

Antidépresseurs végétaux

A. Delini-Stula, J. Lorenz, E. Holsboer-Trachsler

Introduction

Au cours des deux dernières décennies, l'introduction en grand nombre de nouveaux antidépresseurs a significativement élargi et optimisé les possibilités de traitement de la dépression. Et pourtant, ces nouveaux développements n'ont pas permis de grande percée dans le traitement de la dépression. En effet, un nombre non négligeable de patients ne répond pas à ces préparations (d'après certaines estimations, près d'un patient sur cinq est «non-responder»). En comparaison globale, les taux de réponse aux nouveaux et anciens antidépresseurs sont restés à peu près les mêmes (50–65%). Bien que les antidépresseurs de nouvelle génération soient globalement mieux tolérés, avec une fréquence d'effets indésirables environ 50% plus basse qu'avec les tricycliques classiques de type imipramine, ils ne sont pourtant pas dépourvus d'effets secondaires. Les comparaisons des profils d'effets indésirables des tricycliques avec ceux des SSRI («Selective Serotonin-Reuptake-Inhibitors») montrent par exemple plutôt un déplacement du spectre d'effets secondaires des manifestations indésirables typiques des tricycliques (anticholinergiques, cardiovasculaires) vers un nouveau genre (par ex. effets secondaires gastro-intestinaux, troubles de la fonction sexuelle).

Ce handicap, en conjonction avec les prises de position de plus en plus négatives des médias face aux médicaments synthétiques, ainsi qu'avec la diminution de l'acceptance face aux risques et effets secondaires possibles de tels médicaments, a entre autres pour conséquence qu'une partie des patients refuse d'être traitée par des psychotropes synthétiques et préfère souvent s'en remettre aux plantes médicinales connues depuis longtemps. Cette tendance correspond largement à l'idée émotionnelle que les produits «biologiques» naturels sont sans inconvénient par rapport aux préparations de synthèse.

Les antidépresseurs végétaux sur la base d'extraits standardisés de millepertuis appartiennent aujourd'hui aux produits phytothérapeutiques les plus utilisés et les plus prescrits. Ils constituent également les préparations végétales du marché les mieux étudiées sur le plan scientifique. Et pourtant, leur place est toujours sujette à controverse dans la médecine «officielle», notamment du fait que, dans le passé,

de nombreuses études avec ces préparations ont souffert de carences méthodologiques et que leurs résultats n'étaient pas convaincants du point de vue de l'«evidence based medicine». Récemment, la publication de communications sur des conséquences indésirables du traitement par extrait de millepertuis en combinaison avec des immunosuppresseurs et quelques autres médicaments a encore renforcé l'insécurité du corps médical et porté atteinte à l'aura du «bio», dans le sens de produits végétaux biologiquement sains et sans danger.

Le tour d'horizon qui suit se propose de résumer l'état actuel des connaissances sur l'efficacité des préparations de millepertuis en tant qu'antidépresseurs, sur leur tolérance et sur leur utilité thérapeutique en rapport avec leurs risques, dans le but d'établir un fil directeur pour leur utilisation en pratique.

Les extraits de millepertuis dans le commerce

En Allemagne, il existe actuellement une trentaine de préparations de mono-extraits, tandis qu'en Suisse, on trouve sur le marché quatorze de ces préparations, sous diverses formulations pharmaceutiques, mono-extraits ou en combinaison.

La qualité des extraits est essentiellement déterminée par la qualité du matériel de drogue et par le procédé de fabrication. La plupart des préparations sont aujourd'hui standardisées selon leur contenu en hypéricine totale (HT). Le contenu en hypéricine totale varie de 0,176% à 0,3% (correspondant de 500 µg à 900 µg par dose unitaire [cp, dragée]). Ainsi par exemple, une dragée de Jarsin® à 300 mg contient 900 µg d'hypéricine totale, tandis qu'une dragée de ReBalance® à 250 mg est standardisée à 500 µg d'hypéricine totale. Cette donnée manque pour plusieurs préparations dans le commerce. L'avantage des préparations standardisées réside dans la possibilité de contrôle du dosage.

Un choix de préparations de millepertuis sur le marché usuel est présenté au tableau 1.

Indications

Les extraits de millepertuis sont des médicaments enregistrés et reconnus aussi bien par

Tableau 1. Choix de préparations de millepertuis présentes sur le marché en Suisse.

Nom commercial	Présentation	Distributeur	Dose journalière adultes	Admis aux caisses
Hyperiforce®	cp 40–74 mg	Bioforce AG	3×1 cp	Non
HyperiMed®	cp 40–74 mg	Bioforce AG	3×1 cp	Oui
Hyperiplant®	cp filmés 300 mg	Schwabe Pharma AG	2–3×1 cp	Oui
Hyperval®	drag. 250 mg	Novartis Consumer Health	2×1 drag.	Oui
Jarsin®	drag. 300 mg	Medichemie Bioline AG	3×1 drag.	Oui
Lucilium® 425 eco natura	caps. 425 mg	Ecosol AG	1–2×1 caps.	Oui
ReBalance®	drag. 250 mg	Zeller Medical AG	2×1 drag.	Oui
Remotiv®	drag. 250 mg	Max Zeller Söhne AG	2×1 drag.	Non
Solevita® 425	caps. 425 mg	Permamed AG	1–2×1 caps.	Oui

Tableau 2. Indications reconnues des préparations de millepertuis.

