



HAL
open science

Le millepertuis : De la plante au médicament. Usages traditionnels et interactions médicamenteuses

Diane François

► **To cite this version:**

Diane François. Le millepertuis : De la plante au médicament. Usages traditionnels et interactions médicamenteuses. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01738934

HAL Id: hal-01738934

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738934v1>

Submitted on 20 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.



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>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

**LE MILLEPERTUIS : DE LA PLANTE
AU MEDICAMENT
USAGES TRADITIONNELS ET
INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 juin 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Diane FRANCOIS**
né le 19 janvier 1987 à Laxou (54)

Membres du Jury

Président : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. Max HENRY, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy
M. René VOUAUX, Docteur en Pharmacie
Mme Véronique GAGETTA, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement : Pharmaceutique Hospitalier	Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et environnement

Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD

Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET

Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

Ɖ'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.

Ɖe 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.



« 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 ».

A Madame le Professeur Dominique LAURAIN-MATTAR,
Professeur de Pharmacognosie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et que nous remercions pour ses conseils.

A Monsieur le Professeur Max HENRY,
Professeur de Botanique

Qui nous a fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury et que nous remercions pour ses conseils en botanique.

A Monsieur René VOUAUX,
Docteur en Pharmacie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury et qui nous a accompagné tout au long du stage de sixième année.

A Madame Véronique GAGETTA,
Docteur en Pharmacie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury et qui nous a fait découvrir la profession de pharmacien.

A mes parents Isabelle et Olivier pour leur patience et pour m'avoir soutenue tout au long de mes études.

A ma petite sœur Marie-Anne pour sa gentillesse et sa bonne humeur, avec toute mon affection.

A ma grand-mère, pour son soutien et son affection.

A toute ma famille.

A toute l'équipe de la pharmacie Vouaux, pour m'avoir accueillie avec gentillesse et m'avoir appris mon métier.

A Camille, Céline, Claire-Marie, Stéphanie et Solène.

A Claude, Anne, Adeline, Sandra, Laury, Delphine,... pour toutes ces années passées ensemble sur les bancs de la fac.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
PARTIE I : PRESENTATION DU MILLEPERTUIS.....	7
I. Description botanique	8
I.1. Classification botanique du millepertuis	8
I.2. La famille des Hypéricacées.....	10
I.3. <i>Hypericum perforatum</i>	10
I.3.1. Noms vernaculaires	10
I.3.2. Description botanique	10
I.3.2.1. La tige.....	11
I.3.2.2. Les feuilles	11
I.3.2.3. Les fleurs	11
I.3.2.4. Le fruit.....	12
I.3.2.5. Répartition géographique.....	12
I.3.3. Floraison	12
II. Historique de l'utilisation de la plante	13
II.1. Etymologie	13
II.2. Historique de l'utilisation de la plante.....	14
III. Composition chimique du millepertuis.....	17
III.1. Composés phénoliques	17
III.1.1. Tanins et proanthocyanidols	17
III.1.2. Dérivés prénylés du phloroglucinol	18
III.1.3. Flavonoïdes	18
III.2. Naphtodianthrones.....	19
III.3. Huile essentielle.....	20
III.4. Xanthones.....	21
IV. Sources d'obtention.....	22
IV.1. Variétés de millepertuis.....	22
IV.2. Sols	23
IV.3. Culture	23
IV.3.1. Plan de rotation des cultures et fertilisation	23

IV.3.2. Installation de la culture	25
IV.3.2.1. Amélioration de la germination	25
IV.3.2.2. Semis direct	26
IV.3.2.3. Semis en pépinière suivi d'un repiquage	26
IV.3.2.4. Plantation	27
IV.3.2.5. Irrigation des cultures.....	27
IV.4. Maladies et insectes ravageurs	27
IV.4.1. Maladies	28
IV.4.2. Insectes et ravageurs.....	29
IV.5. Récolte	30
IV.6. Séchage et conditionnement	31

PARTIE 2 : PHARMACOLOGIE, USAGES TRADITIONNELS ET ACTUELS 32

I. Pharmacologie..... 33

I.1. Mécanisme d'action	33
I.1.1. Action de l'hypéricine	34
I.1.2. Action de l'hyperforine	34
I.2. Efficacité du millepertuis dans la dépression.....	35
I.3. Autres propriétés pharmacologiques	38

II. Indications et posologies 41

II.1. Parties de la plante utilisées	41
II.2. Organismes d'évaluation	42
II.3. Indications.....	43
II.3.1. Usage interne.....	43
I.3.1.1. Indications reconnues.....	44
II.3.2. Usage externe.....	45
II.4. Posologie	45

III. Préparation 47

III.1. Tisane	47
III.2. Huile de millepertuis.....	47

IV. Spécialités médicamenteuses à base de millepertuis 49

VI.1. Spécialités commercialisées en France.....	49
VI.2. Spécialités commercialisées à l'étranger.....	50

V. Législation et comparaison de l'usage du millepertuis entre la France, l'Allemagne et les Etats-Unis	51
V.1. En France	51
V.2. En Allemagne.....	52
V.3. Aux Etats-Unis	53

PARTIE 3 : EFFETS INDESIRABLES ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES 55

I. Effets indésirables et toxicité	56
I.1. Photosensibilité	59
I.2. Grossesse et allaitement	60
I.3. Utilisation du millepertuis chez les moins de 18 ans	61
I.4. Etudes de toxicité	61
I.5. Surdosage	62
II. Interactions médicamenteuses.....	62
II.1. Interaction médicamenteuse par induction du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P	63
II.1.1. Interaction avec la carbamazépine	66
II.1.2. Interaction avec la ciclosporine.....	67
II.1.3. Interaction avec les anticancéreux.....	68
II.1.4. Interaction avec la digoxine	68
II.1.5. Interaction avec les anticoagulants oraux.....	69
II.1.6. Interaction avec les antiviraux.....	69
II.1.7. Interaction avec la nifédipine	70
II.1.8. Interaction avec les contraceptifs oraux.....	70
II.1.9. Interaction avec les hypocholestérolémiantes	71
II.1.10. Interaction avec l'imatinib.....	71
II.1.11. Interaction avec le midazolam	72
II.2. Interactions médicamenteuses avec les médicaments à marge thérapeutique étroite.....	72
II.2.1. Interaction avec la théophylline.....	72
II.3. Interactions pouvant induire un syndrome sérotoninergique	72
II.3.1. Interaction avec les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine.....	72
II.3.2. Interactions avec les triptans	73

II.4.	Interactions avec les autres antidépresseurs.....	74
II.4.1.	Interactions avec les antidépresseurs tricycliques.....	74
II.4.2.	Interactions avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase	74
II.5.	Interactions médicamenteuses reconnues par l'AFSSAPS.....	75
II.5.1.	Associations contre-indiquées	75
II.5.2.	Associations déconseillées	77
II.5.3.	Associations faisant l'objet d'une précaution d'emploi.....	77
II.5.4.	Associations à prendre en compte.....	78
CONCLUSION.....		79
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		82
ANNEXE		93

Introduction

Le millepertuis ou *Hypericum perforatum* est une plante connue depuis l'antiquité pour ses utilisations médicinales, en particulier pour soigner les blessures. Puis, au Moyen-Age la plante appelée « chasse-diable » était utilisée pour éloigner les mauvais esprits. Aujourd'hui le millepertuis est connu pour ses propriétés antidépressives.

En effet, aujourd'hui la dépression est une maladie qui a pris une importance majeure dans nos sociétés où le stress est omniprésent. La France est le premier pays en consommation de psychotropes. De plus en plus, des médicaments à base de plantes sont utilisés. Ainsi le millepertuis est utilisé comme antidépresseur depuis plus de vingt ans en Allemagne. En France il est utilisé le plus souvent en automédication.

Le millepertuis est-il vraiment efficace dans la dépression, même dans les formes graves ? Son utilisation est-elle vraiment sans risque ? Le millepertuis est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses, qui ont conduit à son interdiction en France de 2000 à 2002. C'est pourquoi nous allons étudier en détail cette plante afin de mieux connaître ses indications et ses limites. Le millepertuis mérite-t-il vraiment toute l'attention qu'on lui porte ?

Nous allons d'abord présenter le millepertuis avec sa description botanique, son historique d'utilisation en phytothérapie, sa composition et sa culture. Ensuite nous aborderons la pharmacologie et les usages traditionnels et actuels de la plante. Enfin nous étudierons les effets indésirables et les interactions médicamenteuses du millepertuis.

Partie I : Présentation du millepertuis

I. Description botanique

I.1. Classification botanique du millepertuis

La classification botanique phylogénétique des angiospermes est établie selon les travaux de l'Angiosperm Phylogeny Group (APG). Il s'agit d'un groupe de botanistes qui a établi pour la première fois une classification systématique moléculaire en 1998. Cette classification est basée sur les connaissances apportées par la biologie moléculaire grâce à l'identification des caractères génétiques issue de l'analyse des enchaînements des paires de bases de l'ADN. En effet, cette classification est construite sur la base de l'étude de deux gènes chloroplastiques et d'un gène nucléaire de ribosome (Wikipédia, mai, 2010).

Auparavant les classifications étaient construites de façon intuitive, la dernière étant celle de Cronquist (1988).

En 2003, une deuxième classification, l'APG II a été publiée, elle a confirmé les résultats précédents tout en apportant des améliorations et des compléments à la précédente présentation (Angiosperm Phylogeny Group, 2003).

Enfin en 2009, une nouvelle version de cette classification phylogénétique a été publiée par l'Angiosperm Phylogeny Group : l'APG III (Angiosperm Phylogeny Group, 2009) qui a permis d'affiner les résultats précédents.

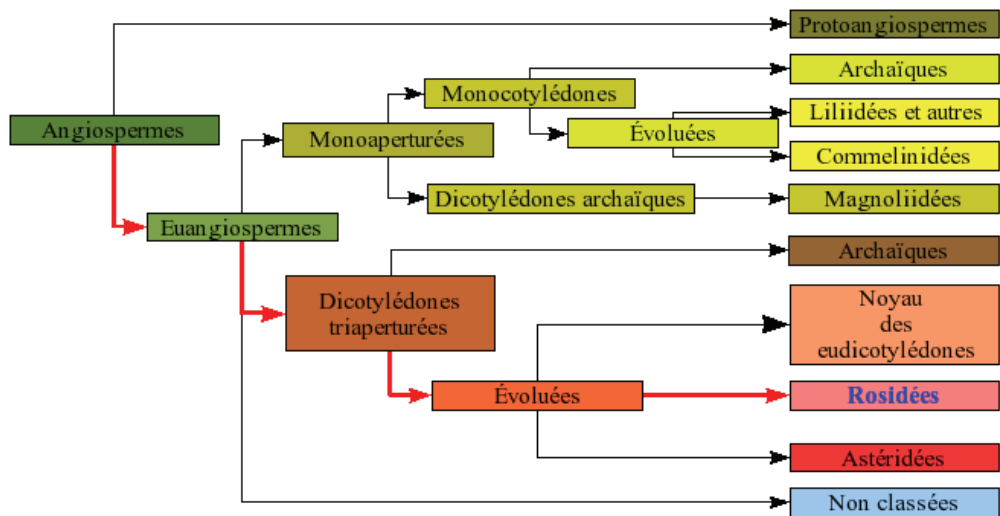


Figure 1 : Classification phylogénétique des angiospermes

Les flèches rouges désignent la filiation phylogénétique du millepertuis.

La clade des Rosidées à laquelle appartient le millepertuis est écrite en bleu.

La place du millepertuis dans la classification de l'APG III est la suivante :

- Clade des Angiospermes ou plantes à fleurs
- Clade des Dicotylédones vraies ou Eudicotylédones
- Clade des Noyaux des Dicotylédones vraies ou Eudicotylédones supérieures
- Clade des Rosidées
- Clade des Fabidées ou Eurosidées I
- Ordre des Malpighiales Juss. Ex Bercht. & J.Presl (1820)
- Famille des *Hypericaceae* Juss. (1789)
- Genre *Hypericum* L.
- Espèce *perforatum* (Angiosperm Phylogeny Group, 2009).

Selon la classification de Cronquist, le millepertuis appartenait à la famille des *Clusiaceae* et l'ordre des Théales. (Wikipédia, avril 2010).

I.2. La famille des Hypéricacées

Les Hypéricacées sont herbacées ou ligneuses (Crété, 1965).

Les feuilles des plantes sont simples, opposées, entières, munies de veines ou de points translucides (De Bonneval, 1990, Crété, 1965).

Les fleurs sont jaunes et en cymes corymbiformes. Elles ont de nombreuses étamines réunies à la base en 3 à 5 faisceaux, elles possèdent 5 sépales et 5 pétales souvent tachées de noir (De Bonneval, 1990).

Le fruit est une baie ou une capsule selon les espèces (Crété, 1965).

I.3. *Hypericum perforatum*

I.3.1. Noms vernaculaires

Le millepertuis présente de nombreux noms vernaculaires : millepertuis commun, millepertuis perforé, herbe à mille trous, herbe de la Saint-Jean, herbe percée, herbe aux piqûres, chasse-diable, trascalan perforé, trucheran jaune, ... Il est appelé Johanniskraut en allemand et Saint John's wort en anglais (Busser, 2005 et Garnier *et al*, 1961).

I.3.2. Description botanique

Le millepertuis est *Hypericum perforatum* L., (Morel, 2005).

C'est une plante herbacée, vivace, à tige dressée et qui mesure jusqu'à 80 centimètres de haut (Morel, 2005).

I.3.2.1. La tige

Sa tige est anguleuse, rameuse et glabre. Elle présente deux côtes longitudinales qui permet de distinguer cette plante des autres espèces d'*Hypericum* (Busser, 2005 et Pharmacopée européenne, 2008).

I.3.2.2. Les feuilles

Ses feuilles sont petites (15 à 30 millimètres de long), ovales-oblongues, opposées, sessiles, non stipulées et ponctuées de noir sur les bords. Les ponctuations sont en réalité des poches sécrétrices d'hypéricine. A leur surface, les feuilles présentent de nombreuses petites poches à essence translucides, qui par transparence semble être des petites perforations ou « pertuis » qui justifient le nom de la plante. Le limbe est vert foncé (Morel, 2005, Bruneton, 1999, Busser, 2005 et Pharmacopée européenne, 2008).

I.3.2.3. Les fleurs

La plante possède des fleurs jaune vif, hermaphrodites, se présentant en grappes corymbiformes au sommet de la tige. Les fleurs possèdent 5 sépales vert, lancéolés, 5 pétales jaune orangé légèrement asymétriques. Les sépales et les pétales sont ponctués de poches sécrétrices noires sur les bords. Elles possèdent de nombreuses étamines jaune orangé soudées en 3 faisceaux, 3 styles rouge foncé qui surmontent 3 carpelles (Morel, 2005, Busser, 2005, Bruneton, 1999 Garnier *et al*, 1961, Pharmacopée européenne, 2008).

I.3.2.4. Le fruit

Le fruit est une capsule ovale septicide à trois loges qui s'ouvre par 3 valves. Les graines sont dépourvues d'albumen (Busser, 2005, Garnier, 1961 et Créte, 1965).

I.3.2.5. Répartition géographique

L'*Hypericum perforatum* est originaire de l'Europe, de l'Asie occidentale et de l'Afrique du Nord. La plante pousse désormais également en Amérique du Nord et du Sud ainsi qu'en Australie (Lawvere *et al*, 2005).

Elle pousse au bord des chemins et des endroits incultes, dans les bois clairs, les haies, les buissons à une altitude inférieure à 1600 mètres (Garnier *et al*, 1961, Morel, 2005 et De Bonneval, 1990).

I.3.3. Floraison

Le millepertuis fleurit de juin à septembre (Busser, 2005). Il est en fleurs aux alentours du solstice d'été, lors de la Saint Jean d'où son nom d'herbe de la Saint-Jean (Morel, 2005).



Figure 2 : Fleur d'*Hypericum Perforatum*

II. Historique de l'utilisation de la plante

II.1. Etymologie

L'étymologie grecque est Hyperikon ou Hypereikon avec hypo qui signifie « sous » et ereikè qui signifie « bruyère » ou hyper qui signifie « sur » et eikon qui signifie « image, statue » car la plante est fréquemment retrouvée sous les bruyères ou les vieilles statues (Garnier, 1961).

II.2. Historique de l'utilisation de la plante

Le millepertuis est déjà connu dans l'antiquité : les Grecs l'utilisaient pour le traitement des plaies, des blessures, des infections internes et des troubles névralgiques (Lefrançois & Ruby, 2010 et Filière des plantes médicinales biologiques du Québec, 2007).

Dans l'Antiquité, Dioscoride (médecin, pharmacologue et botaniste grec) est le premier à décrire la plante dans son ouvrage *De materia medica* (Busser, 2005).

Dioscoride, Pline et Hippocrate conseillaient le millepertuis pour soigner les sciatiques et les morsures venimeuses (*Hypericum perforatum*, 2004).

Pendant des siècles, on a utilisé des médicaments à base de millepertuis pour le traitement de la névralgie du sciatique, de l'énurésie, de la dépression, de l'insomnie et des troubles de l'humeur associés à la ménopause (Centre Antipoison de Lille, 2010).

Au Moyen-Age, il était attribué au millepertuis le pouvoir de chasser les mauvais esprits et il aurait servi à traiter des cas de démences en « chassant les vapeurs hypochondriaques » (Busser, 2005 et Morel, 2005).

Dans l'Europe médiévale, le millepertuis était appelé « *fuga daemonum* », il était cueilli à la Saint-Jean et mis en bouquets puis suspendu dans la maison au-dessus des images pieuses afin de chasser le diable, de préserver des maléfices et prévenir les maladies. Un an après, le bouquet était brûlé aux feux de la Saint-Jean (Bruneton, 2002).

