

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
People's Democratic Republic of Algeria  
The Minister of Higher Education and Scientific Research  
ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY TLEMCEM  
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB  
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان  
كلية الطب - د. ب. بن زرجب  
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :

***Hypericum perforatum* : origine, actualité, potentialités thérapeutiques**

Présenté par :

**KADDOUR Meriem Nihad  
ABED Mimouna**

Soutenu le

**14 juin 2023**

**Jury**

**Président :**

Pr. BOUCIF Hacene

Maître assistant hospitalo-universitaire en  
Psychiatrie

**Membres :**

Dr. KAZI TANI Chokri

Maître de conférences classe A en Botanique

Dr. ELYEBEDRI Nassima

Maître de conférences classe A en

Pharmacognosie

Dr. HELALI Amel

Maître assistante hospitalo-universitaire en

Pharmacognosie

**Encadrant :**

Pr. DALI-YAHIA Mustapha Kamel

Maître de conférence classe A en

Pharmacognosie

# Remerciements

*Ce travail est l'aboutissement d'un dur labeur et de beaucoup de sacrifices ; nos remerciements vont d'abord au ALLAH qui nous a doté d'intelligence, et nous a maintenu en santé pour mener à bien cette année d'étude.*

*Nous tenons particulièrement à remercier notre promoteur **Pr DALI-YAHYA Mustapha Kamel**, de dirigé ce travail, tout au long de sa réalisation, pour ses précieux conseils et qu'il puisse voir en ce travail l'expression de nos profondes gratitude.*

*Nous tenons à remercier chaleureusement :*

***Pr BOUCIF Hacene** vous nous faites l'honneur d'avoir bien voulu présider ce jury pour avoir pris le temps de commenter et de corriger notre travail.*

***Dr KAZI TANI Chokri, Dr ELYEBEDRI Nassima et Dr HELALI Amel** Pour l'honneur que vous me faites en prenant part à ce jury de mémoire et pour avoir accepté d'être nos examinateurs.*

*Nous exprimons nos vifs remerciements à tous ceux qui nous ont aidé de près ou loin, et encourageons pour la réalisation de ce mémoire.*

# Dédicaces

## A mon père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et le respect que j'ai toujours eu pour toi .je voudrais te remercier pour ton soutien et compréhension. Je t'aime, Papa, et je prie dieu de garder ta sante et ton bonheur

## A ma mère

A celle qui a illuminé mon chemin par ses prières, et à celle qui s'est sacrifiée pour que j'atteigne ce que je suis maintenant, ma chère mère, que Dieu te bénisse et prolonge ta vie.

Je t'aime maman.

## A mes sœurs

**Amel et Nadjette**, vous avez été les meilleures sœurs dans les moments difficiles. Merci pour tout ce que vous m'avez donné jusqu'à ce que j'arrive ici. Que dieu vous garde et vous procure sante et bonheur.

## À mes frères

**Oussama et AbdeNour**, mon soutien, Que Dieu vous garde en vie et vous protège.

## A mon neveu

**Khaled Saif Al-islam**, notre ange, ma source de bonheur.

## To Jehan

A friend of a soul, the only one who believed in me. If it wasn't for your encouragement, I wouldn't have gotten here. I thank ALLAH that i have you in mt life. I love you.

## Mimouna

## **Dédicaces**

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Je dédie ce modeste projet à :

Ma chère mère HASSIBA, mon cher père FETHI qui n'ont jamais cessé de me soutenir, de formuler des prières à mon égard et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

A mon cher mari YOUNES, pour la patience et le soutien dont il a fait preuve pendant toute la durée de ce travail et à qui je voudrais exprimer mes affections et mes gratitude.

Je dédie ce travail aussi à mon cher fils ZIAD pour qui j'ai travaillé dur durant tout mon cursus pour qu'il serait fier de sa maman au futur.

A mon cher frère ZAKARIA, mes chères sœurs FAIZA et ses petits RACHA et MOHAMED, à ma petite adorable sœur CHAIMAA pour les conseils précieux et leur soutien moral tout au long de mes études.

A ma belle-famille, mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.

A mes amies MOUNA, IMENE, BOUCHRA qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

# Table des matières

|  |             |
|--|-------------|
| <b>Remerciements .....</b>   | <b>I</b>    |
| <b>Dédicaces .....</b>   | <b>II</b>   |
| <b>Table des matières .....</b>                                      | <b>IV</b>   |
| <b>Liste des Tableaux.....</b>                                       | <b>VIII</b> |
| <b>Liste des Figures .....</b>                                       | <b>IX</b>   |
| <b>Liste des Abréviations .....</b>                                  | <b>X</b>    |
| <b>Introduction .....</b>  | <b>1</b>    |
| <b>Chapitre 1 : généralité sur la dépression .....</b>               | <b>3</b>    |
| <b>1. Définitions de dépression :.....</b>                           | <b>4</b>    |
| <b>2. Les symptômes de la dépression : .....</b>                     | <b>6</b>    |
| 2.1. Trouble de l'humeur : .....                                     | 7           |
| 2.2. Trouble de sommeil : .....                                      | 7           |
| 2.2.1. Les symptômes de ce trouble : .....                           | 8           |
| 2.2.1.1. L'insomnie initiale, par difficulté d'endormissement :..... | 8           |
| 2.2.1.2. L'insomnie par éveils multiples : .....                     | 8           |
| 2.2.1.3. L'insomnie terminale, par réveil précoce : .....            | 8           |
| <b>3. Les diagnostics de la dépression : .....</b>                   | <b>8</b>    |
| <b>4. Types de dépression : .....</b>                                | <b>9</b>    |
| <b>5. Traitement : .....</b>   | <b>10</b>   |
| 5.1. Psychothérapie : .....  | 11          |
| 5.1.1. Thérapie cognitivo-comportementale :.....                     | 11          |
| 5.1.2. Thérapie interpersonnelle (TIP) : .....                       | 12          |
| 5.2. La phytothérapie : .....  | 12          |
| 5.2.1. Safran :.....   | 12          |
| 5.2.2. Ginseng :.....  | 13          |
| 5.2.3. Mélisse :.....  | 14          |
| 5.2.4. Le Romarin :.....   | 15          |
| 5.2.5. Le ginkgo :.....  | 16          |
| 5.2.6. Millepertuis :.....   | 16          |
| <b>Chapitre 2 : le millepertuis .....</b>                            | <b>17</b>   |
| <b>1. Étude botanique de millepertuis :.....</b>                     | <b>18</b>   |
| 1.1. Classification botanique :.....                                 | 18          |

## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>2. La famille des Hypéricacées :</b>          | <b>19</b> |
| <b>3. Variétés de millepertuis :</b>             | <b>20</b> |
| <b>4. Historique de l'hypericum perforatum :</b> | <b>20</b> |
| <b>5. Définition :</b>                           | <b>21</b> |
| <b>6. Etymologie du millepertuis :</b>           | <b>22</b> |
| <b>7. Noms vernaculaires :</b>                   | <b>22</b> |
| <b>8. Description botanique :</b>                | <b>23</b> |
| <b>9. La tige :</b>                              | <b>24</b> |
| <b>10. Les feuilles :</b>                        | <b>24</b> |
| <b>11. Les fleurs :</b>                          | <b>26</b> |
| 11.1. La corolle :                               | 27        |
| 11.2. Le calice :                                | 28        |
| 11.3. L'androcée :                               | 28        |
| 11.4. Le Gynécée :                               | 29        |
| <b>12. Le fruit :</b>                            | <b>29</b> |
| <b>13. Les graines :</b>                         | <b>29</b> |
| <b>14. Répartition géographique :</b>            | <b>30</b> |
| <b>15. Floraison :</b>                           | <b>30</b> |
| <b>16. Production et culture :</b>               | <b>31</b> |
| 16.1. Sources d'obtention :                      | 31        |
| 16.2. Sols :                                     | 31        |
| 16.3. Culture :                                  | 31        |
| 16.3.1. Installation de la culture :             | 31        |
| 16.3.2. Amélioration de la germination :         | 31        |
| 16.3.3. Plantation :                             | 32        |
| 16.3.4. Irrigation des cultures :                | 32        |
| 16.3.5. Récolte                                  | 32        |
| <b>Chapitre 3 : Composition chimique</b>         | <b>33</b> |
| <b>1. Composition chimique :</b>                 | <b>34</b> |
| 1.1. Composés phénoliques :                      | 34        |
| 1.1.1. Flavonoïdes :                             | 36        |
| 1.1.2. Les biflavones :                          | 38        |
| 1.1.3. Hyperforine :                             | 39        |
| 1.2. Naphthodianthrones :                        | 39        |

## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| 1.2.1. Hypéricine : .....   | 40        |
| 1.3. Huile essentielle : .....                                      | 40        |
| 1.4. Xanthonés : .....  | 41        |
| <b>Chapitre 4 : Usages traditionnels.....</b>                       | <b>42</b> |
| <b>1. Efficacité d’Hypericum perforatum dans la dépression.....</b> | <b>46</b> |
| 1.1. Parties de la plante utilisées .....                           | 46        |
| 1.2. Forme d’utilisation et posologie : .....                       | 46        |
| 1.3. Efficacité de l’Hypericum perforatum dans la dépression.....   | 47        |
| 1.3.1. Dépression légère : .....                                    | 47        |
| 1.3.2. Dépression majeur .....                                      | 50        |
| <b>2. Mécanisme d’action.....</b>                                   | <b>52</b> |
| 2.1. Mécanisme d’action d’hypericine .....                          | 52        |
| 2.2. Mécanisme d’action d’hyperforine .....                         | 54        |
| 2.3. II.3. Autre effets des constituants : .....                    | 58        |
| <b>3. Interactions médicamenteuses .....</b>                        | <b>59</b> |
| 3.1. Les principales interactions.....                              | 61        |
| 3.1.1. Les antidépresseurs .....                                    | 64        |
| 3.1.2. Médicaments chimiothérapeutiques .....                       | 64        |
| 3.1.3. Agents anti-VIH .....  | 64        |
| 3.1.4. Statines.....  | 65        |
| 3.1.5. Les contraceptifs hormonaux : .....                          | 66        |
| 3.1.6. Les anticoagulants .....                                     | 66        |
| 3.1.7. Médicaments cardiovasculaires .....                          | 67        |
| 3.1.8. Grossesse et allaitement : .....                             | 67        |
| 3.2. Le statut de médicament et le conseil à l’officine.....        | 67        |
| 3.2.1. Statut de médicament.....                                    | 67        |
| 3.2.2. Conseil a l’officine .....                                   | 68        |
| <b>Chapitre 5 : Potentialités thérapeutiques.....</b>               | <b>69</b> |
| <b>1. Activité anticancéreuse : .....</b>                           | <b>71</b> |
| <b>2. Activité antimicrobienne.....</b>                             | <b>71</b> |
| <b>3. Activité antivirale .....</b>                                 | <b>72</b> |
| <b>4. Activité anti-inflammatoire :.....</b>                        | <b>73</b> |
| <b>5. Activité antioxydante .....</b>                               | <b>74</b> |
| <b>6. Diabète.....</b>  | <b>74</b> |

## Table des matières

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>7. Action préventive dans la maladie d'Alzheimer.....</b> | <b>75</b> |
| <b>8. Effet sur la ménopause : .....</b>                     | <b>76</b> |
| <b>Conclusion.....</b>                                       | <b>77</b> |
| <b>Références Bibliographiques .....</b>                     | <b>80</b> |



## Liste des Tableaux

|   |    |
|---|----|
| Tableau I: classification des symptômes d'un épisode dépressif caractérisé (Haut autorité de santé, 2017). .....                            | 9  |
| Tableau II : Critères définissant un épisode dépressif caractérisé léger, modéré ou sévère (Haut autorité de santé, 2017). .....            | 10 |
| Tableau III : les différents noms vernaculaires de millepertuis. ....   | 23 |
| Tableau IV : les composés phénoliques de millepertuis (structure et localisation dans la plante).<br>.....                                  | 35 |
| Tableau V : Les différentes formules chimiques des flavonoïdes (Butterweck V. 2000). .....  | 37 |
| Tableau VI : la structure chimique des biflavones (Butterweck V. 2000). .....   | 38 |
| Tableau VII : usages traditionnels dans différents systèmes de médecine traditionnelle. ....  | 44 |
| Tableau VIII : Différences entre le millepertuis et les groupes d'antidépresseurs les plus courants (Canenguez Benitez et al., 2022). ..... | 51 |
| Tableau IX : Tableau des interactions recensées ou soupçonnées entre les médicaments de prescription et le Millepertuis. ....               | 62 |

## Liste des Figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : la différence entre l'état normale de la synapse et l'état dépressive .....                      | 5  |
| Figure 2 : Symptômes de la dépression .....   | 6  |
| Figure 3 : le safran .....  | 13 |
| Figure 4 : Le ginseng.....  | 14 |
| Figure 5 : La mélisse .....   | 15 |
| Figure 6 : Le romarin. ....   | 15 |
| Figure 7 : les feuilles de ginkgo. ....   | 16 |
| Figure 8 : Classification phylogénétique des angiosperme .....  | 18 |
| Figure 9 : Détail d'une tige du millepertuis .....  | 24 |
| Figure 10 : Face feuille inférieure .....   | 25 |
| Figure 11 : Face feuille supérieure. ....   | 25 |
| Figure 12 : la feuille de millepertuis. ....  | 26 |
| Figure 13 : la fleur de millepertuis. ....  | 27 |
| Figure 14 : Corolle de la fleur de millepertuis. ....   | 28 |
| Figure 15 : le Calice de la fleur de millepertuis. ....   | 28 |
| Figure 16 : les fruits de millepertuis.....   | 29 |
| Figure 17 : les graines de millepertuis. ....   | 29 |
| Figure 18 : la répartition géographique de hypericum perforatum. dans le monde.....                         | 30 |
| Figure 19 : Formule de l'hypéricine et de la pseudohypéricine .....   | 40 |
| Figure 20 : les effets pharmacologiques de l'Hypericum perforatum.....                                      | 46 |
| Figure 21 : Structure chimique de l'hypéricine .....  | 53 |
| Figure 22 : Hyperforine.....  | 55 |
| Figure 23 : Schéma montrant les modifications de concentrations ioniques provoquées par l'hyperforine ..... | 56 |
| Figure 24 : Hyperforine et action antidépressive : effets cellulaires.....                                  | 57 |
| Figure 25 : Nombre d'articles trouvés dans PubMed pendant chaque dizaine d'année .....                      | 70 |

## Liste des Abréviations

**ADN** : Acide Desoxyribo Nucléique.

**AINS** : anti-inflammatoires non stéroïdiens

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**APG** : Angiosperm Phylogeny Group.

**BDNF** : brain-derived neurotrophic factor

**CIM-10** : La 10e révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes.

**CPL** : Chromatographie en Phase Liquide.

**CYP3A4** : cytochrome P450 3A4

**DA** : dopamine

**DSM-5** : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 5 -ème édition.

**EC50** : concentration efficace 50

**GAL** : Galactose.

**GLC** : Glucose.

**H** : Hydrogène.

**HaCat** : human keratinocyte cells

**ICAM-1** : Intercellular Adhesion Molécule

**IL,1** : interleukin-1

**IRS** : inhibiteurs de la sérotonine

**ISRS** : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

**MAO** : monoamine oxydase

**MCMV** : cytomégalovirus murin

## Liste des Abréviations

---

- MCP-1** : Monocyte Chemoattractant Protéin-1
- MIC** : concentration inhibitrice minimale
- MP** : millepertuis
- NA** : la norépinéphrine
- NCS** : National Comorbidity Servery.
- NK** : natural killer cells
- NO** : oxyde nitrique
- O** : Oxygène.
- OMS** : Organisation Mondiale de Sante.
- PGE2** : prostaglandine E2
- PgP** : glycoprotéine P
- PKA** : protéine kinase A
- PTK** : protéine tyrosine kinase
- R** : Radicale.
- RHA** : Rhamnose.
- SPDT** : Soins Psychiatriques à la Demande d'un Tiers.
- TCA** : antidépresseurs tricycliques
- TCC** : Thérapie cognitivo-comportementale.
- TGF** : transforming Growth Factor
- TIP** : Thérapie Interpersonnelle.
- TNF alpha** : facteur de nécrose tumorale
- TRPC6** : transient receptor potential canonical channel 6

# **Introduction**

## Introduction

---

La dépression est une maladie qui a pris une importance majeure dans nos sociétés où le stress est omniprésent. Souvent les dépressions légères ont pour origine un problème de sommeil irrégulier, certaines plantes peuvent traiter ces troubles mentaux, parmi ces derniers, le millepertuis est le plus fréquemment utilisé.

Le millepertuis ou *Hypericum perforatum* L, 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.

Le millepertuis est-il vraiment efficace dans la dépression, même dans les formes graves ? Son utilisation est-elle vraiment sans risque ? Le millepertuis mérite-t-il vraiment toute l'attention qu'on lui porte ?

Tout d'abord, nous présenterons la dépression et ses caractéristiques ;

Ensuite, nous aborderons le millepertuis avec sa description botanique ;

Troisièmes, on s'attachera à comprendre quels sont les mécanismes d'action, les usages cliniques de *l'Hypericum perforatum* L. et les interactions médicamenteuses. Afin de mieux connaître ces indications et ces limites.

# **Chapitre 1 : généralité sur la dépression**

### 1. Définitions de dépression :

La dépression en particulier est l'un des troubles psychiatriques les plus répandus et on estime qu'elle touche plus de 280 millions de personnes dans le monde, soit environ 3,8 % de la population mondiale (Massimiliano F,2022, Murthy R.S,2001, Kruijshaar M.E,2005, Yannick M,2007).

Il a été constaté que certains facteurs environnementaux peuvent également être impliqués dans l'apparition et le développement des symptômes dépressifs. Parmi ces facteurs, ceux liés aux événements stressants chroniques qui surviennent dans la vie, notamment à l'âge adulte, peuvent activer ou amplifier l'expression des symptômes dépressifs (Massimiliano F,2022, Murthy R.S,2001, Kruijshaar M.E,2005, Yannick M,2007).

Ces dernières années, il est apparu clairement que la dépression est une maladie chronique lié au stress, d'où l'expression « dépression due au stress » ou « dépression anxieuse » (Martin E,2017).

La dépression est aussi un facteur de risque pour d'autres maladies graves telles que la crise cardiaque, l'accident vasculaire cérébral, l'ostéoporose, la démence ou le diabète non traitée (Martin E,2017).



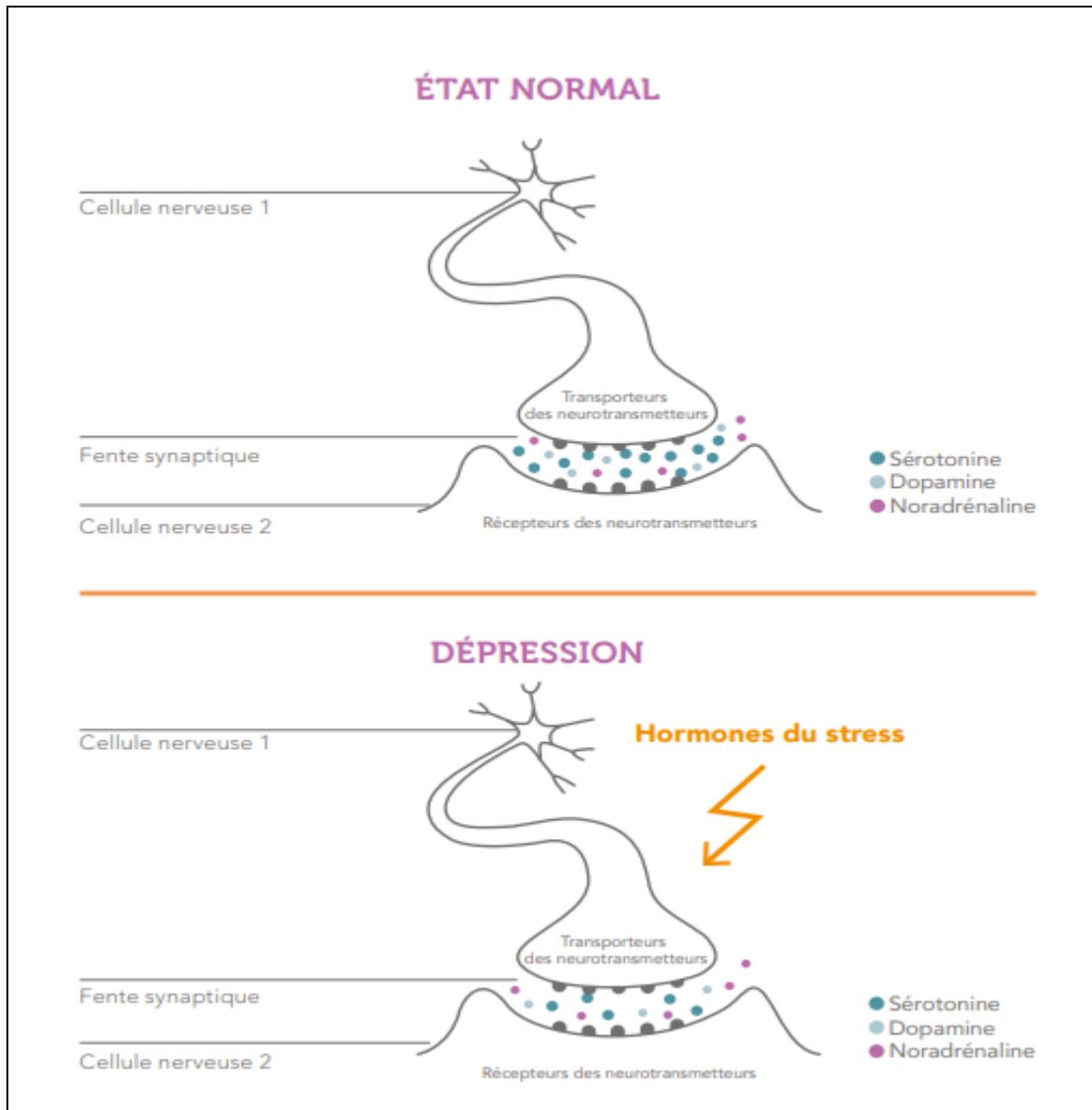


Figure 1 : la différence entre l'état normale de la synapse et l'état dépressive (Martin E,2017).