Pays	Autorité compétente	Indication(s)*
Suisse	Swissmedic ¹	Baisse de l'humeur, labilité de l'humeur, manque d'énergie, variations d'humeur avec états de tension, agitation interne, irritabilité, nervosité, troubles du sommeil
Autriche	Arzneimittel-Behörde	Dépression légère ou modérée avec symptômes tels que manque d'énergie, abattement, troubles du sommeil, angoisse et états d'agitation
Allemagne	BfArM	Episodes dépressifs légers à modérés (ICD-10: F32.0 et F32.1)

* Compendium suisse des médicaments, ¹ auparavant OICM

Swissmedic (Suisse) que par le BfArM (Allemagne) ou l'office de contrôle des médicaments autrichien. Un aperçu des indications reconnues des extraits de millepertuis dans ces trois pays est présenté au tableau 2.

En Suisse, les extraits de millepertuis sont indiqués comme antidépresseurs et sédatifs. Les indications suivantes sont répertoriées: humeur dépressive, variations de l'humeur, état de tension nerveuse, irritabilité, difficultés d'endormissement. Il faut remarquer qu'aucune étude clinique pratiquée selon les standards actuels n'a établi l'efficacité des préparations d'extraits de millepertuis dans des indications autres que la dépression.

Mécanisme d'action des extraits de millepertuis

La preuve de l'efficacité antidépressive repose en général sur des expérimentations animales, où sont testés les effets des préparations sur les processus de transmission neuronale dans le cerveau.

Le nombre croissant d'études expérimentales sur l'animal montre clairement que les extraits de millepertuis ne sont pas des substances naturelles inactives. Les substances actives identifiées de l'extrait comportent un large spectre d'effets biologiques et plusieurs de ces substances agissent sur les processus neuronaux centraux (tabl. 3). Ainsi, il semble y avoir un fondement pharmacologique à l'efficacité thérapeutique, même si le mécanisme exact de ces effets centraux ne peut pas encore être formulé dans une hypothèse précise, tout

Tableau 3. Substances chimiques actives du millepertuis (*Hypericum perforatum* L.) et leurs effets biologiques les plus importants.

Classes de substances actives	Effets biologiques identifiés
Phénylpropane	Stimulant du SNS
	Spasmolytique
	Cholérétique
Flavonoïdes	Spasmolytiques
	Inhibiteurs de la MAO-A*
	Inhibiteurs du COMT*
	Antiviraux
Biflavones	lient au récepteur BDZ
	Dépresseurs du CNS
Tannins et Proanthocyanes	lient au récepteur BDZ
	Bactéricides
	Antiviraux
Xanthones	Vasodilatateurs
	Inhibiteurs de la MAO*
Phloroglucinols** (Hyperforine et Hypéricine)	Neuromodulateurs
	Inhibition de la capture de NA, 5-HT, DA*
	Inhibition de la capture de GABA et L-glutamate
	Libération de GABA, glutamate et aspartate
	Interaction avec les récepteurs 5-HT*
	Interaction avec les récepteurs GABA-A et B
	Inhibition du «Behavioral despair»*
	Inhibition de l'hyperproduction de CRF*
Inhibition de l'expression de la cytokinase (IL-6) (Immunomodulation?)	
	Modulation des mécanismes neuronaux de transferts ioniques

* Effets qui représentent les principes d'action antidépressive selon les hypothèses actuelles;
 ** Effets qui ont été démontrés avant tout pour l'hyperforine [1, 2];
 MAO-A: mono-amino-oxydase A; COMT: catéchol-O-méthyltransférase;
 BDZ: lieu de liaison des benzodiazépines; GABA: acide gamma-acido-butérique; NA: noradrénaline;
 DA: dopamine; 5-HT: hydroxytryptamine; CRF: corticotropine

comme pour les antidépresseurs synthétiques d'ailleurs.

Pendant longtemps, on a attribué le rôle de principe actif antidépresseur au colorant rouge hypéricine (isolée pour la première fois en 1830). Mais sur la base de nouvelles études expérimentales, on considère maintenant que l'effet antidépresseur est principalement dû à l'hyperforine, plus puissante, avant tout parce que certaines des propriétés pharmacologiques de ce dérivé de l'acylphloroglucinol sont aussi caractéristiques des antidépresseurs de synthèse [1, 2]. Les effets «antidépresseurs» sont, selon les hypothèses classiques, en rapport avec une augmentation des concentrations neuronales de noradrénaline, sérotonine et dopamine. Leur mécanisme d'action n'est pourtant pas identique à celui des antidépresseurs conventionnels (inhibition des systèmes actifs de transport de retour). On pense que l'élévation de la concentration neuronale des monoamines repose sur un effet direct de l'hyper-

forine sur les propriétés physicochimiques de la membrane neuronale [2].

Il serait prématuré d'attribuer l'effet antidépresseur des extraits de millepertuis à la seule hyperforine et aux effets biochimiques «antidépresseurs» démontrés jusqu'ici. Il n'est pas exclu que d'autres substances actives de l'extrait concourent à l'effet antidépresseur, peut-être en synergie avec l'hyperforine. Ainsi, une nouvelle étude sur l'extrait de millepertuis faite par Langosh et al. [3] rapporte des effets doses-dépendants excitateurs des potentiels évoqués dans des zones de l'hippocampe, qui se sont révélés sans rapport avec un effet de l'hyperforine.