Vers la fin du Moyen-Age, les sommités fleuries de millepertuis étaient utilisées pour traiter la névralgie, l'anxiété, la névrose et la dépression (Filière des plantes médicinales biologiques du Québec, 2007 et Lefrançois & Ruby, 2010).

Traditionnellement le millepertuis était utilisé sous forme d' « huile rouge », qui était obtenue en laissant macérer longuement les sommités florifères fraîches dans l'huile au soleil. Cette « huile rouge » était utilisée pour le traitement des brûlures et des blessures (Bruneton, 2002).

Cette plante était utilisée pour le traitement local des blessures et des brûlures, cet usage continue aujourd'hui encore, et elle était utilisée en usage populaire dans les maladies des reins, de l'estomac et des poumons (*Hypericum perforatum*, 2004).

Au XVI^e siècle, il était utilisé comme vulnéraire (pour guérir les blessures ou soigner les traumatismes), cet usage était recommandé par Matthiolo, Paracelse et Fallope (Busser, 2005 et Le petit Larousse, 2001).

En 1652 Culpeper est le premier à citer le millepertuis comme remède pour la mélancolie et la folie (*Hypericum perforatum*, 2004).

Au XIX^e siècle, le millepertuis était utilisé dans la médecine populaire où il était utilisé comme antiseptique, usage recommandé par Henri Leclerc (Busser, 2005).

A la fin du XIX^e siècle, le millepertuis était utilisé dans le traitement de l'hystérie et de l'hypochondrie (Bruneton, 2002).

A cette même époque en Amérique du Nord, il était utilisé pour traiter divers troubles d'origine nerveuse (Morel, 2002).

L'effet antidépresseur du millepertuis n'a été connu qu'à partir de 1990 (Busser, 2005).

Aujourd'hui le millepertuis est utilisé comme antidépresseur (Bruneton, 2002).

Aux Etats-Unis il est disponible sous forme de complément alimentaire (Bruneton, 2002).

En Allemagne où son statut de médicament est reconnu, le millepertuis est le plus prescrit des antidépresseurs. Il peut être délivré avec ou sans ordonnance (Bruneton, 2002, Lawvere *et al*, 2005 et Lefrançois & Ruby, 2010).

En France, le 1^{er} mars 2000, l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des aliments et produits de santé) a diffusé un communiqué de presse pour mettre en garde contre les risques liés au millepertuis, il y est recommandé aux professionnels de santé d'interroger les malades sur leur consommation éventuelle de millepertuis, de les mettre en garde sur le risque d'interactions médicamenteuses et de signaler les éventuels cas d'interactions au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent (Département de pharmacologie de Bordeaux, 2010).

Puis en avril 2000 la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) a interdit la vente de la plante en l'état, et a autorisé le millepertuis comme arôme alimentaire avec une teneur maximale de 0,1 milligramme par kilogramme dans les aliments et les boissons (Haramburu, 2010).

Cependant en mars 2002 les fabricants ont pu demander une AMM (Autorisation de mise sur le marché), et elle a été accordée au laboratoire Arkopharma (Saget, 2010).



Figure 3 : *Hypericum Perforatum*

III. Composition chimique du millepertuis

La composition des produits commerciaux du millepertuis est en partie dépendante de l'origine géographique des plantes et de leurs procédés d'extraction (Bruneton, 2002).

III.1. Composés phénoliques

La plante est riche en composés phénoliques, elle contient :

- des acides caféiques,
- de l'acide chlorogénique,
- des proanthocyanidols et des tanins,
- des dérivés prénylés du phloroglucinol,
- des flavonoïdes (Iteipmai, 1998 et Bruneton, 1999).

III.1.1. Tanins et proanthocyanidols

Les tanins (4 à 10%) sont les dérivés de la condensation du catéchol et de l'épicatéchol (Iteipmai, 1998).

Ils sont présents dans les parties aériennes (Bruneton, 2002).

Les proanthocyanidols sont les dimères [B-2] et oligomères du catéchol et de l'épicatéchol (Bruneton, 2009).

Ils sont également présents dans les parties aériennes (Bruneton, 2002).

III.1.2. Dérivés prénylés du phloroglucinol

Les dérivés prénylés du phloroglucinol (2 à 5%) se concentrent à maturité dans les fleurs et les fruits. Il s'agit de l'hyperforine (2 à 5%), de l'adhyperforine (0,2 à 1,8%) et de l'hydroperoxycadiforine. Ils sont instables à la lumière, se dégradent en dérivés rouge (Iteipmai, 1998, Bruneton, 2009 et Morel, 2005).

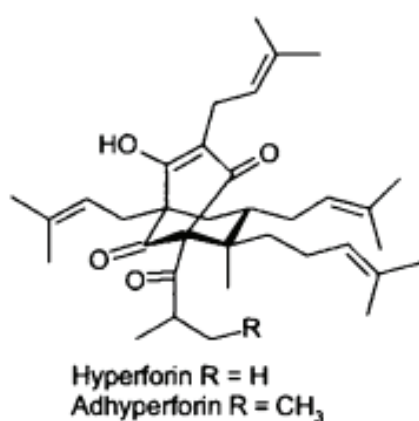


Figure 4 : Formule de l'hyperforine et de l'adhyperforine

III.1.3. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont abondants (2 à 4%). Il s'agit de l'hypéroside, du rutoside ou rutine, du quercétol, du quercitroside ou quercitrine, de l'isoquercitroside ou isoquercitrine, de l'astilboside, du miquelianoside et de bisflavonoïdes. Ceux-ci sont concentrés dans les fleurs (0,1 à 0,5%), il s'agit de la C-3-C-8'' biapigénine (0,01 à 0,05%) et de la C-3'-C-8'' biapigénine ou amentoflavone (0,1 à 0,5%) (Bruneton, 2009 et Morel, 2005).

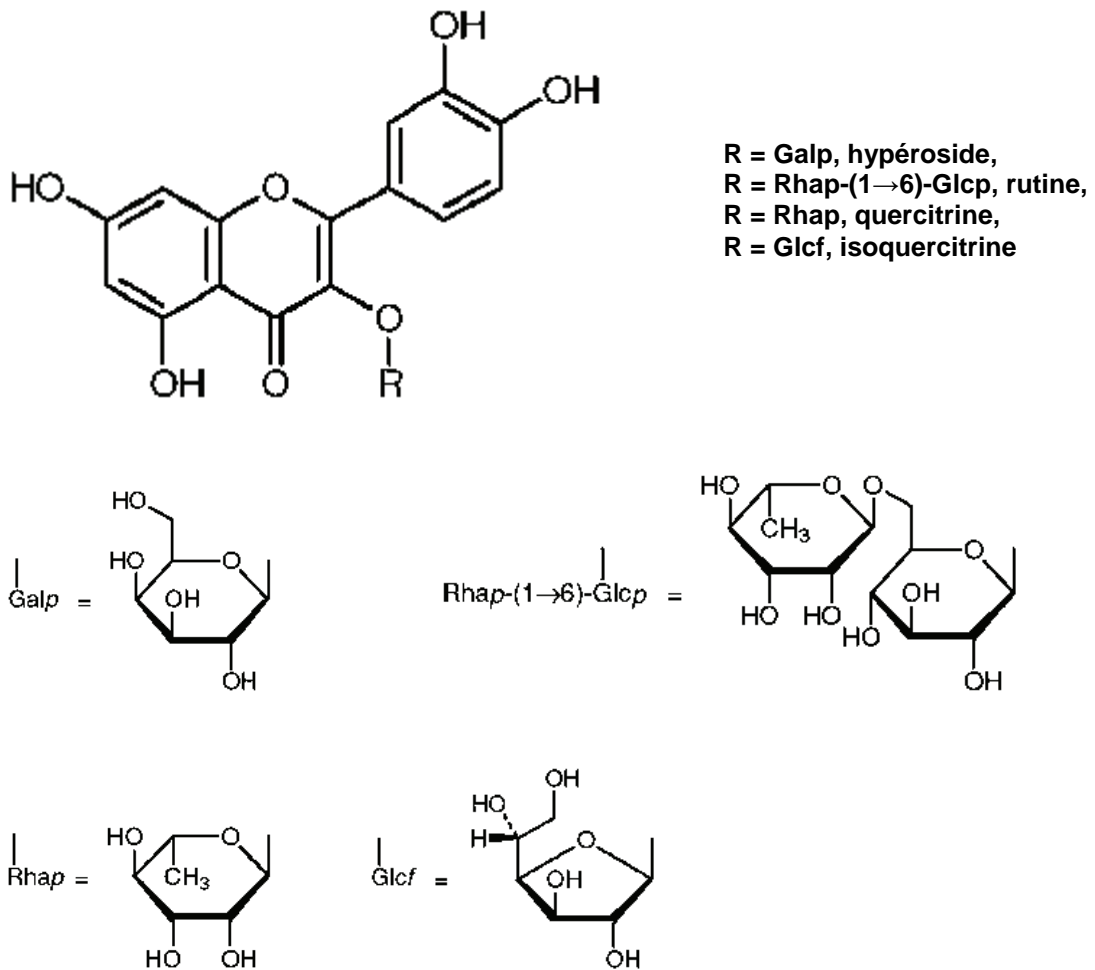


Figure 5 : Formules des flavonoïdes

III.2. Naphtodianthrones

Des naphtodianthrones (0,06 à 0,30%) sont les pigments responsables de la coloration du suc dans les ponctuations noirâtres des feuilles et des fleurs (au bord des pétales). Leur concentration varie selon la partie de la plante considérée (1,8% dans les fleurs sèches). Il s'agit de l'hypéricine (qui est biogénétiquement dérivée de l'émodol-anthrone), de la pseudohypéricine et dans la plante fraîche, de la protohypéricine et de la pseudoprotohypéricine. La concentration de pseudohypéricine serait 2 à 3 fois plus importante que celle de l'hypéricine. Ces molécules sont à l'origine de la coloration orangée-rouge vif des extraits obtenus

sous l'action de la lumière (Iteipmai, 1998, Bruneton, 2002, Morel, 2005 et Bruneton, 2009).

Il a été constaté que la concentration dans la plante du principe actif cicatrisant, l'hypericine, diminue avec l'altitude, elle passe de 0,6% dans les plantes poussant en plaine à 0,05% dans celles poussant en montagne (Busser, 2005).

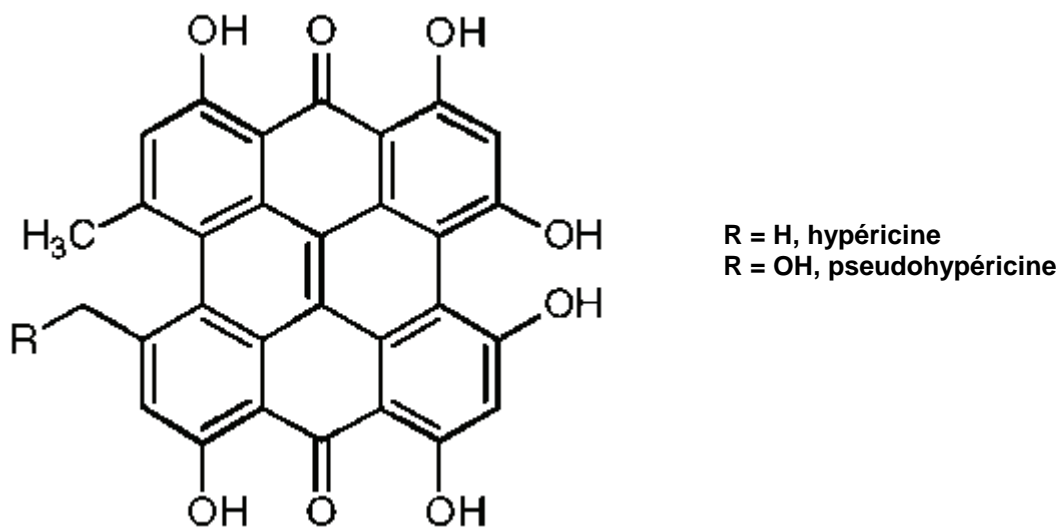


Figure 6 : Formule de l'hypericine et de la pseudohypericine

III.3. Huile essentielle

L'huile essentielle de millepertuis contient une quarantaine de constituants identifiés (Iteipmai, 1998).

Le millepertuis contient environ 0,6 à 3 millilitres d'huile essentielle par kilogramme de plante.

L'huile essentielle contient principalement :

- des hydrocarbures, comme le 2-méthyl-octane et les n-nonanes,
- des alcools aliphatiques,

- des monoterpènes comme l'α-pinène, ... (Iteipmai, 1998, Bruneton, 2009 et Morel, 2005).

L'huile essentielle de millepertuis contient également des triterpènes et des stérols (Bruneton, 2009).

Elle est riche en pinène, ce qui lui confère des propriétés cicatrisantes (Zahlka, 2005).

Le millepertuis présente des canaux sécréteurs dans les tiges et les racines, ainsi que des poches sécrétrices d'huile essentielle dans les feuilles et les fleurs. L'huile essentielle est localisée également dans la cuticule des fruits (Iteipmai, 1998).

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

- 0,6‰ d'huile essentielle avant la floraison,
- 1,2‰ d'huile essentielle au début de la floraison,
- 1,1‰ d'huile essentielle à la fin de la floraison,
- 0,8‰ d'huile essentielle au début de la fructification (Iteipmai, 1998).

La teneur en huile essentielle varie selon les parties de la plante, en effet elle est de 1,0‰ dans les feuilles fraîches et de 2,2‰ dans les fruits (Iteipmai, 1998).

III.4. Xanthones

Une trace de xanthones est présente dans les tiges fleuries, il s'agit de la 1,3,6,7-tétrahydroxyxanthone. Dans les racines se trouve de la kielcorine en faible quantité (Bruneton, 2009 et Morel, 2005).

IV. Sources d'obtention

Le millepertuis fait l'objet de cultures dans de nombreuses régions tempérées à travers le monde (Morel, 2005).

Mais, le millepertuis est en grande partie cueilli dans la nature sans avoir fait l'objet de culture (Iteipmai, 1998).

En France les besoins en millepertuis sont couverts en majorité par les cultures de l'Europe de l'Est, il est cependant cultivé en France (Iteipmai, 1998).

IV.1. Variétés de millepertuis

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

- *Hypericum perforatum* « New Stem » ou « Anthos » : il est de hauteur plus uniforme que les autres variétés et permet donc une récolte mécanisée plus facile, de plus il est résistant aux maladies.
- *Hypericum perforatum* « Elixir » : il possède une concentration forte en hypéricine.
- *Hypericum perforatum* « Topaz » : il produit des fleurs plus grosses que celles des autres variétés. C'est la variété polonaise.
- *Hypericum perforatum* « Helos » : il possède une meilleure résistance à l'antracnose (maladie fongique) que les autres variétés (Iteipmai, 2000 et Filière des plantes médicinales biologiques du Québec, 2007).

En France, la culture du millepertuis est réalisée sans sélection de variétés. L'observation de la variabilité entre les cultures est réalisée sur les critères suivants :

- rendement de la culture en sommités fleuries,

- floraison plus ou moins précoce,
- rapidité à dépérir,
- teneur en hypéricine (Iteipmai, 2000).

IV.2. Sols

Le millepertuis est cultivé dans des sols neutres à légèrement acides (Filière des plantes médicinales biologiques du Québec, 2007).

Il doit être cultivé dans des sols secs et ensoleillés, la plante n'aime pas l'humidité (Iteipmai, 2000).

IV.3. Culture

IV.3.1. Plan de rotation des cultures et fertilisation

Le millepertuis est généralement planté pour une période de 2 ans, parce qu'au-delà le rendement des cultures est diminué (Iteipmai, 2000).

Si le millepertuis est cultivé selon les règles de l'agriculture biologique, il faut effectuer un plan de rotation des cultures. Il est alors conseillé de planter pendant 2 à 3 ans au minimum une légumineuse de type luzerne, que l'on peut semer sous une céréale ou l'associer à une graminée pérenne. Ensuite pendant 1 ou 2 ans, il faut planter une céréale ou une autre plante exigeante en fertilisation afin d'entretenir le sol, suivie de l'utilisation d'un engrais vert nettoyant (crucifères, sarrasin, seigle, avoine) chaque année. Il faut éviter de planter des plantes, qui comme le tournesol, sont sensibles à *Sclerotinia sclerotiorum* ou des pommes de terre, car celles-ci peuvent transmettre la maladie du jaunissement : *Verticillium albo-atrum*. Il est alors possible de planter le millepertuis suivi de l'utilisation d'un engrais vert pendant 1 à 2

ans. L'utilisation d'un engrais vert permet de lutter contre les plantes adventices ou mauvaises herbes (Iteipmai, 2000).

Si le millepertuis n'est pas cultivé en agriculture biologique, il est possible d'utiliser des produits phytosanitaires pour le désherbage, ces produits doivent auparavant avoir été homologués pour la culture du millepertuis (Iteipmai, 1998).

Les besoins du millepertuis en éléments nutritifs sont mal connus. Ils sont estimés à :

- 60 à 80 kilogrammes d'azote par hectare et par an (1/3 au printemps, 1/3 après les premières pousses et 1/3 après la récolte),
- 40 à 60 kilogrammes d'acide phosphorique par hectare et par an (à l'automne ou au printemps),
- 80 à 100 kilogrammes de potasse par hectare et par an (à l'automne ou au printemps) (Iteipmai, 1998 et 2000).

En pratique les apports sont de :

- 2 à 4 tonnes de compost mûr (plus de 6 mois d'évolution) au printemps et 20 à 30 kilogrammes d'acide phosphorique sous forme de poudre d'os ou de phosphates naturels, si des apports de composts sont régulièrement faits et si des engrais verts sont implantés chaque année,
- 8 à 12 tonnes de compost mûr et 50 kilogrammes d'acide phosphorique, si les apports de matière organique sont régulièrement effectués,
- l'apport de potasse n'est pas nécessaire, en effet la plantation de la légumineuse en début de rotation, le compost et les engrais verts en apportent suffisamment (Iteipmai, 2000).

