

La CMPS informe sur l'efficacité et la prise d'effet de la valériane

La valériane, sédatif végétal

Chantal Schlatter

La valériane est utilisée traditionnellement depuis des siècles dans le traitement des états d'agitation nerveuse et des troubles du sommeil. Mais son usage peut-il aussi se justifier du point de vue rationnel? L'article suivant fait état de nouvelles découvertes sur les mécanismes d'action potentiels et l'évidence actuelle concernant son efficacité et son délai d'action.

L'insomnie se caractérise par des troubles de l'endormissement et du maintien du sommeil, des réveils fréquents la nuit, un réveil trop matinal ou un sommeil pas assez profond. Les troubles du sommeil sont incontestablement un phénomène largement répandu. La population d'âge avancé est la plus fréquemment (bien que pas exclusivement) touchée, car la durée du sommeil diminue aussi physiologiquement en vieillissant.

Une trop courte durée de sommeil entraîne une atteinte des aptitudes cognitives et de la psychomotricité, ainsi que des sautes d'humeur. Le système immunitaire souffre également d'un sommeil insuffisant. Les somnifères synthétiques les plus souvent utilisés (les benzodiazépines) exercent une action agonistique sur le complexe des récepteurs GABA et ont pour effet aussi bien d'induire le sommeil que de le maintenir. Toutefois, ils réduisent le sommeil paradoxal (sommeil REM) et présentent dans l'électroencéphalogramme (EEG) une augmentation du sommeil léger ainsi qu'une répression du sommeil slow wave (SWS), donc du sommeil profond, qui est décisif pour les processus de régénération. [1]

En cas de prise de benzodiazépines pendant une période prolongée, un risque de développer une dépendance existe.

Attentes élevées à l'égard des produits phytopharmaceutiques

Les produits thérapeutiques végétaux jouissent d'une popularité croissante. On en attend la même efficacité que celle des produits pharmaceutiques synthétiques, mais sans les effets indésirables correspondants. Idéalement, les sédatifs végétaux ne devraient ni influencer négativement l'évolution du sommeil, ni entraîner une dépendance. En outre, le taux d'effets indésirables devrait être bas et le spectre

thérapeutique large, ce qui est particulièrement important dans le cadre de l'auto-traitement.

Du point de vue de l'évolution biologique, les plantes synthétisent leurs composants secondaires non pas pour le bien de l'être humain, mais pour se défendre contre les prédateurs. Et néanmoins, l'humanité a depuis toujours tiré profit de l'efficacité des plantes. Etant donné qu'il s'agit là de substances biologiquement actives, il faut s'attendre, comme pour les remèdes synthétiques, à ce qu'elles entraînent également des effets indésirables et des interactions. L'hypothèse globale selon laquelle il s'agit de substances naturelles et donc inoffensives par principe est fautive. Citons à titre d'exemple l'hépatotoxicité des composants du kava ou le potentiel d'interactions de ceux du millepertuis.

Tradition ancienne et découvertes récentes

La valériane a derrière elle une tradition de plus de 300 ans relative au traitement des états d'agitation nerveuse et des troubles du sommeil, et néanmoins les connaissances quant à son mécanisme d'action sont relativement récentes et in-

complètes. Les premières études sur l'efficacité chez l'être humain ont été réalisées dans les années 1980. La publication de rapports et de méta-analyses systématiques sur l'efficacité et la sécurité ne date que de quelques années [2-5]. En considérant les succès les plus récents dans l'identification de ces substances actives, nous n'en sommes qu'au tout début. [1,6]

Les racines de la valériane officinale (*Valeriana officinalis*) native d'Europe et d'Asie sont employées comme plante médicinale. Ses composants englobent des valépotriates, des sesquiterpénoïdes volatils tels que l'acide valérique, des lignanes, des acides gras, des alcaloïdes et des acides aminés comme le GABA. L'odeur caractéristique est produite par la décomposition des valépotriates. Les valépotriates ont des propriétés mutagènes in vitro, raison pour laquelle les variétés particulièrement riches en valépotriates, comme la *Valeriana edulis* et la *Valeriana wallichii* ne sont plus employées aujourd'hui pour la production de médicaments. [1,7] En outre, les valépotriates sont très instables chimiquement et thermolabiles, et n'entrent donc plus que rarement dans la composition des extraits et des tisanes.

