

Phytothérapie de la dépression

Risque minime d'interaction avec l'hypericum faible en teneur d'hyperforine

Pierre Baumann, Prilly-Lausanne

Des extraits de millepertuis se sont avérés efficaces pour le traitement de troubles dépressifs. Cependant, certaines préparations réduisent les concentrations plasmatiques d'autres médicaments par induction du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine (ABCB1) et affectent ainsi leur efficacité. Ces interactions pharmacocinétiques ne sont pas observées avec des extraits de millepertuis pauvres en hyperforine. Un traitement avec de tels extraits améliore la sécurité de cette thérapie.

■ Selon l'OMS, environ 264 millions de personnes de tous âges souffrent de dépression dans le monde. Elle constitue la cause principale de l'incapacité de travail [1]. Des recommandations de traitement internationales et nationales recommandent la psychothérapie ou la pharmacothérapie lors d'une dépression légère, et la psychothérapie ou/et la pharmacothérapie lors d'une dépression modérée ou sévère [2]. Outre les antidépresseurs synthétiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI), des médicaments à base de plantes tels que le millepertuis (*Hypericum perforatum*) font également partie de l'outil thérapeutique, dont l'efficacité et la bonne tolérance ont été démontrées dans de nombreuses études [3–5]. Mais, comme d'autres médicaments, le millepertuis doit aussi être pris sous contrôle médical [6], bien qu'il existe sur le marché, en dehors des produits soumis à prescription médicale, de nombreux extraits disponibles sans ordonnance. Le millepertuis est connu pour son potentiel d'interaction pharmacocinétique avec un grand nombre de médicaments, raison pour laquelle sa prise n'est pas sans risque. Ce phytothéra-

peutique a acquis une notoriété inquiétante après que l'on a appris que des patients traités avec la ciclosporine suite une transplantation du cœur, qui recevaient une comédication au millepertuis en raison d'une comorbidité dépressive, avaient rejeté l'organe transplanté [7]. L'extrait d'hypericum induit le CYP3A4, enzyme responsable du métabolisme de la ciclosporine. L'efficacité de cet immunosuppresseur est ainsi considérablement réduite par la diminution de sa biodisponibilité [7]. La composante du millepertuis responsable de l'induction du CYP3A4 est l'hyperforine. Or les extraits d'hypericum disponibles sur le marché se distinguent considérablement dans leur teneur de ce composé.

Les patients dépressifs sont non seulement traités par un médecin spécialiste en psychiatrie et psychothérapie, mais aussi et surtout par un médecin spécialiste en médecine générale ou en médecine interne. Le risque de souffrir d'une maladie concomitante (somatique ou psychique) est particulièrement élevé chez le patient dépressif (fig. 1), ce qui nécessite la prescription d'autres médicaments [8]. Heureusement, il existe un extrait pauvre en hyper-



Prof. hon. Pierre Baumann
Dr. rer. nat. Département de Psychiatrie (DP-CHUV) Université de Lausanne Site de Cery 1008 Prilly-Lausanne pierre.baumann@chuv.ch

forine qui se caractérise par un faible risque d'interaction avec d'autres médicaments. Cela favorise les conditions d'un traitement sûr chez ces patients.

Extraits d'hypericum et leurs indications

Les extraits d'hypericum présentés dans cet article sont recommandés pour deux groupes de diagnostics différents selon leur préparation (tab. 1):

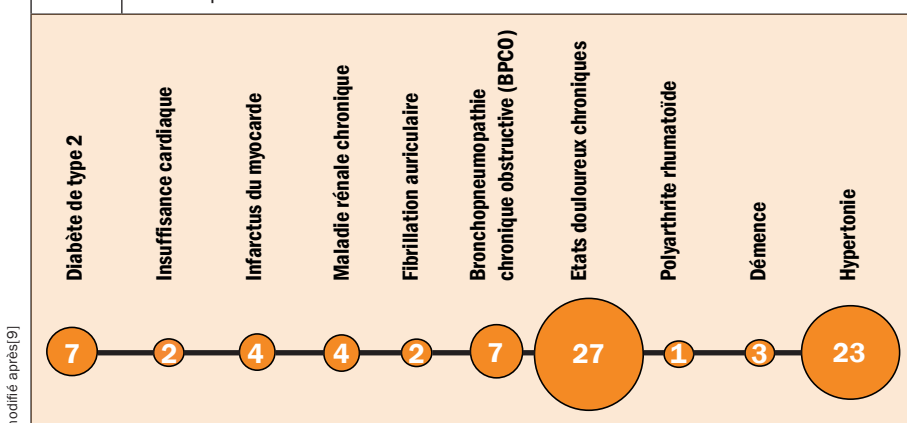
1. pour les patients qui souffrent d'une baisse et de labilité de l'humeur, d'inquiétude, d'anxiété, d'états de tension, ainsi que de troubles du sommeil liés à ces états (difficultés à s'endormir et réveils fréquents pendant la nuit). Il s'agit de médicaments de la catégorie D;
2. pour un traitement de courte durée chez des patients présentant des symptômes d'un épisode dépressif léger à modéré (ICD-10: F32.0 et F32.1). Il s'agit de médicaments de la catégorie B.