IV.3.2. Installation de la culture

Lors de la première culture, le millepertuis est implanté dans le sol par semis direct ou par semis en pépinière suivi d'un repiquage. Le taux de germination du millepertuis étant faible (15 à 56% à 20-25°C), la graine doit faire l'objet de traitements préalables (Iteipmai, 2000).

IV.3.2.1. Amélioration de la germination

La germination des graines de millepertuis est limitée par :

- une température trop élevée (20 à 30°C),
- l'obscurité,
- un exsudat inhibiteur en provenance de la capsule (Iteipmai, 2000).

Les semences jeunes (1 à 6 mois) sont sensibles à ces 3 facteurs tandis que les semences plus âgées ne sont sensibles qu'à la substance inhibitrice (Iteipmai, 2000).

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

- lessiver les graines sous l'eau froide afin de réduire l'action des substances inhibitrices,
- stratifier la graine dans du sable humide pendant 8 jours à 4°C, puis tamiser ou effectuer une prérefrigération pendant 7 jours à 4°C ; ou encore congeler en milieu sec pendant 2 à 3 semaines, ces méthodes permettent l'augmentation du taux de germination,
- semer de façon superficielle afin de profiter de la lumière (Iteipmai, 2000).

Dans le cas d'une semence plus âgée, seul le lessivage des graines est nécessaire (Iteipmai, 2000).

IV.3.2.2. Semis direct

Cette méthode n'est pas pratiquée en France car elle est très délicate. En revanche elle est utilisée en Pologne, où la culture est installée à l'automne afin d'obtenir une stratification naturelle des graines durant l'hiver, ou à défaut au printemps avec une semence déjà stratifiée (Iteipmai, 2000).

Le sol doit être bien plat et le semis doit être superficiel en raison de la petite taille des graines. Il est conseillé d'utiliser un semoir muni de roues afin de tasser uniquement la ligne de semis. En effet le tassement favorise aussi la germination des mauvaises herbes (Iteipmai, 2000).

Il faut utiliser 2 à 4 kilogrammes de semences par hectare et réaliser un espacement de 40 à 60 centimètres entre les rangs (Iteipmai, 2000).

Il est possible de réaliser un semis en poquets (semer plusieurs graines dans un même trou) afin de faciliter l'entretien du rang. Les poquets doivent alors contenir 10 à 15 graines et être distants de 5 à 10 centimètres (Iteipmai, 2000).

IV.3.2.3. Semis en pépinière suivi d'un repiquage

Le semis est réalisé à l'automne ou à la fin de l'hiver en février-mars, sur une couche désinfectée à la vapeur ou par solarisation, et qui doit être maintenue humide en permanence (Iteipmai, 2000).

Le délai de germination des graines est de 4 semaines au minimum. 5 à 10% des graines semées germent en pépinière. Il faut 1 gramme de graines par mètre carré, ce qui permet d'obtenir 500 à 800 pieds par mètre carré. 1 gramme de graines représente 7000 à 10000 graines. Il est nécessaire d'utiliser 80 grammes de semences dans une surface de 80 mètres carrés de pépinière pour obtenir 50000 plants par hectare. Le semis doit être réalisé en surface. Le délai entre le semis et le repiquage est de 12 à 13 semaines (Iteipmai, 2000).

IV.3.2.4. Plantation

La plantation est effectuée avec une planteuse classique possédant des roues tasseuses.

La plantation a lieu vers les mois d'avril-mai.

Le millepertuis doit avoir suffisamment d'espace pour s'épanouir et pour donner de bons rendements, il est nécessaire d'avoir une distance entre les plants sur le rang de 30 à 45 centimètres et de 70 à 75 centimètres entre les rangs, ce qui permet une densité de plantation de 50000 plants par hectare (Iteipmai, 2000 et Filière des plantes médicinales biologiques du Québec, 2007).

IV.3.2.5. Irrigation des cultures

Il faut irriguer les cultures de millepertuis après un semis direct si le sol est sec et après chaque récolte (Iteipmai, 2000).

Il faut également réaliser l'arrosage des plants avant et après la plantation (Iteipmai, 2000).

IV.4. Maladies et insectes ravageurs

Les traitements préventifs et curatifs présentés sont compatibles avec la culture du millepertuis selon les règles de l'agriculture biologique.

IV.4.1. Maladies

En France une anthracnose est due au champignon *Collectorichum glæosporioides*. Il attaque les feuilles, les rameaux et les fruits, il est à l'origine de tâches nécrotiques plus ou moins arrondies et entourées d'une zone plus foncée. Lors du développement du champignon, les pieds malades sont totalement desséchés, ils sont alors couleur rouge brique. Le traitement curatif consiste en l'utilisation de produits à base de cuivre (bouillie bordelaise ou oxychlorure de cuivre). Le cuivre est très toxique pour les organes floraux, la floraison peut être perturbée suite à l'utilisation du cuivre. Afin d'éviter ce désagrément, il est possible de couper et brûler les parties atteintes. En prévention, il est possible de traiter les graines avec une infusion de camomille ou de pulvériser sur les semis une décoction de prêle (Iteipmai, 2000 et Filière des plantes médicinales biologiques du Québec, 2007).

Le dépérissement des cultures a été observé en France, il est dû à *Fusarium* sp., *Altenaria* sp., *Phoma* sp. ou *Pythium* sp. Il faut utiliser des terreaux désinfectés et des graines saines traitées par désinfection externe soit par immersion dans la bouillie bordelaise à 1% pendant 10 minutes, soit par poudrage et brassage dans une poudre d'oxychlorure de cuivre (il faut utiliser 200 grammes de poudre par quintal de graines). Il est également possible de traiter en détruisant les plantes malades et pulvériser sur les plants et le sol une décoction de prêle (Iteipmai, 2000 et Filière des plantes médicinales biologiques du Québec, 2007).

A l'étranger les maladies suivantes ont été observées :

- *Verticillium albo-atrum* qui provoque un jaunissement suivi d'un dessèchement des feuilles du bas vers le haut de la plante. Afin d'éviter cette maladie, il faut effectuer de longues rotations des cultures, il n'existe pas de traitement curatif.
- *Septoria hyperici* est à l'origine de tâches gris-blanc sur les feuilles. Il faut traiter par des produits cupriques additionnés de zinc.
- *Erysiphe* sp. provoque un oïdium (duvet blanc-grisâtre) sur les feuilles en fin de saison. Pour traiter, il faut utiliser du soufre, du

permanganate de potassium avec un produit mouillant comme l'essence de pin, de la bouillie nantaise ou un produit sulfo-calciqque (soufre et chaux) en pulvérisation sur les feuilles. Il faut également diminuer la fertilisation azotée.

- *Melampsora hypericorum* est à l'origine de rouille sur les feuilles. Il faut réaliser des traitements au cuivre en prévention (bouillie bordelaise ou sulfate cuivrique).
- *Sclerotinia* sp. est à traiter par le silicate de soude ou le cuivre. Il faut effectuer de longues rotations (Iteipmai, 2000 et Filière des plantes médicinales biologique du Québec, 2007).

IV.4.2. Insectes et ravageurs

Aucun insecte n'a été observé en France dans les cultures de millepertuis (Iteipmai, 2000).

A l'étranger, l'action des insectes et ravageurs suivants sur la culture de millepertuis a été observée :

- La cécidomyie ou *Dasyneura serotina* a été observée dans le nord-est de l'Italie. Il faut traiter avec du pyrèthre dès que les formes adultes apparaissent. En préventif il faut utiliser de l'essence de pin en répulsif et poser des filets agro-textiles anti insectes sur les plants. Il faut effectuer des rotations.
- Les Chrysomèles ou *Chrysolina varians* et *hyperici* ont été observés dans le nord-est de l'Italie. Il faut utiliser du pyrèthre associé à la roténone dès les premiers dégâts.
- *Lathronympha strigana*, *Agonopteryx hypericella* et *liturosa* ont été observés dans le nord-est de l'Italie.
- Le puceron *Aphis chloris* doit être traité localement avec un savon insecticide contenant un mélange de pyrèthrine et de roténone en pulvérisation. Il faut limiter les apports azotés.

- L'acarien *Aculus hyperici* doit être traité par des phytoséides (*Phytoseiulus persimilis*) ou des typhlodromes (*Typhlodromus athiasae*), il faut utiliser du soufre en poudrage et limiter les apports azotés.
- *Zeuxidiplosis giardi* a été observé dans le nord-est de l'Italie (Iteipmai, 2000).

IV.5. Récolte

La récolte doit se faire au début de la floraison, quand 20 à 25% des plantes sont fleuries et que la teneur en hypéricine est la plus forte entre fin mai et fin juillet. On récolte les sommités florales et les feuilles (iteipmai, 2000 et Filière des plantes médicinales biologiques du Québec, 2007).

On peut réaliser une récolte mécanique du millepertuis avec une faucheuse autochargeuse ou une ensileuse. La hauteur de la coupe doit être réglée à 20 centimètres du sol afin de ne pas récolter les parties trop ligneuses de la tige. La cueillette artisanale se fait au sécateur (Iteipmai, 2000 et Filière des plantes médicinales biologiques du Québec, 2007).

Il est possible de réaliser la première année de culture une coupe et éventuellement une deuxième si les plantes repoussent avec une floraison tardive. La deuxième année, deux coupes sont possibles (Iteipmai, 2000).

Le rendement pour 2 coupes est de :

- 6 tonnes par hectare de parties aériennes fraîches ou
- 2 tonnes par hectare de parties aériennes sèches (Iteipmai, 2000).

IV.6. Séchage et conditionnement

Les sommités florales et les feuilles du millepertuis doivent alors être hachées puis séchées, juste après la récolte à l'obscurité et à une température de 30 à 45°C pendant 3 à 7 jours (Iteipmai, 2000 et Filière des plantes médicinales biologiques du Québec, 2007).

Les plantes sont ensuite conditionnées et emballées dans des sacs de polyéthylène de grade alimentaire et protégées de la lumière (Filière des plantes médicinales biologiques du Québec, 2007).

Partie 2 : Pharmacologie, usages traditionnels et actuels

I. Pharmacologie

I.1. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du millepertuis n'est pas complètement compris. Cependant les constituants biologiques actifs pourraient inclure l'hyperforine, l'adhyperforine, l'hypéricine, la pseudohypéricine, les flavonoïdes, les xanthones et les procyanidines. L'activité antidépressive du millepertuis pourrait être transmise par les systèmes sérotoninergiques, noradrénergiques, dopaminergiques, mais aussi par le moyen de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) et le glutamate amino acide. Le mécanisme d'action du millepertuis semble être différent de ceux des antidépresseurs standards, il semblerait que ce soit une combinaison de plusieurs mécanismes (Hammerness *et al*, 2003).

Selon Butterweck, le millepertuis inhibe les mono-amines oxydases de type A et B, mais cet effet inhibiteur est trop faible pour expliquer l'activité. Par ailleurs, il inhibe la recapture présynaptique de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline avec une même affinité (Butterweck, 2003).

Les expériences réalisées *in vitro* ont montré, selon Butterweck, que les extraits de millepertuis ont une affinité significative pour les récepteurs de l'adénosine, du GABA A, du GABA B et du glutamate (Butterweck, 2003).

D'après Butterweck, *in vivo* chez le rat, l'extrait de millepertuis conduit à une diminution des récepteurs β -adrénergiques et une augmentation des récepteurs 5-HT₂ de la sérotonine (Butterweck, 2003).

Selon Butterweck, le millepertuis serait impliqué dans la régulation des gènes qui contrôlent la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Butterweck, 2003).

L'activité pharmacologique antidépressive semble être attribuée à une action synergique entre les dérivés du phloroglucinol (hyperforine) qui seraient les plus actifs sur la recapture des neuro-médiateurs, les naphthodianthrones (hypéricine), les ligands des neuropeptides et différents flavonoïdes (hypéroside et amentoflavone) (Morel, 2005).

I.1.1.Action de l'hypéricine

L'hypéricine est en partie responsable de l'effet antidépresseur (Linde, 2009).

L'hypéricine aurait également des propriétés antivirales (Linde, 2009).

I.1.2.Action de l'hyperforine

L'hyperforine est actuellement la molécule principale responsable de l'effet antidépresseur du millepertuis (Bruneton, 2009).

L'hyperforine, à des concentrations nanomolaires, inhibe la recapture des amines neuromédiatrices (sérotonine, dopamine et noradrénaline) au niveau des synapses (Bruneton, 2002).

Cependant les extraits sans hyperforine peuvent inhiber les systèmes de recapture de façon faible à modérée. Cet effet pourrait être dû aux oligomères de procyanidines (Linde, 2009).

L'administration répétée d'hyperforine modifie la densité des récepteurs adrénergiques et sérotoninergiques corticaux (Bruneton, 2002).

L'hyperforine inhibe la recapture du ^3H -L-glutamate et du ^3H -GABA selon un mécanisme non compétitif (Wonnemann *et al.*, 2000).

La capacité de l'hyperforine d'antagoniser des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) a été démontrée par Kumar et ses collaborateurs. Ils pensent que l'hyperforine affecte la régulation redox des récepteurs NMDA. L'hyperforine inhibe les réponses transmises par les récepteurs NMDA dans les faibles concentrations micromolaires. Cette action contribue à expliquer les propriétés neuroprotectives des extraits de millepertuis, mais les autres constituants du millepertuis pourraient également avoir des propriétés neuroprotectrices. *In vivo*, l'hyperforine manque d'effet, ce qui pourrait s'expliquer par une concentration insuffisante d'hyperforine pour bloquer les récepteurs NMDA (Kumar *et al.*, 2006).

I.2. Efficacité du millepertuis dans la dépression

Selon la méta-analyse de Whiskey et ses collaborateurs, le millepertuis serait aussi efficace que les antidépresseurs et il serait plus efficace qu'un placebo (Whiskey *et al.*, 2001).

Les extraits hydroalcooliques et méthanoliques de millepertuis sont plus efficaces que le placebo et aussi efficaces que les antidépresseurs dans le traitement des dépressions légères à modérément sévères. (Linde *et al.*, 1996).

Selon Vorbach et ses collaborateurs, une étude réalisée en double aveugle chez 135 patients présentant divers types de dépression a montré des résultats comparables dans les 2 groupes de traitement. Les patients ont reçu soit 300 milligrammes d'extrait méthanolique de millepertuis trois fois par jour ou 3 fois 25 milligrammes d'imipramine par jour pendant 6 semaines (Vorbach *et al.*, 1997).

Un essai en double aveugle réalisé sur 324 patients atteints de dépression légère à modérée, traités par 250 milligrammes d'extrait alcoolique de millepertuis dosé à 0,2% d'hypéricine deux fois par jour, a montré une efficacité identique à 75 milligrammes d'imipramine deux fois par jour (Woelk, 2000).

Dans le traitement des dépressions modérées à sévères, l'extrait d'*Hypericum perforatum* standardisé à 3 à 6% d'hyperforine et à 0,12 à 0,28% d'hypericine serait au moins aussi efficace que la paroxétine pendant un traitement de 6 semaines (Szegeedi *et al.*, 2005).

Une étude a testé l'efficacité antidépressive et la sécurité d'emploi de 300 milligrammes trois fois par jour d'extrait hydro-alcoolique d'*Hypericum perforatum* avec un contenu standardisé de 3 à 6% d'hyperforine et de 0,12 à 0,28% d'hypericine pendant 6 semaines chez 375 patients. L'extrait a montré une efficacité supérieure au placebo avec un taux comparable d'effets secondaires (nausées, maux de tête, vertiges, douleurs abdominales et insomnies) dans les dépressions légères à modérées (Lecrubier *et al.*, 2002).

Cependant dans un essai en double aveugle sur 72 patients, la dose de 900 milligrammes par jour de millepertuis est moins efficace que le placebo ou la fluoxétine à la dose de 20 milligrammes par jour dans les dépressions légères à modérées. Mais il est important de noter que la fluoxétine est aussi efficace que le placebo dans cette étude (Moreno *et al.*, 2005).

Les extraits de millepertuis améliorent les symptômes de la dépression légère à modérée, de façon plus importante que le placebo chez les adultes. Les extraits hydroalcooliques et méthanoliques de millepertuis ainsi que les antidépresseurs standards améliorent de façon similaire les symptômes de la dépression légère à modérée chez les adultes. Chez les patients présentant une dépression majeure, les extraits de millepertuis montrent un bénéfice mineur par rapport au placebo. Les extraits de millepertuis, les anciens et nouveaux antidépresseurs ont montré une efficacité similaire chez les patients ayant une dépression majeure. Le millepertuis ne semble pas induire de bénéfice chez les patients ayant une dépression prolongée (Linde *et al.*, 2005).

Le millepertuis ne serait pas efficace contre les dépressions majeures selon l'étude réalisée *versus* sertraline (*Hypericum Depression Trial Study Group*, 2002).

En 2009, Linde *et al* ont publié les résultats de leurs analyses de 29 essais, c'est-à-dire 5489 patients. Ces essais, pour être inclus, ont dû répondre aux caractéristiques suivantes : être réalisé avec un tirage au sort et en double aveugle, avoir inclus des patients présentant une dépression majeure, avoir comparé des extraits de millepertuis avec un placebo ou un antidépresseur standard et avoir inclus les conséquences cliniques des syndromes dépressifs. Le traitement par le millepertuis a duré de 4 à 8 semaines selon les essais. Le dosage journalier du millepertuis utilisé a varié de 240 à 1800 milligrammes ; dans la plupart des essais, il a été compris entre 500 et 1200 milligrammes par jour. Les antidépresseurs utilisés pour la comparaison étaient la fluoxétine, la sertraline, l'imipramine, le citalopram, la paroxétine, la maproptiline et l'amitriptyline. Ils ont été utilisés au minimum des dosages recommandés. Les résultats étaient plus favorables au millepertuis dans les pays parlant l'allemand. Les résultats ont montré que les extraits de millepertuis utilisés avaient une efficacité supérieure au placebo chez les patients présentant une dépression majeure et ils ont une efficacité similaire aux antidépresseurs standards. Les auteurs ont conclu que le traitement de la dépression légère à modérée avec l'extrait de millepertuis est justifié, tandis que dans les dépressions sévères, les données étaient insuffisantes pour conclure (Linde *et al*, 2009).

