonicum* ou *H. hyssopifolium* conduisent également à des photosensibilisations animales. Les moutons, les bovins et les chevaux sont concernés.

X/ Interactions médicamenteuses

Le Millepertuis a la capacité de réduire la biodisponibilité systémique de nombreux médicaments. Plusieurs études *in vitro* ont montré que les extraits de Millepertuis sont des inducteurs de deux systèmes enzymatiques : les cytochromes P-450 (isoforme 3A4) et les P-glycoprotéines membranaires. Ces systèmes enzymatiques contrôlant l'élimination d'un bon nombre de médicaments majeurs, des précautions sont nécessaires afin de prévenir les interactions.

L'AFSSAPS déconseille d'associer le Millepertuis à certains traitements médicamenteux afin d'éviter une interaction pouvant se traduire par une baisse de l'efficacité des médicaments associés.

1/ Associations contre-indiquées ⁽⁸⁾

- Antivitamines K

Le Millepertuis est contre-indiqué avec les antivitamines K (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, il ne faut pas interrompre brutalement la prise de Millepertuis, mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du Millepertuis.

- **Anticonvulsivants métabolisés**

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.

- **Digoxine**

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, il ne faut pas interrompre brutalement la prise de Millepertuis, mais contrôler les concentrations plasmatiques de la digoxine avant puis après l'arrêt du Millepertuis.

- **Estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs**

Le Millepertuis est contre-indiqué avec les estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs. 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).

- **Immunosuppresseurs**

Le Millepertuis est contre-indiqué avec les immunosuppresseurs. 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).

- **inhibiteurs de protéase**

Le Millepertuis est contre-indiqué avec les inhibiteurs de protéase. 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, il ne faut pas

interrompre brutalement la prise de Millepertuis, mais contrôler les concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéase avant puis après l'arrêt du Millepertuis.

- **Inhibiteurs de tyrosine kinase**

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.

- **Irinotécan**

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.

- **Théophylline**

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).

- **Vérapamil**

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.

2/ Associations déconseillées ⁽⁸⁾

- **Carbamazépine**

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

- **Cyprotérone**

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.

- **Dronédarone**

Le Millepertuis est déconseillé avec la dronédarone (antiarythmique), il entraîne une diminution du métabolisme de la dronédarone avec pour conséquence une diminution importante des concentrations de dronédarone, sans modification notable du métabolite actif.

- **Ivabradine**

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

- **Simvastatine**

Le Millepertuis est déconseillé avec la simvastatine, il entraîne une augmentation du métabolisme hépatique de la simvastatine avec pour conséquence une diminution de l'efficacité de l'hypocholestérolémiant.

- **Télithromycine**

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.

- **Ulipristal**

Le Millepertuis est déconseillé avec l'ulipristal (ELLAONE®), il entraîne une augmentation du métabolisme hépatique de l'ulipristal avec pour conséquence une diminution de l'effet de l'ulipristal.

3/ Associations faisant l'objet d'une précaution d'emploi ⁽⁸⁾

IMAO A et non sélectifs, ISRS, linézolide

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. Il faut une surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

Propafénone

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

4/ Associations à prendre en compte ⁽⁸⁾

IPP

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.

Midazolam

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.

CONCLUSION

Répartie dans le monde entier, les familles des Hypéricacées et des Clusiacées jouent un rôle très important dans les populations locales en médecine traditionnelle.

Néanmoins, les principales espèces de ces familles ne jouissent pas d'une grande notoriété dans les pratiques de la médecine moderne. En effet, seul *l'Hypericum perforatum* est utilisé pour ses effets bénéfiques dans les dépressions légères à modérées, ainsi qu'en usage local dans le traitement des blessures, des brûlures et des douleurs musculaires.

Cependant, selon de récentes études de nouvelles indications des espèces du genre *Hypericum*, *Cratoxylum*, *Vismia* et *Harungana* pourront être établies dans les années à venir. En effet ces dernières possèdent de nombreuses propriétés, certaines sont antivirales, anticancéreuses et antibactériennes.

