



Originalien • Articles originaux

S. Lenoir ¹
F. H. Degenring ²
R. Saller ³

Comprimés Hyperiforce pour le traitement de dépressions légères à modérées

Essai en double aveugle à trois concentrations différentes d'un extrait standardisé de sommités fleuries fraîches d'*Hypericum perforatum* L.

Les dépressions sont des troubles affectifs s'accompagnant d'humeur dépressive, de morosité, d'indifférence ainsi que de manque d'entrain et d'une diminution de l'activité, qui se manifestent dès la jeunesse pour culminer à la maturité. Elles touchent en grande majorité les femmes. Elles auraient pour explication biochimique un trouble du métabolisme de deux neurotransmetteurs: la noradrénaline et la sérotonine. On distingue les dépressions endogènes et les dépressions non endogènes, les dépressions psychogènes et les dépressions somatogènes et la dépression larvée. Leurs symptômes et leurs manifestations se recoupent souvent.

Pour le diagnostic de cette «maladie aux mille visages», qui touche environ 10% de la population mondiale, on ne peut pas s'appuyer sur des examens biologiques pathologiques ou des altérations de l'EEG. Par contre, l'*Echelle de dépression de Hamilton (HAMD)* a fait ses preuves pour l'évaluation extérieure du degré de sévérité de la dépression. Comme les 4 derniers des 21 symptômes de l'HAMD (tab. 1) ne s'appliquent pratiquement qu'aux

Afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une nouvelle préparation standardisée à base d'extrait de millepertuis dans les dépressions légères à modérées, 348 patients ont été randomisés en double aveugle, en groupes parallèles et traités pendant 6 semaines à trois doses différentes. Le schéma thérapeutique prévoyait 3 prises quotidiennes d'un comprimé d'Hyperiforce contenant un extrait natif standardisé à 0,33 mg d'hypéricine totale ou un comprimé d'aspect identique contenant respectivement 1/3 ou 1/6 de cette concentration d'extrait. Il s'agissait d'une étude multicentrique réalisée selon les règles de la «Good Clinical Practice» en Suisse et en Allemagne avec la participation de 12 cabinets de médecine psychiatrique et de 26 cabinets de médecine générale. A la fin de l'essai qui s'est déroulé de fin février 1996 à fin mars 1997, les données de 260 patients ont pu être exploitées pour l'évaluation de l'activité antidépressive d'Hyperiforce au moyen de l'Echelle de dépression de Hamilton. En fin de traitement, le score initial de 16–17 avait passé à 8–9, soit une diminution relative de 50%. Les taux de réponse ont été de 68% (dose forte) et de 65% et 62% (doses plus faibles). La comparaison inter-groupe n'a globalement pas fait apparaître de différences significatives. La tolérance a été excellente: seuls 7 patients sur 348 (2%) ont signalé des événements indésirables, probablement liés au traitement par *Hypericum*. La posologie conseillée pour un traitement antidépresseur par les comprimés Hyperiforce est la suivante: pour commencer, 3× par jour 1 comprimé; si le traitement s'avère efficace, réduire à 1 comprimé Hyperiforce 1–2× par jour.

états dépressifs graves, on préfère le score HAMD-17 pour l'évaluation des dépressions légères à modérées.

Pour leur traitement on met en œuvre des *antidépresseurs tri-* ou *tétracycliques* ou des *inhibiteurs*

sélectifs de la sérotonine pour empêcher la recapture de la noradrénaline et/ou de la sérotonine par le neurone présynaptique à partir de la fente synaptique. On a recours également aux inhibiteurs de la monoamine oxydase de type A

(*IMAO-A*). Cependant, l'emploi d'antidépresseurs de synthèse pour le traitement de dépressions légères à modérées paraît souvent délicat car les 55–70% de succès thérapeutiques sont au prix d'un potentiel toxique non négligeable ainsi que d'effets secondaires désagréables, en partie anticholinergiques (p. ex. sécheresse buccale, nervosité, agitation, troubles du sommeil, nausée, pyrosis, diarrhée ou constipation dans jusqu'à 30% des cas).