Les doses journalières pour le traitement du millepertuis diffèrent considérablement (tab. 1). Or, une analyse de 28 études cliniques sur l'efficacité de différents extraits d'hypericum dans une dépression majeure montre qu'à partir d'une dose ≥180 mg/jour d'extrait, un plateau d'efficacité est atteint. Même des doses de 1800 mg/jour ne produisent pas de meilleurs résultats de traitement [9].

L'hypericum présente des effets secondaires relativement modestes et il est bien toléré [9]. Il faut cependant signaler un risque de photoensibilisation. Une forte exposition au soleil doit donc être évitée. Cependant, le risque ne semble être cliniquement significatif qu'à des doses journalières de 2 à 4 g d'hypericum (correspondant à 5–10 mg/jour d'hypericine) [9].

Il faut aussi prendre en compte des interactions pharmacodynamiques. L'hypericum est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, par conséquent son association avec les ISRS présente un risque d'apparition d'un syndrome

Abb. 1 Pourcentage de patients dépressifs présentant des comorbidités somatiques



Tab. 1 Informations relatives aux préparations à base de millepertuis disponibles en Suisse						
Dénomination de la préparation (Nom de l'extrait)	Dose journalière en nombre de comprimés	poids sec (mg) de l'extrait par comprimé	Hypéricine (totale) par comprimé	Hyperforine par comprimé	Hyperforine par jour	Indication
Arkocaps Millepertuis	2 × 2	185	0,56 mg	9 mg	36 mg	Baisse de l'humeur, manque d'initiative, labilité de l'humeur avec agitation nerveuse, instabilité, irritabilité nerveuse et troubles du sommeil associés
Hypericum Sandoz	1	650	0,65–1,95 mg	< 39 mg	<39 mg	
Hyperiforce	3 × 1	66*	0,14–0,95 mg	Pas de données	Pas de données	
Hyperimed	3 × 1	66*	0,14–1,35 mg	Pas de données	Pas de données	
Hyperiplant 600 Rx	1	600	0,6–1,8 mg	18–36 mg	18–36 mg	
Jarsin 300 (LI 160)	3 × 1	300	0,36–0,84 mg	12–15 mg	36–45 mg	
Jarsin 450 (LI 160)	2 × 1	450	0,54–1,26 mg	18–22,5 mg	36–45 mg	
ReBalance 250 (Ze 117)**	2 × 1	250	0,25–0,75 mg	≤0,5 mg	≤1 mg	
ReBalance 500 (Ze 117)**	1	500	0,5–1,5 mg	≤1 mg	≤1 mg	
Remotiv 250 (Ze 117)**	2 × 1	250	0,25–0,75 mg	≤0,5 mg	≤1 mg	
Remotiv 500 (Ze 117)**	1	500	0,5–1,5 mg	≤1 mg	≤1 mg	
Deprivita (STW3-VI)***	1	900	0,9–2,7 mg	18 mg	18 mg	Episodes dépressifs légers à moyens (F32.0 et F32.1 selon ICD-10)
Hyperiplant 600 Rx	1	600	0,6–1,8 mg	18–36 mg	18–36 mg	
ReBalance Rx (Ze 117)**	1 × 1	500	0,5–1,5 mg	≤1 mg	≤1 mg	
Solevita neo (STW3-VI)***	1	900	0,9–2,7 mg	18 mg	18 mg	

* Extrait de spissum **Les extraits de ces produits sont identiques (voir encadré) ***Les extraits de ces produits sont identiques

sérotonergique [10]. Cependant, dans le cas du citalopram par exemple, l'induction de son métabolisme par un extrait de millepertuis riche en hyperforine réduit sa biodisponibilité et rend improbable un risque de ce type [11].