Naturellement, les études en vue d'examiner le principe actif de la valériane n'ont pas manqué. L'extrait lui-même est riche en acide aminé γ -butyrique (GABA). Comme le GABA ne peut pas pénétrer la barrière hémato-encéphalique, une liaison aux récepteurs GABA centraux in vivo est plutôt improbable. [1] Néanmoins, d'autres substances comme les dérivés flavonoïdes 6-méthylapigénine et biapigénine ont été découvertes, qui présentent également une forte affinité avec le point de liaison des benzodiazépines du récepteur GABA. Mais ces substances sont très vraisemblablement modifiées par les enzymes dans le tractus gastro-intestinal et le foie, de sorte que leur biodisponibilité est probablement minime. Il est également concevable que les métabolites de ces flavonoïdes déploient un effet sédatif plus fort que les substances initiales elles-mêmes. [1]



Valeriana officinalis (valériane)

Une autre découverte est la lignane hydrophile olivil, qui se lie avec une forte affinité aux récepteurs A1 de l'adénosine. [6] Dans l'organisme humain, l'adénosine exerce un effet favorisant le sommeil, produit par le biais de la liaison des récepteurs. Lors d'activité intense prolongée du cerveau, l'adénosine s'accumule, exerce un effet sédatif et protège ainsi le cerveau de la surcharge. Cet effet de la valériane transmis par le récepteur A1 de l'adénosine figure actuellement au premier plan en tant que mécanisme d'action.

La commission E* recommande une dose d'extrait correspondant à deux à trois grammes de médicament, une fois à plusieurs fois par jour. Cette quantité correspond à environ 600 mg d'extrait de valériane par jour. Pour les préparations de valériane habituelles dans les pharmacies, cette dose est atteinte en règle générale par la prise d'un à deux comprimés ou dragées. Pour le traitement des troubles de l'endormissement, il est recommandé, selon les informations professionnelles, de prendre les préparations une heure environ avant le coucher.

Il existe également dans le commerce des préparations combinées contenant du houblon et de la mélisse.

Est-ce efficace ou non?

Dans le cadre d'une étude sur des patients âgés présentant des troubles du sommeil, une amélioration subjective de la qualité du sommeil a été constatée chez 63% des sujets. Toutefois, une amélioration a été observée également chez 43% des sujets du groupe ayant reçu un placebo, la différence n'étant pas significative du point de vue statistique. [8] Une étude réalisée sur des patients en bonne santé sans problèmes de sommeil, qui utilisait des paramètres de contrôle aussi bien subjectifs qu'objectifs (polygraphie du sommeil avec EEG pour surveiller la qualité du sommeil et actimétrie pour mesurer les mouvements au cours du sommeil) a également montré une amélioration de la sensation subjective, mais aucun changement des paramètres objectifs. [9] Une deuxième étude basée sur des mesures actimétriques a trouvé chez

des patients insomniaques une réduction statistiquement significative du temps d'endormissement, mais la forte dose de 900 mg était associée à une fatigue matinale. [10]

Dans le cadre d'une petite étude sur des patients insomniaques de plus de 60 ans, aucune modification n'a été relevée après la première dose, mais une diminution du sommeil léger et une augmentation du sommeil profond a été constatée après un traitement de huit jours. [11] Au contraire, dans une autre étude, un traitement de quatre semaines a conduit à une diminution du sommeil profond et à une augmentation des phases de sommeil léger [12], ce qui correspond plutôt à l'atteinte défavorable de la qualité du sommeil par des benzodiazépines, mais un effet de GABA serait confirmé tout de même.

Une autre étude a révélé, après deux semaines de traitement, une diminution du temps d'endormissement dans la polygraphie du sommeil, mais pas d'amélioration générale de la qualité du sommeil. [13] La valériane a également été examinée en tant que produit thérapeutique après le sevrage de la benzodiazépine. Une légère amélioration de la qualité du sommeil était observée, mais le temps jusqu'à l'endormissement n'a pas été influencé positivement. [14] En outre, l'effet de la valériane a été comparé à celui de la benzodiazépine oxazépam. Au bout de six semaines de traitement, la valériane s'est donc avérée tout aussi efficace que l'oxazépam. [15] Malheureusement, seuls des paramètres de contrôle subjectifs ont été employés, et une comparaison supplémentaire avec placebo aurait été intéressante. Dans les études susmentionnées, soit des monopréparations, soit des associations d'extraits de valériane et de houblon ont été examinées. Il s'agissait d'extraits soit aqueux, qui ne sont plus pertinents aujourd'hui, soit éthanoliques ou méthanoliques.