Nous pouvons conclure que les Hypéricacées et les Clusiacées ne sont pas à oublier, car leurs propriétés sont source de traitements d'avenir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Frohne, D., Pfander, H. & Anton, R., 2009. *Plantes à risques*. Lavoisier, Paris, 460 p.
2. Botineau, M., 2010. *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs*. Lavoisier, Paris, 1333 p.
3. Judd, W., Campbell, C., Kellogg, E. & Stevens, P., 2002. *Botanique systématique : une perspective phylogénétique*. De Boeck Université, 488 p.
4. Romagnesi, H. & Weill, J., 1986. *Fleurs sauvages de France et des régions limitrophes*. Bordas, Paris, 500 p.
5. www.mobot.org/
6. Weill, G., 1903. *Recherche histologique sur la famille des Hypéricacées*. Thèse de Doctorat d'État, Paris, 185 p.
7. Baillon, H., 1891. *Dictionnaire de botanique-Tome III*. Hachette, Paris, 756p.
8. Thesaurus des Interactions médicamenteuses. AFSSAPS. Juin 2011.
9. Heywood, V., 1996. *Les plantes à fleurs : 306 familles de la flore mondiale*. Nathan, Paris, 86 p.
10. Baillon, H., 1877. *Histoire des plantes. Monographie des Myrtacées, Hypéricacées, Clusiacées, Lythariacées, Onagrariacées et Balanophoracée*. Hachette, Paris, 523p.
11. Fournier, P., 2000. *Les quatre flores de France*. Dunod, Paris, 453 p.
12. Le Maout, E. & Decaisne, J., 1868. *Traité général de botanique descriptive et analytique*. Firmin-Didot frères, fils et Cie, Paris, 746 p.
13. botanique.univ-lyon1.fr/
14. Angiosperm Phylogeny Group, 2009. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society* **161**, 105-121.
15. www.tropicos.org/
16. www.tela-botanica.org/
17. www.plantes-botanique.org/
18. Debuigne, G. & Couplan, F., 2006. *Petit Larousse des plantes qui guérissent: 500 plantes*. Larousse, Paris, 895 p.
19. de Lanessan, J., 1886. *Les Plantes utiles des colonies françaises*. Impr. Nationale, Paris, 1004 p.
20. Kubitzki, K., Bayer, C. & Stevens P. F., 2007. *Flowering Plants: Eudicots*. Springer, Berlin, 509 p.
21. Encyclopédie Universalis.
22. Brockmoller, J., Reum, T., Bauer, S., Kerb, R., Hubner, W.D. & Roots, I., 1997. Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. *Pharmacopsychiatry* **2**, 94-101.
23. Emberger, L., 1960. *Les végétaux vasculaires Tome II*. Masson et C. édit., Paris, 1539 p.
24. Planchon, G. & Collin, E., 1896. *Les drogues simples d'origine végétale - Tome 2*. O. Doin, Paris, 300 p.
25. Simpson, M., 2010. *Plant Systematics*. Academic Press, Oxford, 740p.
26. Taylor, W.C., Nuangnaowarat, W. & Mahabusakam, W., 2006. Xanthone derivatives from *Cratoxylum cochinchinense* roots. *Phytochemistry* **67**, 470-474.
27. Boonsri, S., Karalai, C., Ponglimanont, C., Kanjana-opas, A. & Chantrapromma, K., 2006. Antibacterial and cytotoxic xanthones from the roots of *Cratoxylum formosum*. *Phytochemistry* **67**, 723-727.
28. Abbayes, H., Chadeaud, M., DeFerré, Y., Feldmann, J., Gausson, H., Grassé, P., Leredde, M., Ozenda, D. & Prevot, A., 1963. *Botanique : anatomique-cycles évolutifs systématique*. Masson et C. édit., Paris, 1039 p.
29. http://www.nzflora.info/factsheet/Taxon/Hypericum_humifusum.html