Activité antidépressive

Etudes contrôlées versus placebo

Au cours des deux dernières décennies, on a fait de nombreuses études cliniques portant sur les préparations de millepertuis. La valeur prédictive des résultats d'études publiées ces dernières années a nettement augmenté en comparaison avec les études pratiquées avant 1990. Cela est notamment dû au meilleur développement de la méthodologie des études cliniques et aux exigences strictes des autorités et de l'«evidence based medicine» concernant l'objectivation du succès thérapeutique.

Ce sont avant tout les études contrôlées versus placebo qui fournissent la meilleure preuve de l'effet thérapeutique d'un médicament. Au cours des années dernières, on a aussi pratiqué de telles études avec des extraits de millepertuis. Les résultats de ces études contrôlées sont présentés et discutés dans une série de publications isolées et de travaux de revue, comme ceux de Volz [4], Linde [5], Schulz [6], Pöldinger [7], Kasper [8], Bjerkenstedt [9], Davidson [10] et d'autres.

La plupart des études portant sur les extraits de millepertuis ont inclus des patients pour la plupart classés comme névrotiques-dépressifs selon ICD-9. Seulement trois études contrôlées versus placebo portent sur des patients avec un diagnostic de «major depression» répondant strictement aux critères du DSM-III-R et DSM-IV. Pourtant, dans toutes les études, en dépit de leur répartition nosologique, les patients étaient atteints d'une symptomatologie dépressive légère à modérée qui était objectivable et qui avait pour la majorité été saisie semi-quantitativement au moyen de l'échelle de Hamilton pour la dépression (HAMD). A peu d'exceptions près, les études contrôlées versus placebo ont établi une supériorité significative des extraits de millepertuis sur le placebo. Diverses méta-analyses ont ultérieurement conforté la consistance de l'effet thérapeutique du millepertuis. Une méta-analyse actuelle d'études randomisées et contrôlées sur les préparations de

millepertuis de Whiskey et al. [11] complète et parachève plusieurs analyses antérieures de données publiées, auxquelles on a pu en partie reprocher des défauts méthodologiques. L'évaluation d'études contrôlées versus placebo, sélectionnées en vertu de leur rigueur méthodologique, a établi une efficacité significativement meilleure des extraits de millepertuis, qualifiée d'importante sur le plan clinique. Les taux de réponse étaient de 40%–80% avec le verum contre 0%–63% avec le placebo.

Les résultats séparés d'études contrôlées versus placebo et évaluées par méta-analyse sont illustrés à la figure 1.

Les méta-analyses des résultats tirés d'études indépendantes sont une méthode de confirmation importante, qui apporte la plus solide évidence d'efficacité thérapeutique d'une préparation. Cela présuppose que l'analyse a été faite correctement et sans idée préconçue, c'est-à-dire en ayant notamment éliminé les éventuels biais. Le fait que la méta-analyse la plus actualisée, c'est-à-dire répondant au mieux aux exigences d'une analyse correcte, montre une nette supériorité des extraits de millepertuis sur le placebo, apporte une confirmation supplémentaire de l'utilité thérapeutique de ces préparations pour la population cible examinée.

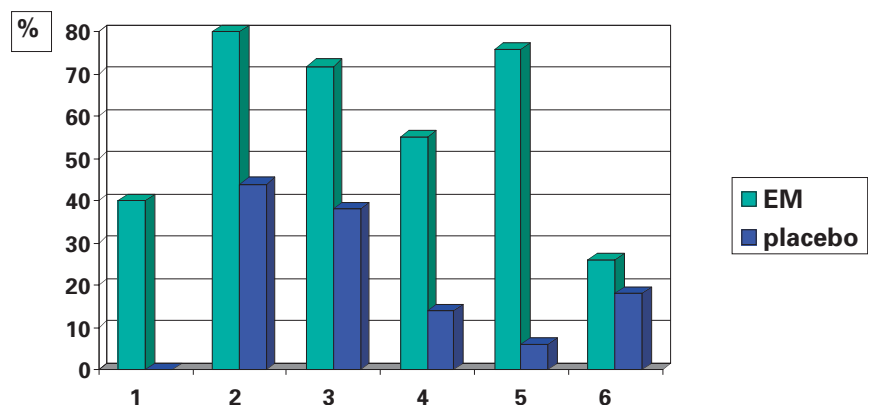
Efficacité thérapeutique des extraits de millepertuis en comparaison avec les antidépresseurs synthétiques

Un certain nombre d'études méthodologiquement correctes comparant les extraits de millepertuis à d'autres antidépresseurs indique une efficacité semblable des deux types de préparations pour les dépressions légères à modérées. Mais les études comparatives avec les nouveaux antidépresseurs (par ex. SSRI) sont encore en nombre restreint.

Dans presque toutes les études comparatives qui ont été pratiquées après 1990, les patients inclus portaient un diagnostic de «major depression disorder» selon les critères diagnostiques usuels (ICD-10, DSM-III-R ou DSM-IV) et

Figure 1.