Phytothérapie psychotrope

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), l'une des plus anciennes plantes médicinales, utilisé dès l'Antiquité dans de nombreuses maladies, s'est établi dans le traitement des dépressions. La monographie élaborée en 1984 par la Commission E de l'Office fédéral allemand de la Santé indique comme champ d'application les troubles neurovégétatifs, les altérations dépressives de l'humeur ainsi que l'anxiété et l'agitation nerveuse [1]. Comme le démontrent trois essais contrôlés par verum [2], l'activité des préparations d'*Hypericum* est comparable à celle des antidépresseurs de synthèse, mais leurs effets secondaires indésirables sont nettement moins fréquents. La vigilance, en particulier, n'est pas diminuée [3]. Et l'on n'observe pas de potentialisation de l'effet de l'alcool sur les performances psychomotrices et mentales [4]. De plus, elles ne présentent pas de potentiel d'assuétude ni de risque thérapeutique en cas de surdosage lors d'une tentative de suicide. Et enfin elles ne déclenchent pas de symptômes de «hangover».

Bien que l'hypéricine, dont la structure chimique présente certaines similitudes avec les inhibiteurs tricycliques de la monoamine oxydase [5], soit généralement considérée comme son principe indicatif, il n'a pas été possible jusqu'ici de définir la contribution individuelle des divers constituants d'*Hypericum* à son activité antidé-

pressive [6]. Il importe donc de mettre en œuvre des préparations possédant une palette de constituants d'*Hypericum perforatum* aussi large que possible. Les comprimés Hyperiforce sont élaborés exclusivement à partir de sommités fleuries de millepertuis frais et leurs constituants sont standardisés. Les végétaux proviennent de cultures biologiques contrôlées, pratiquées exclusivement dans des sites appropriés. Après la récolte, les charges individuelles sont mélangées et regroupées en grandes charges.

Un comprimé Hyperiforce contient environ 60 mg d'extrait natif standardisé d'*Hypericum* (4–5 : 1), normalisé à 0,33 mg d'hypéricine totale. Cet extrait de sommités fleuries possède une teneur plus élevée en constituants que l'extrait de toute la partie aérienne de la plante. Pour obtenir une quantité de constituants

équivalente à celle tirée de l'extrait des parties aériennes de la plante, il faut donc une quantité nettement plus faible d'extrait natif.

Conditions de l'essai et sélection des patients

Conformément aux règles de la «Good Clinical Practice» (GCP), l'essai a été conduit selon les principes de la Déclaration de Helsinki ainsi que, en Suisse, selon le règlement de l'OICM pour les essais cliniques des médicaments et selon l'AMG et la réglementation sur les essais des médicaments en Allemagne après avis favorable des comités d'éthique compétents. L'efficacité et la tolérance de trois doses différentes de la nouvelle préparation à base de plante fraîche devaient être éprouvées chez des patients présentant

Symptômes

Gradation (nombre de points)

1	Humeur dépressive	0 – 4
2	Sentiments de culpabilité	0 – 4
3	Idées de suicide	0 – 4
4	Difficultés d'endormissement	0 – 2
5	Difficultés à trouver un sommeil continu	0 – 2
6	Troubles du sommeil le matin	0 – 2
7	Ralentissement du travail et des activités	0 – 4
8	Inhibition	0 – 4
9	Agitation	0 – 4
10	Anxiété psychique	0 – 4
11	Anxiété somatique	0 – 4
12	Symptômes gastro-intestinaux	0 – 2
13	Symptômes physiques généraux	0 – 2
14	Symptômes sexuels	0 – 2
15	Hypochondrie	0 – 4
16	Perte de poids	0 – 2
17	Prise de conscience de la maladie	0 – 2
18	Fluctuations quotidiennes de l'humeur	0 – 2
19	Dépersonnalisation et perte du sens du réel	0 – 4
20	Symptômes paranoïdes	0 – 4
21	Symptômes de contrainte	0 – 2

Tab. 1: Echelle de dépression de Hamilton (HAMD): symptômes et gradation

des dépressions légères à modérées (score HAMD ≥ 10), âgés d'au moins 20 ans, traités pendant une période de 6 semaines à raison de 3 prises quotidiennes du médicament à l'essai. Pour réunir un nombre suffisant de patients pour l'analyse statistique, les patients ont été recrutés simultanément dans 12 cabinets de médecine psychiatrique et 26 cabinets de médecine générale. Les «drop-out» n'ont pas été remplacés. Les critères d'exclusion ont été les suivants: allergie au millepertuis et traitement par un antidépresseur, un tranquillisant, un hypnotique ou un neuroleptique au cours des 2 semaines précédant le début de l'essai et risque aigu de suicide. Les traitements concomitants devaient rester inchangés pendant les 6 semaines de traitement.