30. Ernest, E., 1999. Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet* **354**, 2014-2016.
31. Woelk, H, Burkard, G. & Grunwald, J., 1994. Benefits and risks on the *Hypericum* extract LI 160: drug monitoring study with 3250 patients. *J. Geriatr. Psychiat. Neurol.* **7**, 34-38.
32. Spichiger, R., 2002. *Botanique systématique des plantes à fleurs: une approche phylogénétique nouvelle des Angiospermes des régions tempérées et tropicales*. PPUR presses polytechniques, Lausanne, 413p.
33. Dupont, F. & Guignard, J-L., 2007. *Botanique : systématique moléculaire*. Elsevier Masson, 285 p.
34. Cronquist, A., 1988. *The evolution and classification of flowering plants*. The New York Botanical Garden Second Edition, 555 p.
35. Debuigne, G. & Couplan, F., 2009. *Petit Larousse Des Plantes Médicinales*. Larousse, Paris, 383 p.
36. www.nzflora.info/factsheet/Taxon/Hypericum_mutilum.html
37. www.nzflora.info/factsheet/Taxon/Hypericum_calycinum.html
38. www.floredeguyane.piwigo.com/
39. www.wikipedia.com
40. www.natureloveyou.sg/Cratoxylum%20cochinchinense/main.html
41. 131.230.176.4/cgi-bin/dol/dol_terminal.pl?taxon_name=Hypericaceae&rank=family
42. Anderson, E.F., 1986. Ethnobotany of Hill Tribes of Northern Thailand. II. Lahu Medicinal Plants. *Economic Botany* **40**, 442-450.
43. Harrison, L., 1998. Triterpenoid and xanthone constituents of *Cratoxylum cochinchinense*. *Phytochemistry* **50**, 471-476.
44. Pearce, K.G., Amen, V.L. & Jok, S., 1987. An ethnobotanical study of an iban community of the Pantu sub-district, Sri Aman, Division 2, Sarawak. *The Sarawak Museum Journal* **58**, 193-270.
45. Burkill, I., 1966. *A Dictionary of the economic products of the Malay Peninsula, 2nd ed.* Ministry of Agriculture and Co-Operatives, Malaysia, 2444 p.
46. Liberty H. Bailey, 1976. *Hortus Third : A concise dictionary of plants cultivated in the United States and Canada*. Macmillan Publishing Co., New York, 1290 p.
47. Mabberley, D., 1998. *The Plant-Book., 2nd edition*. Cambridge University Press, Cambridge, 858 p.
48. Rojas, J., Buitrago, A., Rojas L., Morales, A., Lucena, M. & Baldovino, S., 2011. Essential oil composition and antibacterial activity of *Vismia baccifera* fruits collected from Mérida, Venezuela. *Natural product communications* **6**, 699-700.
49. www.rainforestconservation.org/
50. <http://garden-frenzy.blogspot.fr/2010/12/cratoxylum-maingayi.html>
51. von Reis, S. & Lipp, F.J.Jr., 1982. *New plant sources for drugs and foods from the New York Botanical Garden Herbarium*. Harvard University Press, Harvard, 363 p.
52. Barrett, B., 1994. Medicinal plants of Nicaragua's Atlantic coast. *Economic Botany* **48**, 8-20.
53. Willis, J., 1973. *A Dictionary of the Flowering Plants and Ferns., 8th ed.* Cambridge University Press, Cambridge, 1245 p.
54. Morton, J. F., 1981. *Atlas of Medicinal Plants of Middle America, Bahamas to Yucatan*. Charles C. Thomas, Springfield, 1420 p.
55. www.wipo.int/patentscope/fr/
56. de Moura, D., de A. Silva, J., Ohana, D., De Mendonça, M., Ferreira, J. & Amaral, A., 2008. Histological study of the leaf, bark and fruit of *Vismia cayennensis*. *International Journal of Botany* **4**, 321-325.
57. Iwalewa, E.O., Omisore, N.O., Adewunmi, C.O., Gbolade, A.A., Ademowo, O.G., Nneji, C., Agboola, O.I. & Daniyan, O.M., 2008. Anti-protozoan activities of *Harungana madagascariensis* stem bark extract on trichomonads and malaria. *Journal of Ethnopharmacology* **117**, 507-511.
58. Iwalewa, E., Suleiman, M., Mdee, L. & Eloff, J., 2007. Antifungal and antibacterial activities of six different extracts of *Harungana madagascariensis* stem bark. *Planta Medica* **73**, 890.