Mécanisme d'action

Les extraits d'hypericum contiennent un grand nombre de substances actives dont les concentrations varient non seulement d'un produit à l'autre, mais également pour chaque produit. Par exemple, la concentration en hypericine totale varie entre 0,14 et 1,35 mg dans un comprimé Hyperimed® (tab. 1). Par le passé, on supposait que l'hypericine, la pseudohypericine (la somme des deux est considérée comme hypericine totale) et l'hyperforine étaient principalement responsables des effets thérapeutiques, mais il s'est avéré que des extraits à faible teneur d'hyperforine sont également efficaces. Le millepertuis contient d'autres composés tels ceux du type flavonoïde (quercétine, quercétrine, rutine) qui peuvent aussi contribuer à l'effet thérapeutique [11]. En général, les extraits inhibent la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine, mais ils agissent aussi sur le GABA et le glutamate. Leur profil d'action est similaire à celui de nombreux antidépresseurs synthétiques. Il comprend la capacité d'obtenir une «downregulation» des récepteurs β

et une «upregulation» des récepteurs 5-HT₂ (ce qui se manifeste par une diminution respectivement une augmentation du nombre de récepteurs). L'hyperforine privilégie l'entrée des ions Na et Ca dans les canaux TRPC6 (transient receptor potential channels). Dans l'expérience animale, l'hyperforine et/ou l'hypericine sont actifs [12,13]. Il est toutefois difficile de tirer des conclusions sur un mécanisme d'action, car la standardisation des extraits ne dépend que d'un ou deux composés. Les extraits pauvres en hyperforine sont ceux qui contiennent ≤1 mg d'hyperforine par dose quotidienne, par opposition à ceux riches en hyperforine (>1 mg d'hyperforine par dose quotidienne) (tab. 1) (voir encadré).

Pharmacocinétique clinique et métabolisme

Dans une étude pharmacocinétique, on a mesuré un T_{max} de 5 à 10h et une demi-vie d'élimination de 12 à 28h pour l'hypericine. Des analyses similaires ont également été réalisées pour la pseudohypericine (1,5–4h; 5–38h), l'hyperforine (3–8h; 10–28h) et la quercitrine (0,5–6h (avec 2 maxima dans cette période); 0,8–7h) [14]. Les études sur le rôle des enzymes qui participent au métabolisme de l'hyperforine et de l'hypericine sont rares. L'hyperforine a au moins 57 métabolites, dont la formation est assurée par les CYP2C et le CYP3A. In vitro, elle inhibe le

CYP2D6 et le CYP3A, mais la pertinence clinique de ce résultat reste à établir, car après administration prolongée, son effet inductif est déterminant [15]. En comparaison, d'autres médicaments tels que le ritonavir inhibent le CYP3A4 dans un premier temps avant que l'effet inductif sur la même enzyme ne devienne prépondérant.

Le CYP3A4 est quasi responsable du métabolisme de la moitié de tous les médicaments. Il partage de nombreux substrats avec la P-glycoprotéine (PgP; ABCB1) qui, en tant que transporteur d'efflux, provoque le transport de médicaments hors de la cellule. L'hyperforine contenue dans les extraits d'hypericum se fixe au récepteur pregnane X (PXR), par lequel le CYP3A4 et le PgP présents dans le foie, l'intestin et d'autres organes sont ensuite induits par différentes étapes [8]. Les résultats selon lesquels l'hyperforine induit également le CYP1A2, le CYP2C9 et le CYP2C19 sont moins évidents et ils ne sont surtout pas encore reconnus.

On peut déjà observer une induction du CYP3A4 et du PgP après 3 jours de traitement. Elle atteint un maximum après environ 1–2 semaines. Après l'interruption du traitement, elle diminue progressivement, – elle est donc réversible, mais reste encore observable pendant une période similaire [16]! Cette caractéristique doit donc également être prise en compte lorsque l'on passera d'une préparation