Un essai contrôlé par placebo n'aurait pas été très informatif dans la mesure où 14 essais contre placebo portant sur un total de 948

patients souffrant de dépressions légères à modérées ont déjà été publiés [8–21]. Le taux de réponse enregistré dans 13 essais a été en moyenne de 55% pour *Hypericum* et de 22% pour le placebo. Dès lors, il ne nous a plus paru éthique de priver les patients de traitement en leur administrant un placebo. Au lieu de cela, nous avons choisi, selon les recommandations d'une revue et méta-analyse d'essais cliniques [2], de réaliser un essai contrôlé par d'autres doses.

Dans le cadre d'un essai comparatif en groupes parallèles randomisés, des patients ont donc reçu 3 $\times$ par jour soit 1 comprimé d'Hyperiforce ou, dans le cas des témoins, soit 1 comprimé renfermant 1/3 ou 1/6 du même extrait natif. Cette approche avait pour objectif de comparer l'efficacité des deux doses plus faibles à une dose quotidienne de 1 mg d'hypericine totale. La dose quotidienne la plus faible, soit 0,17 mg, était légèrement infé-

rieure à la dose recommandée par la monographie E et les directives de l'ESCOP, qui se situe entre 0,2 et 1 mg d'hypericine totale [1, 7]. Les visites de contrôle ont eu lieu, pour chaque patient, immédiatement avant le début du traitement ainsi qu'après 2 et 6 semaines de traitement.

L'efficacité a été appréciée au moyen d'une analyse statistique des scores HAMD-17. Une chute à un score inférieur à 10 et une diminution $\geq 50\%$ ont été considérées comme une réponse pertinente. De plus, l'état du patient a été apprécié par le médecin au moyen du score HAMD-21 et de l'impression clinique globale (GCI) ainsi que par le patient lui-même au moyen de l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Pour l'appréciation de la tolérance et de la réponse, l'ensemble du collectif a été analysé (analyse en intention de traiter) alors que l'efficacité n'a été évaluée que sur la base des cas conformes au protocole (analyse «selon protocole»). La comparaison des groupes a été effectuée au moyen d'une analyse de variance à trois facteurs du score HAMD-17: facteur 1 – les groupes thérapeutiques considérés individuellement, facteur 2 – mesures répétées, facteur 3: l'effet du centre d'examen. Les données ont en outre été soumises au test de Wilcoxon pour différences entre paires, au test du chi au carré et au test Z.

Résultats

Au total, 259 femmes (74%) et 89 hommes (26%), âgés de 19 à 94 ans, ont été recrutés pour cet essai dans 38 centres d'examen en Suisse et en Allemagne, répartis en trois groupes thérapeutiques par tirage au sort et traités en double aveugle par une préparation de plante fraîche d'*Hypericum* dosée à 1 mg, à 0,33 mg ou à 0,17 mg d'hypericine totale par jour. Les diagnostics initiaux justifiant un traitement par Hyperiforce ont été les suivants

Efficacité sur la base du score HAMD-17

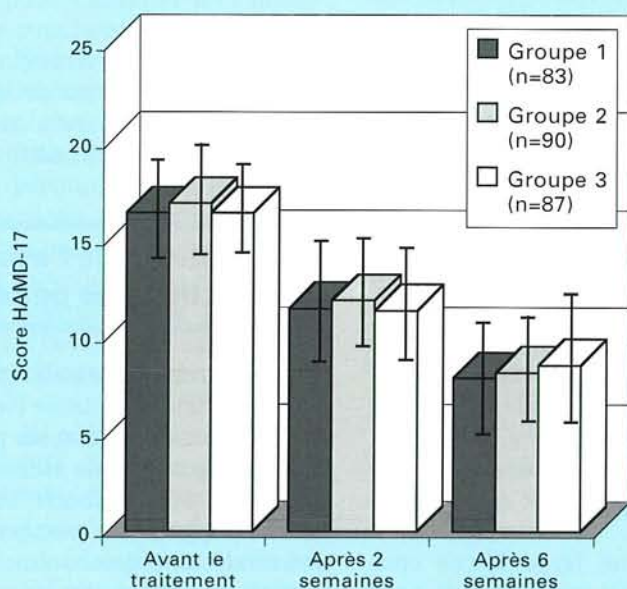


Fig. 1: Essai randomisé en double aveugle, portant sur des patients présentant des dépressions légères à modérées: traitement de 6 semaines par les comprimés Hyperiforce. Evolution du score HAMD-17 dans les trois groupes thérapeutiques.