59. Okoli, A. S., Okeke, M. I., Iroegbu, C. U. & Ebo, P. U., 2002. Antibacterial activity of *Harungana madagascariensis* leaf extracts. *Phytotherapy Research* **16**, 174–179.
60. Iwalewa, E.O., Naidoo, V., Balga, V. & Eloff, J.N., 2009. Nitric oxide producing effect of six extracts from *Harungana madagascariensis* Lam. ex Poiret (Guttiferae) stem bark. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* **3**, 14-21.
61. Sofowora, A., 1982. *Medicinal plants and traditional medicine in Africa*. Wiley, 256 p.
62. Adeneye, A., Olagunju, J.A., Benebo, A.S., Elias, A.S., Adisa, A.O., Idowu, B.O., Oyedeji, M.O., Isioye, E.O., Braimoh, O.B., Oladejo, O.O. & Alana, E.O., 2008. Nephroprotective effects of the aqueous root extract of *Harungana madagascariensis* (L.) in acute and repeated dose acetaminophen renal injured rats. *International Journal of Applied Research in Natural* **1**, 6-14.
63. Gill, L.S., 1992. *Ethnomedical uses of plants in Nigeria*. Uniben Press, Benin, 130 p
64. Beentje, H.J., 1994. *Kenya trees, shrubs and lianas*. National Museums of Kenya, 722 p.
65. Coates-Palgrave, K., 2002. *Trees of southern Africa*. Struik Publishers, 1212 p.
66. Dalziel, J. 1948. *The useful plants of West Tropical Africa*. Crown Agents, London, 612 p.
67. Weiss, E. A., 1979. Some Indigenous plants used domestically by East African coastal fishermen. *Economic Botany* **33**, 35-51.
68. Perrot, E. & Paris, R., 1971. *Les plantes médicinales*. Presses universitaires de France, Paris, 245 p.
69. Ruiz, H. 1998. *The journals of Hipólito Ruiz*. Timber Press, Portland, 357 p.
70. Antúnez de Mayolo, K.K., 1989. Peruvian Natural Dye Plants. *Economic Botany* **43**, 181-191.
71. Ford, K.C., 1975. *Las Yervas de la Gente: A Study of Hispano-American medicinal plants*. University of Michigan Press, Ann Arbor, 437 p.
72. Berlin, B., Breedlove, D. E. & Raven, P. H., 1974. *Principles of Tzeltal plant classification: An introduction to the botanical ethnography of a Mayan-speaking people of Highland Chiapas*. Academic Press, New York, 660 p.
73. www.missouribotanicalgarden.org/
74. Millepertuis : premières AMM allégées. La revue Prescrire. Décembre 2002, 22, 821.
75. www.aujardin.info/
76. www.truffaut.com/
77. www.plantes-et-design.com/
78. www.pharmaciengiphar.com/
79. Gaster B. & Holroyd J. 2000. St John's wort for depression, a systematic review. *Arch Intern Med* **160**, 152-6.
80. www.passeportsante.net/
81. Potherat, J. & Fontanel, D. Le Millpertuis. *La lettre de Phytothérapie* **2**, 1-5.
82. Bombardelli, E & Morazzoni, P., 1995. *Hypericum perforatum*. *Fitoterapia* **66**, 583-600.
83. www.nzflora.info/factsheet/Taxon/Hypericum_perforatum.html
84. Iteipmai. Millepertuis *Hypericum perforatum* L., Chemillé, Iteipmai publications, 1998.
85. Fourasté, I., 2005. *Le Millepertuis : Hypericum perforatum L. : Clusiaceae*. Institut Klorane, 10 p.
86. Bruneton J., 2009. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 4^e édition*. Editions Tec & Doc, Paris, 1269 p.
87. Southwell, I. & Bourke, C., 2001. Seasonal variation in hypericin contents of *Hypericum perforatum* L. (St John's wort). *Phytochemistry* **56**, 437-441.
88. Filière des plantes médicinales biologiques du Québec, 2007. *Le Millepertuis commun, Guide de production sous régie biologique*. Magog, 17 p.
89. Iteipmai. Technique de production Millepertuis, Chemillé, Iteipmai publications, 2000.
90. www.boiron.pl/
91. www.arkopharma.fr/
92. www.omega-pharma.fr/