Cet aperçu a pour but d'illustrer à quel point les études et les résultats concernant l'efficacité sont hétérogènes. Comme la plupart des produits phytothérapeutiques, à l'exception du millepertuis, la valériane souffre aussi d'un manque d'études cliniques de bonne qualité. Les études sont très différentes en ce qui concerne le groupe de patients, les paramètres de contrôle, les propriétés des extraits, l'utilisation et la durée des prises, de sorte que les résultats sont difficiles à

comparer et à classer. Ceci se reflète aussi dans les conclusions des rapports correspondants qui vont de la mention «inefficace» [3] à «efficacité possible» [2,5], en passant par «évidence non probante» [4].

La valériane semble présenter un bon profil de sécurité; des troubles gastro-intestinaux ou des réactions cutanées sont rarement observés.

Malgré tout, la prudence est de mise: «Absence of evidence is not evidence of absence», comme l'ont déjà formulé même les auteurs de Cochrane, gardiens de la médecine basée sur les preuves. La preuve de l'efficacité des produits phyto-pharmaceutiques représente un défi particulier. Il est tout à fait possible que la valériane exerce, en cas de troubles du sommeil, un effet non seulement subjectif mais (aussi) objectif, alors que la preuve définitive n'en a pas encore été fournie jusqu'ici et pour toutes sortes de raisons. Il est également possible que l'effet des produits phyto-pharmaceutiques comme la valériane et le houblon ne puisse pas être évalué avec les mêmes paramètres que ceux auxquels nous sommes habitués dans le cas des somnifères classiques. Il est fort probable qu'au contraire des somnifères synthétiques, il ne soit pas possible de forcer le sommeil au moyen des produits phyto-pharmaceutiques, mais plutôt de favoriser la disposition au sommeil par le biais d'une diminution de la tension nerveuse. [1] Là aussi, nous n'en sommes qu'au début de la recherche: de nouvelles études, de meilleure qualité et à plus large spectre, sont attendues impatientement.

Traitement aigu ou de longue durée?

Il est traditionnellement admis que l'effet de la valériane se constitue peu à peu seulement, et que l'efficacité maximale ne peut être atteinte qu'au bout de deux à quatre semaines. Toutefois, le temps qui s'écoule jusqu'à la prise d'effet n'a pas été systématiquement examiné dans le cadre des études, mais plutôt déduit indirectement. Il existe cependant certaines études qui se basaient sur un premier examen polygraphique du sommeil après la première dose déjà. Dans ces études, aucun changement n'a été observé à la suite d'un dosage unique. [9,11,16] D'autre part, il existe aussi des indications selon lesquelles des effets immédiats sur le système nerveux central sont possibles. Ainsi,

* Commission scientifique de phytothérapie de l'Institut fédéral allemand des médicaments et des dispositifs médicaux

au cours d'une recherche avec un dosage très élevé d'un extrait de valériane (1500 mg) des changements dans l'EEG ont été enregistrés quatre heures seulement après la première prise. [17] Également intéressante à cet égard, une étude en rapport avec la lignane olivil, qui se lie aux récepteurs centraux A1 de l'adénosine. Il a d'abord été administré aux patients une forte dose de caféine, antagoniste de l'adénosine, qui stimule au niveau central. La prise d'un extrait combiné de valériane/houblon a supprimé l'effet stimulant de la caféine sur le récepteur de l'adénosine 60 minutes plus tard déjà. [6] Cette observation concorde avec le fait que les effets produits par un récepteur interviennent en règle générale immédiatement, mais seulement lorsque la concentration est suffisamment élevée sur le récepteur. Le fait que les indications selon lesquelles une amélioration cliniquement significative du sommeil ne soit pas atteinte immédiatement avec la valériane prédominent dans les textes de référence pourrait aussi être dû à un dosage initial trop faible des préparations de valériane. Selon la situation actuelle des données, une prise d'effet doit être attendue probablement au plus tôt après une prise régulière pendant une à deux semaines. Ceci a également été confirmé par l'observation de l'application chez des patients qui avaient pris une à deux doses de la préparation étudiée pendant quatre semaines, chaque soir. Chez 40,3% des patients, un effet s'est fait sentir au cours des cinq premiers jours de traitement déjà, chez 26,4% seulement entre le cinquième et le dixième jour, chez 14,6% après le dixième jour et chez 18,8%, aucun effet ne s'est produit même au bout de quatre semaines. [18]

Conclusion

Sur le plan moléculaire, différents mécanismes d'action ont été postulés, et l'effet agoniste aux récepteurs A1 de l'adénosine semble le plus prometteur. Ces études parlent en faveur d'un effet pharmacologique de la valériane en cas de troubles du sommeil, mais aucune preuve concrète d'un effet clinique objectif n'a pu être fournie à ce jour selon les critères de la médecine basée sur les preuves.