Le millepertuis a été comparé aux inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) dans le traitement des états dépressifs majeurs. La réponse clinique obtenue était similaire entre le millepertuis et les ISRS. Dans cette étude, la comparaison du millepertuis à un placebo a montré une meilleure réponse au millepertuis qu'au placebo (Rahimi *et al*, 2009).

Une étude réalisée en Allemagne chez 1778 patients présentant une dépression légère à modérée pendant 12 semaines a montré que l'extrait sec alcoolique de millepertuis est efficace. Une réponse positive au traitement était plus facilement obtenue lorsque le début des troubles dépressifs était récent, plus les patients étaient jeunes ou si les symptômes étaient moins sévères au départ (Melzer *et al*, 2010).

I.3. Autres propriétés pharmacologiques

Ces propriétés sont diverses.

Une étude *versus* placebo a montré l'efficacité de l'association du millepertuis et de l'actée à grappe noire (*Cimicifuga racemosa*) sur les symptômes climatiques de la ménopause. L'étude a été réalisée sur une population de 89 femmes avec le produit Gynoplus[®] contenant 0,1364 millilitre d'extrait de rhizome de *Cimicifuga racemosa* correspondant à 1 milligramme de glycosides terpéniques et 84 milligrammes d'extrait sec méthanolique d'*Hypericum perforatum* contenant 0,25 milligramme d'hypéricine pendant 12 semaines. Les taux hormonaux d'estradiol, de FSH (Follicle-stimulating hormone) et LH (Luteinising hormone) étaient inchangés entre le début et la fin du traitement, ce qui a montré que le mécanisme d'action du millepertuis et de l'actée à grappes n'était pas hormonal (Chung *et al*, 2007).

Selon Taylor et Kobak, le millepertuis aurait une efficacité dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs, en effet cette plante à la posologie de 450 milligrammes deux fois par jour, dosée à 0,3% d'hypéricine, soulagerait de façon significative les symptômes de ce trouble de la personnalité, selon une première étude sans groupe placebo réalisée chez douze sujets (Taylor and Kobak, 2000). Cependant en novembre 2005, selon Kobak et ses collaborateurs, une étude à double aveugle, millepertuis *versus* placebo n'a pas permis de démontrer l'efficacité du millepertuis dans les troubles obsessionnels compulsifs (Kobak *et al.*, 2005).

Le millepertuis serait peu efficace dans l'anxiété (Saeed *et al*, 2007).

Le millepertuis a des propriétés sédatives par l'intermédiaire de l'hypéricine (Demarque *et al*, 1993).

Une étude réalisée chez des patients autistes présentant un regard fuyant et des déficits d'expression du langage a montré chez ces enfants une légère amélioration des symptômes par la prise de millepertuis pendant 4 semaines à raison de 20 milligrammes par jour (Niederhofer, 2009).

Le millepertuis possède des propriétés cicatrisantes : l'hypéricine est une naphthodianthrone antivirale, l'huile essentielle est photosensibilisante et antiseptique et l'hyperforine est une prénylphloroglucinol antibiotique, anti-inflammatoire et antibactérienne (Busser, 2005 et Demarque *et al*, 1993).

L'huile de millepertuis a des propriétés antiinflammatoires et gastroprotectives chez les rats (Zdunic *et al*, 2009).

Le millepertuis est utilisé dans l'énurésie des enfants (Busser, 2005).

Le millepertuis est anti-hémorragique (Demarque *et al*, 1993).

Deux essais ont montré des résultats positifs du millepertuis chez les patients atteints par l'herpes simplex virus génital et labial (Linde, 2009).

L'extrait à l'éthanol du millepertuis pourrait avoir une activité contre le virus de l'hépatite B. En effet une étude *in vitro* a montré que le millepertuis entraînait une baisse de la concentration extracellulaire en ADN (acide désoxyribonucléique) du virus de l'hépatite B. L'extrait de millepertuis diminuait la sécrétion des antigènes HBs et Hbe. Le mécanisme d'action pourrait être l'inhibition de la transcription du virus de l'hépatite B (Pang, 2010).

L'hypéricine a montré une activité antivirale *in vitro* contre de nombreux virus. Cette activité est influencée par la présence de lumière et d'oxygène (Karioti & Bilia, 2010).

L'hypéricine inhibe *in vitro* les cytomégalovirus humains (Karioti & Bilia, 2010).

L'acide 3-hydroxy laurique est présent dans les extraits chloroformiques du millepertuis, il aurait une activité contre le virus de l'immunodéficience humaine (Maury *et al*, 2009).

L'hyperforine, composant du millepertuis, pourrait être utilisée dans la chimioprévention de l'angiogenèse des tumeurs. En effet il a été montré que l'hyperforine empêche la prolifération des cellules endothéliales vasculaires sans induire l'apoptose des cellules endothéliales normales. Cet effet ne se fait pas au détriment du système vasculaire existant. L'hypéricine inhibe la migration des polynucléaires et des monocytes, ce qui pourrait conduire à l'inhibition de la libération des facteurs chimiotactiques et à l'inhibition directe des facteurs pro-angiogéniques ciblant l'endothélium vasculaire de la tumeur. L'hypéricine bloque l'activation de NF- κ B par le TNF α dans les cellules endothéliales, c'est-à-dire l'un des principaux activateurs de l'angiogenèse (Lorusso, *et al*, 2009).

L'hypéricine pourrait être utilisée dans la thérapie photodynamique. Cette thérapie consiste en l'administration dans une tumeur localisée d'un médicament non toxique photosensibilisant (Karioti & Bilia, 2010).

Le millepertuis pourrait réduire les signes physiques lors du sevrage de l'héroïne. En effet, une expérience menée sur des rats qui ont été rendus dépendants à l'héroïne a montré que l'administration de millepertuis permettait de diminuer les symptômes du sevrage. Les crampes abdominales et les vocalisations ont été réduites par les extraits aqueux, hydroalcooliques et alcooliques de millepertuis lors du sevrage à l'héroïne. La diarrhée est réduite uniquement par les extraits hydroalcooliques et alcooliques de millepertuis pendant le sevrage de l'héroïne (Subhan *et al*, 2009).

II. Indications et posologies

II.1. Parties de la plante utilisées

La partie employée est la sommité fleurie séchée entière ou fragmentée et récoltée pendant la floraison. La sommité fleurie est inscrite à la Pharmacopée européenne (Pharmacopée Européenne, 2008).

La sommité fleurie est utilisée en l'état ou séchée (Iteipmai, 1998).

Cette partie de la plante sert à la production d'huile essentielle et à la préparation de l'huile de millepertuis (Iteipmai, 1998).

Les sommités fleuries de millepertuis servent également à la réalisation de la coloration de Vermouth. Il s'agit d'un apéritif amer (Iteipmai, 1998).

A partir des parties fraîchement cueillies de la plante, des teintures-mères homéopathiques, des jus pressés et des huiles sont préparés (Linde, 2009).

Les parties sèches de la plante peuvent également être utilisées pour préparer des huiles, des extraits fluides ou des tisanes (Linde, 2009).

L'extrait sec quantifié de millepertuis contient 0,1 à 0,3% d'hypéricine totale, au minimum 6% de flavonoïdes exprimés en rutine et au maximum 6% d'hyperforine (Bruneton, 2009).

La drogue sèche peut également être utilisée en infusion (Bruneton, 2002).

II.2. Organismes d'évaluation

En phytothérapie, 3 organismes d'évaluation des plantes ont publié des monographies concernant les usages thérapeutiques des plantes, dont le millepertuis fait partie (Ruby, 2010).

Il s'agit de la Commission E, qui a été mise en place par le ministère fédéral allemand de la santé (*BfArM : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukt*) en 1978, c'est le seul organisme officiellement mandaté par un gouvernement pour évaluer les plantes médicinales. Les spécialistes ont évalué 360 plantes (Bruneton, 2009 et Ruby, 2010).

En Europe, l'ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) a été créé en 1989 et regroupe des associations nationales de phytothérapie. La mission principale de l'ESCOP est de faire avancer les connaissances scientifiques en phytothérapie et de contribuer à l'harmonisation de leurs statuts au sein de l'Europe. L'ESCOP a publié 80 monographies (Ruby, 2010).

De plus, l'OMS (Organisation mondiale de la santé) a été mandatée en 1986 à Tokyo pour établir des spécifications internationales sur les plantes médicinales les plus utilisées. 2 volumes de monographies sont parus (Ruby, 2010).

Plus récemment l'HMPC (Herbal Medicinal Products Committee) ou Comité européen des médicaments à base de plantes a été créé par la Directive de 2004 dans l'EMA (Agence européenne du médicament). Il établit des monographies communautaires pour « les plantes médicinales d'usage bien établi dont il évalue la balance bénéfices-risques dans le cadre des indications retenues » et pour « les médicaments traditionnels à base de plantes » (Bruneton, 2009).

II.3. Indications

II.3.1. Usage interne

L'ESCOP et la Commission E reconnaissent l'usage du millepertuis pour le traitement des troubles psychosomatiques, des états dépressifs, de l'anxiété et de l'agitation nerveuse (Lefrançois & Ruby, 2010).

L'ESCOP reconnaît l'usage des extraits hydroalcooliques et des teintures de millepertuis pour les épisodes de troubles dépressifs légers ou dans les épisodes dépressifs légers à modérés (Linde, 2009).

La Commission E reconnaît l'usage du millepertuis par voie orale dans le traitement de l'humeur dépressive (Bruneton, 2002).

La Commission E reconnaît l'efficacité de l'huile de millepertuis pour traiter la dyspepsie (Bruneton, 2009).

L'OMS reconnaît l'usage du millepertuis pour le traitement de la dépression légère à modérée (Lefrançois & Ruby, 2010).

L'HMPC a publié un projet de monographie communautaire qui tient compte d'un usage bien établi, le traitement symptomatique des épisodes dépressifs modérés, et d'une utilisation traditionnelle, neurasthénie, inflammations mineures de la peau, cicatrisant des petites blessures. Ce projet de monographie préconise d'utiliser dans le traitement de la dépression des extraits secs contenant au minimum 2% d'hyperforine, 6% de flavonoïdes et 0,1 à 0,3% d'hypéricine à la posologie de 800 à 1200 milligrammes par jour pendant 4 semaines (Bruneton, 2009).

I.3.1.1. Indications reconnues

Depuis 1986, le millepertuis est inscrit sur la liste des médicaments à base de plantes, qui peuvent bénéficier d'une AMM accordée sur présentation d'un dossier allégé pour les formes médicamenteuses pour un usage externe. Dans le Journal Officiel du 2 mars 2002, un avis aux fabricants a inscrit la sommité fleurie de millepertuis par voie orale dans la liste des plantes pouvant bénéficier d'un dossier d'AMM allégé. L'indication retenue pour cet usage est « Traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires » (La revue Prescrire, mai 2002, Journal Officiel, 2002, Viguet poupelos, 2004).

En 2002, le laboratoire Arkopharma a obtenu une AMM pour les spécialités Arkogélules Millepertuis® (gélules dosées à 185 milligrammes d'extrait de millepertuis) et Procalmil® (comprimés dosés à 250 milligrammes d'extrait de millepertuis) (La revue Prescrire, décembre 2002).

Les indications retenues concernant la dépression sont :

- la dépression légère à modérée,
- les dépressions saisonnières,
- les états dépressifs survenant lors de la fatigue nerveuse, du surmenage, des états de stress décompensés ou d'autres situations physiologiques, comme la ménopause (Morel, 2005).

Les indications homéopathiques sont :

- les traumatismes des terminaisons nerveuses par piqûre, lacération ou section : les avulsions dentaires, les écrasements et les meurtrissures des extrémités, les ongles arrachés, les morsures et les blessures par des objets pointus, les piqûres profondes, les douleurs des moignons d'amputation, la douleur du membre fantôme, la paralysie a frigore,
- les traumatismes cérébro-médullaires : le syndrome subjectif des traumatisés crâniens (céphalées, vertiges, insomnie, troubles de la mémoire), les suites d'intervention neuro-chirurgicales,

- les névralgies périphériques : les douleurs zostériennes et post-zostériennes, les coccygodynies traumatiques ou non, les névralgies faciales les cicatrices douloureuses (Demarque *et al*, 1993).

II.3.2. Usage externe

La Commission E préconise l'indication du millepertuis en usage externe dans le traitement et le post-traitement des contusions, des brûlures au premier degré et des myalgies (Fintelmann *et al*, 2004).

La Commission E reconnaît l'efficacité de l'huile de millepertuis pour soigner les contusions, les douleurs musculaires et les brûlures du premier degré (Lefrançois & Ruby, 2010).

Par voie externe sous forme d'huile ou de lotion, le millepertuis peut être utilisé pour la prévention et le traitement des brûlures dues à la radiothérapie, pour soigner les coups de soleil et la cicatrisation des plaies superficielles (Morel, 2005).

II.4. Posologie

La dose minimale d'hypéricine pour l'activité antidépressive est fixée entre 0,6 et 1 milligramme par jour (Morel, 2005).

La Commission E recommande la prise quotidienne de 2 à 4 grammes par jour de drogue sèche, ce qui correspond à l'usage empirique traditionnel. Pour les autres formes, cette Commission recommande des doses correspondant à la prise quotidienne de 0,2 à 1 milligramme d'hypéricine. Cette recommandation date de 1984 (Bruneton, 2002).

La posologie recommandée par les résumés des caractéristiques des produits (RCP) des médicaments ayant obtenu leur AMM en France varie entre 370 et 900 milligrammes par jour (La revue Prescrire, 2004).

Selon Morel, la posologie prescrite doit être de 600 à 900 milligrammes par jour d'extrait hydro-alcoolique titré à 0,2% d'hypericine minimum en 1 à 3 prises, cette dose thérapeutique équivaut à 2 à 4 grammes de drogue végétale (poudre) (Morel, 2005).

Il préconise de débiter le traitement par 600 milligrammes d'extrait par jour, en une prise le matin et une prise le soir avant le repas, et ensuite d'ajuster la dose en fonction de l'efficacité (Morel, 2005).

Selon Fintelmann, il faut commencer par prendre 5 gouttes trois fois par jour d'extrait fluide et augmenter progressivement la posologie jusqu'à 10 gouttes trois fois par jour pour un traitement de trois semaines (Fintelmann *et al*, 2004).

Si le millepertuis est pris sous forme de tisane, il faut en prendre une à deux tasses matin et soir (Fintelmann *et al*, 2004).

Concernant l'huile de millepertuis, la posologie préconisée est d'une cuillère à café plusieurs fois par jour (Fintelmann *et al*, 2004).

Mais comme avec tout antidépresseur, l'effet positif ne se manifeste qu'après 10 ou 15 jours de traitement (Morel, 2005).

La posologie du millepertuis pour les indications homéopathiques est :

- dans les affections aiguës (avulsions dentaires, traumatismes,...) : cinq granules de *Hypericum perforatum* 15 ou 30 CH (centésimales Hahnemanniennes) toutes les 30 à 60 minutes, en alternance avec Arnica 9 ou 15 CH et il faut espacer les prises avec l'amélioration,

- dans les affections subaigues ou chroniques : cinq granules de *Hypericum perforatum* 15 ou 30 CH matin et soir (Demarque *et al*, 1993).

III. Préparation

III.1. Tisane

Pour réaliser une infusion, il faut mettre une à deux cuillères à café de millepertuis finement broyé dans une tasse remplie préalablement d'eau bouillante, recouvrir la tasse, attendre 10 minutes et ensuite filtrer l'infusé (Fintelmann *et al*, 2004).

Pour réaliser une décoction, il faut faire bouillir deux cuillères à café de la plante par tasse d'eau pendant une minute (Zahlka, 2005).

III.2. Huile de millepertuis

La préparation de l'huile obéit à des règles très strictes, afin de garantir une concentration maximale en hypéricine (Fintelmann *et al*, 2004).

La feuille fraîche de millepertuis doit être râpée et mise à macérer pendant environ six semaines, dans une huile grasse (le plus souvent l'huile d'olive ou de tournesol) dans un récipient hermétiquement clos et à l'abri de la lumière. Le macérat obtenu est ensuite exposé à la lumière du soleil pour prendre une teinte orange à rouge foncé. Ce changement de coloration est dû à la réaction de dégradation de

l'hyperforine et de l'adhyperforine en dérivés de couleur rouge sous l'effet de la lumière (Fintelmann *et al*, 2004).

Selon Zahlka, l'huile doit être obtenue par macération au soleil pendant 2 mois de 100 grammes de fleurs fraîches dans un litre d'huile d'olive, les fleurs ne doivent pas contenir de pédoncule ni de calice. L'huile doit se conserver dans de petits flacons bien bouchés, car l'huile s'oxyde dès l'ouverture du flacon (Zahlka, 2005).

De Bonneval décrit plusieurs modes de préparation de l'huile rouge : il faut faire macérer 500 grammes de plantes fraîches dans de l'huile chauffée à une température inférieure à celle de l'ébullition. Il faut soit :

- Utiliser 250 millilitres de fleurs sans pédoncules, ni calices dans 500 millilitres d'huile d'olive, mettre en bouteille et boucher. Il faut laisser la bouteille pendant 21 jours au soleil en la tournant tous les jours d'un quart de tour. Ensuite il est possible de filtrer, mais ce n'est pas indispensable.
- Utiliser 500 grammes de fleurs hachées dans un litre d'huile d'olive et un demi-litre de vin blanc et laisser trois jours en contact. Ensuite il faut filtrer et évaporer le vin blanc au bain-marie (De Bonneval, 1990).

