Activité anxiolytique de molécules d'origine naturelle: contribution à l'étude du kawa, du millepertuis et de l'eschscholtzia

Ségolène Frantz

▶ **To cite this version:**

Ségolène Frantz. Activité anxiolytique de molécules d'origine naturelle: contribution à l'étude du kawa, du millepertuis et de l'eschscholtzia. Sciences pharmaceutiques. 2001. hal-01733539

HAL Id: hal-01733539
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733539

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Ph N 2001/63
Double

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY I

2001

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

DB 2589

Activité anxiolytique de molécules d'origine naturelle : Contribution à l'étude du Kawa, du Millepertuis et de l'Eschscholtzia.

THESE

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 octobre 2001

Pour obtenir

Le Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Par

FRANTZ Ségolène

Née le 26 août 1974 à Nancy (54)

MEMBRES DU JURY

Président:	Monsieur F. MORTIER	Professeur
Juges:	Madame A. GRAVOULET	Pharmacien
	Madame V. EGUETHER	Pharmacien

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY I

2001

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Activité anxiolytique de molécules d'origine naturelle : Contribution à l'étude du Kawa, du Millepertuis et de l'Eschscholtzia.

THESE

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 octobre 2001

Pour obtenir

Le Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Par

FRANTZ Ségolène

Née le 26 août 1974 à Nancy (54)

MEMBRES DU JURY

Président:	Monsieur F. MORTIER	Professeur
Juges:	Madame A. GRAVOULET	Pharmacien
	Madame V. EGUETHER	Pharmacien

BU PHARMA-ODONTOL
D 104 055972 0

FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY I

Membres du personnel enseignant

Doyen : Mme Chantal FINANCE
Vice Doyen : Mme Anne ROVEL

DOYENS HONORAIRES

M. BERNANOSE André
M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mle BESSON Suzanne
Mle GIRARD Thérèse
M. LECTARD Pierre
M. MARTIN Jean-Armand
M. MIRJOLET Marcel
M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEUR EMERITE

M. HOFFMAN Maurice
M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie Clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie
M.	AULAGNER Gilles	Pharmacie Clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie fondamentale et clinique, Biotechnologies
Mle	BATT Anne Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean Claude	Santé publique
M.	BONALY Roger	Biochimie microbienne
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie Cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Microbiologie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Biomathématiques, Biophysique et Audioprothèse
Mle	GALTEAU Marie Madeleine	Biochimie
M.	HENRY Max	Biologie végétale
M.	JACQUE Michel	Pharmacodynamie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie – Orthopédie – M.A.D.
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Physico-chimie appliquée à la formulation pharmaceutique
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique et Bromatologie
M.	REGNOUF DE VAINS Jean Bernard	Chimie Thérapeutique
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie - Parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie - Immunologie
M.	SIEST Gérard	Chimie Biologique
M.	SIMON Jean Michel	Droit et Economie de la Santé
M.	VIGNERON Claude	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - Virologie
M.	BONNEAUX François	Chimie Thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacodynamie
M.	CHEVIN Jean Claude	Chimie minérale
M.	CHILLON Jean Marc	Pharmacologie
M.	COLLIN Jean François	Pôle européen
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	GBM - Hématologie
M.	FERRARI Luc	Biochimie
Mle	FONS Françoise	Biologie Végétale et Mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie Clinique
Mme	HASENFRATZ-SAUDER Marie Paule	Biologie Végétale
Mle	HINZELIN Françoise	Biologie végétale et Pharmacognosie
M.	HUMBERT Thierry	Interactions moléculaires
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
M.	JORAND Frédéric	Santé et Environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie Galénique
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LETOT Michèle	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
Mme	LIVERTOUX Marie Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Communication
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean Louis	Chimie Thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	POCHON Marie France	Chimie analytique
Mme	ROVEL Anne	Histologie - Physiologie
M.	VISVIKIS Athanase	Toxicologie
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie Cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie - immunologie
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacodynamie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratiques officinales

PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

Ð'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A notre président de Thèse,

Monsieur le Professeur F. MORTIER

Professeur de Pharmacologie

Merci d'avoir accepté la présidence de cette thèse
Merci pour vos conseils et votre disponibilité
Trouvez ici tous mes remerciements et ma reconnaissance.

A nos juges,

Mesdames A. GRAVOULET et V. EGUETHER

Docteurs en Pharmacie

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury,
Merci d'avoir porté un jugement sur ce travail
Recevez l'expression de ma plus vive reconnaissance

A mes parents ,

qui m'ont soutenue, encouragée et supportée pendant toutes mes études.

A mes grands- mères,

qui m'ont encouragée.

A mes grands- pères,

qui seraient fières de moi.

A tous mes amis,

pour les moments que nous avons passé ensemble et ceux à venir, malgré les chemins qui vont nous séparer.

A Stéphane,

pour m'avoir soutenue.

A- INTRODUCTION 6

B- ANXIETE 9

1. Définition 10

2. Anxiété pathologique 10

2.1. Classification 10

2.2. Origines 11

2.3. Manifestations 12

3. Anxiolytiques 12

3.1. Définition 12

3.2. Benzodiazépines 13

C- PLANTES UTILISEES POUR LEURS PROPRIETES NEUROSEDATIVES 16

D- KAWA- KAWA 36

1. Historique 37

1.1. Les légendes 37

1.2. Découverte 38

2. Distribution géographique 38

2.1. Rappel géographique 38

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

2.2. Origine géographique 39

3. Botanique 39

3.1. Classification 39

3.2. Description 41

3.3. Variétés 44

3.4. Culture 44

4. Utilisations traditionnelles 45

4.1. Importance socio-culturelle 45

4.2. Modes de préparation 45

4.3. Utilisations en thérapeutique traditionnelle 46

5. Composition chimique 47

5.1. Historique 47

5.2. Composition chimique 48

6. Activité biologique du kawa 53

6.1. Activité neurologique 54

6.2. activité antimicrobienne 56

6.3. activité antiplaquettaire 56

7. Posologie 56

8. Contrôles 57

9. Spécialités 57

10. Effets secondaires 58

10.1. Atteintes cutanées 58

10.2. Autres 59

11. Interactions médicamenteuses 59

12. Conclusion 59

E- MILLEPERTUIS 61

1. Historique 62

2. Distribution 63

3. Botanique 63

3.1. Classification 63

3.2. Description 63

3.3. Variétés 65

3.4. Culture 65

4. Utilisations traditionnelles 65

4.1. En usage externe 66

4.2. En usage interne 66

4.3. Modes d'utilisation 67

5. Composition chimique 69

5.1. Naphtodianthrones 70

5.2. Flavonoïdes 70

5.3. La mélatonine 72

6. Activité pharmacodynamique 72

6.1. Sur le système nerveux central 72

6.2. Autres 74

7. Posologie 75

8. Spécialités 76

9. Effets indésirables 76

9.1. Photosensibilisation 76

9.2. Autres 77

10. Interactions médicamenteuses 78

11. Législation 81

12. Conclusion 83

F- ESCHSCHOLTZIA 85

1. Historique 86

1.1. Découverte 86

2. Distribution 86

3. Botanique 87

3.1. Classification 87

3.2. Description 88

4. Utilisations traditionnelles 90

5. Composition chimique 90

5.1. Eschscholzione 90

5.2. Eschscholxanthine 91

5.3. Dérivés cyanogénétiques 91

5.4. Flavonoïdes 91

5.5. Alcaloïdes 94

6. Propriétés pharmacologiques 101

6.1. Pharmacologie des alcaloïdes 101

6.2. Pharmacologie de la plante entière 103

7. Effets indésirables 109

8. Conclusion 110

H-ANNEXES 113

I- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 119

A- INTRODUCTION

Trouble du sommeil, irritabilité, nervosité, sont autant de troubles qui font partie de notre quotidien à un moment ou à un autre de notre vie.

Au long cours ils conduisent souvent à une plainte du patient à son généraliste. S'offre alors à lui un arsenal thérapeutique dans lequel il doit faire le tri afin de prescrire le traitement qui est le mieux adapté à son patient.

Devant l'insistance des patients à vouloir poursuivre leur traitement plus longtemps que nécessaire; parce qu'ils se « sentent mieux », parce que sans leur comprimé, ils ne peuvent trouver le sommeil.....les médecins prolongent leur traitement.

C'est ainsi que la France se trouve en tête de liste des pays les plus consommateurs d'anxiolytiques et autres psychotropes.

N'existerait-il pas une alternative plus « naturelle » à ces prescriptions « chimiques » qui ne sont pas sans conséquences pour le patient. Les effets secondaires des benzodiazépines sont bien connues : dépendance, tolérance.....

Lorsque l'on regarde dans notre pharmacopée, aucune plante ne possède d'indication précise pour le traitement de l'anxiété. L'indication qui s'en rapproche le plus, regroupe une liste de plantes indiquées dans le traitement des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.

Une plante semble tout de même se détacher et avoir dans son activité une composante anxiolytique réelle. En effet, il semblerait qu'*Eschscholtzia californica* qui est parfaitement connue pour ses propriétés sédatives soit également douée de propriété anxiolytique.

Qu'en est-il dans les pays qui nous entourent: l'Allemagne est largement réputée pour être une grande consommatrice de médicaments de phytothérapie. Une des plantes les plus prescrites pour le traitement des troubles nerveux et de l'anxiété est le millepertuis. Pourquoi cette plante, qui est autorisée en Allemagne mais également aux Etats- Unis, ne dispose t-elle en France que d'une AMM limitée à l'usage externe.

Enfin, il semble qu'une autre plante, originaire d'Océanie et encore méconnue chez nous, possède des propriétés anxiolytiques. Le kawa est en effet utilisé depuis des centaines d'années par les peuples autochtones en de nombreuses occasions du fait de ses vertus relaxantes.

Nous allons donc faire le point sur ces trois plantes et essayer de voir où en sont les recherches actuelles.

B- ANXIETE

1. DEFINITION

Selon L.SINGER « l'anxiété se définit comme un affect pénible survenant avant et par anticipation, pendant ou après un stress somatique ou psychique. »

Elle peut-être utile à l'individu en fonctionnant comme le signal d'un danger et en le mettant en condition de défense.

Mais le plus souvent l'anxiété provoque un sentiment pénible de malaise et un état de désarroi avec phénomènes somatiques désagréables qui augmentent encore l'anxiété. (16)

On l'associe souvent au terme stress qui désigne les soucis ou traumatismes physiques ou psychiques susceptibles de retentir sur la santé ou le moral. (1)

2. ANXIETE PATHOLOGIQUE

2.1. CLASSIFICATION

Selon la classification du DSM-IV de 1997 (21), il est possible de regrouper les anxiétés pathologiques en 7 groupes :

- Les attaques de panique.
- L'agoraphobie.
- La phobie sociale.

- Les troubles obsessionnels compulsifs.

- L'anxiété généralisée.

- Les réactions de stress post- traumatiques.

- La phobie simple.

Toutes ces anxiétés sont génératrices de souffrance.

2.2. ***ORIGINES***

Devant une situation de stress l'organisme tente de s'adapter.

Pour cela, il met en jeu la sécrétion d'une hormone dite de stress, l'adrénaline qui fournit l'énergie immédiatement disponible.

Si la situation de stress se prolonge, une seconde hormone vient stimuler à son tour l'organisme; le cortisol (hormone d'adaptation). Les facultés physiques et psychiques s'en trouvent améliorées.

L'organisme peut ainsi mieux gérer et s'adapter au milieu environnant. Il s'agit là d'une réaction normale de l'organisme qui va se poursuivre par un retour à l'équilibre initial.

Face à une angoisse trop importante ou à des situations de stress successives, l'organisme ne parvient plus à s'adapter.

Il est alors dépassé. Il s'installe alors un état de stress dont les répercussions vont se ressentir sur le psychisme et le physique.

2.3. *MANIFESTATIONS*

Elles sont nombreuses et variées :

- En aiguë: elles sont à types de spasmes, palpitations, sueurs, mains moites, bouche sèche, vertiges, oppréssions thoraciques.

- Au long cours, les plaintes sont d'avantages d'ordre psychologiques: impulsivité, irritabilité, découragement, tristesse, fatigue, insomnie, inappétence sexuelle.

3. ANXIOLYTIQUES

3.1. *DEFINITION*

Selon « Le Cerveau, dictionnaire encyclopédique » (1), le mot « anxiolytique » est composé de anxio- venant de anxius, *inquiet*, et de lytique, du grec lusis, action de *délier*, du verbe luein, *dissoudre.*

adj : se dit d'une substance qui supprime l'anxiété.

nm : nom souvent donné à une famille des tranquillisants mineurs, appartenant au groupe plus vaste des psycholeptiques, la famille des benzodiazépines, du fait notamment des propriétés anxiolytiques.

3.2. *BENZODIAZEPINES*

3.2.1. GENERALITES

Les benzodiazépines (BZP) agissent sur des récepteurs spécifiques dénommés récepteurs oméga (Rω), anciennement récepteurs aux BZP ou récepteurs BZP/ GABA (5).

Depuis le début des années 80 ont été découvert 2 classes de récepteurs GABA.

Les récepteurs GABA-A, qui nous intéressent, couplés à un canal ionique au chlore, et les récepteurs GABA-B qui seraient couplés à un canal calcique ou potassique encore mal connu actuellement.

Une troisième classe de récepteurs, GABA-C, auraient également été mise en évidence. (10)

La biologie moléculaire a permis de différencier 3 sous-classes de récepteurs GABA-A, en fonction de leur localisation et dénommés récepteurs oméga (Rω) :

Au niveau central les Rω1 siégent au niveau du cervelet et les Rω2 se retrouvent essentiellement au niveau de l'hippocampe et de la moelle épinière.

Enfin les Rω3 de localisation périphérique. (10)

3.2.2. STRUCTURES DES RECEPTEURS

Les récepteurs aux BZP sont des complexes macromoléculaires constitués de 4 sous- unités α, β, γ, δ.

Ces 4 sous-unités sont arrangées de façon à former un pentamère comportant 2 sous-unités α, 2 sous- unités β et soit une sous- unité γ, ou une sous-unité δ. Chaque sous- unités possédant de 1 à 6 isomorphes.

Il semblerait que seul le pentamère (α_x, β_x, γ_2) possède les caractéristiques du récepteur ω ; la sous-unité γ_2 étant indispensable à la fixation des BZP sur leur récepteur représenté par la sous- unité α. (4) (10)

Le GABA, se fixant sur la sous-unité β.

Ces 5 sous-unités sont enchâssées dans la membrane cellulaire de façon à former une couronne, ménageant un canal ionique central, permettant les mouvements transmembrannaire des ions chlorures. (10)

A coté des BZP et du GABA, d'autres ligands sont capables de se fixer sur des sites du complexe macromoléculaire permettant ainsi de moduler à leur tour l'affinité du GABA pour son site récepteur.

Ligands actuellement connus :

- BZP, GABA

- Picrotoxine, barbituriques, hormones thyroïdiennes, éthanol, β carboline.

3.2.3. MECANISME D'ACTION

Comme nous venons de le voir, les récepteurs ω sont sous la dépendance du GABA ; neuromédiateur présent de façon ubiquitaire dans le système nerveux central.

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) y joue un rôle de modulation inhibitrice au niveau des systèmes de neurotransmission monoaminergiques.

En effet la diminution ou le blocage de son activité provoque un état d'anxiété et d'hyperexcitabilité. (10)

Les BZP, en se fixant sur leur récepteur vont moduler l'affinité de GABA pour son site de fixation ; ceci en modulant la structure spatiale du complexe récepteur. L'affinité du GABA pour son site de fixation s'en trouve ainsi augmentée.

De même le GABA une fois fixé, augmente l'affinité du récepteur au BZP pour son ligand.

Il s'en suit une cascade de réactions aboutissant à l'ouverture de l'ionophore au chlore.

L'entrée massive de Cl^- conduit à une hyperpolarisation de la cellule nerveuse qui devient moins excitable, donc moins sensible aux stimulations des neuromédiateurs excitateurs.

Nous nous intéresserons ici, à l'anxiété qui devient pathologique ; c'est à dire, présente de façon constante ou sur une longue période, elle va conduire la personne à consulter son médecin.

C-PLANTES UTILISEES POUR LEURS PROPRIETES NEUROSEDATIVES

Nous allons étudier succinctement, dans cette seconde partie, les plantes réputées agir sur les « troubles de l'humeur ».

A la lecture d'un ouvrage de phytothérapie, on peut se rendre compte de la quantité de plantes pouvant être utilisées pour traiter l 'anxiété et/ou ses répercussions.

Afin de conserver à cette étude son caractère rigoureux, nous allons étudier les plantes répertoriées à la pharmacopée française et plus précisément les plantes du cahier n°3 de l'Agence du Médicaments (33) regroupées sous l'indication : *« traditionnellement utilisées pour réduire la nervosité des adultes et des enfants notamment en cas de troubles du sommeil ».*

En effet, les manifestations de l'anxiété sont nombreuses et se traduisent différemment selon les individus ; ils peuvent se plaindre d'être plus impulsifs qu'à l'accoutumé, plus irritables, de ne pas dormir, de ressentir des palpitations ou des spasmes.

Les plantes répertoriées ici vont donc agir sur une ou plusieurs de ses composantes.

ANÉMONE PULSATILLE, Anemona pulsatilla L., RENONCULACEES, parties aériennes fleuries fraîches

ASPERULE ODORANTE, Asperula odorata L., RUBIACEES, parties aériennes

AUBÉPINE, Crataegus oxyacantha L., ROSACEES, parties aériennes

BALLOTE NOIRE, Ballota nigra Lam., LAMIACEES, sommités fleuries

COQUELICOT, Papaver rhoes L., PAPAVERACEES, parties aériennes

ESCHSCHOLTZIA , Eschscholtzia californica Cham., PAPAVERACEES, parties aériennes

GALLIER, Galium verum L., RUBIACEES, parties aériennes

GATTILIER, Vitex agnus-cactus L., VERBENACEES, fruits, sommités fleuries

HOUBLON, Humulus lupulus L., CANNABINACEES, inflorescences femelles

LAITUE VIREUSE, Lactuca virosa L., ASTERACEES, feuilles, sommités fleuries

LAVANDE, Lavandula officinalis Chaix, LAMIACEES, feuilles, sommités fleuries

MELILOT, Melilotus officinalis L., LAMIACEES, sommités fleuries

MELISSE, Melissa officinales L., LAMIACEES, sommités fleuries

ORANGER DOUX, Citrus aurantium var. amara Risso, RUTACEES, fleurs, feuilles

ORANGER AMER, Citrus aurantium var. Dulcis Risso, RUTACEES, fleurs, feuilles

PASSIFLORE, Passiflora incarnata L., PASSIFLORACEES, parties aériennes

TILLEUL, Tilia cordata Mill., TILIACEES, inflorescences

VALERIANE, Valeriana officinalis L., VALERIANACEES, organes souterrains

VERVEINE ODORANTE, Lipia citriodorata L., VERBENACEES, feuilles

ANÉMONE PULSATILLE; ANEMONA PULSATILLA L.