En raison de la bonne sécurité des préparations de valériane, un essai thérapeutique peut être recommandé. Toutefois, les préparations devraient être prises

régulièrement pendant une période d'au moins deux semaines, les utilisations individuelles à la demande paraissant ne pas présenter d'effet immédiat, du moins avec les posologies admises aujourd'hui. En revanche et au contraire des benzodiazépines, la valériane convient selon le cas aussi pour un traitement prolongé.

Si aucune amélioration ne s'est produite après deux semaines de prise régulière d'un extrait de valériane ou d'un produit phytopharmaceutique combiné, le patient devrait consulter un médecin. ■

Cet article a été rédigé sur mandat de la CMPS par Chantal Schlatter, pharmacienne, Bâle

Nous remercions le Prof. Ueli Honegger, Wohlen b. Bern, pour la relecture du manuscrit.

Adresse de correspondance

Commission des médicaments des pharmaciens suisses
CMPS
Case postale 5247
3001 Berne
Tél. 044 994 75 63
Fax 044 994 75 64
E-mail: mail@aka.ch

Littérature

- [1] Unger M. Pflanzliche Sedativa. *Pharm Unserer Zeit* 2007; 36: 206–12.
- [2] Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehlung W. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 1005–12.
- [3] Taibi DM, Landis CA, Petry H, Vitiello MV. A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 209–30.
- [4] Werneke U, Turner T, Priebe S. Complementary medicines in psychiatry: review of effectiveness and safety. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 109–21.
- [5] Wheatley D. Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 414–21.
- [6] Schellenberg R, Sauer S, Abourashed EA, Koetter U, Brattstrom A. The fixed combination of valerian and hops (Ze91019) acts via a central adenosine mechanism. *Planta Med* 2004; 70: 594–7.
- [7] Gooneratne NS. Complementary and alternative medicine for sleep disturbances in older adults. *Clin Geriatr Med* 2008; 24: 121–38, viii.
- [8] Leathwood PD, Chauffard F. Quantifying the effects of mild sedatives. *J Psychiatr Res* 1982; 17: 115–22.
- [9] Balderer G, Borbely AA. Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacology (Berl)* 1985; 87: 406–9.

- [10] Leathwood PD, Chauffard F. Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man. *Planta Med* 1985; 144–8.
- [11] Schulz H, Stolz C, Muller J. The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 147–51.
- [12] Rodenbeck A, Simen S, Cohrs S, et al. Veränderte Schlafstadienstruktur als Hinweis auf die GABAerge Wirkung eines Baldrian-Hopfen-Präparates bei Patienten mit psychophysiologischer Insomnie. *Somnologie* 1998; 2: 26–31.
- [13] Donath F, Quispe S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze I, Roots I. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 47–53.
- [14] Poyares DR, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S. Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 539–45.
- [15] Ziegler G, Ploch M, Miettinen-Baumann A, Collet W. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia—a randomized, double-blind, comparative clinical study. *Eur J Med Res* 2002; 7: 480–6.
- [16] Diaper A, Hindmarch I. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of two doses of a valerian preparation on the sleep, cognitive and psychomotor function of sleep-disturbed older adults. *Phytother Res* 2004; 18: 831–6.
- [17] Vonderheid-Guth B, Todorova A, Brattström A, Dimpfel W. Pharmacodynamic effects of valerian and hops extract combination (Ze 91019) on the quantitative-topographical EEG in healthy volunteers. *Eur J Med Res* 2000; 5: 139–44.
- [18] Notter D, Brattström A, Morandell D, Polasek W. Wirksamkeit und Sicherheit eines Baldrian-Hopfen-Kombinationspräparates bei verschiedenen Schlafstörungen. Eine Therapiebeobachtung. *Phytotherapie* 2003; 3: 2–5.