IV. Spécialités médicamenteuses à base de millepertuis

VI.1. Spécialités commercialisées en France

Arkogélules Millepertuis[®] (laboratoire Arkopharma, France) : gélules de 185 milligrammes d'extrait sec hydroalcoolique de millepertuis (La revue prescrire, 2004 et Chevalier *et al.*,2004).

Elusanes Millepertuis[®] (laboratoire Plantes et Médecine, France) : gélules de 300 milligrammes d'extrait sec hydroalcoolique de millepertuis (La revue Prescrire, 2004 et Chevalier *et al.*,2004).

Procalmil[®] (laboratoire Arkopharma, France) : comprimés de 250 milligrammes d'extrait sec hydroalcoolique de millepertuis (Chevalier *et al.*,2004).

Milpertil[®] (laboratoire Oligosanté) : gélules de 300 milligrammes d'extrait sec, standardisées à 220 microgrammes d'hypéricine totale par gélule (Esculape, 2010 et Oligosanté, 2010).

Mildac[®] (laboratoires Médiflor du groupe Merck Médication Familiale, France) : comprimés de 300 milligrammes d'extrait sec méthanolique de millepertuis. Son indication dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est « traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères à transitoires ». Sa posologie est d'un à trois comprimés par jour à répartir en trois prises dans la journée (Vidal, 2009).

Mildac[®] : comprimés de 600 milligrammes d'extrait sec de millepertuis. Ce médicament vient en 2009 de faire l'objet d'une AMM allégée. La posologie de ce

médicament est d'un comprimé de 600 milligrammes par jour selon le RCP (La revue Prescrire, 2009).

Prosoft[®] (laboratoire Mayoly Spindler, France) : comprimés de 300 milligrammes d'extrait sec hydroalcoolique de millepertuis. Sa posologie est d'un comprimé deux à trois fois par jour (Vidal, 2009).

VI.2. Spécialités commercialisées à l'étranger

Jarsin[®] (Etats-Unis) : gélules de 300 milligrammes, standardisées à 360 microgrammes d'hypéricine totale par gélule (Esculape, 2010).

Psychotonin[®] (Etats-Unis) : gouttes, standardisées à 0,25 milligramme par millilitre d'hypéricine totale (Esculape, 2010).

Neuroplant[®] (Etats-Unis) : capsules d'extrait sec à 500 microgrammes d'hypéricine totale par capsule (Esculape, 2010).

Hyperiforce[®], HyperiMed[®], Hyperval[®], Jarsin[®], Libertin[®], Lucilium[®], ReBalance[®], Remotiv[®], Solevita[®] (Suisse) : extraits secs (Wikipédia, janvier, 2010).

Hyperiplant[®] : extrait sec (Belgique et Suisse) (Wikipédia, janvier, 2010).

Milperinol[®], Perika[®] (Belgique) : extraits secs (Belgique) (Wikipédia, janvier, 2010).

V. Législation et comparaison de l'usage du millepertuis entre la France, l'Allemagne et les Etats-Unis

En Europe, l'utilisation du millepertuis dans les denrées alimentaires et les boissons est autorisée. La teneur en hypéricine doit être inférieure à 0,1 milligramme par kilogramme. Dans le cas des confiseries, cette teneur limite est de 1 milligramme par kilogramme et dans les boissons alcoolisées, elle est de 10 milligrammes par kilogramme (Bruneton, 2009).

V.1. En France

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

« Attention, risque d'interaction médicamenteuse. L'association de cette préparation de millepertuis à d'autres médicaments peut entraîner une diminution de leur efficacité . A l'inverse, une interruption brutale de la prise de millepertuis peut majorer la toxicité de ces médicaments.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien. » (Journal Officiel n°23 du 27 janvier 2001, p.1469)

Le Journal Officiel du 2 mars 2002 précise que la notice des médicaments à base de millepertuis, disponibles sans ordonnance, doit contenir la mention suivante : « Traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères à transitoires. Il s'agit d'un traitement de courte durée des états de tristesse passagère accompagnés de baisse d'intérêt et de troubles du sommeil ». La notice précise également « Ne pas dépasser quinze jours de traitement sans avis médical » (Journal Officiel, 2002).

Le millepertuis est inscrit à la sixième édition de la Pharmacopée européenne. En France, le millepertuis est une plante médicinale qui relève du monopole pharmaceutique. La sommité fleurie est donc disponible en officine en vrac ou sous forme de produit officinal divisé (Bruneton, 2002 et Pharmacopée européenne, 2008).

Le millepertuis ne peut donc pas être vendu sous forme de complément alimentaire (La revue Prescrire, 2004).

En conséquence en France, les produits à base de poudre ou d'extrait de millepertuis à consommer par voie orale peuvent être vendus hors prescription médicale et ne peuvent, théoriquement, être vendus qu'en pharmacie (Morel, 2005).

V.2. En Allemagne

En Allemagne, l'indication du millepertuis dans la dépression est reconnue (Morel, 2005).

Le millepertuis, lorsqu'il est utilisé comme antidépresseur, est sous forme d'extrait sec réparti en capsules, comprimés ou comprimés pelliculés à un dosage journalier compris entre 80 et 1700 milligrammes. Mais le plus souvent la posologie utilisée est de 500 à 1200 milligrammes par jour (Linde, 2009).

Concernant les produits vendus en dehors des pharmacies, la concentration et le dosage journalier sont bien inférieurs à ceux nécessaires pour obtenir des effets cliniques (Linde, 2009).

Les produits vendus exclusivement en pharmacie sont généralement de qualité satisfaisante, mais des variations dans la composition sont repérables (Linde, 2009).

Entre avril 2007 et mai 2008, 3,8 millions de boîtes de produits à base de millepertuis ont été vendues en Allemagne, c'est-à-dire que l'Allemagne est le premier pays d'Europe en nombre de boîtes vendues, devant la Russie (2,2 millions) et la Pologne (1,5 millions). Ces trois pays couvrent plus de 79% du marché européen (Linde, 2009).

Ces dernières années, les ventes de millepertuis ont baissé. En effet en 2003, les règles de prescription ont changé : presque tous les médicaments disponibles sans ordonnance ont été exclus du remboursement par le système d'assurance maladie allemand (qui couvre 90% de la population allemande). Ces médicaments comprennent la plupart des médicaments à base de millepertuis. En conséquence, le nombre d'ordonnances d'extraits de millepertuis a chuté brusquement, tandis que les extraits de millepertuis utilisés en automédication ou prescrits en dehors du système d'assurance maladie sont restés stables. De plus, les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine ont été classés dans les médicaments nécessitant une ordonnance, leur vente a donc considérablement augmenté (Linde, 2009).

V.3. Aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis le millepertuis est largement utilisé sans contrôle et en automédication, sous forme de compléments alimentaires (Morel, 2005 et Linde, 2009).

En 2007, les produits à base de millepertuis occupaient le dixième rang parmi les compléments alimentaires à base de plantes avec 8,2 millions de boîtes vendues (Linde, 2009).

Partie 3 : Effets indésirables et interactions médicamenteuses

I. Effets indésirables et toxicité

Les effets indésirables du millepertuis sont rares. Dans les essais *versus* placebo, la fréquence des troubles gastro-intestinaux et réactions allergiques n'est pas plus importante dans les groupes traités par le millepertuis que dans les groupes témoins. Le pourcentage des patients ayant souffert d'effets indésirables au cours des essais cliniques est faible. Lorsque ces effets ont été constatés, ils sont mineurs. Le nombre de déclarations d'effets indésirables recueillies par l'OMS est très faible (Bruneton, 2002).

Des effets indésirables centraux ont été notifiés : des épisodes maniaques, des nausées avec une anxiété extrême rappelant un syndrome sérotoninergique, des épisodes psychotiques chez des patients traités pour schizophrénie, un cas de baisse de la libido (Bruneton, 2002).

Le millepertuis est généralement bien toléré aux doses recommandées. Les effets indésirables les plus fréquents sont les symptômes gastro-intestinaux, les réactions cutanées, la fatigue, la sédation, l'inquiétude ou l'anxiété, les vertiges, les maux de tête et la sécheresse buccale. Les effets indésirables du millepertuis sont comparables à ceux d'un placebo et moins importants que ceux avec un antidépresseur standard. Les effets indésirables concernent 1 à 3% des patients (Hammerness *et al*, 2003).

Les réactions cutanées allergiques sont peu fréquentes. Des cas de rashes cutanés, des démangeaisons et du prurit ont été rapportés dans les essais cliniques (Hammerness *et al*, 2003).

Les cas de maux de tête sont rares. Des cas isolés de paresthésies et de neuropathies ont été rapportés (Hammerness *et al*, 2003).

Quelques cas d'inquiétude, d'insomnie et d'anxiété ont été rapportés. Quelques cas de manies ont été rapportés après la prise de millepertuis, cependant ils concernent dans la majorité des cas des patients ayant des antécédents de maladie affective, comme une dépression majeure ou des troubles bipolaires. Un cas de syndrome sérotoninergique avec une monothérapie de millepertuis a été rapporté. Quelques cas de syndromes sérotoninergiques ont été notifiés avec prise concomitante de millepertuis et des antidépresseurs ISRS. Deux cas de décompensation psychotique chez des patients schizophrènes ont été rapportés, ces patients avaient pris temporairement du millepertuis. Après une prise de millepertuis pendant 3 semaines une patiente atteinte de la maladie d'Alzheimer a présenté des signes psychotiques et un délire (Hammerness *et al*, 2003).

Quelques cas d'hypertension ont été notifiés. Un cas d'hypertension après prise de millepertuis avec délire a été rapporté chez un patient qui mangeait du fromage et buvait du vin rouge (Hammerness *et al*, 2003).

Des cas de dyspepsie, d'anorexie, de diarrhée, de nausées et de constipation peu fréquents ont été notifiés (Hammerness *et al*, 2003).

Des cas de dysfonction sexuelle ont été rapportés. En effet, *in vitro* l'inhibition de la mobilité des spermatozoïdes a été observée. Des mictions fréquentes ont été observées avec la prise de millepertuis (Hammerness *et al*, 2003).

Cependant, il semble que le millepertuis soit à l'origine de moins d'effets indésirables que les autres antidépresseurs (Linde *et al*, 1996).

De même, d'après Whiskey et ses collaborateurs, les effets indésirables sont moins fréquents avec le millepertuis qu'avec les autres antidépresseurs (Whiskey *et al*, 2001).

En effet, le millepertuis serait mieux toléré que les antidépresseurs classiques et légèrement mieux toléré que les antidépresseurs ISRS, d'après l'analyse de 35 essais réalisés par tirage au sort et en double aveugle (Knuppel & Linde, 2004).

Ainsi, le millepertuis est mieux toléré que l'imipramine selon l'essai en double aveugle réalisé sur 324 patients traités par 250 milligrammes d'extrait alcoolique à 0,2% d'hypericine deux fois par jour *versus* 75 milligrammes d'imipramine deux fois par jour (Woelk, 2000).

Le millepertuis et la sertraline sont à l'origine de plus d'effets indésirables que le placebo. Ainsi, le taux d'anorgasmie, de mictions fréquentes et d'œdèmes sont plus fréquents avec le millepertuis qu'avec le placebo (*Hypericum Depression Trial Study Group*, 2002).

Le millepertuis à la posologie de 900 milligrammes par jour est mieux toléré que la fluoxétine à la dose de 20 milligrammes par jour (Moreno *et al*, 2005).

Le millepertuis est mieux toléré que les anciens antidépresseurs : le millepertuis est à l'origine de moins d'arrêts de traitement, à cause des effets indésirables et moins d'effets indésirables sont rapportés qu'avec les anciens antidépresseurs. Le millepertuis est aussi bien toléré que le placebo et les ISRS. Il existe en effet les mêmes taux d'effets indésirables et d'arrêts de traitement à cause des effets indésirables (Knüppel *et al*, 2004).

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

Le nombre de patients rapportant des effets indésirables est similaire entre ceux qui prennent du millepertuis et ceux qui utilisent des ISRS tandis que le nombre des interruptions de traitement dues aux effets indésirables est plus important avec les ISRS qu'avec le millepertuis. Le millepertuis semble donc mieux toléré que les ISRS (Rahimi *et al*, 2009).

Une étude réalisée sur 440 patients sur les effets à long terme du millepertuis a montré que le millepertuis était bien toléré. Les patients atteints de dépression légère à modérée ont pris deux comprimés de 250 milligrammes par jour d'extrait

hydroalcoolique de millepertuis pendant un an. Les effets indésirables rapportés étaient principalement des troubles gastro-intestinaux et des réactions cutanées. L'usage à long terme du millepertuis n'a pas entraîné de variation de poids corporel, n'a pas affecté les paramètres biologiques et hématologiques et n'a pas eu de conséquences cardiaques (Brattström, 2009).

En 2010, une étude d'une durée de 12 semaines concernant 1778 patients a montré que le millepertuis était bien toléré et qu'aucun effet indésirable nouveau ou grave n'a été identifié (Melzer *et al*, 2010).

I.1. Photosensibilité

Quelques cas de photosensibilisation avec le millepertuis ont été rapportés. Des cas de phototoxicité associés à la prise de millepertuis ont été notifiés. Ainsi, lors d'une étude chez des adultes atteints par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la moitié d'entre eux a présenté une réaction sévère de phototoxicité cutanée et sur une population de 19 sujets atteints par l'hépatite C, 14 ont présenté des réactions de photosensibilité cutanée variées. Une étude a montré également une phototoxicité après irradiation avec de l'ultraviolet A et de la lumière visible avec des concentrations élevées en millepertuis (Hammerness *et al*, 2003).

Trois essais cliniques ont confirmé que l'effet photosensibilisant est inexistant aux doses normalement consommées. En effet, la dose qui pourrait créer un tel effet est de plus de 3600 milligrammes par jour (Lefrançois & Ruby, 2010).

Chez l'homme, on estime ainsi que les doses habituellement utilisées sont insuffisantes pour induire une phototoxicité. La substance responsable de la photosensibilité est l'hypéricine (Bruneton, 2002).

Il semble cependant prudent de recommander aux sujets à phototypes clairs de limiter l'exposition au soleil pendant la durée du traitement ou de couvrir les zones exposées (Bruneton, 2002).

Ce sont l'hypéricine et la pseudohypéricine, qui sont à l'origine de l'effet photosensibilisant des extraits de millepertuis (Linde, 2009).

Le millepertuis et l'hypéricine induisent des érythèmes de photosensibilisation sur la peau. L'hypéricine, qui est le composant photoactif du millepertuis, induit le stress oxydatif et la peroxydation lipidique dans les cellules épithéliales des pigments de la rétine humaine *in vitro* (Wielgus *et al*, 2007).

Les extraits de millepertuis induisent des réactions de phototoxicité moins fréquentes que l'hypéricine pure (Schmitt *et al*, 2006).

L'HMPC dans son projet de monographie du millepertuis recommande d'éviter l'exposition aux rayons ultraviolets intenses pendant le traitement par le millepertuis (Bruneton, 2009).

I.2. Grossesse et allaitement

En l'absence de données scientifiques, L'ESCOP, recommande aux femmes enceintes ou qui allaitent de ne pas utiliser le millepertuis sans avis médical préalable (Bruneton, 2002).

En effet, les données sur les effets du millepertuis sur les femmes enceintes et qui allaitent sont insuffisantes, cependant on sait que l'hyperforine est excrétée dans le lait maternel (Hammerness *et al*, 2003).

Quelques études animales sur la consommation de millepertuis pendant la grossesse ont montré que le millepertuis n'affectait pas le développement cognitif et la croissance à long terme et ne causait pas de déficits comportementaux à long terme (Dugoua *et al*, 2006).

La consommation de millepertuis pendant l'allaitement peut être à l'origine de coliques, de somnolence car les constituants du millepertuis passent dans le lait (Dugoua *et al*, 2006).

Dans son projet de monographie, l'HMPC ne recommande pas l'usage du millepertuis chez la femme enceinte ou allaitante (Bruneton, 2009).

La prise de millepertuis pendant la grossesse n'a pas entraîné d'augmentation des taux de malformations majeures qui sont similaires à ceux attendus dans la population générale (Moretti *et al*, 2009).

I.3. Utilisation du millepertuis chez les moins de 18 ans

En Allemagne, les extraits de millepertuis sont autorisés et fréquemment utilisés chez les adolescents âgés de plus de 12 ans dans le traitement des troubles dépressifs légers à modérés (Linde, 2009).

Mais, le projet de monographie de l'HMPC ne recommande pas l'usage du millepertuis chez les moins de 18 ans (Bruneton, 2009).

I.4. Etudes de toxicité

Les études de toxicité à long terme chez les rats et les chiens ont montré seulement des symptômes non spécifiques, comme une perte de poids (Hammerness *et al*, 2003).

Les études *in vivo* et *in vitro* n'ont pas montré de propriétés mutagènes significatives du millepertuis (Hammerness *et al*, 2003).

Une étude a montré une génotoxicité du millepertuis sur *Salmonella typhimurium* (Hammerness *et al*, 2003).

I.5. Surdosage

Un cas de convulsions a été notifié après un surdosage en millepertuis. Il s'agit d'une jeune fille de 16 ans qui a consommé des quantités importantes de millepertuis : jusqu'à 15 comprimés dosés à 300 microgrammes par jour pendant 2 semaines, avec une ingestion supplémentaire de 50 comprimés juste avant d'être adressée au service des urgences. L'électro-encéphalogramme a confirmé une activité épileptique généralisée (Karalapillai *et al*, 2007).

