

**Le millepertuis est une contre-indication aux C.O. dans le modèle provinciale d'ordonnance collective de contraception hormonale. Lorsqu'une personne dit qu'elle consomme du millepertuis, pendant combien de temps doit-elle en arrêter la consommation avant de commencer à prendre les C.O. ?**

**Réponse du Comité d'experts en planning familial de l'Institut national de santé publique du Québec - 22 octobre 2008**

En avril 2000, Santé Canada a émis une mise en garde concernant le millepertuis commun (*Hypericum perforatum*).<sup>1</sup> En effet, il semble que le millepertuis entre en interaction avec des médicaments, dont les contraceptifs oraux, en augmentant la production d'enzymes hépatiques qui les métabolisent. Selon les études citées par Santé Canada, la survenue de métrorragie chez certaines patientes qui prendraient du millepertuis en même temps que des contraceptifs oraux donne à penser que ces patientes pourraient faire l'objet de grossesses indésirables.

On a recensé trois études cliniques sur l'interaction du millepertuis avec les contraceptifs oraux combinés (COC) :

- Un essai randomisé ouvert<sup>2</sup> a comparé l'activité ovarienne, les épisodes de métrorragie et les dosages sériques d'éthinylestradiol (EE) et de 3-ketodesogestrel (DSG) chez 18 femmes réparties en 2 groupes : A) COC seuls (EE 20 mcg, DSG 150 mcg) pendant un cycle suivi de deux cycles de COC plus extrait de millepertuis deux fois par jour et B) COC seuls pendant un cycle suivi de deux cycles de COC plus extrait de millepertuis trois fois par jour. Durant les cycles avec COC plus millepertuis, il n'y a pas eu de changement significatif au niveau de l'activité ovarienne ou de changement du dosage d'EE comparativement aux cycles avec COC seuls. Par contre, 77% des femmes du groupe A et 88% du groupe B ont présenté des métrorragies comparativement à 35% des femmes durant le cycle de COC seuls. De plus, le dosage (AUC) de DSG s'est réduit de 44% et 42% dans les groupes A et B, respectivement, durant la prise de millepertuis comparativement au cycle de COC seuls.
- Une étude descriptive<sup>3</sup> a examiné les dosages sériques d'EE et de norethindrone (NE) chez 12 femmes prenant des COC (EE 35 mcg et NE 1mg) pendant 3 cycles + 300 mg de millepertuis trois fois par jour durant les cycles 2 et 3. On a observé une élimination significativement plus rapide de la NE dans le sang et une réduction significative de la demi-vie de EE durant les cycles avec millepertuis comparativement au cycle avec COC seuls. Par contre, on n'a pas noté de signes d'ovulation. Des métrorragies sont survenues chez 2/12 femmes durant le cycle avec COC seuls et chez 7/12 femmes durant les cycles avec millepertuis.
- Un étude descriptive,<sup>4</sup> en partie à l'aveugle, a comparé l'activité ovarienne, les épisodes de métrorragie et les dosages sériques d'EE et de NE chez 16 femmes qui prenaient un COC (EE 20 mcg et NE 1 mg) avec un placébo durant les cycles 1 et 2 et un COC plus du millepertuis 300 mg trois fois par jour pendant les cycles 3 et 4. Le millepertuis a réduit significativement de 13 à 15 % les dosages d'EE et de NE durant les cycles 3 et 4. On a aussi noté des métrorragies significativement plus fréquentes durant le cycle 3 (56%) comparativement au cycle 2 (31%), une croissance folliculaire plus importante durant le cycle 4 (diamètre folliculaire moyen : 25 mm) comparativement au cycle 2 (diamètre folliculaire moyen : 17 mm), de même que des ovulations plus fréquentes durant les cycles 3 et 4.

Presque toutes les études pharmacocynétiques ont montré que le millepertuis accélérât l'élimination de plusieurs médicaments.<sup>4-9</sup> Selon ces études<sup>4-8</sup> et plusieurs revues de littérature,<sup>10-12</sup> les interactions médicamenteuses dues au millepertuis induiraient l'activité de plusieurs enzymes hépatiques (isoenzymes CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 du cytochrome P450, MDR1) et la glycoprotéine-P. Ces inductions enzymatiques et protéiniques provoqueraient une métabolisation plus rapide de certains médicaments et donc, la concentrations plasmatiques de ces médicaments seraient diminuées. Les médicaments dont l'effet peut être réduit par la consommation de millepertuis sont les suivants : amitriptyline, cyclosporine, digoxine, fexofenadine, amprenavir, indonavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, benzodiazépines, theophylline, irinotecan, warfarine, contraceptifs oraux, anticonvulsivants, inhibiteurs de la recaptation de la sérotonine et triptans.