Groupe 1 = dose de 1 mg d'hypericine totale/jour dans l'extrait natif

Groupe 2 = dose de 0,33 mg d'hypericine totale/jour dans l'extrait natif

Groupe 3 = dose de 0,17 mg d'hypericine totale/jour dans l'extrait natif

(CIM-10): épisodes dépressifs pour 122 patients, épisodes dépressifs récurrents pour 134 patients, troubles affectifs persistants pour 21 personnes, troubles anxieux pour 21 personnes et pour 44 patients troubles réactionnels à un facteur de stress et troubles de l'adaptation alors que pour les 11 patients restants d'autres maladies s'accompagnant de d'humeur dépressive dominaient.

Au total, 88 des 348 patients n'ont pas terminé l'essai dans les conditions prévues par le protocole. 41 patients ont interrompu le traitement prématurément pour des raisons médicales ou autres et 60 patients n'ont pas respecté le protocole: observance insuffisante, visites manquées ou non ponctuelles, violation de la «Good Clinical Practice» ou traitement concomitant interdit. L'observance moyenne a été supérieure à 90%. Les trois groupes thérapeutiques n'ont pas différé de manière notable en ce qui concerne les violations du protocole et l'observance moyenne.

Les données de 260 patients ont donc pu être prises en compte pour l'appréciation de l'efficacité. L'évaluation du taux de réponses et de la tolérance a porté sur les données de l'ensemble de 348 patients.

Le score HAMD-17 a nettement diminué pour les trois groupes au cours des 6 semaines de traitement ($p < 0,001$, test de Wilcoxon) (fig. 1).

La diminution relative du score HAMD-17 a été d'environ 30% pour les trois groupes au bout de 2 semaines et de 50% en fin de traitement. L'efficacité a été supérieure de 4% dans le groupe recevant la dose forte en comparaison de la dose la plus faible. L'analyse de variance à trois facteurs n'a cependant pas dégagé de différence significative (fig. 2).

Le taux de réponses selon le score HAMD-17 a été de 39% environ après 2 semaines de traitement et de 62–68% en fin de traitement (fig. 3).

Les médecins ont jugé l'efficacité du traitement bonne ou moyenne dans environ 70% des cas; sur la