II. Interactions médicamenteuses

Le millepertuis a la capacité de réduire la biodisponibilité systémique de nombreux médicaments (Mills *et al*, 2004).

Dans une étude allemande réalisée sur 150 patients hospitalisés dans un service de médecine interne, ceux-ci ont eu à répondre à un questionnaire où ils devaient mentionner tous les médicaments, et en particulier les médicaments de phytothérapie, qu'ils prenaient avant leur hospitalisation. Ils ont eu ensuite un entretien destiné à rechercher l'automédication pendant l'hospitalisation, et ont eu également un dosage d'hyperforine et d'hypéricine. Ces dosages ont permis de mettre en évidence que 8% des patients hospitalisés prenaient du millepertuis et que 75% des patients prenant du millepertuis ne l'avaient pas signalé (Martin-Facklam *et al*, 2004).

II.1. Interaction médicamenteuse par induction du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P

L'administration à long terme de millepertuis pourrait conduire à la diminution de l'efficacité clinique ou à la nécessité d'augmenter les dosages nécessaires pour un groupe important de médicaments métabolisés par le cytochrome P450 CYP 3A4. L'administration répétée de millepertuis conduit à une induction conséquente de l'activité du CYP 3A4, mais ne semble par avoir d'effets significatifs sur l'activité du CYP 2D6 (Markowitz *et al*, 2003).

Le millepertuis pourrait induire le CYP 1A2 après un traitement par le millepertuis de 14 jours, cet effet n'a cependant été démontré que chez les femmes participant à cette étude (Wenk *et al*, 2004).

L'hyperforine active un régulateur de la transcription du CYP 3A4, le récepteur pregnane X, ce qui induit l'expression du CYP 3A4 dans les cellules hépatiques humaines (Hammerness *et al*, 2003).

In vitro il a été montré que l'hyperforine active le récepteur pregnane X impliqué dans la régulation de l'expression du CYP 3A. Les traitements longs (28 jours au lieu de 10 à 14 jours) avec des extraits de millepertuis avec une quantité faible d'hyperforine pourraient conduire à une induction du CYP 3A (Whitten *et al*, 2006).

D'après Madabushi et ses collaborateurs, l'hyperforine est un ligand potentiel du récepteur pregnane X qui est un récepteur nucléaire orphelin, qui régule l'expression du cytochrome P450 3A4 monooxygénase. Il semble donc que l'hyperforine joue un rôle clef dans l'induction du CYP 3A par l'extrait de millepertuis (Madabushi *et al*, 2006).

La consommation d'extraits de millepertuis contenant une quantité élevée d'hyperforine (≥ 10 milligrammes par jour d'hyperforine) conduit à une induction du CYP 3A après une période de traitement de 12,5 à 21 jours. Les études avec les

extraits contenant une quantité faible d'hyperforine (≤ 4 milligrammes par jour d'hyperforine) n'ont montré aucune différence significative dans la pharmacocinétique après traitement par du millepertuis. L'hyperforine semble donc être un constituant clef du millepertuis responsable de l'induction du CYP 3A (Whitten *et al*, 2006).

L'induction du CYP 3A4 varie selon les extraits de millepertuis. Les extraits contenant un faible taux d'hyperforine induisent significativement moins le CYP 3A4 que les préparations avec une forte concentration en hyperforine. Le degré d'induction dépend donc de la concentration en hyperforine (Madabushi *et al*, 2006).

D'où la question qui se pose : l'hyperforine est-elle nécessaire pour l'activité antidépressive du millepertuis ? Une récente étude a montré que l'élimination étape par étape de l'hyperforine et de l'hypéricine à partir d'un extrait hydroalcoolique de millepertuis n'a pas conduit à une perte de l'activité pharmacologique. Il est donc maintenant recommandé de limiter à 1% la quantité d'hyperforine dans les extraits de millepertuis afin de prévenir les interactions cliniques significatives avec les autres médicaments (Madabushi *et al*, 2006).

Une étude réalisée avec un extrait de millepertuis contenant une faible concentration en hyperforine a montré une légère induction du CYP 3A, qui n'est pas considérée comme cliniquement significative. L'étude a été réalisée sur une population de 20 personnes avec des capsules de millepertuis dosées à 500 milligrammes. La concentration en hyperforine est de $0,06 \pm 0,001$ milligramme, la posologie était de 2 capsules par jour pendant 14 jours (Mueller *et al*, 2009).

Les études avec un contenu inconnu en hyperforine ont des résultats variables, mais semblent être en accord avec une induction du CYP 3A par le millepertuis. Mais l'absence d'un effet significatif avec la prise de carbamazépine pourrait être due à la capacité de la carbamazépine d'autoinduire le CYP 3A et ainsi le millepertuis ne pourrait pas induire le CYP 3A, lorsque cette enzyme est déjà en état induit. Après un traitement par le millepertuis de 14 jours, aucune différence

significative n'est trouvée dans la pharmacocinétique de la théophylline (Whitten *et al*, 2006).

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

La capacité des traitements courts à initier l'induction du CYP 3A n'a pas été établie (Whitten *et al*, 2006).

Les effets du traitement par le millepertuis sur l'activité du CYP 3A pourraient persister plus longtemps que l'effet du millepertuis sur la pharmacocinétique des médicaments (Whitten *et al*, 2006).

Si l'activité du CYP 3A a été inhibée, l'induction par le millepertuis ne pourrait pas annuler cet effet (Whitten *et al*, 2006).

Le traitement continu pendant 14 jours de millepertuis induit l'activité du CYP 3A. Il existe une importante variabilité interindividuelle, le polymorphisme génétique du CYP 3A pourrait en être l'un des facteurs. L'activité du CYP 3A induite par le millepertuis retourne à son niveau de base après environ une semaine (Imai *et al*, 2008).

La glycoprotéine P semble être aussi induite par le millepertuis (Whitten *et al*, 2006).

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

La consommation de millepertuis à différentes posologies (de 300 milligrammes par jour pendant 4 semaines jusqu'à 2 à 3 prises de 300 milligrammes par jour pendant 6 mois) conduit à une diminution de la quantité de ciclosporine sous l'index thérapeutique efficace de 200 à 350 microgrammes par litre, à l'origine du rejet de greffe. L'induction du CYP 3A4 à travers l'activation du récepteur pregnane X par à la fois l'extrait et l'hyperforine a été démontrée dans les cultures d'hépatocytes humains. De plus l'induction du transporteur de protéine P intestinal résistant à de multiples médicaments (MDR1/P-glycoprotein) a été démontrée dans des études cliniques et précliniques (sur des rats *in vivo*). Ces mécanismes conduisent à une diminution de la disponibilité de ces médicaments dans le sérum entraînant une baisse de l'efficacité de ces médicaments. D'autres médicaments ont leur métabolisme catalysé par le CYP 3A4 : la warfarine dont la prise concomitante de millepertuis conduit à une perte de l'effet anticoagulant et l'éthinylestradiol dont la prise simultanée de millepertuis conduit à des saignements entre les menstruations chez certaines femmes. La prise de millepertuis avec de l'oméprazole conduit à une diminution importante de la concentration plasmatique d'oméprazole par l'induction du CYP 3A4 mais aussi par l'induction du CYP 2C19 qui est responsable de l'hydroxylation de ce médicament (Saxena *et al*, 2008).

II.1.1. Interaction avec la carbamazépine

Lors d'un traitement par le millepertuis pendant 2 semaines, aucune différence significative de concentration de carbamazépine n'a été constatée bien que la carbamazépine soit métabolisée par le CYP 3A4 (Hammerness *et al*, 2003).

L'usage concomitant de millepertuis et de carbamazépine ne conduit apparemment pas à une perte de l'activité antiépileptique du médicament (Madabushi *et al*, 2006).

II.1.2. Interaction avec la ciclosporine

Une diminution significative des quantités de ciclosporine dans le sang a été détectée lors de la prise concomitante de millepertuis, des rejets aigus de greffe ont été constatés chez des patients traités par ciclosporine et millepertuis. Les effets sur la ciclosporine pourraient être dus au CYP 3A4 et à l'induction de la glycoprotéine P (Hammerness *et al*, 2003).

La concentration de ciclosporine diminuée par la prise de millepertuis résulte de l'induction de protéines de détoxification. L'induction de ces protéines est saturable. Une période de 2 à 3 semaines est nécessaire pour normaliser le niveau de protéines de détoxification après l'arrêt de la prise de millepertuis. La dose de ciclosporine devrait être prudemment contrôlée et modifiée aussi souvent que nécessaire pendant au moins 2 semaines après le début ou l'arrêt de la prise du millepertuis. Pendant une prise de millepertuis de 10 jours une augmentation de la dose de ciclosporine de 2,7 à 4,2 milligrammes par jour est nécessaire pour garder la concentration sanguine de ciclosporine dans la zone thérapeutique. Dans la plupart des cas la dose de ciclosporine atteint l'état d'équilibre environ 2 semaines après le début de la prise de millepertuis (Murakami *et al*, 2006).

La dose de ciclosporine devrait donc être modifiée pendant au moins 2 semaines après le début de la prise de millepertuis (Murakami *et al*, 2006).

II.1.3. Interaction avec les anticancéreux

Lors de la prise concomitante de millepertuis et l'irinotécan (agent anticancéreux), une réduction importante de la concentration du métabolite de l'irinotécan a été constatée, mais la concentration de l'irinotécan reste inchangée (Hammerness *et al*, 2003).

L'irinotécan est métabolisé par le CYP 3A4 et le MDR1 (multi drug resistance) glycoprotéine P. Le métabolite SN-38 est théoriquement abaissé par ces systèmes, ce qui doit conduire à une perte de l'efficacité antitumorale. Cependant, la demi-vie du métabolite SN-38 est inchangée lors de la coadministration de millepertuis, ce qui exclut l'hypothèse d'une interaction par le MDR1 glycoprotéine P. Le CYP 3A4 est induit par le millepertuis lors des administrations à long terme de celui-ci, en effet lors des administrations de 8 jours au moins de millepertuis, il n'y a pas d'effets observables. L'irinotécan et le millepertuis ne peuvent pas être donnés ensemble sans risquer de compromettre l'activité antitumorale (Mathijssen *et al*, 2002).

Le millepertuis pourrait en théorie antagoniser les agents anticancéreux qui sont dirigés contre la topoisomérase II alpha comme les anthracyclines, comme cela a été montré *in vitro* (Hammerness *et al*, 2003).

II.1.4. Interaction avec la digoxine

Une étude a montré que la prise concomitante de digoxine et d'extrait de millepertuis a entraîné une diminution des concentrations sanguines de la digoxine, cette diminution pourrait être due à l'induction de la glycoprotéine P (Hammerness *et al*, 2003).

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

un traitement de 7 jours avec 600 milligrammes par jour de rifampicine (Gurley *et al*, 2008).

L'induction de la glycoprotéine P est donc le mécanisme d'action actuellement évoqué pour expliquer la diminution de la digoxinémie lors de l'association de la digoxine avec le millepertuis. La digoxine est alors excrétée sous forme inchangée dans les urines (La revue Prescrire, décembre 2009).

II.1.5. Interaction avec les anticoagulants oraux

Dans quelques cas de prise simultanée de warfarine et de millepertuis, l'INR (international normalized ratio) a été abaissé. Dans la plupart des cas, ces patients avaient été stabilisés avec le traitement de warfarine avant de commencer à prendre du millepertuis. Aucun des patients n'a eu d'accident thromboembolique mais leur INR était abaissé en dessous des valeurs normales, ce qui aurait pu avoir des conséquences cliniques. L'arrêt du millepertuis ou l'augmentation des doses de warfarine a permis la normalisation de leur INR. Cette interaction pourrait être due à une induction de la glycoprotéine P (Hammerness *et al*, 2003).

II.1.6. Interaction avec les antiviraux

Une diminution des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la protéase et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse lors de la prise de millepertuis a été constatée, elle pourrait être due à l'induction du cytochrome P450. Mais l'effet du millepertuis sur ces médicaments pourrait également être dû à l'induction de la glycoprotéine P (Hammerness *et al*, 2003).

II.1.7. Interaction avec la nifédipine

De même une étude a montré une réduction des concentrations de nifédipine (inhibiteur calcique) avec la prise de millepertuis, qui pourrait être due à l'induction du CYP 3A4 (Hammerness *et al*, 2003).

II.1.8. Interaction avec les contraceptifs oraux

Il a été rapporté quelques cas de changements dans les flux menstruels. Quelques cas de grossesse indésirées chez les femmes sous contraceptifs oraux et prenant du millepertuis ont été rapportés (Hammerness *et al*, 2003).

Interaction avec les contraceptifs oraux : la voie majeure d'inactivation de l'éthinyl estradiol se fait par hydroxylation par le CYP 3A4. Les progestatifs sont aussi des substrats du CYP 3A4. Les contraceptifs contenant uniquement des progestatifs pourraient donc subir l'induction du CYP 3A4 par la comédication. L'induction du métabolisme de l'éthinyl estradiol et des progestatifs augmente le risque d'échec contraceptif et de grossesses indésirées. Cependant l'impact de la prise simultanée de millepertuis sur l'efficacité des contraceptifs n'est pas significative, aucun changement dans la maturation des follicules, dans la concentration du sérum en estradiol ou progestérone n'est significatif. La biodisponibilité de l'éthinyl estradiol reste inchangée, alors que la pharmacocinétique du desogestrel et de la norethindrone apparaît légèrement diminuée. Ces diminutions sont obtenues avec des extraits de millepertuis qui contiennent des taux d'hyperforine compris entre 3 et 5%, alors qu'aucun changement dans la pharmacocinétique du desogestrel n'est observé avec les extraits de millepertuis contenant de faibles taux d'hyperforine (< 0,2%) (Madabushi *et al*, 2006).

En 2009, une étude a montré que la prise d'un extrait de millepertuis à la posologie de 250 milligrammes deux fois par jour pendant 14 jours avec un contenu en hyperforine de 0,13% n'interagit pas avec la prise du contraceptif oral faiblement dosé (0,02 milligramme d'éthinylestradiol et 0,15 milligramme de desogestrel). Il n'y a

pas eu de saignement en dehors des périodes de menstruation. La pharmacocinétique de l'éthinylestradiol et du desogestrel n'est pas affectée par la prise de millepertuis. Le taux réduit d'hyperforine dans l'extrait de millepertuis permet l'association à un contraceptif faiblement dosé (Will-Shahab *et al*, 2009).

II.1.9. Interaction avec les hypocholestérolémiants

Les concentrations de simvastatine et de son métabolite sont significativement diminuées lors de la prise concomitante de millepertuis, mais la concentration de pravastatine est inchangée (Hammerness *et al*, 2003).

Interaction avec les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA Reductase) : le millepertuis diminue significativement les concentrations de simvastatine (la simvastatine étant métabolisée par le CYP 3A4), mais pas celles de pravastatine. Les auteurs considèrent donc qu'il n'est pas justifié de mettre le groupe des inhibiteurs de l'HMG-CoA Reductase sur la liste des médicaments interagissant avec le millepertuis, puisque les médecins peuvent changer la prescription de simvastatine en pravastatine, si les patients veulent continuer à prendre le millepertuis (Madabushi *et al*, 2006).

II.1.10. Interaction avec l'imatinib

Une étude a montré que la prise de millepertuis pourrait réduire les concentrations d'imatinib (Glivec[®], anticancéreux inhibiteur de la tyrosine kinase) de 30 à 40% (Smith *et al*, 2004).

II.1.11. Interaction avec le midazolam

Une étude a montré une réduction des concentrations de midazolam (benzodiazépine) par la prise de millepertuis, qui pourrait être due à l'induction du CYP 3A4 (Hammerness *et al*, 2003).

II.2. Interactions médicamenteuses avec les médicaments à marge thérapeutique étroite

II.2.1. Interaction avec la théophylline

Chez une femme qui prenait de la théophylline et du millepertuis, à la dose de 300 milligrammes par jour, les concentrations sanguines de théophylline étaient abaissées. Après une semaine d'arrêt du millepertuis les concentrations sanguines de théophylline ont réaugmenté (Hammerness *et al*, 2003).

Une interaction significative entre le millepertuis et la théophylline est exclue, quelles que soient les concentrations d'hyperforine (Madabushi *et al*, 2006).

II.3. Interactions pouvant induire un syndrome sérotoninergique

II.3.1. Interaction avec les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine

Des cas d'interaction entre le millepertuis et les antidépresseurs ISRS ont été rapportés. Un cas de syndrome sérotoninergique a été notifié chez une femme ayant

pris du millepertuis et de la paroxétine. Une série de cas de syndromes sérotoninergiques chez des personnes âgées dépressives, ayant pris du millepertuis avec de la sertraline ou de la nefazodone, a été retrouvée, ces personnes ont présenté les symptômes suivants : vertiges, nausées, vomissements, maux de tête, anxiété, confusion, irritabilité et inquiétude. Ces symptômes ont disparu une semaine après l'arrêt du millepertuis. Un cas de manie après prise simultanée de millepertuis et de sertraline a été rapporté (Hammerness *et al*, 2003).

L'interaction entre la venlafaxine (inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) et le millepertuis a également été décrite. Les patients présentent les symptômes d'un excès de sérotonine : diarrhée, sueurs, myalgies, myoclonies, hyperréflexie, troubles neuropsychiques (Bruneton, 2002).

Il est donc recommandé de ne pas commencer un traitement par le millepertuis après l'arrêt d'un traitement par un ISRS sans respecter un délai suffisant entre les deux traitements (Bruneton, 2002).

De même, il faut diminuer graduellement les doses de millepertuis pendant une à deux semaines avant d'arrêter le traitement afin d'éviter un syndrome de sevrage (Boutin, 2010).

Quelques patients âgés traités par un antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine et ayant pris du millepertuis ont été victimes d'un syndrome sérotoninergique (Morel, 2005).