Une petite étude descriptive sur le retour à une activité enzymatique normale après l'arrêt du millepertuis a été effectuée chez 12 hommes.<sup>13</sup> Ces hommes ont reçu une dose de midazolam 5 mg au jour 1, puis du millepertuis 300 mg trois fois par jour quotidiennement du jour 2 au jour 15, puis du midazolam 5 mg aux jours 16, 19 et 22. On a observé une augmentation significative de l'élimination du midazolam aux jours 16 et 19 comparativement à la mesure contrôle du jour 1 ; au jour 22, soit 7 jours après l'arrêt du millepertuis, l'élimination du midazolam était redevenue semblable à la mesure de contrôle.

Il faut noter que toutes ces études ont été réalisées chez de petits nombres de sujets, avec des marques et des doses variables de millepertuis, à des moments variés de la journée (sujets à jeûn, 30 minutes ou une heure avant le repas), selon des voies d'administration du médicament testé (intraveineuse versus par voie orale) et des durées d'utilisation du médicament testé ou du millepertuis différentes. De plus, il existe une grande variabilité inter-individuelle dans les résultats observés. Pour toutes ces raisons, les recommandations émises dans cet avis présentent des limites.

L'interaction entre les COC et les médicaments, y compris le millepertuis, a fait l'objet d'une revue de la littérature scientifique et de recommandations par le Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care (FFPRHC) du Royaume Uni.<sup>14</sup> Le FFPRHC est le seul organisme de planification familiale à avoir émis des recommandations détaillées sur ce sujet.

Le FFPRHC reconnaît que les données probantes relatives à l'utilisation concomitante du millepertuis et des COC ne sont pas nombreuses. Il recommande cependant que les utilisatrices de COC qui consomment du millepertuis cessent d'en consommer. De plus, pour toutes les femmes utilisant un médicament ou un produit qui augmentent l'activité enzymatique hépatique et utilisent des COC, une protection contraceptive additionnelle, comme l'usage du condom, devrait être utilisée jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du médicament ou du produit. Ces recommandations concernant le millepertuis et les COC s'étendent également au timbre contraceptif, à l'anneau vaginal contraceptif et au contraceptif oral à progestatif seul.

À la question préalablement posée et selon les recommandations du FFPRHC, l'infirmière devra expliquer à la femme l'interaction entre le millepertuis et les COC. Elle pourra initier la contraception hormonale combinée tout en recommandant à la femme de cesser le millepertuis et d'utiliser des condoms à toutes ses relations sexuelles jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du millepertuis. Comme le millepertuis est souvent utilisé pour des raisons de santé mentale, des questions sur ce sujet et une référence médicale éventuelle pourront être considérées. Tous les éléments de counseling préalablement mentionnés devront être notés au dossier.

Le Comité d'experts en planning familial de l'Institut national de santé publique du Québec estime que les recommandations du FFPRHC sont très prudentes. Toutes proportions gardées, il est probable que, lors de consommation du millepertuis, l'utilisation des COC et du condom est plus efficace que l'utilisation du condom seul. Il est probable également que la recommandation d'utiliser le condom pendant 4 semaines après l'arrêt de la consommation du millepertuis soit très conservatrice. Quoiqu'aucune méthode contraceptive ne soit efficace à 100%, il faut rappeler que les méthodes hormonales combinées sont parmi les méthodes contraceptives les plus efficaces qui existent.

## Références

1. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2000/hypericum\\_perforatum\\_hpc-cps-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2000/hypericum_perforatum_hpc-cps-fra.php)
2. Pfrunder A, Schiesser M, Gerber S, Haschke M, Bitzer J, Drewe J. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:683-90.
3. Hall SD, Wang Z, Huang SM, Hamman MA, Vasavada N, Adigun AQ, Hilligoss JK, Miller M, Gorski JC. The interaction between St John's wort and oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:525-35.

4. Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception* 2005;71:402-8.
5. Markovitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang JS, Chavin KD. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 2003;290:1500-4.
6. Dresser GK, Schwarz UI, Wilkinson GR, Kim RB. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:41-50.
7. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang SM, Lesko JL, Hall SD. *Clin Pharmacol Ther* 2001 ;70 :316-26.
8. Wang LS, Zhou G, Zhu B, Wu J, Wang JG, Abd El-Aty AM, Li T, Liu J, Yang TL, Wang D, Zhong XY, Zhou HH. St John's wort induced both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:191-7.
9. Markowitz JS, DeVane CL, Boulton DW, Carson SW, Nahas Z, Risch SC. Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Life Sci* 2000;66:PL133-9.
10. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) : a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol* 2001;53:583-600.
11. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (*Hypericum perforatum*) : drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ;54 :349-56.
12. Pal D, Mitra AK. MDR- and CYP3A4 mediated drug-herbal interactions. *Life Sci* 2006 ;78 :2131-45.
13. Imai H, Kotegawa T, Tsutsumi K, Morimoto T, Exhima N, Nakano S, Ohashi K. The recovery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:701-7.
14. FFPRHC Guidance (April 2005). Drug interactions with hormonal contraception. *J Fam Plan & Reprod Health Care* 2005;31:139-51.