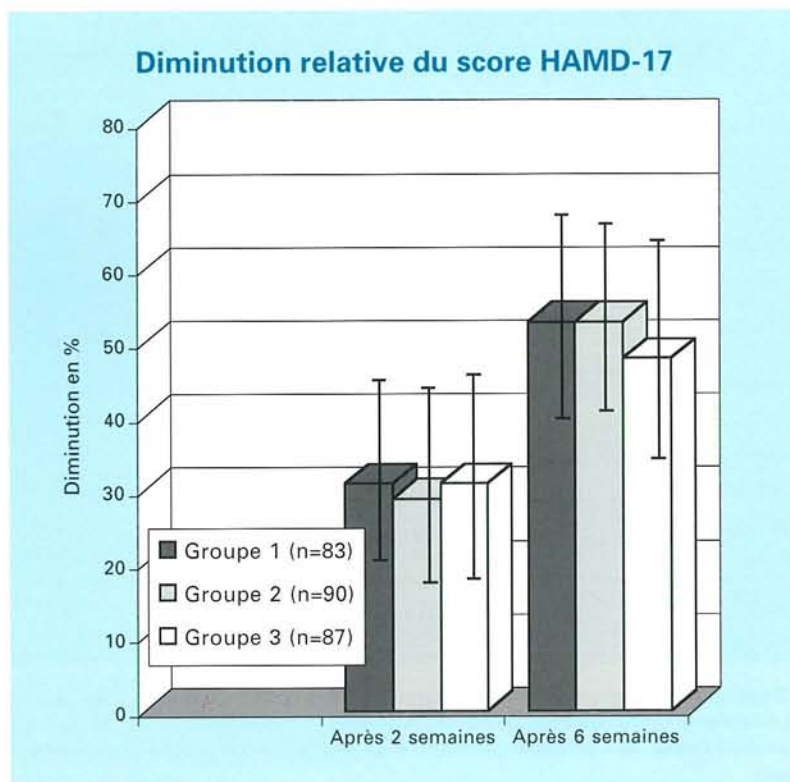


Fig. 2: Essai randomisé en double aveugle, portant sur des patients présentant des dépressions légères à modérées: traitement de 6 semaines par les comprimés Hy-perforce. Diminution relative du score HAMD-17 (description des groupes thérapeutiques, voir légende de la fig. 1).

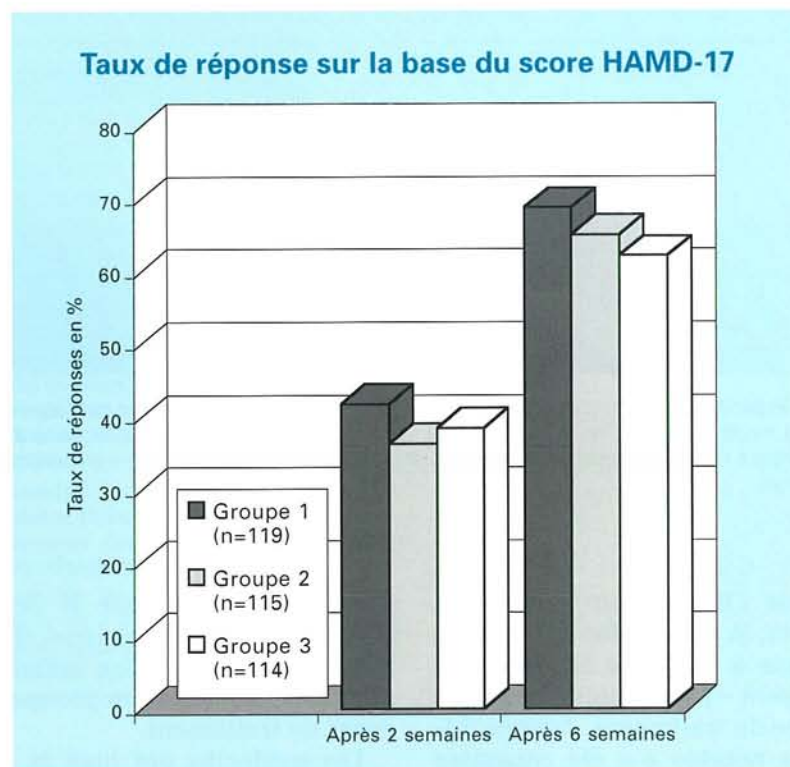


Fig. 3: Essai randomisé en double aveugle, portant sur des patients présentant des dépressions légères à modérées: traitement de 6 semaines par les comprimés Hy-perforce. Taux de réponses sur la base du score HAMD-17 (description des groupes thérapeutiques, voir légende de la fig. 1).

Événements indésirables (EI) et lien de causalité

Système	C	P	I	Σ
Peau		3	7	10
Squelette/muscles		4	4	
Nerfs	2	5	12	19
Psyche	1	1	3	5
Tractus gastro-intestinal	4		8	12
Foie/bile			1	1
Cœur/circulation			2	2
Voies respiratoires/poumons			3	3
Sang			1	1
Rein/voies urinaires			1	1
Organes génitaux			3	3
Néoplasmes			2	2
Ensemble du corps		2	17	19
Σ	7	11	64	82

Tab. 2: Essai randomisé en double aveugle portant sur des patients présentant des dépressions légères à modérées: systèmes touchés par les événements indésirables et lien de causalité avec le médicament à l'essai. (C = probable ou certain; P = possible ou conditionnel; I = invraisemblable ou douteux).