II.3.2. Interactions avec les triptans

L'interaction avec les triptans, médicaments de la migraine, est possible en théorie, en effet ces médicaments augmentent l'activité sérotoninergique (Hammerness *et al*, 2003).

II.4. Interactions avec les autres antidépresseurs

Il ne faut pas interrompre brutalement un antidépresseur de synthèse pour prendre du millepertuis, car le millepertuis peut interagir de façon dangereuse avec les antidépresseurs de synthèse que l'organisme met un certain temps à éliminer, il est donc recommandé de laisser un intervalle de temps entre les deux (Boutin, 2010).

II.4.1. Interactions avec les antidépresseurs tricycliques

Lors d'une étude où des patients ont pris en même temps du millepertuis à la dose de 900 milligrammes par jour et de l'amitriptyline (un antidépresseur tricyclique) pendant 14 jours, les concentrations d'amitriptyline ont significativement baissé (Hammerness *et al*, 2003).

II.4.2. Interactions avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase

Selon les résultats des études *in vitro*, le millepertuis pourrait théoriquement potentialiser les effets des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), pouvant conduire à des manifestations toxiques comme le syndrome sérotoninergique ou la crise hypertensive. (Hammerness *et al*, 2003).

II.5. Interactions médicamenteuses reconnues par l'AFSSAPS

II.5.1. Associations contre-indiquées

Le millepertuis est contre-indiqué avec les anticoagulants oraux. Le millepertuis, en raison de son effet inducteur enzymatique, entraîne en effet une diminution des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant oral, ce qui peut avoir pour conséquence un risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet de l'anticoagulant oral dont les conséquences peuvent être graves (risque d'événement thrombotique) (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

Le millepertuis est contre-indiqué avec les anticonvulsivants métabolisés par celui-ci, en raison d'un risque de diminution des concentrations plasmatiques et donc une baisse de l'efficacité de l'anticonvulsivant (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

Le millepertuis est contre-indiqué avec la digoxine. Le millepertuis en raison de son effet inducteur enzymatique entraîne une diminution de la digoxinémie, ce qui peut avoir pour conséquence un risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet de la digoxine dont les conséquences peuvent être graves (décompensation d'une insuffisance cardiaque) (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

Le millepertuis est contre-indiqué avec les estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs. En raison de son effet inducteur enzymatique il entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, ce qui peut avoir pour conséquence un risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet du contraceptif oral dont les conséquences peuvent être graves (survenue d'une grossesse) (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

Le millepertuis est contre-indiqué avec les immunosuppresseurs. En raison de son effet inducteur enzymatique il entraîne une diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, ce qui peut avoir pour conséquence un risque

de baisse de l'efficacité, voire d'annulation de l'effet de l'immunosuppresseur dont les conséquences peuvent être graves (rejet de greffe) (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

Le millepertuis est contre-indiqué avec les inhibiteurs de protéase. En raison de son effet inducteur enzymatique, il entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéase, ce qui peut avoir pour conséquence un risque de baisse de l'efficacité, voire d'annulation de l'effet de l'inhibiteur de protéase dont les conséquences peuvent être graves (baisse de l'efficacité antirétrovirale) (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

Le millepertuis est contre-indiqué avec les inhibiteurs de tyrosine kinase car il augmente le métabolisme de l'inhibiteur de tyrosine kinase, ce qui entraîne une diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

Le millepertuis est contre-indiqué avec l'irinotécan, il entraîne une diminution des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan, la conséquence étant un risque d'échec du traitement cytotoxique (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

Le millepertuis est contre-indiqué avec la théophylline. En raison de son effet inducteur enzymatique il entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de la théophylline, ce qui peut avoir pour conséquence un risque de baisse de l'efficacité, voire d'annulation de l'effet de la théophylline dont les conséquences peuvent être graves (survenue d'un trouble ventilatoire obstructif) (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

Le millepertuis est contre-indiqué avec le vérapamil, il entraîne une réduction importante des concentrations de vérapamil, avec un risque de perte de son effet thérapeutique (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

II.5.2. Associations déconseillées

Le millepertuis est déconseillé avec la carbamazépine, il entraîne un risque de diminution des concentrations plasmatiques et donc de l'efficacité de la carbamazépine (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

Le millepertuis est déconseillé avec la cyprotérone (un antiandrogène), il entraîne une augmentation du métabolisme hépatique de la cyprotérone avec pour conséquence une diminution de l'efficacité du progestatif (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

Le millepertuis est déconseillé avec l'ivabradine, il entraîne une augmentation du métabolisme de l'ivabradine avec pour conséquence un risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

Le millepertuis est déconseillé avec la télithromycine (antibiotique), il augmente le métabolisme hépatique de la télithromycine, ce qui entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de la télithromycine avec pour conséquence un risque d'échec du traitement anti-infectieux (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

II.5.3. Associations faisant l'objet d'une précaution d'emploi

Le millepertuis fait l'objet d'une précaution d'emploi avec les IMAO A et non sélectifs, ISRS, le linézolide en raison du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

Le millepertuis fait l'objet d'une précaution d'emploi avec la propafénone, le millepertuis augmente le métabolisme hépatique de la propafénone, ce qui entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

II.5.4. Associations à prendre en compte

Le millepertuis fait l'objet d'une association à prendre en compte avec les inhibiteurs de la pompe à protons, le millepertuis diminue le métabolisme de l'inhibiteur de la pompe à protons, ce qui a pour conséquence un risque d'inefficacité du traitement antisécrétoire (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

Le millepertuis fait l'objet d'une association à prendre en compte avec le midazolam, le millepertuis risque de diminuer les concentrations plasmatiques de midazolam (Thesaurus des interactions médicamenteuses, 2009).

Conclusion

Le millepertuis contient plusieurs familles de composés, en particulier les dérivés phénylés du phloroglucinol, les flavonoïdes et les naphthodianthrones. L'hyperforine est le composé à l'origine de l'activité antidépressive tandis que l'hypéricine est responsable de la photosensibilité.

Nous avons pu constater que le millepertuis est efficace dans les dépressions légères à modérées. Son efficacité dans les dépressions majeures reste cependant à prouver, d'autres études sont encore nécessaires pour l'affirmer.

Le millepertuis est mieux toléré que les autres antidépresseurs, mais il est recommandé de ne pas s'exposer au soleil lors d'un traitement par cette plante.

Ses interactions médicamenteuses sont nombreuses, tous les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4 et par la glycoprotéine P sont concernés. L'association avec des médicaments à marge thérapeutique étroite est à éviter.

L'utilisation du millepertuis est donc recommandée dans les dépressions légères à modérées lorsque le patient ne prend pas d'autres médicaments ou lorsque son traitement ne contient pas de médicaments métabolisés par le CYP 3A4 ou la glycoprotéine P, de médicaments à marge thérapeutique étroite ou de médicaments pouvant être à l'origine d'un syndrome sérotoninergique.

Le millepertuis peut aussi être utilisé en usage local dans le traitement des blessures, des contusions, des douleurs musculaires et des brûlures.

Le millepertuis possède également des indications homéopathiques dans les traumatismes des nerfs.

De nouvelles indications du millepertuis pourront être établies dans les années qui vont venir, en effet le millepertuis possède des propriétés antivirales et serait efficace dans le traitement des cytomegalovirus, herpes simplex virus et le virus de l'hépatite B.

Il aurait également des propriétés anticancéreuses car il inhiberait l'angiogenèse des tumeurs.

Le millepertuis serait par ailleurs efficace dans le traitement des troubles du climatère lors de la ménopause en association avec l'actée à grappes.

Il pourrait être aussi utilisé lors des sevrages à l'héroïne et pourrait améliorer l'état de santé des enfants autistes.

Son utilisation dans les troubles obsessionnels compulsifs est également à l'étude.

Nous pouvons conclure que le millepertuis n'est donc pas prêt d'être oublié et pourrait bien être une plante d'avenir. De l'antidépresseur aux propriétés antivirales et anticancéreuses, il n'y a peut-être qu'un pas à franchir.

Références bibliographiques

APG. An ordinal Classification for the Families of Flowering Plants. *Annals of the Missouri Botanical Garden*. 1998, 85, 531-553.

Angiosperm Phylogeny Group. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants : APG II. *Botanical Journal of the Linnean Society*. 2003, 141, 399-436.

Angiosperm Phylogeny Group. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants : APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society*. 2009, 161, 105-121.

Boutin S., (page consultée le 31 janvier 2010). *Quotidien Durable*.
<http://quotidiendurable.com/news/le-millepertuis-prozac-naturel>

Brattström A. Long-term effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) treatment : A 1-year safety study in mild to moderate depression. *Phytomedicine*. 2009, 16, 277-283.

Bruneton J., *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Paris, Editions Tec & Doc, 1999, 3^e édition, 440-445.

Bruneton J., *Les données de l'évaluation*. Paris, Editions Tec & Doc, 2002, 81-96.

Bruneton J., *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Paris, Editions Tec & Doc, 2009, 4^e édition, 523-531.

Busser, C. et E., *Les plantes des Vosges Médecine et traditions populaires*. Strasbourg, La Nuée Bleue, 2005, 160-162.

Butterweck V. Mechanism of action of St John's wort in depression : what is known? Institute of Pharmacology and Toxicology, Universitätsklinikum Munster, Germany. *CNS Drugs*. 2003, 17, 539-562.

Centre Antipoison de Lille, (page consultée le 31 janvier 2010). *Centre antipoison de Lille*. <http://www.chru-lille.fr/cap/ca5-01mai1.htm>

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

Chung D., Kim H., Park K., Jeong K., Lee Y., Hur S., Cho M., Lee B., Bai S., Kim C., Cho S., Hwang J. and Park J. Black Cohosh and St. John's Wort (GYNO-Plus[®]) for Climacteric Symptoms. *Yonsei Medical Journal*. 2007, 48, 289-294.

Crété P., Précis de botanique-Systématique des angiospermes. Paris, Masson, 1965, tome 2, 182-183.

Cronquist Arthur. *The Evolution and Classification of Flowering Plants*. Bronx, The New York Botanical Garden, 1988, Second Edition 555 p.

De Bonneval P., Manuel pratique de l'herboriste. Saint-Vincent-sur-Jabron, Présence, 1990, 166-167.

Demarque D., Jouanny J., Poitevin B. et Saint-Jean Y., Pharmacologie et matière médicale homéopathique. Sainte Foy lès Lyon, Boiron, 1993, 207-208.

Département de pharmacologie de Bordeaux, (page consultée le 31 janvier 2010). *Département Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie de Bordeaux*. http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/INFOS/selection/le-millepertuis-l-induction-enzymatique-et-les-interactions_i18.htm

Digoxine : gare aux interactions médicamenteuses graves. *La revue Prescrire*. Décembre 2009, 29, 908-911.

Dugoua J-J., Mills E., Perri D. and Koren G. Safety and efficacy of St. John's wort (*Hypericum*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol*. 2006, 13, 268-276.

Esculape.com, (page consultée le 30 janvier 2010). *Esculape*.
<http://www.esculape.com/phytotherapie/millepertuis.html>

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

Fintelmann V. et Weiss R.F., Manuel Pratique de Phytothérapie. Paris, Vigot, 2004, 280-284.

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

Gurley B., Swain A., Williams D., Barone G. and Battu S. Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions : Comparative effects of St. John's wort, echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. *Mol Nutr Food Res*. 2008, 52, 772-779.

Hammerness P., Basch E., Ulbricht C., Barrette E., Foppa I., Basch S., Bent S., Boon H. and Ernst E. St John's Wort : A Systematic Review of Adverse Effects and Drug Interactions for the Consultation Psychiatrist. *Psychosomatics*. 2003, 44, 271-282.

Haramburu F., (page consultée le 31 janvier 2010). *Département Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie de Bordeaux*. http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/INFOS/selection/millepertuis-interdiction-devente_i19.htm

Hypericum Depression Trial Study Group. Effect of *Hypericum perforatum* (St John's Wort) in Major Depressive Disorder : a Randomized Controlled Trial. *Journal of American Medical Association*. 2002, 287, 1807-1814.

Hypericum perforatum-Monograph. *Alternative Medicine Review*. 2004, 9, 318-325.

Imai H., Kotegawa T., Tsutsumi K., Morimoto T., Eshima N., Nakano S. and Ohashi K. The recovery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration. BJCP. 2008, 65, 701-707.

Iteipmai. Millepertuis *Hypericum perforatum* L., Chemillé, Iteipmai publications, 1998.

Iteipmai. Technique de production Millepertuis, Chemillé, Iteipmai publications, 2000.

Journal Officiel n° 23, 27 janvier 2001, p 1469.

Journal Officiel n° 52, 2 mars 2002, 4049-4051.

Karapillai D. and Bellomo R. Convulsions associated with an overdose of St John's wort. MJA. 2007, 186, 213-214.

Karioti A. and Bilia A. Hypericins as Potential Leads for News Therapeutics. Int. J. Mol. Sci. 2010, 11, 562-594.

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

Kobak K.A., Taylor L.V., Bystrisky A., Kohlenberg C.J., Greist J.H., Tucker P., Warner G., Futterer R. and Vapnik T. St John's wort *versus* placebo in obsessive-compulsive disorder : results from a double-blind study. Int Clin Psychopharmacol. 2005, 20, 299-304.

Kumar V., Mdzinarishvili A., Kiewert C., Abbruscato T., Bickel U., Van der Schyf C. and Klein J. NMDA Receptor-Antagonistic Properties of Hyperforin, a Constituent of St. John's Wort. J Pharmacol Sci. 2006, 102, 47-54.

Lawvere S. and Mahoney M. St. John's Wort. American Family Physician. 2005, 72, 2249-2254.

Lecrubier Y., Clerc G., Didi R. and Kieser M. Efficacy of St John's Wort Extract WS 5570 in Major Depression : A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2002, 159, 1361-1366.

Lefrançois P. et Ruby F., (page consultée le 30 janvier 2010). *Passeport-sante.net*.
[http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=mill
epertuis_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=mill
epertuis_ps)

Le Petit Larousse illustré., Paris, Larousse, 2001.

Linde K., Ramirez G., Mulrow C., Pauls A., Weidenhammer W. and Melchart D. St John's wort for depression-an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 1996, 313, 253-258.

Linde K., Berner M., Egger M. and Mulrow C. St John's wort for depression-Meta-analysis or randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry*. 2005, 186, 99-107.

Linde K, Berner M. and Kriston L. St John's wort for major depression (Review). *The Cochrane Library*. 2009, 4, 1-103.

Linde K. St. John's Wort – an Overview. *Forsch Komplementmed*. 2009, 16, 146-155.

Lorusso G., Vannini N., Sogno I., Generoso L., Garbisa S., Noonan D. and Albin A. Mechanisms of Hyperforin as an anti-angiogenic angioprevention agent. *European journal of cancer*. 2009, 45, 1474-1484.

Madabushi R., Frank B., Drewelow B., Derendorf H. and Butterweck V. Hyperforin in St. John's wort interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006, 62, 225-233.

Markowitz J., Donovan J. and Lindsay DeVane C. Effect of St John's Wort on Drug Metabolism by Induction of Cytochrome P450 3A4 Enzyme. *JAMA*. 2003, 290, 1500-1504.

Martin-Facklam M., Rieger K., Riedel K., Burhenne J., Walter-Sack and Haefeli W. Undeclared exposure to St. John's wort in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2004, 58, 437-441.

Mathijssen R., Verweij J., Bruijn P., Loos J. and Sparreboom A. Effects of St. John's Wort on Irinotecan Metabolism. *Journal of the National Cancer Institute.* 2002, 94, 1247-1249.

Maury W., Price J., Brindley M., Oh C., Neighbors J., Wiemer D., Wills N., Carpenter S., Hauck C., Murphy P., Widrechner M., Delate K., Kumar G., Kraus G., Rizshsky L. and Nikolau B. Identification of light-independent inhibition of human immunodeficiency virus-I infection through bioguided fractionation of *Hypericum perforatum*. 2009, 6, 1-12.

Melzer J., Brignoli R., Keck M. and Saller R. A *Hypericum* Extract in the Treatment of Depressive Symptoms in Outpatients : An Open Study. *Forsch Komplementmed.* 2010, 17, 7-14.

Millepertuis : AMM allégées en vue. *La revue Prescrire.* Mai 2002, 22, 345.

Millepertuis : dosage fort à 600 mg, sans plus. *La revue Prescrire.* Février 2009, 29, 98.

Millepertuis et états dépressifs. *La revue Prescrire.* Mai 2004, 24, 362-369.

Millepertuis : premières AMM allégées. *La revue Prescrire.* Décembre 2002, 22, 821.

Mills E., Montori V., Wu P., Gallicano K., Clarke M. and Guyatt G. Interaction of St John's wort with conventional drugs : systematic review of clinical trials. *BMJ.* 2004, 329, 27-30.

Morel J-M. Phytothérapie et troubles psychiatriques : possibilités d'application avec le Millepertuis. *La Phytothérapie Européenne.* Novembre/Décembre 2005, 8-14.

Moreno R., Teng C., de Almeida K. and Junior H. *Hypericum perforatum* versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression : a randomized double-blind trial in a Brazilian sample. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005, 28, 29-32.

Moretti M., Maxson A., Hanna F. and Koren G. Evaluating the safety of St. John's Wort in human pregnancy. *Reproductive Toxicology.* 2009, 28, 96-99.

Mueller S., Majcher-Peszynska J., Mundkowski R., Uehleke B., Klammt S., Sievers H., Lehnfeld R., Frank B., Thurow K., Kundt G. and Drewelow B. No clinically relevant CYP3A induction after St. John's wort with low hyperforin content in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009, 65, 81-87.

Murakami Y., Tanaka T., Murakami H, Tsujimoto M., Ohtani H. and Sawada Y. Pharmacokinetic modelling of the interaction between St John's wort and ciclosporine A. *Br J Clin Pharmacol.* 2006, 61, 671-676.