## 2. Les symptômes de la dépression :

Pour caractériser un état dépressif, ces symptômes doivent être présents pendant au moins deux semaines

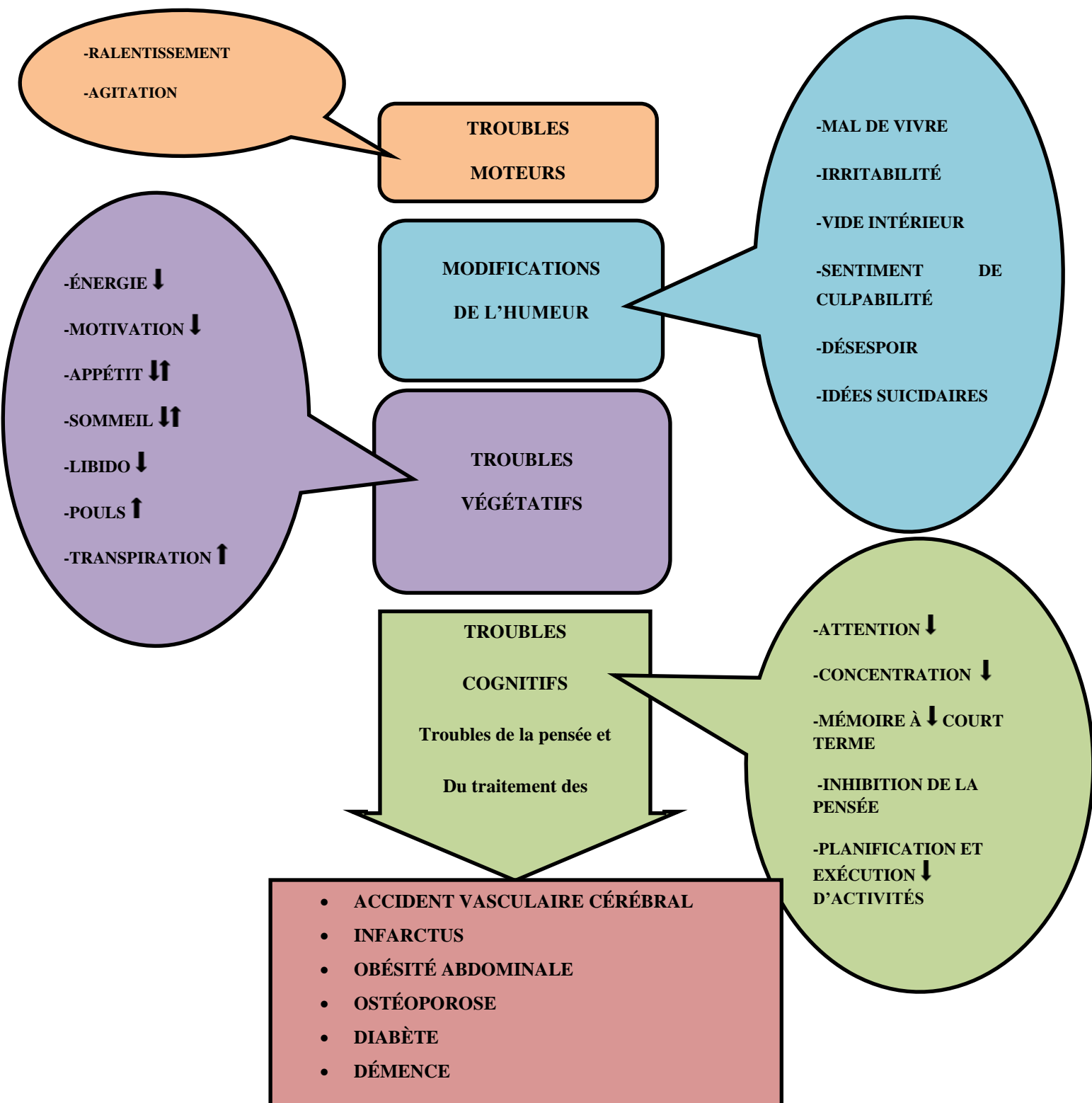


Figure 2 : Symptômes de la dépression (Martin E, 2017).

### 2.1. Trouble de l'humeur :

Les troubles de l'humeur consistent un groupe relativement récent dans la nosographie psychiatrique. Ils apparaissent suite aux bouleversements nosographiques de la fin du XIX siècle (Morin T, 2008).

Ces troubles, appelés également troubles de la thymie ou troubles affectifs, désignent des variations pathologiques des états affectifs (joie, euphorie, tristesse, découragement, désespoir...) (Morin T, 2008).

### 2.2. Trouble de sommeil :

L'insomnie touche 20 à 30 % de la population, dont 15 à 20% souffre d'insomnie modérée et 9 à 10% d'insomnie sévère. Les femmes sont deux fois plus touchées par l'insomnie que l'homme (Stéphanie G, 2013).

Le trouble de sommeil ou l'insomnie est une expérience subjective peut avoir différents aspects :

- Trouble de l'initiation ou du maintien du sommeil ;
- Réveil précoce ;
- Sommeil non réparé (Association of Sleep Disorders Centers, 1979).

Ce mauvais sommeil donne comme conséquences, une fatigue, troubles de la concentration, atteinte des performances, nervosité, maladresse (Association of Sleep Disorders Centers, 1979).

La dépression est la cause la plus fréquente d'insomnie. Elle explique avec l'anxiété près de 50% des d'insomnie. Il s'agit le plus souvent d'une insomnie de seconde partie de nuit, avec sensation d'un réveil précoce ou d'un sommeil très morcelé en fin de nuit. Elle apparaisse progressivement, ou bien brutalement après plusieurs nuits « d'insomnie totale » où la personne dit ne pas avoir fermé l'œil de la nuit (Stéphanie G, 2013).

### 2.2.1. Les symptômes de ce trouble :

#### 2.2.1.1. *L'insomnie initiale, par difficulté d'endormissement :*

Le patient se couche déjà avec la conviction qu'il ne pourra pas trouver le sommeil, celui-ci échappe en raison de la tension anxieuse (Jesus C,2017).

Au bout de plusieurs heures, l'insomniaque s'endort enfin pour parfois s'éveiller peu de temps après et se retrouver dans la même pénible situation d'un ré endormissement difficile (Jesus C,2017).

#### 2.2.1.2. *L'insomnie par éveils multiples :*

Le sommeil va être fragmenté par des éveils, confrontant le patient de façon répétitive. Causé un problème de ré endormissement (Jesus C,2017).

#### 2.2.1.3. *L'insomnie terminale, par réveil précoce :*

Dans ce type d'insomnie, le sujet s'endormi rapidement et se réveille sans pouvoir se rendormir. Elle entraîne souvent une somnolence pendant la journée. Elle se voit dans la dépression (Jesus C,2017).

## 3. Les diagnostics de la dépression :

Le diagnostic de l'épisode dépressif caractérisé est clinique.

La classification de référence est la CIM-10 de l'OMS. Une autre classification est utilisée en clinique et à des fins de recherche : le DSM-5 (Haut autorité de santé, 2017).

Les symptômes d'un épisode dépressif doivent être caractérisé par :

- Être présents durant une période de 2 semaines en minimum et chacun d'entre eux à un degré de sévérité certain, presque tous les jours ;
- Avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur (professionnel, social, familial) ;
- Induire une détresse significative. (Haut autorité de santé, 2017)

**Tableau I: classification des symptômes d'un épisode dépressif caractérisé (Haut autorité de santé, 2017).**

| Symptômes d'un épisode dépressif caractérisé  |   |
|---|---|
| Au moins 2 symptômes principaux : <ul style="list-style-type: none"><li>• humeur dépressive ;</li><li>• perte d'intérêt, abattement ;</li><li>• perte d'énergie, augmentation de la fatigabilité.</li></ul> | Au moins 2 des autres symptômes : <ul style="list-style-type: none"><li>• concentration et attention réduite ;</li><li>• diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi ;</li><li>• sentiment de culpabilité et d'inutilité ;</li><li>• perspectives négatives et pessimistes pour le futur ;</li><li>• idées et comportement suicidaires ;</li><li>• troubles du sommeil ;</li><li>• perte d'appétit.</li></ul> |

#### 4. Types de dépression :

Les types de troubles dépressifs. Sont classés dans le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) par :

Symptômes spécifiques :

- Trouble dépressif majeur dite dépression majeure ;
- Trouble dépressif persistant appelé dysthymie ;
- Autre trouble dépressif spécifique ou non (William C, 2021).

D'autres sont classés par étiologie :

- Trouble dysphorique prémenstruel ;
- Trouble dépressif dû à un autre trouble somatique ;
- Trouble dépressif induit par une substance traitement (William C, 2021) .

On peut constater d'autre classification selon la sévérité, dont L'intensité des symptômes et le degré de dysfonctionnement du patient dans les activités sociales et professionnelles classée l'épisode dépressif on trois niveaux : léger, modéré ou sévère, selon les critères diagnostiques de la CIM-10 et du DSM-5 (Haut autorité de santé, 2017).

**Tableau II : Critères définissant un épisode dépressif caractérisé léger, modéré ou sévère (Haut autorité de santé, 2017).**

| Intensité de l'épisode dépressif caractérisé | Nombre de symptômes  |  | Retentissement sur le mode de fonctionnement du patient   |
|--|--|--|---|
|  | CIM-10   | DSM-5  |   |
| <b>Léger</b>                                 | -2 symptômes dépressifs principaux ; -2 autres symptômes dépressifs.               | Peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic.  | Retentissement léger sur le fonctionnement Quelques difficultés à poursuivre les activités ordinaires et les activités sociales, mais peuvent être réalisées avec un effort supplémentaire.   |
| <b>Modéré</b>                                | -2 symptômes dépressifs principaux ;<br>-3 à 4 autres symptômes dépressifs.        | Le nombre des symptômes est compris entre « léger » et « grave ».  | Le dysfonctionnement pour les activités se situe entre ceux précisés pour l'épisode léger et l'épisode sévère.  |
| <b>Sévère</b>                                | -3 symptômes dépressifs principaux ;<br>-4 autres symptômes dépressifs en minimum. | Principaux et au moins 4 autres symptômes dépressifs Le nombre des symptômes est en excès par rapport au nombre nécessaire pour faire le diagnostic. | Les symptômes perturbent nettement les activités professionnelles, les activités sociales courantes ou les relations avec les autres : par exemple difficultés considérables voire une incapacité à mener le travail, les activités familiales et sociales. |

## **5. Traitement :**

La dépression est une maladie curable. Le traitement repose sur différentes formes éprouvées de psychothérapie, des médicaments modernes qui améliorent l'humeur (antidépresseurs), des méthodes de gestion du stress, des techniques de relaxation et des approches de médecine complémentaire (par ex., la phytothérapie) (Martin E,2017).

Les formes légères de dépression se soignent très bien à l'aide d'une simple psychothérapie ou de phytothérapie, celle-ci s'accompagne des antidépresseurs dans les dépressions modérées à sévères. (Martin E,2017)

### **5.1. Psychothérapie :**

Le traitement efficace de la dépression devrait toujours inclure une psychothérapie.

Il doit être adapté au profil émotionnel du patient, avec pour objectif une gestion différente du stress, un autre regard sur l'estime de soi et sur l'assimilation des événements stressants (Martin E,2017) .

Les options psychothérapeutiques les mieux documentées à l'heure actuelle et dont l'efficacité est la mieux établie sont : (Martin E,2017).

#### **5.1.1. Thérapie cognitivo-comportementale :**

La thérapie cognitivo-comportementale repose sur que notre pensée détermine nos émotions et notre comportement (Martin E,2017).

On dit « comportement » non seulement pour exprimer les activités visibles d'un individu, mais aussi ses processus internes tels que ses émotions, ses pensées et ses mécanismes physiques (Martin E,2017).

Chaque individu a acquis, au cours de sa vie, par son expérience personnelle et par mimétisme, des comportements, attitudes et réactions émotionnelles (Martin E,2017).

Cette série de schémas de comportement et de pensée associée à un surmenage et à un stress chronique mènent à la dépression (Martin E,2017).

### 5.1.2. Thérapie interpersonnelle (TIP) :

La thérapie interpersonnelle est spécialement conçue pour traiter la dépression. Les relations interpersonnelles exercent une grande influence sur l'apparition d'une dépression et concentre le travail thérapeutique sur les relations ici et maintenant (Martin E,2017).

Selon la TIP, les expériences interpersonnelles et psychiques antérieures se reflètent dans le comportement actuel du patient. Ainsi, des événements pesants (tels que décès d'un proche ou rupture amoureuse), de même que des situations difficiles (harcèlement au travail, chômage, retraite ou disputes quotidiennes avec ses proches) peuvent déclencher des symptômes dépressifs (Martin E,2017).

### 5.2. La phytothérapie :

Vous trouverez ci-dessous une liste de produits nutraceutiques avec des preuves scientifiques soutenant les effets positifs Par les troubles psycho-émotionnels.

#### 5.2.1. Safran :

Le safran (*crocus sativus* ) a des propriétés médicinales, il est utilisé depuis longtemps comme antalgique, anti-inflammatoire, pour améliorer les problèmes d'insomnie, stimuler la digestion, et pour lutter contre la dépression légère. Selon plusieurs études (Talaie A,2014, Lopresti AL. 2014, Rios JL,1996).

Le safran est efficace dans les cas de dépression légère à modérée. Des études sont positives quant à son efficacité dans les cas de dépression grave, mais les recherches à ce sujet sont peu nombreuses (Talaie A,2014).

Cette plante inhibe la recapture de la sérotonine grâce au ses principales éléments actifs safranal et à la crocine (Talaie A,2014).

Les effets seraient d'ailleurs équivalents à ceux des antidépresseurs conventionnels comme la fluoxétine ou l'imipramine : 30 mg de safran par jour sont aussi efficace que 20 mg de fluoxétine ou 100 mg d'imipramine (HA. Hausenblas, D,2013).





**Figure 3 : le safran (Talaei A,2014).**

### 5.2.2. Ginseng :

Le ginseng (*panax ginseng*) appelé aussi en arabe الجينسنغ est une plante stimulante qui aurait également des effets sur la dépression. Une étude publiée en 2011 portant sur des souris a observé et confirmé ses effets antidépresseurs (NH. Kim,2011).

Le ginseng rouge aurait également des effets sur les symptômes résiduels successifs à des épisodes de dépression, comme l'irritabilité, la culpabilité, les troubles du sommeil, ou encore la perte des centres d'intérêt. Or, ces symptômes jouent un rôle déterminant dans le risque de rechute (HG. Jeong,2014).

Les études qui ont montré l'efficacité du ginseng sur les états de déprime sont peu nombreuses, car il est surtout utilisé pour stimuler le système immunitaire et tonifier l'organisme des personnes fatiguées ou affaiblies (HG. Jeong,2014).



**Figure 4 : Le ginsén. (HG. Jeong,2014)**

### 5.2.3. Mélisse officinale :

La mélisse ou *melissa officinalis* L., est toujours utilisée comme un régulateur de l'humeur et des fonctions cognitives, avec des effets anxiolytiques. Son usage est reconnu pour soulager la nervosité, l'agitation, l'irritabilité, et les troubles du sommeil (DO. Kennedy,2004, Kennedy,2002).

Les patients traités à la mélisse ont constaté un sentiment plus important de calme, parallèlement à une diminution de la vigilance. Cela peut s'expliquer par les propriétés apaisantes de la mélisse, qui favorisent le sommeil (DO. Kennedy,2004, Kennedy,2002).

Plusieurs études ont été réalisées pour mesurer l'efficacité de la mélisse sur les symptômes de l'anxiété et de la dépression, à raison de 300 à 900 mg d'extrait de mélisse par jour, en dose unique (DO. Kennedy,2004, Kennedy,2002).



**Figure 5 : La mélisse (DO. Kennedy,2004).**

### **5.2.4. Le Romarin :**

Le romarin, dont le nom scientifique est *Rosmarinus officinalis*, il a été utilisé En médecine traditionnelle, comme analgésique léger et antispasmodique, pour traiter la névralgie intercostale, les maux de tête, les migraines, l'insomnie, les troubles émotionnels et la dépression (Massimiliano F, 2022).

Le romarin présente des molécules dont des acides phénoliques, des flavonoïdes, des diterpènes et des triterpènes, des antioxydants bien présents dans les extraits de cette plante, utiles Par cela dans la lutte de l'organisme contre les radicaux libres (Massimiliano F, 2022) .



**Figure 6 : Le romarin. (Massimiliano F, 2022)**

### 5.2.5. Le ginkgo :

Le *ginkgo biloba* est un régulateur l'humeur, aussi il permet de d'améliorer les fonctions cognitives et de diminuer les symptômes d'anxiété (Woelk.H, 2007)

Le ginkgo a des effets plus précisés dans les cas de déprime liés aux maladies dégénératives chez les personnes âgées, par exemple dans les cas d'Alzheimer (Woelk.H, 2007).



**Figure 7 : les feuilles de ginkgo (Woelk.H, 2007).**

### 5.2.6. Millepertuis :

Le millepertuis, aussi connu sous le nom de l'herbe de la Saint-Jean, est une plante qui a été utilisée pendant des siècles pour traiter toute une variété de maladies, mais la dépression en est la première indication. (Shelton. RC,2009).

## **Chapitre 2 : le millepertuis perforé**

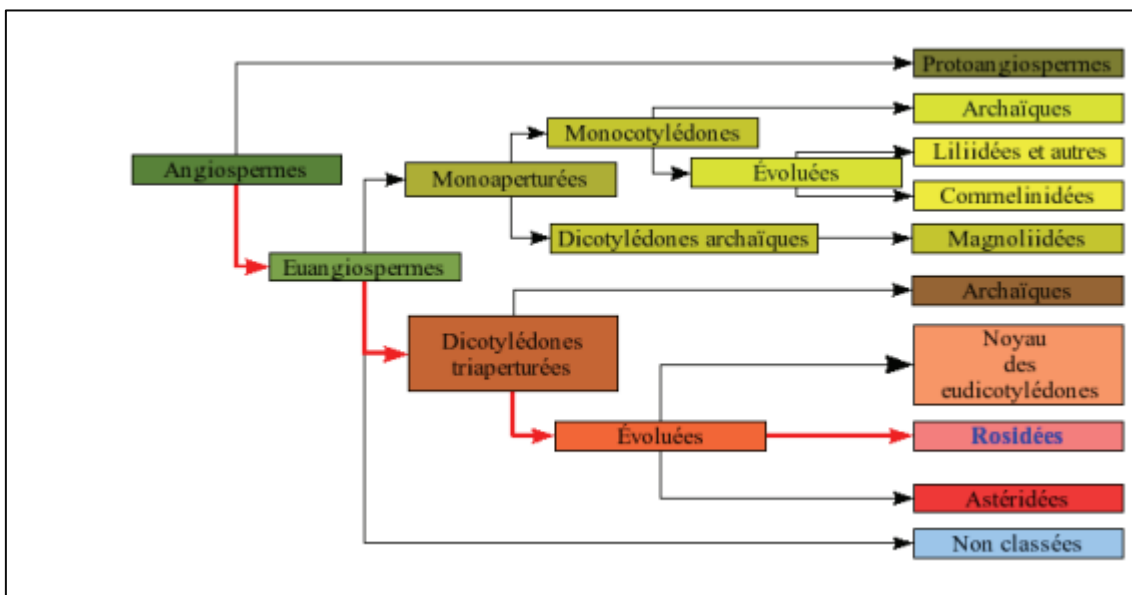
### 1. Étude botanique de millepertuis :

#### 1.1. Classification botanique :

La classification botanique phylogénétique des angiospermes est établie selon les travaux de l'Angiosperm Phylogeny Group (APG). Qui est un groupe de botanistes qui a établi pour la première fois une classification systématique moléculaire en 1998 (Wikipédia) .

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

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) (Wikipédia) .



**Figure 8 : Classification phylogénétique des angiospermes. [Wikipédia]**

- Les flèches rouges désignent la filiation phylogénétique du millepertuis.
- Le clade des Rosidées à lequel appartient le millepertuis est écrit en bleu.
- La place du millepertuis dans la classification de l'APG III est la suivante :
  - Clade des Angiospermes (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 ;
- Famille des Hypericaceae ;
- Genre *Hypericum* L ;
- Espèce *perforatum* (Angiosperm Phylogeny Group,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. (Wikipédia)

- Embranchement : Spermaphytes (plantes à graines) ;
- Sous embranchement : Angiospermes (plantes à fleurs) ;
- Classe : Clade des Dicotylédones vraies ou Eudicotylédones (plantes à fleurs pourvues d'un embryon avec 2 cotylédons et d'un pollen triaperturé) ;
- Sous classe : Clade des Rosidées (Eudicotylédones supérieures dialypétales) ; Ici on est dans le clade des Fabidées ou Eurosidées ;
- Ordre : Malpighiales
- Famille : Hypericacées ;
- Genre : *Hypericum* ;
- Espèce : *Hypericum perforatum* L (Angiosperm Phylogeny Group,2009).

## 2. La famille des Hypéricacées :

Les Hypéricacées sont herbacées ou ligneuses (Crété P,1965, Peter M,2017).

La famille des *Hypericaceae* (Hypéricacées) regroupe les plantes dicotylédones. Elles étaient auparavant incluses dans les Clusiacées mais la classification phylogénétique APG II (2003), la classification phylogénétique APG III (2009) et la classification phylogénétique APG IV (2016) acceptent cette famille (Wikipédia) .

Cette famille comprend 560 espèces réparties en 6 à 9 genres. Ce sont des arbustes ou des plantes herbacées, à feuilles opposées simples et sans stipules, à marge entière, qui se retrouvent sur tous les continents (Wikipédia).

Les plantes de la famille Hypéricacées ont des feuilles simples, opposées, entières, munies de veines ou de points translucides (Crété P.1965, De Bonneval P. 1990).

Les fruits sont des baies ou des capsules selon les espèces (Crété P. (1965).

### 3. Variétés orticole de millepertuis :

Il existe quatre variétés d'*Hypericum perforatum* L. 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 » : plus concentré en hypéricine ;
- *Hypericum perforatum* « Topaz » : a 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).

### 4. Historique de l'*hypericum perforatum* :

La Grèce comme l'Italie possède au moins deux douzaines de Millepertuis variés, on n'en trouve pas mention avant le 1<sup>er</sup> siècle de notre ère. A cette époque, Dioscoride en décrit sous les noms de Hyperikon, Askyron, Androsaimon et korês, quatre espèces distinctes, parmi lesquelles il est impossible de savoir si figure réellement notre Millepertuis officinal (Paul - Victor F,2017).

Frass (1845) croit pourtant le reconnaître dans l'Askyron en explique le nom en disant que la plante écrasée entre les doigts émet un suc rouge comme du sang humain. Pline ne fait guère que répéter Dioscoride. Il est peu question de ces plantes dans les textes du Moyen âge. Saint Albert le Grand appelle le Millepertuis (couronne royale) et les recueils de recettes l'indiquent contre la goutte (Paul -Victor F.2017).

Le nom d'Herbe de Saint Jean n'apparaît que vers le XIVE siècle et repose vraisemblablement que la plante est dans son éclat à la Saint Jean (24juin) (Paul -Victor F, 2017, Daovy A ,2008).