Degré de gravité des EI et lien de causalité

Groupe	Mineur			Modéré			Grave			Σ		
	C	P	I	C	P	I	C	P	I	C	P	I
1	1	4	10	2	2	4	0	0	17	3	6	31
2	0	1	8	1	0	4	0	0	11	1	1	23
3	1	3	9	2	1	0	0	0	1	3	4	10
Σ	2	8	27	5	3	8	0	0	29	7	11	64

Tab. 3: Essai randomisé en double aveugle portant sur des patients présentant des dépressions légères à modérées: degré de gravité des événements indésirables et lien de causalité avec le médicament à l'essai. (C = probable ou certain; P = possible ou conditionnel; I = invraisemblable ou douteux).

base de l'impression globale du médecin, la gravité des affections – moyenne à marquée au début du traitement – n'était plus que légère à l'issue du traitement. Aucune différence notable n'a été constatée entre les trois groupes.

L'efficacité des comprimés Hyperiforce s'est également vérifiée en ce qui concerne les deux scores

d'auto-évaluation pour le critère «anxiété» et «dépression» (HAD) lesquels ont tous deux nettement diminué dans les trois groupes en cours de traitement.

Les médecins ont jugé la tolérance bonne dans une proportion de 84% (dose forte), 95% (dose moyenne) et 90% (dose faible). Comme pour l'évaluation par l'HAD,

il n'y avait pas de différence notable entre les trois groupes.

Au total, 82 événements indésirables (EI) ont été signalés par 74 patients; ils ont intéressé principalement le système nerveux, le tractus gastro-intestinal et l'état général des patients (tab. 2).

Le lien de causalité avec le médicament essayé a été jugé invraisemblable ou douteux dans 64 cas et possible ou conditionnel dans 11 cas. Dans 6 cas, le lien de causalité avec le médicament essayé est probable: 2 EI légers se sont manifestés sous forme de somnolence ou de nausée et pour 4 EI modérés sous forme de maux d'estomac, nausée, envie de pleurer, augmentation de l'anxiété et migraine. Ces EI ont toujours été passagers et ont disparu après l'arrêt du traitement ou en cours de traitement. Pour l'un des EI modérés, le lien de causalité peut être considéré comme certain: dans ce cas-là chaque prise médicamenteuse a provoqué des nausées, des maux de tête et des vertiges qui ont disparu après l'arrêt du traitement.

Dans le groupe traité à la dose forte, on a noté nettement plus d'EI dont le lien de causalité avec la prise médicamenteuse était douteux ou invraisemblable que dans les groupes traités par les doses plus faibles. Toutefois, il n'y avait pas de différence entre les groupes en ce qui concerne les EI pour lesquels le lien de causalité avec le médicament était possible ou probable (tab. 3).

Discussion et conclusions

Avec un taux de réponses de 62–68%, même la dose la plus faible de 0,17 mg d'hypéricine totale/jour a obtenu un résultat supérieur au taux moyen de réponses de 55% rapporté par 13 autres essais d'*Hypericum* avec des doses de 0,5–2,7 mg d'hypéricine par jour. Ceci souligne peut-être l'avantage que présente l'utilisation exclusive de sommités fleuries fraîches de millepertuis.

Pour un traitement par les comprimés Hyperiforce on peut donc recommander une posologie de 1 comprimé 3 fois par jour pour commencer et, en cas de bonne réponse antidépressive, de poursuivre le traitement à raison de 1 à 2 comprimés par jour. De nouvelles acquisitions en pharmacocinétique ont montré [22] qu'en cas de traitement à long terme, la concentration de principe actif reste tout à fait suffisante même lorsque les prises sont moins fréquentes.

Hyperiforce a été bien toléré aux trois doses. Le nombre de patients rapportant des événements indésirables est comparable à celui relevé dans les autres essais d'*Hypericum* [2]. Les quelques EI ayant un lien de causalité probable avec le médicament à l'essai ont été des symptômes gastro-intestinaux, psychiques ou nerveux dans 2% des cas, mais ces symptômes peuvent fort bien aussi constituer des manifestations liées à la dépression.