93. www.laboratoire-mediflor.fr/
94. www.vidalofficine.fr/
95. Journal Officiel n° 23, 27 janvier 2001, p 1469.
96. Journal Officiel n° 52, 2 mars 2002, 4049-4051.
97. Pharmacopée Européenne., Strasbourg, sixième édition, tome 2, 2607-2608.
98. Hammerness, P., Basch, E., Ulbricht, C., Barrette, E., Foppa, I., Basch, S., Bent, S., Boon, H. & Ernst, E., 2003. St John's wort : A systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. *Psychosomatics* **44**, 271-282.
99. Bruneton, J., 2002. *Phytothérapie. Les données de l'évaluation*. Editions Tec & Doc , Paris, 242 p.
100. Chatterjee, S.S., Bhattacharya, S.K., Wonnemann, M., Singer, A. & Müller, W.E., 1998. Hyperforin as a possible antidepressant component of *Hypericum* extracts. *Life Sci.* **63**, 499-510.
101. Müller, W.E., Singer, A., Wonnemann, M., Hafner, U., Rolli, M. & Schäfer, C., 1998. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of *Hypericum* extract. *Pharmacopsychiatry* **31**, 16-21.
102. Butterweck, V., 2003. Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known? *CNS Drugs* **17**, 539-562.
103. Morel, J-M., 2005. Phytothérapie et troubles psychiatriques : possibilités d'application avec le Millepertuis. *La Phytothérapie Européenne* **25**, 8-14.
104. Rodríguez-Landa, J.F. & Contreras C.M., 2003. A review of clinical and experimental observations about antidepressant actions and side effects produced by *Hypericum perforatum* extracts. *Phytomedicine* **10**, 688-699.
105. Linde, K., Berner, M. & Kriston, L., 2009. St John's wort for major depression. *The Cochrane Library* **4**, 1-103.
106. Linde, K., Ramirez, G., Mulrow, C., Pauls, A., Weidenhammer, W. & Melchart, D., 1996. St John's wort for depression-an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* **313**, 253-258.
107. Kim, H.L., Streltzer, J., Goebert, D., 1999. St. John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials. *J Nerv Ment Dis.* **187**, 532-8.
108. Volz, H.P., 1997. Controlled clinical trials of *Hypericum* extracts in depressed patients-an overview. *Pharmacopsychiatry.* **30**, 72-6.
109. Rahimi, R., Nikfar, S. & Abdollahi, M., 2009. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* **33**, 118-127.
110. Kalb, R., Trautmann-Sponsel, R.D. & Kieser, M., 2001. Efficacy and tolerability of *Hypericum* extract WS 5572 versus placebo in mildly to moderately depressed patients. A randomized double-blind multicenter clinical trial. *Pharmacopsychiatry* **34**, 96-103.
111. Harrer, G., Schmidt, U., Kuhn, U. & Biller, A., 1999. Comparison of equivalence between the St. John's wort extract LoHyp-57 and fluoxetine. *Arzneimittelforschung* **49**, 289-296.
112. Schrader, E., 2000. Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. *Int Clin Psychopharmacol* **15**, 61-8.
113. Pang, R., Tao, J., Zhang, S., Zhu, J., Yue, X., Zhao, L., Ye, P. & Zhu, Y., 2010. *In vitro* Anti-Hepatitis B Virus effect of *Hypericum perforatum* L. *J Huazhong Univ Sci Technol.* **30**, 98-102.
114. Maury, W., Price, J., Brindley, M., Oh, C., Neighbors, J., Wiemer, D., Wills, N., Carpenter, S., Hauck, C., Murphy, P., Widrlechner, M., Delate, K., Kumar, G., Kraus, G., Rizshsky, L. & Nikolau B., 2009. Identification of light-independent inhibition of human immunodeficiency virus-I infection through bioguided fractionation of *Hypericum perforatum*. *Virology Journal* **6**, 1-12.