Efficacité thérapeutique du millepertuis en comparaison avec le placebo. EM: extrait de millepertuis. Chaque colonne représente la proportion (%) de patients (taux de réponse) qui ont répondu au traitement d'extrait de millepertuis ou au placebo. Les données sont tirées d'études individuelles contrôlées versus placebo de 1 = Halama (1991); 2 = Reh (1992); 3 = Lakmann et al. (1994); 4 = Schrader et al. (1998); 5 = Philipp et al. (1999); 6 = Shelton et al. (2001). Pour les références, voir aussi [8–11]. Ces études répondent parfaitement aux critères d'études scientifiques valables.



furent pour la plupart traités sur une durée de plus de 6 semaines. Dans quelques études, on a en plus contrôlé les résultats des verum versus placebo.

Aucune de ces études n'a établi de différence significative d'efficacité en faveur des antidépresseurs synthétiques. Dans quelques études, les résultats indiquaient au contraire une efficacité légèrement meilleure des extraits de millepertuis par rapport à la fluoxétine, compte tenu de critères d'efficacité bien définis (rémission complète, score HAMD <10 points, réduction $\geq 50\%$ du score HAMD) [9, 12]. Cependant ces différences ne doivent pas être sur-interprétées, car des résultats faussement positifs ne peuvent pas être exclus.

Les résultats de diverses méta-analyses de données mises en «pool» et provenant d'études comparatives [8, 11] confirment, dans la population étudiée, une efficacité antidépressive des extraits de millepertuis équivalente à celle d'autres antidépresseurs. Dans les groupes de comparaison «extrait de millepertuis», les taux de réponse se situent en moyenne entre 50 et 64%, et ceux dans les groupes «autre antidépresseur» entre 52 et 58% [8]; respectivement entre 43 et 76% et entre 40 et 72% [11].

Efficacité des extraits de millepertuis dans les épisodes dépressifs sévères

Actuellement, les seuls résultats que l'on possède sur l'efficacité des extraits de millepertuis dans les états dépressifs sévères, sont issus de deux études en double aveugle comparant le Jarsin® 300 à l'imipramine, respectivement sertraline et versus placebo [10, 12]. Dans ces conditions, il n'est pas possible de tirer de conclusions définitives sur la valeur thérapeutique des extraits de millepertuis dans cette population de patients. En comparaison avec

l'imipramine, l'efficacité du Jarsin® 300 (1800 mg/j) n'atteint pas une valeur statistiquement significative équivalente, tandis que dans l'étude comparant le Jarsin® 300 à la sertraline, aucune des deux préparations de verum n'obtient d'effet meilleur que le placebo.

Etudes à long terme

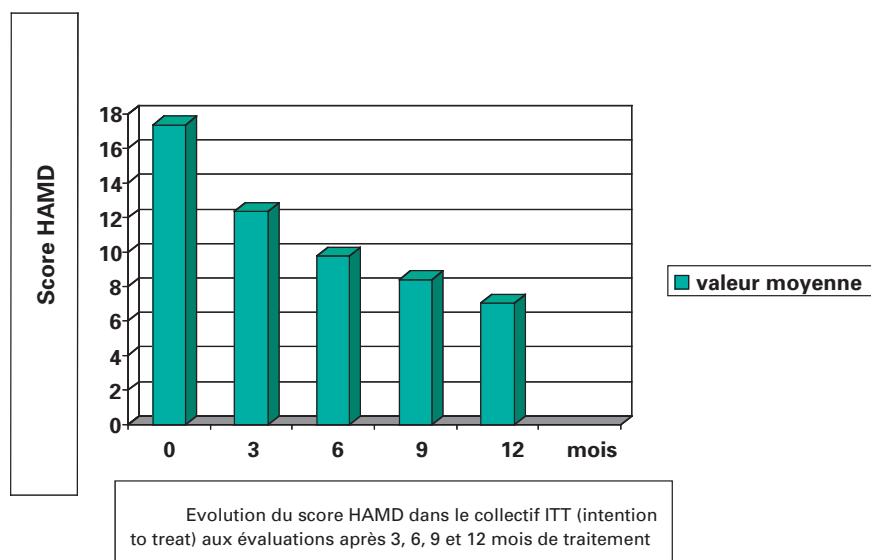
La place des extraits de millepertuis dans le traitement de longue durée des états dépressifs ne peut pas non plus être encore évaluée avec sécurité, en raison du petit nombre d'études correspondantes disponibles. Dans une étude multicentrique, certes ouverte, (n = 234), on a traité des patients durant 12 mois avec Jarsin® (Li 160), avec un remarquablement bon résultat [13]: la proportion de patients en rémission totale (score HAMD = <10 points) ou avec une réduction de $\geq 50\%$ du score HAMD initial atteint 69%. La régression de la dépression évaluée selon la diminution du score HAMD tout au long de la durée totale de traitement de 12 mois est illustrée dans la figure 2.

Montgomery et al. (2002) [14] ont aussi rapporté un succès thérapeutique significativement meilleur par rapport au placebo, à l'issue d'un traitement d'une durée de 3 mois avec Jarsin® 300 (dose journalière: 900 mg) chez des patients atteints de dépression légère à modérée (major depression, DSM-IV, n = 247).