Bibliographie

1. Monographie der Kommission E: *Hyperici herba* (Johanniskraut). Bundesanzeiger Nr. 228 vom 5.12.1984.
2. Linde K., Ramirez G., Mulrow C. D., Pauls A., Weidenhammer W.: St John's wort for depression – an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *Brit. Med. J.* 313: 253–257 (1996).
3. Schmidt U.: Konstantes Reaktionsvermögen unter antidepressiver Therapie mit dem *Hypericum*-Extrakt LI 160. *Nervenheilkunde* 10: 311–312 (1991).
4. Schmidt U., Harrer G., Kuhn E., Berger-Deinert W., Luther D.: Wechselwirkungen von *Hypericum*-Extrakt mit Alkohol. *Nervenheilkunde* 12: 314–319 (1993).
5. Müldner H., Zöller M.: Antidepressive Wirkung eines auf den Wirkstoffkomplex *Hypericin* standardisierten *Hypericum*-Extraktes. *Biochemische und klinische Untersuchungen. Arzneimittelforschung* 34 (II): 918–920 (1984).
6. Reuter H.D.: *Hypericum* als pflanzliches Antidepressivum. *Zeitschrift für Phytotherapie* 14: 239–254 (1993).
7. *Hyperici Herba*, St. John's Wort. ESCOP monographs on the medicinal uses of plant drugs, 1996.
8. Hübner W.D., Lande S., Podzuweit H.: Behandlung larvierter Depressionen mit Johanniskraut. *Nervenheilkunde* 12: 278–280 (1993).
9. Harrer G., Sommer H.: Therapie leichter/mittelschwerer Depressionen mit *Hypericum*. *Münchn. Med. Wschr.* 135: 305–309 (1993).
10. Lehl S., Willemsen, Papp R., Woelk H.: Ergebnisse von Messungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten unter der Therapie mit Johanniskraut-Extrakt. *Nervenheilkunde* 12: 281–189 (1993).
11. Hoffmann J., Kühl E.-D.: Therapie von depressiven Zuständen mit *Hypericin*. *Z. Allg. Med.* 55: 776–782 (1979).
12. Schlich D., Braukmann F., Schenk N.: Behandlung depressiver Zustandsbilder mit *Hypericin*. *Psycho* 13: 440–447 (1987).
13. Schmidt U., Schenk N., Schwarz I., Vorberg G.: Zur Therapie depressiver Verstimmungen. *Psycho* 15: 665–671 (1989).
14. Halama P.: Wirksamkeit des Johanniskrautextraktes LI 160 bei depressiver Verstimmung. *Nervenheilkunde* 10: 250–253 (1991).
15. Osterheider M., Schmidtke A., Beckmann H.: Behandlung depressiver Syndrome mit *Hypericum* (Johanniskraut) – eine placebokontrollierte Doppelblindstudie. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 60, 2: 210–211 (1992).
16. Reh C., Laux P., Schenk N.: *Hypericum*-Extrakt bei Depressionen – eine wirksame Alternative. *Therapiewoche* 42. 25: 1576–1581 (1992).
17. Hänsgen K.D., Vesper J., Ploch M.: Multizentrische Doppelblindstudie zur antidepressiven Wirksamkeit des *Hypericum*-Extraktes LI 160. *Nervenheilkunde* 12: 285–289 (1993).
18. Schmidt U., Sommer H.: Johanniskrautextrakt zur ambulanten Therapie der Depression. Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen bleiben erhalten. *Fortschr. d. Med.* 111: 339–42 (1993).
19. Harrer G., Schmidt U., Kuhn U.: «Alternative» Depressionsbehandlung mit einem *Hypericum*-Extrakt. *Neurol. Psychiatr.* 5: 710–716 (1991).
20. Sommer H., Harrer G.: Placebo-controlled double-blind study examining the effectiveness of an *Hypericum* preparation in 105 mildly depressed patients. *J. Geriatr. Psychiatr. Neurol.* 7, 1: 9–11 (1994).
21. Quandt J., Schmidt U., Schenk N.: Ambulante Behandlung leichter und mittelschwerer depressiver Verstimmungen. *Der Allgemeinarzt* 2: 97–102 (1993).
22. Kerb R., Brockmüller J., Staffeldt B., Ploch M., Roots I.: Single-dose and steady-state pharmacokinetics of *hypericin* and *pseudohypericin*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40:2087–93(1996).

Adresse des auteurs:

- 1 Dr Sergio Lenoir
Médecin spécialisé en psychiatrie et psychothérapie
Grenzstr. 4, CH-9000 St-Gallen
- 2 Dr Friedrich H. Degenring
Directeur du Service principal de Médecine Bioforce AG
Case Postale 76, CH-9325 Roggwil
- 3 Prof. Reinhard Saller
Directeur du Service de Médecine naturelle
Clinique médicale, Hôpital universitaire
Rämistr. 100, CH-8091 Zurich