Pendant tout le Moyen Age le Millepertuis a été l'objet de maintes superstitions surtout en Europe centrale. On lui attribuant comme a beaucoup d'autres plantes balsamiques, celui d'éloigner les esprits mauvais d'où ses noms de Fuga daemonum et de chasse diable (Paul - Victor F,2017).



Au XVI<sup>e</sup> siècle, il acquit une immense réputation comme vulnéraire et Matthiole, Paracelse, Camerarius et Fallope, puis, au siècle suivant, Scopoli et Geoffroy travaillèrent à la maintenir et à la repandre. Il est possible que cette réputation même dont Cazin déclare qu'il faut la reléguer au rang des fables, soit née simplement, par application du (principe de la signature), de la présence du suc rougeâtre mentionné plus haut (Paul -Victor F,2017, Davy A ,2008).

Vers le milieu XIX<sup>e</sup> siècle, le millepertuis subissait un discrédit à peu près absolu sauf dans la médecine populaire (Paul -Victor F,2017).

MARTIN LAUZER 1854 pouvait alors écrire :

Le millepertuis est tombé dans un oubli tel qu'il n'a pu trouver place dans le formulaire moderne qui seront peut-être un jour retournés contre nous comme une preuve de notre ignorance (Paul -Victor F,2017).

Il n'est pas inutile de rappeler ce jugement aujourd'hui que le docteur H. Leclerc déclare nettement le millepertuis «un antiseptique très utile dans le traitement des plaies , des ulcères et des brûlures » (Paul -Victor F,2017) .

- K. Kahnt (1906) insiste sur ces propriétés astringentes (Paul -Victor F,2017).
- W.Bohn(1927) le regarde comme un remarquable médicament nervin (Paul -Victor F,2017).
- H.Schulz (1929) lui attribue des propriétés anti congestives (Paul -Victor F,2017).
- Flamme (1935) rapporte en avoir obtenu les meilleurs résultats dans des diverses affections utérines, que l'abbé Séb.Kneipp et ses disciples le recommandent contre l'insuffisance hépatique et comme cholagogue (Paul -Victor F,2017).

### **5. Description :**

*Hypericum perforatum* ou millepertuis est une plante médicinale bien connue qui est utilisée depuis une décennie (Gadzovska-Simic S,2012).

Le millepertuis est une plante de la famille des Hypericacée avec des effets thérapeutiques confirmés sur les brûlures, les ecchymoses, les gonflements, l'anxiété, la dépression légère à modérée, antidépresseur, antiviral, cicatrisation des plaies, analgésique, hépato protecteur, antioxydant et antimicrobien (Kielan-Jaworowska R,2004, jakovljevicV,2000).

Le millepertuis officinal est une plante herbacées vivace de taille moyenne, un peu ligneuse a la base. (Michel P, 2017, Bernard B,2001, Clotilde B,2003, Paul -Victor F,2017, Benzie I.F.F.2011, Hobbs, C. 1998).

Ses fleurs sont nombreuses avec 5petales jaune d'or qui sont regroupées en corymbes fournis et dominant des tiges rigides et ramifiées, elles dégagent une odeur balsamique et leur gout est aromatique, amer et astringent (Michel P, 2017, Bernard B,2001, Clotilde B,2003, Paul -Victor F,2017, Benzie I.F.F.2011, Hobbs, C. 1998).

Les feuilles sont opposées, ovales, arrondies et ponctuées d'alvéoles transparentes (Michel P, 2017, Bernard B,2001, Clotilde B,2003, Paul -Victor F,2017, Benzie I.F.F.2011, Hobbs, C. 1998).

### **6. Etymologie du millepertuis :**

Le nom latin du millepertuis est *Hypericum perforatum*, selon la nomenclature scientifique binaire utilisée de nos jours (Garnier G. et al. 1961 et Bruneton J. 2009).

Pour le nom scientifique latin de la plante, *Hypericum* vient des mots grecs « hyper » (au-dessus) et « eikon » (image, statue). En effet, le millepertuis était utilisé à l'époque pour se protéger des pouvoirs maléfiques en suspendant la plante au-dessus des représentations de dieux d'où le nom vernaculaire également de « chasse diable » (Linde K.2009).

Quant à l'origine du mot *perforatum*, il vient de « perforer » et se réfère aux poches sécrétrices de la feuille leur donnant l'illusion par transparence, qu'elles sont trouées (Linde K.2009).

Une autre version étymologique existe, avec « hypo » qui signifie « sous » et « ereikè » qui signifie « bruyère » désignant le lieu où l'on trouve le millepertuis (Garnier G. et al. 1961 et Bruneton J. 2009).

En français, le « millepertuis » doit son appellation aux minuscules perforations foliaires donnant l'impression que les feuilles sont criblées quand on les regarde à la lumière. On notera que l'origine du mot « pertuis » vient du vieux français « pertuiser » qui signifie percer (Garnier G. et al. 1961 et Bruneton J. 2009).

### **7. Noms des espèces :**

Au moyen âge, le millepertuis était utilisé dans des rites d'exorcisme, où il était respiré par les possédés. Cet usage lui a valu le nom de « Fuga daemonum » autrement dit « fuite des démons » (Mulot M.A.1987).

D'autres nominations existent qui sont indiqués dans le tableau suivant :

**Tableau III : les différents noms vernaculaires de millepertuis.**

|                        | Les noms   | Références  |
|------------------------|--|---|
| <b>Arabe classique</b> | El-hamra -Mesmun- Meslikh<br>نبنة القديس يوحنا   | (Wikipédia)   |
| <b>Français</b>        | Millepertuis commun - Millepertuis perforé. -<br>Herbe à mille trous - Herbe de la Saint-Jean.-<br>Herbe percée - Herbe aux piqûres.<br>Chasse-diable, trascalan perforé. Trucheran jaune. | (Busser, C. 2005,<br>Garnier G. et al. 1961<br>et Bruneton J. 2009)                                     |
| <b>Anglais</b>         | Saint John's wort.<br>L'herbe de Klamath   | (Daovy A.2008,<br>Roussel M.2005,<br>Garnier G. et al. 1961<br>et Bruneton J. 2009,<br>Busser, C. 2005) |
| <b>Allemand</b>        | Johanniskraut- Hartheu.-Tupfel Harheu.<br>Jagdteufel.  | (Roussel M. 2005,<br>Garnier G. et al. 1961<br>et Bruneton J. 2009,<br>Busser, C. 2005)                 |

## 8. Description botanique :

Le Millepertuis perforé, Millepertuis commun ou Millepertuis officinal (*Hypericum perforatum L.*) est une plante herbacée vivace de la famille des Clusiacées selon la classification classique (ou des Hypéricacées selon la classification phylogénétique) (Engler, A. 1925, Davis, C.C. 2005, Gustafsson, M.H.G. 2002, Morel J-M. 2005).

### 9. La tige :

C'est une plante à tige dressée et qui mesure jusqu'à 80 centimètres de hauteur (Morel J-M. 2005).

La tige est pleine et robuste à section ronde. Elle est dressée, rameuse, cylindrique et glabre. Qui est munie de deux lignes saillantes et devienne rapidement ligneuse. Les deux côtes longitudinales permettent de distinguer cette plante des autres espèces du genre *Hypericum* (Clotilde B. 2003, Groupe PGP inc. Alain Rioux. 2005, Briese D. et al. 2000, Busser C. et E. 2005).



Figure 9 : Détail d'une tige du millepertuis. (Briese D. et al. 2000).

### 10. Les feuilles :

Les feuilles du millepertuis sont petites présentant des nombreux minuscules points translucides sur l'envers, visibles à contre-jour. Ces petits points translucides sont en réalité des glandes à huile qui rendent le limbe translucide (Clotilde B. 2003, Groupe PGP inc. Alain Rioux.2005, Daovy A .2008).

La couleur des feuilles est vert pâle, sessiles et opposées, de forme elliptique (Botineau M.2010).

Le revers des feuilles est parsemé de glandes noires qui sécrètent une substance odorante et volatile contenant de l'hypéricine (Botineau M.2010).

## Chapitre 2 : le millepertuis

---

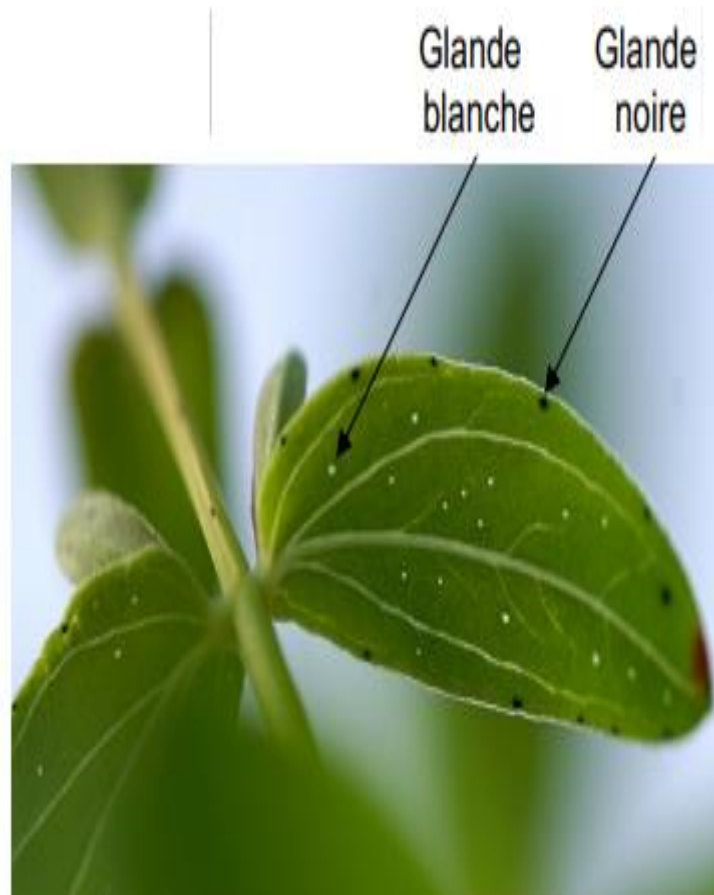
Les feuilles mesurent 1,5 à 3cm de longueur par 0,5 à 1,5cm de largeur, ovales à oblongues, non stipulées, à bord lisse et ponctuées de glandes noires sur les bords du limbe (Garnier G. et al. 1961 et Bruneton J. 2009).



**Figure 10 : Face feuille inférieure**



**Figure 11 : Face feuille supérieure.**



**Figure 12 : la feuille de millepertuis.**

### **11. Les fleurs :**

Les fleurs du millepertuis sont jaunes, brillantes et nombreuses. Elles ont cinq sépales et cinq pétales. Ces derniers ont des bords dentés et sont parsemés de glandes noires comme ses feuilles (Clotilde B.2003, Groupe PGP inc. Alain Rioux. 2005, Botineau M.2010).

Les fleurs ont de très nombreuses étamines réunies en faisceaux. Elles sont bisexuelles. Lorsqu'elles se fanent, elles prennent une couleur rouille (Groupe PGP inc. Alain Rioux. 2005).

Les bourgeons et les fleurs pressés entre les doigts laissent échapper un liquide rouge violet, l'hypéricine (Groupe PGP inc. Alain Rioux. 2005).

Les fleurs jaunes sont hermaphrodites de type 5. Elles sont regroupées en grappe colymbiforme au sommet de la tige principale ou des rameaux latéraux. Elles sont portées sur pédoncule court et glabre (Garnier G. et al. 1961 et Bruneton J. 2009).



**Figure 13 : la fleur de millepertuis.**

### **11.1. La corolle :**

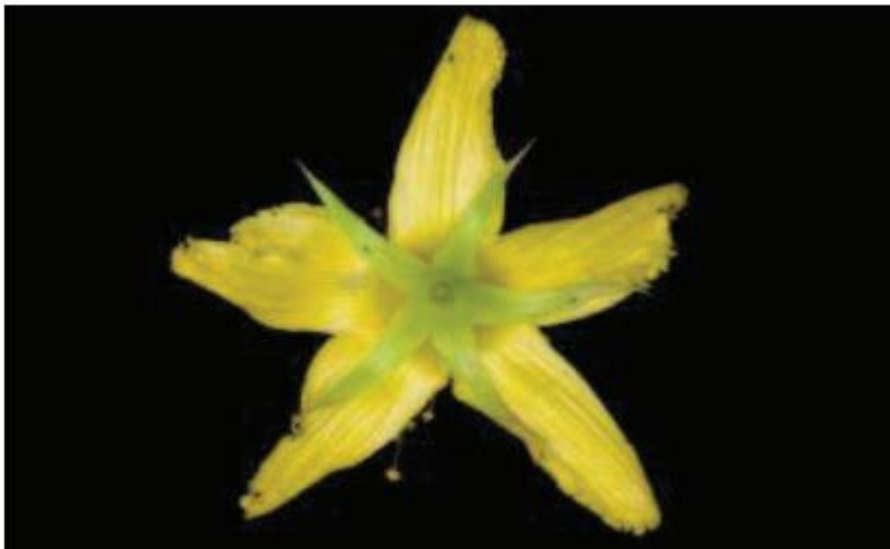
La corolle comporte 5 pétales jaunes, libres, dentés et qui sont trois fois plus grands que les sépales. Elles sont légèrement asymétriques et bordées de points glanduleux noirs. (Garnier G. et al. 1961 et Bruneton J. 2009, Botineau M.2010).



**Figure 14 : Corolle de la fleur de millepertuis.**

### **11.2. Le calice :**

Le calice comporte 5 sépales verts, libres, allongés, étalés et sont moins longs que la Corolle, avec des points noirs aussi (Garnier G. et al. 1961 et Bruneton J. 2009, Botineau M. 2010).



**Figure 15 : le Calice de la fleur de millepertuis.**

### **11.3. L'androcée :**

L'androcée ou bien l'appareil reproducteur mâle est polyadelphe contient jusqu'à 80 étamines soudées à la base en 3 faisceaux (Garnier G. et al. 196 et Bruneton J. 2009, Botineau M.2010).



### 11.4. Le Gynécée :

Le gynécée dit l'appareil reproducteur femelle est constitué de 3 carpelles chacun est surmontés par un style rouge foncé (Garnier G. et al. 1961 et Bruneton J. 2009, Botineau M.2010).

### 12. Le fruit :

Le fruit est brun et sec se forme de capsule ovoïde, s'ouvrant en 3 valves à maturité (capsule trilobulaire) et renferme une multitude de minuscules graines brunâtres de 1 mm de long cylindriques ou triangulaires, qui sont ponctuées longitudinalement (Botineau M.2010).



Figure 16 : les fruits de millepertuis.

### 13. Les graines :

Les graines sont exemptes d'albumen (Botineau M.2010, Clotilde B.2003).



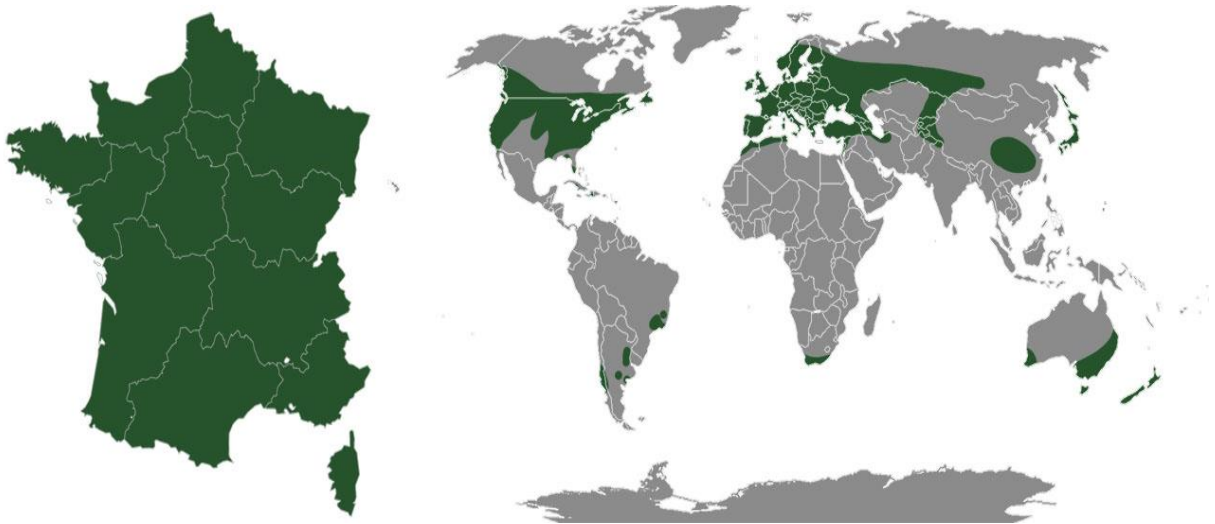
Figure 17 : les graines de millepertuis (Botineau M.2010).

### 14. Répartition géographique :

Le millepertuis est une plante herbacée vivace, robuste et pouvant atteindre jusqu'à 20 à 80 centimètres de hauteur. Elle est communément retrouvée en Europe, Asie, Afrique du Nord, Australie et en Amérique du Nord (Benzie I.F.F.2011).

On la trouve aisément en pleine floraison au début de l'été en lisière de bois, des fossés et chemins de fer, dans les prairies et champs en friche de l'Europe et d'Amérique du Nord (Benzie I.F.F.2011).

Le millepertuis affectionne les endroits ensoleillés et ouverts, dans des sols plutôt secs, souvent calcaires (Benzie I.F.F.2011).



**Figure 18 : la répartition géographique de *hypericum perforatum*. dans le monde. (Wikipédia)**

*Hypericum perforatum* pousse en montagne situées en climat tropical jusqu'à 1 600 mètres d'altitude (Daovy A.2008, Busser, C. 2005).

La plante St. John's wort est parfois cultivée en France, Allemagne et chil (Paul -Victor F.2017).

### 15. Floraison :

Le millepertuis fleurit de juin à septembre (Daovy A.2008).

La plante est en floraison aux alentours du solstice d'été, lors de la Saint Jean d'où son nom d'herbe de la Saint-Jean (Morel J-M. 2005).

### 16. Production et culture :

#### 16.1. Sources d'obtention :

*L'Hypericum perforatum* est cultivé dans de nombreuses zones tempérées du monde entier. (Morel J-M. 2005) Le millepertuis est largement récolté à l'état sauvage, sans avoir fait l'objet de culture (Iteipmai.1998).

#### 16.2. Sols :

Des sols neutres à légèrement acides sont le milieu favorable pour la culture d'*Hypericum perforatum* L. (Filière des plantes médicinales biologiques du Québec. 2007). Le millepertuis n'aime pas l'humidité, Il doit être cultivé dans des sols arides et ensoleillés (Iteipmai. 2000).

#### 16.3. Culture :

Le millepertuis est généralement planté pendant deux ans, car au-delà du rendement est réduit (Iteipmai.2000).

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, Iteipmai.2000).

##### 16.3.1. Installation de la culture :

Le millepertuis est implanté dans le sol par semis direct ou en pépinière puis repiqué pendant la première culture. Le taux de germination du millepertuis étant faible (15 à 56% à 20-25°C) et la graine doit être prétraité (Iteipmai.2000).

##### 16.3.2. 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 produite par la capsule (Iteipmai.2000).

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

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

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

### 16.3.3. Plantation :

La plantation a lieu vers les mois d'avril-mai. Le millepertuis doit avoir suffisamment d'espace pour s'épanouir et donner un maximum 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 de planter 50000 plants par hectare (Iteipmai.2000, Filière des plantes médicinales biologiques du Québec. 2007).

### 16.3.4. Irrigation des cultures :

Les cultures de millepertuis doivent être irriguer après un semis direct si le sol est sec et après chaque récolte. Un arrosage des plants est fait avant et après la plantation (Iteipmai.2000).

### 16.3.5. Récolte

La récolte de millepertuis a la floraison possédée alors une saveur amère, un peu astringente et un peu salée. Quand il est écrasé entre les doigte, il dégage une odeur aromatique et résineuse. Il vaut mieux ne pas attendre une floraison trop avancée (Paul -Victor F. 2017) .

Des sommités fleuries on fait des bouquets que l'on fait sécher le plus rapidement possible suspendus à des cordes ou étalés sur des claies. Si la dessiccation est bien menée, les fleurs conservent leur couleur ainsi que leur arôme et leur saveur, tandis que les feuilles restent insipides. Mais les fleurs se décolorent à leur tour et la plante prend une teinte brunâtre. L'herboristerie achète les somites séchés et les fleurs mondées (Paul -Victor F.2017).

## **Chapitre 3 : Composition chimique**

### 1. Composition chimique :

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

Le millepertuis renferme des dizaines de métabolites secondaires détectables et biologiquement actifs. Qui sont variable en concentration et en fonction de la qualité de la plante, de l'exposition solaire, de la période de cueillette ou du procédé de préparation et de traitement de l'échantillon végétal (Bruneton J.2002).

Les extraits d'*Hypericum perforatum* L sont généralement obtenus par extraction des sommités fleuries séchées avec des mélanges éthanol ou méthanol / eau et qui sont standardisés par chromatographie en phase liquide (CPL) en hypéricine (Bilia A.R. 2002).

Selon la pharmacopée européenne l'extrait sec quantifier de millepertuis doit contenir :

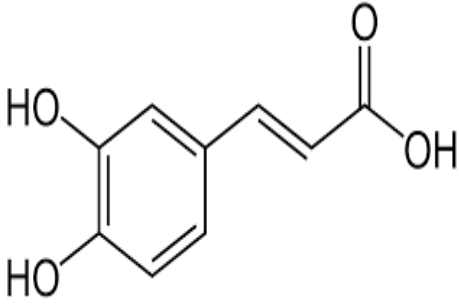
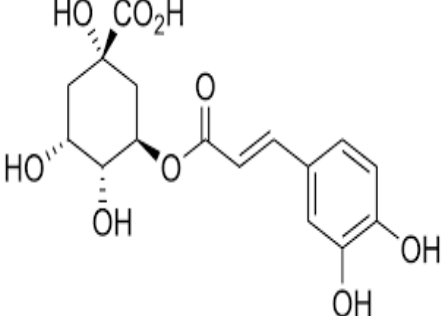
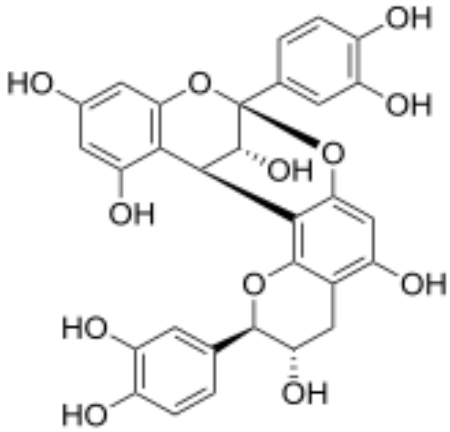
- 0,1 à 0,3% d'hypéricine totales (hypéricine et pseudohypéricine) exprimés en hypéricine ;
- 6% de flavonoïdes principalement en rutine ;
- 6% d'hyperforine au maximum (Pharmacopée Européenne. 2010).

#### 1.1. Composés phénoliques :

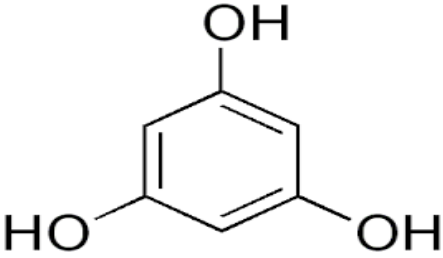
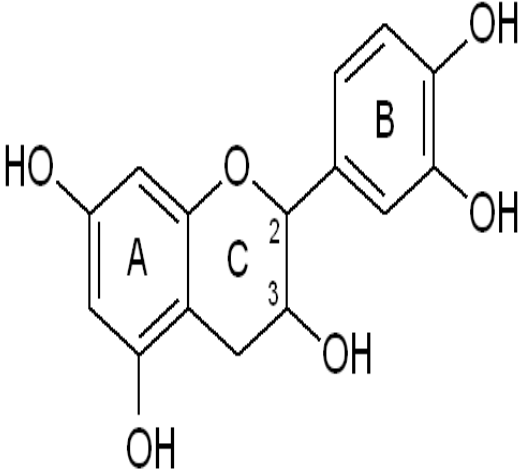
La plante est riche en composés phénoliques, elle contient :

- Des acides caféïques ;
- L'acide chlorogénique ;
- Des proanthocyanidols et des tanins ;
- Des dérivés prénylés du phloroglucinol. ;

**Tableau IV : les composés phénoliques de millepertuis (structure et localisation dans la plante).**

| Des flavonoïdes.<br>(Iteipmai. 1998 et Bruneton J. 1999)<br>Composé phénoliques | La structure chimique   | Localisation dans la plante   | Références  |
|---|---|---|---|
| Acides caféïques  |    | -L'acide caféïque se localisé dans parties aériennes et fleurs du millepertuis                    | (Iteipmai. 1998 et Greeson J.M.2001)                                    |
| Acide Chlorogénique   |  |   | (Iteipmai. 1998)  |
| Proanthocyanidols et des tanins   |  | - 6 à 15% de la plante fraîche sont des tanins.<br>-Ils sont présents dans les parties aériennes. | (Morel J-M. 2005, Iteipmai.1998, Bruneton J.2009, Paul -Victor F. 2017) |

## Chapitre 3 : Composition chimique

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| <p>Dérivés prénylés du phloroglucinol</p> |   | <p>-Les dérivés prénylés du phloroglucinol se concentrent à maturité dans les fleurs et les fruits murs.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'hyperforine (2 à 5%) ;</li> <li>- l'adhyperforine (0,2 à 1,8%) ;</li> <li>- l'hydroperoxycadiforine.</li> </ul>                                 | <p>(Benzie I.F.F. 2011, Morel J-M. 2005, Bilia A.R. 2002, Bruneton J. 2009 et Van Hellemont J. 1986)</p> |
| <p>Flavonoïdes</p>                        |  | <p>-Les flavonoïdes sont abondants dans les parties aériennes et représentent jusqu'à 4% de la masse sèche.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- On les trouve plus particulièrement dans les tiges (7% de la masse fraîche), dans les fleurs et feuilles (12% de la masse fraîche).</li> </ul> | <p>(Butterweck V. 2000 et Paul -Victor F. 2017)</p>  |

### 1.1.1. Flavonoïdes :

Les principaux flavonoïdes sont :

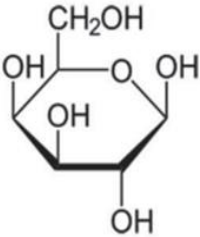
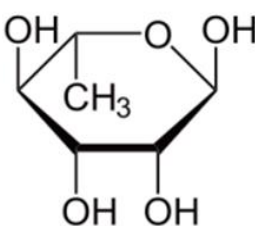
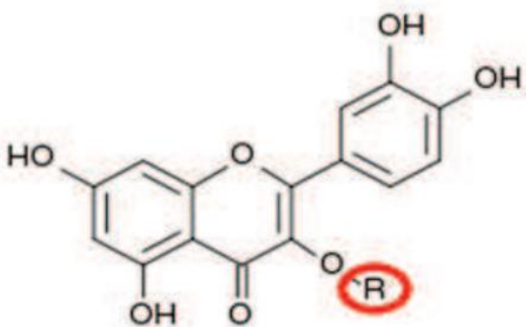
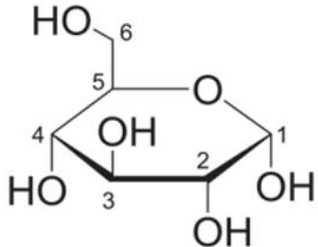
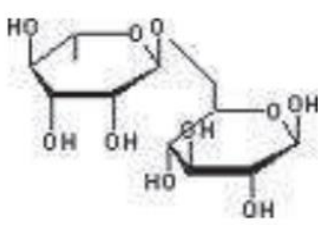
*Les hétérosides de la quercétine :*

- Hyperine (Hyperoside) 0,7% dans la plante fraîche ;
- Rutine (Rutoside) 0,3% dans la plante fraîche ;
- Quercitrine 0,3% et isoquercitrine 0,3.

Généralement, l'hyperoside et le rutoside sont les principaux flavonoïdes qui sont retrouvés dans la plante (Butterweck V. 2000 et Paul -Victor F. 2017).



Tableau V : Les différentes formules chimiques des flavonoïdes (Butterweck V. 2000).

| FLAVONOÏDES                                 |   |   |
|---|---|---|
| MOLECULES                                   | R   | FORMULE GENERALE  |
| <u>QUERCÉTINE</u>                           | H   |   |
| <u>HYPERINE</u> :<br>Hyperoside             |    |   |
| <u>QUERCITRINE</u> :<br>Quercitroside       |   |  |
| <u>ISOQUERCITRINE</u> :<br>isoquercitroside |  |   |
| <u>RUTINE</u> : rutoside                    |  |   |

R = Galactose : hypéroside

R = Rhamnose-(1→6) -- Glucose : rutine

R = Rhamnose : quercitrine

R = Glucose : isoquercitrine

**R** = Galactose : hypéroside

**R** = Rhamnose-(1→6) -- Glucose : rutine

**R** = Rhamnose : quercitrine

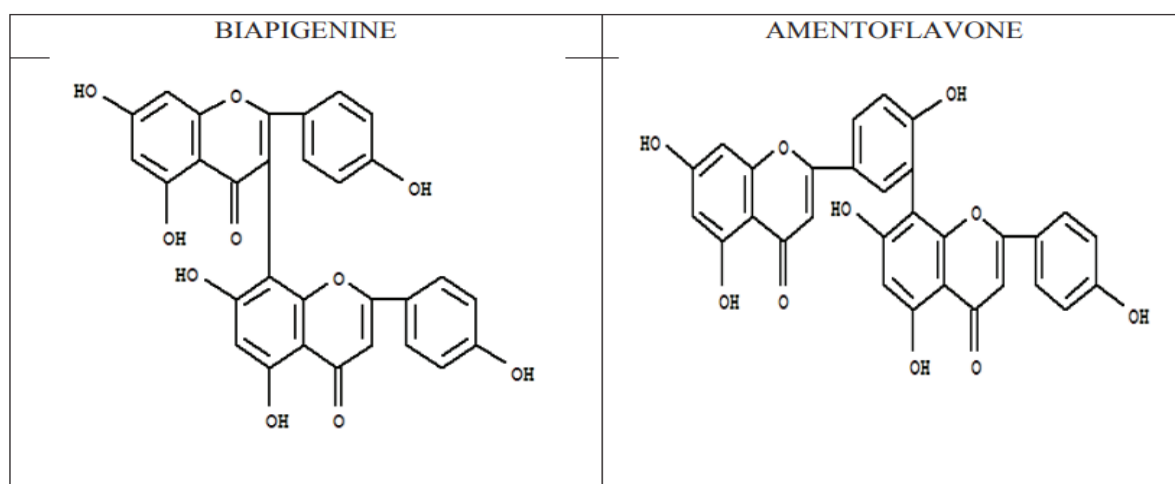
**R** = Glucose : isoquercitrine

### 1.1.2. Les biflavones :

Concentrées dans les fleurs

- C-3-C-8'' biapigenine (0,1 à 0,5% de la plante fraîche), biapigénine responsable de l'action anticancéreuse ;
- C-3'-C-8'' biapigenine ou amentoflavone (0,01 à 0,05% de la plante fraîche)  
L'amentoflavone qui a un effet sur la dépression, l'inflammation et hyperthermique (Ross J. 2013).

**Tableau VI : la structure chimique des biflavones (Butterweck V. 2000).**



Les flavonoïdes confèreraient à la plante des propriétés cholagogues, diurétiques et cicatrisantes. Ils exerceraient aussi une activité antidépressive par effet inhibiteur de la Mono Amine oxydase A (IMAO-A) et effet inhibiteur de la Catéchol O Méthyl Transférase (ICOMT) mais cette action antidépressive resterait trop faible en comparaison avec les dérivés du phloroglucinol (Butterweck V. 2000).

Dérivé polyprénylé du phloroglucinol :

Sont présents principalement dans les fleurs et dans les fruits où ils se concentrent à maturité (2 à 4 %). Il s'agit de l'hyperforine le chef de fil et de l'adhyperforine et dérivés (Daovy A.2008) .

### 1.1.3. Hyperforine :

Isolé du millepertuis (*Hypericum perforatum*, *Hypericaceae*) dont elle est l'un des composants principaux (2 à 4 % dans les feuilles et fleurs).

L'hyperforine est une molécule lipophile participe probablement, de façon prépondérante en synergie avec d'autres composés, aux propriétés antidépressives légères revendiquées pour le millepertuis. Il a été proposé qu'elle puisse agir en inhibant la recapture non spécifique de neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine) (Paul -Victor F.2017).

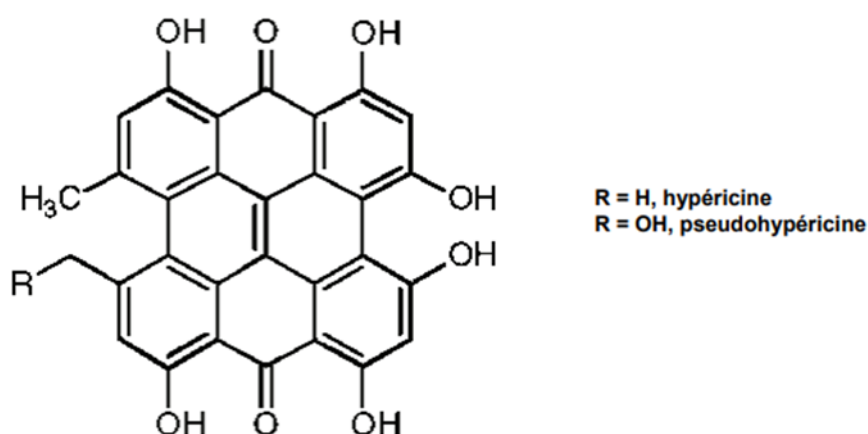
### 1.2. Naphtodianthrones :

Des naphthodianthrones (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) (Paul -Victor F. 2017, Morel J-M. 2005, Iteipmai. 1998, Bruneton J. 2002, Bruneton J. 2009 et Schey K.L.2000).

Leur concentration varie selon la partie de la plante considérée. Il s'agit de :

- L'hypéricine qui est biogénétiquement dérivée de l'émodol-anthrone se trouve dans la plante sèche ;
- La pseudohypéricine (la plante fraîche et aussi sèche) sa concentration serait 2 à 3 fois plus importante que celle de l'hypéricine ;
- La protohypéricine concentré dans la plante fraîche ;
- La pseudoprototypéricine se trouve dans la plante fraîche (Paul -Victor F. 2017, Morel J-M. 2005, Iteipmai. 1998, Bruneton J. (2002, Bruneton J.2009).

Ces molécules sont à l'origine de la coloration orangée-rouge vif des extraits obtenus sous l'action de la lumière (Paul -Victor F.2017, Morel J-M. 2005, Iteipmai.1998, Bruneton J. 2002 et Bruneton J. 2009).



**Figure 19 : Formule de l'hypericine et de la pseudohypericine (Busser, C. (2005).**

### 1.2.1. Hypericine :

Présente en faible quantité (<0,3 %) dans les feuilles et les fleurs du millepertuis (*Hypericum perforatum* L.). Selon l'altitude la concentration dans la plante du principe actif cicatrisant, l'hypericine est diminuée, elle passe de 0,6% dans les plantes poussant en plaine à 0,05% dans celles poussant en montagne (Busser, C. 2005 et Paul -Victor F.2017).

Son absorption et son passage de la barrière hématoencéphalique sont discutés et par conséquent son implication dans les propriétés antidépressives légères revendiquées pour le millepertuis est sujette à caution. L'hypericine est in vitro antibactérienne et antivirale elle est aussi photosensibilisante, cette propriété étant à l'origine d'une des précautions d'emploi du millepertuis (Paul -Victor F.2017).

### 1.3. Huile essentielle :

Le millepertuis contient une quarantaine de constituants identifiés d'huile essentielle. Il contient environ 0,6 à 3 millilitres d'huile essentielle par kilogramme de plante (Iteipmai. 1998).

L'huile essentielle contient principalement :

- Des hydrocarbures (2-méthyl-octane et les n-nonanes) ;
- Des alcools aliphatiques ;
- Des monoterpènes comme l' $\alpha$ -pinène ;
- Des triterpènes et des stérols (Iteipmai. 1998, Bruneton J. 2009, Gustafsson M.H.G. 2002).

*L'hypericum perforatum* présente des canaux sécréteurs dans les tiges et les racines, ainsi que des poches sécrétrices d'huile essentielle dans les feuilles et les fleurs, et les cuticule des fruits (Iteipmai.1998).

- Selon la période de floraison la teneur en huile essentielle est variée. En effet la partie aérienne fraîchement cueillie contient :(Iteipmai.1998).
  - Avant la floraison, 0,6‰ d'huile essentielle ;
  - Au début de la floraison,1,2‰ d'huile essentielle ;
  - À la fin de la floraison, 1,1‰ d'huile essentielle ;
  - Au début de la fructification 0,8‰ d'huile essentielle.
- Selon les parties de la plante la teneur en huile essentielle est variée aussi, en effet elle est de 1,0‰ dans les feuilles fraîches et de 2,2‰ dans les fruits (Iteipmai. 1998).

#### **1.4. Xanthones :**

Le millepertuis contient quelque trace de xanthones, il s'agit :

- La 1,3,6,7-tétrahydroxyxanthone qui se localise dans la tige ;
- La kielcorine en faible quantité se trouve dans les racines (Paul -Victor F. 2017, Morel J-M. 2005 et Bruneton J. 2009).

## **Chapitre 4 : Usages traditionnels**

*Hypericum perforatum* L ou millepertuis est un remède alternatif utilisé principalement contre la dépression, mais aussi contre les rhumatismes, la gastro-entérite, les maux de tête et les névralgies (Assiri et al., 2017).

L'*Hypericum* est utilisé traditionnellement comme plante médicinale.

Il figure dans la pharmacopée de nombreuses régions. En Europe, cette espèce est l'une des plus anciennes plantes médicinales. Les propriétés thérapeutiques du millepertuis ont été décrites pour la première fois par Hippocrate (médecine grecque). Les espèces de millepertuis ont été traditionnellement utilisées pour leurs effets astringents, antipyrétiques, diurétiques, analgésiques et, surtout, antidépresseurs (Galeotti, 2017).

L'*Hypericum perforatum* L a été largement utilisé dans différents systèmes de médecine traditionnelle, notamment la médecine traditionnelle chinoise, la médecine islamique ,turque , la médecine grecque .....

## Chapitre 4 : Usages traditionnels

**Tableau VII : usages traditionnels dans différents systèmes de médecine traditionnelle.**

| Différent systèmes de médecine traditionnelle                        | Partie de la plante utilisée   | Indications ( usage externe /interne)   | Les usages  | Références   |
|--|--|---|---|--|
| Médecine traditionnelle grecque                                      | Les sommités fleuris   | Usage externe : les huiles d'hypericum<br>Usage interne : extrait sec                                 | les morsures de serpent ou de reptile, les blessures superficielles, les brûlures et la sciatique , désinfecter les plaies et guérir les contusions .   | (Galeotti, 2017)<br>(Lyles et al., 2017)<br>(Nobakht et al., 2022) |
| Médecine traditionnelle chinoise                                     | La partie utilisée est constituée par les sommités fleuries séchées récoltées au début de la floraison | usage interne :<br>-teinture<br>-Poudre totale cryobroyées<br>Usage externe :<br>-l'huile d'hypericum | l'hématémèse, l'hémoptysie, la métrorragie, les menstruations irrégulières, l'hémorragie traumatique, la jaunisse, la mastite aiguë, le mal de gorge, l'infection des voies urinaires, le gonflement et la douleur de l'œil, la brûlure, l'arthrite rhumatismale. | (Ng et al., 2017)<br>(Nobakht et al., 2022)                        |
| Médecine traditionnelle islamique :<br>- Râzi (Rhazes)<br>- Ibn Sinâ | -Sommités fleuris<br>- graine de millepertuis<br>(Ibn Sina)  | Usage interne : tisane<br>Usages externes : l'huile de millepertuis combiné avec l'huile d'olive.     | Les effets diurétiques, antipyrétiques, antispasmodiques, antigoutteux et anti-hémorroïdaires<br>- les plaies infectieuses, les brûlures et les contusions.<br>- la sciatique   | (Nobakht et al., 2022)   |



## Chapitre 4 : Usages traditionnels

---

Au cours des 2000 dernières années, le millepertuis a été reconnu pour ses diverses propriétés médicinales par d'éminents auteurs médicaux et des guérisseurs populaires ; les principaux herboristes médicaux de ce l'antiquité, dont Hippocrate, Pline, Dioscure et Galien, ont écrit sur les propriétés médicinales du millepertuis, notant son utilisation comme cicatrisant, diurétique et antipaludéen (Butterweck, 2003).

Le millepertuis est réputé posséder des propriétés sédatives et astringentes, et a été utilisé traditionnellement pour le traitement de l'excitabilité, de la névralgie, de la fibrosite, de la sciatique, de la névrose ménopausique, de l'anxiété, de la dépression et comme tonique nerveux, ainsi que dans des préparations topiques pour le traitement des blessures (Queisnerova et al., 1976).

Le millepertuis est largement utilisé dans les produits à base de plantes ainsi que dans les préparations homéopathiques. La plante est également utilisée dans les aliments. Elle est classée par le Conseil de l'Europe comme une source naturelle d'arômes alimentaires (catégorie 5), avec des limites pour l'hypéricine et les xanthonés (Queisnerova et al., 1976).

En usage local, le millepertuis est utilisé pour le traitement des blessures, contusions, douleurs musculaires et brûlures.

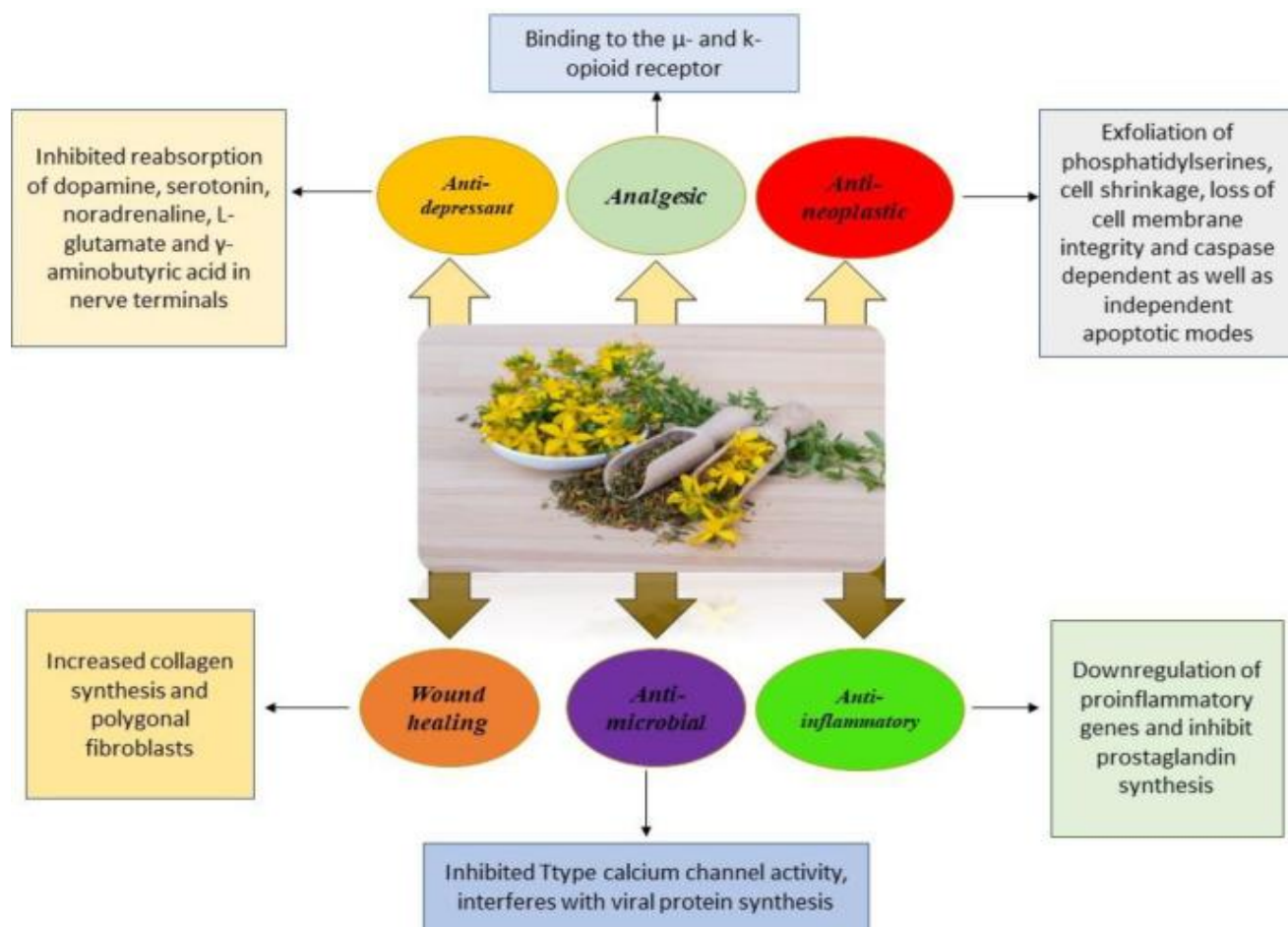


Figure 20 : les effets pharmacologiques de l'*Hypericum perforatum*

### 1. Efficacité d'*Hypericum perforatum* dans la dépression

#### 1.1. Parties de la plante utilisées

Sommités fleuries, principalement les fleurs et les jeunes feuilles entourant les inflorescences (Rammal et al., 2009) .

La partie utilisée est constituée par les sommités fleuries séchées récoltées au début de la floraison. Le millepertuis officinal (Pharmacopée européenne) contient au minimum 0,08% d'hypéricines totales, exprimées en hypéricine (Allais, 2008).

#### 1.2. Forme d'utilisation et posologie :

- Tisanes : laisser infuser 10 minutes 2g de sommités fleuries pour 150 ml . Prendre une tasse (150 ml) matin, midi et soir.
- Teinture : 25-30 gouttes matin, midi et soirs avant le repas.
- Extrait glycéринé de plante fraîche : 1 cuillère à café par jour.

- Extrait sec (nébulisât) : 300 mg, 3fois par jour ( à répartir en gélules), matin, midi et soir.
- En usage externe : l'huile d'hypericum obtenu par macération dans l'huile d'olive (25%) des fleurs est utilisé dans les inflammation cutanées , les coups et les brulures ( Jean Raynaud , 2005 ) .

### 1.3. Efficacité de l'*Hypericum perforatum* dans la dépression

L'*Hypericum perforatum* et ses fractions constitutives d'hypericine, d'hyperforine, et de polyphénols se sont révélés efficaces dans différents modèles in vitro de dépression (Schmidt & Butterweck, 2015).

Les essais cliniques réalisés avec des extraits de millepertuis se sont principalement concentrés sur ses effets chez les patients souffrant de dépression, bien que plusieurs études aient exploré son utilisation dans d'autres pathologies, notamment le trouble affectif saisonnier, l'insomnie, la fatigue chronique et le syndrome prémenstruel (Queisnerova et al., 1976).

#### 1.3.1. Dépression légère :

Plus de 50 essais contrôlés randomisés et plus de 15 études d'observation plus vastes ont étudié l'efficacité des extraits d'*Hypericum* dans le traitement des troubles dépressifs. Le premier essai a été publié en 1979 et, jusqu'au milieu des années 1990, environ 25 essais ont été publiés, qui ont été réalisés exclusivement dans les pays germanophones. Ces données ont été résumées dans un certain nombre de revues systématiques.

Un essai multicentrique randomisé, en double aveugle, a comparé deux extraits différents de millepertuis à un placebo chez 147 patients souffrant de dépression légère ou modérée . Les patients ont reçu un extrait de *millepertuis* de 300 mg ( contenant 0,5 % d'hyperforine), 300 mg ( contenant 5 % d'hyperforine), ou un placebo, trois fois par jour pendant 6 semaines. Les patients qui ont reçu l'extrait contenant 5 % d'hyperforine ont montré la plus grande réduction des scores de l'échelle de dépression par rapport aux valeurs de base. En outre, 49 % de ces patients ont été classés comme répondeurs au traitement (selon les critères reconnus), alors que 38,8 % et 32,7 % des patients ayant reçu l'extrait contenant 0,5 % d'hyperforine et le placebo, respectivement, ont été classés comme répondeurs (Queisnerova et al., 1976).

L'effet de l'*Hypericum perforatum* sur les changements comportementaux, la corticostérone, les niveaux de TNF- $\alpha$  et le métabolisme du tryptophane chez des rats ovariectomisés bilatéralement par rapport au 17 $\alpha$ -éthynylestradiol a été étudié.

Les résultats montrent que l'effet atténuant observé de l'HP sur le TNF- $\alpha$  et la corticostérone pourrait contribuer à son effet antidépresseur dans ce modèle animal par d'autres moyens que leurs effets sur la voie métabolique tryptophane-kynurénine (Rahimi & Kiani, 2016).

Dans des études utilisant le test de natation forcée chez le rat, un modèle expérimental de dépression, les extraits d'*Hypericum* ont induit une réduction significative de l'immobilité. L'une de ces études, qui portait sur un extrait sec d'*Hypericum* contenant 0,3 % d'hypericine et 3,8 % d'hyperforine, a indiqué que l'activité antidépressive pouvait être médiée par une interaction avec les récepteurs sigma et par une augmentation de la transmission sérotoninergique. L'hyperforine pure et l'extrait d'*Hypericum* ont également démontré une activité antidépressive dans un test de désespoir comportemental chez les rats (Queisnerova et al., 1976).

Son efficacité est supérieure à celle du placebo dans le traitement de la dépression ; il est aussi efficace que les antidépresseurs pharmaceutiques standard pour traiter la dépression ; et il a moins d'effets indésirables que les autres antidépresseurs (Schempp et al., 2000).

Une méta-analyse menée en 2016 et ayant fait la synthèse de 35 essais randomisés contrôlés portant sur 6993 patients a montré que le millepertuis était associé même efficacité entre les traitements de la dépression légère et modérée. Les patients recevant du millepertuis éprouvaient moins d'effets secondaires sur les systèmes gastro-intestinal et neurologique, ainsi que sur l'activité sexuelle et le fonctionnement psychique ( Philip Rouchotas, MSc, ND, et Dr Heidi Fritz, MA, ND , 2019) .

La relation entre l'amélioration clinique et la croyance des médecins concernant la thérapie assignée a été déterminée. Elle a montré que les médecins avaient tendance à deviner le placebo plus facilement que l'*Hypericum* ou la sertraline, et que leurs suppositions avaient tendance à favoriser les thérapies actives lorsque l'amélioration était plus robuste.

Les résultats montrent une association mais non une causalité, et méritent une étude plus approfondie (Holper & Hengartner, 2020).

En Allemagne, les extraits d'*Hypericum* sont autorisés et fréquemment utilisés pour le traitement des troubles dépressifs légers à modérés chez les adolescents (>12 ans) (Linde, 2009).

Une étude réalisée en Allemagne aussi 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).

Le profil antidépresseur de l'*Hypericum perforatum* est étroitement lié à celui des antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (Bukhari I, Dar A. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013) (Rahimi & Kiani, 2016).

Une récente étude de Capasso et coll cite plusieurs plantes médicinales traditionnelles réputées pour présenter des effets antidépresseurs comme *Corydalis bulbosa L.*, *Melissa officinalis L.*, *Artemisia vulgaris L.*, *Passiflora incarnata L.*, *Anagallis arvensis L.* ou encore *Hypericum perforatum L* ( Capasso F, Gaginella T, Grandolini G, Izzo A 2003) .

C'est en Allemagne que le millepertuis est prescrit de façon très importante comme antidépresseur par les médecins et c'est du reste dans ce pays que la plupart des études scientifiques portant sur cette plante ont été effectuées. Par exemple, selon un article publié en septembre 2000 dans le British Medical Journal, une étude en double aveugle montre que l'extrait de l'*Hypericum*, ZE 117, est aussi efficace pour combattre la dépression légère et modérée que l'imipramine chez 324 patients provenant de 40 cliniques externes d'Allemagne.

En Suisse, l'extrait de millepertuis est prescrit comme antidépresseur et sédatif. Les indications suivantes sont répertoriées : humeur dépressive, sautes d'humeur, nervosité, irritabilité, troubles du sommeil. Il est à noter qu'aucune étude clinique menée selon les critères actuels n'a établi l'efficacité des préparations d'extraits de millepertuis dans des indications autres que la dépression. À quelques exceptions près, des études contrôlées par placebo ont démontré que l'extrait de millepertuis est supérieur au placebo. Diverses méta-analyses ont par la suite confirmé la cohérence des effets du traitement au millepertuis (DeliniStula et al., 2002).

### 1.3.2. Dépression majeur

Quelques résultats suggèrent que le millepertuis est supérieur au placebo dans des auteurs le traitement de la dépression majeure. Il est aussi efficace et semble présenter moins d'effets secondaires que les antidépresseurs classiques (Fortanier et al., 2019).

- L'efficacité du millepertuis par rapport à la gestion traditionnelle de la dépression (ISRS et antidépresseurs tricycliques)

**Tableau VIII : Différences entre le millepertuis et les groupes d'antidépresseurs les plus courants (Canenguez Benitez et al., 2022).**

| <b>PARAMÈTRE</b>                    | <i>Millepertuis</i>   | <b>ANTIDÉPRESSEUR TRICYCLIQUE (TCA)</b>                             | <b>INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE (IRS)</b>   |
|-------------------------------------|---|---|---|
| Efficacité                          | Presque la même chose que les antidépresseurs classiques  | Traitement efficace de la dépression                                | Traitement de première intention de la dépression   |
| Sécurité                            | Comme les antidépresseurs classiques  | Utilisation sûre  | Utilisation sûre  |
| Effet indésirable le plus fréquent  | Moins que les antidépresseurs classiques  | Arythmie cardiaque  | Syndrome sérotoninergique   |
| Mécanisme d'action                  | L'inhibition de la recapture de la sérotonine par l'activité monoamine oxydase réduit la liaison GABA | Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine | Inhibition de la recapture de la sérotonine   |
| Coût                                | Faible  | Plus haut   | Haut  |
| Taux de symptômes de sevrage        | Faible  | Plus élevé que le millepertuis                                      | Plus élevé que le millepertuis  |
| Effets antidépresseurs à long terme | Données limitées  | Efficacité longue durée bien connue                                 | Efficacité longue durée bien connue   |
| Interactions médicamenteuses        | médicaments contre le VIH, ciclosporine, tacrolimus, digoxine, oxycodone, warfarine, etc.             | ISRS, anticholinergique, antihypertenseur, antihistaminique         | Les AINS, l'aspirine, la warfarine et tous les médicaments les médicaments qui augmentent la sérotonine, etc. |

Les ISRS ont été couramment utilisés pour traiter la dépression. Au fil des ans, en raison de leur profil d'effets secondaires collectif, le millepertuis a été étudié pour voir s'il pouvait avoir une efficacité comparable. Il est essentiel de préciser qu'avant de comparer l'efficacité du millepertuis à celle des ISRS, on a comparé son efficacité à celle d'un placebo. On a constaté une amélioration remarquable de son efficacité dans le trouble dépressif majeur par rapport au placebo .

De nombreuses études ont comparé le millepertuis à la fluoxétine. Il a été démontré que le millepertuis semble être plus efficace que la fluoxétine dans le traitement du trouble dépressif majeur. Il est important de noter que les études montrent que les antidépresseurs tricycliques ont une efficacité similaire à celle du millepertuis.

Cependant, en raison des effets secondaires importants des dépresseurs tricycliques, le millepertuis a été présenté comme une option plus sûre .Si l'efficacité est essentielle pour décider des options de traitement, le profil de sécurité joue un rôle crucial dans l'observance du patient et l'utilisation à long terme. Des études ont montré que le millepertuis a tendance à provoquer des effets indésirables dans une moindre mesure que les ISRS (Canenguez Benitez et al., 2022).

## 2. Mécanisme d'action

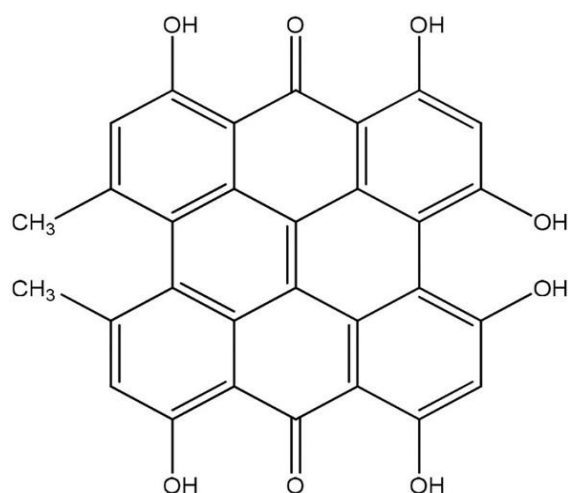
On sait peu de choses sur les mécanismes d'action exacts du millepertuis dans la dépression. Cependant, plusieurs mécanismes ont été suggérés comme étant impliqués dans les effets antidépresseurs de *l'Hypericum perforatum* et de ses principes actifs qui sont : l'hyperforine et l'hypericine.

Dans les sections suivantes, nous discuterons de ces mécanismes en détail.

### 2.1. Mécanisme d'action d'hypericine

Parmi les principales substances chimiques extraites de *l'Hypericum perforatum L* figure l'hypericine (Figure 22), une quinone polycyclique présente dans les fleurs et les feuilles de (0,03 % à 0,3 %) (Zobayed et al. 2006, Karioti et Bilia 2010, Zirak et al. 2019). L'hypericin est responsable de l'activité antidépressive du millepertuis car il inhibe les transporteurs qui recaptent la norépinéphrine, la sérotonine et la dopamine (Peron et al. 2013) (de Souza et al., 2022).





**Figure 21 : Structure chimique de l'hypericine**

Quelques caractéristiques de l'hypericine : (Huang et al., 2014).

- Une faible cytotoxicité ;
- Un puissant photosensibilisateur naturel qui s'applique à la thérapie photodynamique ;
- Une activité antivirale ;
- Une activité antitumorale ;
- L'inhibition de la monoamine oxydase (MAO) et de la dopamine ;
- Un effet chimio préventif ;
- Les naphthodianthrones hypericine et pseudohypericine sont présentes dans les fleurs et les feuilles de la substance médicamenteuse brute à des concentrations de 0,03 à 0,3 %.

• **Etudes cliniques de mécanisme d'action de l'hypericine :**

Les premières études biochimiques ont montré que l'hypericine est un inhibiteur de l'activité des MAO-A et MAO-B.

• **Inhibition des monoamines oxydases :**

Les monoamines oxydases (MAO) sont des enzymes contenant de la flavine adénine dinucléotide et situées dans tout le tissu cérébral, dans la membrane externe des mitochondries (Shih et al., 1999).

Il existe deux isozymes de l'enzyme, la monoamine oxydase A (MAO-A) et la MAO-B, qui interviennent dans la désamination oxydative des amines exogènes telles que la tyramine et la benzylamine, et des amines endogènes, y compris les neurotransmetteurs (Markoglou et al., 2004).

Il est maintenant clair que ces enzymes influencent les sentiments, l'humeur et le comportement des individus en modulant les concentrations de monoamines telles que la sérotonine (5-HT), la norépinéphrine (NA) et la dopamine (DA) dans le cerveau et les tissus périphériques (Shih et al., 1999).

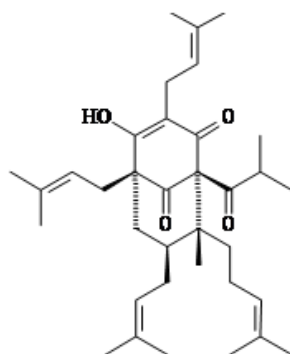
Les inhibiteurs sélectifs de la MAO-A sont fréquemment utilisés dans le traitement de la dépression et de l'anxiété que les inhibiteurs de la MAO-B, seuls ou associés à la L-Dopa, sont utiles dans le traitement des maladies d'Alzheimer's et de Parkinson's .L'inhibition des MAOs pourrait être un mécanisme potentiel responsable de l'action antidépressive du millepertuis. À cet égard,( Suzuki, Katsumata, Oya, Bladt et Wagner 1984) ont mené la première étude in vitro portant sur une possible action antidépressive des extraits de l'*Hypericum* et ont montré l'inhibition irréversible des MAO de type A et B par l'hypéricine (Suzuki et al., 1984).

Thiede et Walper (1994) ont observé une inhibition de 27% de l'activité MAO à des concentrations élevées d'hypéricine ( $10^{-3}$  mol/L) et d'extrait total de *Hypericum* ( $10^{-4}$  mol/L). D'autres chercheurs ont également observé une inhibition supérieure à 50% des deux types de MAO lors de l'utilisation d'extraits de *Hypericum* dans la gamme micromolaire ( $10^{-6}$  mol/L) (Müller, 1998) .

La phototoxicité, appelée hypéricisme, de l'hypéricine est également bien connue. Elle peut produire une irritation de la peau après une forte dose d'extrait de SJW combinée à une exposition à la lumière UV. D'autre part, elle est utilisée dans la thérapie photodynamique, une nouvelle modalité prometteuse pour le traitement du cancer. L'intérêt croissant pour l'hypericine en tant qu'agent anticancéreux clinique potentiel est apparu depuis que plusieurs études ont établi sa puissante activité antinéoplasique in vivo et in vitro lors de l'irradiation (Wurglics & Schubert-Zsilavec, 2006) .

### 2.2. Mécanisme d'action d'hyperforine

L'hyperforine est un dérivé acylphloroglucinol polyprénylé de l'*Hypericum perforatum* (millepertuis). Il présente une activité antidépressive par un nouveau mécanisme d'action, une activité antibiotique contre les bactéries gram-positives et une activité antitumorale in vivo (Beerhues, 2006) .



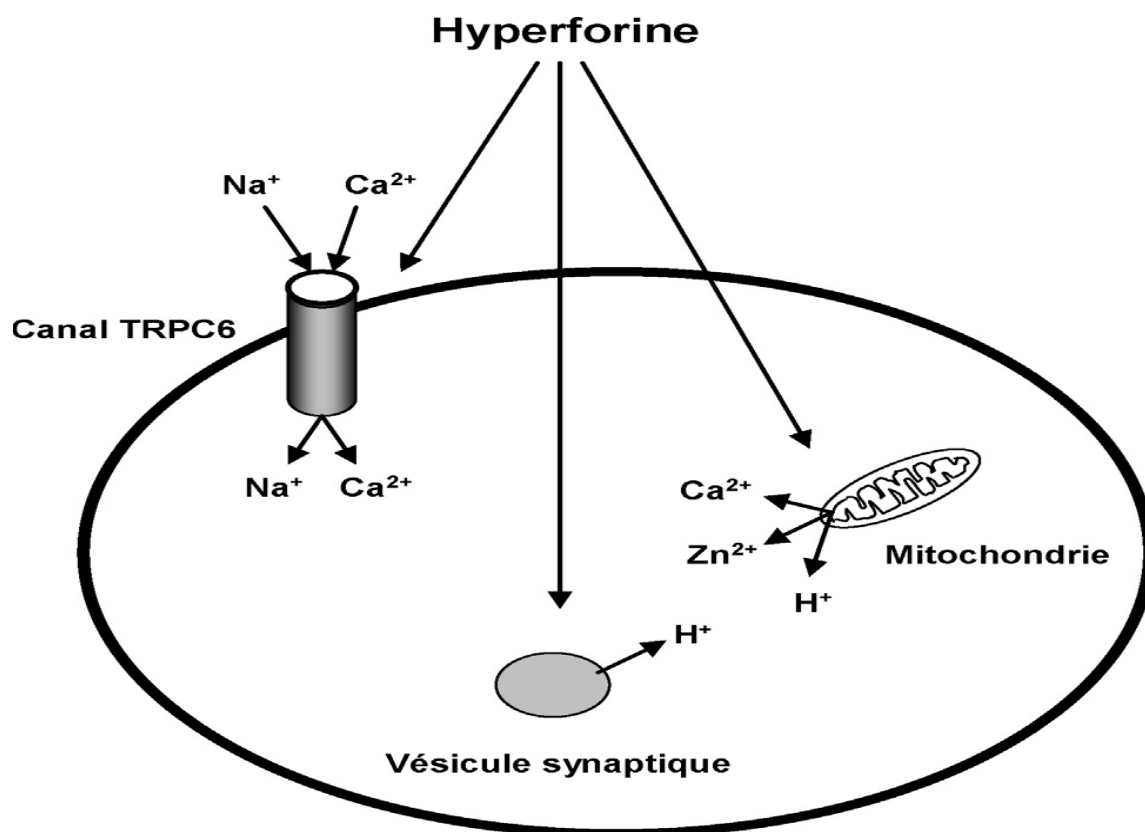
**Figure 22 : Hyperforine**

Caractéristique de l’hyperforine : (Medina et al., 2006)

- Est un composé facilement dégradable ;
- Instable dans les solvants organiques ;
- Un constituant lipophile majeur ;
- Effet antibactérien
- Effets anti-inflammatoires et pro-inflammatoires ;
- Effet antitumoral
- Effet anticarcinogène
- Effet antiprolifératif
- Effet proapoptotique
- Effets anti-invasifs et antimétastasiques
- Inhibiteur de la recapture synaptosomale

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 (DeliniStula et al., 2002) .

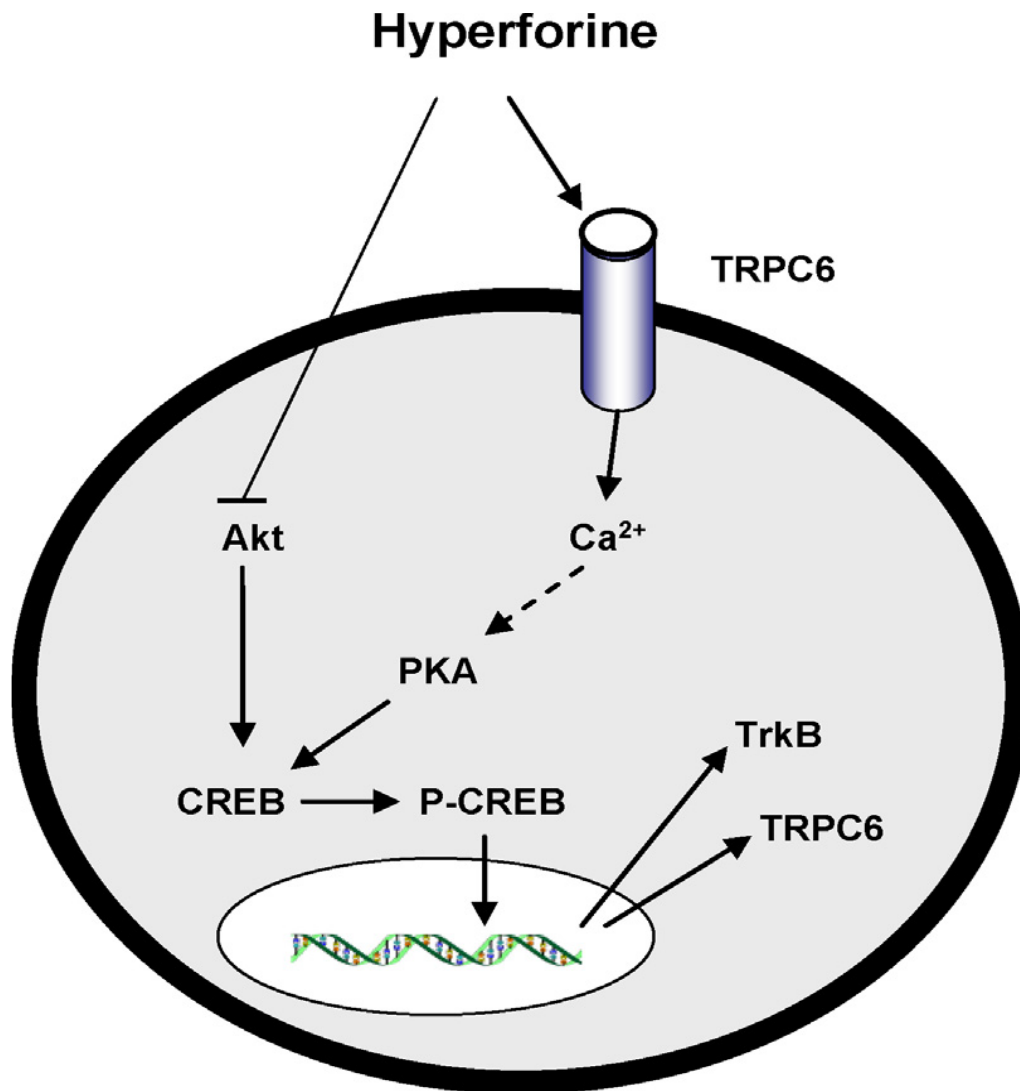
Son efficacité est supérieure à celle du placebo dans le traitement de la dépression ; il est aussi efficace que les antidépresseurs pharmaceutiques standard pour traiter la dépression ; et il a moins d’effets indésirables que les autres antidépresseurs (Schempp et al., 2000).



**Figure 23 : Schéma montrant les modifications de concentrations ioniques provoquées par l'hyperforine (Bouron & Lorrain, 2014).**

Elle active les canaux cationiques TRPC6 de la membrane plasmique. Cela s'accompagne d'une entrée d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Na}^+$ . Elle agit au niveau mitochondrial, induisant un changement du potentiel de membrane et provoquant la sortie de  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Zn}^{2+}$ . Cela n'a pas été démontré formellement mais puisque l'hyperforine a les mêmes effets qu'un protonophore comme le carbonyl cyanide 4-(trifluorométhoxy)phénylhydrazone (FCCP), elle doit très certainement induire la sortie d'ions  $\text{H}^+$  hors des mitochondries. Cela doit contribuer à l'acidification cytosolique de même que la sortie de protons hors des vésicules synaptiques provoquée par l'hyperforine.

Elle réduit le contenu vésiculaire en neurotransmetteurs, notamment la dopamine et la sérotonine, par dissipation du gradient de pH. Ces monoamines sortent passivement hors des vésicules dans le cytosol puis diffusent dans le milieu extracellulaire (Bouron & Lorrain, 2014).



**Figure 24 : Hyperforine et action antidépressive : effets cellulaires.**

Une administration chronique d'hyperforine s'accompagne d'une augmentation de l'expression des canaux TRPC6 et de TrkB, le récepteur du facteur neurotrophique BDNF. Ces processus sont contrôlés par une voie de signalisation impliquant les canaux TRPC6. Leur activation permet une entrée de Ca<sup>2+</sup> qui à son tour stimule indirectement via la protéine kinase A (PKA), la phosphorylation du facteur de transcription CREB est inhibé par l'hyperforine (Bouron & Lorrain, 2014) .

### 2.3. II.3. Autre effets des constituants :

- **Inhibition de la recapture synaptosomale des amines**

Les propriétés antidépressives du millepertuis sont plus probablement attribuées à l'effet inhibiteur sur la recapture synaptosomale de nombreux neurotransmetteurs (Nathan, 1999).

Plusieurs études *in vitro* ont montré que l'extrait d'*Hypericum* et, spécifiquement, l'hyperforine sont des inhibiteurs de la recapture synaptosomale de 5-HT, NA et DA .

De manière intéressante, contrairement à tous les autres antidépresseurs, le millepertuis a également des effets inhibiteurs clairs sur la recapture synaptosomale des neurotransmetteurs acides aminés acide gamma- aminobutyrique (GABA) et L-glutamate (Chatterjee et al., 1998).

De plus, les valeurs IC50 d'environ 0,05-0,10 µg/ml (5-HT, NA, DA et GABA) et d'environ 0,5 µg/ml (L-glutamate) ont été rapportées pour l'extrait d'*Hypericum*, suggérant une activité inhibitrice approximativement égale sur l'absorption synaptosomale des cinq neurotransmetteurs (Zirak et al., 2019).

- **Recapture des neurotransmetteurs**

Un extrait de CO2 enrichi en hyperforine ainsi que l'hyperforine pure ont inhibé les réponses induites par la sérotonine et la recapture des neurotransmetteurs *in vitro* . L'hyperforine et l'adhyperforine étaient capables d'inhiber la recapture de la sérotonine (5-HT), de la noradrénaline (NE), de la dopamine (DA) et/ou de la choline avec une puissance comparable ou même supérieure à celle des inhibiteurs conventionnels de la 5-HT et de la NE et des antidépresseurs synthétiques . Cependant, l'effet n'a été confirmé qu'à des concentrations micromolaires .(Butterweck & Schmidt, 2007)(Zirak et al., 2019).

Les premières études biochimiques ont montré que le millepertuis c'est un inhibiteur de l'activité des monoamines oxydases A et B, mais aussi il inhibe l'absorption synaptosomale de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline (norépine- phrine) avec une affinité à peu près équivalente. Cependant, d'autres essais de liaison *in vitro* réalisés avec l'extrait de millepertuis ont montré une affinité significative pour les récepteurs de l'adénosine, du GABAA, du GABAB et du glutamate. *In vivo*, l'extrait de millepertuis entraîne une diminution des récepteurs β-adrénergiques et une augmentation des récepteurs 5-HT2 de la sérotonine dans le cortex frontal du rat, ainsi que des modifications des concentrations de neurotransmetteurs dans les zones cérébrales impliquées dans la dépression. Dans des études utilisant le test de la

nage forcée chez le rat, un modèle animal de la dépression, les extraits de millepertuis ont induit une réduction significative de l'immobilité (Butterweck, 2003) .

### 3. Interactions médicamenteuses

Bien que le millepertuis soit utilisé depuis de nombreuses années, ce n'est qu'à la fin des années 1990 que sont apparus des publications sur des cas d'interactions avec des médicaments parmi lesquels certains antidépresseurs, les immunosuppresseurs (ciclosporine), les AntiVitamines K (AVK) (warfarine) ou encore des anti-rétroviraux. Les extraits d'*Hypericum* sont des activateurs puissants de l'enzyme cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et son administration à long terme peut conduire à la diminution de l'efficacité clinique nécessitant d'augmenter les dosages pour les médicaments métabolisés par le cytochrome CYP 3A4. Cette enzyme joue un rôle important dans la métabolisation d'un grand nombre de médicaments. En outre, l'*Hypericum* peut également augmenter l'activité de la glycoprotéine P une ATPase-dépendante (adénosine triphosphate) transporteur de médicament responsable de l'augmentation de l'élimination des médicaments .

Des extraits de millepertuis riches en hyperforine favorisent le métabolisme de nombreux médicaments . Ils empêchent également le transport de substrats Pgp, tels que l'absorption de la digoxine de l'intestin dans le sang.

Étant donné que de nombreux stéroïdes sont métabolisés par le CYP3A4, il existe un risque de saignement, voire de grossesse, en cas de contraception hormonale avec par exemple éthinyloestradiol ou désogestrel (tab. 2).

A propos d'*Hypericum Sandoz*®, différentes comédications sont répertoriées comme contre-indications: certains immunosuppresseurs (par ex. ciclosporine, tacrolimus ou sirolimus), des anti-VIH du groupe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI; par ex. la névirapine), des inhibiteurs de la protéinase (p.ex. indinavir), certains cytostatiques (p. ex. imatinib, irinotecan) et des anti-anticoagulants oraux coumariniques (Baumann, n.d.) .

Chez les patients traités par la méthadone, un traitement antidépresseur concomitant par le *millepertuis* a entraîné non seulement une diminution de ses concentrations plasmatiques, mais aussi des symptômes de sevrage qui n'ont cessé qu'après l'interruption de la prise de millepertuis (Baumann, n.d.) .

L'esketamine vient d'être introduite en Suisse en tant qu'antidépresseur adjuvant chez les patients dépressifs résistants au traitement. Comme elle est dégradée par le CYP3A4, il n'est pas étonnant que l'hypericum riche en hyperforine diminue ses concentrations plasmatiques de moitié environ. On peut supposer que ce ne sera pas le cas avec le millepertuis pauvre en hyperforine (Baumann, n.d.).

- **Action sur le CYP3A4**

Le CYP3A4 fait partie de la super-famille d'enzymes du cytochrome P450. Ce sont des mono-oxygénases qui catalysent de nombreuses réactions permettant le métabolisme des médicaments, ainsi que la synthèse du cholestérol, des stéroïdes et d'autres lipides (Wikipédia).

Les médicaments peuvent agir comme des inhibiteurs ou des inducteurs des CYP, entraînant une modification de la clairance d'un second médicament. Des études animales ainsi que des études précliniques et cliniques suggèrent que le SJW peut moduler l'activité des CYP. En utilisant des médicaments sondes bien connus (par exemple, l'alprazolam et le midazolam pour le CYP3A4, la caféine pour le CYP1A2, la chlorzoxazone pour le CYP2E1, le dextrométhorphan et la débrisoquine pour le CYP2D6, le tolbutamide pour le CYP2C9 et l'oméprazole pour le CYP2C19) (Borrelli & Izzo, 2009).

Le métabolisme du substrat endogène CYP3A4 hydrocortisone, est significativement induit après 14 jours de traitement par des doses quotidiennes de millepertuis de 900 mg dans quatre études et de millepertuis de 1800 mg dans une autre étude.

D'autres preuves de l'induction significative du CYP3A4 par le millepertuis proviennent d'études utilisant le midazolam comme substrat modèle. Alors qu'une dose unique de millepertuis n'a pas modifié la pharmacocinétique du midazolam, l'administration répétée de millepertuis à raison de 900 mg/jour pendant 10 à 60 jours a systématiquement entraîné des modifications des paramètres pharmacocinétiques journaliers représentant une induction pertinente du CYP3A4 (Mannel, 2004).

- **Action sur la glycoprotéine P**

La glycoprotéine P, l'un des transporteurs transmembranaires les plus importants chez l'homme, est codée par le gène ABCB1/MDR1. La glycoprotéine P est localisée sur la surface apicale des cellules épithéliales intestinales, des canaux biliaires et du foie. des cellules épithéliales intestinales, des canalicules biliaires, des cellules tubulaires rénaux et du placenta,



ainsi que sur la surface luminale des cellules endothéliales capillaires dans le cerveau et les testicules. La localisation spécifique de la glycoprotéine P suggère un rôle actif dans l'élimination et l'absorption des médicaments (Borrelli & Izzo, 2009).

C'est une glycoprotéine plasmatique de 170 kDa codée par le gène humain MDR1 (Zhou et al., 2004)

Des preuves directes de l'induction de la glycoprotéine P par le millepertuis in vivo sont fournies par les résultats d'un prétraitement à long terme qui a augmenté l'expression de la MDR1 dans l'intestin du rat (Durr et al., 2000) ainsi que dans les lymphocytes du sang périphérique humain (Zhou et al., 2004).

Il a été démontré que le millepertuis réduisait la concentration plasmatique des substrats bien connus de la glycoprotéine P, y compris la digoxine, la fexofénadine et le talinolol. L'effet sur les substrats de la cible a été associé à une augmentation de l'ARNm MDR1 ainsi que des niveaux de P-glycoprotéine dans la muqueuse intestinale humaine (Borrelli & Izzo, 2009).

### 3.1. Les principales interactions

Le millepertuis présente deux types d'interactions principales :

- Interactions pharmacodynamiques : par la potentialisation de l'effet des autres antidépresseurs et antimigraineux (triptans) et induire un syndrome sérotoninergique (agitation, tremblement, sueur, etc.). Il ne faut donc en aucun cas l'associer avec un autre antidépresseur (notamment les ISRS) .
- Interactions pharmacocinétiques : Il peut accélérer le métabolisme via la voie des cytochromes, de certains médicaments provoquant ainsi la réduction de leur efficacité.

**Tableau IX : Tableau des interactions recensées ou soupçonnées entre les médicaments de prescription et le Millepertuis.**

| Médicament(s) avec interaction   | Caractéristiques de l'interaction   | Recommandations   |
|--|---|---|
| Inhibiteurs de la protéase du VIH-1 (p. ex. indinavir, ritonavir, saquinavir)                      | Concentrations plasmatiques réduites lorsque le médicament est administré en association avec le MP. On pourrait sans doute généraliser cet effet à d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH-1. Perte potentielle de la suppression du VIH et développement d'une résistance aux médicaments. | Utilisation combinée non recommandée. Les patients qui prennent déjà ces médicaments en association avec le MP devraient cesser de prendre ce dernier et leur charge virale d'ARN devrait être mesurée.   |
| Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH (p. ex. delavirdine, névirapine) | En théorie, il pourrait y avoir des interactions avec le MP, ces groupes étant métabolisés de la même manière que les inhibiteurs de la protéase.   | Utilisation combinée non recommandée. Les patients qui prennent déjà ces médicaments avec le MP devraient cesser de prendre ce dernier et leur charge virale d'ARN devrait être mesurée.  |
| Digoxine   | Concentrations plasmatiques réduites lorsque le médicament est administré en association avec le MP. Pourrait diminuer l'effet inotrope dans l'insuffisance cardiaque ou le contrôle de la fréquence cardiaque dans la fibrillation auriculaire ou le flutter.                                  | Utilisation combinée non recommandée. Il faudrait surveiller les concentrations plasmatiques de digoxine chez les patients qui prennent déjà ce médicament en association avec le MP, et envisager d'ajuster la posologie s'ils cessent de prendre du MP.             |
| Cyclosporine   | Rapports de cas faisant état d'une diminution des concentrations plasmatiques de cyclosporine et de rejets aigus de greffon lorsque le médicament est administré en association avec le MP.   | Utilisation combinée non recommandée. Il faudrait surveiller les concentrations plasmatiques de cyclosporine chez les patients qui prennent déjà cet immunosuppresseur en association avec le MP, et envisager d'ajuster la posologie s'ils cessent de prendre du MP. |

## Chapitre 4 : Usages traditionnels

|   |   |   |
|---|---|---|
| Warfarine   | Rapports de cas faisant état d'une diminution de l'effet anticoagulant et d'une augmentation des besoins en warfarine lorsque le médicament est administré en association avec le MP. | Utilisation combinée non recommandée. Il faudrait surveiller les concentrations plasmatiques de warfarine chez les patients qui prennent déjà cet anticoagulant en association avec le MP, et envisager d'ajuster la posologie s'ils cessent de prendre du MP.                  |
| Théophylline (antiasthmatique)  | diminution de la concentration plasmatique du médicament et de la nécessité d'augmenter la posologie.   | Utilisation combinée non recommandée. Il faudrait surveiller les concentrations plasmatiques de théophylline chez les patients qui prennent déjà ce médicament en association avec le millepertuis et envisager d'ajuster la posologie s'ils cessent de prendre du millepertuis |
| Contraceptifs oraux   | Rapports de cas faisant état de métrorragies. Risque théorique de grossesse non désirée.  | Utilisation combinée non recommandée.   |
| Antidépresseurs (p. ex. inhibiteurs sélectifs de la réabsorption de la sérotonine, néfazodone, trazodone) | Rapports de cas faisant état d'une gamme d'effets indésirables dite « syndrome sérotoninergique » lorsque le médicament est utilisé en association avec le MP.                        | Utilisation combinée non recommandée. Il faudrait envisager d'interrompre la prise de MP chez les patients qui prennent déjà des antidépresseurs classiques en association avec le MP.  |
| Médicaments antiépileptiques (p. ex. phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital)                            | En théorie, il pourrait y avoir interaction. La diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments pourrait accroître les risques de crises.                               | Utilisation combinée non recommandée. Il faudrait surveiller les concentrations plasmatiques des antiépileptiques chez les patients qui prennent déjà ces médicaments en association avec le MP, et envisager d'ajuster la posologie s'ils cessent de prendre du MP.            |

Parmi les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec le Millepertuis :

### 3.1.1. Les antidépresseurs

On a aussi signalé que le millepertuis inhibait la réabsorption neuronale de la sérotonine et de certains autres neurotransmetteurs dans le cerveau. En effet, les patients qui prennent ce produit à base de plante conjointement à des antidépresseurs prescrits qui élèvent également la disponibilité de la sérotonine dans le cerveau sont parfois victimes d'un ensemble d'effets indésirables (nausées, vomissements, fièvre, étourdissements, tremblements, maux de tête, etc.) décrit comme le « syndrome sérotoninergique ». Des rapports de cas décrivant l'occurrence de ce « syndrome sérotoninergique » chez des patients qui prenaient du millepertuis conjointement à certains antidépresseurs de prescription, comme des inhibiteurs sélectifs de la réabsorption de la sérotonine et néfazodone, ont été publiés (*Alimentaire Le Millepertuis*, 2001) (Zhou et al., 2004).

### 3.1.2. Médicaments chimiothérapeutiques

Le docétaxel et l'imatinib sont métabolisés par des cytochromes hépatiques tels que le CYP3A. Leurs concentrations plasmatiques et leur efficacité pourraient être diminuées en cas d'administration concomitante de millepertuis, ce qui entraînerait l'échec du traitement chez les patients cancéreux (Nobakht et al., 2022) (Mannel, 2004).

L'irinotécan (CPT-11) est un puissant inhibiteur de l'ADN topoisomérase I utilisé dans le traitement du cancer colorectal et du cancer du poumon avancés, donnant une réponse objective chez environ 20 % des patients traités (Canal et al., 1996 ; Gupta et al., 1997 ; Kudoh et al., 1998). Dans une étude croisée randomisée, impliquant cinq patients atteints de cancer, il a été constaté que le traitement au millepertuis (900 mg/jour, par voie orale) pendant 18 jours réduisait de 42 % les taux plasmatiques du métabolite actif SN-38 de l'irinotécan (Mathijssen et al., 2002). Cette baisse s'accompagne d'une diminution de la myélosuppression.

Ces résultats indiquent que les patients traités à l'irinotécan devraient s'abstenir de prendre du millepertuis (Zhou et al., 2004).

### 3.1.3. Agents anti-VIH

La concomitance du Millepertuis avec des médicaments antirétroviraux est très possible chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Di et al., 2008).

Tous les inhibiteurs de la protéase du VIH partagent les mêmes voies de biotransformation : dégradation par le CYP3A4, mais ils ne sont probablement pas transportés par la P-glycoprotéine. Des interactions cliniques significatives du millepertuis ont été démontrées avec l'indinavir et avec le névirapine. Les risques graves d'interactions ne peuvent être évalués qu'indirectement et tardivement par des marqueurs de substitution (charge virale du VIH, numération des cellules CD4+) et, enfin, la modification de la dose des inhibiteurs de la protéase serait très coûteuse. L'utilisation concomitante du millepertuis et de ces médicaments devrait donc être limitée (Mannel, 2004).

### 3.1.4. Statines

Plusieurs études cliniques ont signalé que l'efficacité des médicaments hypolipémiants tels que l'atorvastatine, la simvastatine et la rosuvastatine en cas d'utilisation concomitante avec le SJW pouvait être diminuée. L'augmentation du cholestérol total et du cholestérol LDL fait partie des mécanismes proposés pour les interactions entre le Millepertuis et les statines . En général, il est recommandé aux patients d'éviter de consommer en même temps de l'eau de Seltz et des médicaments hypolipémiants (Nobakht et al., 2022) .

#### Les immunosuppresseurs

L'importance des interactions entre le Millepertuis et les immunosuppresseurs est particulièrement pertinente dans le cas des transplantés cardiaques, rénaux, hépatiques stabilisés par la ciclosporine ou le tacrolimus où de graves conséquences ont eu lieu. 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 et le tacrolimus pourraient être dus à l'induction du CYP 3A4 et à l'induction de la glycoprotéine P (Borrelli & Izzo, 2009).

Une diminution des concentrations sanguines de ciclosporine et un rejet de greffe ont été observés pendant le traitement par le millepertuis dans tous les cas signalés. Certains des patients se sont rétablis spontanément après l'arrêt du Millepertuis , tandis que d'autres ont dû suivre un traitement immunosuppresseur supplémentaire. La diminution des taux de ciclosporine a varié de 25 % à 62 % dans les 3 à 4 semaines suivant le début du traitement par le millepertuis (Di et al., 2008) .

### 3.1.5. Les contraceptifs hormonaux :

L'interaction du Millepertuis avec la pilule contraceptive orale, présente un intérêt clinique. Wentworth a étudié les concentrations d'éthinylestradiol et de noréthindrone après la prise du contraceptif oral "Ortho-Novum 1/35. L'utilisation concomitante de millepertuis (à raison de 2,7 mg d'hyperforine par jour) a été associée à une augmentation significative de la clairance orale de la noréthindrone et à une réduction significative de la demi-vie de l'éthinylestradiol (Vlachojannis et al., 2011) (Hall et al., 2003).

Des saignements intermittents sont survenus chez 7 des 12 femmes ayant consommé du Millepertuis, contre seulement 2 des 12 femmes du groupe témoin . Le métabolisme de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone induit par le millepertuis est compatible avec une activité accrue du CYP3A. Cependant, la conclusion selon laquelle les femmes prenant des contraceptifs oraux doivent être informées qu'elles doivent s'attendre à des saignements intermittents et qu'elles doivent envisager d'utiliser une méthode contraceptive de barrière lorsqu'elles consomment du *Millepertuis* n'est peut-être pas applicable à l'ensemble de la population (Vlachojannis et al., 2011).

L'apparition de saignements irréguliers lors de la co-administration de Millepertuis semble être vérifiée par des rapports fréquents aux autorités pharmaceutiques et par des incidences significativement accrues dans deux études d'interaction. Cependant, aucun signe hormonal d'ovulation n'a été observé (estradiol, progestérone, FSH, LH inchangés) (Mannel, 2004)(Berry-Bibee et al., 2016).

### 3.1.6. Les anticoagulants

L'anticoagulant warfarine a un index thérapeutique étroit et représente le médicament le plus étudié en ce qui concerne les interactions médicamenteuses. L'anticoagulant existe sous deux formes, la warfarine R étant métabolisée principalement par CYP1A2 et CYP3A4 et la warfarin,S qui est plus puissante, principalement par le CYP2C19A. Un essai clinique réalisé sur 12 sujets masculins en bonne santé a montré que le Millepertuis induisait de manière significative la clairance apparente de la S-warfarine et de la R-warfarine, ce qui, à son tour, a entraîné une réduction significative de l'effet pharmacologique (Borrelli & Izzo, 2009).

### 3.1.7. Médicaments cardiovasculaires

Le glycoside cardiaque digoxine est peu métabolisé par le foie et l'intestin. Elle est largement utilisée comme substrat de la sonde P-gp et possède un index thérapeutique étroit. Une étude en simple aveugle, chez des sujets sains, a montré que la C<sub>max</sub> et l'AUC de la digoxine étaient significativement réduites par un traitement de 10 jours de millepertuis. La pharmacocinétique de la digoxine n'a pas été modifiée après une seule dose de *Millepertuis* ; cependant, on pense que la modification de la pharmacocinétique de la digoxine après un traitement à doses multiples par millepertuis est due à l'induction de la P-gp intestinale, qui réduit l'absorption de la digoxine. L'élimination de la digoxine n'a pas été affectée (Di et al., 2008).

### 3.1.8. Grossesse et allaitement :

On a rapporté le cas d'une femme de 38 ans qui a commencé à prendre du millepertuis à raison de 900 mg jour<sup>-1</sup> à sa 24<sup>e</sup> semaine de grossesse, la dernière dose ayant été prise 24 heures avant l'accouchement (Grush et al 1998).

La grossesse s'est déroulée sans problème, à l'exception de l'apparition tardive d'une thrombocytopénie. Un autre rapport décrit une femme de 43 ans qui a arrêté la fluoxétine et le méthylphénidate lorsqu'elle est devenue enceinte et a commencé à prendre 900 mg de Millepertuis par jour. Le rapport ne mentionne pas l'issue de la grossesse (Grush et al 1998), mais on suppose que si des effets indésirables s'étaient produits, ils auraient été mentionnés. Une légère activité utéro tonique in vitro chez le cobaye et le lapin a été rapportée pour un extrait aqueux brut de millepertuis (Rahimi & Kiani, 2016)(Queisnerova et al., 1976).

## 3.2. Le statut de médicament et le conseil à l'officine

### 3.2.1. Statut de médicament

Il existe 5 spécialités pharmaceutiques à base d'extrait de Millepertuis avec autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : (Mathieu et al., 2011)

- ARKOGELULE SMILLEPERTUIS®
- ELUSANES MILLEPERTUIS®
- MILDAC®
- PROCALMIL®
- PROSOFT®

Il est extrêmement difficile d'avoir une vue d'ensemble des produits à base de millepertuis disponibles dans les différents pays et de leur fréquence d'utilisation. Dans la plupart des pays, les produits à base de millepertuis sont commercialisés sous forme de compléments alimentaires, la plupart étaient des extraits secs et disponibles sous forme de capsule, des comprimés ou comprimé enrobés. Les doses quotidiennes allaient de 80 à 1700mg (Linde, 2009).

### 3.2.2. Conseil a l'officine

Seul l'extrait de Millepertuis à teneur garantie en principes actifs possède une efficacité thérapeutique démontrée.

L'indication la mieux validée est l'état dépressif léger à moyen chez le patient non traité avec d'autres médicaments.

Ne pas consommer de Millepertuis avec d'autres médicaments sans en parler avec le pharmacien ou le médecin en raison du risque d'interférences très dangereuses pour la santé.

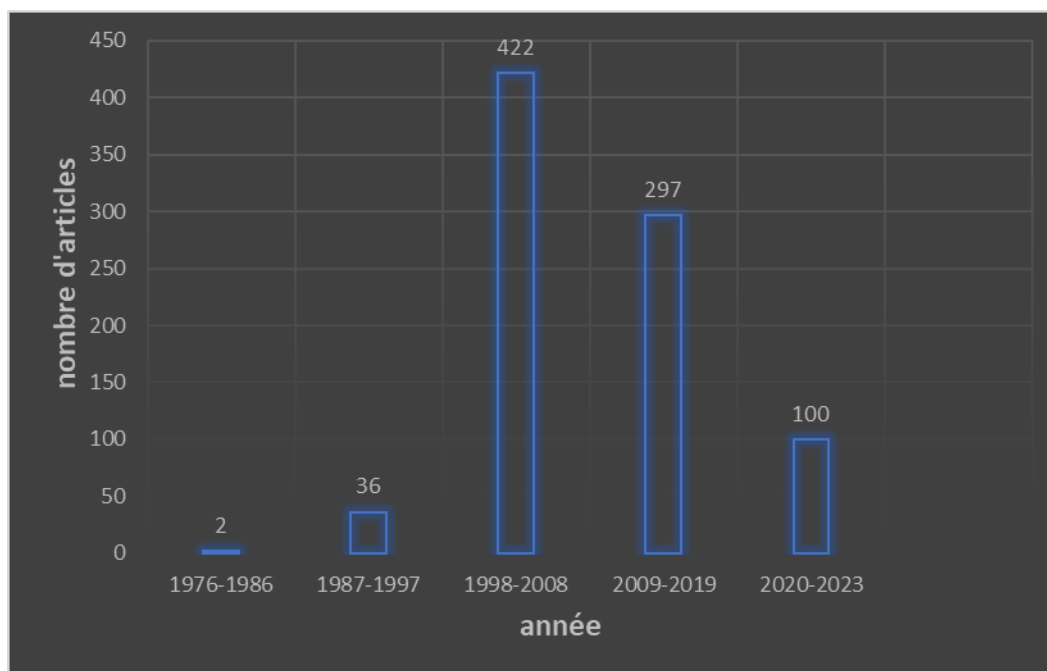
Les contre-indications :

- Patients greffés : risque de rejet ;
- Contraception orale : risque de grossesse ;
- Traitement anticoagulant : risque de thrombose ;
- Patients atteints par le virus du SIDA : risque de rechute ;
- Patients sous peginterféron ayant une hépatite C : risque d'hépatite aiguë sévère ;
- Patients épileptiques : convulsions, effets indésirables des autres médicaments ;
- Patients hypertendus, insuffisants cardiaques, asthmatiques selon les traitements.



## **Chapitre 5 : Potentialités thérapeutiques**

Bien que le Millepertuis ait fait l'objet d'études scientifiques approfondies sur la dépression, de nombreuses questions restent en suspens quant à ses usages et potentialités thérapeutique autre que la dépression.



**Figure 25 : Nombre d'articles trouvés dans PubMed pendant chaque dizaine d'année**

Voici un graphe qui représente le nombre d'articles pendant chaque dizaine d'année à partir de l'année 1976 jusqu'à 2023, trouvé à la suite des recherches qu'on a réalisé sur pub-med on utilisant les mots clés : *Hypericum perforatum*, *Hypericum perforatum* clinical uses, *Hypericum perforatum* clinical advanced, St john's wort. Le nombre le plus élevé de ces articles était pendant la période 1998 \_2008, ils ont trouvé 422 articles dont parlent de l'*Hypericum perforatum* et son efficacité dans la dépression et dans d'autres pathologies cliniques, le plus bas c'est durant 1976-1986 les articles parlent surtout de l'effet traditionnelle de la plante.

On a trouvé environ 200 articles dont parlent de potentialités thérapeutiques :

- Activité anticancéreuse 56 articles ;
- Activité antimicrobienne 42 articles ;
- Activité anti virale 30 articles ;
- Activité anti inflammatoire 25 articles ;
- Activité anti oxydante 17 articles ;
- Diabète 11 ;
- Effet préventif contre l'Alzheimer 10 ;

- Effet sur la ménopause 03 articles

### 1. Activité anticancéreuse :

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo*, ont prouvé l'importance de l'hypericine dans la photochimiothérapie, il possède une activité contre les leucémies chez l'homme, les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes nasopharyngés, les carcinomes et fibroblastes mammaires chez la Souris, y compris les mélanomes et les cellules cancéreuses du sein (Dong et al., 2021).

En outre, l'hyperoside, un autre constituant phytochimique de cette plante, a montré qu'il avait un effet inhibiteur sur les cellules (Nobakht et al., 2022).

De nouvelles preuves suggèrent que l'hypericine a attiré beaucoup d'attention en tant que médicament anticancéreux potentiel et qu'elle présente un effet antiprolifératif remarquable lors de l'irradiation de diverses cellules tumorales (Dong et al., 2021) (Autophagy et al., 2020).

En raison des limites de la chirurgie et de la récurrence de la maladie, le traitement clinique des patients atteints de cancer squameux reste médiocre (Blank et al., 2001).

Blank et al ont évalué les propriétés tumoricides de l'hypericin sur un adénocarcinome hautement métastatique et sur des tumeurs anaplasiques *in vivo*. Les données ont montré que l'hypericin réduisait la croissance des tumeurs primaires et prolongeait manifestement la survie des souris porteuses de tumeurs (Blank et al., 2001).

Le rythme de croissance d'une tumeur résulte de l'équilibre entre ses taux de prolifération et de mort cellulaire. Par conséquent, un composé antitumoral efficace doit inhiber la prolifération tumorale et/ou stimuler l'apoptose des cellules tumorales. Il a été démontré que l'hyperforine induit l'apoptose des cellules tumorales. Un événement précoce au cours de l'apoptose médiée par l'hyperforine est une perte rapide du potentiel transmembranaire mitochondrial et des changements morphologiques avec perméabilisation et libération du cytochrome c (Schempp et al., 2002).

Dans toutes les cellules tumorales testées, l'hyperforine active la caspase-3. Dans certaines cellules tumorales, l'hyperforine active également la caspase-9 ; dans d'autres, elle active la caspase-8 (Schempp et al., 2002)(Hostanska et al., 2003).

### 2. Activité antimicrobienne

L'activité antimicrobienne de l'extrait éthanolique de l'*Hypericum perforatum* et de ses sous-extraits a été étudiée contre *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus plantarum* et *Enterococcus faecalis*. Les résultats ont montré que le sous-extrait HP-H<sub>2</sub>O présentait une forte activité antibactérienne (valeurs MIC de 8 µg/mL) contre *S. sobrinus* et *L. plantarum*, et exerçait une activité modérée contre *S. mutans* et *E. faecalis* à des concentrations de 32 et 16 µg/mL, respectivement. D'après ces résultats, nous suggérons que *Hypericum perforatum* pourrait être utilisé comme agent antibactérien naturel dans les produits d'hygiène bucco-dentaire (Rahimi & Kiani, 2016).

Deux sous-espèces de l'*Hypericum perforatum* étaient particulièrement actives contre les bactéries gram-positives et gram-négatives. Les résultats suggèrent que l'hypéricine et l'hyperforine sont les principaux composants responsables de l'activité antimicrobienne, mais pas les seuls (Wölflé et al., 2014).

L'huile de l'*Hypericum perforatum* L (Oleum Hyperici) est largement utilisée dans le traitement des contusions, des blessures et des brûlures. Le procédé le plus utilisé est la macération des fleurs fraîches de *Hypericum perforatum* L. dans de l'huile exposée à la lumière du soleil pendant plusieurs semaines. L'extrait d'huile est rouge brillant avec une fluorescence rouge-orange. Gudžic et al. (1997) ont testé l'activité microbiologique de l'huile essentielle de *H. perforatum* en utilisant la méthode de diffusion sur disque (*K. pneumoniae*, *Salmonella enteridis*, *S. lutae* 9341, *S. aureus* 6538, *E. coli* 95, et *B. subtilis* 841).

L'huile essentielle a montré une activité microbiologique avec les microorganismes testés (*K. pneumoniae*, *Salmonella enteridis*, *S. lutae* 9341, *S. aureus* 6538, *E. coli* 95, et *B. subtilis* 841).

Dans un certain nombre d'études, l'huile essentielle de la plante s'est révélée avoir une puissante activité antibactérienne contre un panel de souches bactériennes (Morshedloo et al., 2015) (Saddiqe et al., 2010).

### 3. Activité antivirale

Les fractions de millepertuis contenant des flavonoïdes et des catéchines ont montré une activité contre le virus de la grippe (Mishenkova et al 1975).

L'hypericine et la pseudo-hypéricine ont été rapportées pour inhiber plusieurs virus encapsulés in-vitro, y compris le virus de l'herpès simplex de type 1 et 2, et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)-1 (Axarlis et al., 1998)

On a également signalé que l'hypéricine inactive le cytomégalovirus murin (MCMV) et le virus Sindbis (Axarlis et al., 1998).

Une activité antivirale a été rapportée pour l'hypéricine contre le VIH et l'hépatite C. Plusieurs études non contrôlées chez des patients séropositifs ayant reçu un extrait de millepertuis ont fait état de bienfaits immunologiques et cliniques, y compris des augmentations du nombre de cellules CD4 chez certains patients (Queisnerova et al., 1976).

Un extrait végétal quantifié d'*Hypericum perforatum* a été étudié pour son activité antivirale contre le SRAS-CoV-2 (Mohamed et al., 2022).

La pandémie actuelle de SRAS-CoV-2 a entraîné l'émergence de différentes variantes, dont certaines sont devenues dominantes dans leur schéma de circulation épidémiologique à l'échelle mondiale, supplantant complètement les souches qui prévalaient auparavant. Il était donc très intéressant de tester *Hypericum perforatum* et l'hypericine contre la variante du SARS-CoV-2 (Omicron) actuellement en circulation. En utilisant un ensemble défini de concentrations à tester, l'activité antivirale de l'*Hypericum perforatum* et de l'hypericine a été analysée contre des virus pseudo-typés portant soit la protéine S du véritable virus SARS-CoV-2 (séquence de la protéine S de Wuhan), soit la variante Omicron (séquence de la protéine S d'Omicron) (Mohamed et al., 2022).

#### **4. Activité anti-inflammatoire :**

Les extraits d'éthanol de différentes espèces d'*Hypericum* ont été comparés pour leur effet inhibiteur sur la production de prostaglandine E2 (PGE2) et d'oxyde nitrique (NO) induite par le LPS (lipopolysaccharide) dans les macrophages de souris RAW 264.7 (Huang, 2011).

Dans l'étude de Hammer et al. en 2010, les auteurs ont utilisé une combinaison de quatre constituants bioactifs putatifs de l'activité anti-inflammatoire, appelé le « système 4 composants » (amentoflavone, quercétine, l'acide chlorogénique et pseudohypéricine) qui interagissent en synergie pour expliquer l'activité anti-inflammatoire dans les macrophages RAW 264.7 de souris. La stimulation du LPS (lipopolysaccharide) a été utilisée pour modéliser une réponse inflammatoire. Le « système 4 composants » et la fraction *Hypericum perforatum*

(contenant la pseudohypéricine, l'hypéricine et l'hyperforine) ont été utilisés comme traitements inhibiteurs de la prostaglandine E2 (PGE2) dont la production est induite par la stimulation du LPS (Mhatre V. Ho, Ji-Ann Lee & Dien et al., 2008).

En effet, la COX-2 est spécifiquement apparue comme une cible majeure pour la fraction et le « système 4 composants » dans des conditions de stimulation du LPS. De plus, les voies conduisant à l'expression de la COX-2 sont affectées par les deux traitements. Mais c'est la voie JAK-STAT qui a été identifiée comme la plus importante pour l'activité de *Hypericum perforatum*. Cependant, il faut noter que la fraction *Hypericum* était beaucoup plus active que « le système 4 composants » à la fois dans les groupes avec et sans stimulation LPS. Il est possible qu'un constituant de la fraction puisse aider à l'absorption d'un autre constituant clef de la fraction *Hypericum perforatum* (Mhatre V. Ho, Ji-Ann Lee & Dien et al., 2008).

### 5. Activité antioxydante

Outre les flavonoïdes, l'hyperforine a montré des propriétés antioxydantes lors d'un test H2DCFDA in vitro sur des kératinocytes humains HaCaT irradiés par un rayonnement solaire simulé. La capacité de piégeage des radicaux libres de l'hyperforine était plus élevée avec une EC50 = 0,7 µM (0,42 µg/mL) que celle du Trolox (12 µg/mL) et de la Nacétylcystéine (847 µg/mL) ; une crème contenant de l'hyperforine a significativement protégé la peau de l'oreille de porc contre la formation de radicaux réduits après un rayonnement solaire (Wölfle et al., 2014).

### 6. Diabète

De même, Novelli et al[11] ont étudié les effets d'un extrait de *Hypericum perforatum* et de l'hyperforine sur la réduction des lésions pancréatique dans un modèle de diabète de type 1 dans lequel les cellules pancréatiques INS-1E ont été endommagées par l'exposition à un mélange de cytokines. La pré-incubation de ces cellules avec l'extrait de *Hypericum perforatum* et de l'hyperforine a empêché l'apoptose et l'induction de la caspase-3. Les résultats suggèrent le potentiel d'application de l'*Hypericum perforatum* dans la prévention ou le traitement du processus auto-immun menant au diabète de type 1 (Barnes et al., 2019).

Il a également été démontré que le millepertuis prévient les complications diabétiques, probablement grâce à ses propriétés anti-inflammatoires. En effet, l'inflammation et le stress oxydatif jouant un rôle clé dans l'initiation et la progression de la néphropathie diabétique, l'administration d'extrait de SJW à des rats diabétiques streptozotocine-nicotinamide (STZ-NA)

a permis d'éviter l'apparition de la néphropathie. l'administration de l'extrait de SJW a empêché les altérations fonctionnelles et structurelles des reins, tout en diminuant l'expression rénale de la protéine NF- $\kappa$ B et des médiateurs inflammatoires (TNF-, IL-1, NK). (TNF-, IL-1, ICAM-1, MCP-1), ainsi que celles du facteur de croissance transformant (TGF) et de l'apoptose. (TGF) et des marqueurs apoptotiques (Novelli et al., 2020)

Une autre complication fréquente du diabète est l'altération de la cicatrisation des plaies, qui peut entraîner l'amputation d'un membre, des dysfonctionnements d'organes, des infections, des septicémies et même la mort. Le diabète affecte chaque phase du processus de cicatrisation, c'est-à-dire l'hémostase, la réponse inflammatoire, la phase de réparation et de remodelage. (Novelli et al., 2020)

Il est intéressant de noter que l'huile de l'*Hypericum perforatum L* a récemment été incorporée dans des films de chitosane ou dans des matériaux bicouches afin de créer de nouveaux biomatériaux potentiels qui favorisent la cicatrisation des plaies (Novelli et al., 2020).

### **7. Action préventive dans la maladie d'Alzheimer**

Plusieurs études précliniques ont été menées sur le pouvoir thérapeutique de l'*Hypericum perforatum* dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (Soria Lopez et al., 2019).

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par une perte progressive de la mémoire, une démence et le dépôt de plaques de bêta-amyloïde ( $A\beta$ ) dans le tissu cérébral des patients (Soria Lopez et al., 2019).

Dans une étude examinant les effets neuroprotecteurs potentiel

de l'extrait de l'*Hypericum perforatum L* sur les rats atteints de la maladie d'Alzheimer induite par le chlorure d'aluminium ( $AlCl_3$ ), le traitement par l'extrait de l'*Hypericum perforatum L* pendant 60 jours a permis d'améliorer les fonctions cognitives et atténué l'augmentation du taux d'acide glutamique et de l'acétylcholinestérase induite par le chlorure d'aluminium ( $AlCl_3$ ). Ainsi que la diminution des taux de noradrénaline (Zirak et al., 2019) (Cao et al., 2017).

En outre, à l'aide d'un modèle de souris transgénique de l'amyloïdose Hofrichter et al. (2013) ont montré que les extraits de l'*Hypericum perforatum* atténuent l'histopathologie induite par l' $A\beta$  et atténuent les troubles de la mémoire, En effet, la réduction de la plaque

amyloïde et l'amélioration cognitive ont été les principaux effets positifs de la prise d'extraits d'*H. perforatum* (Zirak et al., 2019).

### **8. Effet sur la ménopause :**

L'efficacité et les effets indésirables de l'*Hypericum perforatum L.* ou de ses combinaisons et d'un placebo pour les femmes ménopausées ont été examinés. Les extraits d'*Hypericum perforatum L.* ont probablement moins d'effets secondaires que le placebo pour le traitement des femmes ménopausées (Liu Y-R, Jiang Y-L, Huang R-Q, Yang J-Y, XiaoB-K, Dong J-X. *Climacteric* . 2014).



## **Conclusion**

## Conclusion

---

En conclusion, d'après les recherches bibliographiques qu'on a fait beaucoup de travaux confirme que l'usage traditionnel est avéré et confirmé par des études scientifiques.

*Hypericum perforatum L* est une plante médicinale polyvalente qui offre de nombreux bienfaits pour la santé cependant il est important de l'utiliser avec prudence et sous la supervision d'un professionnel de la santé que ce soit pour traiter la dépression ou les troubles du sommeil c'est une plante à découvrir et à apprécier.

La phytothérapie à base d'extraits de *l'Hypericum perforatum L* est couramment et largement utilisée pour le traitement des formes légères de dépression dans différents pays du monde Compte tenu de leur faible coût, les phytomédicaments peuvent jouer un rôle important dans la prise en charge des patients dépressifs qui n'ont pas les moyens d'acheter des antidépresseurs classiques ou qui ne peuvent tolérer les effets secondaires de ces derniers.

L'analyse phytochimique a révélé que les tiges, les feuilles et les fleurs de *l'Hypericum perforatum L* contiennent des substances bioactives identifiées comme étant l'hypéricine et l'hyperforine.

*L'Hypericum perforatum L* et ses composants actifs peuvent exercer des effets antidépresseurs comparables à ceux des TCA et des ISRS, avec un meilleur profil de tolérance.

Toutefois, il convient de noter que les effets secondaires de *l'Hypericum perforatum L* ont été observés principalement dans des essais à court terme et que les utilisateurs à long terme doivent être informés des risques potentiels.

En outre, *l'Hypericum perforatumL* s'est avéré être une alternative rentable aux antidépresseurs génériques.

Plusieurs études cliniques sont nécessaires pour clarifier et valider les mécanismes exacts responsables des effets bénéfiques observés de *l'Hypericum perforatumL* afin que cette plante puisse être utilisée avec succès et en toute sécurité pour soulager ou éliminer divers troubles mentaux.

On peut cultiver cette plante en Algérie et l'utiliser par exemple : l'huile d'*Hypericum* obtenu par macération dans l'huile d'olive.

## Résumé :

Les troubles de l'humeur et le manque de sommeil intimement liés. Il est admis que ces troubles sont la manifestation d'un déséquilibre en neurotransmetteurs, notamment par déficit en sérotonine, elle-même précurseur de la mélatonine. Le manque de sommeil provoque à terme une anxiété généralisée et favorise le risque de dépression mentale. La prise en charge de ces troubles consiste en une psychothérapie associée à la prescription de médicaments antidépresseurs.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) constituent la classe des antidépresseurs les plus prescrits ; cependant les ISRS se révèlent peu efficaces quand il s'agit de traiter la dépression légère. Or, la phytothérapie pourrait être une excellente alliée dans la prise en charge de ce type de dépression, souvent qualifiées de dépression saisonnière. D'où notre intérêt pour les sommités fleuries de *l'Hypericum perforatum L*, une herbe médicinale rencontrée en Algérie, mais peu connue des médecins.

A la lumière d'une revue de littérature remarquablement riche, nous essayerons d'apporter une analyse objective quant à l'usage thérapeutique de cette précieuse plante. Des études récentes montrent que l'hyperforine, un dérivé du phloroglucinol isolé de *l'Hypericum perforatum L* possède un mode d'action similaire aux ISRS. Alors que la propriété photosensibilisante de la plante est attribuée à l'hypericine, une naphthodianthrone possédant une affinité particulière pour les tissus cancéreux.

## Abstract

Mood disorders and sleep deprivation are closely linked. It is accepted that these disorders are the result of an imbalance in neurotransmitters, in particular a deficit in serotonin, itself a precursor of melatonin. Lack of sleep ultimately leads to generalised anxiety and increases the risk of mental depression. Treatment for these disorders consists of psychotherapy combined with the prescription of antidepressants.

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are the most widely prescribed class of antidepressants, but SSRIs are not very effective in treating mild depression. Herbal medicine could be an excellent ally in the treatment of this type of depression, often referred to as seasonal depression. Hence our interest in the flowering tops of *Hypericum perforatum L*, a medicinal herb found in Algeria, but little known to doctors.

In the light of a remarkably rich review of the literature, we shall attempt to provide an objective analysis of the therapeutic use of this precious plant. Recent studies show that hyperforin, a phloroglucinol derivative isolated from *Hypericum perforatum L*, has a similar mode of action to SSRIs. The photosensitising property of the plant is attributed to hypericin, a naphthodianthrone with a particular affinity for cancerous tissue.

## ملخص:

ترتبط اضطرابات المزاج وقلة النوم ارتباطاً وثيقاً. من المقبول أن هذه الاضطرابات هي مظهر من مظاهر عدم التوازن في النواقل العصبية، ولا سيما بسبب نقص السيروتونين، وهو في حد ذاته مقدمة للميلاتونين. تؤدي قلة النوم في النهاية إلى قلق عام وتزيد من خطر الإصابة بالاكتئاب العقلي. وتتكون إدارة هذه الاضطرابات من العلاج النفسي المرتبط بوصفة الأدوية المضادة للاكتئاب. مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية (SSRIs) هي أكثر فئة موصوفة من مضادات الاكتئاب. ومع ذلك، فإن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية ليست فعالة جداً في علاج الاكتئاب الخفيف. ومع ذلك، يمكن أن تكون الأدوية العشبية حليفاً ممتازاً في إدارة هذا النوع من الاكتئاب، وغالباً ما يشار إليه بالاكتئاب الموسمي. ومن هنا جاء اهتمامنا بالقمم المزهرة لعشب *Hypericum perforatum L*، وهو عشب طبي موجود في الجزائر، لكنه لا يعرفه الكثير من الأطباء. في ضوء مراجعة الأدبيات الغنية بشكل ملحوظ، سنحاول تقديم تحليل موضوعي للاستخدام العلاجي لهذا النبات الثمين. تظهر الدراسات الحديثة أن hyperforin، وهو مشتق من فلوروجلويسينول معزول عن *Hypericum perforatum L* له طريقة عمل مماثلة لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية. في حين أن خاصية التحسس الضوئي للنبات تُعزى إلى hypericine، وهو naphthodianthrone مع تقارب خاص للأنسجة السرطانية.

## **Références Bibliographiques**

## Références Bibliographiques

---

- *Alimentaire Le millepertuis.* (2001). 25.
- Allais, D. (2008). Le millepertuis. *Actualités Pharmaceutiques*, 47(471), 45–47. [https://doi.org/10.1016/s0515-3700\(08\)70290-8](https://doi.org/10.1016/s0515-3700(08)70290-8)
- 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.
- Assiri, K., Alyami, Y., Uyanik, J. M., & Romero-Reyes, M. (2017). Hypericum perforatum (St. John's Wort) as a possible therapeutic alternative for the management of trigeminal neuralgia (TN) – A case report. *Complementary Therapies in Medicine*, 30, 36–39. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2016.10.014>
- Association of Sleep Disorders Centers. (1979), Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. *Sleep* ; 2 :1–137 First edition, prepared by the Sleep Disorders Classification Committee. HP Roffwarg, Chairman.
- Axarlis, S., Mentis, A., Demetzos, C., Mitaku, S., Skaltsounis, A. L., Marselos, M., & Malamas, M. (1998). Antiviral in vitro activity of Hypericum perforatum L. Extract on the human cytomegalovirus (HCMV). *Phytotherapy Research*, 12(7), 507–511. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199811\)12:7<507::AID-PTR370>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199811)12:7<507::AID-PTR370>3.0.CO;2-H)
- Baumann, P. (n.d.). *Risque minime d'interaction avec l'hypericum faible en teneur d'hyperforine.* 20–23.
- Beerhues, L. (2006). Hyperforin. *Phytochemistry*, 67(20), 2201–2207. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.08.017>
- Benzie I.F.F., Wachtel-Galor S., *Herbal Medicine : Biomolecular and Clinical Aspects*, 2nd Edition, Ed CRC Press, 2011.
- Bernard B., (2001), plantes médicinales du monde, livre dans bibliothèque de pharmacie université Tlemcen, P.627-628, Paris.
- Berry-Bibee, E. N., Kim, M. J., Tepper, N. K., Riley, H. E. M., & Curtis, K. M. (2016). Co-administration of St. John's wort and hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception*, 94(6), 668–677. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.07.010>
- Bilia A.R., Gallori S., Vincieri F.F., (2002), St. John's wort and depression Efficacy, safety and tolerability-an update, *Life Sciences*, 70, 3077-3096.
- Borrelli, F., & Izzo, A. A. (2009). Herb-drug interactions with St John's Wort (hypericum perforatum): An update on clinical observations. *AAPS Journal*, 11(4), 710–

727. <https://doi.org/10.1208/s12248-009-9146-8>
- Botineau M., Botanique systématique et appliquée des plantes à fleur, Ed Tec & Doc / Lavoisier, 2010.
  - Bouron, A., & Lorrain, E. (2014). Effets cellulaires et moléculaires de l'hyperforine, un antidépresseur végétal: revue de la littérature. *Encephale*, 40(2), 108–113. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2013.03.004>
  - Briese D. et al. (2000) ; Busser C. et E. 2005 ; Le millepertuis commun, Guide de production sous régie biologique. 2005 et Site n°3).
  - Bruneton J. (1999), Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Paris, Editions Tec & Doc, 3e 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), 4e édition, 523-531.
  - Busser, C. et E., Les plantes des Vosges Médecine et traditions populaires. Strasbourg, La Nuée Bleue, 2005, 160-162.
  - Busser, C. et E., Les plantes des Vosges Médecine et traditions populaires. Strasbourg, La Nuée Bleue, 2005, 160-162. (4)
  - Butterweck V., Jürgenliemk G., Nahrstedt A., Winterhoff H., (2000), Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test, 66(1), 3-6.
  - Butterweck, V. (2003). *Butterweck2003.Pdf*. 17(8), 539–562.
  - Butterweck, V., & Schmidt, M. (2007). St. John's wort: Role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 157(13–14), 356–361. <https://doi.org/10.1007/s10354-007-0440-8>
  - Canenguez Benitez, J. S., Hernandez, T. E., Sundararajan, R., Sarwar, S., Arriaga, A. J., Khan, A. T., Matayoshi, A., Quintanilla, H. A., Kochhar, H., Alam, M., Mago, A., Hans, A., & Benitez, G. A. (2022). Advantages and Disadvantages of Using St. John's Wort as a Treatment for Depression. *Cureus*, 14(9). <https://doi.org/10.7759/cureus.29468>
  - Clotilde B., (2003), plantes et remèdes naturels., Aubanel, une marque des éditions Minerva, Genève (Suisse), livre dans la bibliothèque de pharmacie université Tlemcen.
  - Créte P., Précis de botanique-Systématique des angiospermes. Paris, Masson, 1965, tome 2, 182-183.

## Références Bibliographiques

---

- Daovy A., (2008), Docteur en pharmacie, Faculté de pharmacie, Limoges (87) daovy.allais@unilim.fr Le millepertuis, *Actualités pharmaceutiques* n° 471, 45-47.
- Davis, C.C., Web, C.O., Wurdack, K.J., Jaramillo, C.A., Donoghue, M.J., 2005. Explosive radiation of Malpighiales supports a mid-cretaceous origin of modern tropical rain forest. *American Naturalist* 156, E36–E65
- De Bonneval P., *Manuel pratique de l'herboriste*. Saint-Vincent-sur-Jabron, Présence, 1990, 166-167.
- de Souza, L. M., de Sousa, F. D., Cruz, R. C. R., Tavares, D. C., & Francielli de Oliveira, P. (2022). Hypericin, a medicinal compound from St. John's Wort, inhibits genotoxicity induced by mutagenic agents in V79 cells. *Drug and Chemical Toxicology*, 45(3), 1302–1307. <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1822389>
- DeliniStula, A., Lorenz, J., & HolsboerTrachsler, E. (2002). Antidépresseurs végétaux. *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum*, 1146–1154. <https://doi.org/10.4414/fms.2002.04709>
- Di, Y. M., Li, C. G., Xue, C. C., & Zhou, S. (2008). *Clinical Drugs that Interact with St. John's Wort and Implication in Drug Development*. 450, 1723–1742.
- DO. Kennedy, AB. Scholey, NT. Tildesley, et al., Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm), *Pharmacol Biochem Behav*, 2002.
- DO. Kennedy. (2004), W. Little, AB. Scholey, Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (Lemon Balm), *Psychosom Med*.
- Engler, A., 1925. Guttiferae. In: Engler, A., Prantl, K. (Eds.), *Die Natürlichen Pflanzenfamilien*, 21 A, second ed. Wilhelm Engelmann, Leipzig, pp. 154–237.
- Filière des plantes médicinales biologiques du Québec., Le millepertuis commun, Guide de production sous régie biologique. Magog, octobre 2007, 17 p.
- Gadzovska-Simic, S., Tusevski, O., Antevski, S., Atanasova-Pancevska, N., Petreska, J., Stefova, M., Kungulovski, D., and Spasenoski, M. (2012). Secondary metabolite production in *Hypericum perforatum* L. cell suspensions upon elicitation with fungal mycelia from *Aspergillus flavus*. *Arch. Biol. Sci. Belgrade* 64(1),113-121.
- Galeotti, N. (2017). *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *Journal of Ethnopharmacology*, 200, 136–146. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.016>

## Références Bibliographiques

---

- Garnier G. et al. 1961 et Bruneton J. 2009)
- Greeson J.M., Sanford B., Monti D.A., (2001), St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature, *Psychopharmacology*, 153(4), 403-414.
- Groupe PGP inc. Alain Rioux, agr. Camille Dufresne, agente de projets Filière des plantes médicinales biologiques du Québec, Le millepertuis commun, Guide de production sous régie biologique, Magog, octobre 2005, 17p
- Gustafsson, M.H.G., Bittrich, V., Stevens, P.F., 2002. Phylogeny of Clusiaceae based on rbcL sequences. *International Journal of Plant Sciences* 163, 1045–1054
- H. Woelk, KH. Arnoldt, M. Kieser, et al., Ginkgo biloba special extract EGb 761 in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Psychiatr Res*, 2007.
- HA. Hausenblas, D. (2013), Saha, PJ. Dubyak, et al., Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: à meta-analysis of randomized clinical trials, *J Integr Med*.
- Hall, S. D., Wang, Z., Huang, S., Hamman, M. A., Vasavada, N., Adigun, A. Q., Hilligoss, J. K., Miller, M., & Gorski, J. C. (2003). *The interaction between St John ' s wort and an oral contraceptive.* 450, 525–535. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2003.08.009>
- Haute autorité de santé, (Octobre 2017) SYNTHÈSE DE LA RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours 1. Diagnostic.
- HG. Jeong. (2014), YH. Ko, SY. Oh, et al., Effect of Korean Red Ginseng as an adjuvant treatment for women with residual symptoms of major depression, *Asia Pac Psychiatry*.
- Hobbs, C., 1998. St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.): a review. Available from: [http://www.christopherhobbs.com/website/library/articles/article\\_files/st\\_johnswort\\_01.html](http://www.christopherhobbs.com/website/library/articles/article_files/st_johnswort_01.html).
- Holper, L., & Hengartner, M. P. (2020). Comparative efficacy of placebos in short-term antidepressant trials for major depression: A secondary meta-analysis of placebo-controlled trials. *BMC Psychiatry*, 20(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02839-y>
- Huang, L. F., Wang, Z. H., & Chen, S. L. (2014). Hypericin: Chemical synthesis and biosynthesis. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 12(2), 81–88. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(14\)60014-5](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(14)60014-5)



## Références Bibliographiques

---

- Iteipmai. Millepertuis *Hypericum perforatum* L., Chemillé, Iteipmai publications, 1998.
- Iteipmai. Technique de production Millepertuis, Chemillé, Iteipmai publications, 2000
- jakovljevic, V., Popovic, M., Mimica-Dukic, N., Sabo, A., Gvozdencovic, L.J. (2000). Pharmacodynamic study of *Hypericum perforatum* L. *Phytomedicine* 7,449-453.
- Jesus C. (2017), médecin, ancien directeur médical.
- Kielan-Jaworowska, R. L. Cifelli & Z.-X. Luo 2004. *Mammals from the Age of Dinosaurs. Origins, Evolution and Structure.* xvii + 630 pp. New York: Columbia University Press. Price £126.00 (hard covers). ISBN 0 231 11918 6.
- Kruijshaar M.E.(2005), Hoeymans N., Spijker J., Stouthard M.E., Essink-Bot M.L. Has the burden of depression been overestimated? *Bulletin of the World Health Organization*; 83(6): 443-8
- Linde K., (2009), St John's Wort - an Overview, *Forsch Komplementmed*, 16(3),146-155
- Linde, K. (2009). St. John's Wort - An overview. *Forschende Komplementarmedizin*, 16(3), 146–155. <https://doi.org/10.1159/000209290>
- Lopresti AL. (2014), Drummond PD. Safran (*Crocus sativus*) Par la dépression : une revue systématique des études cliniques et un examen des mécanismes d'action des antidépresseurs sous-jacents. *Psychopharmacologie humaine* 29 :517–27.
- Lyles, J. T., Kim, A., Nelson, K., Bullard-Roberts, A. L., Hajdari, A., Mustafa, B., & Quave, C. L. (2017). The chemical and antibacterial evaluation of St. John's Wort oil macerates used in Kosovar traditional medicine. *Frontiers in Microbiology*, 8(SEP), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01639>
- Mannel, M. (2004). Drug interactions with St John's Wort: Mechanisms and clinical implications. *Drug Safety*, 27(11), 773–797. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427110-00003>
- Markoglou, N., Hsuesh, R., & Wainer, I. W. (2004). Immobilized enzyme reactors based upon the flavoenzymes monoamine oxidase A and B. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 804(2), 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.01.031>
- Martin E. Keck est neuroscientifique, spécialiste en psychiatrie, psychosomatique, psychothérapie, neuropsychiatrie (FMH en neurologie) et médecine générale.) Clinique de psychiatrie, de psychosomatique et de neurologie de l'Institut Max Planck de psychiatrie Kraepelin strasse 2–10. 01/2017 © Lundbeck (Suisse) SA, 8152 Glattbrugg

## Références Bibliographiques

---

- Massimiliano F, .(2022), Troubles de l'anxiété et de l'humeur : la nutraceutique pour nous aider.
- Mathieu, O., Fons, F., N, F. S., & Rapior, S. (2011). *Le Millepertuis ou " St John ' s Wort " : Une indication thérapeutique en France - Le Millepertuis ou " St John ' s Wort " : Une indication thérapeutique en France - De nombreux risques d ' interactions avec les médicaments. January, 29–30.*
- Medina, M. A., Martínez-Poveda, B., Amores-Sánchez, M. I., & Quesada, A. R. (2006). Hyperforin: More than an antidepressant bioactive compound? *Life Sciences, 79(2)*, 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.12.027>
- Michel P., (2017), la bible des plantes qui soignent, éditions du chêne, Hachette Livre.
- Mohamed, F. F., Anhlán, D., Schöfbänker, M., Schreiber, A., Classen, N., Hensel, A., Hempel, G., Scholz, W., Kühn, J., Hrinčius, E. R., & Ludwig, S. (2022). Hypericum perforatum and Its Ingredients Hypericin and Pseudohypericin Demonstrate an Antiviral Activity against SARS-CoV-2. *Pharmaceuticals, 15(5)*. <https://doi.org/10.3390/ph15050530>
- Morel J-M. Phytothérapie et troubles psychiatriques : possibilités d'application avec le Millepertuis. *La Phytothérapie Européenne*. Novembre/Décembre 2005, 8-14
- Morin T, (2008), Episodes dépressifs : des situations multiples, Etudes et résultats, publication de la DRESS-Directions de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques n 661.
- Müller, W. E. (1998). Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of hypericum extract. *Pharmacopsychiatry, 31(SUPPL. 1)*, 16–21. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979341>
- Mulot M.A., *Secrets d'une herboriste*, Paris, Ed France-loisirs, 1987.
- Murthy R.S. (2001), Bertolote J.M., Epping-Jordan J., et al. *La santé mentale : nouvelle conception, nouveaux espoirs*. Genève : OMS.
- Ng, Q. X., Venkatanarayanan, N., & Ho, C. Y. X. (2017). Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders, 210(January)*, 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.048>
- NH. Kim. (2011), KY. Kim, HJ. Jeong, et al., Antidepressant-like effect of altered Korean red ginseng in mice, *Behav Med*.
- Nobakht, S. Z., Akaberi, M., Mohammadpour, A. H., Moghadam, A. T., & Emami, S. A. (2022). Hypericum perforatum: Traditional uses, clinical trials, and drug interactions.

## Références Bibliographiques

---

- Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 26(9), 1045–1058.  
<https://doi.org/10.22038/IJBMS.2022.65112.14338>
- Paul -Victor F, (2017), dictionnaire des plantes médicinales et vénéneuses de France, p.102 ,103, livre dans la bibliothèque de pharmacie université Tlemcen.
  - Peter M. (2017), reconnaître pas à pas 700 plantes communes, livre dans la bibliothèque de pharmacie Tlemcen, Édition française Delachaux et Niestle, Paris, P,245.
  - Pharmacopée Européenne, 7ème édition, Tome 1, Strasbourg, 2010
  - Queisnerova, M., Roubal, Z., & Dlabac, A. (1976). Esterolysis of oxyprothepin decanoate in vitro. *Activitas Nervosa Superior*, 18(3), 211–212.
  - Rahimi, R., & Kiani, S. (2016). Chemical compound and therapeutic effects of *Hypericum perforatum*. *Der Pharmacia Lettre*, 8(9), 237–241.
  - Rammal, H., Bouayed, J., Desor, F., Younos, C., & Soulimani, R. (2009). Notes ethnobotanique et phytopharmacologique de *hypericum perforatum* l. *Phytotherapie*, 7(3), 161–164. <https://doi.org/10.1007/s10298-009-0385-8>
  - RC. Shelton, St John's wort (*Hypericum perforatum*) in major depression, *J Clin Psychiatry*, 2009
  - Rios JL. (1996), Recio MC, Giner RM, Manez S. Une mise à jour sur le safran et ses constituants actifs. *Phytother Res.* 10 :189–93. Doi : 10.1002/(SICI)1099-1573(199605)10 :3<189 : AID-PTR754>3.0.CO ;2-C
  - Ross J. (2013), Matière médicale à usage clinique - 120 plantes de la pharmacopée occidentale, Ed Phu-Xuan, 128-129.
  - Roussel M., Millepertuis, antidépresseur naturel, Ed Alpen, 2005
  - Schempp, C. M., Winghofer, B., Lüdtker, R., Simon-Haarhaus, B., Schöpf, E., & Simon, J. C. (2000). Topical application of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) and of its metabolite hyperforin inhibits the allostimulatory capacity of epidermal cells. *British Journal of Dermatology*, 142(5), 979–984. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03482.x>
  - Schey, K.L., Patat, S., Chignell, C.F., Datillo, M., Wang, R.H., Roberts, J.E., 2000. Photooxidation of lens alpha-crystallin by hypericin (active ingredient in St. John's Wort). *Journal of Photochemistry and Photobiology* 72, 200–203
  - Schmidt, M., & Butterweck, V. (2015). Die Wirkmechanismen von Johanniskraut – Ein Update. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 165(11–12), 229–235. <https://doi.org/10.1007/s10354-015-0372-7>

## Références Bibliographiques

---

- Shih, J. C., Chen, K., & Ridd, M. J. (1999). Monoamine oxidase: From genes to behavior. *Annual Review of Neuroscience*, 22, 197–217. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.197>
- Stéphanie G.( 31 août 2013), DocsomInsomnie, Troubles du sommeil.
- Suzuki, O., Katsumata, Y., Oya, M., Bladt, S., & Wagner, H. (1984). Inhibition of monoamine oxidase by hypericin. *Planta Medica*, 50(3), 272–274. <https://doi.org/10.1055/s-2007-969700>
- Talaei A, Hassanpour Moghadam M, Sajadi Tabassi SA, Mohajeri SA. Crocin, the main active saffron constituent, as an adjunctive treatment in major depressive disorder: à randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical trial. *J Affect Disord*. 2015 Mar 15 ; 174 : 51-6. Doi : 10.1016/j.jad.2014.11.035. Epub 2014 Nov 26. PMID : 25484177.
- Van Hellemont J. (1986), Compendium de phytothérapie, Bruxelles, Ed Association pharmaceutique belge, 204-207.
- Vassilis K., Alban J., Robin M. (2012), Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte, p,535-576
- Vlachojannis, J., Cameron, M., & Chrubasik, S. (2011). Drug interactions with St. John's wort products. *Pharmacological Research*, 63(3), 254–256. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.11.011>
- Wikipédia
- William C, ( août 2021 | Modifié oct. 2022), MD, Université of Iowa Carver Collège of Médecine Examen médical.
- Wurglics, M., & Schubert-Zsilavec, M. (2006). Hypericum perforatum: A “modern” herbal antidepressant - Pharmacokinetics of active ingredients. *Clinical Pharmacokinetics*, 45(5), 449–468. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645050-00002>
- Yannick M. (2007), Ana Prieto Xavier Briffault, Alain Blanchet, Roland Dardennes, Frédéric Rouillon Béatrice Lamboy. La dépression : prévalence, facteurs associés et consommation de soins November, P459
- Zhou, S., Chan, E., Pan, S., Huang, M., Jon, E., Lee, D., Jon, E., & Lee, D. (2004). *Pharmacokinetic interactions of drugs with St John ' s wort*. <https://doi.org/10.1177/0269881104042632>
- Zirak, N., Shafiee, M., Soltani, G., Mirzaei, M., & Sahebkar, A. (2019). Hypericum

## Références Bibliographiques

---

perforatum in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *Journal of Cellular Physiology*, 234(6), 8496–8508. <https://doi.org/10.1002/jcp.27781>