Tab. 2 Sélection d'études d'interaction documentées avec hypericum riche respectivement pauvre en hyperforine			
Domaines d'Indications de la comédication	Comédication	Mécanisme	Effets
Hypericum riche en hyperforine*			
Psychiatrie	Amitriptyline	CYP3A4	Dans ces études, des modifications dans la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamie ont été mesurées, comme conséquence d'une induction du CYP3A4 et/ou de la P-glycoprotéine.
	Clozapin	CYP3A4	
	Midazolam	CYP3A4	
	Alprazolam	CYP3A4	
	Eskétamine, Kétamine	CYP3A4	
Statines	Atorvastatine	CYP3A4	
	Simvastatine	CYP3A4	
	Pravastatine	CYP3A4	
Médicaments cardiovasculaires	Digoxine	P-glycoprotéine	
Immunosuppresseurs	Cyclosporine	CYP3A4	
Oncologie	Imatinib	– CYP3A4 – P-glycoprotéine	
Inhibiteurs de protéase	Indinavir	CYP3A4	
Contraceptifs hormonaux	Ethinylestradiol	CYP3A4	
Antihistaminiques	Fexofénadine	P-glycoprotéine	
Opioides (c)	Méthadone	CYP3A4	
Hypericum à faible teneur d'hyperforine**			
Psychiatrie	Caféine	CYP1A2	Dans ces études, des modifications pharmacocinétiques significatives dans la pharmacocinétique de la comédication n'ont pas été constatées.
	Midazolam	CYP3A4	
	Bupropion	CYP2B6	
	Alprazolam	CYP3A4	
Médicaments cardiovasculaires	Digoxin	P-Glykoprotein	
Immunosuppresseurs	Ciclosporine	CYP3A4, P-glycoprotéine	
Oncologie	Imatinib	CYP3A, P-glycoprotéine	
Inhibiteurs de protéase	Indinavir	CYP3A4	
Contraceptifs hormonaux	Ethinylestradiol	CYP3A4	
Antihistaminiques	Fexofénadine	P-glycoprotéine	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Flurbiprofène	P-glycoprotéine	
Inhibiteur de la pompe à protons	Oméprazole	CYP2C19	
Antitussifs	Dextrométhorphan	CYP2D6	
Antidiabétiques oraux	Tolbutamide	CYP2C9	

*Chrubasik-Hausmann et al., 2019 [22]; **Zahner et al., 2019 [20]; ***Eich-Höchli et al., 2003 [18]

riche en hyperforine à une préparation pauvre en hyperforine.

Interactions pharmacocinétiques d'extraits riches en hyperforine

Des extraits de millepertuis riches en hyperforine favorisent donc le métabolisme de nombreux médicaments, comme cela a déjà été décrit avec l'exemple de la ciclosporine [7]. 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**).

Parmi d'autres exemples, on peut citer les informations sur les médicaments (SPC) (www.swissmedic.ch). 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 (**tab. 2**).

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 [17].

L'eskétamine 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 [18]. On peut supposer que ce ne sera pas le cas avec le millepertuis pauvre en hyperforine.

Comparaison entre l'hypericum pauvre en hyperforine avec l'hypericum riche en hyperforine

Les interactions pharmacocinétiques d'extraits d'hypericum sont documentées dans de nombreuses études et revues de littérature [9,19-21].

Actuellement, selon les directives EMA, il n'y a que l'extrait Ze 117 qui est pauvre en hyperforine (voir **encadré** et **tab. 1**). Ainsi, aucune diminution des concentrations plasmatiques de digoxine n'est observée chez les sujets traités par ce médicament après l'administration de cet extrait de millepertuis [22]. Le **tableau 2** présente des études d'interaction avec de l'hypericum pauvre, respecti-

vement riche, en hyperforine. Ces extraits se distinguent clairement dans leur action sur le CYP3A4 et/ou sur la PgP. Ainsi, le traitement par des extraits de millepertuis riches en hyperforine présente des risques plus élevés, avec comme conséquences des interactions pharmacocinétiques, qui se manifestent principalement dans la perte de l'effet clinique de la comédication.

Conséquences pratiques et conclusions

L'offre en phytothérapeutiques basés sur des extraits de millepertuis est déroutante. Dans le cas de l'extrait pauvre en hyperforine Ze 117, trois produits identiques sont proposés, à savoir le Remotiv®, le Rebalance® et le Rebalance® Rx. Les deux derniers produits sont remboursés par la caisse, tandis que le Remotiv®, en tant que produit en vente libre (OTC), n'est pas remboursé. Comme déjà indiqué, le Rebalance® RX (liste B) doit être prescrit par le médecin pour une dépression légère à modérée. La Rebalance® et le Remotiv® sont en revanche sur la liste D et peuvent donc être délivrés par les pharmacies et les pharmacies pour le traitement d'une baisse et de labilité de l'humeur, d'inquiétude, d'anxiété, d'états de tension, ainsi de troubles du sommeil liés à ces états (difficultés à s'endormir et réveils fréquents pendant la nuit). Or, dans la version allemande de cet article (24) paru au printemps 2020, il était encore précisé que les informations sur les médicaments (www.swissmedic.ch) pour le Rebalance® RX n'indiquent pas encore qu'il s'agit d'un produit d'une teneur de ≤ 1 mg d'hyperforine (par dose journalière), comme c'est déjà le cas pour le Remotiv® et le Rebalance®. Ce n'est que depuis quelques jours (septembre 2020), que les pages Swissmedic (www.swissmedic.ch) précisent que le Rebalance Rx® est pauvre en hyperforine (≤ 1 mg/dose journalière). Il est donc important que la collaboration entre le médecin-pharmacien - patient se déroule de manière optimale, d'autant plus qu'il faut faire comprendre au patient qu'une automédication peut entraîner des risques dans le cas, par exemple, d'un passage d'un extrait Ze 117 à un autre produit, d'autant plus que pratiquement tous les autres extraits sont riches en hyperforine. Lorsque l'on passe d'un extrait à un autre qui se distinguent par leur teneur en hyperforine, la dose de la comédication doit être ajustée avec précaution ou le cas échéant, le traitement doit être interrompu. Un monitoring des taux plasmatiques de la comédication à des fins thérapeutiques (therapeutic drug monitoring; TDM) peut s'avérer utile [23,24].