115. Lorusso, G., Vannini, N., Sogno, I., Generoso, L., Garbisa, S., Noonan, D. & Albini, A., 2009. Mechanisms of hupoforin as an anti-angiogenic angioprevention agent. *European journal of cancer* **45**, 1474-1484.
- 116 Karioti, A. & Bilia, A., 2010. Hypericins as potential leads for news therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.* **11**, 562-594.
- 117 Chung, D., Kim, H., Park, K., Jeong, K., Lee, Y., Hur, S., Cho, M., Lee, B., Bai, S., Kim, C., Cho, S., Hwang, J. & Park J., 2007. Black Cohosh and St. John's Wort (GYNO-Plus[®]) for climacteric symptoms. *Yonsei Medical Journal* **48**, 289-294.
118. Busser, C. & E., 2005. Les plantes des Vosges Médecine et traditions populaires. *La Nuée Bleue*, 160-162.
119. Demarque, D., Jouanny, J., Poitevin, B. & Saint-Jean, Y., 1993. Pharmacologie et matière médicale homéopathique. *Sainte Foy lès Lyon, Boiron*, 207-208.
120. Subhan, F., Khan, N. & Sewell, R. 2009. Adulterant Profile of Illicite Street Heroine and Reduction of its precipitated physical dependance withdrawal syndrome by extracts of St John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Phytother. Res.* **23**, 564-571.
121. Viguet Poupelos, J., 2004. Millepertuis. Deuxièmes journées de l'AFSSAPS.
122. Adeneye, A., Olagunju, J.A., Elias, S.O., Olatunbosun, D.O., Mustafa, A.O., Adeshile, O.I., Ashaolu, A.O., Laoye, T.A., Bamigboye, A.O. & Adeoye, A.O., 2008. Protective activities of the aqueous root extract of *Harungana madagascariensis* in acute and repeated acetaminophen hepatotoxic rats. *International Journal of Applied Research in Natural Products* **1**, 29-42.

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2011/2012

Nom : FLAMENT
Prénom : François

Titre de la thèse : Les Hypéricacées et les Clusiacées médicinales

Mots-clés : Hypéricacées - Clusiacées - *Hypericum* - *Harungana* - *Visma* - *Cratoxylum* - Millepertuis - *Hypericum perforatum* - hyperforine – hypéricine - culture - interactions.

Résumé : Ce travail étudie la famille des Hypéricacées et des Clusiacées et plus particulièrement le Millepertuis.

La première partie concerne l'ensemble des deux familles et développe la classification, l'anatomie ainsi que la description et l'utilisation de différents genres de ces deux familles.

La dernière partie de cette étude traite de l'espèce *Hypericum perforatum*. Elle développe principalement sa culture, sa composition chimique, ses utilisations en thérapeutique, ses effets indésirables et ses interactions médicamenteuses.

Membres du jury :

Président : DUPONT Frédéric, Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : COURTECUISSÉ Régis, Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : DELEU Martin, Pharmacien