Application thérapeutique chez les patients âgés

L'application thérapeutique d'extrait de millepertuis chez des patients âgés de >65 ans est principalement basée sur des expériences empiriques. Il est intéressant de mentionner les résultats d'une étude d'observation de pres-

Figure 2.
Evolution du score HAMD au cours d'un traitement de 12 mois avec Li 160 (Jarsin®).



cription (n = 647) faite en Suisse avec Jarsin® 300, qui incluait également des patients de 65 ans et plus (65–94 ans). L'analyse des résultats a montré, dans l'issue finale après un traitement de 6 semaines, le même succès thérapeutique dans le groupe de patients âgés de plus de 65 ans que dans les classes d'âges inférieurs. Les divers groupes d'âge ne se différenciaient pas non plus quant à la tolérance globale (bonne/satisfaisante chez 93% des patients) [15]. On ne dispose pas encore d'étude comparative directe sur les extraits de millepertuis en comparaison avec d'autres antidépresseurs chez les patients âgés.

Application thérapeutique du millepertuis chez les adolescents et les enfants

Quelques rares études indiquent une utilité thérapeutique probable du millepertuis également chez les enfants avec une symptomatologie dépressive légère à modérée. Les résultats d'une première étude «post-marketing» portant sur un collectif de plus de 100 enfants âgés de moins de 12 ans indiquent, dans l'appréciation par le médecin, une réponse «bonne» à «excellente» à un extrait de millepertuis chez 97% des enfants après 4–6 semaines de traitement par une dose journalière de 300 à 1800 mg [16].

Influence du contenu en hyperforine sur l'efficacité antidépressive

L'hypothèse que l'hyperforine, et non l'hypéricine, constitue le principe antidépresseur le plus important des extraits de millepertuis et les discussions autour de l'importance du dosage, ont conduit à une étude comparative portant sur l'efficacité de différentes concentrations, respectivement proportions bien définies d'hyperforine (0,5% versus 5% = facteur de 10) chez des patients dépressifs. Les résultats indiquent un effet significativement meilleur de l'hyperforine en concentration élevée comparée au placebo, que l'hyperforine en faible concentration comparée au placebo [17]. Mais, pour le moment, on ne dispose pas d'étude comparative directe confirmant la portée clinique de ces différences de concentration dans les diverses préparations d'extrait de millepertuis, qui sont d'ailleurs standardisées selon leur contenu en hyperforine et non en hyperforine.

Tolérance

Toutes les études ont montré sans équivoque une meilleure tolérance au millepertuis qu'aux antidépresseurs usuels. Dans 12 des 14 études, l'incidence d'effets indésirables était comparable à celle constatée sous placebo, et dans 2 études elle était même inférieure à celle constatée sous placebo. Cela est à comparer avec les taux d'effets secondaires rapportés par exemple sous SSRI (entre 10 et 25%) et ceux (20 à plus de 40%) sous antidépresseurs tricycliques [11].

Les troubles gastro-intestinaux (par ex. nausées/vomissements, constipation ou diarrhée) constituaient les effets secondaires les plus fréquents (0,55–1,22%) dans un Drug Monitoring de près de 1400 patients ambulatoires atteints d'épisode dépressif léger à modéré et sous traitement durant au moins 4 semaines [18], dans une étude portant sur 3250 patients [19], ainsi que dans deux études d'observation d'application portant sur 4310 patients au total [20]. Les intolérances ayant entraîné un arrêt du traitement furent rares (environ 1,5%). Les effets médicamenteux indésirables étaient au total peu nombreux et leur fréquence variait en moyenne de 1,5–2% selon le design de l'étude, avec un maximum de 3%.

On n'a pas recensé d'effet cardiotoxique (comme par ex. avec l'imipramine), ni dans les études à court terme [21–4] ni dans celles à long terme [12, 13] et on n'a enregistré aucune modification cliniquement significative de la TA ou de la fréquence du pouls. On n'a pas recensé de sécheresse de la bouche, d'effet sédatif ou de fatigue comme on peut typiquement les rencontrer avec les tricycliques. Le poids corporel reste constant même après un traitement de longue durée avec de fortes doses (1800 mg/j) et les fonctions sexuelles ne paraissent pas être atteintes. On n'a également pas pu montrer d'interaction avec l'alcool, comportant des conséquences pour les performances psychomotrices et mentales [25].

Comme effet secondaire rare mais sévère, il faut prendre en considération la possibilité d'une photosensibilisation en cas de prise de fortes doses d'extraits de millepertuis sur une longue période (>1800 mg/j). Une telle photosensibilisation pourrait théoriquement entraîner des réactions phototoxiques dans le sens de l'hypercisme [17, 26]. Mais aux doses thérapeutiques recommandées, il n'y a pas à craindre de symptômes de phototoxicité [27]. Par mesure de prudence, il faudrait cependant que les personnes à peau sensible à la lumière, blondes ou rouquines évitent l'exposition au soleil d'altitude, les solariums ou les bains de soleil pendant la durée d'un traitement aux extraits de millepertuis.

En cas de surdosage aigu avec des doses dé-

passant de plusieurs fois la dose thérapeutique recommandée (par ex. en cas de tentative de suicide), les extraits de millepertuis se sont également avérés atoxiques. Etant donné la longue demi-vie de l'hypericine (24–48 heures), les patients victimes d'un surdosage devraient par prudence éviter d'être exposés au rayonnement UV pendant environ une semaine.

Interactions

Les cas de conséquences indésirables d'une combinaison d'extraits de millepertuis avec la ciclosporine (immunosuppression) [28], les contraceptifs [29] et l'indinavir (inhibiteur de la protéase HIV) [30] récemment rapportés ont placé au centre des discussions la question de la sécurité du traitement par les extraits de millepertuis.

Depuis, on dispose de résultats expérimentaux qui ont mis en évidence une induction puissante et cliniquement significative des enzymes hépatiques CYP2D6 et CYP3A4 par l'hyperforine [31] et quelques autres substances actives des extraits de millepertuis [32] (tabl. 4). De plus, on a montré que les extraits influencent également la glycoprotéine P (Pgp) qui participe à l'absorption et à l'élimination entérales de divers médicaments [33]. Ces résultats expliquent aussi le mécanisme d'interaction des extraits de millepertuis avec les médicaments métabolisés par ces enzymes.

Fondamentalement: la conséquence d'une interaction d'un médicament (qui peut être soit une inhibition, soit une induction) avec une des enzymes de la famille du cytochrome P450 est une altération du métabolisme des médicaments appliqués en co-médication, dans la mesure où ceux-ci sont métabolisés par la même enzyme. Dans le cas d'une inhibition, la dégradation et l'élimination de la co-médication sont ralenties, ce qui, le cas échéant, peut sur le plan clinique précipiter une symptomatologie de toxicité. Au contraire, l'induction de l'activité enzymatique, comme c'est le cas avec les extraits de millepertuis, accélère la dégradation et l'élimination de la co-médication et

diminue donc la concentration sanguine de cette co-médication. Ceci peut entraîner une diminution de l'efficacité thérapeutique de la co-médication, avec les conséquences correspondantes.

On a observé que la combinaison des extraits de millepertuis avec la digoxine [34], les coumarines (anticoagulants) [35] et récemment aussi le cytostatique irinotécan qui est utilisé en cas de carcinome du côlon [36], entraînait un abaissement de la concentration plasmatique de ces préparations. Une diminution de l'effet des contraceptifs oraux avec des métrorragies sous micropilule faiblement dosée (éthinyloestradiol $\leq 30 \mu\text{g}$) est possible. Une interaction des extraits de millepertuis avec d'autres médicaments également métabolisés par le CYP3A4 n'est pas non plus exclue.

Dans les combinaisons d'un extrait de millepertuis avec des médicaments qui interagissent également avec les enzymes du cytochrome P450, une surveillance du taux plasmatique et une éventuelle adaptation des doses sont donc indiquées. En combinaison avec les anticoagulants oraux, un contrôle serré des valeurs du Quick respectivement INR est nécessaire, surtout en début et après la fin du traitement avec les extraits de millepertuis.

En principe, on déconseille la combinaison d'extrait de millepertuis avec les inhibiteurs de la protéase (indinavir: Crixivan®). Les extraits de millepertuis sont aujourd'hui contre-indiqués chez les patients transplantés qui sont traités par la ciclosporine (Sandimmun®) [37]. Selon les estimations, environ 7% des patients qui utilisent les extraits de millepertuis sont épileptiques. La carbamazépine (CBZ), souvent prescrite comme médicament de base chez les épileptiques, est également un inducteur de l'enzyme CYP3A4 qui métabolise la CBZ en CBZ-10, 11-époxyde. On n'a cependant pas pu démontrer d'induction supplémentaire de la dégradation de carbamazépine par les extraits de millepertuis [38].

Les interactions des extraits de millepertuis décrites, qui sont de nature pharmacocinétique, ne sont ni spécifiques ni typiques de ces préparations, car presque tous les psychotropes

Tableau 4. Force d'action (IC 50 en μM) *in vitro* des substances actives du millepertuis sur les enzymes humaines du cytochrome P450.

Substance active	CYP1A2	CYP2C3	CYP 2C19	CYP2D6	CYP3A4
Hyperforine	>100	4,4	31	1,6	2,3
Hypericine	>100	3,4	37	8,5	8,7
Quercétine	7,5	47	>100	24	22
13,118-biapigénine	3,7	4,0	28	5,7	0,082

(modifié d'après Scott, 2000) [32]

interagissent avec le cytochrome P450. Par ailleurs, elles ne concernent que des groupes de patients relativement restreints et diagnostiquement clairement définis. Les conséquences indésirables ne sont essentiellement à craindre que lorsque les patients consomment les extraits de millepertuis sous une forme OTC sur une longue période et sans avis ou information de leur médecin traitant ou pharmacien. C'est pour cette raison que les préparations à base de millepertuis ont été nouvellement classées dans la liste C en Suisse. Les interactions sont évitables ou facilement gérables lorsque la médication de base et la co-médication sont connues et leurs dosages respectifs adaptés.

A côté des interactions pharmacocinétiques, il faut être attentif à la possibilité d'une interaction pharmacodynamique des extraits de millepertuis avec les antidépresseurs SSRI. Ces deux groupes de médicaments possèdent des propriétés sérotoninergiques et peuvent, en combinaison, entraîner des symptômes d'hyperstimulation sérotoninergique. Comme pour toutes les combinaisons comportant un effet synergique ou de potentialisation, on peut ici aussi éviter la survenue d'effets indésirables par une adaptation conséquente des posologies.

Conclusions

L'efficacité des extraits de millepertuis dans les dépressions légères à modérées est aujourd'hui scientifiquement bien établie. En comparaison avec les autres antidépresseurs, les études à court et long terme indiquent une tolérance globale caractérisée par un nombre restreint

d'arrêts de traitement (environ 1,5%) et une faible fréquence (0,5–3%) d'effets indésirables, laquelle est comparable à celle observée sous placebo. Le profil d'effets indésirables se distingue de ceux observés aussi bien sous tricycliques classiques que sous les nouveaux antidépresseurs par l'absence d'effets cardiotoxiques et cardiovasculaires, anticholinergiques (sécheresse buccale, troubles mictionnels, sédation), absence également de troubles sexuels et de prise pondérale. Les extraits de millepertuis ne montrent pas de toxicité systémique même en cas de surdosage et le risque de phototoxicité aux doses thérapeutiques est faible.

Les risques d'interaction métabolique – qui ne sont pas spécifiques aux extraits de millepertuis – avec d'autres médicaments concernent des groupes de patients diagnostiquement clairement définis et peuvent en principe être évités par une information et des conseils appropriés aux patients à risque. Le cas échéant, une adaptation posologique peut être nécessaire au début et à la fin du traitement par un extrait de millepertuis. La seule contre-indication absolue actuellement reconnue est la combinaison d'un extrait de millepertuis avec la ciclosporine (immunosuppresseur).

En considérant le rapport utilité thérapeutique/risques des extraits de millepertuis, mais aussi les coûts d'un tel traitement en comparaison avec ceux, explosifs, des nouveaux antidépresseurs [39], la place des extraits de millepertuis dans le traitement d'états dépressifs légers à modérés nécessitant un traitement médicamenteux n'est pas du tout négligeable. Ces médicaments peuvent donc être considérés comme une bonne alternative aux antidépresseurs synthétiques.

Quintessence

- Les extraits de millepertuis ont un taux de succès supérieur sur le placebo, comparable à ceux des autres antidépresseurs; ils se caractérisent de plus par une excellente tolérance.
- Un traitement par extrait de millepertuis comporte des risques relatifs surtout en automédication et en combinaison non contrôlée avec d'autres médicaments. Lorsque les extraits de millepertuis sont administrés en combinaison avec des préparations métabolisées par le CYP 3A4, une enzyme de la famille des enzymes hépatiques P450 (par ex. ciclosporine, anticoagulants, indinavir, œstrogènes), l'effet thérapeutique de la co-médication pourrait être diminué.
- D'après l'état actuel des connaissances et le degré actuel d'évidence d'efficacité clinique et de tolérance, les extraits standardisés de millepertuis peuvent être globalement qualifiés d'antidépresseurs d'un prix peu élevé avec un rapport utilité/risque positif. Comme alternative aux antidépresseurs synthétiques, ils ont sans doute leur place dans le traitement des dépressions légères à modérées.

Références

- 1 Müller WE, Singer A, Wonnemann M, Hafner U, Rolli M, Schäfer C. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of hypericum extracts. *Pharmacopsychiatry* 1998;31 Suppl 1:16-21.
- 2 Müller WE, Singer A, Wonnemann M. Hyperforin - antidepressant activity by a novel mechanism of action. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34 Suppl 1:98-102.
- 3 Langosch JM, Zhou XY, Heinen M, Chatterjee SS, Nöldner M, Walden J. Effects of Hypericum perforatum L. on evoked potentials in Guinea pig hippocampal slices. *Pharmacopsychiatry* 2001;34 Suppl 1:83-8.
- 4 Volz H-P. Controlled Clinical Trials of Hypericum Extracts in Depressed Patients - An Overview. *Pharmacopsychiatry* 1997;30 Suppl 2:80-5.
- 5 Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Paul A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's Wort for depression - an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *Brit Med J* 1996;313:253-8.
- 6 Schulz V. Klinische Studien mit Psychopharmaka. *Schweiz Zschr GanzheitsMedizin* 1999;11:140-52.
- 7 Pödlinger W. Zur Geschichte des Johanniskrauts. *Praxis* 2000;89: 2101-9.
- 8 Kasper S. Hypericum perforatum - a review of Clinical Studies. *Pharmacopsychiatry* 2001;34 Suppl 1: 51-5.
- 9 Bjerkenstedt L. Studie mit Johanniskrautextrakt Li 160 bei leichten bis mittelschweren Depressionen. Äquipotente Wirkung im Vergleich mit einem synthetischen Antidepressivum gezeigt. *Ärzte Zeitung* 2000; 18 (Sonderdruck: 226).
- 10 Davidson JRT. Effect of Hypericum perforatum (St John's Wort) in Major Depressive Disorder. *JAMA* 2002;287:1807-14.
- 11 Whiskey E, Werneke U, Taylor D. A systematic review and meta-analysis of Hypericum perforatum in depression: a comprehensive clinical review. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:239-52.
- 12 Vorbach EU, Arnold KH, Hübner 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;30 Suppl 2:81-5.
- 13 Kalb R, Arnoldt KH, Kleemann A. Langzeitbehandlung mit Johanniskraut-Extrakt Li 160. *Ars Medici Topics* 6/ 2000.
- 14 Montgomery SA, Hübner WD, Grigoleit HG. Efficacy and tolerability of St. John's Wort extract compared with placebo in patients with mild to moderate depressive disorder. *Phytomedicine* 2000;7 Suppl 2:107.
- 15 Holsboer-Trachsler E, Vanoni Ch. Wirksamkeit und Verträglichkeit des Hypericum-Spezialextraktes Li 160 bei depressiven Verstimmungen - eine ambulante Anwendungsbeobachtung. *Praxis* 1999; 88:1475-80.
- 16 Hübner WD, Kirste T. Experience with St. John's Wort (Hypericum perforatum) in Children under 12 Years with Symptoms of Depression and Psychovegetative Disturbances. *Phytother Res* 2001;15: 367-70.
- 17 Laakmann G, Schule C, Baghai T, Kieser M. St. John's Wort in mild to moderate depression: the relevance of Hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry* 1998;31, Suppl 1:54-9.
- 18 Vorbach EU, Arnoldt KH, Hübner WD, Mannel M. Johanniskraut als Phyto-Antidepressivum. *Fundam Psychiatria* 2000;14:172-80.
- 19 Woelk H, Burkhard G, Grünwald J. Nutzen und Risikobewertung des Hypericum-Extraktes Li 160 auf der Basis einer Drug Monitoring-Studie mit 3250 Patienten. *Nervenheilkunde* 1993;12:308-13.
- 20 Albrecht M, Hübner WD, Podzuweit H, Schmidt U. Johanniskrautextrakt zur Behandlung der Depression. *Der Kassenarzt* 1994;41:45-54.
- 21 Czekalla J, Gastpar M, Hübner W-D, Jäger D. The Effect of Hypericum Extract on Cardiac Conduction as seen in the Electrocardiogram Compared to that of Imipramine. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 Suppl 2:86-8.
- 22 Kasper S, Schulz V. Johanniskraut-Extrakt als pflanzliches Antidepressivum. *Praxis* 2000;89:2169-77.
- 23 Czekalla J, Gastpar M, Hübner W-D, Jäger D. The Effect of Hypericum Extract on Cardiac Conduction as seen in the Electrocardiogram Compared to that of Imipramine. *Pharmacopsychiatry* 1997;30 Suppl 2:86-8.
- 24 Kasper S, Schulz V. Johanniskraut-Extrakt als pflanzliches Antidepressivum. *Praxis* 2000;89:2169-77.
- 25 Schmidt U, Harrer G, Kuhn U, Berger-Deinert W, Luther D. Wechselwirkungen von Hypericum-Extrakt mit Alkohol. *Nervenheilkunde* 1993;12:314-9.
- 26 Araya OS, Ford EJH. Investigation of the Type of Photosensitization caused by the Ingestion of St. John's Wort (Hypericum perforatum) by Calves. *J Comp Pathol* 1981;91: 135-41.
- 27 Brockmoller J, Reum T, Bauer S, Hübner WD, Roots I. Hypericin and Pseudohypericin: Pharmacokinetics and Effects on Photosensitivity in Humans. *Pharmacopsychiatry* 1997;30 Suppl 2:94-101.
- 28 Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Lüscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to St. John's Wort. *Lancet* 2000;355: 548-49.
- 29 Bon S, Hartmann K, Kuhn M. Johanniskraut: ein Enzyminduktor? *Schw Apoth Ztg* 1999;16:535-6.
- 30 Pisticelli SC, Burstein AH, Chaitt D, et al. Indinavir concentrations and St. John's Wort. *Lancet* 2000;355: 547-8.
- 31 Drewe J, Gutmann H, Török M, Eschenmoser M, Käufeler R, et al. Mechanismen der Interaktionen mit Johanniskrautextrakten. *Phytofarmaka VI*, Verlag Steinkopff, Darmstadt.
- 32 Scott Obach R. Inhibition of human cytochrom P450 enzymes by constituents of St. John's Wort, an herbal preparation used in the treatment of depression. *J Pharmac Exp Ther* 2000;294(1):88-95.
- 33 Dürr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Rentsch KM, Steinert HC, et al. St John's Wort induces intestinal P-Glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2000; 68(6):598-604.
- 34 John A, Brockmüller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots J. Interaction of St. John's Wort Extract with Digoxin (Abstracts). *Eur J Clin Pharmacol* 1999;6:80.
- 35 Maurer A, John A, Bauer S, Brockmüller J, Donath F, et al. Interaction of St. John's Wort Extract with Phenprocoumon (Abstracts). *Eur J Clin Pharmacol* 1999;6:79.
- 36 Mathijssen R, Werweij J, De Bruijn P, Loos WJ. Effects of St. John's Wort on Irinotecan metabolism. *J. National Cancer Institute* 2002; 94(16):1247-9.
- 37 Roots I. Arzneimittel-Interaktionen mit Johanniskraut. Gutachten für das BfArM vom 1.12.1999.
- 38 Burstein AH, Horton RL, Dunn T, Alfaro RM, Piscitelli SC, Theodore W. Lack of the effect of St. John's Wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2000;68(6):605-12.
- 39 Schulz V. Pflanzliche Arzneimittel: Luxus- oder Basis-Therapie in der kassenärztlichen Praxis? *Schw Zschr Ganzheitsmedizin* 2002;4: 206-14.