De nos jours, il n'y a pas seulement de nombreux patients qui préfèrent la phytothérapie, mais aussi des médecins qui veulent l'utiliser de manière ciblée, c'est-à-dire adapté au patient individuel. En respectant certaines précautions, un traitement basé sur l'administra-

En 2018, l'EMA (European Medicines Agency) a autorisé que les informations sur les médicaments, les SPC (Summary of Product Characteristics), ne contiennent plus d'avertissement sur les interactions pharmacocinétiques lorsque la dose quotidienne d'un extrait d'hypericum est ≤ 1 mg, comme c'est le cas pour l'extrait Ze 117. La Suisse (Swissmedic) a été le premier pays à adopter ces SPC. Ces avertissements ont déjà été supprimés dans les informations sur les médicaments en ce qui concerne les extraits d'hypericum ZE 117, plus précisément pour le Remotiv® 250/500 et le Rebalance® 250/500, et plus récemment aussi pour le Rebalance® Rx.

tion d'extraits de millepertuis pauvre en hyperforine peut désormais être considéré comme efficace et sûr lors d'une dépression légère à modérée.

Littérature:

1. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression (letztter Zugang am 15.4.2020)
2. Holsboer-Trachsler E, Hättenschwiler J, Beck J, et al.: Swiss med forum. 2016;16(35): 716-725.
3. Apaydin EA, Maher AR, Shanman R, et al.: Syst Rev. 2016;5(1): 148.
4. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009;33(1): 118-127.
5. Linde K, Berner MM, Kriston L: Cochrane Database Syst Rev. 2008(4): CD000448.
6. Anheyer D, Haller H, Klose P, et al.: Nervenarzt. 2018;89(9): 1009-1013.
7. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, et al.: Lancet. 2000;355: 548-549.
8. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, et al.: BMJ. 2015;350: h949.
9. Nicolussi S, Drewe J, Butterweck V, et al.: Br J Pharmacol. 2020;177(6): 1212-1226.
10. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, et al.: British Journal of Clinical Pharmacology. 2002;54(4): 349-356.
11. Gurlley BJ, Swain A, Hubbard MA, et al.: Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb-drug interactions in humans: effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John's wort, and Echinacea. Mol Nutr Food Res. 2008;52(7): 755-763.
12. Muller WE: Current St John's wort research from mode of action to clinical efficacy. Pharmacol Res. 2003;47(2): 101-109.
13. Leuner K, Kazanski V, Muller M, et al.: Hyperforin - a key constituent of St. John's wort specifically activates TRPC6 channels. FASEB J. 2007;21(14): 4101-4111.
14. Schulz HU, Schurer M, Bassler D, Weiser D: Arznei-mittelforschung. 2005;55(1): 15-22.
15. Hokkanen J, Tolonen A, Mattila S, Turpeinen M: Eur J Pharm Sci. 2011;42(3): 273-284.
16. John A, Schmider J, Brockmoller J, et al.: Journal of Clinical Psychopharmacology. 2002;22(1): 46-54.
17. Eich-Höchli D, Oppliger R, Powell Golay K, et al.: Pharmacopsychiatry. 2003;36: 35-37.
18. Peltoniemi MA, Saari TI, Hagelberg NM, et al.: Fundam Clin Pharmacol. 2012;26(6): 743-750.
19. Soleymani S, Bahramsoltani R, Rahimi R, Abdollahi M: Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017;13(10): 1047-1062.
20. Zahner C, Kruttschnitt E, Drewe J, et al.: Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2019;106(2): 432-440.
21. Chrubasik-Hausmann S, Vlachojanis J, McLachlan AJ: J Pharm Pharmacol. 2019;71(1): 129-138.
22. Mueller SC, Uehleke B, Woehling H, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2004;75(6): 546-557.
23. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al.: Pharmacopsychiatry. 2018; 51(1/2): 9-62.
24. Klein HG, Haen E: Pharmakogenetik und therapeutisches Drug Monitoring. Berlin, Boston: De Gruyter; 2018. 465 p.