L'anémone pulsatille est une fleur vivace commune dans presque toutes l'Europe.

Sa fleur est semblable à une petite «cloche » d'où son nom pulsatille, de pulsare= agité.

La plante doit être utilisée fraîche car la dessiccation altère ses propriétés.

En 1771, Heyer isole un de ses principes actifs, l'anémonine, qui est le support de l'activité hypnotique, qui se poursuit à un stade plus avancé, par une action paralysante.

La plante sera utilisée de préférence sous forme d'alcoolature (17):

- piller 10 g de plante fraîche

- laisser macérer 10 jours dans 10 g d'alcool à 90°

- prendre 10 gouttes dans la journée

- la préparation figure à la liste II des substances vénéneuses.

ASPERULE ODORANTE, ASPERULA ODORATA

L'aspérule est une plante de 10 à 30 cm de haut. Ses fleurs sont de petites clochettes blanches d'où son nom de petit muguet, muguet des dames.

L'aspérule renferme de la coumarine qui, selon H. Leclerc, agit comme un

agent stupéfiant, hypnotique et un anesthésique paralysant le cerveau et l'excitabilité réflexe, sans exercer d'influence sur les nerfs périphériques.

Elle est utilisée sous forme d'infusion à 5%. (30)

L'aspérule est également utilisée dans les insomnies, les névralgies, les migraines, les vertiges, les sensations d'angoisse, la neurasthénie.

AUBÉPINE, CRATAEGUS OXYACANTHA L.

L'aubépine est un arbuste très largement répandu le long des chemins et des bois de toute l'Eurrope.

Au printemps, elle donne de petites fleurs blanches qui constituent la drogue utilisée en thérapeutique.

L'aubépine renferme 2 principes actifs:

- D'une part des flavonoïdes: essentiellement flavones et flavanes, qui sont responsables de l'action cardio-vasculaire.

- D'autre part des dérivés triterpéniques porteur de l'activité hypotensive et cardiotonique.

Du fait de son action sur le système cardio-vasculaire, l'aubépine est surnommée "la valériane du cœur".

Après l'avoir utilisée pendant plus de 30 ans chez ces patients, H.Leclerc affirme que l'aubépine n'a aucune toxicité et que son utilisation peut se prolonger pendant des années.

Son action régulatrice sur l'activité cardiaque et sur la pression sanguine, lui confère une action sédative.

Elle peut être ainsi utilisée en tant que tranquillisant et dans les insomnies.

L'aubépine s'utilise essentiellement sous forme d'infusion à raison d'une cuillère à soupe de fleurs, 2 à 3 fois par jour.

Elle se retrouve dans la majorité des tisanes à visées calmantes et sédatives, en association à d'autres plantes.

Il existe d'autres formes qui ne sont plus utilisées actuellement du fait de leur faible activité, qui est de plus inconstante: ~~extrait mou,~~ extrait fluide, teinture alcoolique.

L'aubépine est présente par exemple dans la tisane Boribel n°3, ainsi que dans des spécialités telles que Spasmine®, Passiflorine®

BALLOTE NOIRE, BALLOTA NIGRA

La ballote noire est une plante commune de nos régions. Elle se rencontre dans les lieux incultes et sur les bords des chemins.

Elle dégage une odeur de moisi qui lui confère son nom de ballote fétide.

La ballote renferme une huile volatile, un principe amer, de l'acide gallique.

La ballote renferme des flavonoïdes, des glycosides phénylpropaniques et des dérivées labdaniques furaniques. La présence de ces derniers dérivés doit d'ailleurs inciter à la plus grande prudence quant à l'utilisation de cette plante. (50)

Selon H.Leclerc, la ballote se révèle être efficace dans les états hystériques, les troubles nerveux de la ménopause, les états anxieux et certains bourdonnements d'oreille.(30)

La ballote peut-être utilisée sous forme d'infusion dont l'odeur pourra être atténuée en lui ajoutant de la menthe, de la mélisse ou du fenouil.

Sous forme de teinture, elle est indiquée dans les états anxieux et phobiques à raison de 25 à 40 gouttes par jour. (32)

La ballote entre par exemple dans la spécialité Euphytose®

COQUELICOT, PAPAVER RHOES L.

Le coquelicot était une mauvaise herbe des moissons; on le retrouve aujourd'hui sur le bord des routes et des talus.

Ce sont ses fleurs, constituées de 4 pétales rapidement caduques, qui constituent la drogue.

Elles renferment des alcaloïdes dont le principal est la rhoeadine, ainsi que des pigments anthocyaniques qui lui confèrent sa belle couleur rouge.

La présence des alcaloïdes confère à la plante des propriétés calmantes et sédatives qui la font considérer comme "l'opium de la pharmacie des familles".

H.Leclerc (30) l'utilise sous forme de pilule, à raison de 2 à 4 le soir au coucher.

Sous forme de tisane, elle se prépare avec une pincée de fleurs sèches pour une tasse d'eau bouillante.

Mais le coquelicot est surtout réputé pour son action béchique du fait de la présence de mucilage. Elle entre dans la formule des espèces pectorales.

Sous forme de tisane prête à l'emploie elle entre dans la composition de la tisane Boribel n°8.

ESCHSCHOLTZIA, ESCHSCHOLTZIA CALIFORNICA

L' étude botanique et pharmacologique de cette plante sera abordée dans la 5ème partie.

GAILLET, GALIUM VERUM L.

Le gaillet est également appelé « caille-lait » car il est utilisé par les paysans comme « présure végétale » pour préparer certains fromages du fait de sa propriété de faire cailler le lait sans lui communiquer d'odeur. (50)

C'est une plante herbacée de 50 cm de haut, qui porte de petites fleurs jaune d'or. Il est également répandu en Europe où il pousse dans les haies et les prés.

La drogue est récoltée pendant la floraison et séchée rapidement pour éviter le noircissement des fleurs.

Elle renferme essentiellement des flavonoïdes et de petites quantités de glucosides d'iridoïdes.

Le gaillet était autrefois largement réputé pour ses propriétés antiépileptiques, contre l'hystérie et pour calmer les douleurs du cancer. (30)

En médecine traditionnelle, il est également utilisé comme diurétique spasmolytique et comme sédatif léger. (50)

En usage externe, il était utilisé comme vulnéraire efficace contre certaines dermatoses.

GATTILIER, VITEX-AGNUS CATUS L.

Le gattilier est un élégant arbuste méditerranéen. Toutes ses parties et en particulier ses fruits ont une odeur aromatique de poivre, ce qui lui vaut également le nom de poivre sauvage, faux poivrier.

Son fruit et les sommités fleuries constituent la drogue utilisée en thérapeutique.

Le gattilier est réputé depuis fort longtemps comme étant un freinateur des appétits charnels. Arnaud de Villanova (XIII s.) déclare avec le plus grand sérieux « qu'il suffit de porter sur soi un couteau dont le manche soit fait de gattilier pour éloigner toutes idées voluptueuses ». (32)

Cet effet anaphrodisiaque est du, selon H.Leclerc, à la présence dans la plante d'une huile essentielle et de 2 glucosides : la vitexine et la vitexine.

Ces composés agiraient en fait par leurs effets sédatifs, soporifiques ou stupéfiants. (30)

Elle exerce également une action antispasmodique sur le tube digestif.

On lui rapporte également une action antiestrogénique, ce qui l'amène à être utilisée dans les troubles menstruelles. (9)

Le gattilier est utilisé sous forme d'infusion calmante : 100 g par litre d'eau ; prendre 3 tasses par jour ; et sous forme d'extrait fluide : 1 à 2 g par jour.

H. Leclerc l'utilise comme antispasmodique dans les troubles neurovégétatifs, dans les psychonévroses ayant pour primum movens une affection pelvienne ou une perturbation des fonctions digestives et se traduisant par de l'éréthisme cardio-vasculaire, par des vertiges, par des entérospasmes, par de la sympathalgie, par de l'angoisse et par de l'insomnie.

HOUBLON, HUMULUS LUPULUS

Le houblon est une grande plante grimpante dioïque commune dans nos régions. Elle pousse à la lisière des bois, le long des haies et dans les buissons humides.

La drogue est constituée par les cônes, qui sont les inflorescences de fleurs femelles. Ceux-ci sont constitués de bractées imbriquées et recouvertes de glandes sécrétrices dont on recueil une poudre: le lupulin.

Les principes actifs contenus dans les cônes comprennent:

- Une huile essentielle qui referme des dérivés terpéniques, dont l'humuléne; du myrcéne et un ester valérianique du bornéol.

- Une résine renfermant des principes cétoniques: l'humulone et la lupulone.

Le houblon est réputé pour l'action calmante et sédative de son huile essentielle.

En effet, les cônes de houblon mis dans les oreillers à la place des plumes, favoriseraient le sommeil chez les enfants et les personnes trop nerveuses.(32)

Il est réputé par de nombreux auteurs comme étant une anaphrodisiaque.

Il faut noter que le houblon renferme également des dérivés hormonaux. (9)

Il est utilisé comme sédatif sous forme d'infusion: 30 cônes dans 1 litre d'eau bouillante.

La poudre de lupulin est calmante à la dose de 1,5 g et hypnotique à la dose de 2g.

Le houblon est présent dans la tisane Santane n°9.

LAITUE VIREUSE, LACTUCA VIROSA

Espèce voisine des laitues que nous consommons, la laitue vireuse s'en distingue par sa taille qui peut atteindre 1 m de haut.

Comme toutes les espèces de laitue elle renferme un latex dont l'odeur désagréable lui vaut le nom de laitue fétide.

La drogue est connue depuis longtemps pour son action sédative, notamment sur l'appareil génital. Les pythagoriciens l'avaient appelé « la plante des eunuques ».

Le lactucarium est constitué de lactucérine, de lactucine et de son ester la lactucropicrine et d'acide lactucique.

Selon H. Leclerc, le pouvoir narcotique de la laitue vireuse, peut-être comparé à celui de l'opium, sans toutefois en posséder les effets secondaires sur le système nerveux et le tube digestif. Il peut ainsi être utilisé dans l'éréthisme nerveux, mais également chez les enfants, chez qui il provoque le sommeil et calme les quintes de toux.(30)

La laitue vireuse peut s'utiliser de plusieurs façons :

- Le Pr Henri Vignes (in (30)) porte sa préférence sur l'extrait fluide à raison de 2 à 3 cuillères à café par jour.

- Les feuilles et les tiges peuvent être utilisées sous forme de décoction : 30 à 60 g par litre d'eau.

- La teinture alcoolique se prend à la dose de 50 cg à 5 g par jour.

LAVANDE OFFICINALE LAVANDULA OFFICINALIS

La lavande est une fleur typique du midi qui pousse spontanément sur les collines.

Ses fleurs sont récoltées en été, puis séchées.

Elles renferment un principe amer et une essence riche en acétate de lynalyle, en linalol, cinéole et borneol, des coumarines.

La lavande est réputée pour son action calmante qui la fait utiliser en cas d'irritabilité, pour calmer la nervosité et les maux de têtes et les troubles du sommeil.

En usage externe elle est utilisée pour ses propriétés antibactériennes et antiseptiques.

En infusion, elle est utilisée en association à d'autres plantes pour « calmer les nerfs ».

☞ Maurin (32) recommande le mélange suivant :

30 gr de fleurs de lavande, 10 gr d'aspérule odorante, 10 gr de camomille, 5 gr de racine de valériane finement hachée, 10 gr de têtes de coquelicot, 10 gr de fleurs de passiflore, 10 gr de fleurs de primevère ➔ 1 c à s bien pleine pour une tasse d'infusion sucrée au miel de lavande ou d'orange.

L'essence de lavande peut également être utilisée à raison de 20 gouttes dans le bain pour son action apaisante.

Son alcoolature, utilisée en friction ; contribue à effacer la fatigue et l'énervement.

MELILOT, MELILOTUS OFFICINALIS

Le mélilot est une plante très commune en France et dans toute l'Europe où elle pousse sur les bords des chemins et en lisière des bois.

La drogue, constituée par les sommités fleuries, renferme à l'état frais un glucoside : le mélilotoside qui se transforme après dessiccation en coumarine.

Cette coumarine est responsable de l'action antispasmodique du mélilot que H. Leclerc met à profit dans l'insomnie des enfants, des vieillards et des malades dont le sympathique est en cause.

Il préconise l'infusion à 5% de la plante fleurie sèche.

Comme toute les plantes à coumarine, le mélilot provoque à dose excessive : maux de tête, vomissements, vertiges et ralentissement des fonctions cardiaques.

On le retrouve dans des tisanes en association à d'autres plantes : Santane7, ainsi que dans une spécialités : Sedopal®.

MELISSE, MELISSA OFFICINALIS

La mélisse est une plante qui pousse spontanément dans les lieux ombragés et frais, où elle est facilement reconnaissable à l'odeur de citron qu'elle dégage. Ceci explique qu'elle ait comme autres noms : citronelle, citronade, herbe au citron, piment des abeilles, thé de France.

Son parfum caractéristique est due à la présence d'une huile essentielle qui est constituée de carbures terpéniques (pinéne, limonéne), d'alcool (géraniol, linalol) et surtout d'aldéhydes terpéniques (citral, citronellal).

La mélisse est présente dans des tisanes : Boribel 3, Médiflor 14, Santane 9.

Et dans des spécialités : Vagostabyl®.

ORANGER DOUX, CITRUS ORANTIUM VAR. DULCIS
ORANGER AMER, CITRUS AURANTIUM VAR. AMARA

Nous allons étudier ici les deux variétés de citrus ensemble.

Ces deux citrus sont des arbrisseaux originaires d'Inde pour la variété *dulcis* et de Chine pour la variété *amara.*

Si pour les deux variétés on utilise leurs fleurs, il faut savoir que seules les fleurs de l'oranger amer, encore appelé Bigaradier, sont utilisées pour préparer l'essence de Néroli.

Les feuilles de l'oranger doux, ou Oranger du Portugal, fournissent quand à

elles, l'essence de petit grain Portugal.

Les propriétés de l'oranger sont dues à la présence dans toutes ses parties d'huile essentielle ; ses feuilles renferment beaucoup de linalol et de nombreux terpènes.

Les fleurs de Bigaradier sont sédatives et antispasmodiques. Ce sont elles qui servent à la préparation de l'essence de fleurs d'oranger.

Ces feuilles sont également calmantes et antispasmodiques.

Elles sont utilisées en infusions : laisser en contact 15 minutes, 5 g de fleurs dans 1 l d'eau.

L'hydrolat de fleurs d'oranger peut également être utilisé en association à l'hydrolat de laitue, de tilleul qui ont également des vertus sédatives.(8)

PASSIFLORE, PASSIFLORA INCARNATA

La passiflore est une plante grimpante originaire des Etats-Unis.

Elle doit son nom à ses fleurs dont les éléments évoquent les différents symboles de la passion.

C'est une plante grimpante dont la partie aérienne constitue la drogue utilisée en thérapeutique.

La passiflore est réputée pour son action tranquillisante qui est due à 3 groupes chimiques différents :

- Des alcaloïdes du groupe de l'harmane : harmane, harmine, harmol.

- De nombreux flavonoïdes : saponine, vitexine.

- Des dérivés des γ-pyrones : maltol, éthyl-maltol.

Stapelton (in (30)) affirme que la passiflore constitue un excellent remède chaque fois que l'obstacle au sommeil reconnaît pour cause l'excitation cérébrale.

De récents travaux ont montré que les alcaloïdes présents dans la plante agiraient sur les mêmes récepteurs que ceux des benzodiazépines.(9)

Des essais effectués sur l'animal à partir d'extrait hydroalcoolique et aqueux ont montré que l'action anxiolytique était obtenue avec l'extrait hydroalcoolique; alors que l'extrait aqueux conduisait à une sédation..(45)

La passiflore peut être utilisée sous forme de teinture, d'extrait fluide, mais H. Leclerc leur préfère l'alcoolature à raison de XXX à L gouttes le soir au coucher.

Elle entre dans la composition d'un certain nombre de tisanes en association à d'autres plantes calmantes et sédatives : Médiflore 14, Boribel 8.

Elle est également utilisée dans des spécialités telles que : Euphytose®, Passiflorine®, Sympavagol®, Sympaneural®.

TILLEUL, TILIA CORDATA

Il existe plusieurs variétés de tilleul en Europe :

- Le tilleul des bois ou à petites feuilles : *Tilia cordata*

- Le tilleul intermédiaire ou de Hollande : *Tilia vulgaris*

- Tilleul à grandes feuilles ou tilleul femelle : *Tilia platyphylla.*

La drogue est constituée par les fleurs, bractées comprises.

Elles renferment une huile essentielle riche en farnésol, support de l'action sédative et antispasmodique, ainsi qu'un mucilage, des flavonoïdes, de l'acide protocatéchisque et éllagique, de la vitamine C.

Elle peut être utilisée en usage interne :

- En infusion: 15 à 20 g par litre d'eau bouillante ; laisser infuser 5 min.

- En macérat glycériné à 1 DH préparé à partir de *Tilia tomentosa.*

Ses propriétés peuvent également être mises à profit en usage externe, sous forme de bains calmants à raison de 60 g/l pour l'enfant et 150 g/l pour un adulte : laisser infuser une demi-heure et verser 3 litres dans l'eau du bain.

Il existe sur le marché un certain nombre de tisanes utilisées seules ou associées, ainsi que des spécialités : Santane 9, Boribel 8, Actisane, Noctisan®.

VALERIANE, VALERIANA OFFICINALIS

La valériane, également appelée herbe aux chats, herbe aux coupures, herbe à la femme battue, guérit tout, pousse spontanément sur les bords des talus et en lisière des bois.

La racine utilisée en thérapeutique, renferme une huile essentielle qui comprend des éthers de bornéol, des terpènes, de l'acide valérianique (présent seulement dans la plante sèche), un glucoside et un alcaloïde.

C'est en séchant que se forme dans la plante, l'acide valérianique responsable de son odeur bien caractéristique. Ce n'est pas cet acide qui porte l'activité thérapeutique mais essentiellement les éthers de bornéol, l'alcaloïde et le glucoside.

Par son action sur le système nerveux central, la valériane est efficace dans les névroses, l'hystérie, les états neurasthéniques, et tous les cas d'hyperexcitabilité psychique et sensorielle, d'éréthisme cardiaque. Elle calme également les migraines et les sensations de «boules dans la gorge».

H. Leclerc signale que son utilisation doit suivre certaines règles afin de na pas altérer ses principes actifs.

Il conseille de ce fait de l'utiliser sous forme :

- d'extrait mou (1 à 3 g/jr),

- d'extrait fluide (10 à 15 gr/j),

- d'intrait (0,20 à 0,60 gr/jr),

- d'alcoolature (2 à 10 gr),

- d'hydrolat (20 à 40 gr),

- en macération: mettre en contact 10 gr de racine sèche avec 250 ml d'eau froide pendant 12 h.