Niederhofer H. St John's Wort Treating Patients with Autistic Disorder. *Phytother. Res.* 2009, 23, 1521-1523.

Oligosante, (page consultée le 31 janvier 2010). *Laboratoires Oligosanté.*

<http://www.oligosante.com/fr/plaisirs/recherches.php>

Pang R., Tao J., Zhang S., Zhu J., Yue X., Zhao L., Ye P. and Zhu Y. *In vitro* Anti-Hepatitis B Virus Effect of *Hypericum perforatum* L. *J Huazhong Univ Sci Technol.* 2010, 30, 98-102.

Pharmacopée Européenne., Strasbourg, sixième édition, tome 2, 2607-2608.

Rahimi R., Nikfar S. and Abdollahi M. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors : A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2009, 33, 118-127.

Ruby F., (page consultée le 31 janvier 2010). *Passeport-sante.net*.
http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/DocumentsReference/Documents.aspx?doc=references_phytotherapie_rp

Saeed S., Bloch R. and Antonacci D. Herbal and Dietary Supplements for Treatment of Anxiety Disorders. *American Academy of Family Physicians*. 2007, 76, 549-556.

Saget E., (page consultée le 31 janvier 2010). *L'express.fr*.
http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/sante/le-millepertuis-sacre-medicament_497779.html

Saxena A., Tripathi K., Roy S., Khan F. and Sharma A. Pharmacovigilance : Effects of herbal components on human drugs interactions involving Cytochrome P450. *Bioinformation*. 2008, 3, 198-204.

Smith P., Bullock J., Booker B., Haas C., Berenson C. and Jusko W. Induction of imatinib metabolism by *Hypericum perforatum*. *Blood*. 2004, 104, 1229-1230.

Schmitt L., Liu Y., Murphy P., Petrich J., Dixon P. and Birt D. Reduction in hypericin-induced phototoxicity by *Hypericum perforatum* extracts and pure compounds. *Journal of Photochemistry and Photobiology B : Biology*. 2006, 85, 118-130.

Subhan F., Khan N. and Sewell R. Adulterant Profile of Illicite Street Heroine and Reduction of its Precipitated Physical Dependence Withdrawal Syndrome by Extracts of St John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Phytother. Res*. 2009, 23, 564-571.

Szegedi A., Kohnen R., Dienel A. and Kieser M. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort) : randomised controlled double blind non-inferiority trial *versus* paroxetine. *BMJ*. 2005, 330, 503-507.

Taylor L.H. and Kobak K.A. An open-label trial of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. (2000), 61, 575-578.

Thesaurus des Interactions médicamenteuses. AFSSAPS. Juin 2009.

Vidal., Issy les moulineaux, 85^e édition, 2009.

Viguet Poupelos J. Millepertuis. Deuxièmes journées de l'AFSSAPS, 2004.

Vorbach E.U., Arnoldt K.H. and Hubner W.D. Efficacy and tolerability of St. John's wort extract LI 160 *versus* Imipramine in Patients with Severe Depressive Episodes According to ICD-10. *Pharmacopsychiatry*. 1997, 2, 81-85.

Wenk M., Todescu L. and Krähenbühl S. Effect of St John's Wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, N-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females. *Br J Clin Pharmacol*. 2004, 57, 495-499.

Whiskey E., Werneke U. and Taylor D. A systematic review and meta-analysis of *Hypericum perforatum* in depression : a comprehensive clinical review *Intern Clin Psychopharmacology*. 2001, 16, 239-252.

Whitten D., Myers S., Hawrelak J. and Wohlmuth H. The effect of St John's wort extracts on CYP3A : a systematic review of prospective clinical trials. 2006, 62, 512-526.

Wielgus A., Chignell C., Miller D., Houten B., Meyer J., Hu D. and Roberts J. Phototoxicity in Human Retinal Pigment Epithelial Cells Promoted by Hypericin, a Component of St. John's Wort. *Photochem Photobiol*. 2007, 83, 706-713.

Wikipédia, (page consultée le 30 janvier 2010). *Bienvenue sur Wikipedia*. http://fr.wikipedia.org/wiki/Hypericum_Perforatum

Wikipédia, (page consultée le 3 avril 2010), *Bienvenue sur Wikipédia*. http://fr.wikipedia.org/wiki/Classification_de_Cronquist

Wikipédia, (page consultée le 27 mai 2010), *Bienvenue sur Wikipédia*.
http://fr.wikipedia.org/wiki/Classification_APG_III

Will-Shahab L., Bauer S., Kunter U., Roots I. and Brattström A. St John's wort extract (Ze 117) does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009, 65, 287-294.

Woelk H. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression : a randomised controlled trial. *BMJ*. 2000, 321, 536-539.

Wonnemann M., Singer A. and Müller W. Inhibition of Synatosomal Uptake of ³H-L-glutamate and ³H-GABA by Hyperforin, a Major Constituent of St. John's Wort : The Role of Amiloride Sensitive Sodium Conductive Pathways. *Neuropsychopharmacology*. 2000, 23, 188-197.

Zahlka J-P., *Les Plantes en Pharmacie Propriétés et utilisation*. Paris, Editions du Dauphin, 2005, 136-167.

Zdunic G., Godevac D., Milenkovic M., Vucicevic D., Savikin K., Menkovic N. and Petrovic S. Evaluation of *Hypericum perforatum* Oil Extracts for an Antiinflammatory and Gastroprotective Activity in Rats. *Phytother. Res*. 2009, 23, 1559-1564.

Annexe

Monographie du millepertuis à la sixième
édition de la Pharmacopée Européenne

Tableau 2051-1. – Relation entre la teneur en eau et l'indice de réfraction du miel

Teneur en eau (pour cent <i>m/m</i>)	Indice de réfraction à 20 °C
15,0	1,4992
15,2	1,4987
15,4	1,4982
15,6	1,4976
15,8	1,4971
16,0	1,4966
16,2	1,4961
16,4	1,4956
16,6	1,4951
16,8	1,4946
17,0	1,4940
17,2	1,4935
17,4	1,4930
17,6	1,4925
17,8	1,4920
18,0	1,4915
18,2	1,4910
18,4	1,4905
18,6	1,4900
18,8	1,4895
19,0	1,4890
19,2	1,4885
19,4	1,4880
19,6	1,4875
19,8	1,4870
20,0	1,4865

01/2008:1438
corrigé 6.0**MILLEPERTUIS**

Hyperici herba

DÉFINITION

Sommité fleurie séchée, entière ou fragmentée, d'*Hypericum perforatum* L., récoltée pendant la floraison.

Teneur : au minimum 0,08 pour cent d'hypéricines totales, exprimées en hypéricine (C₃₀H₁₆O₈ ; M_r 504,4) (drogue desséchée).

IDENTIFICATION

A. La tige rameuse et glabre présente 2 côtes longitudinales plus ou moins saillantes. Les feuilles, opposées, sessiles, non stipulées, ovales-oblongues, mesurent 15-30 mm de long ; elles présentent sur les bords des points glanduleux noirs et, sur toute la surface, de nombreuses petites poches sécrétrices, fortement translucides, visibles par transparence. Les fleurs sont régulières et réunies en grappes corymbiformes à l'extrémité de la tige ; elles

comportent 5 sépales verts, aigus, ponctués sur les bords de poches sécrétrices noires, 5 pétales jaune orangé portant également sur les bords des poches sécrétrices noires, 3 lames staminales divisées chacune en un grand nombre d'étamines jaune orangé et 3 carpelles surmontés de styles rouges.

B. Réduisez le millepertuis en poudre (355) (2.9.12). La poudre est jaune-vert. Examinez au microscope en utilisant de la *solution d'hydrate de chloral R*. La poudre présente les éléments suivants : des fragments d'épiderme composé de cellules polygonales à paroi épaissie en chapelet, avec des stomates de type paracytique ou anomocytique (2.8.3) ; des fragments de feuilles et de sépales à grandes poches sécrétrices et cellules pigmentées en rouge ; des cellules allongées, à paroi mince, de l'épiderme des pétales, avec des parois anticlinales droites ou onduleuses ; des trachéides et des vaisseaux à paroi ponctuée, associés à des groupes de fibres épaissies ; des fragments de parenchyme à cellules rectangulaires lignifiées et ponctuées ; des fragments de l'assise fibreuse de l'anthere et des cellules allongées, à paroi mince et cuticule striée, du filet staminal ; de nombreux grains de pollen, isolés ou en groupes denses, à 3 pores germinatifs et exine lisse, et des cristaux d'oxalate de calcium en oursins.

C. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. Agitez 0,5 g de millepertuis pulvérisé (500) (2.9.12) avec 10 ml de *méthanol R* pendant 10 min dans un bain-marie à 60 °C, puis filtrez.

Solution témoin. Dissolvez 5 mg de *rutine R* et 5 mg d'*hypéroside R* dans du *méthanol R*, puis complétez à 5 ml avec le même solvant.

Plaque : plaque au gel de silice pour CCM R.

Phase mobile : acide formique anhydre R, eau R, acétate d'éthyle R (6:9:90 V/V/V).

Dépôt : 10 µl de solution à examiner et 5 µl de solution témoin, en bandes de 10 mm.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à 100-105 °C pendant 10 min.

Détection : pulvérisez de la solution de *diphénylborate d'aminoéthanol R* à 10 g/l dans du *méthanol R*, puis une solution de *macrogol 400 R* à 50 g/l dans du *méthanol R*. Après environ 30 min, examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente dans son tiers inférieur une bande de fluorescence orange-jaune (rutine) et au-dessus une autre bande de fluorescence orange-jaune (hypéroside). Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente dans son tiers inférieur 2 bandes de fluorescence orange-rouge dues à la rutine et à l'hypéroside et dans la partie inférieure du tiers supérieur une bande de fluorescence rouge due à la pseudohypéricine et au-dessus une autre bande de fluorescence rouge due à l'hypéricine. D'autres bandes de fluorescence jaune ou bleue sont visibles.

ESSAI

Éléments étrangers (2.8.2) : au maximum 3 pour cent de tiges d'un diamètre supérieur à 5 mm et au maximum 2 pour cent d'autres éléments étrangers.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de millepertuis pulvérisé (500) (2.9.12).

Cendres totales (2.4.16) : au maximum 7,0 pour cent.

DOSAGE

Solution à examiner. Dans un ballon à fond rond de 100 ml, placez 0,800 g de millepertuis pulvérisé (500) (2.9.12), puis ajoutez 60 ml d'un mélange de 20 volumes d'eau R et de 80 volumes de tétrahydrofurane R ainsi qu'un agitateur magnétique. Chauffez à ébullition à reflux dans un bain-marie à 70 °C pendant 30 min. Centrifugez (2 min à 700 g) et décantez le surnageant dans une fiole de 250 ml. Reprenez le résidu avec 60 ml d'un mélange de 20 volumes d'eau R et de 80 volumes de tétrahydrofurane R. Chauffez de nouveau à reflux pendant 30 min. Centrifugez (2 min à 700 g) et décantez le surnageant. Réunissez les extraits et évaporez à siccité. Reprenez le résidu avec 15 ml de méthanol R à l'aide d'ultrasons et transférez dans un ballon jaugé de 25 ml. Rincez la fiole de 250 ml avec du méthanol R et complétez à 25,0 ml dans le ballon jaugé avec le même solvant. Centrifugez à nouveau, filtrez 10 ml à travers une seringue filtrante (0,2 µm). Rejetez les 2 premiers millilitres du filtrat. Introduisez 5,0 ml du filtrat dans un ballon jaugé et complétez à 25,0 ml avec du méthanol R.

Liquide de compensation. Méthanol R.

Mesurez l'absorbance (2.2.25) à 590 nm de la solution à examiner, par comparaison au liquide de compensation.

Calculez la teneur pour cent en hypéricines totales, exprimées en hypéricine, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A \times 125}{m \times 870}$$

en prenant 870 comme valeur de l'absorbance spécifique de l'hypéricine.

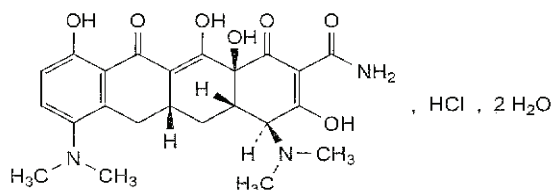
A = absorbance à 590 nm,

m = masse de la prise d'essai, en grammes.

01/2008:1030
corrigé 6.0

MINOCYCLINE (CHLORHYDRATE DE) DIHYDRATÉ

Minocyclini hydrochloridum dihydricum



$C_{23}H_{28}ClN_3O_7 \cdot 2H_2O$
[13614-98-7]

M_r 530,0

DÉFINITION

Chlorhydrate de (4S,4aS,5aR,12aS)-4,7-bis(diméthylamino)-3,10,12,12a-tétrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydratétracène-2-carboxamide dihydraté.

Produit semi-synthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune, hygroscopique.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La substance à examiner se dissout dans les solutions d'hydroxydes et de carbonates alcalins.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de substance à examiner dans du méthanol R et complétez à 10 ml avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de chlorhydrate de minocycline SCR dans du méthanol R et complétez à 10 ml avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de chlorhydrate de minocycline SCR et 5 mg de chlorhydrate d'oxytétracycline SCR dans du méthanol R et complétez à 10 ml avec le même solvant.

Plaque : plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R.

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'acétonitrile R, 20 volumes de méthanol R et 60 volumes d'une solution d'acide oxalique R à 63 g/l préalablement ajustée à pH 2 avec de l'ammoniaque concentrée R.

Dépôt : 1 µl.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

— le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. A environ 2 mg de substance à examiner, ajoutez 5 ml d'acide sulfurique R. Il se développe une coloration jaune vif. Ajoutez 2,5 ml d'eau R à la solution. La solution devient jaune pâle.

C. La substance à examiner donne la réaction (a) des chlorures (2.3.1).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 20,0 ml avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (2.2.1) et son absorbance (2.2.25) à 450 nm sous une épaisseur de 1 cm n'est pas supérieure à 0,23.

Prélevez 1,0 ml de solution S et complétez à 10,0 ml avec de l'eau R.

pH (2.2.3) : 3,5 à 4,5 pour la solution S.

Impuretés absorbant la lumière. Effectuez la mesure dans l'heure qui suit la préparation de la solution S.

L'absorbance (2.2.25) de la solution S mesurée à 560 nm n'est pas supérieure à 0,06.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29). Effectuez l'essai à l'abri d'une lumière vive. Conservez les solutions à une température de 2-8 °C et utilisez-les dans les 3 h qui suivent leur préparation.

Solution à examiner (a). Dissolvez 25,0 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 ml de solution à examiner (a) et complétez à 20,0 ml avec la phase mobile.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 4 juin 2010

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par Diane FRANCOIS

**Sujet : LE MILLEPERTUIS : DE LA PLANTE AU
MEDICAMENT-USAGES TRADITIONNELS ET
INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**Jury :Président : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR,
ProfesseurDirecteur : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR,
ProfesseurJuges : M. Max HENRY, Professeur
M René VOUAUX, Docteur en Pharmacie
Mme Véronique GAGETTA, Docteur en Pharmacie

Vu,

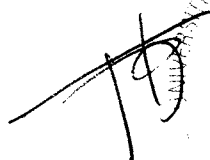
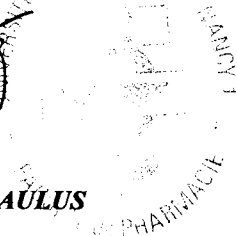
Nancy, le 29 avril 2010

Le Président du Jury et Directeur de Thèse

**Mme Dominique LAURAIN-MATTAR,
Professeur**

Vu et approuvé,

Nancy, le 06 juin 2010

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,
Francine PAULUS


Vu,

Nancy, le 11.05.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,


**Jean-Pierre FINANCE**

N° d'enregistrement :

3286.

TITRE

**LE MILLEPERTUIS : DE LA PLANTE AU MEDICAMENT
USAGES TRADITIONNELS ET INTERACTIONS MEDICAMENREUSES**

Thèse soutenue le 04 juin 2010

Par Diane FRANCOIS

RESUME :

Le millepertuis ou *Hypericum perforatum* L. est connu depuis l'antiquité, où il était utilisé pour soigner les blessures. Au Moyen-Age, appelé « chasse-diable », il était utilisé pour éloigner les mauvais esprits. Aujourd'hui, il est connu pour ses propriétés antidépressives.

Il est efficace dans les dépressions légères à modérées, ses propriétés antidépressives sont dues principalement à l'hyperforine.

La sommité fleurie est inscrite à la Pharmacopée européenne de 2008, elle relève donc du monopole pharmaceutique. Elle est mentionnée dans la liste des plantes pouvant bénéficier d'un dossier d'AMM allégé selon l'indication « Traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires ». En usage local, le millepertuis est utilisé pour le traitement des blessures, contusions, douleurs musculaires et brûlures.

Les effets indésirables du millepertuis sont rares et sont comparables à ceux d'un placebo. Le millepertuis est mieux toléré que les autres antidépresseurs.

Il fait l'objet d'interactions médicamenteuses avec tous les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4 et la glycoprotéine P, avec les médicaments à marge thérapeutique étroite et avec les antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS).

L'utilisation du millepertuis est donc recommandée dans les dépressions légères à modérées lorsque le patient ne prend pas d'autres médicaments ou lorsque son traitement ne contient pas de médicaments métabolisés par le CYP 3A4 ou la glycoprotéine P, de médicaments à marge thérapeutique étroite ou d'ISRS.

De nouvelles propriétés du millepertuis sont à l'étude, en particulier, des propriétés antivirales et anticancéreuses.

MOTS CLES :

Millepertuis-phytothérapie-dépression-interactions médicamenteuses

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Madame le Professeur Dominique LAURAIN-MATTAR</u>	<u>Pharmacognosie</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle