

## **Le Millepertuis, une plante mais aussi un médicament comme les autres.**

Le millepertuis (MP), Herbe de la Saint Jean (*Hypericum perforatum*) est largement utilisé dans le monde. Aux USA son usage a plus que centuplé ces dernières années; en Allemagne il est un antidépresseur plus utilisé que la fluoxétine<sup>1</sup>. La presse médicale a beaucoup parlé de cette plante ces derniers mois, apportant des données sur son action antidépressive, mais aussi des données sur ses effets secondaires, notamment des interactions médicamenteuses responsables d'inconvénients sévères.

**L'effet antidépresseur** a été prouvé par plusieurs essais contrôlés. Une méta-analyse de 15 essais contre placebo montre un bénéfice du MP (bénéfice relatif de 2,7). Six essais comparatifs montraient une équivalence entre MP et antidépresseurs conventionnels<sup>2</sup>. Le mécanisme d'action serait similaire à celui des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)<sup>3</sup>. MP serait associé avec un risque moindre d'effets secondaires que les antidépresseurs classiques.

Un nouvel essai contrôlé réalisé en Allemagne<sup>4</sup> a comparé chez 251 patients de médecine générale l'efficacité et la sécurité du MP face à l'imipramine et au placebo dans la dépression modérée. Étaient exclues notamment dépressions sévères selon l'échelle de Hamilton, dépressions bipolaires, comorbidité (alcool, drogues...) risque suicidaire. Après randomisation, les patients recevaient, répartis en 3 prises par jour, soit 1050 mg de MP (100 patients), soit 100 mg d'imipramine (105 p), soit placebo (46 p).

L'observance était globalement satisfaisante. À 8 semaines sur l'échelle de Hamilton, le MP était plus efficace que le placebo et aussi efficace que l'imipramine. Sur l'impression clinique globale, étaient nettement améliorés 65% du

groupe placebo, 77 et 74% des groupes MP et imipramine. Les effets secondaires étaient plus importants dans le groupe Imipramine que MP ou placebo (46% vs 22 et 19%) dus essentiellement à la sécheresse de la bouche (38%), les nausées étant relativement fréquentes avec MP (8%).

**Les interactions médicamenteuses** ont été mises en évidence plus récemment, en contraste avec la bonne tolérance clinique de MP. Des études en font le bilan<sup>5,6</sup>.

Parmi les cas publiés lors de prise de MP, on peut retenir:

- des cas de syndromes sérotoninergiques chez des patients prenant MP et IRS;
- des cas d'abaissement des taux de théophylline, de digoxine, d'AVK;
- des cas de métrorragies sous contraception orale;
- des cas d'abaissement des taux de ciclosporine chez des transplantés, avec risque de rejet de greffe
- une constatation chez des volontaires sains d'une baisse de 57% des taux d'indinavir, rendant cet antirétroviral inefficace.<sup>6</sup>

Ces observations semblent expliquées par une activation par MP du cytochrome hépatique P450 et de ses activités métaboliques.

De ces données on peut retenir trois notions:

- **L'activité antidépressive du MP** semble réelle dans les dépressions modérées. Mais les essais ont des limites et des biais: durée limitée des essais, difficultés de "l'aveugle" en raison des effets anticholinergiques de l'imipramine, efficacité notable du placebo ou d'une psychothérapie simple dans ce domaine.
- **Des effets secondaires du MP non décelés dans les essais:** la polyopathie est en général un critère d'exclusion dans les essais, et les interactions ne peuvent ainsi pas être mises en évidence. C'est dire la nécessité d'une veille pharmacologique lors de la mise sur le marché, et de la méfiance à avoir en cas de traitement nouveau face aux éventualités d'associations médicamenteuses.
- **Les "plantes" sont très souvent des médicaments**, avec des problèmes de tolérance et d'effets secondaires. Utiliser un traitement par "les plantes", même avec un objectif de placebo-thérapie, nécessite la même interrogation que pour n'importe quelle thérapeutique: Serai-je utile à mon patient? Existe-t-il un risque thérapeutique? Le rapport bénéfice risque est-il en faveur de la prescription?

**En conclusion**, prendre en compte les croyances et les représentations des patients lors d'une prescription, est gage de l'observance et d'une certaine réussite thérapeutique, mais il est important aussi de souligner le danger de certaines croyances. Rappeler aux patients que les "plantes" sont à la base de notre pharmacopée doit être redit. Les exemples comme la digitale, la colchique sont à utiliser, tout comme d'autres: le cannabis, le pavot, le tabac mais aussi le café ou le thé pour montrer les bénéfices et les risques.

1 - O'Hara MA et al. A review of 12 commonly used medicinal herbs. Arch Fam Med. 1998;7:523-5

2 - Linde K and al. St John's wort for depression: an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ. 1996;313:253-57

3 - Ernst E. Second thoughts about safety of St John's wort. Lancet 1999;354:2014-16

4 - Philipp M, Kohnen R, Hiller KO. Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multi-centre study of treatment for eight weeks. BMJ. 1999;319:1534-39

5 - Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. Lancet. 2000;355:134-138

6 - Piscitelli S and al. Indinavir concentrations and St John's wort. Lancet 2000;355:547-48

**Mots clé:** dépression, phytothérapie, interaction, médicament, antidépresseur

Numéro 183 du 27 avril 2000