VERVEINE ODORANTE, LIPIA CITRI ODORATA

La verveine odorante, également appelée citronnelle, herbe Louise, theorale, verveine à 3 feuilles, pousse spontanément en Amérique du sud. Elle est cultivée dans le sud de la France, pour son utilisation en parfumerie.

On extrait de ses feuilles une huile essentielle dont le principe actif serait un aldéhyde terpénique : le citral.

Elle contient également des alcools terpéniques (géraniol, linalol, terpinol), des carbures terpéniques (limonéne).

Ces propriétés seraient à rapprocher de celle de la mélisse : antispasmodique et légèrement sédative.

On l'utilisera sous forme de tisane, à raison de 20 gr/l d'eau bouillante, laisser infuser 10 min, boire une tasse après les repas et au coucher.

Nous allons faire l'étude botanique et pharmacologique de trois plantes dont l'intérêt dans le traitement de l'anxiété semble réel.

Notre choix s'est porté sur une plante des régions subtropicales, une plante européenne et enfin une plante originaire d'Amérique du Nord.

Tout d'abord *Piper methysticum* : c'est une plante qui n'appartient pas à notre pharmacopée mais dont l'utilisation traditionnelle dans le traitement de l'anxiété est bien connue.

Puis, *Hypericum perforatum* qui est inscrite dans la cahier n°3 de l'Agence du Médicament, mais dont l'utilisation est réservée à l'usage local ; alors qu'elle est traditionnellement utilisée dans le traitement de la dépression.

Enfin, nous étudirons *Eschscholtzia californica*, qui est mentionnée dans le cahier n°3, pour le traitement des troubles du sommeil.

D- KAWA- KAWA

1. HISTORIQUE

1.1. LES LEGENDES

L'origine précise du Kawa, tant la plante que la boisson, reste encore à l'heure actuelle inconnue. Elle revêt surtout un caractère mythique et chaque peuple possède sa propre légende.

Dans les îles Fidji, les légendes concernant le kawa sont nombreuses. Mais il semble que l'une d'entre elles soit plus souvent racontées. Voici ce qu'elle dit :

Un groupe de colons mené par leur chef Degei s'installèrent dans l'île de Nakauvadra.

Un jour, deux des colons tuèrent le coq qui, tous les matins réveillait le chef de son cri.

Suite à ce geste, la colère de Degei fut telle que les deux colons prirent la fuite.

Ils emportèrent avec eux des échantillons de leurs cultures à l'exception du kawa, qu'ils laissèrent pour l'utilisation de Degei.

Cette légende pourrait expliquer pourquoi la plante n'a été retrouvé que dans les archipels du Pacifiques, et l'utilisation du kawa réservé à des rites religieux et sa consommation réservée au chefs (en effet, ceux-ci sont considérés comme les représentants des dieux sur terre.)

1.2. DECOUVERTE

Le 18ème siècle voit de nombreuses expéditions partir à travers le monde et notamment celle du capitaine James COOK.

Parti en 1768 pour un voyage scientifique avec des astronomes, des naturalistes, et des botanistes, il parcouru l'ensemble des mers du sud..

C'est dans le récit de son voyage qu'apparaît le kawa ; plante que le capitaine COOK décrit comme étant une boisson enivrante, couramment consommée par les peuples indigènes.

2. DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE

2.1. RAPPEL GEOGRAPHIQUE

Les îles du Pacifique se répartissent en trois groupes ethnogéographiques: la Micronésie, la Mélanésie et la Polynésie.

Chacun de ces archipels comprend un ensemble d'îles connues (Bora-Bora, Hawaï) et inconnues.

Ainsi la MICRONESIE comprend entre autre les îles Marianes du Nord et Marshall, la fédération de Micronésie, les îles Belau, Kiribati, Guam, Nauru.

La MELANESIE englobe la Nouvelle Guinée, La Nouvelle Calédonie, les îles de l'Amirauté, Salomon, Vanuatu, Fidji, Norfolk, Bismarck et Louisiades.

Enfin à la POLYNESIE correspond la Nouvelle Zélande, les îles de Pâques, Cook, la Polynésie française (Tahiti), Hawaii, Tonga, Wallis et Futuna, les îles Marquises.

2.2. *ORIGINE GEOGRAPHIQUE*

Alors qu'il est actuellement largement répandu dans tout le pacifique sud, il semble qu'aucune trace de la plante n'ait été retrouvée en Nouvelle Zélande, Nouvelle Calédonie et dans la plupart des îles Salomons. Mais ceci ne nous indique pas son origine exacte.

3. BOTANIQUE

3.1. *CLASSIFICATION (18)*

Le kawa appartient à la classe des dicotylédones et à l'ordre des pipérales.

Cet ordre comprend 3 familles: Saururaceae, Chloranthaceae, et Piperaceae.

Les Piperaceae se divisent en 10 à 12 genres, regroupant 1600 espèces.

Le genre piper compte au moins 600 espèces parmi lesquelles, *Piper nigrum* plus connu sous le nom de poivre noir, couramment utilisé en cuisine.

On y trouve également le kawa ou P*iper methysticum Forst.*

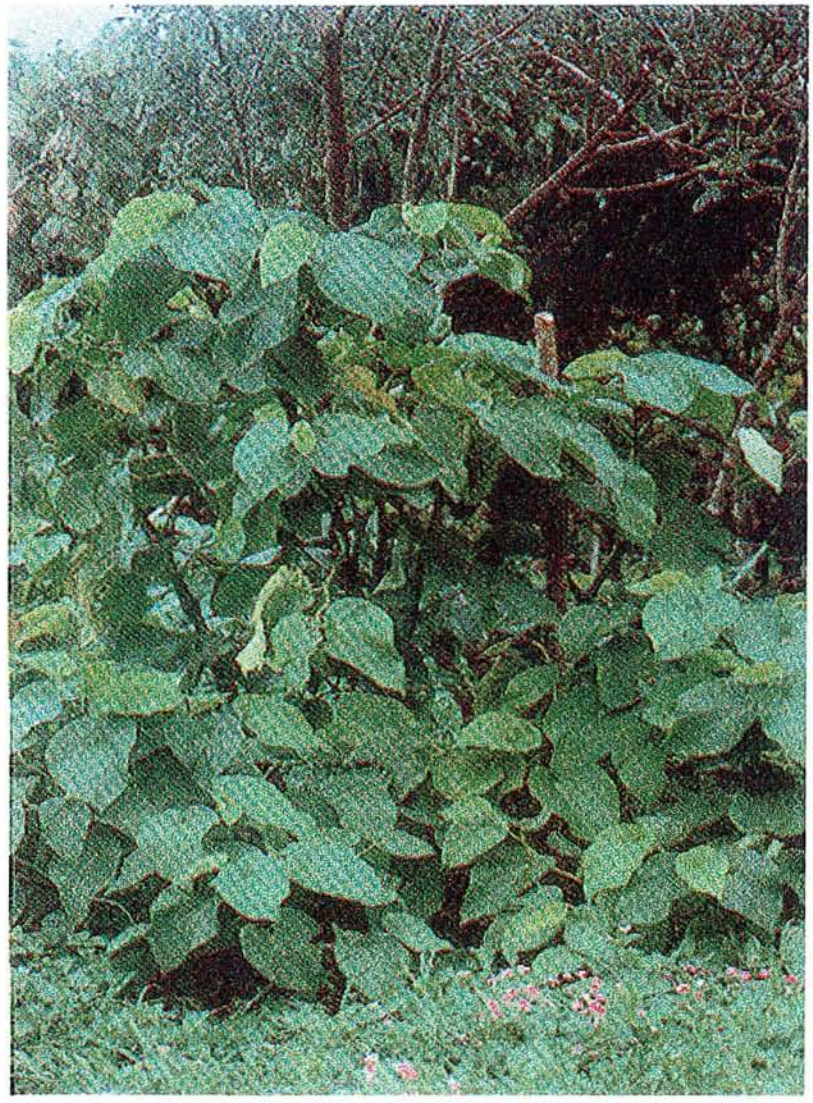


photo 1 : *Piper methysticum Forst.* buissonnant d'après Schaffner (40)

3.2. ***DESCRIPTION (20) (40)***

Le Kawa est un arbrisseau de 2 à 3 mètres de haut, pouvant atteindre 6 mètres dans des conditions d'ensoleillement et d'humidité optimales.

Ses feuilles sont larges (15 cm), ovoïdes, cordiformes à la base, glabre, vertes sur les 2 faces parfois rougeâtres.

C'est une espèce dioïque, les pieds mâles et femelles portent des inflorescences en épi, constituées de petites fleurs blanches.

Les fruits sont des baies, plus petites que celles du poivrier (*Piper nigrum*)

Son rhizome, qui constitue la drogue proprement dite, est cylindrique, charnu, de 6 à 12 cm de diamètre et pourvu de longues racines tortueuses pouvant atteindre 2 m de long. Il peut peser de 5 à 50 kg lorsqu'il est frais, selon l'âge et la variété.

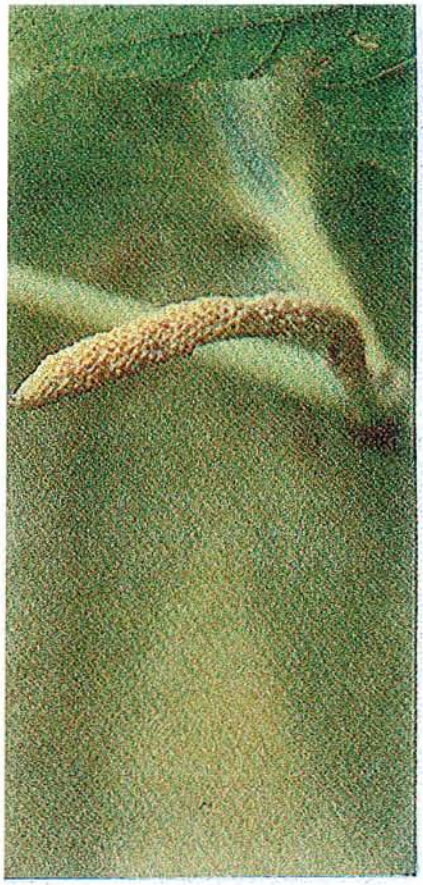


photo 2 : Fleur de *Piper methysticum Forst.* d'après Schaffner (40)

photo 3 :Feuille de *Piper methysticum Forst.* in (19)

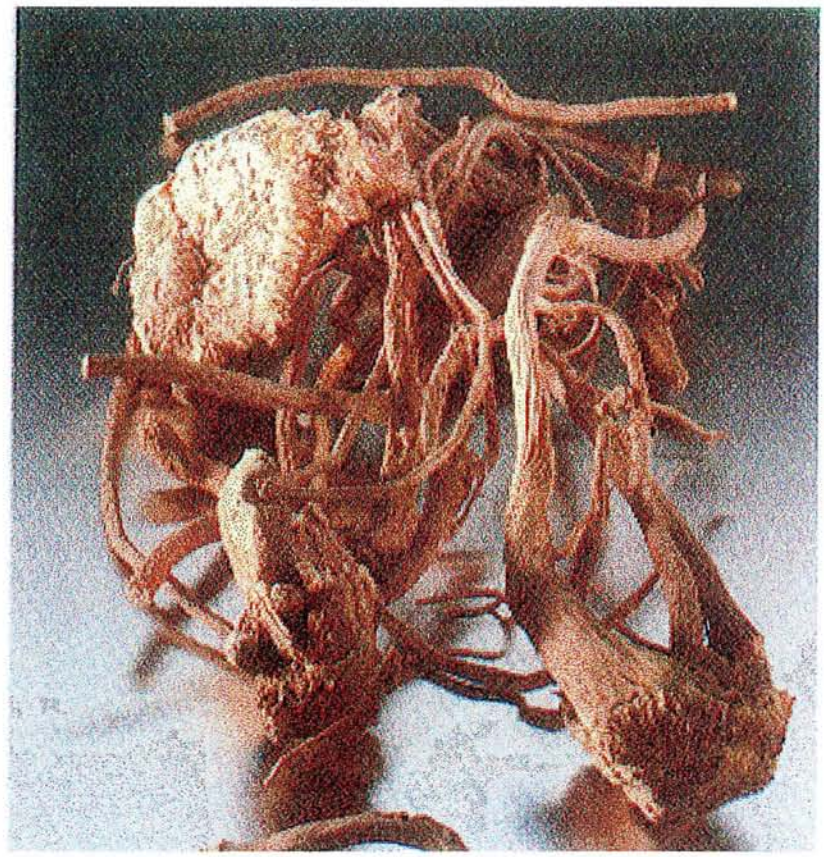
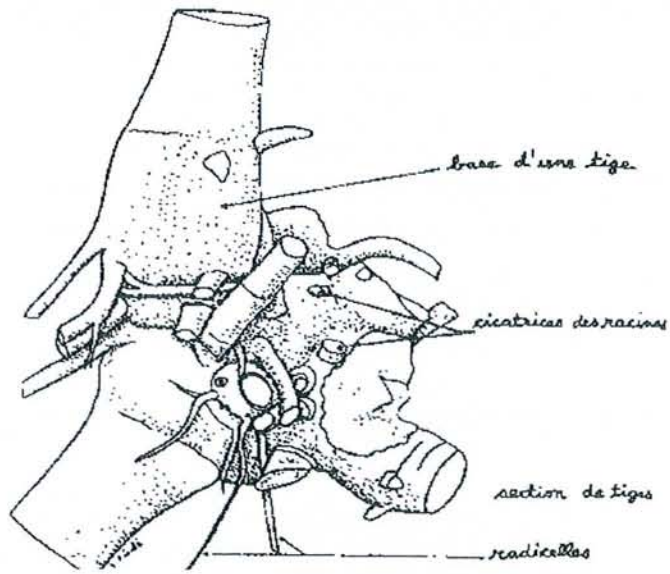


photo 4 : racine sèche de *Piper methysticum Forst.* d'après Schaffner (40)



dessin 1 : racine de *Piper methysticum Forst.* d'après Lebot (28)

3.3. *VARIETES*

Concernant le kawa, il ne faut pas parler de variétés, mais de cultivars. En effet les différences qui existent sont d'ordre intraspécifique.

Les cultivars du kawa sont nombreux et se répartissent sur l'ensemble des îles de l'archipel.

A chaque cultivar est attribué un nom vernaculaire qui diffère d'une île à l'autre. Les critères de différenciations concernent essentiellement l'appareil végétatif, mais sont également propres à chaque agriculteur.

Il a été recensé plus de 300 cultivars de Piper methysticum, qui sont regroupés en 9 groupes.

C'est la chromatographie liquide à haute performance qui a permis de mettre en évidence les différents chimiotypes ; il a été ainsi possible de déterminer la proportion des différentes kawalactones spécifiques de chaque « espèces ».(28)

3.4. *CULTURE*

Le kawa se rencontre exclusivement en Océanie où il pousse sur des sols meubles, frais, riches en matière organique.

Il apprécie l'ombre, l'humidité et les températures comprises entre 25°C et 30°C .

4. UTILISATIONS TRADITIONNELLES

4.1. IMPORTANCE SOCIO-CULTURELLE

Le caractère enivrant du kawa, explique qu'il soit couramment consommé en différentes occasions.

Mais sa consommation relève surtout de rituels et de coutumes.

Il est ainsi décrit de nombreuses cérémonies qui suivent un protocole plus ou moins compliqué.

Celles-ci peuvent avoir lieu dans un but religieux (le kawa faciliterait la communication avec les esprits), comme signe d'hospitalité ,ou encore au cours de grandes réunions villageoises.

4.2. MODES DE PREPARATION (20)

Il existe deux méthodes de préparation du kawa :

- La plus ancienne et la plus traditionnelle, dite "méthode tonganaise" consiste à prendre un morceau de racine, à le mastiquer, puis à recracher le produit de cette mastication dans un récipient.

- Les règles d'hygiènes élémentaires ont conduit à supprimer cet étape. Il s'agit alors de la "méthode fijian". La racine n'est donc plus mastiquée mais broyée et mise dans un récipient.

La masse ainsi obtenue est recouverte d'eau froide. Après macération la préparation est filtrée à travers un tamis végétale ou de plastique, ou encore à travers de la toile de jute.

Le filtrat obtenue est servie dans une 1/2 noix de coco qui sert de tasse.

Cette tasse circule d'un convive à l'autre, après avoir été remplie pour chacun d'eux.

4.3. *UTILISATIONS EN THERAPEUTIQUE TRADITIONNELLE*

4.3.1. ACTION RELAXANTE (40), (43)

Il semblerait que la consommation de kawa revêt avant tout un rôle social, avant d'être thérapeutique.

C'est essentiellement pour cette raison qu'il est couramment consommé. En effet, la consommation du contenu d'une demi noix de coco (250 ml) provoque un état de bien-être pendant quelques heures.

4.3.2. ACTION ANTISEPTIQUE (43)

La plante serait utilisée dans les maladies vénériennes, notamment les blénnorragies.

4.3.3. ACTION ANTALGIQUE (19), (43)

Les indigènes l'utilisent pour soulager les douleurs articulaires notamment les rhumatismes, l'arthrite et la goutte. Ainsi que pour diminuer la sensibilité des muscles à la douleur.

4.3.4. ACTION SUDORIFIQUE (40)

Mise à profit dans les bronchites et les catarrhes.

4.3.5. DIVERS

Le kawa serait également efficace dans les troubles gastro-intestinaux. (23)

A haute dose, le kawa provoque un état euphorique qui a longtemps fait considéré la plante comme un aphrodisiaque. (19)

En bain de bouche, il calme les aphtes et les rages de dents. (19)

Dans les maladies de la peau. (28)

Associé à d'autres plantes il est utilisé dans le traitement de l'asthme, de la tuberculose.

Il apparaît que les utilisations de la plante sont nombreuses et variées. Elle peut-être utilisée aussi bien en usage interne, qu'externe.

5. COMPOSITION CHIMIQUE (43) (20)

5.1. HISTORIQUE

Les recherches concernant le kawa ont débuté vers la fin du 19ème siècle.

En 1857, CUZENT et GOBLEY isolent la méthysticine.

En 1874, NOTLING et KOPP mettent en évidence des substances

aromatiques, cristallisées, non azotées et insolubles dans l'eau. Ce sont des dérivés de l'α -pyrone, également appelés KAWALACTONES. Ils isolent ainsi la yangonine.

En 1908, WINZHEIMER isole la dihydrométhysticine.

C'est entre 1914 et 1933 que l'équipe de BORSCHE met en évidence deux nouveaux composés : la KAWAINE et la DIHYDROKAWAINE.

Dans un second temps, il détermine leur formule chimique avec celle de la méthysticine, de la yangonine et de la dihydrométhysticine.

Mais il faut attendre 1950 pour que MACIEREWICZ détermine la formule exacte de la yangonine et 1960 afin qu'elle puisse être synthétisée.

5.2. COMPOSITION CHIMIQUE

Les principaux constituants du Kawa-Kawa, sont représentés par les kawalactones , dont on compte 15 molécules actuellement. La plante renferme également des alcaloïdes, des flavokines, des acides volatiles, ainsi que de l'amidon et divers éléments minéraux.

5.2.1. KAWALACTONES

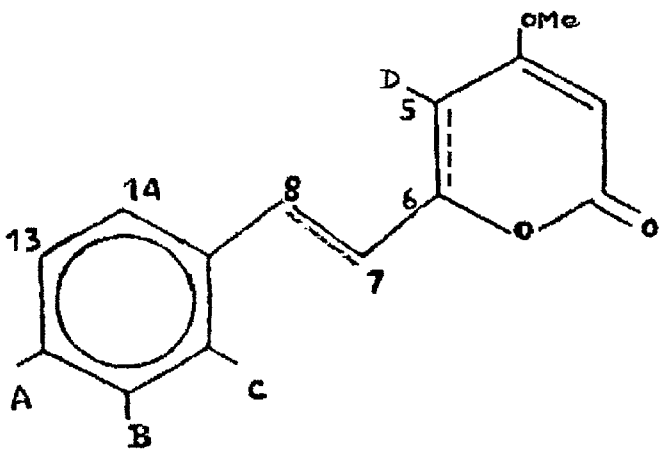
Les kawalactones sont des molécules du groupes des α-pyrones, dont le squelette de base est de type styryl-pyrone (ou phényl- éthyl 6 α pyrones), et porte un groupement méthoxy en C4.

Les différences de structures expliquent les différents degré d'activité des molécules prisent séparément.

Ces différences concernent les substituants en C11 et C12, ainsi que le degré de saturation des liaisons en $\Delta_{5\text{-}6}$ et $\Delta_{7\text{-}8}$.

La durée d'action des kawalactones dépendrait de la nature du substituant du cycle benzénique : plus celui-ci est important, plus sa biotransformation et son élimination sont ralenties et donc plus son action est prolongée. (28)

Schulgin (44) classe les différentes kawalactones en fonction de leur proportion : il ne les classe pas en fonction de leur pourcentage mais les regroupes selon qu'elles sont présentes dans la plante de façon majeure (DHK, kawaine, méthysticine), mineure (5-6 DHM, desmétoxyyangonine, DHM, yangonine), ou à l'état de traces (11 méthoxynoryangonin, 11 méthoxyyangonine).



	C5-C6	C7-C8	A	B	C	D
1) kawaïne	-	=				
2) 7,8-dihydrokawaïne (=DHK)	-	-				
3) 5,6- déhydrokawaïne (= desméthoxyyangonine)	=	=				
4) yangonine	=	=	OMe			
5) 5,6,7,8 tétrahydroyangonine	-	-	OMe			
6) méthysticine	-	=	O -CH2- O			
7) dihydrométhysticine (= DHM)	-	-	O -CH2- O			
8) 5,6- déhydrométhysticine (= 5-6 DHM)	=	=	O -CH2- O			
9) 5,6-dihydroyangonine	-	=	OMe			
10) 7 ,8- dihydroyangonine	=	-	OMe			
11) 10-méthoxy-yangonine	=	=	OMe		OMe	
12) 11-méthoxy-yangonine	=	=	OMe	OMe		
13) 11-hydroxy-yangonine	=	=	OMe	OH		
14) hydroxykawaïne	-	=				OH
15) 11-méthoxy-12-hydroxy-déhuydrokawaïne (= 11 méthoxynoryangonine)	=	=	OH	OMe		

Figure 1 : structure élémentaire des kawalactones in (20)

5.2.2. AUTRES CONSTITUANTS

a. Alcaloïdes

Les effets ressentis lors de la consommation du KAWA étant proches de ceux produits par la consommation de feuilles de coca, il était tentant d'y rechercher la présence d'alcaloïdes.

Divers alcaloïdes furent ainsi mis en évidence dont la piperméthysticine, spécifique de *Piper methysticum.*

Présente seulement dans les feuilles, la piperméthysticine ne peut cependant pas être responsable de l'effet obtenu car celles-ci ne sont jamais consommées.

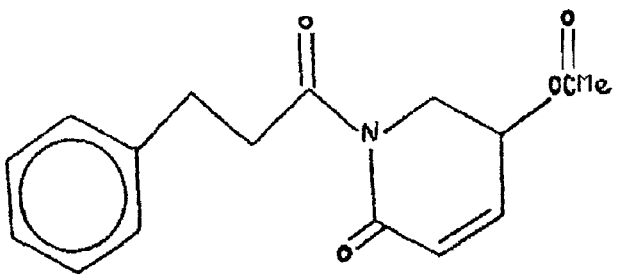


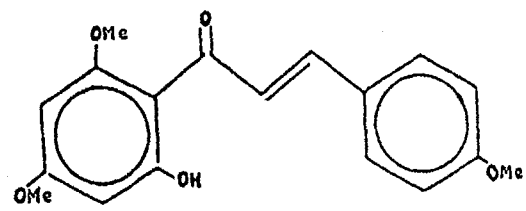
Figure 2 : piperméthysticine in (20)

b. Flavokines (20)

Le rhizome renferme deux flavonoïdes dérivant des kawalactones :

Les flavokine A et flavokine B; deux pigments responsables de la coloration jaune de la résine.

Flavokawine A



Flavokawine B

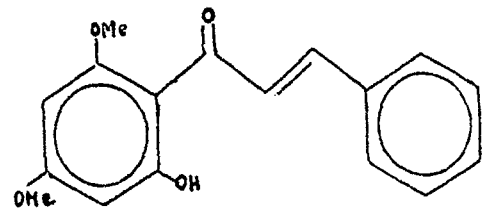


Figure 3 : flavokines A et B, in (20)

c. Acides volatiles

Le kawa renferme également des acides volatiles (phytostéroles) responsables de l'odeur caractéristique du kawa, ainsi que des cétones et un alcool (20)

d. Autres composés

Le rhizome renferme une grande proportion d'amidon, ainsi que des fibres, de l'eau, des sucres, des protéines et des éléments minéraux.

6. ACTIVITE BIOLOGIQUE DU KAWA

Au vue de l'utilisation traditionnelle du kawa, il était intéressant de rechercher l'origine d'une telle popularité.

Plusieurs études furent donc entreprises par MEYERS et HANSEL (44). Ils débutèrent par des recherches sur l'animal et mirent en évidence un certains nombres d'activités pharmacologiques des kawalactones.

Ces études ont porté sur 6 aryl-α-pyrones qui se sont avérées avoir des propriétés myorelaxante, potentialisatrice des narcoses barbituriques, anticonvulsivante, ainsi qu'antipyrétique, antalgique, anti-inflammatoire, anesthésique locale, bactéricide et fongistatique.

Il était donc intéressant de mettre en évidence de telles propriétés chez l'homme.

6.1. *ACTIVITE NEUROLOGIQUE*

● De façon empirique, il a d'abord été constatée chez le consommateur de kawa, la survenue d'un état de bien-être et de plénitude. Cet effet relaxant apparaît après 30 minutes et semble se prolonger pendant 2 heures.

L'effet anxiolytique semble être dû à 4 molécules et se dérouler en deux étapes : dans un premier temps la kawaïne et la DHK auraient une action rapide mais courte. Leurs effets seraient ensuite remplacés par ceux de la méthysticine et de la DHM, qui agiraient plus lentement mais de façon prolongée. On retrouve ici la notion de cultivar ; ainsi le cultivar qui renferme la plus grande proportion de DHM et de DHK sera utilisé par les buveurs recherchant un état d'ébriété prolongé. (28)

Les études sur l'homme furent donc entreprises par PFEIFFE. (43)

Au cours des essais effectués sur l'Homme à cette époque, il s'est avéré que la consommation de kawa au long cours conduisait à la survenue d'un certain nombre d'effets indésirables qui nécessitèrent l'arrêt des recherches.

Aucune des études de l'époque ne permit de conclure à de réelles propriétés du kawa sur le système nerveux central.

Les essais entrepris avaient tout de même montré que l'administration orale des principes actifs du kawa provoquait des modifications de l'électroencéphalogramme, ce qui se traduisait par une sédation suivie du sommeil.

Il a fallu attendre les années 90 pour en savoir plus.

En 1997 les résultats d'une étude faite sur 101 patients durant 25

semaines montrèrent que l'extrait de kawa était une alternative aux tricycliques et aux benzodiazépines dans le traitement de l'anxiété. (49)

La même année, des essais portant sur la recherche du/des sites d'action(s) des kawapyrones montraient que les propriétés psychotropes de la kawaine et de la méthysticine étaient dues, pour une partie, à leur effet inhibiteur de la recapture de la noradrénaline. (42)

En 1998, Baumetal (in (15)) montrait que les effets du kawa étaient dûs à son action sur la sérotonine. Il semble que certaines kawapyrones agissent également sur le système dopaminergique, en provoquant anxyolyse et état euphorique.

Plus tard, Uebelhack (47) montra, in vitro, que l'extrait de kawa agissait par inhibition des récepteurs aux monoamines B.

Bien que leurs effets se rapprochent de ceux des benzodiazépines, aucune relation avec les récepteurs aux BZP n'a été mise en évidence. (20) (23)

Il s'en suit que la plante ne possède pas les effets secondaires propres à ces molécules, à savoir : amnésie antérograde, dépendance, tolérance.

- Selon Kretzchmar (in (15)) les kawalactones sont capables d'inhiber les convulsions induites par la strychnine. Et Pfeiffe a montré que les kawalactones étaient efficaces dans le traitement du grand-mal mais étaient sans effet sur le petit-mal.

- Le kawa s'est avéré avoir un effet neuroprotecteur et plus particulièrement la méthysticine et le dihydrométhysticine ; en effet celles-ci se sont avérées réduire les zones d'infarctus sur des cerveaux de souris.

- Duffield et Jamieson (in (15)) ont mis en évidence l'effet analgésique

du kawa et plus particulièrement de la méthysticine, la DHM, la kawaïne et la DHK. Cet effet analgésique n'a pas été inhibé par la naloxone, ce qui laisse supposer que le kawa n'interagit pas avec les récepteurs aux opïodes

- Enfin le kawa agit sur le système nerveux périphérique en provoquant une anesthésie locale au niveau de la muqueuse buccale. Cette propriété avait été mise en évidence lors de la préparation du kawa par mastication. Jamieson (in (15)) montra que seule la fraction lipidique de l'extrait était capable de provoquer cette anesthésie locale.

6.2. *ACTIVITE ANTIMICROBIENNE*

Bien que le kawa soit utilisé traditionnellement dans le traitement des infections urinaires, aucuns des essais entrepris, ne permirent de vérifier son réel pouvoir bactéricide et fongicide. En effet, l'extrait de kawa n'est pas capable d'inhiber la croissance des cultures de Candida, Pseudomonas, E. coli, Steptococcus pyogenes ou Staphylococcus aureus. (15)

6.3. *ACTIVITE ANTIPLAQUETTAIRE*

In vitro, la kawaïne possède un effet antiplaquettaire probablement en inhibant la cyclooxygénase impliquée dans la synthèse du thromboxane. (15)

7. POSOLOGIE

Il semblerait que des doses de 60 à 120 mg par jour de kawapyrones totales soient nécessaires dans les états d'angoisse, de stress et d'instabilité. A cette dose l'activité du kawa est semblable à celle des tranquillisants dont l'effet apparaît au long cours. C'est pour cette raison que le kawa ne peut pas être utilisé dans les états aigus. (49) (annexe p 113)

8. CONTROLES

Il serait normal de se demander pourquoi une plante qui semble offrir tant de propriétés ne soit pas utilisée chez nous ?

Ceci s'explique du fait que la teneur en principes actifs varie d'un échantillon à l'autre.

La synthèse chimique n'a pas résolu le problème dans la mesure où elle ne permettait pas d'obtenir toutes les propriétés pharmacologiques du produit d'extraction.

De plus, l'utilisation des produits de synthèse seuls ne provoquait pas le même effet physiologique que celui obtenu avec l'extrait naturel.

9. SPECIALITES (15) (50)

A l'heure actuelle, il n'existe aucune spécialité à base de kawa en France. Mais ils en existent déjà en Allemagne, toutes à visées sédatives : en monopréparations : ANTARES® 120, KAVA-PHYTON®, KAVASPORAL®forte . En préparations composées : SOMNUVIS®, KAVASPORAL®.

Aux Etats-Unis, on trouvera KAVATROL®, en Suisse VIOCAVA® ou encore MOSARA® en Australie.

Il est tout de même possible de se procurer des préparations à base de kawa dans les pharmacies et les magasins diététiques: elles se présentent sous formes de comprimés, de gélules, ou d'ampoules à boire.

On peut trouver : Kavacalm (Vie et Santé) ; Arkogélules Kawa

(Arkopharma), Cocktail antistress Kawa (Dietica) ; Kava-Kava (Vegeland); Kawa- Kawa (Naturland).

10. EFFETS SECONDAIRES

10.1. ATTEINTES CUTANEES

Kani à Fidji (43), Evarena à Tahiti (20) ; tels sont les noms attribués aux lésions cutanées qui touchent les consommateurs de kawa.

La peau est sèche, comme recouverte d'écailles, plus particulièrement sur la paume des mains, la plante des pieds, les avant-bras, le dos et le devant des jambes.

Selon Frater (20), ses lésions sont dues à une carence en vitamines du groupe B dont l'assimilation est perturbée par le kawa.

Mais le mécanisme réel de ces manifestations n'est pas parfaitement connu ; en effet il a été également suggéré que le kawa pouvait interférer avec le métabolisme du cholestérol.

La coloration de la peau, des cheveux et des ongles a été attribuée à la présence, dans le kawa, des flavokines A et B.

Mais ses lésions sont réversibles si la consommation de kawa est réduite et une cure diététique suivie.

A coté de ces manifestations qui apparaissent lors de la consommation prolongé de kawa, des cas de réactions allergiques survenant après quelques jours de consommations ont été notifiés. Ces réactions se caractérisent par la survenue de démangeaisons, puis de plaques rouges sur la poitrine, le dos et le visage, ceci

après plusieurs jours d'exposition solaire. (15)

10.2. AUTRES

Il a été constaté que la consommation abusive de Kawa pouvait conduire à un état d'apathie permanent qui empêchait le consommateur de s'alimenter correctement, avec pour conséquence l'altération de l'état générale. (20)

Des atteintes hépatiques ont également été rapportées ; avec la survenue d'ictère qui contribuerait à l'altération de l'état général. (15)

Des atteintes oculaires sont également rapportées, notamment au niveau de la conjonctive, avec rougeur des yeux. (20)

Mais les études toxicologiques entreprises afin de déterminer les réels effets délétères du kawa ont abouti à la conclusion qu'il n'était pas dangereux lorsqu'il était consommé à doses modérées. (23)

11. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les effets des kawapyrones sur le SNC (myorelaxant, potentialisateur de la narcose) nécessitent que des précautions d'emplois soient prises lors de l'association de préparations à base de kawa avec l'alcool, les barbituriques et les psychotropes.

12. CONCLUSION

Depuis longtemps les océaniens ont mis à profit les vertus tranquillisantes du Kawa, au point qu'elle est devenue une plante couramment consommée, au même titre que le vin ou le café en Occident.

Notre société, grande consommatrice de tranquillisants mais également désireuse de revenir à des produits naturels, pourraient voir dans le kawa, une alternative de choix aux produits chimiques utilisés habituellement.

Les recherches effectuées ces dernières années ont permis de mieux comprendre le mécanisme d'action du Kawa. Cependant, bien que le mécanisme d'action in vivo ne soit pas encore parfaitement connu, les propriétés thérapeutiques de *Piper methysticum Forst.* sont maintenant connues et identiques à celles offertes par les produits chimiques. Ce qui offre au kawa une place de choix dans l'arsenal des tranquillisants.

E- MILLEPERTUIS

1. HISTORIQUE

Du fait de l'odeur qu'elle dégage, le millepertuis a longtemps été considéré comme une plante capable de repousser les démons. (30)

C'est sans doute pour cette raison que l'on retrouve dans le genre *hypericum,* une connotation surnaturelle. En effet *hypericum* dérive de deux mots grecs, *hyper* = superlatif et *icon* = image, dont l'association peu se traduire par « hallucination ».

Certaines coutumes locales l'utilisaient de ce fait pour repousser les spectre et contre les maléfices.

D'un point de vue plus rationnel, le millepertuis était largement réputé pour son utilisation dans le traitement des plaies et des brûlures.

Le millepertuis est également appelé, « Herbe de la St Jean » sans doute en référence à son époque de floraison qui se situe à la mi juin et notamment le 24 juin, date de la naissance de St Jean Baptiste

Il a de nombreuses appellations différentes, qui sont le plus souvent en rapport avec son utilisation folklorique: Barbe de St Jean, Chasse diable, Frascalou, Herbe aux millepertuis, Herbe aux milles trous, Herbe aux piques, Milpertrix, Mille trous, Trescalor perforé, Trescalor, Verge d'or. (25)

2. DISTRIBUTION

Le millepertuis est une plante commune, originaire d'Europe et de Sibérie.

Elle est actuellement répandue dans toutes les régions tempérées et subtropicales et naturalisée en Amérique.

3. BOTANIQUE

3.1. CLASSIFICATION

Le millepertuis appartient à la sous-classe des Dilleniidae, à l'ordre des Dilléniales- Théales. C'est un ordre qui comprend des espèces essentiellement tropicales avec quelques espèces cosmopolites comme le millepertuis qui appartient à la famille des Guttiferées (ou Hypéricacées). (30)

3.2. DESCRIPTION

Le millepertuis est une plante vivace pouvant atteindre 60 cm de haut.

Sa tige est raide, rameuse, présentant deux ailes latérales peu saillantes.

Elle porte des feuilles sessiles, opposées 2 à 2, linéaires à ovales, ponctuées de nombreux petits points noirs. Par transparence on peut observer sur toute la surface des feuilles, des poches sécrétrices à huiles essentielles, donnant l'impression que la feuille est perforée; d'où son nom *perforatum.*

Son inflorescence est une cime terminale, regroupant des fleurs jaunes. Elles

sont constituées de 5 sépales et 5 pétales libres. Sépales et pétales portent sur leur bord, comme pour les feuilles, des ponctuations noires.

Son fruit est une capsule noire, à 3 loges, s'ouvrant par 3 valves.

photo 5 : *Hypericum perforatum* d'après Schaffner (40)

3.3. *VARIETES*

La famille des Guttiférées compte 1000 espèces, réparties en 40 genres dans le monde entier.

Seul le genre Hypericum est représenté sous nos climats. Il compte plus de 400 espèces.

3.4. *CULTURE*

Hypericum perforatum est une plante très commune, que l'on retrouve le long des chemins, dans les champs secs, les broussailles, les haies sur talus.

Elle pousse sur les sols neutres ou calcaires et jusqu'à une altitude de 2000 m.

Elle fleurit de juin à septembre

4. UTILISATIONS TRADITIONNELLES

Le millepertuis renferme un suc rougeâtre qui a, selon la théorie des signatures conduit à l'utiliser pour soigner les lésions saignantes telles que, les saignements de nez, les hémorragies vaginales, la phtisie. (30)

De nombreuses autres propriétés aussi bien en usage interne, qu'externe, lui ont été attribuées.

4.1. *EN USAGE EXTERNE*

4.1.1. CICATRISANT, ANTISEPTIQUE(19), (40)

Il est utilisé lors de brûlures, de plaies.

Ainsi que dans les cas de morsures, piqûres.

Dans les affections cutanées d'origine virale : herpes, varicelle, zona, verrues.

4.2. *EN USAGE INTERNE*

4.2.1. CICATRISANT, ANTISEPTIQUE (19)

Dans les inflammations de l'estomac et les ulcères gastriques.

4.2.2. TROUBLES DE LA MENOPAUSE (19)

Sans doute en agissant sur les troubles psychiques ; anxiété, dépression, comme nous le verrons plus loin.

4.2.3. SUR LA SPHERE DIGESTIVE (19)(25)

Il a été utilisé comme tonique hépatique et biliaire.

Il trouve également une utilisation dans le traitement de la diarrhée et comme vermifuge.

4.2.4. SUR L'APPAREIL GENITO-URINAIRE (40)

Il est utilisé dans l'incontinence, comme emménagogue et comme diurétique.

4.2.5. COMME ANTALGIQUE, ANTI-INFLAMMATOIRE (19)

Le millepertuis était mis à profit dans le traitement des rhumatismes, de la sciatique, de la goutte et dans les maux de tête.

4.2.6. DANS LES AFFECTIONS BACTERIENNES (40)

Il aurait été utilisé pour le traitement de la malaria et du choléra.

4.2.7. SUR LE SYSTEME VEINEUX

Dans les maladies veineuses.

Il semble que le millepertuis soit une véritable panacée ; nous allons donc dans une prochaine partie essayer de savoir ce qu'il en est réellement

4.3. MODES D'UTILISATION

4.3.1. EN USAGE EXTERNE

a) Huile

Selon les ouvrages, la préparation de l'huile de millepertuis diffère

Nous allons retenir celle de Leclerc (30) qui donne la préparations suivantes :

« Faire macérer pendant 3 jours 500 grammes des sommités fleuries fraîchement cueillies et incisées dans un mélange de 1000 grammes

d'huile d'olive et de 500 grammes de vin blanc ; faire ensuite bouillir au bain marie jusqu'à consomption du vin. La liqueur qui résulte de cette opération est d'un beau rouge cramoisi : on en imbibe des compresses de gaze dont on recouvre la partie malade. ».

b) Crème

En massage sur les zones sensibles, dans les névralgies, crampes.

4.3.2. EN USAGE INTERNE

a) En infusion

30g de plante dans de l'eau : 3X/jr.

Il est indiqué comme vermifuge et dans l'hyper acidité gastrique.

b) En apéritif (25)

Faire macérer 80 g de fleurs sèches dans 2 l d'eau de vie ; ajouter 2 citrons coupés en tranches.

Laisser macérer au soleil 15 jours. Passer, comprimer dans un linge ; ajouter 150 g de sucre et mettre en bouteille.

Boire un verre à madère avant le repas.

Indiqué probablement comme tonique digestif.

5. COMPOSITION CHIMIQUE

Les sommités fleuries d'hypericum perforatum renferment deux grandes classes de composés:

☞ D'une part les naphtodianthrones, dont l'hypéricine, la pseudo-hypéricine, la protohypéricine, la cyclopseudohypéricine

☞Et d'autres part des flavonoïdes (14) dont :

- l'hypéroside (quercetin 3-O galactosidase),
- la quercetin (quercetin 3-O rhamnoside),
- l'isoquercetrin (quercetin 3-O glucoside).
- des diflavonoïdes: la I3-II8 biapigénine, et son isomère, la I3'II8 biapigénine (= amentoflavone).
- la mequilianine (quercetin 3-Oglucuronide) et l'astilbin (taxifolin 3-O-rhamnopyranoside)

☞ A coté de ces deux groupes de constituants, on trouve :

- Des xanthones: 1,3,6,7 tétrahydroxyanthones,
- Des dérivés du phloroglucinol: l'hyperforine, l'adhyperforine, l'hydropéroxycadiforine. (50)
- Une huile essentielle: 2 méthyl- buténol et divers terpènes.

- Le GABA

- Des composées minoritaires tels que des tanins catéchiques, des acides caféiques et chlorogéniques, des caroténoïdes, des procyanidines et divers éléments minéraux.

5.1. *NAPHTODIANTHRONES*

L'hypéricine et la pseudo hypericine sont présentes dans les stigmates, les fruits, les feuilles, les bourgeons et les tiges. Elles sont responsables de la couleur des points sombres sur les feuilles et les bords des pétales .

Les recherches faites sur la composition du millepertuis ont permis de mettre en évidence cette molécule dont la formule exacte a été découverte par Bockmann en 1957: $C_{30}H_{16}O8$

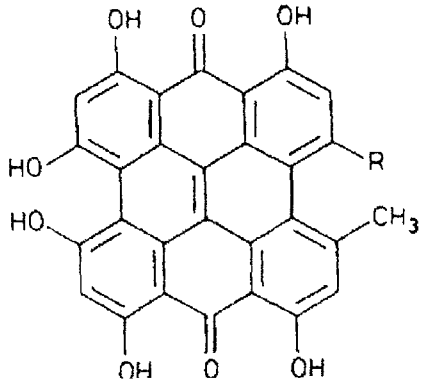
L'hypéricine est soluble dans l'alcool, l'éther, et l'huile. Sa couleur rouge lui confère un spectre d'absorption proche de celui de l'oxy hémoglobine.

5.2. *FLAVONOÏDES*

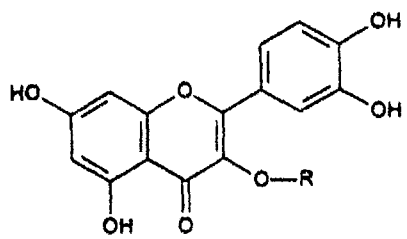
La molécule qui nous intéresse surtout est l'hypéroside, qui confère aux pétales leur couleur jaune.

De formule $C_{21}H_{20}O_{12}$, il est soluble dans l'eau et la pyridine et il cristallise en aiguilles jaunes.

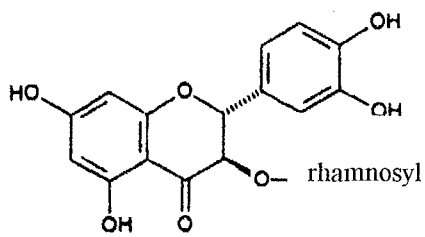
Elle libère par hydrolyse une molécule de quercétine et de d-galactose.



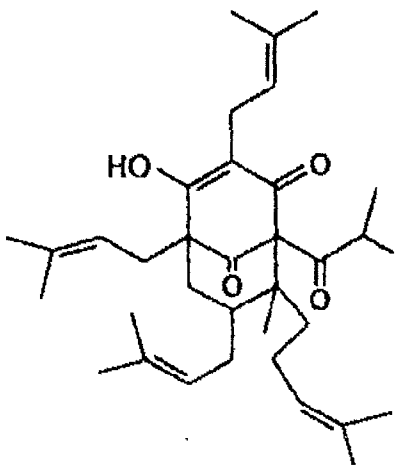
R=CH3 Hypericine
R= Ch2OH Pseudohypericine



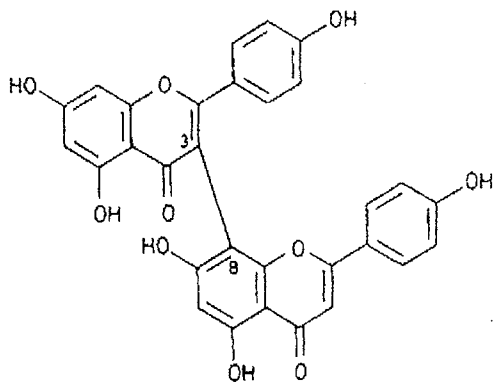
		R= H Quercetin
R= Glu-Rha	Rutin	R= Glucurunosyl Mequilianin
R= Gal	Hyperoside	
R= Glu	Isoquercétine	
R= Rha	Quercitrin	



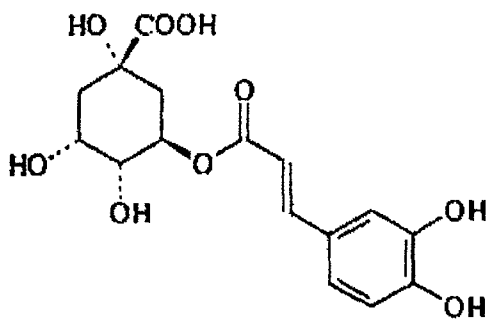
Astilbin



R= H Hyperforine
R=CH_3 Adyperforine



I3, II8 biapigenine



Acide chlorogénique

Figure 4 : principaux constituants d'*Hypericum perforatum* d'après Brolis (11) et Butterweck (14)

5.3. *LA MELATONINE*

Murch (in (15)) a mis en évidence la présence de mélatonine dans les feuilles d'*Hypericum perforatum.*

Cette hormone synthétisée chez l'Homme par la glande pinéale joue un rôle dans le rythme veille/sommeil. Qu'en est-il de son rôle dans la pharmacologie de cette plante ? Des études restent encore à faire dans ce domaine

6. ACTIVITE PHARMACODYNAMIQUE

6.1. *SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL*

6.1.1. IN VITRO:

Les expériences pharmacologiques faites in vitro avec des extraits de millepertuis, ont montré que les flavonoïdes agissaient en bloquant les monoamines oxydase et plus particulièrement la MAO-A; tout comme les xanthones, alors que l'hypericine, principal constituant des extraits, semble ne pas agir à ce niveau. (in (34))

Les flavonoïdes se sont également avérés avoir en effet inhibiteur sur une autre enzyme : la Catéchol-O-Méthyl Transférase (COMT).

Toutefois, il semblerait que les concentrations nécessaires pour agir sur ces 2 enzymes soient supérieures à celles obtenues après ingestion. (15)

Teufel-Mayer et Gleitz (46) ont montré que l'extrait de millepertuis agissait également sur le système sérotoninergique, en augmentant la densité des récepteurs 5 HT1 A et 5 HT2 A, sans modifier leur affinité.

Toujours in vitro, il est apparu que l'extrait brut de millepertuis avait une forte affinité avec les récepteurs GABAergiques, et que l'amentoflavone avait une forte affinité pour les récepteurs aux benzodiazépines. (12) (15)

Enfin, Smith et Thiele (34) ont constaté que l'extrait de millepertuis réduisait l'expression des cytokines, qui interviendraient dans certaines formes de dépression.

Raffa (in (15)) a montré que l'hypéricine avait une affinité pour les récepteurs 5 HT1A et dans une moindre mesure inhibait la recapture de la sérotonine.

6.1.2. SUR LES ANIMAUX:

Les études faites ces dernières années, ont permis de montrer que le millepertuis était tout aussi efficace que les antidépresseurs utilisés traditionnellement dans le traitement de la dépression. (22)

Si on sait que les flavonoïdes sont les molécules responsables de cet effet antidépresseur, il n'en demeure pas moins que leur mécanisme d'action n'est pas clairement défini. En effet seulement 3 glycosides semblent intervenir sans que l'on sache pourquoi. (14)

Bien que longtemps ignoré, il semblerait que l'hyperforine joue également un rôle important dans l'activité de la drogue. (12) (14) (26)

Outre son efficacité dans la dépression, l'extrait de millepertuis a également montré qu'il agissait sur l'anxiété.

Vandenbogaerde (47) a montré que l'activité anxiolytique du millepertuis était due à l'affinité de la pseudo hypéricine pour le récepteur au GABA.

6.1.3. CHEZ L'HOMME

Depuis ces 20 dernières années, de nombreuses études ont été entreprises chez l'homme afin de mettre en évidence les propriétés du millepertuis dans les troubles psychiques.

Largement réputé pour son efficacité dans le traitement de la dépression, les études cliniques qui ont été faite dans ce domaine sont nombreuses.

L'étude réalisée par Woelk sur un échantillon de 324 patients souffrant de dépression faible à modérée, a comparé les effets d'un extrait de millepertuis à celui de l'imipramine (antidépresseur de référence).Woelk a conclu après 6 semaines de traitement que l'extrait de millepertuis était thérapeutiquement équivalent à l'imipramine dans le traitement des dépressions légères à modérés, sans toutefois en posséder les effets indésirables. A coté de cela, il a également mis en évidence l'efficacité supérieur du millepertuis par rapport à l'imipramine dans les dépressions à composante anxieuse. (Comparaison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial, in BMJ. Com)

6.2. AUTRES

Les dérivés flavoniques, notamment l'hypéroside et la quercétrine, sont considérés comme des cholagogues en Pologne. (9)

Les flavonoïdes lui confèrent également un effet antispasmodique.

Il a été rapporté que l'hypéroside avait un pouvoir mutagène qui déconseille l'emploi de la plante lors de traitement prolongé; mais les avis diffèrent à ce sujet.(9)

La présence d'huile essentielle confèrent également au millepertuis des propriétés antihelminthique et antiseptique.

Du fait de la présence de tanins à pouvoir astringent, le millepertuis est utilisé comme antidiarrhéique.

Il semblerait que le millepertuis ait également une action anti-virale et notamment anti-rétrovirale (34) in vitro et in vivo avec notamment une action sur le VIH. (12)

In vitro, il serait également efficace sur les cytomégalovirus, l'herpes virus, sur influenza A et sur le staphylococcus aureus méthycillino résistant. (15)

7. POSOLOGIE

Il n'existe pas en France de spécialités à base de millepertuis indiquées dans le traitement de la dépression. Il faut donc rechercher dans un autre pays ce qui existe à l'heure actuelle.

L'Allemagne, qui est largement tournée vers la médecine dite douce, dispose de plusieurs spécialités. Ce sont le plus souvent des extraits secs standardisés en hypericine dont la teneur peut varier entre 0,5 et 0,9 mg d'hypéricine totale par dose ingérée. (45)

La commission E: BAnz n°228 du 05.12.94 et n°43 Du 02.03.89 indique que la dose journalière moyenne en usage interne est de *2-4g de drogue ou 0,2-1,1 mg d'hypéricine* dans d'autres formules. (Annexe p 115)

Concernant l'utilisation de la plante en infusion, la posologie est de 1 à 2 cuillerées à soupe rases de millepertuis, filtrer après environ 10 min. sauf prescription contraire, boire une à deux tasses de tisane fraîchement préparée régulièrement, matin et soir.

8. SPECIALITES

Le millepertuis n'ayant pas encore d'AMM en France, il n'existe pas de spécialités disponibles. Comme pour le kawa, il est possible de se procurer des préparations de formes divers tels que les gélules de millepertuis de chez Arkopharma.

En Allemagne il existe en revanche un certain nombre de spécialités disponibles :

JARSIN®300: 300mg 3X/jr; dosé à 0,9 mg d'hypéricine.

HYPERFORAT® 40mg pour 0,05mg d'hypéricine,

HYPERICUM STRADA®: 115mg/ 0,3 mg,

HELARIUM® hypericum: 270mg/ 0,9mg,

REMOTIV®: 250mg/ 0,5mg,

VIVIPLUS®: 250mg/-.

Le millepertuis se trouve également associé à d'autres spécialités à visée neurosédative: PSYCHOTONIN®, SEDARISTON®.

9. EFFETS INDESIRABLES

9.1. PHOTOSENSIBILISATION

Un des effets secondaires le plus connu du millepertuis est son pouvoir photosensibilisant. Bien connu des éleveurs de bétails à peau claire; il conduit après ingestion de millepertuis par le bétail, à l'apparition d'œdèmes et d'érythèmes sur les muqueuses, ainsi que des parties dépigmentées de la peau.

Dans les cas les plus sévères, des nécroses ont été observées, pouvant aller jusqu'à la mort de l'animal. Les symptômes englobent une grande agitation des animaux, des diarrhées, des dermatites et une augmentation des pulsations cardiaques. L'ensemble de ces symptômes ont été décrit sous le nom d'hypéricisme. (23)

Aux vues des effets observés chez l'animal, il était important de savoir si de telles manifestations pouvaient survenir chez l'Homme.

Alors que des cas de phototoxicité ont été relevés chez l'Homme (15), Brockmöller (41) (37) a montré qu'il fallait une dose per os de 9 à 18 mg d'hypéricine pour que des manifestations phototoxiques surviennent; soit 10 à 20 fois les doses préconisées dans le traitement de la dépression!!.

Toutefois l'étiquetage des préparations et autres spécialités à base de millepertuis, indique qu'une photosensibilisation est possible, notamment pour les personnes à peau claire. (in (50)) (annexe p 114)

9.2. *AUTRES*

La réputation du millepertuis en tant que plante dépourvue d'effets secondaires demandait à être confirmée ou du moins vérifiée.

Woelk (in (41)) obtint dans une étude portant sur 3250 personnes un total de 79 cas d'effets indésirables; soit un taux de 2,43% et 48 arrêts de traitement; soit un taux de 1,45 % .

Les manifestations les plus fréquement rencontrées touchaient la sphère digestive avec: nausées, douleurs hypogastriques et perte de l'appétit. Ont été également rapportées des réactions allergiques de types rash cutané et prurit. Et enfin de la nervosité, et de la fatigue.

Une étude comparative faite versus imipramine, permit de conclure que le millepertuis ne provoquait pas de troubles cardiaques contrairement à l'imipramine; et de ce fait, il pouvait être utilisé chez les patients ayant des troubles de la conduction cardiaque. (Czekalla in (37))

10. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Depuis quelques mois, de nombreuses misent en garde sont apparues concernant des risques d'interactions médicamenteuses entre le millepertuis et les médicaments à marge thérapeutique étroite; notamment la ciclosporine, la théophylline ou la digoxine.

Les études qui ont été faites dans ce domaine sont nombreuses et contradictoires. En effet, les études faites par Obach (35) ont montré que le millepertuis interagissait avec un certains nombres d'enzymes hépatiques ; principalement les cytochromes P450 3A4, 2D6 et 1A2, en diminuant leur activité. Il a également montré que les molécules qui interagissaient le plus étaient la I3,II8 biapigénine, l'hyperforine et l'hypericine.

Obach a également observé au cours de ces essais que d'autres constituants de la plante, encore indéterminés jusqu'à maintenant, agissaient également comme des inhibiteurs sur ces mêmes enzymes.

Inversement, on trouve des études qui montrent que le millepertuis se conduit comme un inducteur enzymatique. En effet, des études cliniques montrent que l'association du millepertuis avec un certain nombre de médicaments, conduit à une diminution de la concentration plasmatique de ces derniers. (41)

Le tableau 1 (in (41)) résume les variations plasmatiques observées lors d'essais effectués chez l'Homme (sujets) et les manifestations relevées chez des patients (patients) ayants pris des préparations à base de millepertuis en plus de leur traitement habituel. On peut constater d'après ce tableau, qu'il ne semble

pas y avoir de corrélation clinique entre la variation des taux plasmatiques et les conséquences cliniques dans le cas de la digoxine, de l'amitriptyline et de l'indinavir.

En revanche, les variations de concentration plasmatiques ont conduit à des conséquence cliniques avec les anticoagulants, la théophylline et surtout avec la ciclosporine : des cas de rejet de l'organe transplanté ont été constatés.

Concernant l'indinavir (antiprotéase utilisée dans la traitement du HIV), il a été constaté une diminution de sa concentration plasmatique sans conséquences cliniques directes pour le moment.

Drugs	Sujets : Diminution en %	Patients: effets
Warfarine	0	N: 8: INR reduction
Phenprocoumon	N: 10: 17%	N: 18 Quick increase
Digoxine	N: 24: 25%	0
Amitriptyline Nortryptyline	N: 12: 22% 42%	0
Indinavir	N: 8: 57%	0
Ciclosporin	0	N: 55: Plasma level↓ by 30-70%; 4X rejection reactions
Theophylline	0	N: 1: Plasma level↓, after withdrawal increase of 113%

Tableau 1 : effets du millepertuis sur les concentrations plasmatiques, les valeurs contrôles et les effets.

N= nombre de sujets ou de patients

Au sujet des contraceptifs oestroprogestatifs, les cas rapportées concernaient les pilules micro-dosées. (Bon, 1999 et Ernst 1999, in (41))

Johne (in (41)) n'a pas mis en évidence d'interaction entre le millepertuis et la cimétidine ou la carbamazépine, pourtant toutes deux métabolisées au niveau hépatique par les CYP450.

Enfin, concernant la digoxine, le mécanisme impliqué, serait une induction de l'expression d'une glycoprotéïne P intestinale, ce qui conduirait à une diminution de la digoxinémie.

Il a été également rapporté des cas de syndrome séritoninergique chez des personnes qui prenaient du millepertuis, alors qu'elles étaient traitées par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine. Ceci peut s'expliquer par le fait que le mécanisme d'action du millepertuis comprend entre autre, une action sur le système sérotoninergique. (41).

11. LEGISLATION

Depuis le mois de mars 2000, de nombreuses notes émanant des laboratoires, répartiteurs, revues scientifiques ont lancé des appels aux précautions d'emploi quant à l'utilisation du millepertuis et à sa délivrance.

Ces avertissements concernaient les risques d'interactions médicamenteuses avec un certains nombre de médicaments (antirétroviraux, AVK, ciclosporine, digoxine, théophylline, contraceptifs oraux et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine).

Qu'en est-il réellement de la législation et de notre conduite à tenir dans la pratique officinale?

De nombreux pays de la Communauté Européenne ont octroyé une AMM aux préparations à base de millepertuis indiquées dans le traitement de la dépression et de l'anxiété; En France le millepertuis n'est autorisé qu'en usage externe; en effet, son AMM a été octroyé du fait de son utilisation « bien établie » pour certaines indications et voies d'administrations figurant dans le Cahier « Médicaments à base de plantes » de l'Agence du médicament (actuellement l'AFSSAPS) (annexe p 116)

Il n'existe pas actuellement en France de spécialités correspondant à ce statut.

Le millepertuis disponible sur le marché français existe sous forme de plante en nature (c'est à dire en vrac) ou sous formes de médicaments homéopathiques, en dilutions dans des gouttes buvables, en teinture mère et dans des formes à usage topique. (liste des spécialités existantes en annexes p116)

Certaines plantes sont disponibles sous la dénomination de compléments alimentaires; le millepertuis ne fait pas, à l'heure actuelle, de demande d'une telle autorisation auprès du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Seule l'hypericine est considérée comme un arôme alimentaire et peut être présent à hauteur de 0,1 mg/kg de denrées alimentaires ou de boissons.

Le millepertuis est classé comme complément alimentaire en Belgique où il est enregistré comme complément nutritionnel utilisé dans les troubles de l'humeur. Il peut de ce fait être vendue, sous forme de gélule à base de millepertuis, dans ce pays et dans toute la communauté européenne du fait de la libre circulation des marchandises. (27)

N'ayant pas d'AMM pour le traitement de l'humeur, la France interdit sa délivrance, alors que son statut de complément nutritionnel pour cette même indication en Belgique autorise sa vente dans tous les pays de la communauté et

donc en France!

Face à cette situation plutôt floue, l'Ordre des pharmaciens a fait un certain nombres de recommandations (annexe p117)

De plus, le 27 janvier 2001, a été publié au Journal Officiel (htt://www.admi.net/jo/20010127/MESM0120230S.html), un article émanant de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) concernant les produits à base de millepertuis :

« Toute préparation magistrale, préparation hospitalière ou produit officinal divisé, à base de millepertuis, et toute préparation magistrale homéopathique de millepertuis à des dilutions inférieures ou égales à la troisième centésimale hahnemannienne ainsi que le millepertuis délivré en vrac doit comporter sur le conditionnement la mise en garde suivante :

« Attention au 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. »

12. CONCLUSION

La réputation du millepertuis à chasser les démons semble trouver une explication depuis que les études, aussi bien in vitro que in vivo, ont montré son efficacité dans le traitement de la dépression (les troubles de l'humeur qu'elle provoque pouvait effectivement être prise pour une forme de possession...).

L'amélioration des symptômes dépressifs semblent réelle ; en effet, cette

amélioration a été évaluée à partir d'échelles objectives mesurant l'état dépressif (principalement l'échelle de Hamilton (HAM-D)). Une seule étude (Woelk, in BMJ.com) semble montrer que le millepertuis trouverait un intérêt dans le traitement des formes anxieuses de la dépression.

Si son efficacité semble démontrée, il n'en est pas de même concernant son mécanisme d'action qui reste somme toute toujours un peu flou.

Là où le millepertuis peut se distinguer des traitements habituellement utilisés semble être sa bonne tolérance qui permet d'envisager un traitement au long cours.

Concernant les interactions médicamenteuses, l'utilisation du millepertuis avec la **ciclosporine**, les **AVK**, la **digoxine**, les **contraceptifs oraux** est contre indiquée. En ce qui concerne l'indinavir, bien qu'aucune conséquence clinique n'ait été relevée, une diminution de sa concentration sanguine expose au risque de voir apparaître une résistance du virus et de ce fait une diminution de son efficacité. Par mesure de précaution, tous les **antirétroviraux** devraient être contre indiqués avec le millepertuis.

F- ESCHSCHOLTZIA

1. HISTORIQUE

1.1. DECOUVERTE (17)

Comme c'est souvent le cas, c'est au cours d'expéditions lointaines, que furent faites de nombreuses découvertes, notamment en botanique.

C'est au cours du voyage autour du monde que Otto Von Kotzebue (1787-1846),accompagné d'un médecin botaniste naturalise estonien Johann Friedrich Eschscholtz (1793-1821) découvrit cette espèce herbacée, en Californie.

Mais c'est à A. de Chamisso de Boncourt (1781-1838), poète écrivain allemand d'origine française, que l'on doit le nom de ce pavot qu'il dédia à Eschscholtz, lorsqu'il s'embarqua dans la première expédition.

C'est ainsi que fut créé le genre *Eschscholtzia*, l'espèce *californica* déterminant son lieu d'origine.

La plante a été introduite en France dés 1790 comme plante ornementale.

2. DISTRIBUTION

Eschscholzia californica Cham. pousse à l'état sauvage dans l'ouest de l'Amérique du Nord; en Californie où elle colonise de vastes étendues, aussi bien sur des dunes côtières que dans les plaines et les vallées arides. (11)

3. BOTANIQUE

3.1. CLASSIFICATION

Eschscholtzia californica Cham. appartient à la famille des Papavéracées qui comprend 20 genres et 700 espèces. Elles se développent dans les régions tempérées, subtropicales et dans les régions de montagnes de zones tropicales de l'hémisphère austral.(17)

Les 20 genres se subdivisent en 3 tribus (Papavérées, Chélidoniées et Eschscholziées).

Le genre Eschscholtzia appartient donc à la tribu des Eschscholtziées qui se subdivise en 2 sections en fonction de leur composition chimique. (17)

Le genre Eschscholtzia comprend enfin 7 espèces:

- E. californica Cham.
- E. caespitosa Benth.
- E. elegaris Greene
- E. mussitation S.
- E. lemmonnii Greene
- E. glyptosperma Greene
- E. lobii Greene.

3.2. ***DESCRIPTION***

Le pavot de Californie est une plante herbacée pouvant atteindre 60 cm de haut.

Sa tige, glabre et molle, porte des feuilles vertes, glauques, découpées très profondément en segments linéaires.

Les fleurs sont typiques des Papavéracées. Elles sont isolées ou en cymes unipare ou bipare.

D'un diamètre de 3 à 7 cm, elles sont constituées de 2 sépales rapidement caduques qui laissent s'épanouir 4 pétales chiffonnées dont la gamme de couleur va du blanc au rose rouge en passant par le jaune claire et l'orangé, suivant les variétés.

Son fruit est une capsule étroite, mince, de 10 cm de long, en forme de silique, munie de 10 stries longitudinales, déhiscentes en 32 valves à maturité.

Le genre Papavéracée est caractérisé par la présence d'un latex qui s'écoule de la plante lorsqu'on la casse au niveau des racines, du bas de la tige et des boutons floraux.

C'est un suc non laiteux, hyalin et limpide de couleur orangée, sans doute due à la présence des alcaloïdes.

photo 6 : Eschscholtzia californica, in (19)

4. UTILISATIONS TRADITIONNELLES

Les vertus sédatives et calmantes d'*Eschscholtzia californica Cham.* sont connues depuis fort longtemps ; en effet les autochtones californiens l'utilisaient pour calmer les maux de dents, de ventre et comme sédatif : ils mâchaient les feuilles bouillies puis grillées sur des pierres chaudes. La population rurale l'utilisait également sous forme de cataplasme pour lutter contre les ulcères et les plaies. (37)

5. COMPOSITION CHIMIQUE

Depuis sa découverte, *Eschscholtzia californica Cham.* a fait l'objet de nombreuses études afin de déterminer sa composition chimique.

C'est grâce aux études faites, dans les années 60, par Manske aux Etats-Unis, Gertig, en Pologne et Slavik et Slavikova en Tchécoslovaquie que l'identification de la plupart des substances contenues dans la plante fut déterminée. (7)

Eschscholtzia californica cham. renferme des phytostérols (β sistostérol et cholestérol), de l'acide cyanhydrique, des caroténoïdes, des flavonoïdes, une cétone et surtout des alcaloïdes.

La plante entière renferme également de l'acide fumarique, de l'acide succinique, de l'acide nitrique, des sucres et des substances résineuses.

5.1. ESCHSCHOLZIONE (17)

Il s'agit d'une substance cétonique de formule $C_{10}H_{14}O$ mais dont la structure est encore inconnue.

Elle est obtenue par distillation à la vapeur d'eau et en donnant une substance de couleur jaunâtre.

5.2. *ESCHSCHOLXANTHINE*

L'eschscholxanthine est un pigment caroténoïde qui confère aux pétales leur couleur intense. Il ne semble pas présenter de propriétés pharmacologiques.

Sa structure a été déterminée par Andrewes. (3)

5.3. *DERIVES CYANOGENETIQUES*

La nature de ces composés diffère selon les auteurs. En effet, alors que Hegnauer et Abrol ne citent que la présence de linamarine, Van Halen lui mentionne la triglochinine et enfin Hosel répertorie lui aussi la tiglochinine mais également la d'hurrine. (38)

5.4. *FLAVONOÏDES*

5.4.1. LA RUTINE

Découverte par Sando et coll. en 1920 (in (6)); il s'agit d'un pigment jaune qui participe à la couleur des fleurs à côté de l'eschscholxanthine.

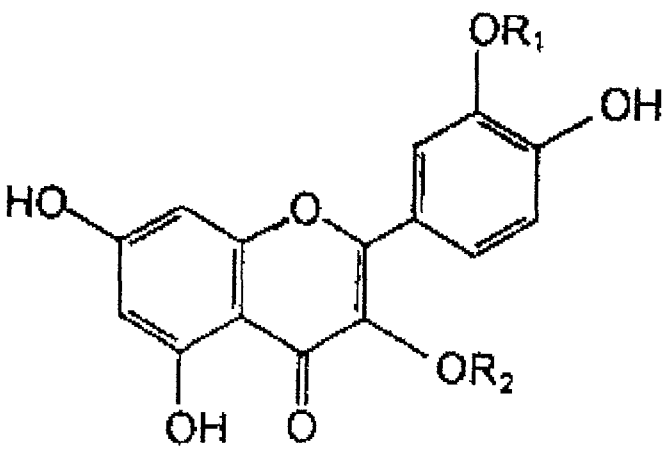
La génine de la rutine est le quercetol, un flavonol. Les oses qui lui sont associés sont le glucoses et le rhamnose.

5.4.2. AUTRES

En 1996, Jain et coll (in (6)) ont mis en évidence la présence d'autres flavonoïdes : le quercetrin ainsi que 2 isoflovones : 2'methoxyformrnrnetin et

le 7 methoxy 2'-4' dihydroxyisoflavone.

Beck et Häberlein ont mis en évidence 5 autres flavonol 3-O glycosides : 2 derivés du quercetin et 3 dérivés de l'isorhamnetin. (6)



	R1	R2
1	H	β-D- Glc
2	H	α-L-Rha(1-6)-β-D- Glc
3	H	α-L-Rha(1-4)-α-L-Rha(1-6)-β-D- Glc
4	CH_3	β-D- Glc
5	CH_3	α-L-Rha(1-6)- β-D- Glc
6	CH_3	α-L-Rha(1-4)-α-L-Rha(1-6)-β-D- Glc

Figure 5 : structures des flavonoïdes in (6)

5.5. *ALCALOÏDES*

Les alcaloïdes sont les composés les plus nombreux présents dans la plante.

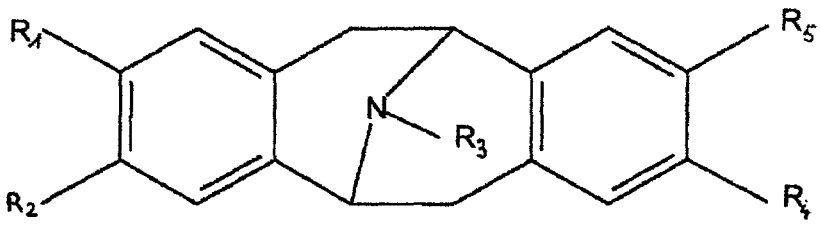
Certains sont des alcaloïdes communs à la famille des papavéracés (protopine, allocryptine, chélirubine, berbérine) d'autres sont plus spécifiques du genre Eschscholtzia (escholzine, eschscholtzidine, califordine et escholine)

Toutes ces molécules dérivent de la même structure benzyltétraisoquinoléine. Elles ont été classés en 6 groupes distincts :

- Groupe de la pavine,
- Groupe de la protopine,
- Groupe de l'aporphine,
- Groupe de la benzophénanthridine,
- Groupe de la protoberberine,
- Groupe de la benzyl tétrahydroisoquinoléïne.

Elles ont été étudiées par plusieurs auteurs (Gertig, Slavik et Slavikova, Manske, in (38)).

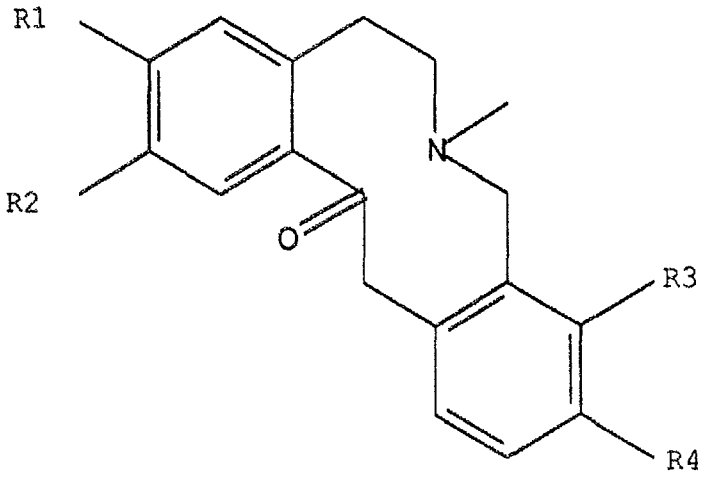
a. Groupe de la pavine



C'est un groupe très important puisqu'il renferme les alcaloïdes spécifiques de ce genre.

radicaux / **alcaloïdes**	R1 R2	R4 R5	R3
Eschscholtzine	O - CH2 - O	O - CH2 - O	Me
Eschscholtzidine	O - CH2 - O	OMe OMe	Me
Califordine	O - CH2 - O	O - CH2 - O	$(Me)_2$
Noragémonine	OMe OH	OMe OMe	Me
Bisnoragémonine	OH OH	OMe OMe	Me

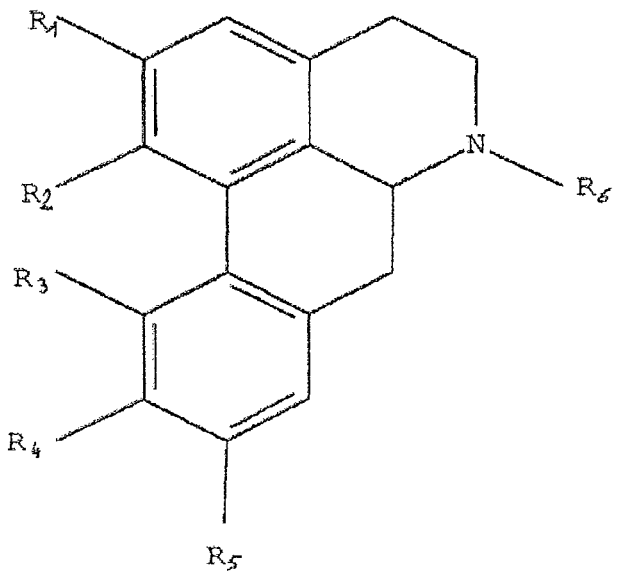
b. Groupe de la protopine



radicaux / alcaloïdes	R1 R2	R3 R4
Protopine	O - CH2 - O	O - CH2 - O
Cryptopine	OMe OMe	O - CH2 - O
α et β Allocryptine	O - CH2 - O	OMe OMe

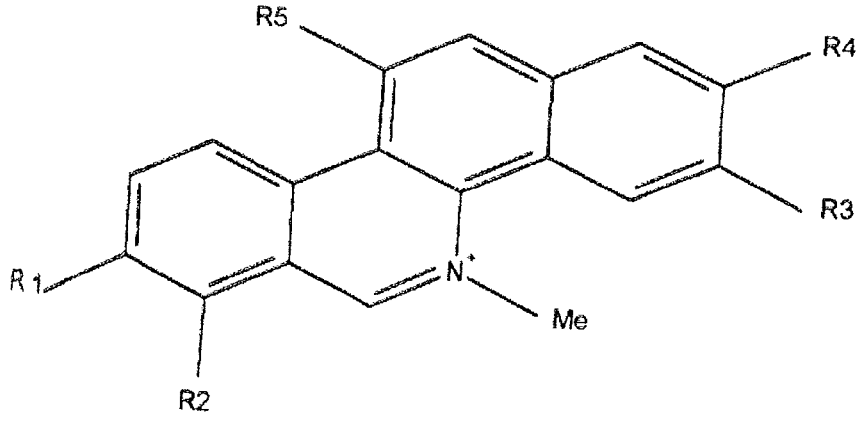
C'est quantitativement le groupe le plus important de la plante.

c. Groupe de l'apomorphine



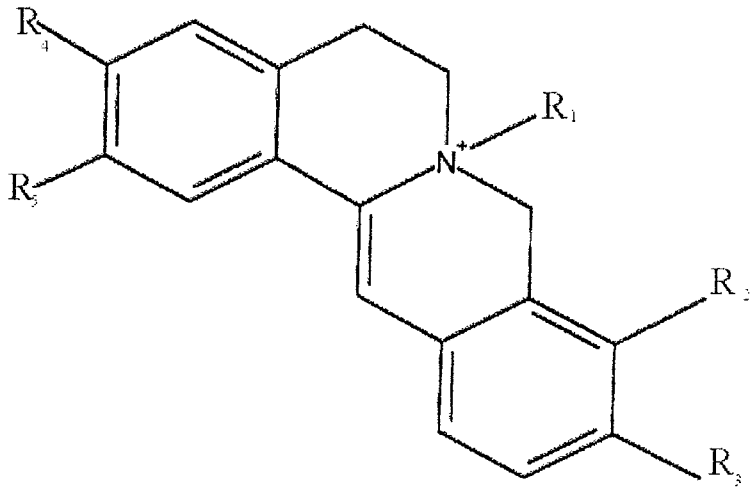
radicaux / alcaloïdes	R1	R2	R3	R4	R5	R6
Laurotétamine	OMe	OMe	H	OMe	OH	H
Lauroscholtzine	OH	OMe	H	OMe	OH	Me
Glaucine	OMe	OMe	H	OMe	OMe	Me
Escholine	OMe	OH	OH	OMe	H	(Me)2
Corydine	OMe	OH	H	OH	OMe	Me
Isocorydine	OMe	OMe	H	OH	OMe	Me

d. Groupe de la benzophénanthridine



radicaux / alcaloïdes	R1 R2	R3 R4	R5
Sanguinarine	O - CH2 - O	O - CH2 - O	H
Chélérythrine	OMe OMe	O - CH2 - O	H
Chélirubine	O - CH2 - O	O - CH2 - O	OMe
Chélilutine	OMe OMe	O - CH2 - O	OMe
Chélidonine	O - CH2 - O	O - CH2 - O	OH
Homochélidonine	OMe OMe	O - CH2 - O	OH

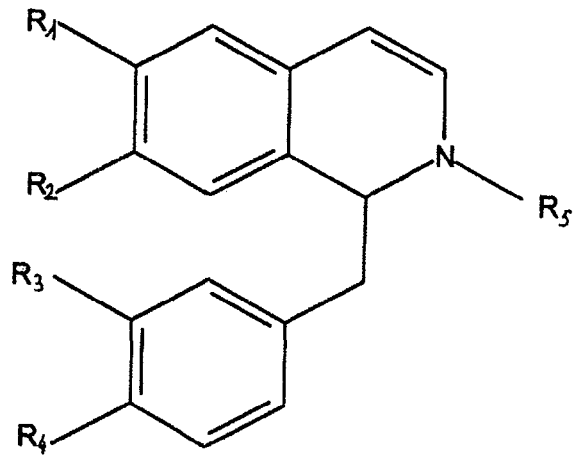
e. Groupe de la protoberbérine



Alcaloïdes \ radicaux	R1	R2 R3	R4 R5
Coptisine	OH	O - CH2 - O	O - CH2 - O
Escholidine	Me	OMe OH	O - CH2 - O
N-méthyl Canadine	Me	OMe OMe	O - CH2 - O

Les alcaloïdes de ce groupe ne sont pas spécifiques du genre et se rencontrent dans d'autres familles apparentées : Anaracées, Berbéridacées, Convolvulacées, Fumariacées, Lamiacées, Ménispermacées, Papavéracées, Renonculacées, Rutacées.

f. Groupe de la benzyltétrahydroisoquinoléïne



radicaux / alcaloïdes	R1 R2	R3 R4	R5
Escholinine	O - CH2 - O	OMe OMe	$(Me)_2$
Escholamine	O - CH2 - O	O - CH2 - O	Me

6. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Nous allons étudier dans une première partie les propriétés des alcaloïdes présents dans la plante ; puis nous aborderons les propriétés pharmacologiques de la plante entière.

6.1. PHARMACOLOGIE DES ALCALOÏDES

Toutes les propriétés des alcaloïdes présents dans la plante, ne sont pas encore connues. Nous allons donc aborder ici que les groupes de la protopine, de l'apomorphine et de la benzophénanthridine. (17)

6.1.1. GROUPE DE LA PROTOPINE

Ce groupe est connue pour ces propriétés sur le système cardiovasculaire, sur lequel il agit en diminuant les battements cardiaques et en ayant des propriétés antifibrillantes.

•**La protopine** aurait une action bradycardisante, elle provoquerait également une baisse de la pression sanguine et aurait un effet sédatif.

Elle aurait également un effet narcotique proche de celui de la morphine mais avec un effet dépresseur respiratoire moindre.

•**La cryptopine** aurait également une action dépressive sur le cœur en ayant un effet inotrope-, chronotrope-, dromotrope- et batmotrope -.(2)

Elle a également des propriétés paralysantes et hypnotiques.

•**L'allocryptine** : il faut distinguer la forme α présente dans les parties

aériennes et qui seule porte l'activité pharmacologique ; de la forme β présente dans les racines et qui est pharmacologiquement inactive.

L'α-allocryptine diminue les battements cardiaques à faible dose et provoque un blocage du cœur à des doses supérieures.

6.1.2. GROUPE DE L'APOMORPHINE

•**La glaucine** possède à la fois une action narcotique, convulsivante, dépressive cardiaque et une action nocive sur les muscles striés. Elle aurait également des propriétés antitussives.

6.1.3. GROUPE DES BENZOPHENANTHRIDINES

•**La sanguinarine** est un alcaloïde qui joue un grand rôle du point de vue toxicologique. En effet Dyke (in (17)) a montré que cet alcaloïde serait responsable de cécité causée par un glaucome chronique. Présente seulement en faible quantité dans les racines, il n'y a donc pas de danger à utiliser les parties aériennes en thérapeutique.

Elle agit également au niveau cardiaque où elle à un effet inotrope +.

La sanguinarine est également utilisée dans le traitement préventif de la plaque dentaire du fait de son action anti-inflammatoire et bactéricide.

•**La chélérythrine** posséderait une action nématicide et aurait un effet dépresseur sur les muscles involontaires.

•**La chélidonine** possède, comme d'autres alcaloïdes, un effet narcotique et agit au niveau cardiaque en diminuant l'activité du cœur et en baissant la pression sanguine. Elle agirait également sur les muscles lisses et serait de ce fait utilisée

pour lutter contre les cholécystites, l'asthme et les bronchites.

Certains travaux (Zbierska in (17)) ont montré que la chélidonine avait des propriétés anticancéreuses et surtout une activité antibiotique et antifongique vis à vis de plusieurs souches bactériennes et fongiques.

Nous venons de passer en revue les propriétés des alcaloïdes pris isolement ; mais cela ne permet en aucun cas d'expliquer l'utilisation traditionnelle de la plante. En effet les propriétés de la plante entière sont le résultat de la synergie d'action de tous ses constituants c'est-à-dire du totum de la plante.

6.2. *PHARMACOLOGIE DE LA PLANTE ENTIERE*

Comme souvent en thérapeutique, les usages d'une plante ne sont soutenus que par le poids des traditions. Le pavot de Californie ne dérogeait pas à cette règle jusqu'à ce que ROLLAND et Coll. entreprennent une séries d'études sur cette plante. (37) (39)

Ils se sont attachés à mettre en évidence les effets de la plante sur le système nerveux central. Pour cela, ils ont observé les effets d'un extrait hydroalcoolique sur le comportement et le temps de sommeil de souris naïves. Ils ont recherché les effets anxiolytiques, neuroleptiques, sédatifs, ainsi que la potentialisation et l'induction du sommeil par barbiturique. Ainsi que les effets potentialisateurs ou inhibiteurs de la contraction induite par l'histamine, la recherche de propriétés « benzodiazépine like », l'influence de la plante sur le tonus musculaire dans les réflexes d'équilibration, sur la température corporelle, et sur le système cardiovasculaire.

Dans la suite de cette partie , les différentes expériences et les résultats obtenues sont décrits par ROLLAND (37) et ROLLAND et COLL. (39)

6.2.1. PROPRIETE ANXIOLYTIQUE

Les propriétés anxiolytiques de l'extrait ont été mises en évidence par une série de 3 tests Rolland et Coll. (39) : test de l'escalier, de l'enceinte clair-obscure, de l'open field modifié

Les résultats observés ont montré que pour des doses de 25 à 50 mg/kg, *Eschscholtzia californica Cham.* augmentait le nombre de redressements et de marches montées dans le test de l'escalier, prolongeait le temps de séjour dans l'enceinte claire obscure, et enfin augmentait le nombre de redressement dans le test de l'open field modifié.

Ces résultats ont mis en évidence l'effet désinhibiteur de la plante sur le comportement des animaux placés en situation contraignante.

Aux doses plus fortes, il est observé une diminution de l'activité des souris, ce qui tend à montrer que la plante possède un effet sédatif.

6.2.2. PROPRIETE SEDATIVE

La recherche d'un effet sédatif (38) a été fait par 3 tests : l'activitest, le test d'exploration en milieu nouveau, et l'actographe.

Les résultats des ces 3 expériences montrent bien qu'*Eschscholtzia californica Cham.* possède un effet sédatif et ce pour des doses de 20 à 100 mg/kg selon qu'il s'agissait d'un test contraignant ou non.

Cet effet sédatif n'est pas hypnotique puisque pour de fortes doses les animaux traités conservaient une certaine activité.

6.2.3. RECHERCHE D'EFFET SUR LA POTENTIALISATION ET SUR L'INDUCTION DU SOMMEIL BARBITURIQUE

Les études faites (Vincieri in (17)) (37) chez les souris ont montré qu'*Eschscholtzia californica Cham.* potentialisait de façon indéniable la narcose barbiturique. De plus le test au barbital a confirmé que son site d'action se situait au niveau des récepteurs du système nerveux central.

Les test effectués ont donc permis de mettre en évidence le pouvoir sédatif de la plante. Mais il serait intéressant de rechercher le mécanisme d'action mis en jeu ; en effet différentes substances possèdent ce même effet : les neuroleptiques, les antidépresseurs, les antihistaminiques, les analgésiques. Rolland et coll. ont donc rechercher ces éventuelles effets sur l'extrait d'*Eschscholtzia californica Cham.*

6.2.4. RECHERCHE D'UN EFFET NEUROLEPTIQUE

Deux types d'expériences ont permis de rechercher un effet neuroleptique. D'une part la recherche d'un effet cataleptique propre aux effets secondaires extra-pyramidaux des neuroleptiques, et la recherche d'antagonisme des effets de l'amphétamine. Les résultats de ces différentes expériences ont permis à Rolland (38) de conclure qu'*Eschscholtzia californica Cham.* ne possédait aucun effet neuroleptique.

6.2.5. RECHERCHE D'UN EFFET ANTIDEPRESSEUR

Les deux séries de tests utilisées par Rolland (38) sont basées sur la propriété des antidépresseurs à antagoniser les effets des neuroleptiques et des cholinergiques.

Il a donc rechercher l'influence d'*Eschscholtzia californica Cham.* sur

l'hyperthermie, le ptôsis et l'akinésie induite par la réserpine et son influence sur l'hypothermie, la salivation, le larmoiement et les tremblements induit par l'oxotrémorine (substance cholinergique centrale).

Dans les 2 séries de tests, aucun effet antidépresseur n'a été mis en évidence

6.2.6. RECHERCHE D'UN EFFET ANTIHISTAMIQUE

Rolland (37) a rechercher une éventuelle affinité d'*Eschscholtzia californica Cham.* pour les récepteurs H1 au niveau central (leur stimulation provoque une sédation).

Quelque soit les doses d'*E. californica Cham.* utilisées, les résultats ont montré qu'elle n'avait aucune affinité pour les récepteurs H1, elle n'a donc aucun effet antihistaminique.

6.2.7. RECHERCHE D'UN EFFET ANALGESIQUE

Les tests pratiqués par Rolland (38) ont eu pour but de rechercher un pouvoir analgésique d'*Eschscholtzia californica Cham.* et de déterminer si il était d'origine centrale ou périphérique.

Les tests de Writhing et de la plaque chauffante ont permis de constater que la plante possédait bien un effet analgésique dont l'origine est. périphérique.

Au vue des résultats observés dans les différentes recherches précédentes, Rolland et Coll. ont conclu que la plante posséderait une action psychotrope avec un profil pharmacologique proche de ceux des tranquillisants mineurs telles que les benzodiazépines.

Il s'agissait donc de rechercher des propriétés « benzodiazépine like ».

6.2.8. RECHERCHE DES PROPRIETES « BENZODIAZEPINE LIKE »

Avant tout, il convient de rappeler quelques une des propriétés des benzodiazépines : elles sont capables d'antagoniser les convulsions induites par le cardiazole, elles sont myorelaxantes, hypothermisantes, elles diminuent la fréquence cardiaque par anxiolyse et ne modifient la pression artérielle.

Le but des recherches entreprises par Rolland (38) était donc de mettre en évidence ce même type de propriétés avec l'extrait d'*Eschscholzia californica Cham.*.

a. Recherche des effets d'*Eschscholtzia californica Cham.* sur les convulsions induites par le cardiazole.

Le cardiazole induit des convulsions allant jusqu'à entraîner la mort.

Les souris utilisées au cours des essais n'ayant pas survécu, il a pu être conclu que la plante ne possède donc pas d'effet anticonvulsivant.

b. Recherche de propriété myorelaxante

Les 2 séries de tests utilisées, visaient à évaluer la force musculaire et la perte de l'équilibration, de souris traitées par l'extrait *d'Eschscholtzia californica Cham.*.

Les résultats observés dans les 2 tests n'ont pas montré d'effet myorelaxant de la part *d'Eschscholtzia californica Cham.*

c. Action sur la température corporelle.

Ici, Rolland et Coll. ont mesuré la température avant et après l'administration d'*E. californica Cham.* à des rongeurs.

Ils ont observé une diminution de la température corporelle de courte durée, puisque les animaux retrouvaient leur température normale 1 heure après.

d. Recherche d'une action d'Eschscholtzia californica Cham. sur le système cardiovasculaire.

Par leur action sur le système nerveux central, les benzodiazépines provoquent une diminution de la fréquence cardiaque, sans intervenir sur la pression artérielle.

Rolland et Coll. ont donc observé lors de 2 expériences, l'effet de l'extrait d'*Eschscholtzia californica cham.* sur la fréquence cardiaque, puis sur la pression artérielle.

Les résultats obtenus tendent à montrer que la plante se comporte comme un anxiolytique en diminuant la fréquence cardiaque; alors qu'elle n'a aucun effet sur la pression artérielle.

e. Interprétation des résultats.

Les résultats obtenus par Rolland et Coll. ne permettent pas de conclure que l'extrait d'*Eschscholtzia californica Cham.* se comporte comme une benzodiazépine. En effet seules les expériences sur la fréquence cardiaque et la température corporelle sont allées dans ce sens, alors que la recherche d'effet anticonvulsivant, et myorelaxant s'est révélée négative.

Rolland conclue donc qu'*Eschscholtzia californica Cham.* possède un profil d'action pharmacologique proche de celui des benzodiazépines, mais qu'il serait de nature atypique.

Afin de continuer dans ce sens, Rolland et Coll. ont cherché à savoir si le support de l'action pharmacologique de la plante se situait au niveau des récepteurs aux benzodiazépines.

6.2.9. RECGHERCHE DE L'AFFINITE D'ESCHSCHOLTZIA CALIFORNICA CHAM. POUR LES RECEPTEURS AUX BENZODIAZEPINES.

Ils ont eu recours pour cela à 2 types d'expériences : d'une part ils ont cherché à savoir si l'extrait agissait toujours après avoir bloqué les récepteurs par un antagoniste hautement sélectif des récepteurs aux benzodiazépines.

Puis ils ont étudié la capacité de l'extrait à fixer ou à déplacer un ligand marqué.

Ces 2 expériences ont montré qu'*Eschscholtzia californica Cham.* avait effectivement une affinité pour les récepteurs aux benzodiazépines. Cependant le même type d'expérience a montré avec un extrait *Poa sp.* le même type de résultats alors qu'il est, lui, dénué d'effet psychotrope.

Il semblerait que son mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, sans doute en raison du fait que les extraits de plante renferment un certains nombres de molécules qui interagissent toutes entre elles.

7. EFFETS INDESIRABLES

Les études de toxicité faites en aiguë et en chronique (7) (38), n'ont montré aucune toxicité de la part *d'Eschscholtzia californica Cham.*

⚜ Rolland et Coll. (38) ont utilisé un nébulisât d'*Eschscholtzia californica Cham.*

La dose létale 50 calculée en toxicité aiguë a été évalué entre 11 et 12 g/kg. La prescription maximale courante étant de 50 à 100 mg, le nébulisât peut donc être considéré comme dénué de toxicité.

⚜ Bergeret et Tetau (7) ont calculé la dose létale 50, lors de l'administration chronique de teinture mère *d'Eschscholtzia californica Cham.* à 2 ml/kg. Ceci correspond à 120 ml de T.M. pour un adulte de 60 kg.

Alors que la dose de T.M. normalement prescrite est de 50 à 150 gouttes, la toxicité chronique d'*Eschscholtzia californica Cham.* est nulle.

8. CONCLUSION

Les résultats observés au cours des différentes expériences de Rolland et Coll. ont permis de confirmer le pouvoir sédatif d'*Eschscholtzia californica Cham.* et de mettre également en évidence son pouvoir anxiolytique ; un effet « benzodiazépine like » atypique semble pouvoir expliquer son action sur l'anxiété.

Il reste à savoir si la plante est active grâce à ses alcaloïdes pris isolement ou si au contraire, ils agissent parce qu'ils sont synergiques entre eux et dans ce cas, on parlerait du totum de la plante.

Eschscholtzia californica Cham. offre une sécurité d'emploi qui permet son utilisation aussi bien en traitement « occasionnel », qu'en traitement au long court.

6- CONCLUSION

Les troubles mineurs de l'anxiété semble pouvoir trouver dans les trois plantes que nous venons d'étudier, une alternative aux traitements utilisant les benzodiazépines.

En effet, notre Pharmacopée dispose d'une plante traditionnellement utilisée dans les troubles du sommeil, mais qui possède également des propriétés anxiolytiques qui ont été démontré récemment. Les propriétés anxiolytiques *d'Eschscholtzia californica Cham.* semble donc pouvoir être mise à profit dans les difficultés d'endormissement consécutives à l' anxiété.

Alors qu'*Hypericum perforatum* est connu depuis longtemps pour ses propriétés antidépressives, il semble qu'il ait surtout un intérêt dans les dépressions à composante anxieuse.

L' Océanie nous offre une plante de choix dans le traitement de l'anxiété grâce à Piper methysticum. Si son utilisation empirique laissait déjà supposer une certaine efficacité ; il était tout de même nécessaire de rechercher son mécanisme d'action et de vérifier sa toxicité.

Si les recherches entreprises ont permis de mieux cerner son mode d'action, son innocuité, quant à une utilisation prolongée, permet de considérer le kawa comme le traitement de choix de l'anxiété.

Malgré un mécanisme d'action encore mal déterminé, les recherches faites jusqu'à maintenant montre que le kawa est la meilleure alternative aux traitements anxiolytiques utilisés jusqu'à présent.

H-ANNEXES

Piper methysticum

Extrait de la monographie de la Commission E (Banz n°101 du 01.06.09)

Indications thérapeutiques

Etats d'angoisse , de stress et d'instabilité.

Contre- indication

Grossesse, allaitement, dépression endogène.

Effets secondaires

Aucun n'est connu.

Note : en cas d'usage prolongé, une coloration jaune transitoire de la peau peut apparaître, ce qui nécessite l'arrêt du médicament. Dans de rares cas, des réactions d'allergies cutanées sont possibles. Quelques troubles de l'accommodation et de l'équilibre oculomoteur sont décrits.

Interactions médicamenteuses

L'action de certaines substances, comme l'alcool, les barbituriques et les psychotropes peut- être potentialisée.

Posologie

Sauf prescription contraire : dose journalière : drogue et préparations correspondant à 60-120 mg de kawapyrones.

Mode d'administration

Drogue fractionnée et autres formes galéniques par voie interne.

Durée du traitement

Na pas dépasser 3 mois en l'absence d'avis médical.

Remarque

Même si les posologies sont respectées, ce médicament peut gêner la visibilité et modifier les réflexes lors de la conduite automobile ou de la manipulation de machines.

Activités

Anxiolytique. Des effets potentialisateurs de la narcose, anticonvulsivants, spasmolytiques et myorelaxants centraux ont été décrits chez l'animal.

In WICHTL Max, ANTON Robert. (50)

Stress, nervosité, sommeil perturbé... Kava-kava et houblon, la nouvelle solution naturelle !

Votre moral chute ? Découvrez les végétaux efficaces pour retrouver calme et sérénité !

Régulariser l'humeur

Retrouver un bon sommeil

Equilibrant de l'humeur, le kava-kava contient des actifs apaisants, qui chassent le blues sans effet désagréable, ni accoutumance. Ses propriétés relaxantes ont été reconnues par de nombreuses études. C'est la plante de la sérénité par excellence ! Le houblon renferme une huile essentielle bénéfique pour retrouver un sommeil de qualité, sans risque de somnolence dans la journée. On le recommande en cas d'attitude soucieuse ou d'idées noires.

Une question ? Un conseil ?
→ Utile et gratuit
Une diététicienne au bout du fil !
"ALLÔ CONSEIL"
01 40 54 87 64*

*Tarif en vigueur

Paxifam : Sérénité et bien-être moral

Pour vivre sereinement, sans coup de blues, ni moral en dent de scie, misez sur la complémentarité du kava-kava, du houblon, et des vitamines du groupe B (essentielles à l'équilibre nerveux) associés dans le nouveau complément nutritionnel Paxifam. Trois gélules par jour suffisent pour retrouver un bon équilibre émotionnel d'une façon rapide et naturelle !

Où le trouver ? En pharmacie

Paxifam
Laboratoire Vitassentiel
98 F environ
Code ACL : 755 488.8*
*Permet à votre pharmacien de le commander.

Kava-kava
Plante antistress

Anxiolytique naturel, le Kava permet de lutter contre le stress, de retrouver sommeil et sérénité grâce à ses racines riches en sucres, minéraux, fibres et kavalactones, aux vertus antalgiques et anxiolytiques. En cure de 1 à 3 mois, deux fois par an. Notre sélection : Kavacalm Vie et Santé, 60 F (60 comprimés). Arkogélules Kawa, 45 F (45 gélules). Cocktail antistress Kawa Dietica, 96 F (20 ampoules). Kava-Kava, Naturland 69 F (75 gélules). Kava-Kava Vegeland, 69 F (20 ampoules). Parapharmacies, magasins diététiques.

Hypericum perforatum

Extrait de la monographie de la Commission E (BAnz n°228 du 05.12.84 et n°43 du 02.03.89)

Indications thérapeutiques

Voie interne : troubles psychovégétatifs, états dépressifs, anxiété et/ ou instabilité nerveuse. Les préparations huileuses (Hypéricum sont préconisées dans les troubles dyspeptiques.
Voie interne : préparations huileuses d'Hypéricum en traitement et post-traitement des plaies, des contusions, des myalgies et des brûlures du premier degré.

Contre- indications

Aucunes n'est connue.

Effets secondaires

Une photosensibilisation est possible, en particulier chez les personnes à peau claire.

Interactions médicamenteuses

Aucune n'est connue.

Posologie

Sauf prescription contraire : dose journalière moyenne en usage interne : 2-4 g de drogue ou 0,2- 1,0 mg d'hypéricine dans d'autres formulations.

Mode d'administration

Voie orale : drogue coupée, poudre de drogue, préparations liquides et solides.
Voie externe : préparations liquides et semi- solides.
Voie externe et interne : préparations obtenues à partir d'huiles grasses.

Activités

De nombreuses observations cliniques concernant la drogue et ses préparations démontrent un effet antidépresseur léger lié à une activité IMAO. Les préparations huileuses d'Hypéricum sont antiphlogistiques.

In WICHTL Max, ANTON Robert. (50)

❀ Indications du millepertuis selon le Cahiers « médicaments à base de plante » de l'agence du médicament :

- Traditionnellement utilisé en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes.

- Traditionnellement utilisé en cas d'érythème solaire, de brûlures superficielles et peu étendues, d'érythèmes fessiers.

- Traditionnellement utilisé par voie locale (collutoire, pastille), comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/du pharynx. »

❀ Liste (non ahaustive) des spécialités homéopathiques contenant *Hypericum perforatum* :

Complexes Lehning® en gouttes buvables : n°1 arnica ; n°26 hypericum ; n°101 zyncum cyanidum / Homeorop® teinture mére / Cicaderma® pommade / Gel d'arnica® Dolisos

❀ Recommandations de l'Ordre : (in (31))

« En pratique l 'Ordre ne peut que recommander la prudence aux confrères, à savoir :

1. Retirer des présentoirs accessibles aux publics tous les produits contenant du millepertuis.

2. Interroger les malades dont le traitement est exposé à un risque d'interactions, comme le recommande l'AFSSAPS : « Prenez-vous des produits à base de millepertuis ? » : les mettre en garde, convenir avec eux et éventuellement, en cas de besoin, avec leur médecin d'un plan progressif de cessation, afin d'éviter un effet thérapeutique rebond dangereux.

Au total, on ne dira jamais assez que la commercialisation de tous ces produits « à la frontière du médicament », voire son encouragement au nom de la concurrence, peut-être dangereuse pour la santé . »

I- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(1) AIME-GENTY.N
Le cerveau, dictionnaire encyclopédique
Edition Vurbert, 1977

(2) ALLES G.A., ELLIS C.H.
A comparative study of the pharmacology of certain cryptopine alkaloïds.
J. Pharmacol. Exp. Ther, 1952, 104, p 253-263

(3) ANDREWES A.G., ENGLERT G., BORCH G., STRAIN H.H., LIAAEN-JENSEN S.
Absolute configuration of eschscholtxanthin
Phytochemistry, 1979, 18, p 303-309

(4) BACON E., VIENNOT F.
Le système complexe des récepteurs GABA/benzodiazépine.
médecine/sciences 1990; 6; 770-7

(5) BEAUREPAIRE (de) R.
Le récepteur central aux benzodiazépines, du GABA à l'oméga.
Act. Méd. Inter. - Psychiatrie (5), No. 78, décembre 1988.

(6) BECK M-A, HÄBERLEIN H.
Flavonol glycosides from Eschscholtzia californica
Phytochemystry, 1999 jan, 50(2), 329-332

(7) BERGERET C., TETEAU M.
La phytothérapie rénovée
Maloine S.A., 1983, p 30-41

(8) BEZANGER-BEAUQUESNE L, GARNIER G, DEBRAUX G.
Ressources médicinales de la flore française, tome I
Ed Frères Vigots Editeurs,, 1961, 581-584

(9) BEZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M., TROTIN F.
Plantes médicinales des régions tempérées
Ed. Maloine, Paris, 1980

(10) BOURGEROL T. , LANÇON C. et LLORCA PM.
Anxiolytques.
Encycl Méd Chir (Eisevier, Paris). Psychiatrie. 37-860-B-50,17p.

(11) BROLIS,M., GABETTA B., FUZZATI N., PACE R., PANZERI F., PETERLONGO F.
HPLC-DAD-MS identification and HPLC-UV quantification the major constituents of *Hypericum perforatum.*
Fitoterapia, 1998, 5, p 27-28

(12) BRUNETON Jean
Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 3ème édition
Ed TEC et DOC, 1999 , 440-444

(13) BRUNETON Jean
PLANTES TOXIQUES, végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux
Ed TEC et DOC, 1996

(14) BUTTERWECK V., JURGENLIEMK G.
Flavonoïdes from. Hypericum perforatum show antidepresseur activity in the Forced Swimming Test.
Planta Med 2000 feb; 66 (1):3-6

(15) CUPP JOHNS Melanie
Toxicologie and clinical pharmacology of herbal products
HUMANA Press 2000, 31-41, 67- 78

(16) DARCOURT G., PRINGLEY D.
Anxiété et dépression, rupture ou continuité.
Ed Ellipses, 1987, 286 p

(17) DEGOUTIN Cedric
Contribution à l'étude d'eschscholzia californica Cham.
Thèse pharmacie Nancy, 1994

(18) DE WITT H.
Les plantes du monde
Ed Hachette, 1963, tome 1, 335 p

(19) ENCYCLOPEDIE DES PLANTES MEDICINALES
Ed Larouse,1997, 104, 119, 205

(20) FERON Dominique
LE KAWA
Thèse de Docteur en Pharmacie, Université de PARIS XI (1995)

(21) FIRST M.B., FRANCES A., PINCUS H.A.
DSM IV diagnostics differentiels
Ed MASSON, 1999, 235 p

(22) GIACHETTI D. and all.
Antidépresseur activity of hypericum perforatum total extract on two animals model of depression
Fitoterapia, supplemento al 5; 1998

(23) HOSTETTMANN K.
Tout savoir sur le pouvoir des plantes
Ed Favre, 1997, 239 p

(24) JAKOVLJEVIC V.,
Pharmacodynamic study of Hypericum perforatum L.
Phytomedecine 200 dec; 7(6):449-53

(25) LA NATURE MEDECINE
Edition Lutece, 1979 , p 246-147

(26) LAAKMANN G., DIENEL A., KIESER M.
Clinical significance of hyperforine for the efficacy of Hypericum extracts disoerders of differrent severities.
Phytomee, 1998, 5(6), p 435-442

(27) Laboratoire Arkopharma
communiqué concernant la délivrance du millepertuis
Mai 2000

(28) LEBOT V., LEVESQUE J.
le kawa, un reméde contre le stress.
LA RECHERCHE, 295, février 1997, 84-88

(29) LEBOT V., LEVESQUE J.
Les kawas de Vanutu.
Orstom, n°205, coll. Trav.& Doc., Paris, 1986.

(30) LECLERC H.
Précis de phytothérapie
Ed. Masson, Paris, 1983, 363 p

(31) LES NOUVELLES PHARMACEUTIQUES
Millepertuis : la conduite à tenir
n°194, vendredi 28 avril 2000

(32) MAURIN R.
Plantes et système nerveux, phytothérapie et homéopathie
Ed. Masson, Paris, 1983

(33) Médicaments à base de plante
Les cahiers n°3 de l'Agence du Médicament
Edition Agence de Médicament, 1998

(34) Millepertuis, action antidépressive
Revue bibliographique internationale, ARKOPHARMA

(35) OBACH RS.
Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St.John'sWort, an herbal preperation used in the treatment of depression
The journal of pharmacology and experimental therapeutic, 2000, 294(1), p88-95

(36) REVUE DE PHYTOTHERAPIE PRATIQUE
Millepertuis et dépression
1998/IV;10-13

(37) ROLLAND A.
Contribution à l'étude de « *Eschscholtzia californica Chamisso* »
Thèse de pharmacie, Nancy, 1984

(38) ROLLAND A.
Etude pharmacologique et contribution à l'étude botanique et chimique *d'Eschscholtzia californica Cham.*
Thèse doctorat pharmacognosie, Metz, 1988

(39) ROLLAND A., FLEURENTIN J., LANHERS M.C., YOUNOS C., MISSLIN R., MORTIER F., PELT J.M.
Behavioural effects of the american traditional plant Eschscholtzia californica: sedative and anxiolytic properties.
Planta medica, 1991, 57, p 212-216.

(40) SCHAFFNER.W
Les plantes médicinales et leurs propriétés; Manuel d'herboristerie
DELACHAUX et NIESTLE, 1993, 114-115, 142-143

(41) SCHULZ V.
Incidence and clinical relevance of interactions and side effects of Hypericum perforatum.
Phytomedecine, vol 8(2), 152-160

(42) SEITZ U., SCHULE A., GLEITZ J.
[3H]- monoamines uptake inhibition properties of kavapyrones
Planta medica 1997 dec; 63(6); 548-9

(43) SINGH Y.N
Kawa: an overview
Journal of ethnopaharmacologie, 1992, 37, 13-45

(44) SINGH Y.N, BLUMENTHAL Mark
Kawa: an overview
Herbalgram n°39, spring 1997, 34-59

(45) SOULIMANI R., YOUNOS C.JOURMANS., BOUSTA D., MISSLIN R., MORTIER F.
Behavioural effects of Passiflora incarnata L. and its indole alkaloïd and flavonoïd derivatives and maltol in the mouse.
Journal of ethnopharmacoly, 1997, 57, 11-20

(46) TEUFEL-MAYER R., GLEITZ J.
Effects of long-term administartion of Hypericum extracts on the affinity and density of the central serotoninergic 5-HT1 A and 5-HT2 A receptors.
Pharmacopsychiatry, 1997, 30, supp 2, p 113-116

(47) UEBELHACK R., FRANKE L., SCHEWE H- J.
Inhibition if platlet MAO- B by kawa- pyrones enriched extract from Piper methysticum Forster (Kawa- Kawa).
Pharmacopsychiatry, 1998, 31 (5), p 187- 192

(48) VANDENBOGAERDE A., ZANOLI P., PUIA C., TRUZZI C., KAMUHABWA A., DE WITTE P., MERLEVEDE W. and BARALDI M.
Evidence that total extract of Hypericum perforatum affects exploratory behaviour and exerts anxiolytic effects in rats.
Pharmacology biochemistry and behavior,2000, 65 (4), p 627-633

(49) VOLZ H.P, KIESER M.
Kava-Kavaextract WS 1490 versus placebo in anxitey disorders-a randomized placebo-controlled 25 week outpatient trial.
Pharmacopsychitry, 1997, 30(1), p 1-5

(50) WICHTL Max, ANTON Robert
Plantes thérapeutiques ; tradition, pratique officinale, science et thérapeutique
Ed EC et DOC, 1999, 633 p

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY I

DEMANDE D'IMPRIMATUR

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE Présenté par FRANTZ Ségolène Sujet : Activité anxiolytique de molécules d'origine naturelle : contribution à l'étude du Kawa, du Millepertuis et de l'Eschscholtzia. Jury : Président : Monsieur MORTIER Juges : Madame GRAVOULET Madame EGUETHER	Vu, F. MORTIER Nancy, le 17/09/01 Le Président de thèse,
Vu et approuvé, Nancy, le 18/09/01 Le doyen de la faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré – Nancy I Chantal FINANCE	Vu, Nancy, le 24 septembre 2001 n° 1137 Le Président de l'Université Henri Poincaré – Nancy I UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1 LE PRÉSIDENT Claude BURLET

N° d'identification : PH Nancy 01 n°63

ACTIVITE ANXIOLYTIQUE DE MOLECULES D'ORIGINE NATURELLE : CONTRIBUTION A L'ETUDE DU KAWA , DU MILLEPERTUIS ET DE L'ESCHSCHOLTZIA.

Thèse soutenue le 12 octobre 2001
Par FRANTZ Ségolène

RESUME :

Le traitement de l'anxiété représente une part importante des prescriptions faites par les généralistes.

Le pharmacien peut constater chaque jour la place importante que prennent ces médicaments et leur banalisation aux yeux des patients.

Après un bref rappel sur l'anxiété, nous faisons le point sur les connaissances actuelles que nous avons concernant trois plantes d'origine différente : le kawa , le millepertuis et l 'eschscholtzia.

C'est plantes peuvent elles être une alternative au traitement de l 'anxiété ?

MOTS CLES : anxiété- kawa- millepertuis- eschscholtzia

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Monsieur F. MORTIER	Laboratoire de PHARMACOGNOSIE	Expérimentale ☐ Bibliographique ■ Thème 3

Thèmes :

1 – Sciences fondamentales
2 – Hygiène/ Environnement
3 – Médicaments
4 – Alimentation/ Nutrition
5 - Biologie
6 – Pratique professionnelle